**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE QUÍMICA**

Programa de Pós-Graduação em Química

**Benzo[5]radialenos como
precursores de fluorenos e
benzo[b]fluorenos**

ANDREAS ALBERT VON RICHTHOFEN

Versão corrigida da tese

São Paulo

Data do Depósito na SPG:

24/04/2015

ANDREAS ALBERT VON RICHTHOFEN

**Benzo[5]radialenos como precursores de
fluorenos e benzo[b]fluorenos**

*Tese apresentada ao Instituto de
Química da Universidade de São Paulo
para obtenção do Título de Doutor em
Química*

Orientador: Claudio Di Vitta

São Paulo

2015

Aos meus pais Manfred Albert e Marísia von Richthofen, in memoriam.

Agradecimentos

Agradeço, em primeiro lugar, ao professor Claudio Di Vitta, que abriu as portas de seu laboratório desde 2005/2006, e, incansavelmente, acreditou no meu trabalho, mesmo quando as perspectivas não eram boas. Boa parte do que sei de química hoje aprendi em seu laboratório, o que faz desta tese, talvez, a melhor maneira de honrar este privilégio.

À professora Liliana Marzorati, companheira de discussões e também de bancada, uma das pessoas mais otimistas que conheci na vida, expert da arte do ensino, que muito contribuiu para meu trabalho e formação.

Ao professor Massuo Jorge Kato, com quem trabalhei por 1,5 monitorias, e que, junto à Dra. Lydia Yamaguchi, me auxiliou com diversos experimentos de espectrometria de massas.

Ao professor Lucas Colucci Ducati, por todos os cálculos que foram realizados, aprofundando nosso entendimento.

Aos professores: Sérgio Funari, Olivato, Hans, Vera, Jonas, Willi, Erick, Comasseto, Alcindo, Antonia Tavares, Iolanda Cuccovia, Peter Tiedemann, Carlota, Cristina Northfleet, Pedro Farah, Lique, Atualpa, Gutz, Lúcio Agnes e Breno.

Aos profissionais da Central Analítica, que tanto ajudaram nas análises de RMN: Márcio Nardelli, sempre conseguindo manter o 200 vivo (a pós-graduação agradece), Janaína (quantas irradiações seletivas, 2D's, carbonos de um feriado), Denise (que, de favor, analisou a molécula mais importante da

minha tese) e Márcio Santos (que nem está mais na central, mas sempre ajudava a operar e arrumar o 300). E aos que contribuíram para as análises elementares, Luzia Narimatsu e Vânia.

Aos funcionários do IQ de hoje e ontem: Patrícia e David (quantos reagentes, solventes, etc!?), Sandra, Nilza, Reginaldo, Milton, Cibeles, Emiliano, Nildi, Joca, Tom, Mirian, Laerte, Marco Antônio, Pedro, Jaílton, Chiquinho, Karina, Seu Antônio e muitos outros que tocam aquele instituto pra frente dia a dia.

Ao meu tio Miguel Abdalla Netto e vó Lourdes Magnani Abdalla, por todo auxílio que me deram ao longo de tantos anos.

Aos amigos: Gilberto, companheiro de graduação e pós, que praticamente viu nascer, dentro de balões e funis de extração, a tese que se segue. Moxilão, sujeito que honra o apelido que tem e com quem dividi tantas experiências e ideias boas. Rapha e Mário, que nem no Brasil estão mais, mas que são amigos que fiz e admiro. Derisvaldo, companheiro de violão, último aluno da Blanka e com quem dividi bancada, ombro a ombro, por muitos anos. Cássio, grande companheiro de graduação e USP em geral. Laís, que esteve comigo durante boa parte deste trabalho e testemunhou eventos interessantes no laboratório. Menudo e Suzana, com quem tive mais contato na graduação, mas nem por isso foram menores as experiências. José Eduardo, que me ensinou as primeiras técnicas de laboratório.

É difícil expressar gratidão adequadamente, quando o trabalho a seguir é consequência de uma estadia de 9 anos no IQ-USP. Ao longo desse tempo, foram tantas as pessoas que conheci, que inevitavelmente alguém não será lembrado, ou não será devidamente agradecido. Então, aqui vai pelo menos

uma tentativa de menção a estas pessoas que muito enriqueceram minha jornada científica.

Aos amigos do IQ de hoje e ontem: Marcelo, pelos cálculos e toda ajuda; viagens da RASBQ: Gabi, Ricardo Curilazzo e Eloisa; monitoria: Rodrigo e Harold; Lab do Di Vitta / Liliana: Bolo, Carol, Fabinho, Thaís, Patrícia, Giovana, Edu, Pedro, Juliana, Douglas, Brunos 1 e 2, Rebeca, Janaína, Thiago, Dimitri; Lab do Massuo: Boteco, Anderson, Giovana, Marcílio, Erica; Lab do Olivato: Carlos, Adriana, Roberto, Alessandro, Elisângela, Daniel, Jéssica, Henrique; de pós em geral: Layara, Priscila, Liminha, Nathana, Panda, Bárbara, Rafael, Íris, Ramon, Gian, Ana Laura e quem mais deveria estar nesta lista, mas me falha a memória.

Ao CNPq pela bolsa concedida.

A razão, só a possui quem está disposto a pagar-lhe o preço da própria escravidão.

(Sócrates em A república)

Resumo

Neste trabalho demonstramos a preparação de fluorenos e benzo[b]fluorenos por uma nova rota sintética, baseada na reação de Diels-Alder de derivados benzo[5]radialênicos. Para a preparação destes últimos investigamos diversas estratégias, partindo de *p*-benzoquinona e três dienos: 1,1-dimetoxiciclopentadieno, 6,6-dimetilfulveno e 6-acetoxifulveno. A partir de cada fulveno obtivemos um benzo[5]radialeno diferente, sendo que o derivado dimetilado se mostrou inerte como dieno em cicloadições. O benzo[5]radialeno derivado do 6-acetoxifulveno, reagiu com diversos dienófilos tais como *p*-benzoquinona, 2,3-dicloro-*p*-benzoquinona, 1,4-naftoquinona, *N*-metilmaleimida, acetilenodicarboxilato de dimetila, acrilato de metila, etc. Notamos uma alta quimiosseletividade entre os sistemas diênicos, pois obtivemos apenas adutos *trans*. Com alguns dienófilos observamos a formação de compostos aromatizados (formados pela eliminação de ácido acético que, para os casos pertinentes, foi regiosseletiva). Com dienófilos como acrilato de metila ou sulfinil-naftoquinonas, alta regiosseletividade foi observada. Tentamos explorar tais seletividades para a preparação de análogos da eucapsitriona. Os adutos de Diels-Alder obtidos constituem exemplos de derivados fluorênicos e benzo[b]fluorênicos que, ultimamente, têm recebido grande atenção tanto por aspectos estruturais como por apresentarem propriedades biológicas importantes.

Palavras-chave: benzo[5]radialeno; fluoreno; benzofluoreno; Diels-Alder; radialenos.

Abstract

In this work we demonstrated the preparation of fluorenes and benzo[b]fluorenes by a new synthetic route, based on the Diels-Alder reaction of benzo[5]radialenes derivatives. For the preparation of the last we investigated several strategies starting from *p*-benzoquinone and three dienes: 1,1-dimethoxycyclopentadiene, 6,6-dimethylfulvene and 6-acetoxyfulvene. From each fulvene we obtained a different benzo[5]radialene, but the dimethylated one showed no reactivity in cycloadditions. The benzo[5]radialene prepared from 6-acetoxyfulvene reacted with several dienophiles such as *p*-benzoquinone, 2,3-dichloro-*p*-benzoquinone, 1,4-naphtoquinone, *N*-methylmaleimide, dimethyl acetylenedicarboxylate, methyl acrylate, etc. We noted a high quimiosselectivity between the dienic sub units since only *trans* adducts were obtained. With some dienophiles we observed the formation of aromatized compounds (formed by acetic acid elimination which, for suitable cases, was regiosselective). With dienophiles such as methyl acrylate or sulfinyl-naphtoquinones high regiosselectivity was observed. We tried to explore such selectivities to prepare eucapsitrione analogues. These Diels-Alder adducts are examples of fluorenic and benzo[b]fluorenic derivatives, compounds that have gained considerable attention due to structural and biological aspects.

Keywords: benzo[5]radialene; fluorene; benzofluorene; Diels-Alder; radialenes.

Lista de siglas, abreviaturas, símbolos

APTS: ácido para-toluenossulfônico

CAN: cerium ammonium nitrate

CCD: cromatografia em camada delgada

Cp: ciclopentadienila

col.: colaborador

d: duplete

dba: dibenzylideneacetone

DBU: 1,8-diazabicycloundec-7-ene

DDQ: dicyano-dichloro-benzoquinone

DCE: dicloroetano

dd: duplo duplete

DIEA: *N,N*-diisopropiletilamina

DIBAL-H: diisobutylaluminium hydride

DMDO: dimethyldioxirane

DMF: dimetilformamida

DMP: Dess-Martin periodinane

DMSO: dimetilsulfóxido

dt: duplo tripleto

HMBC: heteronuclear multiple bond correlation

HMPA: hexametilfosforoamida

HRMS: high resolution mass spectrometry

IBX: 2-iodoxybenzoic acid

J: constante de acoplamento

LDA: lithium diisopropylamide

LTMP: lithium tetramethylpiperidide

m: multiplete

mmHg: milímetros de mercúrio

MOM: metoximetila

NBS: *N*-bromosuccinimide

NIS: *N*-iodosuccinimide

NMO: *N*-methyldmorpholine-*N*-oxide

nOe: nuclear Overhauser effect

PMB: *para*-metoxibenzila

ppm: partes por milhão

q: quarteto

rf: retention factor

RMN: ressonância magnética nuclear

s: simpleto

S_EAr: substituição eletrofílica aromática

sl: simpleto largo

t: tripleto

t.a.: temperatura ambiente

TASF: tris(dimethylamino)sulfonium difluorotrimethylsilicate

TBAHS: tetrabutylammonium hydrogen sulfate

TBAF: tetrabutylammonium fluoride

TBS: *terc*-butyldimethylsilila

TEA: trietilamina

TES: triethylsilila

TFAA: trifluoroacetic anhydride

THF: tetra-hidrofurano

TIPS: triisopropylsilila

TMOF: trimethyl orthoformate

TMS: tetramethylsilano

TMSCl: trimethylsilyl chloride

TPAP: tetrapropylammonium perruthenate

UV: ultravioleta

δ: deslocamento químico

Sumário

Capítulo 1: Introdução.....	13
1.1) Fluorenos e benzofluorenos.....	13
1.2) Produtos naturais fluorênicos ou benzofluorênicos.....	16
1.3) Coartem® e Lumefantrina.....	25
1.4) Estratégias sintéticas.....	26
Capítulo 2: Objetivos.....	67
Capítulo 3: Resultados e Discussão.....	69
3.1) 6,6-dimetilfulveno.....	69
3.2) 1,1-dimetoxiciclopentadieno.....	91
3.3) 6-acetoxifulveno.....	107
Capítulo 4: Conclusão.....	135
Capítulo 5: Materiais e métodos.....	138
5.1) 6,6-dimetilfulveno.....	139
5.2) 1,1-dimetoxiciclopentadieno.....	166
5.3) 6-acetoxifulveno.....	194
Referências.....	227
Anexos.....	238

Capítulo 1: Introdução

1.1) Fluoreno e benzofluorenos

O fluoreno, um composto aromático tricíclico cuja fórmula estrutural (**1.1.1**) está representada no Esquema 1, foi isolado, pela primeira vez, por Marcellin Berthelot^[1] em 1867, a partir do carvão mineral. Berthelot percebeu tratar-se de um novo composto, pois o diferenciou de todos os hidrocarbonetos até então conhecidos através de análises físicas e elementares, determinando também a fórmula mínima ($C_{13}H_{10}$). Sua intensa fluorescência roxa logo foi notada, dando origem ao seu nome. Nos anos seguintes, Barbier^[2] melhorou o método de isolamento de Berthelot, permitindo a obtenção de maiores quantidades de fluoreno. Paralelamente, as pesquisas com o fenantreno^[3] (descoberto em 1872) avançaram, sendo que alguns dos seus produtos de reação eram a fluorenona (**1.1.2**; Figura 1) e o bifenilo (**1.1.3**; Figura 1). Fittig observou que, destilando-se a fluorenona, na presença de pó de zinco, um composto idêntico ao isolado por Berthelot era formado.^[4] Isto levou Barbier a definir o fluoreno como: *“biphenyl in which two atoms of hydrogen are replaced by an equal volume of methylene”*. Nos anos subsequentes, outros estudos foram efetuados, levando à atual estrutura **1.1.1**.

Esquema 1: Reações importantes na determinação estrutural do Fluoreno (1.1.1)

Quando mais um anel benzênico está fundido ao sistema fluorênico, temos os chamados benzofluorenos (Figura 1). Existem três possíveis benzofluorenos isoméricos que são distinguidos pelas letras [a], [b] e [c].

O benzo[a]fluoreno foi o primeiro isômero a ser descrito, tendo sido obtido, em 1894, por Graebe e col.,^[5] a partir da degradação do criseno (analogamente ao caso do fluoreno e fenantreno). Já o benzo[b]fluoreno, descrito pela primeira vez em 1910, por Thiele e col.,^[6] foi preparado a partir da condensação da indanona com *orto*-ftalaldeído. Os isômeros [a] e [b] também foram obtidos a partir do carvão mineral por Kruber e col.^[7] O isômero [c] foi preparado somente em 1949, por Deno e col.^[8] e por Reggel e col.^[9] Os isômeros [a] e [b] têm altos pontos de fusão (186 e 214 °C,^[10] respectivamente) e semelhantes espectros de absorção na região do ultravioleta (UV). Já o isômero [c] apresenta ponto de fusão mais baixo (127 °C) e curva de absorção no UV diferenciada.

Figura 1: Estrutura dos benzofluorenos

Atribui-se esta diferença ao tipo de conectividade entre os átomos presentes nestas moléculas, sendo que nos compostos [a] e [b] tem-se uma ligação do anel benzênico à posição 2 do anel naftalênico, enquanto que, no isômero [c], esta ligação se faz na posição 1. As curvas de absorção no UV parecem reforçar esta hipótese, visto que, nos compostos [a] e [b], ela é similar à curva do 2-fenilnaftaleno (absorção intensa em 260 nm), enquanto que para o isômero [c] há um mínimo de absorção neste comprimento de onda, analogamente ao 1-fenilnaftaleno.^[11]

Até meados do século XX, o conhecimento sobre este tipo de molécula avançou lenta e gradualmente sendo que a maior parte dos derivados conhecidos até então foram preparados a partir dos derivados obtidos de fontes naturais.^[12] Além disso, os trabalhos consistiam apenas em exemplos pontuais,^[13] de pura curiosidade acadêmica ou sem muita praticidade sintética. Com o passar do tempo, foram sendo descobertos produtos naturais compostos pelo esqueleto carbônico tricíclico 6-5-6 ou tetracíclico 6-5-6-6, nos mais diversos estados de oxidação e padrões de funcionalização

1.2) Produtos naturais contendo o núcleo fluorênico ou benzofluorênico

1.2.1) Kinamicinas

Em 1971, Omura e col.^[14] reportaram o isolamento, a partir de uma cultura de *Streptomyces murayamaensis*, de certos compostos com propriedades antibióticas e antineoplásicas. Esta classe de compostos (**1.1.4**), diferentes entre si, apenas no grau de acetilação das hidroxilas, foi nomeada de kinamicina, sendo que, muitos deles possuem atividades antibiótica e, alguns, antitumoral.^[15] A estrutura **1.1.5** (Figura 2) foi inicialmente proposta, embora algumas idiossincrasias nos espectros de ¹³C-RMN e infravermelho^[16] tenham sido observadas. Estudos de comparação entre cianocarbazóis e diazofluorenos sintéticos^[17] e, finalmente, as sínteses totais de algumas kinamicinas,^[18] mostraram que a atribuição estrutural inicial estava equivocada e que a estrutura correta é a diazobenzo[b]fluorênica **1.1.4** (Figura 2).

1.1.4

Kinamicina A ($R_1=H$; $R_2=R_3=R_4=Ac$)
 Kinamicina B ($R_1=R_3=R_4=H$; $R_2=Ac$)
 Kinamicina C ($R_1=R_3=R_4=Ac$; $R_2=H$)
 Kinamicina D ($R_1=R_3=Ac$; $R_2=R_4=H$)
 Kinamicina E ($R_1=Ac$; $R_2=R_3=R_4=H$)
 Kinamicina F ($R_1=R_2=R_3=R_4=H$)
 Kinamicina J ($R_1=R_2=R_3=R_4=Ac$)

1.1.5 **1.1.6**

Prekinamicina

Figura 2: Kinamicinas e Prekinamicina

Ao longo dos estudos para a determinação estrutural destes produtos naturais, também foram identificados, em culturas de *Streptomyces*, outros compostos com estruturas similares, tais como a prekinamicina (**1.1.6**), um suposto precursor biossintético das kinamicinas, e outros, também com núcleos benzo[b]fluorênicos^[19] (Figura 3).

Figura 3: produtos naturais benzo[b]fluorênicos presentes em culturas de *Streptomyces murayamaensis*

1.2.2) Lomaivitinas

Isoladas em 2001,^[20] na bactéria *Salinispora pacifica*, as lomaivitinas (Figura 4) possuem uma estrutura dimérica, cujos “monômeros” são núcleos benzo[b]fluorênicos similares às kinamicinas. Sua potente atividade contra uma vasta linhagem de células tumorais e bactérias Gram-positivas atraiu a atenção para sua preparação e biossíntese,^[21] mas a complexa estrutura dimérica faz de sua síntese um desafio monumental. Ainda assim, foi reportada por Herzon e col.^[22] a preparação da aglicona da lomaivitina.

Figura 4: Lomaiviticinas

1.2.3) Alcalóides de plantas do gênero *Veratrum*

A veratramina e a veratvirina (Figura 5) são dois dos inúmeros alcalóides encontrados em plantas do gênero *Veratrum*, que contêm subunidades benzo[a]fluorênicas. Estes alcalóides apresentam diversas atividades biológicas que foram objeto de estudos recentes.^[23]

Figura 5: alcalóides encontrados em plantas do gênero *Veratrum*

1.2.4) Fluostatinas

Em 1998,^[24] foi reportado o isolamento e identificação estrutural de produtos naturais benzo[a]fluorenônicos, as fluostatinas (Figura 6), a partir de extratos de *Streptomyces* linhagem Acta 1383. Com atividade antitumoral moderada contra carcinoma gástrico, hepatocelular e de mama,^[25] a fluostatina C foi sintetizada recentemente por Danishefsky,^[26] e Metha^[27] preparou a 6-deoxifluostatina C.

Figura 6: Fluostatinas

1.2.5) Taiwaniaquinóis

Em 1995, Cheng e col.^[28] reportaram o isolamento e identificação dos primeiros produtos naturais com o esqueleto tetra-hidrofluorênico, os taiwaniaquinóis (Figura 7), derivados da planta *Taiwania cryptomerioides*. Pouco tempo depois, moléculas similares foram encontradas em outras espécies, tais como a *Salvia Dicroantha* e a *Thuja standishii*.^[29] Embora o perfil de atividade biológica destas moléculas ainda seja pouco conhecido, estudos preliminares mostraram que a taiwaniaquinona D possui atividade citotóxica.^[30] O potencial medicinal, aliado à desafiadora e inédita estrutura destes compostos, foi responsável por um rápido surgimento de diversos trabalhos sobre sua síntese.^[31]

Figura 7: Taiwaniaquinóis e congêneres

1.2.6) Selaginpulvilina

Identificadas por pesquisas sobre a medicina tradicional chinesa, as selaginpulvilinas^[32] (Figura 8) são compostos naturais constituídos por um exótico núcleo fluorênico duplamente fenilado na posição 9. Obtidas recentemente de extratos da planta *Selaginella pulvinata*, mostraram potente atividade inibitória da enzima fosfodiesterase-4, atividade esta que pode ser empregada no tratamento de asma e doença pulmonar obstrutiva crônica.

Figura 8: Selanginpulvilinas

1.2.7) Pepluanos

Outro exemplo é o grupo dos pepluanos (Figura 9), identificados, pela primeira vez, em extratos da planta *Euphorbia Peplus*.^[33] A subunidade fluorênica saturada, contendo um anel de cinco membros fundido, constitui uma arquitetura essencialmente nova no mundo dos produtos naturais. Embora os pepluanos ainda tenham sido pouco estudados, a pepluanona mostrou um efeito anti-inflamatório comparável ao da dexametasona,^[34] evidenciando o potencial terapêutico desta classe de compostos.

Figura 9: exemplos da família dos pepluanos

1.2.8) Eucapsitriona

Obtida de culturas da cianobactéria *Eucapsis* sp,^[35] a eucapsitriona (Figura 10) é o primeiro produto natural com um esqueleto carbônico indeno-antracênico e apresenta atividade contra *Mycobacterium tuberculosis*. Além deste potencial terapêutico, sua estrutura pentacíclica inédita, faz da eucapsitriona um interessante alvo sintético.

Figura 10: Eucapsitriona

1.3) Coartem® e Lumefantrina

A lumefantrina (Figura 11) é um composto fluorênico artificial, atualmente utilizado em conjunto com o arteméter, no medicamento Coartem® (Novartis), representando um grande sucesso para o tratamento da malária, principalmente nos casos resistentes à cloroquina.^[36]

Lumefantrina

Arteméter

Figura 11: Princípios ativos do medicamento Coartem®

O descobrimento destes compostos e suas propriedades biológicas chamou a atenção da academia para estas estruturas, ao mesmo tempo que evidenciou a ausência ou escassez de métodos para sua preparação. A resultante foi um verdadeiro florescimento de estratégias sintéticas com este propósito, conforme veremos a seguir.

1.4) Estratégias para a síntese de fluorenos e benzofluorenos

Atualmente estão descritos diversos métodos para a preparação de sistemas fluorênicos e/ou benzofluorênicos. Foram publicados desde abordagens pouco seletivas e flexíveis, ainda que eficazes para a preparação de derivados pouco funcionalizados, até métodos modernos, suaves e sofisticados, úteis para a preparação de produtos naturais complexos, com grupos funcionais bastante sensíveis.

Na revisão literária a seguir, desejamos exemplificar, ainda que sem exaurir, as principais estratégias para acessar as estruturas fluorênicas em questão. Para compilar esta pletora de métodos de uma maneira minimamente didática, agrupamo-los pela lógica retrossintética que os regem, ou seja, pelas ligações químicas que são construídas nas etapas-chave dos processos.

1.4.1) Construção do anel de 5 membros

A primeira estratégia sintética que discutiremos trata da construção do anel de cinco membros a partir de precursores com os anéis de seis membros já estabelecidos. Dentro desta lógica existem duas variantes, quais sejam: A) o estabelecimento da ponte (carbono 9), seguida da ligação entre os anéis de 6 membros (Esquema 2); B) formação da ligação entre os anéis de 6 membros seguido do fechamento do anel ciclopentânico pelo carbono 9 (Esquema 10).

1.4.1.A) Formação da ponte seguida da formação da ligação

bifenílica

Esquema 2

1.4.1.A.a) Alquilação / Friedel-Crafts

A alquilação de eletrófilos apropriados pode ser empregada para o estabelecimento de uma ponte metilênica entre os anéis aromáticos conforme exemplificado por Harvey e col.^[37] (Esquema 3), que prepararam o benzo[a]- e o benzo[c]fluoreno, começando pela alquilação da enamina **1.4.1**, com 1-(bromometil)- e o 2-(bromometil)naftaleno (**1.4.2** e **1.4.3**), respectivamente. O intermediário alquilado foi ciclizado por uma S_EAr intramolecular, promovida por ácido e, em seguida, des-hidrogenado pelo tratamento com DDQ, levando aos benzofluorenos em questão. É digno de nota que os autores observaram grande regiosseletividade na etapa da ciclização, visto que não foram detectados outros produtos de ciclização.

Esquema 3: método desenvolvido por Harvey e col.

1.4.1.A.b) Acilação / Reação de Pschorr

O primeiro relato de uso de sais de diazônio visando a construção de ligações bifenílicas é de 1896^[38] e, embora esta reação tenha sido bastante utilizada e estudada, seu mecanismo ainda é bastante controverso. Nomeada conforme seu descobridor, a reação de Pschorr foi inicialmente empregada para a preparação de sistemas fenantrênicos,^[39] mas, recentemente, se mostrou também bastante útil para a construção de moléculas benzo[b]fluorênicas.

Esquema 4: síntese desenvolvida por Jebaratnam e col.

Segundo Jebaratnam e col.,^[40] benzo[b]fluorenonas podem ser preparadas utilizando a reação supracitada para forjar a ligação bifenílica (Esquema 4). Iniciando pelo intercâmbio metal - halogênio no precursor **1.4.4**, pelo emprego de t-BuLi, e em seguida adicionando o eletrófilo **1.4.5**, os autores obtiveram o intermediário **1.4.6**. Neste, o nitrogênio foi desacetilado e, o grupo diazo foi estabelecido pelo tratamento com nitrito de isoamila. A adição de hidroquinona promoveu a reação de Pschorr, rendendo a benzofluorenona **1.4.7**.

1.4.1.A.c) Acilação de Friedel-Crafts / Acoplamento catalisado por Pd

Outra variante bem sucedida da estratégia 1.4.1.A foi reportada por Jones e col.,^[41] que estabeleceram a ponte por uma acilação de Friedel-Crafts e, em seguida, promoveram a ciclização por um acoplamento intramolecular catalisado por paládio (Esquema 5). No primeiro caso, o tratamento de uma mistura de ácido *orto*-iodobenzóico (**1.4.8**) e 1,4-dimetoxibenzeno (**1.4.9**) com ácido e anidrido trifluoroacético, levou à benzofenona **1.4.10**. Em seguida, foi realizada a ciclização pelo acoplamento intramolecular catalisado pelo paládio. No segundo exemplo há, inicialmente, a formação do éster oriundo da reação do cloreto de ácido com a hidroxila fenólica e este substrato sofre um rearranjo de Fries, levando ao intermediário **1.4.11**. A hidroxila é então metilada e, em seguida, é realizado o acoplamento de maneira análoga ao caso de **1.4.10**.

Esquema 5: método desenvolvido por Jones e col.

1.4.1.A.d) Condensação aldólica / Acoplamento catalisado por Pd

Utilizando o mesmo tipo de reação para a formação da ligação bifenílica, Estévez e col.^[42] desenvolveram uma outra maneira de acessar os precursores adequados (Esquema 6), partindo da condensação da tetralona **1.4.12** com o benzaldeído **1.4.13**. Após isomerização da ligação dupla C-C e tautomerização, o composto aromático **1.4.14** foi obtido. Este foi então oxidado pelo sal de Fremy, reduzido e metilado. O tratamento com Pd(OAc)_2 , PPh_3 e NaHCO_3 promoveu o fechamento do anel levando a benzo[b]fluorenona **1.4.15**.

Esquema 6: síntese desenvolvida por Estévez e col.

1.4.1.A.e) Acilação de Friedel Crafts / reação de Nazarov

A reação de Nazarov é uma ciclização eletrocíclica (Esquema 7), promovida por ácidos, que substratos do tipo dialquilideno-cetonas (**1.4.17**) e dialquilideno-álcoois (**1.4.18**) sofrem.^[43] Muito útil para a síntese de anéis de 5 membros, esta reação também já foi empregada para a preparação de fluorenos e benzofluorenos.

Esquema 7: Reação de Nazarov e a aplicação na síntese de uma benzo[a]fluorenona

Um dos primeiros exemplos desta aplicação foi reportado por Gross e col.^[44] que sintetizaram uma benzo[a]fluorenona, conforme explicitado no Esquema 7. Inicialmente, os autores efetuaram a acilação de Friedel-Crafts do 1-metoxinaftaleno com o cloreto de toluíla, obtendo o intermediário **1.4.18**. Após alguma investigação, conseguiram promover a reação de Nazarov almejada empregando misturas de NaCl e $AlCl_3$, embora também tenha ocorrido a clivagem do éter aril metílico, levando à benzo[a]fluorenona **1.4.19**. Neste caso, os autores obtiveram rendimentos baixos, mas, desde então, a reação de Nazarov foi muito estudada,^[45] o que resultou no aperfeiçoamento dos métodos para sua realização, tendo a mesma sido aplicada com sucesso em substratos bastante complexos, conforme veremos mais adiante.

1.4.1.A.f) Sínteses totais selecionadas

Os exemplos anteriormente mostrados constituem métodos para a síntese de benzofluorenos diversos, dentro da estratégia A (formação da ponte / estabelecimento da ligação bifenílica). Como estas aproximações não foram orientadas para um alvo sintético específico, elas podem sofrer de limitações quando aplicadas à preparação de produtos naturais complexos. Ainda assim, nas sínteses totais mostradas a seguir, veremos que, apesar de adaptações em maior ou menor grau terem sido necessárias, o cerne da estratégia se manteve.

A kinamicina F foi sintetizada por Herzon e col. (Esquema 8), conforme relato publicado em 2010.^[18c] Os autores trataram **1.4.20** com TASF (Et) (um doador de fluoreto anidro) produzindo o enolato vinílico que reagiu com a naftoquinona **1.4.21**, levando, após a eliminação de metanol, ao composto **1.4.22**. Na sequência, um acoplamento promovido por paládio deu origem ao anel de cinco membros, resultando no benzo[b]fluoreno **1.4.23**. Após o estabelecimento da função diazo, oxidação do carbono alfa carbonílico, redução da carbonila e desproteção global, obteve-se a kinamicina F.

Esquema 8: síntese da kinamicina F desenvolvida por Herzon e col.

A estratégia baseada na reação de Nazarov também foi bem sucedida para a síntese de diversos taiwaniaquinóis, conforme demonstrado por Trauner e col.^[46] Mostrada a seguir (Esquema 9), a sequência para a obtenção do taiwaniquinol B inicia-se pelo intercâmbio metal – halogênio no derivado **1.4.24**, seguido da adição do composto litiado ao grupo formila de **1.4.25**. O álcool obtido foi, então, oxidado com a periodinana de Dess – Martin, e **1.4.26** foi tratado com TMSOTf, resultando no produto ciclizado, na forma de silil enol éter, que foi hidrolisado, resultando em **1.4.27**. Por fim, a clivagem seletiva do éter aril metílico, oxidação do anel aromático à quinona e subsequente redução à hidroquinona, levou ao alvo sintético almejado.

Esquema 9: síntese do taiwaniaquinol B desenvolvida por Trauner e col.

1.4.1.B) Estabelecimento da ligação entre os anéis de 6 membros, seguido da formação da ponte (carbono 9)

Esta estratégia (Esquema 10) é representada por um número reduzido de exemplos e parece dever seu sucesso ao desenvolvimento e aperfeiçoamento das reações de acoplamento por paládio.^[47]

Esquema 10

1.4.1.B.a) Acoplamento catalisado por Pd / reações de metalação

Um exemplo interessante foi apresentado por Snieckus e col.^[48] (Esquema 11), iniciando por um acoplamento de Suzuki, para a construção da ligação bifenílica do intermediário **1.4.28**. Em seguida uma série de reações de litiação levaram ao estabelecimento da ponte.

Esquema 11: método desenvolvido por Snieckus e col.

Como a posição *orto* ao grupo carbamato também é ativa na reação de metalação, ela foi inicialmente protegida pela sililação, a qual foi efetuada com s-BuLi e TMSCl , resultando em **1.4.29**. Este foi, então, tratado com LDA , resultando em metalação do anel naftalênico, seguida de transferência da função carbamato (por reação com o carbono litiado), o que originou o carbono da ponte, na forma de amida. O fenol resultante foi metilado e o produto (**1.4.30**) foi tratado, novamente, com LDA , levando agora à desprotonação do anel benzílico, que reagiu de maneira intramolecular com o grupo amida, levando à benzo[b]fluorenona **1.4.31**. Por fim, o grupo protetor de silício foi removido pelo tratamento com ácido trifluoroacético.

1.4.1.B.b) Síntese de análogos das stealtinas, por Kamikawa e col.

Kamikawa e col.^[49] sintetizaram o análogo metilado da stealtina C (Esquema 12), partindo dos compostos aromáticos **1.4.32** e **1.4.33**. Empregando condições de Suzuki modificadas para a construção da ligação bifenílica, prepararam o intermediário **1.4.34**. Seguiu-se a oxidação do grupo formila com H_2O_2 , em meio básico, e preparação do cloreto de ácido. O tratamento do último, com TiCl_4 , rendeu **1.4.35**, produto de acilação de Friedel-Crafts intramolecular. A reação com cloridrato de benziloxima e base, seguido de oxidação com CAN, forneceu o composto **1.4.36**, o qual, após redução com Zn em AcOH, gerou **1.4.37**.

Esquema 12: síntese da metil-stealtina C (**1.4.37**) desenvolvida por Kamikawa e col.

1.4.1.B.c) Síntese de Hartwig e col. do taiwaniaquinol B e da taiwaniaquinona H.

A síntese total de alguns taiwaniquinóis, desenvolvida por Hartwig e col.^[50] (Esquema 13), a qual explora o potencial dos acoplamentos catalisados por paládio para estabelecer tanto a ligação entre os anéis de seis membros, como o centro estereogênico quaternário, ilustra bem a estratégia em questão. Iniciando pela alfa-arilação da cetona **1.4.38** (com a outra posição alfa-carbonílica protegida na forma de enamina), foi obtido o composto **1.4.39**. Em seguida, o grupo protetor foi removido pelo tratamento sequencial com HCl e NaOH aquosos, levando ao composto **1.4.40**. Este foi duplamente metilado pela reação com NaHMDS e MeI e tratado com iodeto de trimetilsulfônio e base, resultando o epóxido **1.4.41**. O tratamento do último, com ácidos de Lewis, desencadeou uma cascata de reações (isomerização do epóxido ao aldeído, S_EAr intramolecular e eliminação da hidroxila), levando, por fim, ao composto **1.4.42**. Este intermediário foi transformado tanto na taiwaniquinona H, como no taiwaniquinol B. Pela clivagem seletiva de um dos éteres aril metílicos e oxidação com oxigênio e salcomina obteve-se a taiwaniaquinona H. Para a síntese do taiwaniquinol B, **1.4.42** foi submetido à hidroboração / oxidação e o álcool foi oxidado com IBX, gerando o composto **1.4.43**. Após desproteção seletiva de um grupo OH, oxidação com CAN e redução com ditionito de sódio, os autores obtiveram o produto natural.

Esquema 13: síntese da taiwaniquinona H e do taiwaniquinol B, desenvolvida por Hartwig e col.

1.4.1.B.d) Síntese da kinamicina C, por Porco e col.

As duas primeiras sínteses totais das kinamicinas também figuram como exemplos da estratégia em discussão. O grupo de Porco, para a síntese da kinamicina C^[18a] (Esquema 14), começou construindo a ligação entre os anéis de seis membros, por um acoplamento de Stille, obtendo **1.4.44**. A carbonila foi reduzida e o epóxido aberto, o que resultou no composto **1.4.45**. Os grupos hidroxila secundários foram acetilados e o éter de silício clivado, revelando a hidroxila primária. Na sequência foi feita a oxidação, em duas etapas, ao ácido carboxílico correspondente, resultando no composto **1.4.46**. A acilação de Friedel-Crafts intramolecular foi promovida com anidrido trifluoroacético, em DCE, resultando no fechamento do anel de cinco membros e remoção de dois grupos protetores MOM, levando à benzo[b]fluorenona **1.4.47**. Após clivagem do grupo MOM residual, e oxidação com paládio sobre carvão e ar, obteve-se o composto **1.4.48**. Para a instituição da função diazo, o último foi tratado 1,2-bis(terc-butildimetilsilil)hidrazina; a hidrazona obtida foi oxidada com PhIF₂.

Esquema 14: síntese da kinamicina C desenvolvida por Porco e col.

1.4.1.B.e) Síntese da kinamicina C, por Nicolaou e col.

Nicolaou e col. também se valeram desta estratégia para a sua síntese total da kinamicina C^[18b] (Esquema 15). Começando por um acoplamento de Ulmann modificado (catalisado por paládio), os autores obtiveram o composto **1.4.49** que, quando exposto ao catalisador de Rovis e trietilamina, sofreu uma reação do tipo benzoínica, levando ao composto **1.4.50**. Após acetilação da hidroxila terciária, remoção da mesma com Sml_2 , isomerização da dupla ligação, e oxidação alílica, com SeO_2 , obtiveram o composto **1.4.51**. Os grupos TBS e

acetonídeo foram clivados com HF e as hidroxilas secundárias foram seletivamente acetiladas. Pela redução com paládio e hidrogênio foi clivado o éter benzílico, resultando no composto **1.4.52**. A hidroxila fenólica foi então protegida com TBSCl e a cetona transformada em hidrazona pelo tratamento com tosil-hidrazina. O tratamento com CAN, além de promover a esperada oxidação da subunidade dimetil-hidroquinônica, também desencadeou a formação da função diazo. Por fim, a remoção do grupo protetor TBS, que foi alcançada pelo tratamento com HCl aquoso, levou à kinamicina C.

Esquema 15: síntese da kinamicina C desenvolvida por Nicolaou e col.

1.4.2) Construção do anel de 6 membros

A segunda estratégia que discutiremos (Esquema 16) trata da construção do anel de 6 membros do sistema fluorênico, a partir de precursores com o anel de 5 membros já estabelecido, geralmente indanonas ou indenonas.

Esquema 16

1.4.2.a) Sequência de reações de Michael e Claisen

Um dos primeiros métodos desenvolvidos para a construção de benzo[b]fluorenonas^[51] (Esquema 17) consiste na reação da indenona com a lactona **1.4.52**. O t-BuOLi remove o próton em *alfa* à sulfona e o ânion formado reage com a indenona. O enolato formado nesta adição de Michael sofre, então, uma acilação intramolecular e, após eliminação de ácido benzenossulfínico e aromatização do sistema por dupla tautomerização, a benzo[b]fluorenona **1.4.54** é formada.

Esquema 17: método de Hazra e col.

1.4.2.b) Preparação de prekinamicina por Hauser e col.

O método anteriormente mencionado foi aplicado por Hauser e col.^[52] (Esquema 18) para a síntese da prekinamicina. Começando pelo rearranjo de Fries do composto **1.4.55**, seguido de metilação da hidroxila fenólica, formação e oxidação do silil enol éter, obteve-se a indenona **1.4.56**. A adição de Michael do ânion de **1.4.57**, seguida da captura do enolato recém-formado, conduziu ao derivado benzo[b]fluorenônico **1.4.58**. Os éteres metílicos foram clivados e a reação com hidrazina produziu a respectiva hidrazona que, após oxidação, rendeu a prekinamicina.

Esquema 18: síntese da prekinamicina desenvolvida por Hauser e col.

1.4.2.c) Condensação da indanona com *orto*-ftaladeído.

Um método antigo e simples (Esquema 19)^[6, 53] para a preparação de benzo[b]fluorenonas consiste na reação da indanona com *orto*-ftalaldeído em meio básico. Inicialmente, à temperatura ambiente, há uma condensação aldólica entre os dois compostos, produzindo **1.4.59**. O subsequente aquecimento do meio leva à desprotonação do último, resultando no fechamento do anel e rendendo o composto **1.4.60**.

Esquema 19: reação entre indanona e *orto*-ftalaldeído

1.4.2.d) Diânion de indanonas

Uma versão mais moderna do método anterior foi desenvolvida por Birman e col.^[54] (Esquema 20), baseado na formação do diânion da indanona. Observando o enolato da indanona, formado após a primeira desprotonação, reconhece-se uma subestrutura ciclopentadiênica, excepcionalmente estável na forma aniônica.^[55] Assim, a segunda desprotonação foi levada a cabo pelos autores, empregando excesso de LTMP. A reação deste diânion com ésteres do ácido *orto*-ftálico rendeu benzo[b]fluorenonas de maneira direta e eficiente. Empregando este método, os autores foram capazes de sintetizar a prekinamicina, em quatro etapas. A primeira etapa mostrou grande regioseletividade, justificada pela reação do ânion mais reativo (da posição beta-cetônica) com o grupo carbometoxila menos impedido, levando, após a segunda acilação e aromatização, por tautomerização, ao composto **1.4.61**. Em seguida, a hidrazona **1.4.62** foi preparada pela reação com mesil-hidrazina e os

ésteres metílicos foram clivados com tribrometo de boro. O tratamento com TEA, em acetona e exposto ao ar, promoveu a formação do grupo diazo e a oxidação da hidroquinona, produzindo a prekinamicina.

Esquema 20: síntese da prekinamicina, desenvolvida por Birman e col.

1.4.2.e) Diels – Alder de indenonas

Balci e col. descobriram e Shen e col. desenvolveram uma maneira direta de acesso a benzo[c]fluorenonas,^[56] via a sequência: Diels-Alder, extrusão de CO e des-hidrogenação (Esquema 21), simplesmente pelo aquecimento de indenonas, em DMF, a 130 °C. Notavelmente, não foi observada a formação de benzo[a]fluorenonas (exceto em um caso), implicando em uma alta regioseletividade na etapa de cicloadição. Estudando, inicialmente, apenas a autocondensação, os autores descobriram que grupos elétron-doadores (D), ligados ao anel aromático, facilitavam a reação, e o efeito oposto era observado quando grupos elétron-atratores (A) estavam ligados ao anel. Além

disso, empregando indenonas com densidade eletrônica complementar (Esquema 21), conseguiram efetuar a reação entre indenonas diferentes, obtendo resultados satisfatórios, em alguns casos (D=OMe / A=Br ou D=OMe / A=NO₂).

Esquema 21: aproximação às benzo[c]fluorenonas, desenvolvida por Shen e col.

1.4.2.f) Diels-Alder de indenonas com outros dienos, síntese da metil-kinamicina C

Kumamoto e col.^[57] também se valeram da reação de Diels-Alder de derivados da indenona (Esquema 22), mas usando-os apenas como dienófilos. Assim, a reação com dienos de Danishefsky^[58] do tipo **1.4.63**, produziu fluorenos (**1.4.64**) e benzo[b]fluorenos (**1.4.65**). Com o composto benzo[b]fluorênico em mãos, os autores conseguiram manipular as funcionalidades presentes para preparar a metil-kinamicina C (**1.4.66**), embora na forma racêmica.

Esquema 22: Reações de Diels-Alder estudadas por Kumamoto e col. para a síntese da metil-kinamicina C

1.4.2.g) Síntese da fluostatina C por Danishefsky e col.

Danishefsky e col.^[26, 59] se valeram de uma reação de Diels-Alder entre o vinil indeno **1.4.67** e o monoacetal da toluquinona **1.4.68**, catalisada por um ácido de Lewis quiral, para a construção do anel de seis membros, na síntese da fluostatina C (Esquema 23). Assim, a construção do esqueleto benzo[a]fluorênico **1.4.69** se deu, em bons rendimento e excesso enantiomérico. Em seguida, o centro estereogênico *alfa*-carbonílico foi

epimerizado, a carbonila reduzida e o álcool formado foi protegido, na forma de éter de silício. Após hidrólise da função acetal, foi obtido o composto **1.4.70**, que foi epoxidado com *t*-BuOOH e di-hidroxilado com OsO₄, levando a **1.4.71**. O álcool secundário foi oxidado e o tratamento com APTS promoveu, tanto a eliminação da hidroxila do carbono terciário, como a remoção do grupo protetor MOM, resultando em **1.4.72**. Oxidação da posição bezílica / alílica, com SeO₂, seguida da oxidação do sistema enônico pelo ar, em meio básico, e remoção do grupo protetor de silício, forneceu a fluostatina C.

Esquema 23: síntese da fluostatina C, desenvolvida por Danishefsky e col.

1.4.2.h) Síntese da 6-deoxifluostatina C, por Mehta e col.

Mehta e col.^[27] empregaram um par dieno / dienófilo inverso (Esquema 24) ao utilizado por Danishefsky, culminando na síntese de um análogo do produto natural, a 6-deoxifluostatina C. O composto **1.4.73** (Esquema 24) foi seletivamente reduzido com DIBAL-H e o álcool formado foi protegido como éter de silício, resultando em **1.4.74**. Em seguida, a reação com formaldeído, catalisada por DBU, seguida de pirólise em difenil éter, rendeu, por retro Diels-Alder, **1.4.75**. Este foi reduzido com DIBAL-H e o álcool primário foi oxidado com MnO₂, levando a **1.4.76**. O sistema diênico foi, então, construído pela transformação do aldeído em alceno, pela ação do reagente de Tebbe. A reação de Diels-Alder entre **1.4.77** e **1.4.78** foi promovida pelo calor e rendeu apenas dois produtos. Somente um regioisômero foi observado, oriundo da ligação do carbono metilênico do dieno ao carbono mais eletrofílico (beta) da indenona. Já a seletividade *endo/exo* e *pi*-facial do dieno, na cicloadição, se mostraram interdependentes, uma vez que, no arranjo *endo*, houve apenas reação pela face do dieno oposta ao epóxido, levando a **1.4.79**. No arranjo *exo*, a reação se deu pela mesma face do epóxido, resultando em **1.4.80**. O primeiro foi oxidado com MnO₂ e o segundo com DMP, resultando nas respectivas cetonas. Ambos compostos foram des-hidrogenados com DDQ e os grupos protetores de silício removidos com TBAF, produzindo a 6-deoxifluostatina C.

Esquema 24: síntese da 6-deoxyfluostatina C desenvolvida por Mehta e col.

1.4.3) Rearranjo de alenos, eninos, vinilidenociclopropanos

Na terceira estratégia que discutiremos, a construção de dois anéis (de 5 e 6 membros) foi realizada em apenas uma etapa. A partir de moléculas altamente insaturadas (alenos, alcinos, alcenos), há uma reorganização das ligações, em uma ou mais etapas, forjando o sistema benzofluorênico. Estas reações, dos mais diversos tipos, foram desencadeadas por variados agentes, tais como calor, ácidos de Lewis, catalisadores de paládio, etc.

1.4.3.A) Rearranjos térmicos

Desde a descoberta das reações de ciclização do tipo Bergman^[60] ou Myers-Saito,^[61] capazes de gerar intermediários biradicalares, e de alguns produtos naturais cuja atividade biológica se deve a este tipo de reatividade (Calicheamycina^[62] e Neocarsinostatina^[63]), muito se estudou a respeito deste tipo de ciclização. Visando entender os aspectos que regem a reatividade destes compostos, bem como investigar seu potencial terapêutico, muitos derivados foram preparados e avaliados. Ao longo destes estudos, reconheceu-se, também, este tipo de reação como uma ferramenta sintética, uma vez que, em substratos apropriados, diversas ligações podem ser construídas, em apenas uma etapa.

Bergman

Myers-Saito

Esquema 25: ciclizações de Bergman e Myers-Saito

1.4.3.A.a) Reação de Schmittel

Estudando a reação de ciclização em derivados do tipo **1.4.81** (Esquema 26), Schmittel e col. perceberam que estes sofriam, além da já conhecida ciclização de Myers-Saito (nos carbonos 1 e 6), levando aos derivados naftalênicos, um outro tipo de ciclização^[64] (posteriormente conhecida por ciclização de Schmittel), dependendo do substituinte terminal do alcino (X). Foi constatado que com substituintes diferentes de hidrogênio ocorria a ciclização entre os carbonos 2 e 6, resultando em derivados penta-anulados. Assim, para X = aril e Y = n-Bu, o benzofulveno **1.4.82** foi isolado e, no caso de X = aril e Y = aril, uma segunda ciclização intramolecular ocorreu, resultando nos compostos tetracíclicos **1.4.83** que, após rearranjo de hidrogênio, rendem os benzo[b]fluorenos do tipo **1.4.84**.

Esquema 26: ciclizações de Myers-Saito e Schmittel

Após estas descobertas iniciais, outros grupos passaram a explorar esta reação sob uma óptica preparativa. Um exemplo destes esforços foi descrito por Echavarren e col.,^[65] que empregaram esta reação para sintetizar benzo[b]fluorenos bastante funcionalizados (Esquema 27). O maior obstáculo foi a preparação dos alenos precursores, que foi contornado utilizando um elegante rearranjo sigmatrópico. Partindo do composto benzênico **1.4.85**, o primeiro alcino foi inserido por um acoplamento de Sonogashira, resultando em **1.4.86**. Em seguida, o ânion de **1.4.87** (preparado pelo tratamento com BuLi) foi adicionado à carbonila de **1.4.86**, levando ao álcool **1.4.88**. O tratamento deste, com clorodifenilfosfina, levou à substituição do átomo de cloro, no fósforo, pelo oxigênio da hidroxila, gerando um intermediário instável, que logo sofreu um

rearranjo sigmatrópico, produzindo o aleno **1.4.89**. O aquecimento deste promoveu a ciclização de Schmittel, rendendo o benzo[b]fluoreno **1.4.90**.

Esquema 27: aplicação, por Echavarren e col., da ciclização desenvolvida por Schmittel

1.4.3.A.b) Ciclização de Ueda

Outra variante deste tipo de ciclização biradicalar foi descoberta por Ueda e col.^[66] e estudada, extensivamente, por Saá e col.^[67] (Esquema 28). O aquecimento de **1.4.91** promove a ciclização, levando ao biradical **1.4.92**, que sofre uma segunda ciclização, resultando no aleno cíclico **1.4.93**. O rearranjo de hidrogênio leva à benzo[b]fluorenona **1.4.94** que é mais estável, pois apresenta conjugação estendida. Na presença de CH₃OD, houve incorporação de átomos de deutério em 95% do material, enquanto que, na presença de CD₃OH e tolueno d-8, não houve incorporação, sugerindo que a migração do hidrogênio segue por intermediários polares e não radicalares.^[68] Em estudos subsequentes foi observada, também, a formação de benzo[c]fluorenonas (**1.4.95**), cuja origem, segundo os autores, decorre de uma série de reações começando pela abertura eletrocíclica do aleno cíclico **1.4.93**, intermediariamente formado, resultando em **1.4.96**. A isomerização do [10]anuleno, seguido do fechamento eletrocíclico e rearranjo de hidrogênio resulta nas benzo[c]fluorenonas (**1.4.95**) em questão. Foi observado que, tanto a adição de bases ao meio reacional, como a presença de substituintes elétron-aceptores em R (Esquema 28), favorecem a formação do isômero [b], corroborando a hipótese levantada, pois, quanto mais rapidamente o hidrogênio 1 é removido, menor a chance de abertura eletrocíclica de **1.4.93** e, portanto, menor a proporção do isômero [c].

Esquema 28: estudos de Saá e col. sobre a ciclização de Ueda

Echavarren e col.^[69] estenderam o escopo desta ciclização para compostos do tipo **1.4.97** (Esquema 29). O aquecimento destes, tanto em solventes tais como diclorobenzeno ou tolueno, ou no estado sólido, promove a ciclização. Os produtos obtidos são a benzo[a]fluorenona **1.4.98** e a benzo[b]fluorenona **1.4.99** e, segundo os autores, a formação do isômero [a] se deveu a um

processo similar ao anterior, de abertura e fechamento eletrocíclico do aleno, intermediariamente formado.

Esquema 29: variante da ciclização de Ueda por Echavarren e col.

1.4.3.B) Reações catalisadas por paládio

Uma maneira alternativa de promover a reorganização destes sistemas insaturados é através de catalisadores apropriados. Recentemente, surgiram na literatura alguns trabalhos que reportam a preparação de sistemas benzofluorênicos, explorando reações catalisadas por paládio.^[70] Num exemplo desenvolvido por Wu e col.^[71] (Esquema 30), partindo de precursores do tipo **1.4.100** e **1.4.101**, foram obtidos benzo[a]fluorenos do tipo **1.4.102**, em uma etapa, pelo tratamento com acetato de paládio. O mecanismo proposto pelos autores começou com a inserção oxidativa do Pd(0) na ligação halogênio-arila de **1.4.101**, levando ao intermediário **1.4.103**. Este reage com **1.4.100**, pela carbo-metalacão intermolecular de sua tripla ligação, levando a **1.4.104**. Em

seguida uma carbo-metalacão intramolecular da tripla ligação, leva ao composto **1.4.105**. Após a coordenação do metal com o carbono alfa-carbonílico, seguido de eliminação redutiva, o paládio (0) é regenerado e o composto benzo[a]fluorênico **1.4.102** é obtido.

Esquema 30: preparação de benzo[a]fluorenos por Wu e col.

Ainda sobre reações catalisadas por paládio, um método para preparar benzo[b]fluorenonas foi desenvolvido por Guitian e col.^[72] baseado numa ciclotrimerização de alcinos, parcialmente intermolecular (Esquema 31). A reação de compostos do tipo **1.4.106** com paládio resultou, segundo os autores, em espécies do tipo **1.4.108**, que então reagiram com o benzino (gerado no meio a partir da reação de **1.4.107** com íons fluoreto), levando a benzo[b]fluorenonas do tipo **1.4.109**.

Esquema 31: ciclotrimerização de alcinos catalisada por paládio

1.4.3.C) Reações catiônicas em cascata

Há também métodos que exploram diversos tipo de catalisadores^[73] para promover sequências de reações que levam a sistemas benzofluorênicos. Wirth e col.^[74] descreveram um processo (Esquema 32) para a obtenção de benzo[b]fluorenos do tipo **1.4.110** baseado na reação de estilbenos do tipo **1.4.111** com cloreto de fenilselenila e ácidos de Lewis.

Esquema 32: método de Wirth e col. para a síntese de benzo[b]fluorenos

A ação conjunta do PhSeCl e do BF₃OMe₂ leva aos derivados bicíclicos do tipo **1.4.112**. Com a exposição prolongada ao catalisador ocorre uma substituição eletrofílica aromática e, com a saída do grupo hidroxila, há um rearranjo da estrutura seguido da eliminação de próton, levando ao composto **1.4.110**.

Um processo para a obtenção de benzo[a]fluorenóis (Esquema 33) foi desenvolvido por Zhang e col.^[75] no qual, tratando compostos do tipo **1.4.113** com ácidos, foram obtidas misturas de naftalenos do tipo **1.4.114** e benzo[a]fluorenóis do tipo **1.4.115**. Após avaliação de diversos ácidos, os autores observaram que os melhores rendimentos eram obtidos com o uso de Sc(OTf)₃ ou HOTf. A reação com o ácido de Lewis se completou em horas e resultou, majoritariamente, nos derivados naftalênicos. Já com o HOTf, a reação foi muito rápida (consumindo o material de partida em minutos) e, quando o tempo de reação foi estendido, houve a formação majoritária dos benzo[a]fluorenóis **1.4.115**.

Esquema 33: cascata catiônica desenvolvida por Zhang e col.

O mecanismo proposto pelos autores (Esquema 33) começa pela coordenação do ácido com o oxigênio carbonílico, seguido de reação com a tripla ligação C-C, levando a **1.4.116**. O cátion vinílico formado pode, então, reagir de duas maneiras: na primeira, ele é interceptado pelo átomo de oxigênio, formando um anel oxetânico (**1.4.117**), que se recombina levando aos derivados naftalênicos; na segunda, o cátion reage com o anel aromático, resultando em **1.4.118** que, após rearranjo, rende os benzo[a]fluorenóis do tipo **1.4.115**.

Outro método de síntese de benzo[a]fluorenóis (Esquema 34), baseado em reações catiônicas, foi desenvolvido por Peng e col.^[76] que, a partir de diinos do tipo **1.4.119**, produziram compostos do tipo **1.4.120**, pelo tratamento com

ácidos de Lewis e reagentes halogenantes. Após investigação de diversos ácidos de Lewis, agentes halogenantes e solventes, os autores observaram que os melhores resultados eram obtidos com AgBF_4 e NIS em CH_2Cl_2 . Segundo o mecanismo proposto pelos autores há, inicialmente, a reação do NIS com a tripla ligação C-C, formando o intermediário iodônio **1.4.121**, que reage com a outra tripla ligação C-C, levando ao cátion vinílico **1.4.122**. Este reage com o anel aromático por $\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$, resultando no benzo[a]fluoreno **1.4.123**, o qual, após a migração do grupo OH, leva ao produto final. O escopo da reação foi avaliado para diversos substituintes nos três anéis aromáticos, sendo observada grande tolerância a variações das demandas eletrônicas nestes (R, R' e R''), exceto para substituintes muito elétrons doadores em R ou R', os quais facilitam a reação do NIS com a tripla ligação indesejada.

Esquema 34: cascata catiônica por Peng e col.

Um rearranjo de vinilidenociclopropanos (**1.4.124**) a benzo[c]fluorenos do tipo **1.4.125** (Esquema 35), catalisado por ácido de Lewis, foi descoberto por Shi e col.^[77] De acordo com o mecanismo proposto pelos autores, há, inicialmente, a complexação do ácido com a dupla ligação C-C semicíclica do aleno, provocando a abertura do anel ciclopropânico e consequente formação do cátion alílico **1.4.126**. A reação deste com o anel aromático leva ao intermediário **14.127**; uma segunda S_EAr no outro anel benzênico forma o intermediário benzo[c]fluorênico **1.4.128**. Após protonação e isomerização da dupla ligação obtém-se o produto final.

Esquema 35: síntese de benzo[c]fluorenos reportada por Shi e col.

M. C. Escher

Only those who attempt the absurd will achieve the impossible

(M. C. Escher)

Capítulo 2: Objetivos

Na introdução desta tese mostramos que o descobrimento de diversos produtos naturais com subestruturas fluorênicas / benzo fluorênicas foi, pelo menos em parte, responsável pelo recente surgimento de diversos trabalhos sobre a síntese de fluorenos e benzo fluorenos. Neste contexto a reação de Diels-Alder já foi empregada com sucesso para a preparação de derivados benzo[a]fluorênicos: 1.4.2.g^[26] (pg 49) e 1.4.2.h^[27] (pg 51); fluorênicos e benzo[b]fluorênicos: 1.4.2.f^[57] (pg 48); benzo[c]fluorênicos: 1.4.2.e^[56] (pg 47). Assim planejamos um novo método, dentro da estratégia 1.4.2, conforme mostrado no esquema 36. Baseando-nos também na reação de Diels-Alder mas, empregando uma lógica inversa à de Kumamoto e col., almejávamos construir esqueletos fluorênicos e benzo[b]fluorênicos inéditos e com funcionalização diversificada.

Esquema 36: desconexão a se investigar

Embora esta reação de Diels-Alder possa levar aos produtos desejados de maneira bastante direta, um obstáculo importante a ser superado encontra-se na preparação de precursores do tipo **2.1.1**. Esta arquitetura molecular já foi teoricamente concebida, dentro de um panorama diferente, na pesquisa com [5]radialenos e radialenos.^[78] Ainda assim, não são empiricamente conhecidos

compostos deste tipo, que aqui nomeamos, genericamente, de benzo[5]radialenos. Desta maneira, este trabalho teve por objetivo investigar a síntese de derivados benzo[5]radialênicos e estudar suas reações de Diels-Alder, avaliando a possibilidade de servirem como precursores de fluorenos e benzo[b]fluorenos.

Para tanto, projetamos o esquema retrosintético mostrado no Esquema 37, partindo da *p*-benzoquinona e de dienos tais como 6,6-dimetilfulveno, 6-acetoxifulveno e 1,1-dimetoxiciclopentadieno.

Esquema 37: esquemas retrosintéticos inicialmente planejados

Capítulo 3: Resultados e Discussão

3.1) 6,6-dimetilfulveno

Iniciamos os estudos com o 6,6-dimetilfulveno (Esquema 38 / **3.1.1**), pois este é, dentre os três dienos propostos, o mais facilmente preparável. Além disso, sua reatividade perante a *p*-benzoquinona já foi extensivamente estudada^[79] e a aromatização dos adutos correspondentes já está descrita,^[80] poupando-nos o trabalho de desenvolvimento destas etapas. Assim, o composto **3.1.1** foi preparado de acordo com a literatura,^[81] pela condensação do ciclopentadieno com acetona em meio básico, seguida de destilação a vácuo.

Esquema 38: preparação do 6,6-dimetilfulveno

A cicloadição entre **3.1.1** e a *p*-benzoquinona (Esquema 39) resulta em variáveis conversões aos adutos *endo* (**3.1.2**) e *exo* (**3.1.3**), sendo que a taxa de conversão aumenta com a polaridade do solvente e atinge o máximo em água. Além disso, o uso de água, como solvente, permite certo controle sobre a proporção dos produtos: maiores concentrações formais^[82] resultam na formação preferencial do aduto *endo* (**3.1.2**) e baixas concentrações levam a misturas enriquecidas com o aduto *exo* (**3.1.3**). À primeira vista, pareceu-nos

vantajoso empregar concentrações maiores, em virtude dos menores tempos de reação requeridos.

Esquema 39: reação de Diels-Alder entre 6,6-dimetilfulveno e *p*-benzoquinona

Porém, **3.1.2**, majoritariamente formado nestas condições, é pouco estável, sofrendo facilmente reação de retro Diels-Alder, o que dificulta a purificação do produto e a etapa seguinte. Desta forma, utilizamos, corriqueiramente, concentrações formais menores de reagentes (ver 5.1.1), obtendo, majoritariamente, **3.1.3**, com o qual foi mais conveniente prosseguir.

A etapa seguinte (Esquema 40), foi efetuada conforme a literatura,^[80] pelo tratamento de **3.1.3** com metóxido de sódio e sulfato de dimetila. A base promove a dupla enolização de **3.1.3** (e de **3.1.2**), resultando, intermediariamente, na hidroquinona, que é metilada *in situ*, rendendo **3.1.4**. Nesta etapa, vale ressaltar que quantidades da hidroquinona mono-metilada **3.1.5** são também obtidas (ver 5.1.2), variando estas em função do modo de adição e da quantidade do agente alquilante.

Esquema 40: aromatização / alquilação do aduto **3.1.3**

Passamos, então, aos estudos de ozonólise das duplas ligações C=C (Esquema 41). O composto **3.1.4** possui duas destas ligações, além de um anel aromático, rico em elétrons, possivelmente também reativo frente ao ozônio,^[83] tornando a seletividade da transformação um grande desafio. Tentativas iniciais, em metanol, a $-72\text{ }^{\circ}\text{C}$, seguidas de *work-up* oxidativo, não foram bem sucedidas, levando a misturas complexas.

Esquema 41: estudos de ozonólise de **3.1.4**

Avaliamos então o emprego de uma mistura de acetona e água como solvente, conforme reportado na literatura.^[84] Utilizando baixas concentrações do aduto ($< 0,015\text{ mol/L}$) observamos o consumo total do material de partida e a formação de um único produto, em bom rendimento e elevada pureza. No espectro de ^1H -RMN deste produto notamos a presença de um duplete em 9,34 ppm, atribuído aos hidrogênio aldeídicos e a ausência de sinais

correspondentes a hidrogênios olefínicos, antes existentes no espectro da hidroquinona **3.1.4** (6,95 ppm / tripleto / 2H). Além disso a presença dos sinais dos hidrogênios metílicos (1,54 ppm / simpleto / 6H) mostrou que a ligação *pi*-exocíclica não foi atacada pelo ozônio, corroborando a estrutura atribuída (**3.1.6**). A clivagem exclusiva da ligação *pi*-endocíclica pelo ozônio pode ser entendida como consequência de dois fatores, quais sejam: o menor grau de substituição desta dupla ligação, favorecendo a aproximação dos reagentes e o alívio da tensão de anel quando do rompimento do anel norbornênico.

Estes procedimentos ozonolíticos^[85] com participação do solvente não requerem o tradicional *work-up* (oxidativo ou redutivo) empregado usualmente em reações de ozonólise, pois a água presente no meio atua como nucleófilo sobre o óxido de carbonila intermediariamente formado, impedindo a formação do ozoneto secundário (Esquema 42).

Esquema 42: mecanismo de participação da água na ozonólise

Embora a adição de bicarbonato de sódio à mistura reacional não esteja descrita no trabalho original, observou-se que seu emprego aumenta o rendimento de **3.1.6**. Variações na proporção de água na mistura (de 5 a 20%) não produziram efeitos significativos no rendimento da reação. O aumento da concentração de ozônio no fluxo de ar (2 mmol/h) também não produziu mudança significativa.

A conversão das funções aldeído de **3.1.6** em enol acetato (Esquema 43) foi realizada pela adaptação de métodos da literatura.^[86] O aquecimento de uma mistura de **3.1.6** e bases como K_2CO_3 e/ou NaOAc, em anidrido acético, levou ao consumo total do material de partida (por CCD) em algumas horas. Diversas concentrações de base e aldeído foram estudadas (Tabela 1) resultando, porém, em pequena variação no resultado. Em todos os experimentos foi observada a formação de um produto majoritário, mas, variações da temperatura da mistura reacional (por exemplo, quando a reação foi realizada a 60 °C), levaram à formação de outros compostos, diminuindo a pureza do produto obtido.

Esquema 43: a preparação de **3.1.7**

Entrada	Aldeído (mg)	Anidrido Acético (mL)	K ₂ CO ₃ (mg)	NaOAc (mg)	Produto bruto (mg)	Rendimento após cromatografia (%)
1	50	2	30	0	54	58
2	120	5	100	0	132	58
3	70	3	70	0	85	64
4	109	2	0	20	97	50
5	30	1,5	20	10	38	66
6	150	5	100	50	173	64

Tabela 1: condições avaliadas para a preparação de **3.1.7**

Ainda assim, a formação quase exclusiva de apenas um estereoisômero, dentre três possibilidades, foi notável e, a sua determinação estrutural (como **3.1.7**) foi realizada em dois passos: análise dos espectros de RMN e experimentos de irradiação seletiva (Figura 12). A simplicidade dos espectros de ¹H e ¹³C-RMN do produto evidenciou a presença de um plano de simetria ortogonal ao plano da molécula, excluindo-se, portanto, a estrutura *E,Z* (com as

acetilas em uma relação *trans*); Pela irradiação dos hidrogênios dos grupos metila (5), observamos nOe com o simpleto 4 (Figura 12 / Espectro A), correspondente aos átomos de hidrogênio dos grupos acetila. A irradiação de 4 também resultou em nOe com 5 (Espectro B), reforçando a hipótese levantada. A irradiação dos átomos de hidrogênio dos grupos metoxila 3 (Espectro C) não foi muito esclarecedora, visto que o principal nOe observado nestas circunstâncias foi com os átomos de hidrogênio ligados ao anel aromático (2). A irradiação do simpleto em 8,13 ppm (Espectro D), atribuído aos hidrogênios olefínicos, levou à observação de nOe com os hidrogênios dos grupos metila, acetila e metoxila.

Ainda que a observação de nOe entre os átomos de hidrogênios olefínicos (1) e os átomos de hidrogênio dos grupos metila (5) esteja em desacordo com a estrutura proposta, o efeito foi maior entre os hidrogênios olefínicos e os átomos de hidrogênio dos grupos metoxila (3), corroborando a estrutura proposta.

Figura 12: atribuição dos sinais de ^1H -RMN e nOes observados por irradiação seletiva

Com o primeiro benzo[5]radialeno **3.1.7** em mãos, iniciamos os estudos de Diels-Alder (Esquema 44). Em CH_2Cl_2 (ver 5.1.5) ou em benzeno, tanto à temperatura ambiente como sob refluxo, não houve consumo dos materiais de partida. Usando metanol como solvente (ver 5.1.6 / 5.1.7), constatamos a formação de diversos produtos sem, no entanto, conseguir isolar nenhum, ao contrário do que afirmamos anteriormente (a formação de um cicloaduto em 40% de rendimento).^[87] Para promover a cicloadição e evitar qualquer tipo de reação indesejada, possivelmente associada ao uso de solventes próticos, empregamos uma mistura de xilenos como solvente. A análise por CCD, da mistura bruta, não evidenciou consumo dos reagentes mas, pela análise de ^1H -RMN, constatamos que um novo composto, com *rf* muito próximo ao de **3.1.7**, havia se formado. Verificamos, posteriormente, que este produto correspondia ao composto **3.1.8**, formado pelo rearranjo sigmatrópico de hidrogênio^[88] a partir do composto **3.1.7**.

Esquema 44: condições térmicas de Diels-Alder avaliadas

Em virtude da competição entre a cicloadição e o rearranjo sigmatrópico, abandonamos as investigações em condições térmicas, e passamos a estudar ácidos de Lewis como catalisadores^[89] (Esquema 45), iniciando pelo $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$.

Este último, ao ser misturado com a *p*-benzoquinona, a frio (0 °C), levou à formação imediata de uma mistura de coloração escura, mesmo antes da adição de **3.1.7**. Em temperaturas mais baixas (-78 e -100 °C), conseguimos retardar este escurecimento, sem no entanto atingir resultados satisfatórios de reação com **3.1.7**, pois obtivemos uma mistura de diversos compostos. Um comportamento análogo foi observado quando se empregou ZnBr₂, embora este ácido de Lewis não tenha se mostrado, de início, tão reativo frente à *p*-benzoquinona quanto o anterior. A 0 °C, constatamos um lento aparecimento de produtos novos (por CCD) e, quando a temperatura foi elevada para a ambiente, observamos o consumo de **3.1.7** (por CCD) e a formação de uma mistura similar à obtida com BF₃·Et₂O. Desta última, conseguimos isolar, por cromatografia em placa preparativa, um produto de coloração amarelada, cuja análise por HRMS apontou para a fórmula C₁₆H₁₆O₄. Além disso, pela análise do espectro de ¹H-RMN pudemos observar diversos fatos: não havia mais sinais correspondentes aos hidrogênios das acetilas; havia apenas um simpleto na região pertinente as metilas; os sinais correspondentes tanto aos hidrogênios das metoxilas, como aos hidrogênios aromáticos, tinham deslocamento químico diferente; havia um simpleto em 8,01 ppm, característico de um enol de aldeído e havia um sinal em 10,44 ppm, o qual não desapareceu na presença de água deuterada. Diante destes fatos, atribuímos ao produto a estrutura **3.1.9**, cuja formação deve envolver, além da perda dos grupos acetila e do rearranjo das ligações, a remoção de dois elétrons de **3.1.7**.

Esquema 45: tentativas de cicloadição catalisada por ácidos de Lewis

Esta oxidação, possivelmente causada pela *p*-benzoquinona, desestimulou o prosseguimento dos estudos com este dienófilo, uma vez que sua atuação preferencial como oxidante, inviabilizaria a promoção da cicloadição. Curiosamente, o tratamento com DDQ, um conhecido agente oxidante,^[90] resultou no rápido consumo de **3.1.7** e no surgimento de uma coloração esverdeada no meio reacional, sugestivo da formação do complexo *quinidrona* e portanto da ocorrência de um processo oxido-redutivo, mas não observamos a formação de **3.1.9** e sim de um produto que não pudemos identificar.

Investigamos, também, o uso de AlCl_3 , em ensaios efetuados a frio ($0\text{ }^\circ\text{C}$) e à temperatura ambiente, em diclorometano, e a $80\text{ }^\circ\text{C}$, em benzeno, sem observar o consumo dos materiais de partida. Diante destes resultados, duas características do benzo[5]radialeno (**3.1.7**) ficaram evidentes, quais sejam: sua grande inércia para a cicloadição com *p*-benzoquinona, e sua tendência de se converter a sistemas benzofulvênicos **3.1.8** e **3.1.9**.

Por fim, decidimos estudar a reação de **3.1.7** com outros dienófilos (Figura 13), na esperança de contornar as dificuldades associadas a oxidação do benzo[5]radialeno. O tratamento de **3.1.7** com *N*-metilmaleimida (**3.1.10**) não

levou a melhores resultados, pois não observamos o consumo dos materiais de partida, mesmo após dias de contato.

Figura 13: outros dienófilos estudados

Para excluir que uma possível ciclo-reversão, muito rápida, estivesse inviabilizando a obtenção dos adutos de Diels-Alder, investigamos a reação com os dienófilos **3.1.11** e **3.1.12**. Para a quinona dibromada **3.1.11**, esperava-se que o produto de cicloadição, eventualmente formado, pudesse sofrer eliminação de HBr, restabelecendo o núcleo quinoídico e impedindo a suposta retro Diels-Alder (Esquema 46). Para a metil-sulfinilnaftoquinona **3.1.12** um processo similar era almejado, pela eliminação térmica de ácido sulfênico^[91] a partir do produto de cicloadição. No primeiro caso não observamos evolução da reação em metanol, à temperatura ambiente e, quando a mistura foi aquecida, observamos a decomposição de **3.1.7**. Para a reação com **3.1.12**, dissolvemos os dois compostos em benzeno, a solução foi selada em ampola e aquecida a 80 °C, por 3 dias. Não observamos o consumo dos materiais de partida.

Esquema 46: alternativas investigadas para contornar possível cicloreversão

Assim, concluímos que o benzo[5]radialeno **3.1.7** é inerte frente aos dienófilos empregados. Como o emprego de condições reacionais mais enérgicas resulta em outros tipo de reação, que não a cicloadição desejada, concluímos que este benzo[5]radialeno **3.1.7** não é útil como precursor de fluorenos e benzo[b]fluorenos, atribuindo a baixa reatividade deste sistema diênico ao seu alto grau de substituição e também ao efeito elétron retirante do grupo acetila. Assim, decidimos tentar sintetizar os benzo[5]radialenos **3.1.13**, **3.1.14**, **3.1.15** e **3.1.16** (Esquema 47), análogos a **3.1.7**, esperando que fossem mais reativos frente a dienófilos.

Esquema 47: outros benzo[5]radialenos almejados

Para a preparação do derivado **3.1.13**, a partir de **3.1.6**, foram avaliadas diversas condições,^[92] tanto com bases fortes (LDA / TMSI / THF ou NaH / TMSI / benzeno), como mais fracas (TEA / TMSI / DMF) porém, sob nenhuma das condições observamos a formação do produto desejado. Quando empregamos TEA, obtivemos um produto e, embora não tenhamos identificado sua estrutura, pudemos descartar que fosse o produto desejado, pois, não observamos, no espectro de ^1H -RMN, os sinais esperados para os grupos trimetilsilila, que deveriam estar presentes em **3.1.13**. Com as bases mais fortes, observamos a formação de uma mistura de compostos sililados mas, a separação por cromatografia não foi satisfatória, não sendo possível isolar qualquer composto com sinais de ^1H -RMN condizentes com a estrutura **3.1.13**.

Ao tentarmos preparar o enol éter^[93] **3.1.14**, utilizando sulfato de dimetila, como alquilante, obtivemos, somente, misturas complexas.

Para preparar as enaminas (**3.1.15**), tratamos **3.1.6** com aminas secundárias tais como a diisopropilamina e a morfolina. Com a primeira, ocorreu apenas a decomposição do material de partida, levando a misturas das quais não conseguimos isolar nenhum produto. Já a reação com morfolina rendeu uma mistura da qual pudemos isolar dois compostos. Ainda que não tenhamos identificado tais produtos, certamente não se tratavam de **3.1.15** (Esquema 47: $\text{R}' = \text{R}'' = -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$), pois, pela análise de seus espectros de ^1H -RMN, ficou claro que não apresentavam os sinais característicos do anel morfolínico.

Em vista destas dificuldades, decidimos abandonar as tentativas de preparar derivados benzo[5]radialênicos pela estratégia de fixação de tautômeros e

iniciamos estudos para a síntese de **3.1.16**, conforme mostrado no Esquema 48.

Nesta vertente, planejamos usar NaBH_4 para reduzir os grupos carbonila de **3.1.6** e transformar as hidroxilas em bons grupos de partida para, então, eliminá-las, em meio básico, ou piroliticamente.

A reação de redução com NaBH_4 , em metanol, seguida da extração do produto com CH_2Cl_2 , gerou o composto **3.1.17**, em excelentes rendimento e grau de pureza.

Esquema 48: caminhos avaliados para a preparação de **3.1.16**

Uma alternativa para eliminar as hidroxilas de **3.1.17** que nos pareceu interessante foi a transformação das mesmas em grupos *p*-tosilato (Esquema 49). Para isto, investigamos, inicialmente, a reação com cloreto de *p*-tosila, em piridina (Entrada 1 / Tabela 2). Sob estas condições, conseguimos obter um composto que, embora impuro, quando analisado por espectroscopia de ^1H -RMN, mostrou-se coerente com a estrutura do composto *p*-ditosilado **3.1.18**. Entretanto, o rendimento foi muito baixo (<12%), reduzindo a disponibilidade de material para análises e prosseguimento dos estudos. Testamos, em seguida, K_2CO_3 como base (Entrada 2 / Tabela 2), em CH_2Cl_2 , sob condições de

transferência de fase, usando-se TBAHS como catalisador, mas não observamos consumo do material de partida.

Esquema 49: reações de **3.1.17** com TsCl

Entrada	Base	Solvente	Produto (Rendimento)
1	Piridina	Piridina	3.1.18 (<12 %)
2	K ₂ CO ₃	CH ₂ Cl ₂ (TBAHS)	Sem reação
3	NaH (2,5 eq)	THF	3.1.19 (61 %)
4	NaH (50 eq)	THF	3.1.20 (85 %)

Tabela 2: condições avaliadas na reação de **3.1.17** com TsCl

Por fim, avaliamos também o uso de NaH como base e THF como solvente. No experimento com 2,5 eq de NaH (Entrada 3 / Tabela 2), observamos apenas a formação do composto mono *p*-tosilado **3.1.19** e, quando utilizamos grande excesso de base (Entrada 4 / Tabela 2), o único composto obtido foi o éter cíclico **3.1.20**, resultante da substituição nucleofílica intramolecular do grupo *p*-tosilato (Esquema 50).

Esquema 50: formação de **3.1.20** por substituição nucleofílica intramolecular

Em vista das dificuldades em preparar o composto ditosilado, usamos o pouco que havíamos obtido pelo emprego de piridina e efetuamos a tentativa de eliminação, com t-BuOK, porém, sem sucesso. A baixa disponibilidade de material, associada à complexidade das misturas obtidas, desestimulou a aplicação desta estratégia.

Em outra variante para a preparação de **3.1.16**, por eliminação, imaginamos a possibilidade de substituição das hidroxilas de **3.1.17** por átomos de cloro. Assim, tratamos **3.1.17** com cloreto de tionila, em éter etílico absoluto (Esquema 51), o que resultou, após 12 h de agitação à temperatura ambiente, no consumo total do material de partida (ver 5.1.27). A análise de ^1H -RMN da mistura bruta mostrou a formação de dois produtos mas, alguns dos sinais eram muito peculiares e incoerentes com a estrutura do derivado diclorado esperado. Os sinais que acreditávamos corresponder aos hidrogênios metilênicos ligados ao átomo de cloro achavam-se em deslocamentos químicos (4,0 - 4,5 ppm) maiores do que os esperados (~3 ppm). Após separação cromatográfica dos dois compostos e análise elemental, entendemos que tais produtos eram os dois sulfitos **3.1.21** e **3.1.22**, formados na proporção de 1:4, embora não tenha sido possível discriminá-los.

A formação destes sulfitos parece estar relacionada com a característica anteriormente observada durante a manipulação dos grupos hidroxila espacialmente próximos. Embora sejam conhecidos diversos exemplos da formação de sulfitos a partir de 1,2- e 1,3-dióis e cloreto de tionila,^[94] o que resulta em anéis de 5 e 6 membros respectivamente, em nosso caso, é notável a formação de anéis de 8 membros a partir de 1,5-dióis.

Esquema 51: formação dos sulfitos **3.1.21** e **3.1.22**

Inicialmente pensamos que a formação de dois compostos se devesse apenas à alta barreira energética de inversão em sulfitos, que usualmente não se interconvertem à temperatura ambiente.^[95] Na tentativa de discriminá-los procuramos^[96] as conformações de menor energia de cada diastereoisômero (Figura 14), para comparar as constantes de acoplamento teóricas e experimentais entre os hidrogênios benzílicos e carbinólicos.

Figura 14: confôrmeros de menor energia de **3.1.21** e **3.1.22**

No entanto, uma análise mais detalhada mostrou que para cada diastereoisômero existem duas conformações possíveis do anel de 8 membros, coroa (C) ou barco-cadeira (BC). Embora não saibamos a energia necessária para converter uma na outra, este parece ser um caso análogo ao do *trans*-cicloocteno,^[97] que existe na forma de dois confôrmeros enantioméricos (também chamados de atropoisômeros). Independentemente da possível atropoisomeria deste sistema, a comparação das constantes de acoplamento experimentais (3,84 / 1,44 Hz e 2,98 / 2,26 Hz) com as teóricas (C1 = 3,9 / 1,8 Hz; C2 = 4,9 / 1,1 Hz; BC1 = 10,7 / 2,2 Hz; BC2 = 8,5 / 0,7 Hz), sugere que os produtos observados são C1 e C2.

Quando usamos piridina, como solvente e base, observamos o consumo total do material de partida em apenas 5 minutos e, após análise do produto por ¹H-RMN, constatamos que os mesmos sulfitos haviam se formado, mas em proporção de 1:7 contrária à observada no protocolo anterior.

Como a preparação dos sulfitos mostrou-se fácil e rentável, decidimos verificar se, por ventura, alguma reação de eliminação conduziria a **3.1.16**. Pelo tratamento dos sulfitos com K_2CO_3 , em metanol, não observamos qualquer reação. Experimentos com $t\text{-BuOK}$ (Esquema 52) levaram ao diálcool **3.1.17**, indicando que a base atacou o átomo de enxofre, em vez de promover a eliminação. Por pirólise observamos somente a decomposição do material de partida.

Esquema 52: reações dos sulfitos **3.1.21** e **3.1.22** com nucleófilos

Como o átomo de enxofre se mostrou o sítio preferencial de ataques nucleofílicos, investigamos se algum sulfinato derivado poderia ser preparado, tanto para evitar as dificuldades associadas às duas hidroxilas livres, como por possibilitar a preparação de produtos enantiomericamente enriquecidos.^[98]

Com MeLi (Esquema 52), não foi possível obter nenhum sulfinato, pois, ou obtivemos misturas do sulfito de partida e do diálcool **3.1.17**, ou apenas o último, sugerindo que o átomo de enxofre do sulfinato intermediariamente formado é atacado mais rapidamente do que o átomo de enxofre dos sulfitos de partida. No entanto, com $t\text{-BuMgCl}$ foi possível realizar a monoadição, o que rendeu o sulfinato **3.1.23**, em excelentes rendimentos. Provavelmente, o maior volume do grupo terc-butila retarda a segunda adição ao átomo de enxofre, impedindo, assim, a formação de **3.1.17**. Tentamos, então, a pirólise deste

substrato, em ampola selada (em benzeno, a 110 - 120 °C), o que resultou, apenas, na formação de **3.1.17**. Procuramos, também, transformar o grupo OH em OTs, pelo tratamento com NaH e cloreto de *p*-tosila, em THF, mas obtivemos o éter cíclico **3.1.20**. A reação do grupo OH de **3.1.23** com cloreto de tionila também não foi bem sucedida, resultando na recuperação do material de partida parcialmente decomposto. Infelizmente, a labilidade do grupo sulfinato dificultou a manipulação seletiva do grupo hidroxila, resultando em produtos indesejados ou em decomposição.

Outro método para eliminar os grupos OH de **3.1.17**, que nos pareceu conveniente, foi a reação de Chugaev.^[99] Dentre os métodos pirolíticos^[100] para a eliminação de hidroxilas (Esquema 53), a eliminação térmica de xantatos é uma das que requer temperaturas relativamente baixas para ocorrer e, além disso, já foi aplicada com sucesso em diversas ocasiões.^[101]

Esquema 53: eliminações pirolíticas clássicas

Assim, caso o composto almejado **3.1.16** fosse instável, poderia ser capturado *in situ*, por um dienófilo, com o qual rapidamente se adicionaria, já que as reações de Diels-Alder também são promovidas pelo calor. Com esse intuito,

desprotonando as hidroxilas do diálcool **3.1.17** com NaH, adicionando disulfeto de carbono e, por fim, iodeto de metila, preparamos o dixantato **3.1.24** (Esquema 54). Este composto foi obtido, em bons rendimento e pureza, simplesmente pela extração da mistura reacional bruta com hexanos.

Esquema 54: preparação do dixantato **3.1.24**

Em seguida, efetuamos ensaios de pirólise de **3.1.24**, tanto em refluxo de xileno como de HMPA. No primeiro caso não houve consumo do material de partida, indicando que a temperatura de refluxo ($\sim 150\text{ }^{\circ}\text{C}$) não foi suficiente para promover a eliminação. Sob refluxo de HMPA ($\sim 230\text{ }^{\circ}\text{C}$), observamos o consumo do material de partida, e a análise de ^1H -RMN da mistura obtida sugeria a formação de um produto majoritário. Entretanto, não conseguimos isolar deste material bruto qualquer produto de interesse. Também efetuamos o refluxo em HMPA, na presença de *p*-benzoquinona mas não detectamos, por análise ^1H -RMN da mistura bruta, qualquer sinal indicativo da formação de adutos de Diels-Alder.

Em resumo, a rota sintética partindo do 6,6-dimetilfulveno mostrou-se eficaz para a preparação do primeiro benzo[5]radialeno (**3.1.7**) de que temos notícia. No entanto, tal radialeno mostrou-se completamente inerte em cicloadições e, outros derivados, possivelmente mais reativos, não puderam ser preparados.

3.2) 1,1-dimetoxiciclopentadieno

Pelo fato de termos atribuído a falha das cicloadições aos substituintes do sistema triênico de **3.1.7**, decidimos investigar sistemas benzo[5]radialênicos menos funcionalizados e, possivelmente, mais reativos frente a dienófilos. Imaginamos que o 1,1-dimetoxiciclopentadieno **3.2.1** (Esquema 55) seria um precursor conveniente, cuja função carbonila, mascarada como acetal, poderia ser convertida, posteriormente, em uma olefina convenientemente substituída. Embora muito reativo para ser isolado, **3.2.1** pode ser sinteticamente aproveitável, desde que rapidamente interceptado pela reação com dienófilos, imediatamente após sua preparação.^[102] Assim, procedemos à preparação de **3.2.2**, cujo método de síntese (Esquema 55), a partir da ciclopentanona,^[103] já estava descrito.

Esquema 55: Preparação de **3.2.2**

Misturando-se ciclopentanona, em metanol, com ortoformiato de metila e APTS, como catalisador, há um equilíbrio de acetalização, que é deslocado para o produto, pela remoção indireta de água, através da destilação do formiato de metila (produto da reação entre o ortoformiato de metila e água).

A segunda etapa exigiu maiores cuidados pois, como a reação é exotérmica, o bromo deve ser adicionado lentamente, mantendo-se a temperatura entre 10 e 20 °C, com banho de gelo. Há também um período de indução, no qual ácido bromídrico se forma e, uma vez acidificado o meio, a velocidade de reação, observada pelo desaparecimento da coloração alaranjada do meio reacional, aumenta bastante. Além disso, o produto bromado deve ser extraído a frio e utilizado logo em seguida ou armazenado em freezer por não mais do que poucos dias.

Esquema 56: etapas para a formação de **3.2.3**

A terceira etapa, de eliminação de HBr, também é exotérmica e exige bastante cuidado. Ela foi realizada adicionando-se uma solução de **3.2.3**, em DMSO, a uma solução de t-BuOK, também em DMSO. A velocidade de adição e o banho

externo de água foram controlados de modo a manter a temperatura do meio reacional por volta dos 20 °C. Em temperaturas inferiores o meio reacional começa a solidificar e temperaturas maiores devem ser evitadas para retardar a dimerização do dieno. Além disso, a mistura foi extraída a frio e a estes extratos foi adicionada *p*-benzoquinona. Após 24 h, aproximadamente, dois terços do solvente foram evaporados resultando na cristalização de **3.2.2**.

Embora esta rota envolva um composto instável (**3.2.3**) e um não isolável (**3.2.1**), ela foi repetida várias vezes, sempre gerando o aduto **3.2.2** em alta pureza e em rendimentos de 30 a 40%, para as quatro etapas.

Com **3.2.2** em mãos e guiando-nos pelos resultados do capítulo 3.1, planejamos a síntese mostrada no Esquema 57. A transformação que nos parecia mais incerta era a ozonólise, na qual seria necessário, novamente, conseguir alta seletividade entre as duas olefinas. Como já havíamos conseguido resultado similar anteriormente, e, dado à diversidade de olefinas que, teoricamente, podemos construir a partir de uma carbonila, pareceu-nos interessante investir nesta estratégia.

Esquema 57: planejamento retrosintético associado ao 1,1-dimetoxiciclopentadieno

Para a síntese de **3.2.4**, adaptamos, da literatura,^[80] a reação de aromatização seguida de alquilação (Esquema 58). O tratamento de **3.2.2** com metóxido de sódio, em metanol, levou à dupla enolização, resultando no correspondente composto aromático, o qual foi metilado *in situ*, pela adição de iodometano ou sulfato de dimetila. Os resultados foram influenciados pela quantidade e modo de adição do alquilante e, embora a dupla metilação não tenha ocorrido com conversão total, restando sempre produto monometilado **3.2.5** no meio reacional, **3.2.4** foi separado pela partição da mistura reacional entre uma solução aquosa saturada com Na₂CO₃ e hexano. A secagem e concentração do extrato hexânico rendeu **3.2.4**, em pureza suficiente para a realização da etapa seguinte.

Esquema 58: aromatização / alquilação de **3.2.2**

A etapa de hidrólise do acetal de **3.2.4**, que daria origem à carbonila de **3.2.6**, para nossa surpresa, se mostrou impraticável (Esquema 59). A função acetal mostrou-se muito resistente à hidrólise, supostamente devido ao aumento da tensão de anel associado à mudança de hibridização do carbono (sp³ para sp²).^[104] Mesmo em condições fortemente ácidas (H₂SO₄ / 4,5 mol/L), não observamos consumo do reagente, à temperatura ambiente. Ainda que com aquecimento, a hidrólise tenha ocorrido, o composto **3.2.6** não foi isolado,

sendo que o único produto que obtivemos foi o 1,4-dimetoxinaftaleno **3.2.7** (Esquema 59).

Esquema 59: hidrólise e descarbonilação de **3.2.4**

Este último produto, oriundo da extrusão queletrópica de CO,^[105] foi obtido em rendimentos praticamente quantitativos. A alta inércia do acetal, requerendo aquecimento para sua hidrólise, associada à rápida extrusão de CO, inviabilizou a obtenção de **3.2.6** e, portanto, o prosseguimento da rota sintética inicialmente planejada.

Supondo que a rápida extrusão de CO se devesse à formação do sistema aromático estendido em **3.2.7**, decidimos investigar a hidrólise da função acetal no composto **3.2.2** (Esquema 60). Neste, observamos também alta resistência à hidrólise da função acetal, sendo necessário meio fortemente ácido e aquecimento para sua realização. O maior desafio foi encontrar uma condição adequada para promover a hidrólise e evitar a aromatização, sendo que os melhores resultados foram obtidos com etanol como solvente, ainda que, em todos os experimentos realizados (Tabela 3), tenham sido obtidas misturas dos compostos **3.2.8** e **3.2.9**, cuja proporção variou em função das condições empregadas.

Esquema 60: produtos obtidos da reação de **3.2.2** com ácido

Entrada	[H ₂ SO ₄] (mol/L)	Condições	Produtos
1	2	3 h / t.a.	Sem reação
2	6	3 d / t.a.	Mistura complexa
3	2	3 h / 50 °C	Sem reação
4	2	1 h / 70 °C	3.2.8 , 3.2.9 (1:5)
5	2	30 min / 70 °C	3.2.8 , 3.2.9 (1:1)

Tabela 3: condições avaliadas para hidrólise de **3.2.2**

Realizando a extração quimicamente ativa da mistura obtida nas condições da entrada 5, usando-se CHCl₃ e solução saturada de Na₂CO₃, conseguimos aumentar a relação **3.2.8** : **3.2.9** até o valor 3:1, sem entretanto, obter o primeiro na forma pura.

O fato de ter sido possível obter **3.2.8**, confirmou nossa suspeita de a extrusão de CO estar associada à aromaticidade do anel vizinho (Esquema 61). Desta forma, conscientizamo-nos de que o uso de **3.2.8**, para nossos propósitos, seria muito difícil, pois é sabido que reagentes tanto básicos como ácidos são capazes de promover a aromatização de sistemas enodiônicos similares.^[106]

Esquema 61: extrusão de CO acoplada à aromatização

Portanto, partimos para a investigação da ozonólise de **3.2.4** (Esquema 62), antes de qualquer tentativa de hidrólise do acetal. Para isto, adaptamos o método de ozonólise com participação do solvente, já anteriormente utilizado, e obtivemos o aldeído **3.2.10**.

Esquema 62: ozonólise de **3.2.4**

Com este em mãos, seguimos dois caminhos (Esquema 63), diferentes apenas na ordem em que as etapas de hidrólise do acetal e formação do enol acetato são realizadas.

No primeiro, os grupos formila foram transformados em enol acetato, pelo uso de K_2CO_3 e Ac_2O , resultando num único composto, em rendimento de 85%. Para este produto, não definimos se as estereoquímicas das duplas ligações eram *Z* ou *E*, embora fosse possível prever, pela simplicidade de seus espectros de 1H e ^{13}C -RMN, tratar-se do composto simétrico *Z,Z* ou *E,E*. Para este produto, a estrutura **3.2.11** foi inicialmente proposta, em analogia a **3.1.7**. Notamos que **3.2.11** é sensível à presença de ácidos, pois quando o dissolvemos em clorofórmio deuterado, a fim de realizar as análises de RMN, observamos seu desaparecimento (por 1H -RMN), em apenas uma hora. No entanto, em benzeno ou acetonitrila deuterados (supostamente livres de impurezas ácidas), a estabilidade se mostrou muito maior, sendo possível registrar espectros de 1H e ^{13}C -RMN, adequadamente. Também não foi observada decomposição durante a cristalização em metanol.

Esquema 63: caminhos estudados para a preparação de **3.2.12**

Ainda que a sensibilidade de **3.2.11** a supostas impurezas ácidas do CDCl_3 fosse notável, decidimos avaliar a hidrólise de seu acetal, esperando-se que, na presença de excesso de água, a formação de **3.2.12** fosse favorecida. Porém, as condições testadas não conduziram a resultados satisfatórios, gerando sempre misturas de produtos. Sob condições muito brandas (ver 5.2.15) não houve reação e, em condições mais enérgicas (ver 5.2.16), ocorreu hidrólise parcial dos grupos enol éster. Em todos os experimentos efetuados obtivemos uma mistura dos compostos **3.2.12**, **3.2.13** e até outros não identificados, o que dificultou o isolamento de **3.2.12** puro.

Invertamos, então, as etapas, efetuando, primeiramente, a hidrólise do acetal e, depois, a enolização/acetilação, a fim de evitar as dificuldades relacionadas à instabilidade de **3.2.11**.

Quando tratamos **3.2.10** com ácido sulfúrico a 20%, em etanol (Esquema 63), obtivemos um composto para o qual atribuímos a estrutura **3.2.13**. Ele se apresentou, em solução, em equilíbrio tautomérico com **3.2.13'**, conforme revelou a análise por ^1H -RMN (Figura 15), diferentemente do que foi observado por Hartke e col.^[107] em sistemas análogos (apenas o duplo enol). Além disso, a análise por nOesy 2D (Anexo 83) permitiu determinar a configuração das duplas ligações, tanto de **3.2.13** (nOe entre os hidrogênios 5 e 7) e de **3.2.13'** (nOe entre os hidrogênios 1 e 3).

Figura 15: ¹H-RMN de **3.2.13** e **3.2.13'**

Em seguida, procedemos à acetilação de **3.2.13** pelo tratamento com Ac₂O e K₂CO₃, observando a formação de apenas um composto (**3.2.12**). Embora não tenhamos determinado a configuração das duplas ligações, a simplicidade do espectro de ¹H-RMN nos permite concluir tratar-se do composto simétrico *E,E* ou *Z,Z*.

Dispondo-se do composto **3.2.12**, restava-nos transformar o grupo carbonila em um grupo C=C. Infelizmente, não tivemos sucesso nesta última transformação. Avaliando a reação de Wittig com Ph₃PCH₃I e BuLi em THF

observamos a formação de misturas de produtos. A reação com MeLi também não resultou no produto de adição desejado. Imaginamos que tanto a pequena estabilidade das funções enol acetato, como a baixa reatividade da carbonila, duplamente conjugada, foram responsáveis pelo fracasso da transformação desejada.

Assim sendo, desviamos a rota, seguindo pela redução das carbonilas de **3.2.10** (Esquema 64) com NaBH₄ em metanol, o que rendeu o composto **3.2.14** em excelentes rendimentos e pureza. Em seguida, tentamos transformar o acetal em carbonila. Ensaaios em THF aquoso, com HCl, ou em acetona com APTS, conduziram, somente, a misturas. Em etanol, os resultados obtidos foram muito mais animadores e encontramos condições ótimas empregando H₂SO₄ (10%), a 0 °C. Após aproximadamente 30 minutos observou-se o consumo total do reagente e a formação exclusiva de **3.2.15**.

Esquema 64: preparação de **3.2.15**

Ainda que a acidez dos hidrogênios hidroxílicos de **3.2.15** pudesse prejudicar a adição à carbonila, decidimos avaliar se excesso de nucleófilo poderia levar a cabo a reação, economizando-nos duas etapas relacionadas à proteção e desproteção das funções álcool. Tentamos, inicialmente, a reação com excesso de ilida obtida a partir de Ph₃PCH₃I e t-BuOK, em THF. Com estes reagentes, tanto à temperatura ambiente como a -72 °C (ver 5.2.23),

observamos apenas a decomposição do material de partida. Passamos, então, a gerar a mesma ilida com BuLi e, a ela, adicionar o composto **3.2.15** (ver 5.2.24) mas, também, não obtivemos resultados satisfatórios. Avaliamos também MeLi, realizando experimentos com excesso do organolítio, em THF, tanto a 0 °C como a -72 °C, sem, entretanto, obter melhores resultados.

Esta sensibilidade do composto **3.2.15** não permitiu a adição seletiva de nucleófilos à sua carbonila. Pela diversidade de reações que podem ocorrer com beta-hidroxicetonas (Esquema 65), tais como E1cb e retroaldol, competindo com a adição de nucleófilos, imaginamos que a proteção das hidroxilas seria indispensável.

Esquema 65: possíveis vias de decomposição de **3.2.15**

Diante dos resultados anteriormente obtidos com o diálcool **3.1.17**, pareceu-nos possível a formação do acetonídeo bicíclico **3.2.16** (Esquema 66). Neste, inclusive, a enolização da carbonila, pela ação básica dos reagentes de Wittig, seria dificultada.^[108] Infelizmente, quando dissolvemos o composto **3.2.15** em acetona e adicionamos APTS, não observamos o consumo do material de

partida. Após dias de contato, constatamos, por CCD, a formação de diversos compostos, provavelmente resultado da decomposição do material de partida, cuja labilidade em meio ácido já havíamos constatado nos experimentos de hidrólise de **3.2.14**. A adição de MgSO_4 ao meio reacional, para remover a água e deslocar o equilíbrio no sentido de formação do acetonídeo, também não levou a melhores resultados.

Esquema 66: tentativas de proteção das hidroxilas de **3.2.15**

Quando substituímos a acetona por TMOF, foi rápido o consumo de todo o material de partida (em menos de 1 h), levando a dois produtos (segundo análise por CCD). Supusemos, inicialmente, que estes eram os *ortho*-ésteres diastereoisoméricos **3.2.17** e **3.2.18**. Porém, após o *work-up*, tanto a análise por CCD, como por ^1H -RMN indicaram a formação de diversos produtos. Cientes da alta instabilidade de *ortho*-ésteres em meio aquoso ácido, investigamos outras maneiras de elaborar a reação, adicionando excesso de

MeONa ou K_2CO_3 antes da extração. Mesmo assim, não identificamos qualquer sinal, no espectro de 1H -RMN, que fosse coerente com os esperados para os compostos **3.2.17** ou **3.2.18**.

Para evitar os problemas observados com o composto **3.2.15**, possivelmente associados à instabilidade da *beta*-hidroxicetona, decidimos inverter as etapas (Esquema 67), isto é, proteger os grupos OH do composto **3.2.16**, antes de hidrolisar o acetal. Escolhemos o grupo *p*-metoxibenzila como grupo protetor, em virtude das condições convenientes de formação e clivagem. A proteção, em meio básico, é compatível com as funcionalidades presentes em **3.2.16** e a desproteção pode ser realizada de diversas maneiras, muitas delas suaves e seletivas.^[109]

Esquema 67: reações de **3.2.16** com PMBCl

Num experimento típico, o composto **3.2.16** foi tratado com NaH, em atmosfera de argônio, e o cloreto de *p*-metoxibenzila foi lentamente adicionado. Quando DMF foi empregado como solvente, houve rápido consumo do material de partida e o principal produto isolado foi **3.2.19**. Em THF, observamos um

comportamento diferente: o consumo do material de partida foi mais lento e, mesmo após dias de reação, o principal produto isolado foi o composto **3.2.20**.

A característica solvatação preferencial de cátions, em DMF,^[110] pode explicar a maior reatividade observada neste solvente, quando comparada ao THF. Por outro lado, o comportamento diferenciado da função acetal não é contemplado por tal explicação e ainda desafia qualquer racionalização.

Em seguida, procedemos à hidrólise do acetal de **3.2.19** (Esquema 68), a qual foi realizada com HCl aquoso, em etanol, a 0 °C, levando ao composto **3.2.21**, em bons rendimentos. A reação de Wittig deste último com a ilida do sal de fosfônio ($\text{Ph}_3\text{PCH}_3\text{I}$) foi avaliada em diversas condições.^[111] Começamos gerando a ilida quantitativamente com BuLi e em seguida adicionando **3.2.21**. Nestas condições, o principal produto observado, por análise de ^1H -RMN da mistura bruta obtida após elaboração, foi o álcool *p*-metoxibenzílico, independentemente da temperatura do meio reacional antes da adição da cetona (ver 5.2.32 e 5.2.33). Utilizamos também *t*-BuOK como base, em tolueno, a quente, obtendo apenas uma mistura de muitos compostos. Estudamos também o emprego de NaH em DMSO, obtendo-se, novamente, o álcool *p*-metoxibenzílico, como produto majoritário.

Esquema 68: seguimento da síntese com **3.2.19**

A obtenção do álcool *p*-metoxibenzílico como produto principal na maioria dos experimentos sugere a ineficiência do grupo protetor e, além disso, não conseguimos isolar qualquer produto com a função olefina estabelecida. Assim sendo, concluímos que esta estratégia de proteção das hidroxilas não era adequada.

A sequência lógica da investigação seria avaliar outros grupos protetores mas, em vista da dificuldade encontrada para se transformar o grupo carbonila em C=C, nos diversos substratos avaliados, decidimos estudar antes um outro precursor, com o qual se evitasse o problema da olefinação. Para tal, partimos para a terceira estratégia, utilizando o 6-acetoxifulveno **3.3.1** (Esquema 69), como material de partida.

3.3) 6-acetoxifulveno

O 1-acetoxifulveno **3.3.1** está descrito na literatura e sua preparação pode ser feita de diversas maneiras.^[112] O método que empregamos (Esquema 69) foi reproduzido diversas vezes sem grandes dificuldades. O sal sódico de ciclopentadienila **3.3.2**, foi obtido pelo tratamento do dicitopentadieno com sódio metálico, sob refluxo.^[113] Em THF, suspendemos o sal e, à mistura, adicionamos o formiato de etila, levando, após 1 h de refluxo, ao intermediário **3.3.3**. Este pôde ser isolado pela remoção dos voláteis ou pôde ser tratado, diretamente, com o cloreto de acetila, a 0 °C, resultando no fulveno desejado, em rendimentos de 20 – 40%, após purificação por destilação a vácuo.

Esquema 69: preparação do 6-acetoxifulveno (**3.3.1**)

Com **3.3.1** em mãos, passamos a estudar sua cicloadição com *p*-benzoquinona (Esquema 70). As taxas de conversão obtidas seguiram um padrão similar ao observado para o 6,6-dimetilfulveno (**3.1.1**), sendo maiores em solventes mais polares. Em solventes apolares, como hexano e benzeno, à temperatura ambiente, obtivemos conversões de apenas 20 - 30%, mesmo após dias de contato. Em metanol ou THF, a conversão foi maior (>50%), mas houve também um acelerado escurecimento do meio reacional.

Esquema 70: Diels-Alder de **3.3.1** com *p*-benzoquinona

Do ponto de vista preparativo, os melhores resultados foram obtidos misturando-se soluções concentradas dos reagentes, em diclorometano. Assim, não houve escurecimento do material e, após 3 dias, à temperatura ambiente, foi observada uma conversão na faixa de 80 - 90% aos adutos isoméricos **3.3.4** e **3.3.5**, em proporção de 8:1. O majoritário foi isolado por cristalização de hexano e, por experimentos de nOesy 2D, atribuímos-lhe a configuração *endo*, em virtude do nOe observado entre os hidrogênios 1 e 2 (Figura 16).

Figura 16: nOesy 2D do aduto **3.3.4**

Rotineiramente, no entanto, não nos valem da purificação, por cristalização, para evitar perda de material, uma vez que ambos os diastereoisômeros são sinteticamente aproveitáveis.

A etapa seguinte, de enolização de **3.3.4** e **3.3.5**, seguida de alquilação dos oxigênios fenólicos (Esquema 71), foi bastante influenciada pelos reagentes empregados. A condição que foi otimizada para obter o aduto **3.2.4**, isto é, metóxido de sódio como base e iodeto de metila, como alquilante, em metanol, produziu uma mistura de difícil separação. Após cromatografia em coluna obtivemos, em baixíssimos rendimentos, frações enriquecidas com compostos cujos sinais de ^1H -RMN, eram condizentes com os esperados para os compostos **3.3.6** e **3.3.7**. Como o isolamento apropriado destes compostos não foi possível, decidimos avaliar o uso de bases menos nucleofílicas, na esperança de evitar a clivagem da função enol éster. Assim, realizamos uma série de experimentos (Tabela 4) variando o tipo de base e de solvente.

Tanto o carbonato de potássio, como o carbonato de cézio, foram capazes de promover a aromatização / alquilação dos adutos **3.3.4** e **3.3.5**, sem destruir a função enol-acetato, levando a **3.3.8**, embora em baixos rendimentos. A influência do solvente foi notável, sendo que, com carbonato de potássio, em CH_2Cl_2 , a reação não evoluiu; foi lenta em acetona e mais rápida em DMF. Com carbonato de cézio observamos uma aceleração do consumo do material de partida sem, no entanto, aumentar o rendimento de produto.

Alternativamente, foi possível aromatizar / alquilar os adutos, em baixos rendimentos, com $t\text{-BuOK}$ em THF, mas a função enol acetato foi rapidamente desfeita, levando a **3.3.6** e **3.3.7**. Com NaH , também em THF, o resultado foi

uma mistura complexa cujo espectro de ^1H -RMN exibiu, entre muitos outros, os sinais correspondentes aos compostos **3.3.6** e **3.3.7**.

Esquema 71: reação dos adutos **3.3.4** e **3.3.5** com base e MeI

Entrada	Base	Solvente	Tempo	Produto	Rendimento
1	MeONa	MeOH	2 h	3.3.6 e 3.3.7	traços
2	K ₂ CO ₃	CH ₂ Cl ₂	6 dias	-----	-----
3	K ₂ CO ₃	acetona	6 dias	3.3.8	10 %
4	K ₂ CO ₃	DMF	4 h	3.3.8	15 %
5	K ₂ CO ₃	DMF	48 h	3.3.8	32%
6	Cs ₂ CO ₃	DMF	4 h	3.3.8	25 %
7	Cs ₂ CO ₃	DMF	7 h	3.3.8	28 %
8	t-BuOK	THF	1h	3.3.6 e 3.3.7	<6 %
9	NaH	THF	3h	3.3.6 e 3.3.7	traços

Tabela 4: condições avaliadas para aromatização / alquilação dos adutos **3.3.4** e **3.3.5**

Com o aromático **3.3.8** obtido, ainda que em baixo rendimento, começamos a estudar a etapa seguinte. Notamos uma alta reatividade deste composto frente ao ozônio, pois houve consumo total do material de partida em questão de minutos, mesmo a -72 °C. Por análise de ^1H -RMN das misturas brutas obtidas nestes experimentos, não observamos, dentre os inúmeros sinais presentes,

algum que indicasse a presença do produto desejado (clivagem seletiva da dupla ligação endocíclica).

Neste ponto, ficou claro que a dupla ligação do enol acetato é extremamente reativa frente ao ozônio, tornando a quimiosseletividade da clivagem ozonolítica um grande obstáculo. Portanto, voltamos novamente a estudar a reação de aromatização / alquilação, almejando preparar um substrato diferente para a etapa de ozonólise. Como agora desejávamos transformar a função enol éster, voltamos a estudar MeONa como base. Verificamos também que o sulfato de dimetila poderia ser utilizado eficientemente, como alquilante, para a metilação das hidroxilas fenólicas. Além disso, quando utilizado em excesso (ver 5.3.6), ele promove a acidificação do meio reacional, o que leva à formação da função dimetilacetal, presente em **3.3.9** e **3.3.10** (Esquema 72).

Alguns detalhes desta transformação são importantes: os adutos **3.3.4** e **3.3.5** são bastante sensíveis e devem ser postos em contato com a base em baixas temperaturas; em seguida o meio é aquecido até refluxo com a concomitante adição do alquilante. Neste estágio acontece a metilação das hidroxilas fenólicas e, portanto, quanto mais lenta a adição do sulfato de dimetila, maiores os rendimentos de produto; quando a quantidade de alquilante supera a de base observamos (por CCD) o súbito aparecimento dos compostos **3.3.9** e **3.3.10**. Embora o meio reacional sempre se torne bastante escuro, após efetuarmos a extração da mistura reacional com hexano, isolamos um sólido, levemente acastanhado, constituído pela mistura dos diastereoisômeros **3.3.9** e **3.3.10**, em rendimentos de 30 – 50%.

Esquema 72: aromatização / alquilação de **3.3.4** e **3.3.5** com excesso de Me_2SO_4

A análise do espectro de ^1H -RMN da mistura contendo **3.3.9** e **3.3.10** revelou que, para o aduto majoritário, o hidrogênio ligado ao carbono bis-oxigenado está mais blindado, ou seja, mais exposto ao efeito diamagnético do anel benzênico,^[114] do que o hidrogênio análogo, no isômero minoritário. Isto deu suporte à proposta da estrutura **3.3.9** como aquela correspondente ao diastereoisômero majoritário. Tal composto (**3.3.9**) pôde ser purificado, por precipitação, resfriando-se uma solução saturada do mesmo, em hexano, com mistura gelo seco/etanol.

A mistura de ambos diastereoisômeros **3.3.9** e **3.3.10** foi submetida ao protocolo de ozonólise com participação do solvente (Esquema 73) levando, diretamente, aos compostos **3.3.11** e **3.3.12**. Embora estes últimos não tenham sido isolados, em virtude da baixa estabilidade associada à presença dos dois grupos formila, a pureza obtida, após extração da mistura reacional com CHCl_3 , foi suficiente para o seu emprego nas etapas seguintes.

Esquema 73: ozonólise de **3.3.9** e **3.3.10**

A partir de **3.3.11** e **3.3.12**, dois caminhos para acessar o benzo[5]radialeno desejado foram planejados, quais sejam:

A) 1) hidrólise da função acetal; 2) conversão dos três grupos formila em enóis-acetatos.

B) 1) transformação dos dois grupos formila em enóis-acetatos; 2) hidrólise da função acetal; 3) acetilação da carbonila.

Investigando inicialmente a via **A**, efetuamos a hidrólise dos acetais **3.3.11** e **3.3.12** sem dificuldade (Esquema 74), como se deduziu pelo espectro de ^1H -RMN da mistura bruta obtida, no qual verificamos a presença de muitos sinais, mas também a ausência dos sinais correspondentes às metoxilas do dimetil acetal.

Esquema 74: hidrólise da função dimetilacetal de **3.3.11** e **3.3.12**

Não separamos **3.3.13** e **3.3.14** mas partimos, diretamente, para a etapa de enolização e acetilação (Esquema 75). Pelas análises dos espectros de ^1H -RMN das misturas brutas obtidas nestas tentativas observamos que não ocorreu a conversão simultânea das três carbonilas de **3.3.13** e **3.3.14**, em grupos enol acetato. Mesmo após purificação por cromatografia em coluna, fomos capazes de obter apenas frações enriquecidas com determinados compostos desconhecidos, cujo espectro de ^1H -RMN não era concordante com o benzo[5]radialeno desejado.

Esquema 75: tentativa de tris-acetilação de **3.3.13** e **3.3.14**

Neste cenário, passamos a estudar a via alternativa **B** que, apesar de mais longa, possibilitaria a manipulação das carbonilas em separado, reduzindo reações secundárias decorrentes da proximidade espacial de tais funções.^[115] O aquecimento dos compostos **3.3.11** e **3.3.12**, com K_2CO_3 , em anidrido acético, levou à formação de apenas um produto, cuja análise do seu espectro de ^1H -RMN mostrou tratar-se de **3.3.16** (Esquema 76), com as duas formilas convertidas em enóis ésteres. Analogamente aos casos anteriores, aqui também observamos a formação de apenas um produto, dentre os três possíveis.

Esquema 76: preparação do precursor **3.3.17**

A simplicidade dos espectros de 1H -RMN e ^{13}C -RMN, indicou a presença de um plano de simetria ortogonal ao plano que contém o anel benzênico da molécula, excluindo o isômero *E,Z*. Entretanto, só pudemos atribuir a estrutura **3.3.16** (Esquema 76) indiretamente, após as análises de nOesy 2D para o composto **3.3.15**, conforme veremos adiante.

O tratamento de **3.3.16**, com ácido e água, resultou na hidrólise seletiva da função acetal, levando ao composto **3.3.17**. A escolha do solvente foi crucial para a seletividade na transformação. Em etanol (ver 5.3.12) observamos apenas a formação de misturas de muitos compostos. A adição de acetona como co-solvente (ver 5.3.13) levou a um melhor resultado e, utilizando somente acetona como solvente, foi possível obter excelente seletividade. A pureza de **3.3.17**, obtido por extração da mistura reacional bruta com $CHCl_3$, foi suficiente para a realização da etapa seguinte mas, para fins de caracterização, uma amostra analítica foi obtida por cromatografia em coluna e cristalização de hexano / acetato de etila.

A conversão do grupo formila em enol acetato, para a síntese de **3.3.15** (Esquema 77), não se mostrou trivial e, mesmo após diversos experimentos, conseguimos obter apenas modestos rendimentos. Provavelmente, quando a hibridização do carbono vizinho ao aldeído de **3.3.17** muda de sp^3 para sp^2 , durante a enolização, os substituintes são forçados à coplanaridade,

aumentando significativamente a tensão da molécula. Inicialmente, empregamos condições similares às da acetilação anterior, utilizando Ac_2O , como solvente e K_2CO_3 , como base, a $70\text{ }^\circ\text{C}$ (ver 5.3.15). Observamos, porém, apenas a formação de misturas complexas, nas quais mal pudemos constatar a presença do produto desejado. O uso de CH_2Cl_2 , como solvente (ver 5.3.16), foi benéfico, produzindo misturas brutas mais tratáveis, das quais conseguimos isolar, por cromatografia em coluna, o composto **3.3.15**, ainda que em baixos rendimentos ($<10\%$). Pelo fato de, nestas condições, o consumo do material de partida ser lento e requerer aquecimento, imaginamos que, se uma possível decomposição de **3.3.15** estivesse ocorrendo, o emprego de DMF poderia acelerar a reação, possibilitando realizá-la a frio, o que retardaria uma possível reação secundária indesejada. Neste solvente (ver 5.3.17) notamos um consumo do material de partida mais rápido, permitindo realizar a reação a $0\text{ }^\circ\text{C}$ ou à temperatura ambiente. Observamos, ainda, que meios reacionais com baixas concentrações do substrato (altas diluições) produziam misturas brutas mais limpas, das quais era mais fácil isolar **3.3.15**. Assim, efetuando-se a reação em DMF diluído com CH_2Cl_2 , conseguimos isolar o benzo[5]radialeno desejado, em rendimentos de 30 - 40%, após purificação por coluna *dry flash*. É digno de nota que esta foi a única etapa, na síntese de **3.3.15**, que exigiu purificação por coluna cromatográfica.

Esquema 77: síntese do benzo[5]radialeno **3.3.15**

Pela análise dos espectros de ^1H -RMN e nOesy 2D do composto **3.3.15**, pudemos definir o arranjo estereoquímico das duplas ligações C=C (e, indiretamente, também em **3.3.16** e **3.3.17**). Foram os nOes observados entre os hidrogênios olefínicos 1 e 3 (Figura 17) e os hidrogênios metoxílicos 7 e 6 que definiram que os grupos acetila estão afastados do anel aromático.

Figura 17: espectro de nOesy 2D e nOes observados em **3.3.15**

Dispondo-se do benzo[5]radialeno **3.3.15**, passamos a investigar seu comportamento como dieno nas reações de cicloadição. Para nossa satisfação, este composto se mostrou bastante reativo. Com *p*-benzoquinona como dienófilo, observamos consumo dos materiais de partida, tanto em CH₂Cl₂, à temperatura ambiente, como em tolueno, sob refluxo. Em virtude da maior velocidade de reação, a quente, elegemos a segunda condição como padrão e a maior parte das cicloadições que efetuamos foram sob estas condições.

No entanto, a pureza dos reagentes e também o modo de purificação dos produtos influenciaram significativamente os resultados. Quando o benzo[5]radialeno não estava puro, misturas de **3.3.18** e **3.3.19** (Esquema 78) foram obtidas e não foi possível isolar o composto **3.3.18**, pois a sílica usada na purificação deste último promoveu a eliminação de duas moléculas de ácido acético, levando apenas ao isolamento de **3.3.19**.

Esquema 78: Diels-Alder de **3.3.15** com *p*-benzoquinona

Utilizando-se quantidades estequiométricas dos reagentes, e com pureza elevada de **3.3.15**, observamos a formação exclusiva de **3.3.18**, o qual pudemos isolar, por cuidadosa cristalização de acetato de etila e hexano, na forma de cristais acastanhados. Quando para a dissolução, por ocasião da

cristalização, foi necessário um tempo de aquecimento muito longo, ocorreu a precipitação de um sólido vermelho, correspondente ao composto **3.3.19**.

A formação de apenas um diastereoisômero dentre as quatro possibilidades (Figura 18) é notável e a determinação da configuração relativa do mesmo foi conseguida por análise de ^1H -RMN e nOesy 2D.

Figura 18: produtos possíveis da reação de **3.3.15** com *p*-benzoquinona

Foi observado (Figura 19) que os hidrogênios 1 e 4 apresentam-se como duplete e simpleto respectivamente, o que sugere que um deles guarda um ângulo diédrico de 90° com o hidrogênio vizinho, mas o outro não, excluindo-se, desta forma, as estruturas *endo-cis* e *exo-cis* (Figura 17). Esta hipótese é reforçada pela observação dos nOe entre os hidrogênios da acetila 7 com os hidrogênios 2 e 3, e entre os hidrogênios da acetila 8 com os hidrogênios 5 e 6. Esta última correlação também sugere a configuração *endo*, o que é reforçado pelo nOe observado entre o duplete em 6,57 ppm, correspondente ao hidrogênio 1, e o simpleto em 2,21 ppm, correspondente aos hidrogênios da acetila (9). No caso do arranjo *exo*, o hidrogênio 1 deveria se apresentar na forma de um singlete, e o sinal do hidrogênio 4 deveria ter a forma de um duplete, inversamente ao que foi observado.

Figura 19: espectros de nOesy 2D de **3.3.18**

Para a reação de **3.3.15** com 2,3-dicloro-*p*-benzoquinona, em refluxo de tolueno, observamos o consumo total do material de partida, em apenas 30 minutos. A análise de ¹H-RMN da mistura bruta evidenciou a formação de único produto, levemente contaminado por impurezas.

A aplicação deste material em sílica, para análise por CCD, resultou no rápido aparecimento de uma coloração vermelha no local de aplicação, provavelmente resultado da eliminação de ácido acético, analogamente ao ocorrido com o

aduto **3.3.18**. No entanto, o produto se mostrou mais resistente à aromatização e não observamos a formação de qualquer material eliminado durante a cristalização de hexano - acetato de etila. Os cristais acastanhados obtidos consistiam de um único produto, para o qual atribuímos também a estrutura *endo-trans* (composto **3.3.20**).

Figura 20: espectros de nOesy 2D de **3.3.20**

Características espectroscópicas similares às do aduto com a *p*-benzoquinona foram observados (Figura 20), quais sejam: a forma dos sinais dos hidrogênios em alfa ao grupo acetoxi (duplete 1 e simpleto 4), indicando uma relação *trans*

entre as acetilas no anel ciclo-hexênico; os nOes observados entre o dubleto (hidrogênio 1) com os hidrogênios das acetilas 6 e 7 e entre os hidrogênios da acetila 5 com os hidrogênios 2 e 3.

Quando empregamos a *N*-metilmaleimida (Esquema 79), em quantidade estequiométrica, sob refluxo de tolueno, observamos a formação de um cicloaduto principal, que pôde ser purificado por cristalização de hexano / acetato de etila. Os sinais de ^1H -RMN para este composto também são compatíveis com os de um aduto *endo-trans*.

Esquema 79: reação de **3.3.15** com *N*-metilmaleimida

Diante destes resultados, uma nova característica do benzo[5]radialeno **3.3.15** ficou clara: apenas a sub-unidade diênica C1'-C1-C2-C2' (Esquema 78 e 79) reage, levando ao produto *trans*. Esta preferência pode ser entendida como resultado da maior planaridade e menor impedimento da subunidade C1'-C1-C2-C2' quando comparada à C2'-C2-C3-C3'.^[96]

Empregando como dienófilo a naftoquinona, em quantidades estequiométricas e sob refluxo de tolueno, foi observada a precipitação de um sólido alaranjado, quando do resfriamento do meio reacional, após 6 h (Esquema 80). Pelo isolamento do sólido, por filtração, e análise, por ^1H -RMN, pudemos constatar

que se tratava de **3.3.22**, um produto resultante da eliminação de ácido acético, análoga à observada para o produto da reação com a *p*-benzoquinona.

Esquema 80: Diels-Alder entre **3.3.15** e naftoquinona

Outro dienófilo que usamos foi o acetilenodicarboxilato de dimetila (Esquema 81). Com este houve uma evolução mais lenta da reação e, para levá-la à completude, em tempos razoáveis, precisamos utilizar excesso do dienófilo. Com 20 equivalentes do mesmo, em refluxo de tolueno, constatamos o consumo total do benzo[5]radialeno **3.3.15**, depois de, aproximadamente, 20 h.

Esquema 81: Diels-Alder de **3.3.15** com acetilenodicarboxilato de metila

Após cristalização de hexano / acetato de etila, obtivemos um único produto, para o qual estavam ausentes, no espectro de ^1H -RMN, os sinais característicos dos hidrogênios da junção do anéis. Isto nos levou a supor que,

também neste caso, obtivemos um produto aromatizado oriundo da perda formal de apenas uma molécula de ácido acético.

A análise por nOesy 2D (Figura 21) reforçou a suposição anterior e permitiu, também, a determinação da posição em que a acetila aromática remanescente se encontrava, uma vez que observamos nOe, tanto entre os dois hidrogênios de maior deslocamento químico (1 e 2) com uma mesma acetila (3), como entre a outra acetila (4) e dois sinais metoxílicos (5 e 7).

Figura 21: espectros de nOesy 2D de **3.3.23**

A formação deste único regioisômero é notável, sugerindo uma alta seletividade na eliminação de ácido acético a partir do aduto de Diels-Alder, a qual racionalizamos em termos da estabilização da carga positiva formada durante a heterólise da ligação AcO-C (Esquema 82). Quando ocorre a saída do grupo acetato 1, há grande estabilização da carga formada, a qual pode se deslocar por quase todo o sistema *pi* da molécula, isto é, pelas duplas ligações vizinhas, pelo grupo enol acetato, e também pelo anel aromático, rico em elétrons. No caso da saída do acetato 2, a carga positiva apresenta deslocalização apenas pelos elétrons *pi* das ligações vizinhas e daqueles do grupo enol-acetato, resultando em menor estabilização do intermediário.

Esquema 82: possibilidades para a eliminação de ácido acético

Estudamos também a reação de **3.3.15** com acrilato de metila (Esquema 83), um dienófilo com substituintes diferentes em cada carbono da dupla, para apurar a regioseletividade da cicloadição. Por se tratar de um composto volátil e menos reativo, modificamos as condições usuais de reação utilizando o

dienófilo como solvente. Além disso, no intuito de alcançarmos a melhor seletividade possível, optamos por não aquecer o meio reacional. Nestas condições, observamos o consumo total de **3.3.15**, por CCD, após aproximadamente 3 dias de agitação, além do surgimento de dois novos produtos. Após a evaporação do excesso de acrilato de metila, os dois produtos foram isolados por cromatografia *dry-flash*.

Esquema 83: Diels-Alder de **3.3.15** com acrilato de metila

Por análise dos seus espectros de ^1H -RMN e nOesy 2D, lhes atribuímos as estruturas **3.3.25** e **3.3.26**. A regioquímica do composto **3.3.25**, foi determinada pelas correlações entre os hidrogênios da acetila vinílica 1 (Figura 22) e o hidrogênio 2, que, por sua vez, tem nOe com o hidrogênio alfa carbonílico 3. Já o arranjo *exo* foi determinado pela correlação observada entre os hidrogênios da acetila 8 com a metila do éster 7.

Figura 22: espectros de nOesy 2D de **3.3.25**

Para o composto **3.3.26** (Figura 23), correlações análogas foram observadas como o nOe do hidrogênio 2 tanto com o hidrogênio 3, como com os hidrogênios da acetila vinílica 1, indicando a regioquímica da cicloadição. Já o arranjo *endo* foi estabelecido com base no nOe observado entre os hidrogênios da acetila 10 com a metoxila 7.

Figura 23: espectros de nOesy 2D de **3.3.26**

Tendo em vista os resultados^[116] obtidos na cicloadição de **3.3.15**, percebemos que algumas das propriedades observadas poderiam ser exploradas para sintetizar análogos da eucapsitrona. A reação de Diels-Alder com a naftoquinona já havia fornecido um composto com um esqueleto carbônico bastante similar ao do produto natural, porém com uma funcionalização diferenciada (Figura 24).

Figura 24: eucapsitriona e produto de Diels-Alder entre **3.3.15** e naftoquinona

Notamos que a hidroxila 1 da eucapsitriona poderia ser estabelecida (na forma de éster acético) valendo-nos do aprendizado com o experimento do acetilenodicarboxilato de dimetila. Para tanto, vislumbramos, como dienófilos, as sulfinilnaftoquinonas, sabendo da rápida eliminação de ácido sulfênico que os respectivos adutos sofrem. Assim sendo, preparamos o composto **3.3.27** pela oxidação da metilsulfanilnaftoquinona, com SeO_2 e H_2O_2 e fizemo-lo reagir com o benzo[5]radialeno **3.3.15** (Esquema 84). Observamos o consumo total do dieno (por CCD) após 2,5 h de reação e, quando o meio reacional foi resfriado, houve a precipitação de um sólido amarelado.

Esquema 84: Diels-Alder de **3.3.15** com **3.3.27**

A análise por ^1H -RMN deste sólido mostrou tratar-se de apenas um composto e com sinais muito característicos de um derivado aromatizado. Restava, ainda, saber se a acetila aromática remanescente estava na posição mostrada em **3.3.28** (de acordo com o observado anteriormente) ou na outra possível. O experimento de nOesy 2D (Figura 25) esclareceu esta dúvida, uma vez que os hidrogênios de apenas uma acetila (vinílica) apresentam nOe com os dois hidrogênios de maior deslocamento químico.

Figura 25: nOesy 2D parcial de **3.3.28**

Percebemos que poderíamos preparar um análogo ainda mais similar a eucapsitrona sintetizando um derivado no qual a hidroxila 2 (Figura 24) também estaria presente (na forma de éster acético). Ainda assim, para empregar dienófilos do tipo de **3.3.29** (Esquema 85) com sucesso, seria necessário que o grupo sulfinila fosse capaz de proporcionar regiosseletividade

na cicloadição. Tendo em vista o que observamos na cicloadição com o acrilato de metila, esta expectativa não nos pareceu infundada.

Esquema 85: preparação de **3.3.29**

Para a preparação de **3.3.29** (Esquema 85), tratamos o composto **3.3.30** com NBS, em ácido acético, de acordo com Grunwell e col.,^[117] o que resultou em **3.3.31**. Segundo a hipótese mecanística dos autores, esta transformação é bastante complexa, envolvendo uma série de reações de bromação e de eliminação, mas, fornece um único produto, em bom rendimento e pureza.

Em seguida, substituímos o átomo de bromo pela reação com *p*-tociresol em meio básico.^[118] A purificação foi conseguida por cristalização de etanol, resultando em **3.3.32**, em excelente pureza e modesto rendimento. Por fim, a oxidação do átomo de enxofre foi realizada com *m*-CPBA,^[119] em CH₂Cl₂. O produto obtido estava bastante puro e foi utilizado diretamente na reação de cicloadição (Esquema 86).

Para nossa surpresa, observamos alta seletividade tanto na cicloadição, como na eliminação, obtendo apenas um composto, simplesmente coletando, por filtração, o precipitado que se formou ao resfriamento da mistura reacional.

Esquema 86: Diels-Alder de **3.3.15** com **3.3.29**

A determinação da regioseletividade da eliminação de ácido acético foi efetuada de maneira similar ao caso anterior (Figura 26). Observamos nOe entre apenas uma acetila e os dois hidrogênios de maior deslocamento químico, estabelecendo assim a posição desta acetila (hidroxila 1 / Figura 24). Imaginamos que um experimento de HMBC poderia esclarecer a regioseletividade da cicloadição, se conseguíssemos observar as correlações das carbonilas, conforme exemplificado na Figura 26.

Figura 26: nOesy 2D e HMBC parciais de **3.3.33**

Embora tenhamos observado no espectro de HMBC correlação de apenas uma carbonila com os respectivos hidrogênios aromáticos (Figura 26), em concordância com a estrutura proposta, o tempo de aquisição foi baixo, comprometendo a confiabilidade do experimento e, por consequência, da

atribuição estrutural. No entanto, mais importante que a estrutura deste produto em particular, é a alta regioseletividade da cicloadição, proporcionada pelo grupo sulfinila, abrindo o caminho para a preparação dos dois regioisômeros.^[120]

Apesar de ensaios preliminares de ozonólise (Esquema 87) indicarem que a função enol acetato pode ser clivada seletivamente, estabelecendo a função carbonila presente na eucapsitriona (composto **3.3.34**), este método como um todo não é apropriado para sintetizar o produto natural propriamente dito, uma vez que a remoção seletiva de uma das metoxilas aromáticas não deve ser tarefa de fácil execução.

Esquema 87: ozonólise de **3.3.33**

Capítulo 4: Conclusão

Com o intento de preparar fluorenos e benzo[b]fluorenos por uma nova rota sintética, nos deparamos com os benzo[5]radialenos, compostos até então negligenciados na literatura química. Para a síntese dos últimos, três dienos foram avaliados como precursores, quais sejam: 6,6-dimetilfulveno, 1,1-dimetoxiciclopentadieno e 6-acetoxifulveno.

Partindo do primeiro fomos capazes de sintetizar **3.1.7**, nosso primeiro derivado benzo[5]radialênico, mas sua inércia como dieno em cicloadições, tornou-o insatisfatório para o propósito original. Tentamos, a partir de intermediários avançados, preparar outros benzo[5]radialenos análogos, sem no entanto obter sucesso.

Partindo do segundo, nenhum benzo[5]radialeno foi obtido, pois um série de dificuldades foram encontradas. Todas as alternativas que avaliamos falharam, de uma maneira ou de outra, na etapa de transformação da carbonila em alceno. Tentando esta transformação nos intermediários iniciais (antes da ozonólise), nos deparamos com a rápida extrusão de CO do composto **3.2.6**, que inviabilizou o planejamento sintético inicial. A aromatização de **3.2.8**, acoplada à extrusão de CO, também impossibilitou esta via alternativa. Ao tentarmos efetuar a reação de Wittig, após a reação de ozonólise, observamos uma alta labilidade dos substratos avaliados, levando a misturas de produtos intratáveis.

Assim, decidimos avaliar um dieno precursor que contornaria este problema de homologação, empregando o 6-acetoxifulveno. Após algumas dificuldades com

a alta reatividade da função enol acetato, pudemos estabelecer uma rota sintética para **3.3.15** (Esquema 88). Este segundo benzo[5]radialeno que preparamos mostrou-se bastante ativo como dieno. Suas reações de Diels-Alder com diversos dienófilos esclareceram as principais características de sua reatividade, como quimiosseletividade, diastereosseletividade e regioseletividade. Estas propriedades puderam ser exploradas para a preparação de compostos parecidos com a eucapsitriona.

Esquema 88: rota sintética para **3.3.15**

2.1511 *Das Bild ist so mit der Wirklichkeit verknüpft: es reicht bis zu ihr*
(Ludwig Wittgenstein, *Tractatus logico-philosophicus*)

Capítulo 5: Materiais e métodos

Os experimentos de ressonância magnética nuclear de hidrogênio, carbono, nOesy e HMBC foram realizados em aparelhos Agilent (Varian) Gemini 200, Agilent (Varian) Inova 300, Bruker DPX 300 e Bruker DRX 500, utilizando CDCl_3 , CD_3CN , acetona- d_6 e benzeno- d_6 como solventes. Os deslocamentos químicos (δ) estão em ppm, referenciados pelo TMS ou pico residual do solvente e as constantes de acoplamento estão em Hertz (Hz). As análises elementares foram efetuadas num aparelho Perking-Elmer CHN 2400 e estão em porcentagem. Os experimentos de espectrometria de massas foram realizados em um aparelho Bruker micrOTOF-Q II. Os pontos de fusão foram determinados em um bloco da Kofler Optics, com microscópio, e não estão corrigidos. Para as reações de ozonólise foi usado um gerador de ozônio da marca Enaly, modelo OZX-300 AT. Cromatografias *dry-flash* foram realizadas com sílica gel, com tamanho médio de partícula entre 2 – 25 μm , e diâmetro do poro de 60 Å. TMOF, formiato de etila, Me_2SO_4 , MeI, foram comprados da Sigma-Aldrich e utilizados como recebidos. Para reações anidras ou anaeróbias, THF, tolueno e benzeno foram destilados de sódio / benzofenona imediatamente antes do uso. O metanol foi destilado de uma solução de MeONa e armazenado sob peneira molecular e argônio. O anidrido acético foi tratado com P_4O_{10} , destilado e armazenado sob argônio. K_2CO_3 e Cs_2CO_3 foram secos em chama imediatamente antes do uso. Acetona foi tratada com MgSO_4 , filtrada, destilada e armazenada sob peneira molecular e argônio. DMSO, DMF e HMPA foram destilados antes do uso.

5.1) 6,6-dimetilfulveno

5.1.1) Cicloadição entre *p*-benzoquinona e o 6,6-dimetilfulveno

(3.1.1)

A *p*-benzoquinona (500 mg / 4,60 mmol) e o 6,6-dimetilfulveno (900 mg / 8,50 mmol) foram misturados e, em seguida, foi adicionada água (100 mL), previamente desoxigenada (por aquecimento e purga com argônio). A suspensão resultante foi submetida à agitação magnética, sob atmosfera de argônio, durante 24 h. Após extração com CH₂Cl₂, as frações orgânicas foram reunidas, secas com MgSO₄, filtradas e concentradas em rotoevaporador, rendendo 1,20 g de um sólido oleoso, composto, majoritariamente, pelo aduto *exo*, por *p*-benzoquinona e pelo aduto *endo*. Cristalização de metanol rendeu **3.1.3** (600 mg / 2,8 mmol) como um sólido acastanhado.

Rendimento: 61%

(Anexo 1)

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6,67 (s, 2H); 6,45 (t, 2H, *J* = 2,0 Hz); 3,70 (t, 2H, *J* = 2,0 Hz); 2,58 (s, 2H); 1,44 (s, 6H).

Ponto de fusão: 107-109 °C

5.1.2) Aromatização do aduto **3.1.3** e metilação das hidroxilas

Sódio metálico (120 mg / 5,22 mmol) foi dissolvido em metanol (8 mL). O aduto **3.1.3** (280 mg / 1,31 mmol) foi suspenso em metanol (2 mL) e adicionado à solução de metóxido de sódio, sob agitação magnética e atmosfera de argônio. Em seguida, sulfato de dimetila (660 mg / 5,24 mmol) foi gotejado. Ao término da adição, a mistura foi aquecida ao refluxo por 3 h. Após o resfriamento da mistura, foi adicionada água e extraiu-se com CH_2Cl_2 . As frações orgânicas foram reunidas, secas com MgSO_4 , filtradas e concentradas em rotoevaporador, rendendo um sólido amarronzado (237 mg). Purificação, por cromatografia em coluna (gradiente de hexano – éter dietílico), rendeu 2 frações: **3.1.4** (190 mg / 0,78 mmol), um sólido branco e **3.1.5** (80 mg / 0,35 mmol), também um sólido branco.

3.1.4

Rendimento: 59%

(Anexo 2)

^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6,95 (t, 2H, $J = 2,34$ Hz); 6,51 (s, 2H); 4,63 (t, 2H, $J = 2,32$ Hz); 3,79 (s, 6H); 1,54 (s, 6H).

(Anexo 3)

^{13}C -RMN (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 161,2; 148,0; 143,0; 139,4; 109,5; 101,4; 56,3; 47,1; 19,0.

Ponto de fusão: 140°C

3.1.5

Rendimento: 27%

(Anexo 4)

^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6,94 (t, 2H, $J = 1,28$ Hz); 6,46 (d, 1H, $J = 8,68$ Hz); 6,41 (d, 1H, $J = 8,71$ Hz); 4,65-4,62 (m, 1H); 4,59-4,56 (m, 1H); 3,79 (s, 3H); 1,54 (s, 6H).

5.1.3) Ozonólise da dupla ligação C-C do sistema norbornênico do composto 3.1.4

Uma mistura do composto **3.1.4** (100 mg / 0,41 mmol), dissolvido em acetona (25 mL) e de NaHCO_3 (200 mg / 2,38 mmol), dissolvido em água (5 mL), foi resfriada com banho de gelo e sal e por ela foi passado um fluxo de ar contendo aproximadamente 1 mmol/h de ozônio. Após 45 minutos, a análise por CCD mostrou o consumo total de **3.1.4**. O fluxo de ar com ozônio foi interrompido e água (50 mL) foi adicionada. A mistura resultante foi extraída

com CH_2Cl_2 (5 X 30 mL) e a fração orgânica foi seca com MgSO_4 , filtrada e concentrada em rotoevaporador, resultando num sólido branco (80 mg / 0,29 mmol).

Rendimento: 71%

(Anexo 5)

^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9,34 (d, 2H, $J = 3,84$ Hz); 6,79 (s, 2H); 4,76 (dd, 2H, $J_1 = 2,49$ Hz; $J_2 = 1,29$ Hz); 3,79 (s, 6H); 1,82 (s, 6H).

(Anexo 6)

^{13}C -RMN (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 195,2; 150,9; 138,0; 128,7; 124,4; 110,8; 60,3; 55,7; 21,6.

Análise elementar: Calculado C = 70,06%; H = 6,61%; Encontrado C = 68,38%; H = 7,12%.

Ponto de fusão: 138 – 140 °C

5.1.4) Transformação dos grupos carbonila de 3.1.6 em grupos enol acetato

O dialdeído **3.1.6** (70 mg / 0,25 mmol) foi dissolvido em anidrido acético (3 mL) e esta solução foi adicionada sobre K_2CO_3 (70 mg / 0,50 mmol), sob atmosfera de argônio. A suspensão resultante, submetida à agitação magnética, foi aquecida a 80 – 90 °C, durante 2 h. Em seguida, foi adicionado CH_2Cl_2 (50 mL) e o excesso de anidrido acético foi hidrolisado com solução de $NaHCO_3$ até não haver mais desprendimento de CO_2 . A fase aquosa foi novamente extraída com CH_2Cl_2 (3 x 50 mL), as porções orgânicas reunidas, secas com $MgSO_4$, filtradas e concentradas em rotoevaporador, rendendo um óleo amarelado e viscoso (85 mg). Purificação por cromatografia em coluna (gradiente de éter de petróleo – éter dietílico) resultou num sólido cristalino amarelado (58 mg / 0,16 mmol).

Rendimento: 64%

(Anexo 7)

1H -RMN (200 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8,13 (s, 2H); 6,67 (s, 2H); 3,86 (s, 6H); 2,24 (s, 6H); 1,94 (s, 6H).

(Anexo 8)

^{13}C -RMN (50 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 167,3; 148,9; 135,7; 129,8; 129,4; 127,1; 123,4; 109,4; 55,5; 25,1; 21,0.

Análise elementar: Calculado C = 67,03%; H = 6,19%; Encontrado C = 66,92%; H = 6,25%.

Ponto de fusão: 185 °C

5.1.5) Reação de **3.1.7** com *p*-benzoquinona, em CH₂Cl₂

O composto **3.1.7** (10 mg / 0,028 mmol) e a *p*-benzoquinona (30 mg / 0,27 mmol) foram dissolvidos em CH₂Cl₂ (1 mL). A solução resultante foi agitada por 5 dias, à temperatura ambiente. Por fim, evaporou-se o solvente. A análise de ¹H-RMN não mostrou o consumo dos reagentes nem a formação de novos produtos.

5.1.6) Primeira reação de **3.1.7** com *p*-benzoquinona, em metanol

O composto **3.1.7** (30 mg / 0,084 mmol) e a *p*-benzoquinona (10 mg / 0,093 mmol) foram dissolvidos em metanol (3 mL). O meio foi mantido sob agitação magnética por 3 dias e, em seguida, evaporou-se o solvente. A análise de ¹H-RMN indicou a formação de uma mistura de muitos compostos, cuja separação não foi conseguida.

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): Bruto (Anexo 9)

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): *Dry-Flash*, Fração 1 (Anexo 10)

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): *Dry-Flash*, Fração 2 (Anexo 11)

5.1.7) Segunda reação de **3.1.7** com *p*-benzoquinona, em metanol

O composto **3.1.7** (60 mg / 0,17 mmol) e a *p*-benzoquinona (30 mg / 0,27 mmol) foram dissolvidos em metanol (5 mL). O meio foi aquecido ao refluxo por aproximadamente 24 h e, em seguida, evaporou-se o solvente. A análise de

^1H -RMN indicou a formação de uma mistura de muitos compostos, e a separação por cromatografia resultou em três frações.

^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3): *Dry-Flash*, Fração 1 (Anexo 12)

^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3): *Dry-Flash*, Fração 2 (Anexo 13)

^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3): *Dry-Flash*, Fração 3 (Anexo 14)

5.1.8) Reação de **3.1.7** com *p*-benzoquinona, em metanol e água

O composto **3.1.7** (50 mg / 0,14 mmol) e a *p*-benzoquinona (30 mg / 0,27 mmol) foram dissolvidos em metanol (5 mL) e água (5 mL). O meio foi aquecido ao refluxo por aproximadamente 5 h e, em seguida, evaporou-se o solvente. A análise de ^1H -RMN indicou a formação de uma mistura de muitos compostos, e a separação por cromatografia resultou em duas frações.

^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3): Bruto (Anexo 15)

^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3): *Dry-Flash*, Fração 1 (Anexo 16)

^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3): *Dry-Flash*, Fração 2 (Anexo 17)

5.1.9) Rearranjo sigmatrópico de **3.1.7**

O composto **3.1.7** (50 mg / 0,15 mmol) foi dissolvido em mistura de xilenos (5 mL) e a solução foi aquecida a refluxo, por 12 h. Após evaporação do solvente, coletou-se um sólido amarelo (42 mg / 0,13 mmol).

Rendimento: 87%

(Anexo 18)

^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,69 (s, 1H); 6,73 (s, 2H); 5,20 (m, 1H); 5,16 (s, 2H); 4,86 (m, 1H); 3,93 (s, 3H); 3,79 (s, 3H); 2,24 (s, 3H); 2,06 (s, 3H); 2,01 (s, 3H).

(Anexo 19)

^{13}C -RMN (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 171,1; 166,7; 149,7; 148,7; 140,7; 140,6; 138,8; 132,6; 129,6; 123,9; 123,1; 115,2; 110,7; 108,8; 59,3; 55,9; 55,6; 24,0; 21,0; 20,4.

CG-MS (EI): Anexo 20

5.1.10) Reação entre **3.1.7** e *p*-benzoquinona, catalisada por $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$

A *p*-benzoquinona (20 mg / 0,18 mmol) foi dissolvida em CH_2Cl_2 (5 mL), sob atmosfera de argônio. Esta solução foi resfriada a -72°C e, a ela, foi adicionado o $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (20 μL), dissolvido em CH_2Cl_2 (1 mL). Após 5 minutos de agitação, foi adicionado **3.1.7** (50 mg / 0,15 mmol), dissolvido em CH_2Cl_2 (5 mL). Após 15 minutos, sob agitação, foi adicionada água (10 mL) e extraiu-se com CH_2Cl_2 . A porção orgânica foi seca, filtrada e evaporada, coletando-se 57 mg de um sólido escuro e oleoso. Por cromatografia em placa (hexano - acetato de etila / de 1:0 a 10:1) foi possível isolar o composto **3.1.9** (10 mg / 0,037 mmol).

Rendimento: 25%

(Anexo 21)

^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 10,44 (s, 1H); 8,01 (s, 1H); 6,80 (d, 1H, $J = 8,18$ Hz); 6,65 (d, 1H, $J = 8,15$ Hz); 3,93 (s, 3H); 3,91 (s, 3H); 1,83 (s, 6H).

(Anexo 22)

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 189,8; 164,3; 159,6; 149,2; 148,6; 124,3; 122,4; 109,0; 105,2; 94,0; 77,2; 55,8; 55,6; 29,7; 22,8.

$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calculado = 273,1121; Encontrado = 273,1119. (Anexo 23)

5.1.11) Reação entre **3.1.7** e *p*-benzoquinona, catalisada por ZnBr_2

Dissolveu-se a *p*-benzoquinona (30 mg / 0,27 mmol) em CH_2Cl_2 (3 mL), esta solução foi resfriada a 0 °C e adicionada a um balão contendo o ZnBr_2 (61 mg / 0,27 mmol), em atmosfera de argônio. Após 10 minutos de agitação, adicionou-se **3.1.7** (70 mg / 0,21 mmol), dissolvido em CH_2Cl_2 (2 mL). O banho de gelo foi retirado e a mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente, por mais 20 h. Por fim, foi adicionada água (10 mL) e extraiu-se com CH_2Cl_2 . As análises por CCD e ^1H -RMN evidenciaram a formação de uma mistura similar à do experimento com $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$.

5.1.12) Tentativa de reação entre **3.1.7** e *p*-benzoquinona, catalisada por AlCl_3

Dissolveu-se a *p*-benzoquinona (15 mg / 0,14 mmol) em CH_2Cl_2 (4 mL), a solução foi resfriada a 0 °C e, então, adicionada a um balão contendo AlCl_3 (20 mg / 0,15 mmol), sob atmosfera de argônio. A solução foi agitada por 10 minutos e, em seguida, foi adicionado **3.1.7** (40 mg / 0,12 mmol), dissolvido em CH_2Cl_2 (4 mL). As análises por CCD e por ^1H -RMN evidenciaram que não houve reação, mesmo após 2 dias de contato entre os reagentes.

5.1.13) Tentativa de reação entre **3.1.7** e *p*-benzoquinona, catalisada por AlCl_3 a quente

Dissolveu-se a *p*-benzoquinona (7 mg / 0,07 mmol) e **3.1.7** (10 mg / 0,028 mmol) em benzeno (10 mL) e a solução resultante foi adicionada a um balão contendo AlCl_3 (10 mg / 0,07 mmol), sob atmosfera de argônio. A mistura foi, então, aquecida até refluxo, por 2 dias. Tanto a análise por CCD com por ^1H -RMN não indicaram o surgimento de novos produtos.

5.1.14) Reação entre **3.1.7** e DDQ

O composto **3.1.7** (30 mg / 0,084 mmol) foi dissolvido em CH_2Cl_2 (4 mL) e a solução foi resfriada a -100 °C. DDQ (25 mg / 0,11 mmol), dissolvida em CH_2Cl_2 (3 mL), foi adicionada e a mistura permaneceu sob agitação por 2,5 h, a -100 °C. Por fim, adicionou-se água (10 mL) e extraiu-se com CH_2Cl_2 . A porção

orgânica foi seca, filtrada e concentrada em rotoevaporador. Análise por ^1H -RMN indicou tratar-se de um produto impuro que não se conseguiu identificar.

^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3): (Anexo 24)

5.1.15) Tentativa de reação entre **3.1.7** e *N*-metilmaleimida (**3.1.12**)

O composto **3.1.7** (110 mg / 0,307 mmol) e a *N*-metilmaleimida (35 mg / 0,31 mmol) foram dissolvidos em CH_2Cl_2 (6 mL). Não foi observado, pelas análises de CCD e ^1H -RMN, qualquer consumo dos reagentes ou formação de novos produtos, mesmo após vários dias, sob agitação magnética.

5.1.16) Tentativa de reação entre **3.1.7** e 1,6-dibromo-3-metil-*p*-benzoquinona (**3.1.11**)

O composto **3.1.7** (40 mg / 0,12 mmol) e a 1,6-dibromo-3-metil-*p*-benzoquinona (30 mg / 0,12 mmol) foram dissolvidos em metanol (10 mL). Após 20 h de contacto, não foi observado o aparecimento de qualquer produto. A mistura foi aquecida ao refluxo e, nestas condições, foi observado o escurecimento do meio reacional sem, no entanto, observarmos a formação de qualquer produto.

5.1.17) Tentativa de reação de **3.1.7** e metil-sulfinilnaftoquinona (**3.1.12**)

Os compostos **3.1.7** (10 mg / 0,028 mmol) e **3.1.12** (6,5 mg / 0,029 mmol) foram dissolvidos em benzeno (3 mL) e a solução foi selada em ampola. O meio foi aquecido em estufa, a 80 °C, por 3 dias. Não foi observado, por CCD e ¹H-RMN, o consumo dos materiais de partida.

5.1.18) Reação entre **3.1.6**, LDA e TMSCI em THF

A uma solução de di-isopropilamina (90 mg / 0,89 mmol) em THF (10 mL), a 0 °C, e sob atmosfera de argônio, foi adicionado BuLi (0,4 mL / 2 mol/L / 0,8 mmol). Após 30 minutos, a mistura foi resfriada a -78 °C e o composto **3.1.6** (100 mg / 0,365 mmol), dissolvido em THF (10 mL), foi adicionado. A temperatura foi elevada para 0 °C e, após 1 h, novamente resfriada a -78 °C, quando foi, então, adicionado o TMSCI (85 mg / 0,79 mmol), dissolvido em THF (5 mL). A temperatura foi novamente elevada a 0 °C e a mistura permaneceu sob agitação por mais 3 h. A mistura foi, então, entornada em água e extraída com CH₂Cl₂. As porções orgânicas foram reunidas, secas com Na₂SO₄, filtradas e concentradas, resultando num sólido escuro. Este foi lavado com

hexano e depois com CHCl_3 . Este último extrato foi submetido à cromatografia em coluna.

^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3): Fração hexânica (Anexo 25)

^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3): Fração CHCl_3 (Anexo 26)

^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3): *Dry Flash*, Fração 1 (Anexo 27)

^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3): *Dry-Flash*, Fração 2 (Anexo 28)

5.1.19) Reação entre **3.1.6**, NaH e TMSCl, em benzeno

O composto **3.1.6** (10 mg / 0,036 mmol), dissolvido em benzeno (1,7 mL), foi adicionado ao NaH (1,7 mg / 0,071 mmol), sob atmosfera de argônio. A suspensão foi agitada à temperatura ambiente, por 15 minutos e, em seguida, foi adicionado o TMSCl (18 mg / 0,17 mmol), dissolvido em benzeno (0,8 mL). Após 40 minutos, a mistura foi entornada em água e extraída com CH_2Cl_2 . As frações orgânicas foram secas com Na_2SO_4 , filtradas e concentradas resultando num sólido formado por uma mistura de diversos compostos.

^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3): (Anexo 29)

5.1.20) Reação entre **3.1.6**, TMSCl e TEA, em DMF

A uma solução do composto **3.1.6** (100 mg / 0,365 mmol), em DMF (3 mL), foram adicionados TEA (80 mg / 0,79 mmol) e TMSCl (78 mg / 0,74 mmol). Esta solução foi aquecida a 80 °C, por 4 h, resfriada e entornada em água.

Após extração com hexano, secagem com Na_2SO_4 , filtração e evaporação do solvente foi coletado um produto sólido.

^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3): (Anexo 30)

5.1.21) Reação entre **3.1.6**, t-BuOK e Me_2SO_4

O composto **3.1.6** (50 mg / 0,18 mmol) foi dissolvido em DMSO (2 mL) e adicionado a uma solução de t-BuOK (80 mg / 0,68 mmol), em DMSO (6 mL), sob atmosfera de argônio. Em seguida, foi adicionado Me_2SO_4 (1 mL / 1,33 g / 10,5 mmol) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente, por 10 minutos. Água foi adicionada e a extração efetuada com hexano. As frações orgânicas foram combinadas, secas com Na_2SO_4 , filtradas e concentradas resultando num sólido escuro (53 mg). Após cromatografia em coluna obtivemos duas frações, compostas por vários produtos desconhecidos.

^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3): Bruto (Anexo 31)

^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3): *Dry Flash*, Fração 1 (Anexo 32)

^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3): *Dry Flash*, Fração 2 (Anexo 33)

5.1.22) Reação entre **3.1.6** e morfina

A uma solução do composto **3.1.6** (90 mg / 0,33 mmol), dissolvido em metanol (10 mL), foram adicionadas morfina (74 mg / 0,85 mmol) e peneira molecular. A mistura foi agitada à temperatura ambiente, por 3,5 h, filtrada e o solvente foi evaporado, rendendo um sólido (80 mg). Este foi submetido à separação por

cromatografia em coluna (pentano - acetato de etila), levando à obtenção de dois produtos não identificados.

^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3): *Dry-Flash*, Fração 1 (Anexo 34)

^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3): *Dry-Flash*, Fração 2 (Anexo 35)

5.1.23) Redução de **3.1.6** com NaBH_4

O dialdeído **3.1.6** (100 mg / 0,365 mmol) foi dissolvido em metanol (15 mL) e a esta solução foi adicionado NaBH_4 (23 mg / 0,60 mmol). O meio foi mantido sob agitação por 10 minutos e, em seguida, água foi adicionada. Após extração com CH_2Cl_2 , secagem com Na_2SO_4 , filtração e concentração em rotoevaporador, coletou-se um sólido incolor (91 mg / 0,32 mmol).

Rendimento: 89%

(Anexo 36)

^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6,74 (s, 2H); 4,11 (dd, 2H, $J_1 = 7,81$ Hz, $J_2 = 3,82$ Hz); 3,90 (dd, 2H, $J_1 = 10,39$ Hz, $J_2 = 3,93$ Hz); 3,84 (s, 6H); 3,67 (dd, 2H, $J_1 = 10,40$ Hz, $J_2 = 7,93$ Hz); 1,82 (t, 6H, $J = 0,92$ Hz).

(Anexo 37)

^{13}C -RMN (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 150,2; 134,1; 133,5; 129,2; 109,6; 66,9; 55,8; 49,4; 20,8.

Análise elementar: Calculado C = 69,04%; H = 7,97%; Encontrado C = 68,89%; H = 7,96%.

5.1.24) Reação entre **3.1.17** e cloreto de *p*-tosila, em piridina

O composto **3.1.17** (100 mg / 0,360 mmol) foi dissolvido em piridina (3 mL) e, a esta solução, foi adicionado cloreto de *p*-tosila (275 mg / 1,44 mmol), dissolvido em piridina (1 mL). Após 5 h, a mistura foi entornada em água e extraída com CH_2Cl_2 . As porções orgânicas foram combinadas, secas com MgSO_4 , filtradas e evaporadas, resultando no composto **3.1.18** (25 mg / 0,043 mmol), um sólido incolor.

Rendimento: 12%

(Anexo 38)

^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,81 (d, 4H, $J = 5,93$ Hz); 7,17 (d, 4H, $J = 5,87$ Hz); 6,71 (s, 2H); 4,12 (bs, 2H); 4,01-3,67 (m, 4H); 3,82 (s, 6H); 2,35 (s, 6H); 1,82 (s, 6H).

5.1.25) Reação entre **3.1.17**, dois equivalentes de NaH e cloreto de *p*-tosila, em THF

O composto **3.1.17** (50 mg / 0,18 mmol) foi dissolvido em THF (4 mL) e esta solução foi adicionada a uma suspensão de NaH (18 mg / 50% / 0,37 mmol), em THF (5 mL), sob atmosfera de argônio. Após 10 minutos, uma solução de cloreto de *p*-tosila (70 mg / 0,37 mmol), em THF (4 mL), foi adicionada. A mistura foi mantida sob agitação por mais 20 minutos e, em seguida, entornada em água. Extração com CH₂Cl₂, secagem com MgSO₄, filtração e evaporação renderam um sólido incolor (92 mg). Após purificação por cromatografia em coluna, foi obtido **3.1.19** (46 mg / 0,11 mmol), como um sólido incolor.

Rendimento: 61%

(Anexo 39)

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,64 (d, 2H, *J* = 8,32 Hz); 7,27 (d, 2H, *J* = 8,01 Hz); 6,71 (d, 1H, *J* = 8,79 Hz); 6,59 (d, 1H, *J* = 8,79 Hz); 4,31 (m, 1H); 4,18-4,02 (m, 3H); 3,81 (s, 1H); 3,68 (s, 1H); 3,62 (d, 2H, *J* = 8,26 Hz); 2,43 (s, 3H); 1,77 (s, 3H); 1,70 (s, 3H).

Ponto de fusão: 95 - 96 °C

5.1.26) Reação entre 3.1.17, excesso de NaH e cloreto de *p*-tosila, em THF

O composto **3.1.17** (40 mg / 0,14 mmol) foi dissolvido em THF (5 mL) e adicionado sobre NaH (300 mg / 50% / 6,25 mmol), sob atmosfera de argônio. Após 10 minutos, foi adicionado cloreto de *p*-tosila (150 mg / 0,79 mmol), em THF (5 ml). A mistura foi aquecida ao refluxo por 3 h, resfriada e entornada em água e gelo. A extração foi realizada com CH₂Cl₂ e, após secagem com MgSO₄, filtração e evaporação, foi obtido um sólido incolor (125 mg). Após purificação por cromatografia em coluna (hexano – acetato de etila) foi coletado **3.1.20** como um sólido incolor (31 mg / 0,12 mmol).

Rendimento: 86%

(Anexo 40)

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6,70 (s, 2H); 3,89 (sl, 2H); 3,81 (d, 2H); 3,79 (s, 6H); 3,62 (d, 2H, *J*_s = 8,84 Hz); 1,72 (s, 6H).

(Anexo 41)

¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 148,3; 141,8; 132,4; 115,2; 110,0; 70,1; 55,7; 43,2; 19,3.

Ponto de fusão: 112 - 113 °C

Análise elementar: Calculado C = 73,82%; H = 7,74%; Encontrado C = 74,02%;
H = 8,06%.

5.1.27) Reação de **3.1.17** com SOCl₂ em éter dietílico

O composto **3.1.17** (80 mg / 0,29 mmol) foi dissolvido em éter etílico (20 mL) e então adicionou-se SOCl₂ (480 mg / 4,03 mmol). Esta solução foi agitada por 12 h, quando adicionou-se excesso de água e extraiu-se com CH₂Cl₂. Após secagem com Na₂SO₄, filtração e concentração em rotoevaporador, coletou-se um sólido incolor (76 mg / 0,23 mmol (Anexo 42). Separação por cromatografia em coluna (gradiente de hexano – acetato de etila / 1:0 a 10:1) rendeu os dois sulfitos diastereoisoméricos **3.1.21** e **3.1.22**.

Rendimento: 79%

Isômero de maior R_f

(Anexo 43)

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6,72 (s, 2H); 4,66 (dd, 2H, *J*₁ = 11,31 Hz, *J*₂ = 1,44 Hz); 4,24 (dd, 2H, *J*₁ = 11,31 Hz, *J*₂ = 3,84 Hz); 4,03 (sl, 2H); 3,82 (s, 6H); 1,83 (s, 6H).

(Anexo 44)

^{13}C -RMN (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 150,0; 135,0; 131,6; 128,1; 109,2; 64,3; 55,4; 45,5; 20,6.

Isômero de menor Rf

(Anexo 45)

^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6,71 (s, 2H); 4,72 (dd, 2H, $J_1 = 11,81$ Hz, $J_2 = 2,98$ Hz); 4,54 (dd, 2H, $J_1 = 11,77$ Hz, $J_2 = 2,26$ Hz); 4,07 (sl, 2H); 3,79 (s, 6H); 1,85 (s, 6H).

(Anexo 46)

^{13}C -RMN (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 150,0; 133,6; 131,3; 131,1; 109,6; 68,9; 55,4; 46,4; 20,9.

Análise elementar: Calculado C = 59,26%; H = 6,17%; Encontrado C = 58,64%; H = 5,87%.

5.1.28) Reação entre **3.1.17** e SOCl_2 , em piridina

O composto **3.1.17** (100 mg / 0,360 mmol) foi dissolvido em piridina (5 mL) e, a esta solução, foi adicionado SOCl_2 (1,00 mL / 1,64 g / 13,8 mmol). Após 5 minutos a mistura foi entornada em água e extraída com CH_2Cl_2 . As frações orgânicas foram combinadas, secas com MgSO_4 , filtradas e concentradas, resultando num sólido incolor (100 mg / 0,31 mmol), correspondente ao sulfitos diastereoisoméricos **3.1.21** e **3.1.22**.

Rendimento: 86%

^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3): (Anexo 47)

5.1.29) Reação de **3.1.21** e **3.1.22** com K_2CO_3 em MeOH

À uma mistura de **3.1.21** e **3.1.22** (16 mg / 0,048 mmol), dissolvida em metanol (9 mL), foi adicionado K_2CO_3 (27 mg / 0,19 mmol). Não foi constatado o consumo do material de partida (por CCD) mesmo após 2 dias de agitação à temperatura ambiente.

5.1.30) Reação entre t-BuOK e a mistura de **3.1.21** e **3.1.22**

À mistura de **3.1.21** e **3.1.22** (10 mg / 0,031 mmol), dissolvida em THF (2 mL), foi adicionado t-BuOK (20 mg / 0,18 mmol), em THF (5 mL) e a mistura resultante foi agitada por 20 minutos. Uma solução aquosa saturada com NH_4Cl foi adicionada e extraiu-se com CH_2Cl_2 . Após secagem com Na_2SO_4 , filtração e concentração, coletou-se o composto **3.1.17** impuro, na forma de um sólido oleoso e amarelado (12 mg).

5.1.31) Reação entre MeLi e a mistura de **3.1.21** e **3.1.22**

Uma mistura de **3.1.21** e **3.1.22** (44 mg / 0,13 mmol) foi dissolvida em THF (10 mL), sob atmosfera de argônio, e resfriada a -72 °C. Em seguida, foi adicionado MeLi (0,14 mL / 0,14 mmol / 1,0 mol/L em THF e cumeno). Após 2 h, não foi constatada evolução da reação; à temperatura foi, então, elevada a 0 °C e foi observado, por CCD, a formação do composto **3.1.17**. A reação foi interrompida pela adição de solução saturada de NH₄Cl e extraída com CH₂Cl₂. As frações orgânicas foram reunidas, secas com Na₂SO₄, filtradas e evaporadas, resultando numa mistura sólida composta pelo material de partida e **3.1.17**.

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): (Anexo 48)

5.1.32) Reação entre t-BuMgCl e a mistura de **3.1.21** e **3.1.22**

Uma mistura de **3.1.21** e **3.1.22** (100 mg / 0,309 mmol) foi dissolvida em THF (7 mL) e t-BuMgCl (0,17 mL / 1,8 mol/L / 0,31 mmol) foi adicionado. Após 2 h, a solução foi entornada em água, a 0 °C, e extraída com CH₂Cl₂. As porções orgânicas foram combinadas, secas com Na₂SO₄, filtradas e evaporadas resultando em **3.1.23** como um sólido branco (90 mg / 0,24 mmol).

Rendimento: 77%

(Anexo 49)

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6,72 (d, 1H, *J* = 8,71 Hz); 6,65 (d, 1H, *J* = 8,79 Hz); 4,45 (dd, 1H, *J*₁ = 12,30 Hz, *J*₂ = 6,57 Hz); 4,30-4,10 (m, 5H); 3,82 (s, 3H); 3,79 (s, 3H); 1,84 (s, 3H); 1,81 (s, 3H); 1,04 (s, 9H).

(Anexo 50)

¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 150,7; 149,6; 134,3; 133,1; 131,3; 129,8; 110,0; 109,1; 71,6; 66,5; 57,4; 55,9; 55,4; 49,7; 46,4; 21,4; 21,3; 21,1.

5.1.33) Pirólise de **3.1.23**

O composto **3.1.23** (30 mg / 0,078 mmol), dissolvido em benzeno (3 mL), foi selado em ampola e aquecido a 120 °C, por 4 h. O solvente foi evaporado e um sólido acastanhado, composto por **3.1.17** impuro, foi obtido.

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): (Anexo 51)

5.1.34) Reação entre **3.1.23**, NaH e cloreto de *p*-tosila

O composto **3.1.23** (49 mg / 0,13 mmol) foi dissolvido em THF (10 mL) e adicionado sobre NaH (120 mg / 50% / 2,50 mmol), sob atmosfera de argônio. Após 10 minutos, foi adicionado cloreto de *p*-tosila (30 mg / 0,19 mmol) e a mistura foi agitada por 10 h. Em seguida, foi entornada em água gelada e a mistura foi extraída com CH₂Cl₂. As frações orgânicas foram reunidas, secadas com Na₂SO₄, filtradas e concentradas, resultando num sólido branco, composto por **3.1.20** impuro.

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): (Anexo 52)

5.1.35) Tentativa de reação entre **3.1.23** e SOCl_2 , em piridina

O composto **3.1.23** (60 mg / 0,16 mmol) foi dissolvido em piridina (3 mL) e SOCl_2 (1,00 mL / 1,64 g / 13,8 mmol) foi adicionado. Após 24 h de agitação, à temperatura ambiente, água foi adicionada e a mistura foi extraída com CH_2Cl_2 . Após secagem com Na_2SO_4 , filtração e evaporação, foi coletado o material de partida, e diversos subprodutos, na forma de um sólido escuro.

^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3): (Anexo 53)

5.1.36) Preparação do dixantato **3.1.24**

O composto **3.1.17** (100 mg / 0,360 mmol), dissolvido em THF (2 mL), foi adicionado a uma suspensão de NaH (190 mg / 50% / 3,96 mmol), em THF (10 mL), sob atmosfera de argônio. Após 15 minutos, uma solução de CS_2 (90 mg / 1,2 mmol), dissolvido em THF (1 mL), foi adicionada. Passados 50 minutos, foi adicionado MeI (200 mg / 1,41 mmol), dissolvido em THF (1 mL). Após 1 h foi adicionada água e a mistura foi extraída com hexano. As frações orgânicas foram combinadas, secas com MgSO_4 , filtradas e concentradas rendendo um sólido amarelado (140 mg / 0,355 mmol).

Rendimento: 98%

(Anexo 54)

^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6,69 (s, 2H); 4,88 (d, 4H, $J = 5,97$ Hz); 4,42 (t, 2H, $J = 5,88$ Hz); 3,79 (s, 6H); 2,52 (s, 6H); 1,87 (s, 6H).

5.1.37) Pirólise do dixantato **3.1.24**, em xilenos

O composto **3.1.24** (28 mg / 0,06 mmol) foi dissolvido em xilenos e a solução foi aquecida ao refluxo. Não foi observado o consumo do material de partida, mesmo após mais de 10 h nestas condições.

5.1.38) Pirólise do dixantato **3.1.24**, em HMPA

O composto **3.1.24** (50 mg / 0,11 mmol) foi dissolvido em HMPA (5 mL) e a solução foi aquecida ao refluxo (~ 230 °C), por 4 h. A mistura foi resfriada, entornada em água e extraída com CH_2Cl_2 . Após secagem com MgSO_4 , filtração e evaporação, foi obtido uma mistura, aparentemente composta por um produto majoritário, da qual não foi possível isolar qualquer composto.

^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3): (Anexo 55)

5.2) 1,1-dimetoxiciclopentadieno

5.2.1) Preparação do 1,1-dimetoxyciclopentano

A ciclopentanona (4,2 g / 50 mmol) foi misturada com ortoformiato de trimetila (6,4 g / 60 mmol), em metanol (30 mL). Em seguida, foi adicionado ácido *p*-toluenossulfônico (50 mg). O sistema foi aquecido a 40 – 50 °C, destilando-se o formiato de metila, por uma coluna de fracionamento. Quando o volume do destilado atingiu a quantidade prevista, a reação foi terminada por adição de excesso de MeONa, em metanol. Em seguida, a mistura foi particionada entre água (100 mL) e CH₂Cl₂ (50 mL). A fase orgânica foi coletada e a fase aquosa novamente extraída com CH₂Cl₂ (3 X 50 mL). As porções orgânicas foram reunidas, lavadas com solução saturada de NaCl, secas com K₂CO₃, filtradas e concentradas sob vácuo, levando ao 1,1-dimetoxiciclopentano (5,9 g / 46 mmol).

Rendimento: 92%

(Anexo 56)

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3,21 (s, 6H); 1,8 – 1,6 (m, 8H).

(Anexo 57)

 ^{13}C -RMN (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 112,2; 49,1; 34,0; 23,0.

5.2.2) Preparação de **3.2.3**

O 1,1-dimetoxiciclopentano (1,0 g / 7,7 mmol) foi dissolvido em metanol (15 mL). A solução foi resfriada a 0 °C, com banho de gelo e, em seguida, foi adicionado bromo (2,46 g / 15,4 mmol), lentamente. À temperatura da reação foi mantida entre 10 e 20 °C, com um banho de gelo. A velocidade de adição foi controlada a fim de manter uma leve cor amarelada sempre presente. Após o consumo de todo o bromo, foi adicionado Na₂CO₃ anidro (3 g) e efetuada a partição da mistura entre pentano (ou hexano / 10 mL) e água (10 mL), a frio. A fase aquosa foi extraída com mais duas porções (10 mL) de solvente orgânico. As porções orgânicas foram reunidas, lavadas com solução saturada de Na₂CO₃ (10 mL), secas com MgSO₄, filtradas e concentradas, a frio, resultando num óleo incolor (2,2 g / 7,6 mmol) que não foi caracterizado mas, utilizado diretamente na próxima etapa.

5.2.3) Preparação de **3.2.2**

O composto **3.23** (3,8 g / 13 mmol), obtido na etapa anterior, foi dissolvido em DMSO (10 mL) e adicionado, lentamente, a uma solução de t-BuOK (5,8 g / 52 mmol), em DMSO (25 mL), mantendo-se a temperatura do sistema abaixo de 20 °C, com banho de água e gelo. Ao final da adição, a mistura foi agitada por mais 2 minutos e, então, foi efetuada a partição entre água / gelo (100 mL) e hexano (100 mL). A fase aquosa foi novamente extraída com hexano (2 x 100 mL). Aos extratos hexânicos foi adicionada a *p*-benzoquinona (2,0 g / 18 mmol). Em seguida, à temperatura foi elevada à ambiente e removeu-se o sólido por filtração. O filtrado foi deixado repousar por 24 h e, em seguida, concentrado para um terço do volume. O material cristalino formado, correspondente ao aduto **3.2.2** (1,5 g / 6,4 mmol), foi coletado por filtração a vácuo.

Rendimento: 49%

(Anexo 58)

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6,64 (s, 2H); 6,11 (t, 2H, *J* = 2,05 Hz); 3,52 – 3,49 (m, 2H); 3,46 – 3,45 (m, 2H); 3,27 (s, 3H); 3,16 (s, 3H).

(Anexo 59)

¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 198,7; 142,6; 133,2; 117,0; 52,3; 50,1; 50,0; 46,9.

Ponto de fusão: 72 - 73 °C

5.2.4) Primeira tentativa de hidrólise de **3.2.2**

O composto **3.2.2** (100 mg / 0,427 mmol) foi dissolvido em EtOH (4 mL) e H₂O (20 mL). A esta solução foi adicionado H₂SO₄ (2,00 mL / 3,68 g / 37,5 mmol) e aqueceu-se a 40 – 50 °C por 30 minutos. Em seguida a solução foi neutralizada com solução saturada de NaHCO₃ e extraída com CHCl₃. Após secagem do extrato com MgSO₄, filtração e concentração o material de partida foi recuperado praticamente inalterado.

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): (Anexo 60)

5.2.5) Segunda tentativa de hidrólise de **3.2.2**

O composto **3.2.2** (50 mg / 0,21 mmol) foi dissolvido em EtOH (2 mL) e H₂O (10 mL). A esta solução foi adicionado H₂SO₄ (1,00 mL / 1,84 g / 18,7 mmol) e aqueceu-se, a 70 – 80 °C, por 1 h. Em seguida, a solução foi neutralizada com solução saturada de NaHCO₃ e extraída com CH₂Cl₂. Após secagem do extrato com MgSO₄, filtração e concentração, foi coletada uma mistura de **3.2.8** e **3.2.9** (43 mg), na proporção de 1:5 respectivamente.

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): (Anexo 61)

5.2.6) Terceira tentativa de hidrólise de **3.2.2**

O composto **3.2.2** (100 mg / 0,427 mmol) foi dissolvido em EtOH (4 mL) e H₂O (20 mL). A esta solução foi adicionado H₂SO₄ (2,0 mL / 3,68 g / 37,5 mmol) e aqueceu-se a 60 – 70 °C, por 30 minutos. Em seguida, a solução foi neutralizada com solução saturada de NaHCO₃, a frio, e extraída com CH₂Cl₂. Após secagem com MgSO₄, filtração e concentração, foi coletado um sólido incolor (80 mg), correspondente à mistura de **3.2.8** e **3.2.9**, na proporção 1:1. Partição da mistura entre CH₂Cl₂ e solução saturada de Na₂CO₃ alterou a proporção para 2,8:1.

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): material bruto (Anexo 62)

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): após extração quimicamente ativa (Anexo 63)

5.2.7) Tentativa de adição de MeLi à carbonila de **3.2.8**

Uma mistura de **3.2.8** e **3.2.9** (87 mg) foi dissolvida em 15 mL de THF, sob atmosfera de argônio, e resfriada a -72 °C. Em seguida, foi adicionado MeLi (2 mL / 2,0 mmol / 1 mol/L em THF e cumeno). A mistura foi agitada, a esta temperatura, por 15 minutos e, a 0 °C, por mais 1 h. Por fim, foi adicionada uma solução saturada de NH₄Cl e a mistura foi extraída com CH₂Cl₂. Após secagem com Na₂SO₄, filtração e evaporação, foi obtido um sólido (49 mg) composto por **3.2.9** e outros produtos não identificados.

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): (Anexo 64)

5.2.8) Preparação de 3.2.4

Sódio metálico (368 mg / 16,0 mmol) foi dissolvido em metanol (60 mL) e o aduto **3.2.2** (500 mg / 2,13 mmol), dissolvido em metanol (10 mL), foi adicionado, de uma vez, à primeira solução, sob atmosfera de argônio. Após 1 minuto, iodometano (440 mg / 1 mL / 3,10 mmol) foi adicionado, lentamente, e o sistema foi aquecido a 60 °C. Mais iodometano (440 mg / 1 mL / 3,10 mmol) foi adicionado, ao longo de 1 h. A mistura foi, então, mantida sob refluxo, por mais 3 h. Em seguida, foi resfriada e particionada entre hexano (40 mL) e solução saturada de NaHCO₃ (120 mL). A fase aquosa foi extraída com mais hexano (4 x 40 mL) e as fases orgânicas foram reunidas, secas com MgSO₄,

filtradas e evaporadas, rendendo **3.2.4** (285 mg / 1,08 mmol), na forma de um sólido incolor. Uma amostra analítica foi obtida por cristalização de metanol.

3.2.4

Rendimento: 51%

(Anexo 65)

^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6,75 (t, 2H, $J = 2,15$ Hz); 6,58 (s, 2H); 4,27 (t, 2H, $J = 2,15$ Hz); 3,79 (s, 6H); 3,23 (s, 3H); 3,07 (s, 3H).

(Anexo 66)

^{13}C -RMN (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 148,7; 138,8; 135,8; 129,5; 109,4; 55,9; 51,7; 51,2; 50,5.

Análise elementar: Calculado: C = 68,67%; H = 6,92%; Encontrado: C = 68,52%; H = 7,05%.

Para a obtenção de **3.2.5**, o solvente de extração foi CHCl_3 e o material bruto purificado por cromatografia em coluna.

3.2.5

(Anexo 67)

^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6,72 (m, 2H); 6,48 (d, 1H, $J = 8,78$ Hz); 6,37 (d, 1H, $J = 8,76$ Hz); 4,27 (sl, 2H); 3,76 (s, 3H); 3,23 (s, 3H); 3,09 (s, 3H).

5.2.9) Primeira tentativa de hidrólise de **3.2.4**

O composto **3.2.4** (45 mg / 0,17 mmol) foi dissolvido em EtOH (3 ml) e H₂O (1 mL) e a esta solução foi adicionado H₂SO₄ (0,25 mL / 0,45 g / 4,5 mmol). Como após 2 h não foi observada qualquer mudança, a mistura foi aquecida a 70 °C. Após 8 h, foi constatado, por CCD, o consumo total de **3.2.4**. A mistura foi então neutralizada com solução saturada de NaHCO₃, e extraída com CH₂Cl₂. Secagem com MgSO₄, filtração e concentração, produziram **3.2.7** (30 mg / 0,16 mmol), como um sólido branco.

Rendimento: 94%

(Anexo 68)

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,20 (q, 2H, $J_1 = 6,30$ Hz, $J_2 = 3,23$ Hz); 7,50 (q, 2H, $J_1 = 6,40$ Hz, $J_2 = 3,32$ Hz); 6,69 (s, 2H); 3,95 (s, 6H).

5.2.10) Segunda tentativa de hidrólise de **3.2.4**

O composto **3.2.4** (170 mg / 0,649 mmol) foi dissolvido em THF (10 mL) e H₂O (5 mL). A esta solução foi adicionado HCl (37% / 0,1 mL). Após 3 dias de agitação, à temperatura ambiente, a mistura foi neutralizada com solução

saturada de NaHCO_3 e extraído com CH_2Cl_2 . Secagem com MgSO_4 , filtração e concentração rendeu uma mistura de compostos, entre os quais **3.2.7**.

^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3): (Anexo 69)

5.2.11) Terceira tentativa de hidrólise de **3.2.4**

O composto **3.2.4** (43 mg / 0,16 mmol) foi dissolvido em acetona (7 mL) e APTS (5 mg / 0,03 mmol), dissolvido em H_2O (2 mL), foi adicionado. Nestas condições, não houve reação, à temperatura ambiente. Sob refluxo, o único produto formado foi **3.2.7** (por análise CCD / hexano : AcOEt / 6:1).

5.2.12) Ozonólise de **3.2.4**

O composto **3.2.4** (120 mg / 0,458 mmol) foi dissolvido em acetona (60 mL) e, a esta solução, foi adicionado NaHCO_3 (240 mg / 2,95 mmol), dissolvido em água (12 mL). A suspensão resultante foi então resfriada a 0 °C e nela borbulhou-se ar contendo, aproximadamente, 4 mmol/h de ozônio. Após consumo total do reagente (conforme indicação da CCD), a mistura foi entornada em água (100 mL) e extraída com CH_2Cl_2 (5 x 30 mL). A porção orgânica foi seca com MgSO_4 , filtrada e concentrada produzindo **3.2.10** (125 mg / 0,425 mmol), na

forma de um sólido amarelado. A pureza do material obtido foi suficiente para ele ser usado nas etapas seguintes. Lavagem com MeOH, a frio, levou a um sólido branco, de maior pureza, mas acarretou em significativa perda de material.

Rendimento: 92%

(Anexo 70)

^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9,55 (d, 2H, $J = 3,9$ Hz); 6,78 (s, 2H); 4,33 (d, 2H, $J = 3,9$ Hz); 3,75 (s, 6H); 3,39 (s, 3H); 3,33 (s, 3H).

(Anexo 71)

^{13}C -RMN (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 196,6; 150,6; 126,5; 112,8; 111,0; 61,8; 55,5; 51,2; 49,1.

5.2.13) Preparação de 3.2.11

O composto **3.2.10** (85 mg / 0,29 mmol), dissolvido em anidrido acético (2,5 mL), foi adicionado ao K_2CO_3 (212 mg / 1,54 mmol), à temperatura ambiente e sob argônio. O sistema foi, então, aquecido com banho de água, a 70 °C, por 3 h. Depois de resfriada, a mistura foi particionada entre CH_2Cl_2 (20 mL) e

solução saturada de NaHCO_3 (20 mL). A fase orgânica foi lavada com a solução saturada de NaHCO_3 (200 a 300 mL), até não haver mais desprendimento de CO_2 . Secagem com MgSO_4 , filtração e evaporação, produziram **3.2.11**, como um sólido amarelado (98 mg / 0,26 mmol). Uma amostra analítica foi obtida por cristalização de metanol.

Rendimento: 90%

(Anexo 72)

^1H -RMN (200 MHz, C_6D_6) δ (ppm): 8,99 (s, 2H); 6,26 (s, 2H); 3,34 (s, 6H); 3,26 (s, 6H); 1,73 (s, 6H).

(Anexo 73)

^1H -RMN (200 MHz, CD_3CN) δ (ppm): 8,29 (s, 2H); 6,84 (s, 2H); 3,87 (s, 6H); 3,21 (s, 6H); 2,18 (s, 6H).

(Anexo 74)

^{13}C -RMN (50 MHz, CD_3CN) δ (ppm): 169,3; 151,2; 135,6; 126,6; 122,4; 121,4; 112,0; 56,8; 52,6; 21,4.

Análise elementar: Calculado: C = 60,31%; H = 5,86%; Encontrado: C = 60,33%; H = 5,89%.

Ponto de fusão: 200 – 203 °C, com decomposição

5.2.14) Acompanhamento da decomposição de **3.2.11**, em CDCl_3

O composto **3.2.11** foi dissolvido em CDCl_3 e foram registrados espectros de ^1H -RMN sequencialmente.

Após 10 minutos: ^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3): (Anexo 75)

Após 15 minutos: ^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3): (Anexo 76)

Após 20 minutos: ^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3): (Anexo 77)

Após 60 minutos: ^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3): (Anexo 78)

5.2.15) Primeira tentativa de hidrólise de **3.2.11**

O composto **3.2.11** (8 mg / 0,02 mmol) foi dissolvido em EtOH (1 mL) e resfriado a 0 °C. H_2O (1 mL) e HCl (37% / 1 mL) foram, então, adicionados. Após 10 minutos, foi efetuada a partição da mistura, a frio, entre CH_2Cl_2 e solução saturada de NaHCO_3 . A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 , filtrada e concentrada, coletando-se um sólido.

Uma alíquota foi dissolvida em CDCl_3 e prontamente analisada por ^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3): (Anexo 79)

5.2.16) Segunda tentativa de hidrólise de **3.2.11**

O composto **3.2.11** (8 mg / 0,02 mmol) foi dissolvido em EtOH (4 mL) e H₂O (4 mL), a 0 °C, e HCl (37% / 3 mL) foi adicionado. Após 40 minutos de agitação, à temperatura ambiente, foi efetuada a partição, a frio, entre CH₂Cl₂ e solução saturada de NaHCO₃. Secagem do extrato com MgSO₄, filtração e concentração rendeu um sólido amarelado, composto, majoritariamente por **3.2.12** e **3.2.13**.

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): (Anexo 80)

5.2.17) Preparação de **3.2.13**

O composto **3.2.10** (78 mg / 0,26 mmol) foi dissolvido em EtOH (5 mL) e à solução foi adicionado H₂SO₄ (20% / 5 mL). Após agitação à temperatura ambiente, por 5 h, a mistura foi entornada em água (50 mL) e extraída com CH₂Cl₂ (4 x 25 mL). A fase orgânica foi lavada com água, seca com MgSO₄, filtrada e evaporada. **3.2.13** (64 mg / 0,26 mmol) foi coletado na forma de um sólido amarelado e pôde ser, adicionalmente, purificado por cristalização de MeOH.

Rendimento: >95%

(Anexo 81)

^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): **3.2.13**: 10,50 (d, 1H, $J = 14,04$ Hz); 8,13 (s, 1H); 7,62 (d, 1H, $J = 14,05$ Hz); 6,69 (s, 2H); 3,98 (s, 3H); 3,87 (s, 3H); **3.2.13'**: 8,01 (s, 1H); 6,64 (s, 2H), 3,86 (s, 6H).

(Anexo 82)

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): **3.2.13**: 10,50 (d, 1H, $J = 14,04$ Hz); 8,15 (s, 1H); 7,64 (d, 1H, $J = 14,03$ Hz); 6,71 (d, 1H, $J = 8,88$ Hz); 6,69 (d, 1H, $J = 8,96$ Hz); 3,99 (s, 3H); 3,88 (s, 3H); **3.2.13'**: 8,03 (s, 2H); 6,66 (s, 2H), 3,86 (s, 6H).

nOesy 2D: (Anexo 83 e 84)

Ponto de fusão: 141 – 143 °C

5.2.18) Preparação de 3.2.12

O composto **3.2.13** (180 mg / 0,726 mmol), dissolvido em anidrido acético (5 mL), foi adicionado ao K_2CO_3 (800 mg / 5,81 mmol), à temperatura ambiente, e sob argônio. O sistema foi, então, aquecido com banho de água, a 40 °C, por 45 minutos. Depois de resfriada, a mistura foi particionada entre CH_2Cl_2 (50

mL) e solução saturada de NaHCO_3 (100 mL). A fase orgânica foi lavada com a última solução até não haver mais desprendimento de CO_2 . Secagem com MgSO_4 , filtração e evaporação produziram **3.2.12**, como um sólido amarelado (203 mg / 0,611 mmol).

Rendimento: 84%

(Anexo 85)

^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,50 (s, 2H); 6,76 (s, 2H); 3,90 (s, 6H); 2,36 (s, 6H).

5.2.19) Tentativa de olefinação do grupo carbonila de **3.2.12**

Uma suspensão de $\text{Ph}_3\text{PCH}_3\text{I}$ (124 mg / 0,307 mmol), em THF (10 mL), foi resfriada a $-72\text{ }^\circ\text{C}$, sob argônio, e uma solução de BuLi (0,10 mL / 0,25 mmol / 2,5 mol/L em hexanos) foi adicionada. A solução resultante foi agitada à temperatura ambiente, por 30 minutos e, depois, resfriada a $0\text{ }^\circ\text{C}$. **3.2.12** (40 mg / 0,12 mmol), dissolvido em THF (10 mL) foi adicionado ao longo de 15 minutos. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 45 minutos, foi adicionada água e a mistura foi extraída com hexanos. Após secagem com MgSO_4 , filtração e concentração foi obtido um material desconhecido, cuja

análise de ^1H -RMN, evidenciou uma mistura complexa, da qual não se conseguiu isolar nenhum produto.

^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3): (Anexo 86)

5.2.20) Tentativa de adição de MeLi à carbonila de **3.2.12**

3.2.12 (50 mg / 0,15 mmol) foi dissolvido em THF (10 mL), sob atmosfera de argônio. Em seguida, a solução foi resfriada a $-72\text{ }^\circ\text{C}$ e uma solução de MeLi (0,15 mL / 0,15 mmol / 1 mol/L em THF e cumeno) foi lentamente adicionada. Após o consumo total do material de partida, foi adicionada uma solução saturada de NH_4Cl e a mistura foi extraída com CH_2Cl_2 . Após secagem com Na_2SO_4 , filtração e evaporação do solvente foi obtida uma mistura de produtos não identificados.

5.2.21) Preparação de **3.2.14**

O composto **3.2.10** (125 mg / 0,425 mmol) foi dissolvido em MeOH (10 mL); NaBH₄ (65 mg / 1,8 mmol) foi adicionado à solução e a mistura foi agitada por 10 minutos, à temperatura ambiente. Em seguida, foi adicionada solução saturada de NH₄Cl (20 mL) e efetuada a extração com CH₂Cl₂ (3 x 20 mL). Secagem do extrato com Na₂SO₄, filtração e concentração produziram **3.2.14** (120 mg / 0,403 mmol), como um sólido branco.

Rendimento: 95%

(Anexo 87)

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6,68 (s, 2H); 3,86 (dd, 2H, $J_1 = 10,88$ Hz, $J_2 = 6,63$ Hz); 3,78 (s, 6H); 3,73 (d, 2H, $J = 11,09$ Hz); 3,64 (t, 2H, $J = 6,25$ Hz) 3,47 (s, 3H); 3,29 (s, 3H).

(Anexo 88)

¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 150,2; 130,5; 112,4; 109,7; 63,4; 55,5; 51,3; 51,2; 49,1.

5.2.22) Preparação de **3.2.15**

O composto **3.2.14** (350 mg / 1,17 mmol) foi dissolvido em EtOH (25 mL); a solução foi resfriada a 0 °C e a ela foi adicionado H₂SO₄ (10% / 25 mL). Após 30 minutos de agitação, a 0 °C, a mistura foi entornada em H₂O (100 mL) e extraída com CH₂Cl₂ (5 x 25 mL). Secagem com Na₂SO₄, filtração e concentração produziram **3.2.15** (243 mg / 0,964 mmol), como um sólido branco.

Rendimento: 82%

(Anexo 89)

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6,82 (s, 2H); 4,16 (d, 4H, *J* = 4,43 Hz); 3,84 (s, 6H); 3,65 (t, 2H, *J* = 4,48 Hz); 2,62 (sl, 2H).

5.2.23) Primeira tentativa de olefinação de **3.2.15**

A uma suspensão de $\text{Ph}_3\text{PCH}_3\text{I}$ (240 mg / 0,594 mmol) e $t\text{-BuOK}$ (70 mg / 0,62 mmol), em THF (10 mL), a $-72\text{ }^\circ\text{C}$, e sob atmosfera de argônio, foi adicionado o composto **3.2.15** (80 mg / 0,32 mmol), dissolvido em THF. Após 1 h de agitação foi constatado, por CCD, o consumo do material de partida. A mistura foi entornada em água e extraída com CH_2Cl_2 . Após secagem com Na_2SO_4 , filtração e evaporação do solvente foi obtida uma mistura intratável.

^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3): (Anexo 90)

5.2.24) Segunda tentativa de olefinação de **3.2.15**

A uma suspensão de $\text{Ph}_3\text{PCH}_3\text{I}$ (283 mg / 0,700 mmol), em THF, (15 mL) a $-72\text{ }^\circ\text{C}$, e sob atmosfera de argônio foi adicionado BuLi (0,3 mL / 0,6 mmol / 2,0 mol/L em hexanos) e a temperatura foi elevada $0\text{ }^\circ\text{C}$. Após 5 minutos, à

temperatura foi novamente reduzida a $-72\text{ }^{\circ}\text{C}$ e o composto **3.2.15** (50 mg / 0,20 mmol), dissolvido em THF (5 mL), foi lentamente adicionado. A mistura foi agitada a $-72\text{ }^{\circ}\text{C}$ por 15 minutos e a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ por mais 15 minutos. Em seguida, água gelada foi adicionada e a mistura foi extraída com CH_2Cl_2 . Após secagem com Na_2SO_4 , filtração e concentração foi obtida um sólido escuro cuja análise por ^1H -RMN revelou tratar-se de uma mistura.

^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3): (Anexo 91)

5.2.25) Primeira tentativa de adição de MeLi em **3.2.15**

A uma solução de **3.2.15** (50 mg / 0,20 mmol), em THF (10 mL), a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, e sob atmosfera de argônio, foi adicionado MeLi (0,7 mL / 0,7 mmol / 1,0 mol/L em THF e cumeno). Após agitação por 20 minutos, foi adicionado excesso de solução saturada de NH_4Cl e a mistura foi extraída com CH_2Cl_2 . Após secagem com Na_2SO_4 , filtração e evaporação do solvente, foi obtido um sólido (50 mg). Análise por ^1H -RMN do material bruto não mostrou qualquer indício do produto de adição desejado.

^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3): (Anexo 92)

5.2.26) Segunda tentativa de adição de MeLi em **3.2.15**

A uma solução de **3.2.15** (100 mg / 0,397 mmol), em THF (20 mL), a -72 °C, e sob atmosfera de argônio, foi adicionado MeLi (1,8 mL / 1,8 mmol / 1,0 mol/L em THF e cumeno). Após agitação por 30 minutos, foi adicionado excesso de solução saturada de NH₄Cl e a mistura foi extraída com CH₂Cl₂. Após secagem com Na₂SO₄, filtração e evaporação do solvente, foi obtida uma mistura de compostos (91 mg). Análise por ¹H-RMN do material bruto não mostrou qualquer indício do produto de adição desejado.

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): (Anexo 93)

5.2.27) Tentativa de preparação de **3.2.16**

O composto **3.2.15** (28 mg / 0,11 mmol) foi dissolvido em acetona (9 mL) e APTS (0,3 mg / 1,7 μmol) foi adicionado. Após 2 dias de contacto, observou-se,

por CCD, a formação de uma mistura de diversos compostos contendo também o material de partida.

5.2.28) Tentativa de proteção dos grupos hidroxila de **3.2.15** como ortoésteres

O composto **3.2.15** (62 mg / 0,24 mmol) foi dissolvido em TMOF (2 mL). Em seguida, foi adicionado APTS (1,0 mg / 5,8 μ mol). Após consumo total do material de partida (por CCD), o solvente foi parcialmente evaporado. A seguir, foi adicionado excesso de K_2CO_3 e, após filtração e evaporação, foram obtidos 87 mg de um material desconhecido. Não foi possível separar os componentes da mistura.

^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3): (Anexo 94)

5.2.29) Preparação de **3.2.19**

O composto **3.2.16** (270 mg / 0,906 mmol), dissolvido em DMF (20 mL), foi adicionado sobre NaH (250 mg / 50% / 5,21 mmol). Quando não houve mais evolução de gás, o cloreto de *p*-metóxi benzila (0,3 mL / 334 mg / 2,14 mmol) foi lentamente adicionado. Após 2 h, a mistura foi entornada em água, a 0 °C, e extraída com éter dietílico. O solvente foi secado com MgSO₄, filtrado e evaporado, coletando-se 650 mg de um óleo amarelado. Este foi purificado por cromatografia em coluna *dry-flash*, usando-se gradiente de solventes hexano / acetato de etila (de 1:0 a 10:1), rendendo **3.2.19** (250 mg / 0,46 mmol), como um sólido oleoso amarelado.

Rendimento: 50%

(Anexo 95)

¹H-RMN (200 MHz, benzeno-d₆) δ (ppm): 7,20 (d, 4H, *J* = 8,68 Hz); 6,77 (d, 4H, 8,61 Hz); 6,42 (s, 2H); 4,46 (m, 4H); 4,23 (dd, 2H, *J*₁ = 9,56 Hz, *J*₂ = 5,88 Hz); 4,02 (dd, 2H, *J*₁ = 5,85 Hz, *J*₂ = 2,26 Hz); 3,90 (dd, 2H, *J*₁ = 9,57 Hz, *J*₂ = 2,31 Hz); 3,55 (s, 3H); 3,36 (s, 6H); 3,29 (s, 6H); 3,08 (s, 3H).

(Anexo 96)

^{13}C -RMN (50 MHz, benzeno- d_6) δ (ppm): 159,4; 150,8; 131,9; 131,7; 128,3; 114,1; 113,9; 112,0; 109,3; 72,7; 69,7; 64,8; 55,1; 54,7; 51,7; 50,6; 48,4.

5.2.30) Preparação de **3.2.20**

O composto **3.2.16** (200 mg / 0,671 mmol), dissolvido em THF (20 mL), foi adicionado sobre NaH (250 mg / 50% / 5,21 mmol), sob atmosfera de argônio. Quando não houve mais evolução de gás, o cloreto de *p*-metoxibenzila (0,3 mL / 334 mg / 2,14 mmol) foi lentamente adicionado. Após 2 dias, a mistura foi entornada em água, a 0 °C, e extraída com éter dietílico. O solvente foi secado com MgSO_4 , filtrado e evaporado, coletando-se um sólido oleoso. Este foi purificado por cromatografia em coluna *dry-flash*, usando-se gradiente de solventes hexano / acetato de etila (de 1:0 a 4,5:1), rendendo **3.2.20** (60 mg / 0,17 mmol), como um sólido branco.

Rendimento: 25%

(Anexo 97)

^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,02 (d, 2H, $J = 8,69$ Hz); 6,80 (d, 2H, $J = 6,85$ Hz); 6,77 (s, 2H); 4,34 (d, 1H, $J = 12,11$ Hz); 4,26 (d, 1H, $J = 12,08$ Hz);

4,16 - 4,06 (m, 3 H); 3,99 (dd, 1H, $J_1 = 8,68$ Hz, $J_2 = 3,06$ Hz); 3,83 (s, 3H); 3,77 (s, 3H); 3,73 (s, 3H); 3,62 (t, 1H, $J = 4,88$ Hz); 3,55 (t, 1H, $J = 2,91$ Hz).

(Anexo 98)

^{13}C -RMN (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 219,2; 159,1; 150,7; 150,5; 129,4; 129,2; 128,7; 128,5; 113,6; 109,9; 109,7; 72,9; 68,6; 62,8; 55,6; 55,4; 55,3; 55,2; 52,8.

5.2.31) Preparação de 3.2.21

O composto **3.2.19** (110 mg / 0,204 mmol) foi dissolvido em etanol (15 mL) e água (15 mL). A solução foi resfriada a 0 °C e HCl (37% / 0,5 mL) foi lentamente adicionado. Após 1 h, a mistura foi entornada em um solução saturada de NaHCO_3 e extraída com CH_2Cl_2 . O solvente foi secado com MgSO_4 , filtrado e evaporado, produzindo **3.2.21** (80 mg / 0,16 mmol), como um sólido branco.

Rendimento: 80%

(Anexo 99)

^1H -RMN (200 MHz, benzeno- d_6) δ (ppm): 6,77 (d, 4H, $J = 8,65$ Hz); 6,71 (d, 4H, $J = 8,60$ Hz); 6,42 (s, 2H); 4,35 (s, 4H); 4,18 (d, 4H, $J = 4,46$ Hz); 3,65 (t, 2H, $J = 4,40$ Hz); 3,30 (s, 6H); 3,26 (s, 6H).

(Anexo 100)

^{13}C -RMN (50 MHz, benzeno- d_6) δ (ppm): 214,6; 159,5; 151,1; 131,2; 129,6; 129,3; 128,3; 114,1; 113,9; 109,7; 72,8; 68,5; 55,1; 54,7; 53,1.

Ponto de fusão: 75 – 79 °C

5.2.32) Primeira tentativa de olefinação de **3.2.21**

O sal de fosfônio $\text{Ph}_3\text{PCH}_3\text{I}$ (97 mg / 0,24 mmol) foi suspenso em THF (5 mL) e resfriado, a -72 °C, sob argônio. Então, foi adicionado BuLi (0,10 mL / 0,2 mmol / 2 mol/L em hexanos) e a temperatura foi elevada a 0 °C. Após 15 minutos, a esta temperatura, foi adicionado **3.2.21** (50 mg / 0,093 mmol), em THF (4 mL). Passados 30 minutos, a mistura foi entornada em água, extraída com CHCl_3 , secada com MgSO_4 , filtrada e concentrada, obtendo-se 96 mg de uma mistura complexa mas com sinais ^1H -RMN correspondentes ao álcool *p*-metoxibenzílico.

^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3): (Anexo 101)

5.2.33) Segunda tentativa de olefinação de **3.2.21**

O sal de fosfônio $\text{Ph}_3\text{PCH}_3\text{I}$ (404 mg / 1,00 mmol) foi suspenso em THF (10 mL) e resfriado a, $-72\text{ }^\circ\text{C}$, sob argônio. Então, foi adicionado BuLi (0,3 mL / 0,6 mmol / 2 mol/L em hexanos) e a temperatura foi elevada a $0\text{ }^\circ\text{C}$. Após 30 minutos a mistura foi resfriada, a $-72\text{ }^\circ\text{C}$, e foi adicionado **3.2.21** (70 mg / 0,14 mmol), dissolvido em THF (10 mL). A temperatura foi elevada, a $0\text{ }^\circ\text{C}$, e a mistura foi mantida sob agitação, por 5 h; em seguida, foi entornada em água, extraída com hexano, secada com MgSO_4 , filtrada e concentrada, obtendo-se 49 mg de uma mistura cuja análise por ^1H -RMN indicou o álcool *p*-metoxibenzílico como componente majoritário.

^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3): (Anexo 102)

5.2.34) Terceira tentativa de olefinação de **3.2.21**

NaH (48 mg / 50% / 1,0 mmol) e DMSO (5 mL) foram aquecidos a 110 °C, sob atmosfera de argônio, até não haver mais desprendimento de gás. Em seguida, a solução foi resfriada, à temperatura ambiente, e Ph₃PCH₃I (484 mg / 1,20 mmol) foi adicionado. Após 5 minutos, **3.2.21** (50 mg / 0,1 mmol), em DMSO (4 mL), foi lentamente adicionado. 1 h depois, a mistura foi entornada em água e extraída com n-hexano, resultando, após secagem e evaporação, numa mistura complexa, mas com sinais ¹H-RMN correspondentes ao álcool *p*-metoxibenzílico.

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): (Anexo 103)

5.2.35) Quarta tentativa de olefinação de **3.2.21**

Uma suspensão de Ph₃PCH₃I (48 mg / 0,12 mmol) e t-BuOK (36 mg / 0,32), em tolueno (5 mL), foi aquecida a 100 °C, por 10 minutos. A temperatura foi reduzida para 50 °C e **3.2.21** (12 mg / 0,02 mmol), dissolvido em tolueno (2 mL), foi adicionado. Após 1 h, a mistura foi resfriada, e excesso de água foi adicionado. Após extração com CH₂Cl₂, secagem com Na₂SO₄, filtração e evaporação foi obtida uma mistura intratável de compostos.

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): (Anexo 104)

5.3) 6-acetoxifulveno

5.3.1) Preparação de 3.3.2

Sódio metálico (2,30 g / 100 mmol) e dicitopentadieno (100 mL) foram aquecidos, a 160 °C, sob atmosfera de argônio, por 6 h. O precipitado branco formado foi filtrado e lavado com hexano (3 x 50 mL), sob atmosfera de argônio, resultando em **3.3.2** (8,0 g / 91 mmol).

Rendimento: 91%

5.3.2) Preparação de 3.3.1

A uma suspensão de **3.3.2** (8,0 g / 91 mmol), em THF (200 mL), foi adicionado formiato de etila (8,00 mL / 7,34 g / 99,1 mmol) e a mistura foi aquecida a refluxo, por 1 h. Em seguida, a temperatura foi reduzida a 0 °C e cloreto de acetila (8,00 mL / 8,88 g / 113 mmol), em THF (50 mL), foi lentamente

adicionado. Após 30 minutos de agitação, a 0 °C, o solvente foi evaporado e éter dietílico (300 mL) foi adicionado a mistura. O meio foi filtrado e lavado com água (4 x 100 mL), a 0 °C. Após secagem com Na₂SO₄, filtração e evaporação do solvente, foi obtido um óleo vermelho escuro. Este foi destilado, a vácuo (88 - 90 °C / 11 - 12 mmHg), coletando-se **3.3.1** (4,2 g / 32 mmol), como um óleo amarelado que solidificou no freezer.

Rendimento: 35%

(Anexo 105)

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,88 (d, 1H, *J* = 1,31 Hz); 6,59 (dt, 1H, *J*₁ = 5,31 Hz, *J*₂ = 1,59 Hz); 6,55 – 6,50 (m, 1H); 6,47 – 6,42 (m, 1H); 6,36 (dt, 1H, *J*₁ = 5,22 Hz, *J*₂ = 1,65 Hz); 2,28 (s, 3H).

(Anexo 106)

¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 167,0; 138,6; 132,9; 131,2; 130,0; 123,9; 117,4; 20,6.

5.3.3) Preparação de 3.3.4

A uma solução do composto **3.3.1** (2,72 g / 20,0 mmol). em CH₂Cl₂ (5 mL), sob argônio, foi adicionada, lentamente, *p*-benzoquinona (2,16 g / 20,0 mmol), dissolvida em CH₂Cl₂ (5 mL). Esta solução foi agitada, à temperatura ambiente, por 3 dias. Em seguida, o solvente foi evaporado, coletando-se um sólido oleoso (4,40 g) correspondente à mistura dos adutos **3.3.4**, **3.3.5** e os reagentes de partida (Anexo 107). Cristalização deste material, de hexanos, rendeu **3.3.4** (2,52 g / 10,3 mmol), como um sólido incolor.

Rendimento: 51%

(Anexo 108)

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6,68 (s, 1H); 6,64 (s, 2H); 6,27 – 6,23 (ddd, 1H); 6,20 – 6,16 (ddd, 1H); 4,22 (m, 1H); 3,82 (m, 1H); 3,32 (t, 2H); 2,14 (s, 3H).

(Anexo 109)

¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 197,7; 197,6; 168,1; 142,6; 142,5; 136,2; 136,0; 134,7; 117,4; 48,7; 47,9; 47,7; 46,1; 20,6.

(Anexo 110)

¹H-RMN (200 MHz, acetona-d₆) δ (ppm): 6,68 (s, 1H); 6,65 (s, 1H); 6,24 (dd, 1H, *J*₁ = 5,88 Hz, *J*₂ = 2,74 Hz); 6,17 (dd, 1H, *J*₁ = 5,91 Hz, *J*₂ = 2,69 Hz); 4,07 (m, 1H); 3,80 (m, 1H); 3,38 (d, 2H, *J* = 2,59 Hz); 2,11 (s, 3H).

(Anexo 111)

¹³C-RMN (50 MHz, acetona-d₆) δ (ppm): 199,3; 199,2; 169,6; 144,2; 138,5; 138,4; 137,9; 136,5; 119,1; 50,6; 49,5; 49,3; 47,5; 21,4.

nOesy 2D: (Anexo 112)

Análise elementar: Calculado C = 68,85%; H = 4,95%; Encontrado C = 69,17%;
H = 5,18%.

Ponto de fusão: 97 – 98 °C

5.3.4) Preparação de 3.3.6 e 3.3.7

Uma solução de **3.3.4** (266 mg / 1,09 mmol), em metanol (15 mL), foi adicionada a uma solução de metóxido de sódio (de Na⁰ 266 mg / 11,6 mmol), em metanol (20 mL), sob atmosfera de argônio. Em seguida, MeI (0,62 mL / 1,42 g / 10,0 mmol) foi lentamente adicionado e a mistura foi agitada, à temperatura ambiente, por 2 h. A mistura foi entornada em água, extraída com hexano e o extrato foi tratado com carvão, secado com Na₂SO₄, filtrado e concentrado. Após purificação por cromatografia em coluna coletou-se 35 mg de um sólido escuro, composto por **3.3.6**, **3.3.7** e outros compostos não identificados.

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): (Anexo 113)

5.3.5) Preparação de **3.3.8**

Uma solução de **3.3.4** (100 mg / 0,410 mmol) e MeI (0,70 mL / 1,6 g / 11,3 mmol), em DMF (10 mL), foi adicionada a K₂CO₃ anidro (3,3 g / 2,4 mmol), sob atmosfera de argônio. A mistura foi agitada, por 48 h, à temperatura ambiente. Em seguida, foi filtrada, entornada em água, a 0 °C, e extraída com éter dietílico (3 x 50 mL). A fase orgânica foi tratada com carvão, secada com Na₂SO₄, filtrada e concentrada, resultando num sólido marrom (85 mg). Este foi purificado por cromatografia em coluna *dry-flash* empregando gradiente de solventes (hexano / acetato de etila; 1:0 até 9:1), rendendo **3.3.8** (36 mg / 0,13 mmol), como um sólido incolor.

Rendimento: 32%

(Anexo 114)

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,03 – 6,91 (m, 2H); 6,55 (s, 1H); 6,54 (s, 2H); 4,82 (m, 1H); 4,44 (m, 1H); 3,81 (s, 3H); 3,78 (s, 3H); 2,10 (s, 3H).

(Anexo 115)

¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 168,3; 152,0; 148,2; 148,0; 143,5; 142,3; 138,5; 137,5; 122,3; 114,4; 110,0; 56,2; 46,9; 45,3; 20,8.

Ponto de fusão: 56 – 61 °C com decomposição

5.3.6) Preparação de **3.3.9** e **3.3.10**

Na^o (1,33 g / 57,8 mmol) foi dissolvido em MeOH (200 mL), sob argônio e esta solução foi resfriada a -72 °C. Os adutos **3.3.4** e **3.3.5** (1,48 g / 6,06 mmol) foram dissolvidos em MeOH (80 mL) e então adicionados a primeira solução. O banho foi retirado e foi iniciado o aquecimento da mistura reacional ao refluxo, durante o qual foi adicionado, lentamente, Me₂SO₄ (10,0 mL / 13,3 g / 120 mmol). A mistura foi mantida em refluxo, por 6 h, resfriada e adicionada a uma solução de Na₂CO₃ fria. Em seguida, procedeu-se à extração com hexano e a fase orgânica foi tratada com carvão ativo, secada com Na₂SO₄, filtrada e concentrada em rotoevaporador, rendendo **3.3.9** e **3.3.10** como um sólido acastanhado (0,81 g / 2,9 mmol).

Rendimento: 48%

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): (Anexo 116).

Por resfriamento de uma solução saturada de hexano precipitou um sólido incolor, constituído de apenas um diastereoisômero (**3.3.9**).

(Anexo 117):

^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6,87 (t, 2H, $J = 2,01$ Hz); 6,55 (s, 2H); 4,04 (q, 2H, $J_1 = 3,74$ Hz, $J_2 = 1,77$ Hz); 3,77 (s, 6H); 3,58 (d, 1H, $J = 8,42$ Hz); 3,24 (s, 6H); 2,78 (dt, 1H, $J_1 = 8,42$ Hz, $J_2 = 1,43$ Hz).

(Anexo 118):

^{13}C -RMN (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 149,8; 143,3; 137,4; 110,5; 104,5; 81,6; 56,6; 53,7; 47,9.

Análise elementar: Calculado C = 69,56%; H = 7,25%; Encontrado C = 69,49%; H = 7,07%.

Ponto de fusão: 47 – 48 °C

5.3.7) Ozonólise de 3.3.9 e 3.3.10

3.3.9 e **3.3.10** (0,20 g / 0,72 mmol) foram dissolvidos em acetona (150 mL) e a esta solução foi adicionado NaHCO_3 (0,40 g / 4,8 mmol), dissolvido em H_2O (50 mL). A suspensão formada foi resfriada a -10 °C (banho de gelo e sal) e um fluxo de ar contendo O_3 (300 mg / h) foi passado através da mesma. Após consumo do material de partida (por CCD), foi adicionada água e efetuada a extração com CHCl_3 . Após secagem com Na_2SO_4 , filtração e evaporação, foi

obtido um sólido branco (0,22 g / 0,71 mmol), constituído pelos dialdeídos **3.3.11** e **3.3.12**.

^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3): (Anexo 119)

Massa alta resolução (ESI): (Anexo 120)

$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calculado = 331,1152; Encontrado = 331,1157.

5.3.8) Hidrólise do acetal de **3.3.11** e **3.3.12**

A uma solução dos compostos **3.3.11** e **3.3.12** (45 mg / 0,15 mmol), em etanol (10 mL), foi adicionada uma solução de H_2SO_4 (5 mL / 20%) e a mistura foi agitada por 45 minutos. Em seguida água foi adicionada e a mistura foi extraída com CH_2Cl_2 . A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaHCO_3 , secada com Na_2SO_4 , filtrada e evaporada, levando a um sólido incolor (32 mg / 0,12 mmol).

^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3): (Anexo 121)

5.3.9) Primeira tentativa de tris-acetilação de **3.3.13** e **3.3.14**

Os compostos **3.3.13** e **3.3.14** (30 mg / 0,11 mmol), dissolvidos em Ac_2O (5 mL), foram adicionados sobre K_2CO_3 (500 mg / 3,62 mmol), sob atmosfera de argônio. A suspensão foi aquecida, a 80 °C, por 5 h, resfriada e adicionada em água, a 0 °C. A mistura foi extraída com CHCl_3 e a fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaHCO_3 , até não haver mais desprendimento de gás. Em seguida, foi secada com Na_2SO_4 , filtrada e concentrada, levando a um sólido amarelo escuro (55 mg). Purificação por cromatografia em coluna não permitiu o isolamento de qualquer composto.

^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3): Bruto = (Anexo 122)

^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3): *Dry-Flash*, Fração 1 = (Anexo 123)

^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3): *Dry-Flash*, Fração 2 = (Anexo 124)

^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3): *Dry-Flash*, Fração 3 = (Anexo 125)

5.3.10) Segunda tentativa de tris-acetilação de **3.3.13** e **3.3.14**

Os compostos **3.3.13** e **3.3.14** (90 mg / 0,33 mmol) e AcCl (3,0 mL / 3,3 g / 42 mmol) foram dissolvidos em CH₂Cl₂ (10 mL) e esta solução foi adicionada à piridina (3 mL), a 0 °C, sob atmosfera de argônio. A mistura foi mantida sob agitação, por 5 h, à temperatura ambiente; em seguida, foi filtrada, secada com Na₂SO₄, filtrada e concentrada, levando a uma mistura intratável (136 mg).

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): (Anexo 126)

5.3.11) Preparação de **3.3.16**

Os compostos **3.3.11** e **3.3.12** (0,24 g / 0,78 mmol) foram dissolvidos em Ac₂O (10,0 mL / 10,8 g / 106 mmol). Esta solução foi adicionada sobre K₂CO₃ (1,1 g / 8,3 mmol), sob atmosfera de argônio. A mistura foi, então, aquecida a 70 °C, por 2 h. Em seguida, ela foi resfriada e entornada sobre uma solução saturada de NaHCO₃, a 0 °C. A mistura foi extraída com CH₂Cl₂ e a fase orgânica foi

lavada com NaHCO_3 (aq), até não haver mais desprendimento de gás. A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 , filtrada e concentrada em rotoevaporador, rendendo um sólido amarelo escuro (0,27 g / 0,69 mmol), correspondente ao composto **3.3.16**. Uma amostra analítica foi obtida por cristalização de metanol.

Rendimento: 88%

(Anexo 127):

^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,16 (d, 2H, $J = 1,25$ Hz); 6,65 (s, 2H); 4,40 (sl, 2H); 3,85 (s, 6H); 3,37 (s, 6H); 2,23 (s, 6H).

(Anexo 128):

^{13}C -RMN (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 167,7; 149,8; 132,5; 129,1; 124,1; 109,4; 107,8; 56,2; 55,4; 45,9; 20,9.

Análise elementar: Calculado C = 61,22%; H = 6,16%; Encontrado C = 61,11%; H = 6,13%.

Ponto de fusão: 175 – 180 °C

5.3.12) Primeira tentativa de hidrólise de **3.3.16**

O composto **3.3.16** (43 mg / 0,11 mmol) foi dissolvido em etanol (10 mL), sob argônio, e resfriado a 0 °C. Uma solução de H_2SO_4 (50% / 1,5 mL) foi lentamente adicionada e o banho de gelo retirado. Após 24 h de agitação à temperatura ambiente água e gelo (50 mL) foram adicionados e a extração foi feita com CHCl_3 (5 x 30 mL). As fases orgânicas foram reunidas, secas com

Na₂SO₄, filtradas e concentradas e rotoevaporador, rendendo 36 mg de um sólido, composto por uma mistura.

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): (Anexo 129)

5.3.13) Segunda tentativa de hidrólise de 3.3.16

O composto **3.3.16** (40 mg / 0,10 mmol) foi dissolvido em etanol (15 mL) e acetona (5 mL), sob argônio e uma solução de H₂SO₄ (20% / 1,5 mL) foi lentamente adicionada. Após 30 minutos de agitação à temperatura ambiente água (100 mL) foi adicionada e a extração foi feita com CHCl₃ (5 x 30 mL). As fases orgânicas foram reunidas, secas com Na₂SO₄, filtradas e concentradas e rotoevaporador, rendendo 30 mg de um sólido, composto por **3.3.16** e **3.3.17**.

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): (Anexo 130)

5.3.14) Preparação de 3.3.17

O composto **3.3.16** (0,30 g / 0,76 mmol) foi dissolvido em acetona (100 mL). Esta solução foi resfriada, a 0 °C, e H₂SO₄ (20% / 40 mL) foi adicionado. O

banho frio foi retirado e mistura foi mantida sob agitação magnética, até consumo total do material de partida (CCD / hexano : acetato de etila / 4:1). Em seguida, foi efetuada a partição da mistura entre H₂O e CHCl₃, a frio. Após separação da fase orgânica, a mesma foi seca com Na₂SO₄, filtrada e concentrada em rotoevaporador, coletando-se **3.3.17** (0,26 g / 0,75 mmol), como um sólido avermelhado (Anexo 131). Uma amostra analítica foi obtida por purificação em coluna *dry-flash* e cristalização do material de hexano / acetato de etila.

Rendimento: 98%

(Anexo 132):

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,24 (d, 1H, *J* = 3,95 Hz); 8,30 (d, 2H, *J* = 2,06); 6,72 (s, 2H); 4,75 (dt, 1H, *J*₁ = 4,06 Hz, *J*₂ = 1,97 Hz); 3,89 (s, 6H); 2,21 (s, 6H).

(Anexo 133):

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 192,2; 167,3; 150,1; 134,4; 128,3; 119,7; 110,1; 56,1; 55,6; 20,6.

Análise elementar: Calculado C = 62,42%; H = 5,24%; Encontrado C = 62,44%; H = 5,35%.

Ponto de fusão: 181 – 185 °C.

5.3.15) Acetilação de **3.3.17** com K_2CO_3 / Ac_2O

O composto **3.3.17** (37 mg / 0,11 mmol) foi dissolvido em Ac_2O (6,00 mL / 6,48 g / 63,6 mmol) e adicionado sobre K_2CO_3 (1,0 g / 7,2 mmol), sob atmosfera de argônio. A mistura foi aquecida a 60 - 70 °C por 3 h, resfriada e entornada em água. A extração foi feita com CH_2Cl_2 (3 x 25 mL) e a fase orgânica foi lavada com solução fria de $NaHCO_3$ até não haver mais desprendimento de CO_2 , secada com Na_2SO_4 , filtrada e concentrada em rotoevaporador rendendo 48 mg de um sólido composto por **3.3.15** e muitos outros produtos não identificados.

1H -RMN (200 MHz, $CDCl_3$): (Anexo 134)

5.3.16) Acetilação de **3.3.17** com K_2CO_3 / Ac_2O em CH_2Cl_2

O composto **3.3.17** (57 mg / 0,16 mmol) foi dissolvido em CH_2Cl_2 (15 mL) e Ac_2O (3,00 mL / 3,24 g / 31,8 mmol) e adicionado sobre K_2CO_3 (1,37 g / 9,93 mmol), sob atmosfera de argônio. A mistura foi aquecida a 40 °C por 9 h, resfriada e entornada em uma solução fria de $NaHCO_3$. Após extração com CH_2Cl_2 (3 x 25 mL) a fase orgânica foi lavada com solução fria de $NaHCO_3$ até não haver mais desprendimento de CO_2 , secada com Na_2SO_4 , filtrada e concentrada em rotoevaporador rendendo 100 mg de um sólido composto por **3.3.15** e muitos outros produtos não identificados.

1H -RMN (200 MHz, $CDCl_3$): (Anexo 135)

5.3.17) Acetilação de **3.3.17** com K_2CO_3 / Ac_2O em DMF

K_2CO_3 (1,23 g / 8,91 mmol) foi dissolvido em DMF (5 mL) e o meio resfriado a 0 °C. Ac_2O (3,00 mL / 3,24 g / 31,8 mmol) foi adicionado e em seguida o composto **3.3.17** (50 mg / 0,14 mmol), dissolvido em DMF (5 mL), foi adicionado. O meio foi agitado por 40 minutos a 0 °C e 2,5 h à temperatura ambiente. A partição foi feita entre solução saturada de $NaHCO_3$ (100 mL) e éter etílico (3 x 50 mL), e a fase orgânica foi lavada com a primeira solução até não haver mais desprendimento de CO_2 . Após secagem com Na_2SO_4 , filtração e evaporação, foi coletado um sólido (79 mg) composto por **3.3.15** e muitos outros produtos não identificados.

1H -RMN (200 MHz, $CDCl_3$): (Anexo 136)

5.3.18) Preparação de **3.3.15**

K_2CO_3 seco (1,1 g / 8,0 mmol) foi suspenso em DMF (20 mL), sob atmosfera de argônio, a mistura foi resfriada a 0 °C e foi adicionado Ac_2O (4,00 mL / 4,32 g / 42,3 mmol). O composto **3.3.17** (0,360 g / 1,04 mmol), dissolvido em CH_2Cl_2 (20 mL), foi, então, lentamente adicionado (ao longo de 10 minutos). A mistura foi mantida sob agitação, a 0 °C, por 15 minutos e, então, entornada sobre uma

solução saturada de NaHCO_3 , também a 0°C . A mistura foi extraída com CHCl_3 e o extrato foi lavado com NaHCO_3 (aq.) até não haver mais desprendimento de gás. Após secagem com Na_2SO_4 , filtração e concentração foi coletado um sólido amarelo escuro (0,42 g). Este foi purificado por coluna *dry flash*, resultando num sólido amarelado (150 mg / 0,386 mmol) correspondente ao benzo[5]radialeno **3.3.15**. Uma amostra analítica foi obtida pela cristalização de hexano / acetato de etila.

Rendimento: 37%

(Anexo 137):

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,42 (s, 1H); 8,40 (d, 1H, $J = 0,8$ Hz); 8,34 (s, 1H); 6,72 (d, 1H, $J = 8,89$ Hz); 6,69 (d, 1H, $J = 8,90$ Hz); 3,89 (s, 3H), 3,88 (s, 3H); 2,32 (s, 3H); 2,24 (s, 6H).

(Anexo 138):

^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 167,2; 167,1; 167,0; 149,8; 149,2; 135,5; 132,9; 131,6; 127,1; 126,0; 120,4; 119,7; 118,4; 110,0; 109,5; 55,7; 55,6; 21,0; 20,9; 20,8.

nOesy 2D: (Anexos 139 e 140)

Análise elementar: Calculado C = 61,85%; H = 5,19%; Encontrado C = 61,67%; H = 5,36%.

Ponto de fusão: 139 – 141 $^\circ\text{C}$.

5.3.19) Diels – Alder com a *p*-benzoquinona

O composto **3.3.15** (75 mg / 0,19 mmol) foi dissolvido em tolueno (3 mL) e adicionado sobre uma solução de *p*-benzoquinona (25 mg / 0,23 mmol), em tolueno (2 mL), sob atmosfera de argônio. O sistema foi aquecido ao refluxo por 2 h, resfriado, e o solvente foi evaporado, levando a um sólido avermelhado (95 mg) correspondente ao aduto **3.3.18** impuro. Após cristalização de hexano / acetato de etila (sem se permitir o aquecimento prolongado na mistura de solventes), **3.3.18** (72 mg / 0,14 mmol) foi obtido, como um sólido acastanhado e cristalino.

Rendimento: 74%

(Anexo 141)

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,74 (s, 1H); 6,85 (s, 1H); 6,84 (d, 1H, *J* = 10,36 Hz); 6,80 (d, 1H, *J* = 8,90 Hz); 6,74 (d, 1H, *J* = 8,90 Hz); 6,73 (dd, 1H, *J*₁ = 10,34 Hz, *J*₂ = 1,22 Hz); 6,57 (d, 1H, *J* = 3,34 Hz); 3,93 (s, 3H); 3,80 (s, 3H); 3,63 (m, 1H); 3,51 (dd, 1H, *J*₁ = 5,54 Hz, *J*₂ = 1,01 Hz); 2,21 (s, 3H); 2,05 (s, 3H); 1,85 (s, 3H).

(Anexo 142)

¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 197,4; 193,8; 170,2; 169,7; 166,9; 149,9; 148,9; 141,5; 140,2; 140,1; 136,8; 128,7; 127,5; 123,8; 121,3; 110,1; 64,9; 62,7; 55,7; 55,6; 50,0; 49,9; 21,0; 20,9; 20,4.

nOesy: (Anexos 143, 144, 145 e 146)

Análise elementar: Calculado C = 62,90%; H = 4,87%; Encontrado C = 62,71%; H = 4,91%.

Ponto de fusão: 266 – 268 °C.

5.3.20) Aromatização de 3.3.18

O composto **3.3.18** foi dissolvido em CH₂Cl₂ e adsorvido em sílica. Por eluição com hexano / acetato de etila (2:1) foi obtido o composto **3.3.19**.

(Anexo 147)

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,88 (s, 1H); 8,68 (s, 2H); 6,96 (s, 2H); 6,88 (d, 1H, *J* = 8,80 Hz); 6,82 (d, 1H, *J* = 9,06 Hz); 4,02 (s, 3H); 3,98 (s, 3H); 2,52 (s, 3H).

(Anexo 148)

^{13}C -RMN (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 185,4; 185,2; 166,7; 151,0; 149,9; 142,9; 140,5; 139,2; 138,8; 138,7; 131,2; 129,9; 126,4; 123,2; 121,4; 120,0; 116,1; 111,3; 110,1; 55,7; 55,6; 21,0.

Análise elementar: Calculado C = 70,21%; H = 4,26%; Encontrado C = 68,23%; H = 4,61%.

Massa alta resolução (ESI): (Anexo 149)

$\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calculado = 399,0839; Encontrado = 399,0833.

Ponto de fusão: 248 – 250 °C

5.3.21) Diels-Alder entre **3.3.15** e 2,3-dicloro-*p*-benzoquinona

O composto **3.3.15** (75 mg / 0,19 mmol) foi dissolvido em tolueno (5 mL) e adicionado sobre uma solução de 2,3-dicloro-*p*-benzoquinona (39 mg / 0,22 mmol), em tolueno (5 mL), sob atmosfera de argônio. O sistema foi aquecido ao refluxo, por 0,5 h, resfriado, e o solvente foi evaporado, levando a um sólido avermelhado (110 mg), correspondente ao aduto **3.3.20** impuro. Cristalização de hexano / acetato de etila rendeu **3.3.20** (62 mg / 0,11 mmol), como um sólido amarelo escuro.

Rendimento: 58%

(Anexo 150)

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,74 (s, 1H); 6,90 (s, 1H); 6,81 (d, 1H, $J = 8.90$ Hz); 6,75 (d, 1H, $J = 8.90$ Hz); 6,58 (d, 1H, $J = 3.30$ Hz); 3,93 (s, 3H); 3,85 (dd, 1H, $J_1 = 5.29$ Hz, $J_2 = 3.32$ Hz); 3,81 (s, 3H); 3,56 (dd, 1H, $J_1 = 5.28$ Hz, $J_2 = 1.10$ Hz); 2,19 (s, 3H); 2,06 (s, 3H); 1,86 (s, 3H).

(Anexo 151)

^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 187,1; 184,2; 170,2; 169,9; 166,8; 149,9; 148,9; 146,8; 145,2; 140,4; 136,5; 128,1; 127,2; 123,7; 121,1; 110,3; 110,2; 64,6; 62,6; 55,7; 49,2; 49,1; 20,9; 20,3; 20,2.

nOesy 2D: (Anexos 152 e 153)

Análise elementar: Calculado C = 55,24%; H = 3,92%; Encontrado: C = 55,20%; H = 3,99%.

Ponto de fusão: 276 – 279 °C

5.3.22) Diels – Alder entre **3.3.15** e a *N*-metilmaleimida

O composto **3.3.15** (46 mg / 0,12 mmol) foi dissolvido em tolueno (2,5 mL) e adicionado sobre uma solução de *N*-metilmaleimida (13 mg / 0,12 mmol), em tolueno (2,5 mL), sob atmosfera de argônio. O sistema foi aquecido ao refluxo por 6 h, resfriado, e o solvente foi evaporado, levando a um sólido amarelado (50 mg), correspondente ao aduto **3.3.21**. Cristalização de hexano / acetato de etila rendeu **3.3.21** (35 mg / 0,07 mmol) puro.

Rendimento: 58%

(Anexo 154)

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,81 (s, 1H); 6,98 (d, 1H, $J = 6,14$ Hz); 6,82 (s, 1H); 6,80 (d, 1H, $J = 9,06$ Hz); 6,73 (d, 1H, 8,90 Hz); 3,93 (s, 3H); 3,81 (s, 3H); 3,67 (dd, 1H, $J_1 = 8,38$ Hz; $J_2 = 6,16$ Hz); 3,32 (d, 1H, $J = 8,44$ Hz); 3,00 (s, 3H); 2,36 (s, 3H); 2,05 (s, 3H); 1,85 (s, 3H).

(Anexo 155)

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 174,8; 174,7; 169,9; 168,3; 167,4; 149,7; 148,7; 140,6; 137,5; 127,9; 127,2; 124,3; 120,9; 110,1; 109,9; 62,0; 61,4; 55,7; 55,6; 45,5; 42,6; 24,6; 21,1; 20,7; 20,6.

Análise elementar: Calculado C = 60,12%; H = 5,05%; N = 2,80%; Encontrado C = 59,81%; H = 5,35%; N = 2,68%.

Ponto de fusão: 213 – 214 °C.

5.3.23) Diels – Alder entre **3.3.15** e a naftoquinona

O composto **3.3.15** (45 mg / 0,12 mmol) foi dissolvido em tolueno (3 mL) e adicionado sobre uma solução de naftoquinona (19 mg / 0,12 mmol), em tolueno (2 mL), sob atmosfera de argônio. O sistema foi aquecido ao refluxo por 6 h e resfriado, resultando em **3.3.22** (28 mg / 0,066 mmol), como um precipitado alaranjado o qual foi filtrado e seco, sob vácuo.

Rendimento: 55%

(Anexo 156)

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9,00 (s, 1H); 8,99 (s, 1H); 8,96 (s, 1H); 8,34 (m, 2H); 7,80 (m, 2H); 6,91 (d, 1H, $J = 8,81$ Hz); 6,87 (d, 1H, $J = 6,86$ Hz); 4,05 (s, 3H); 4,00 (s, 3H); 2,56 (s, 3H).

(Anexo 157)

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 183,4; 183,3; 166,9; 151,1; 150,1; 143,4; 140,5; 139,8; 139,7; 133,9; 133,9; 133,8; 132,9; 131,6; 127,2; 127,0; 124,2; 124,1; 122,2; 120,2; 111,4; 110,2; 100,3; 55,8; 55,7; 21,0.

Análise elementar: Calculado C = 73,23%; H = 4,25%; Encontrado: C = 72,96%; H = 4,27%.

Ponto de fusão: > 350 °C.

5.3.24) Diels-Alder entre **3.3.15** e o acetilenodicarboxilato de dimetila

O composto **3.3.15** (90 mg / 0,23 mmol) e o acetilenodicarboxilato de dimetila (653 mg / 4,60 mmol) foram dissolvidos em tolueno (10 mL), sob atmosfera de argônio. O sistema foi aquecido ao refluxo, por 20 h, e o solvente foi evaporado, resultando em **3.3.23** impuro. Cristalização de hexano / acetato de etila resultou em **3.3.23** (50 mg / 0,11 mmol), como um sólido amarelo.

Rendimento: 48%

(Anexo 158)

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9,00 (s, 1H); 8,76 (s, 1H); 6,92 (d, 1H, $J = 8,96$ Hz); 6,85 (d, 1H, $J = 8,96$ Hz); 3,98 (s, 3H); 3,97 (s, 3H); 3,93 (s, 3H); 3,88 (s, 3H); 2,46 (s, 3H); 2,33 (s, 3H).

(Anexo 159)

^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 168,2; 167,5; 166,6; 165,6; 150,4; 149,7; 141,9; 140,0; 138,0; 135,4; 129,2; 126,9; 126,6; 125,6; 124,9; 119,6; 112,3; 111,9; 57,2; 55,7; 52,7; 52,6; 20,9; 20,7.

nOesy 2D: (Anexos 160 e 161)

Análise elementar: Calculado C = 61,28%; H = 4,71%; Encontrado: C = 61,03%; H = 4,61%.

Ponto de fusão: 156 – 160 °C

5.3.25) Diels-Alder entre **3.3.15** e o acrilato de metila

O composto **3.3.15** (45 mg / 0,12 mmol) foi dissolvido em acrilato de metila (5 mL / 4,8 g / 56 mmol), sob atmosfera de argônio e a mistura foi mantida sob agitação magnética, por 3 dias. O excesso de acrilato de metila foi evaporado e o material bruto foi separado por cromatografia em coluna (gradiente de hexano : acetato de etila / 1:0 a 10:1), rendendo **3.3.25** (16,1 mg / 0,034 mmol), de menor *rf*, como um sólido vermelho e **3.3.26** (16,6 mg / 0,035 mmol), de maior *rf*, como um sólido amarelo.

3.3.25

Rendimento: 28%

(Anexo 162)

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,77 (s, 1H); 6,75 (d, 1H, $J = 8,87$ Hz); 6,69 (d, 1H, $J = 8,87$ Hz); 6,57 (d, 1H, $J = 1,59$ Hz); 6,20 (dd, 1H, $J_1 = 4,07$ Hz, $J_2 = 1,79$ Hz); 3,93 (s, 3H); 3,74 (s, 3H); 3,66 (s, 3H); 3,05 (m, 1H); 2,61 (dt, 1H, $J_1 = 15,17$ Hz, $J_2 = 2,10$ Hz); 2,35 (dt, 1H, $J_1 = 14,74$ Hz, $J_2 = 4,48$ Hz); 2,25 (s, 3H); 2,05 (s, 3H); 1,98 (s, 3H).

(Anexo 163)

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 172,4; 170,4; 170,2; 166,9; 149,9; 148,8; 139,8; 137,4; 129,7; 128,0; 123,9; 122,2; 110,0; 109,6; 65,3; 63,9; 55,6; 55,5; 51,9; 40,7; 26,7; 21,2; 21,0; 20,5.

nOesy 2D: (Anexos 164 e 165)

Análise elementar: Calculado C = 60,76%; H = 5,52%; Encontrado: C = 60,60%; H = 5,47%.

Ponto de fusão: 211 – 214 °C

3.3.26

Rendimento: 29%

(Anexo 166)

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,76 (s, 1H); 6,77 (d, 1H, $J = 8,90$ Hz); 6,71 (d, 1H, $J = 8,90$ Hz); 6,55 (d, 1H, $J = 3,00$ Hz); 6,28 (dd, 1H, $J_1 = 4,04$ Hz, $J_2 = 1,80$ Hz); 3,93 (s, 3H); 3,76 (s, 3H); 3,70 (s, 3H); 3,18 (dt, 1H, $J_1 = 13,44$

Hz, $J_2 = 2,69$ Hz); 2,49 (ddd, 1H, $J_1 = 15,00$ Hz, $J_2 = 13,58$ Hz, $J_3 = 4,05$ Hz); 2,26 (s, 3H); 2,09 (dl, 1H, $J = 14,95$ Hz); 2,04 (s, 3H); 2,01 (s, 3H).

(Anexo 167)

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 172,9; 170,4; 170,3; 167,2; 149,8; 148,8; 140,0; 138,3; 129,7; 127,6; 123,9; 121,5; 109,9; 109,7; 65,2; 64,6; 55,6; 55,5; 52,1; 40,7; 26,3; 21,2; 20,9; 20,5.

nOesy 2D: (Anexos 168 e 169)

Análise elementar: Calculado C = 60,76%; H = 5,52%; Encontrado: C = 60,59%; H = 5,40%.

Ponto de fusão: 158 – 162 °C

5.3.26) Preparação da 2-metilsulfinilnaftoquinona

A 2-metilsulfanilnaftoquinona (100 mg / 0,490 mmol) foi dissolvida em metanol (15 mL) e CH_2Cl_2 (10 mL). SeO_2 (54 mg / 0,49 mmol) e H_2O_2 (55 mg / 30% / 0,48 mmol) foram dissolvidos em água (1 mL) e esta solução foi adicionada à primeira. Após 22 h de agitação, à temperatura ambiente, água foi adicionada e a mistura foi extraída com CH_2Cl_2 . A fase orgânica foi lavada com solução

saturada de NaHCO_3 , secada com Na_2SO_4 , filtrada e concentrada, rendendo a 2-metilsulfinilnaftoquinona (86 mg / 0,39 mmol).

Rendimento: 79%

(Anexo 170)

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,20-8,10 (m, 2H); 7,88-7,78 (m, 2H); 7,54 (s, 1H); 2,96 (s, 3H).

Ponto de fusão: 129 – 131 °C.

5.3.27) Diels-Alder entre **3.3.15** e a 2-metilsulfinilnaftoquinona

O composto **3.3.15** (30 mg / 0,077 mmol) e a 2-metilsulfinilnaftoquinona (17 mg / 0,077 mmol) foram dissolvidos em tolueno (5 mL), sob atmosfera de argônio; esta solução foi mantida sob refluxo por 2,5 h. Em seguida, a mistura foi resfriada e o precipitado formado foi coletado por filtração. Após secagem a vácuo, o composto **3.3.28** (28 mg / 0,058 mmol) foi obtido.

Rendimento: 75%

(Anexo 171)

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9,12 (s, 1H); 9,11 (s, 1H); 8,29-8,25 (m, 2H); 7,77 (m, 2H); 6,97 (d, 1H, $J = 9,01$ Hz); 6,91 (d, 1H, $J = 9,03$ Hz); 4,01 (s, 3H); 3,95 (s, 3H); 2,62 (s, 3H); 2,57 (s, 3H).

(Anexo 172)

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 182,8; 182,1; 170,3; 166,6; 150,3; 150,2; 144,9; 141,9; 141,3; 137,3; 135,0; 134,0; 133,5; 132,8; 127,3; 126,9; 126,5; 125,2; 124,0; 122,5; 119,6; 112,1; 112,0; 57,0; 55,7; 21,7; 21,0.

nOesy 2D: (Anexos 173 e 174)

5.3.28) Preparação da naftoquinona **3.3.31**

O composto **3.3.30** (685 g / 2,81 mmol) foi dissolvido em ácido acético (30 mL) quente e lentamente adicionado a uma solução de NBS (2,00 g / 11,2 mmol) em H₂O (50 mL) e ácido acético (25 mL). A solução foi mantida a 60 °C por 45 minutos, resfriada e então água (150 mL) foi adicionada. Em seguida foi feita a extração com CH₂Cl₂, as frações orgânicas foram reunidas, lavadas com H₂O (4 x 100 mL), solução saturada de NaHCO₃ (4 x 100 mL) e solução saturada de NaCl (2 x 100 mL). Por fim foram secas com MgSO₄, filtradas e concentradas

em rotoevaporador, levando ao composto **3.3.31** (810 mg / 2,74 mmol) como um sólido amarelo.

(Anexo 175)

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,14 (dd, 1H, $J_1 = 7,80$ Hz, $J_2 = 1,22$ Hz); 7,77 (t, 1H, $J = 7,83$ Hz); 7,42 (dd, 1H, $J_1 = 8,11$ Hz, $J_2 = 1,22$ Hz); 7,39 (s, 1H); 2,44 (s, 3H).

5.3.29) Preparação de **3.3.32**

Uma solução de *p*-tiocrésol (152 mg / 1,22 mmol) e KOH (68,3 mg / 1,22 mmol) em MeOH (10 mL) foi adicionada lentamente, sob atmosfera de argônio, a uma solução de **3.3.31** (360 mg / 1,22 mmol), em THF (10 mL). O meio foi mantido sob agitação por 2 h e então H_2O (20 mL) foi adicionada. A extração foi feita com CH_2Cl_2 (3 x 20 mL), as porções orgânicas foram reunidas, lavadas com H_2O (2 x 20 mL), secas com MgSO_4 , filtradas e concentradas em rotoevaporador, levando a um sólido oleoso (251 mg) composto majoritariamente por **3.3.32**. Cristalização de etanol rendeu **3.3.32** (83 mg / 0,24 mmol) puro, como cristais amarelados.

Rendimento: 20%

(Anexo 176)

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,11 (d, 1H, $J = 7,75$ Hz); 7,72 (t, 1H, $J = 7,92$ Hz); 7,42-7,29 (m, 5H); 5,96 (s, 1H); 2,41 (s, 3H); 2,38 (s, 3H).

5.3.30) Preparação de **3.3.29**

O composto **3.3.32** (80 mg / 0,24 mmol) foi dissolvido em CH_2Cl_2 (25 mL) e a solução foi resfriada a 0 °C. Em seguida foi adicionado m-CPBA (68 mg / 65% / 0,25 mmol), em 5 porções, ao longo de 20 minutos. O banho de gelo foi retirado e a solução foi mantida sob agitação magnética por 6 h. Uma solução saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (50 mL) foi adicionada e a mistura foi extraída com CH_2Cl_2 (3 x 50 mL). As porções orgânicas foram reunidas, lavadas com solução saturada de NaHCO_3 e solução saturada de NaCl , secas com MgSO_4 , filtradas e concentradas em rotoevaporador rendendo **3.3.29** (82 mg / 0,23 mmol) como um sólido amarelado.

Rendimento: 96%

(Anexo 177)

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,94 (dd, 1H, $J_1 = 7,79$ Hz, $J_2 = 1,27$ Hz); 7,73 (t, 1H, $J = 7,97$ Hz); 7,70 (d, 2H, $J = 8,26$ Hz); 7,50 (s, 1H); 7,40 (dd, 1H, $J_1 = 8,07$ Hz, $J_2 = 1,28$ Hz); 7,29 (d, 2H, $J = 7,97$ Hz); 2,45 (s, 3H); 2,37 (s, 3H).

Ponto de fusão: 166 – 170 °C.

5.3.31) Diels-Alder entre **3.3.15** e **3.3.29**

Os compostos **3.3.15** (30 mg / 0,077 mmol) e **3.3.29** (28 mg / 0,078 mmol) foram dissolvidos em tolueno (3 mL), sob atmosfera de argônio e a solução foi aquecida ao refluxo por 3 h. O meio foi resfriado e o precipitado formado foi coletado por filtração. Após secagem a vácuo, o composto **3.3.33** (33 mg / 0,061 mmol) foi obtido como um sólido amarelo.

Rendimento: 79%

(Anexo 178)

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9,03 (s, 1H); 8,94 (s, 1H); 8,19 (dd, 1H, $J_1 = 7,76$ Hz, $J_2 = 1,24$ Hz); 7,74 (t, 1H, $J = 7,94$ Hz); 7,39 (dd, 1H, $J_1 = 8,01$ Hz, J_2

= 1,26 Hz); 6,90 (d, 1H, J = 8,97 Hz); 6,85 (d, 1H, J = 8,98 Hz); 3,97 (s, 3H); 3,91 (s, 3H); 2,54 (s, 3H); 2,52 (s, 3H); 2,48 (s, 3H).

(Anexo 179)

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 182,2; 181,3; 169,9; 169,5; 166,6; 150,3; 150,2; 149,9; 141,7; 141,3; 137,7; 134,7; 134,1; 132,6; 130,2; 130,0; 128,2; 127,0; 126,5; 125,9; 125,2; 125,0; 122,2; 119,5; 112,2; 112,1; 57,1; 55,7; 21,5; 21,1; 21,0.

nOesy 2D: (Anexos 180 e 181)

HMBC: (Anexo 182)

5.3.32) Ozonólise de 3.3.33

O composto **3.3.33** (20 mg / 0,037 mmol) foi dissolvido em acetona (25 mL) e a solução foi resfriada a $-10\text{ }^\circ\text{C}$ com banho de gelo e sal. Um solução de NaHCO_3 (40 mg / 0,48 mmol) em H_2O (5 mL) fria foi adicionada e um fluxo de ar contendo aproximadamente 1 mmol/h de ozônio foi passado pela solução. Após 10 minutos foi constatado o consumo do material de partida (por CCD) e

H₂O (100 mL) foi adicionado. Após extração com CH₂Cl₂, secagem com Na₂SO₄, filtração e evaporação foi coletado **3.3.34** (18 mg / 0,037 mmol), como um sólido vermelho.

(Anexo 183)

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,49 (s, 1H); 8,22 (dd, 1H, $J_1 = 7,78$ Hz, $J_2 = 1,24$ Hz); 7,78 (t, 1H, $J = 7,89$ Hz); 7,42 (dd, 1H, $J_1 = 8,03$ Hz, $J_2 = 1,22$ Hz); 7,17 (d, 1H, $J = 9,21$ Hz); 6,99 (d, 1H, $J = 9,25$ Hz); 3,98 (s, 3H); 3,94 (s, 3H); 2,52 (s, 3H); 2,46 (s, 3H).

Referências e notas

- [1] Berthelot, M.; *Ann. Chim.*, **1867**, 142, 254.
- [2] Barbier, P.; *Ann. Chim. Phys.*, **1876**, 7, 472.
- [3] Fittig, W. R.; *Berichte*, **1872**, 5, 933.; *Berichte*, **1873**, 166, 361.; *Ann. Chim.*, **1873**, 166, 361.; Graebe, C.; *Berichte*, **1872**, 861, 968.; Graebe, C.; *Ann. Chim.*, **1873**, 167, 131.
- [4] Fittig, W. R.; *Berichte*, **1873**, 6, 187.
- [5] Graebe, C.; *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1904**, 335, 113.
- [6] Thiele, J., Wanscheidt, A.; *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1910**, 376, 269.
- [7] Kruber, O.; *Berichte*, **1937**, 70, 1556.
- [8] Bachmann, W. E., Deno, N. C.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1949**, 71, 3062.
- [9] Orchin, M., Woolfolk, E. O., Reggel, L.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1949**, 71, 1126.
- [10] Orchin, M., Friedel, R. A.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1949**, 71, 3002.
- [11] Friedel, R. A., Orchin, M., Reggel, L.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1948**, 70, 199.; Lavin, J.; *J. Biol. Chem.*, **1941**, 141, 51.
- [12] Streitwieser, A.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1944**, 66, 2127.; Ross, S. D., Finkelstein, M., Peterson, R. C.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1958**, 80, 4327.
- [13] Koelsch, C. F.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1933**, 55, 3885.; Gindy, M.; Baghos, V. B.; Shaban, A. M.; *J. Chem. Soc. (C)*, **1970**, 1905.; Baddar, F. G.; Gindy, M.; *J. Chem. Soc.*, **1948**, 1231.; Koelsch, C. F., Prill, E. J.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1945**, 67, 1296.; Collins, C. J., Benjamin, B. M.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1953**, 75, 1644.; Latif, A., Soliman, G.; *J. Chem. Soc.*, **1944**, 56.
- [14] Omura, S., Ito, S., Matsuya, T., Otani, M., Nakagawa, A., Takeshima, H., Iwai, Y., Ohtani, M., Hata, T.; *J. Antibiotic (Tokyo)*, **1970**, 23, 315.; Hata, T., Omura, S., Iwai, Y., Nakagawa, A., Otani, M.; *J. Antibiotic (Tokyo)*, **1971**, 24, 353.
- [15] Omura, S., Nakagawa, A., Yamada, H., Hata, T., Furusaki, A.; *Chem. Pharm. Bull.*, **1973**, 21, 931.; Kopke, T., Zalesky, J. M.; *Anti-Cancer Agents Med. Chem.*, **2008**, 8, 292.
- [16] Sato, Y., Gould, S. J.; *Tetrahedron Lett.*, **1985**, 26, 4023.; Sato, Y., Geckle, M., Gould, S. J.; *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 4019.; Seaton, P. J., Gould, S. J.; *J. Am. Chem. Soc.*; **1988**, 110, 5912.
- [17] Dmitrienko, G. I., Nielsen, K. E., Steingart, C., Ming, N. S., Willson, J. M., Weeratunga, G.; *Tetrahedron. Lett.*, **1990**, 31, 3681.; Echavarren, A. M., Tamayo,

- N., Parades, M. C.; *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 4713.; Duthaler, R. O., Förster, H. G., Roberts, J. D.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, 100, 4974.; Mithani, S., Weeratunga, G., Taylor, N. J., Dmitrienko, G. I.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, 116, 2209.
- [18] [a] Lei, X., Porco, J. A.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 14790.; [b] Nicolaou, K. C., Li, H., Nold, A. L., Pappo, D., Lenzen, A.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, 10356.; [c] Woo, C. M., Lu, L., Gholap, S. L., Smith, D. R., Herzon, S. B.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, 132, 2540.
- [19] Gould, S. J., Chen, J., Cone, M. C., Gore, M. P., Melville, C. R., Tamayo, N.; *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 5720.; Gould, S. J., Melville, C. R.; *Biorg. Med. Chem. Lett.*, **1995**, 5, 51.; Gould, S. J.; Melville, C. R., Cone, M. C., Chen, J., Carney, J. R.; *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 320.; Shin-ya, K., Furihata, K., Teshima, Y.; *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33, 7025.; Cone, M. C., Melville, C. R., Gore, M. P., Gould, S. J.; *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 1058.; Seaton, P. J., Gould, S. J.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, 110, 5912.; Aoyama, T., Zhao, W., Kojima, F., Muraoka, Y., Naganawa, H., Takeuchi, T., Aoyagi T.; *J. Antibiot.*, **1993**, 46, 1471.; Gould, S. J.; *Chem Rev.*, **1997**, 97, 2499.
- [20] He, H., Ding, W. D., Bernan, V. S., Richardson, A. D., Ireland, C. M., Greenstein, M., Ellestad, G. A., Carter, G. T.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 5362.
- [21] Nicolaou, K. C., Nold, A. L., Li, H.; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, 48, 5860.; Waldman, A. J., Balskus, E. P.; *Org. Lett.*, **2014**, 16, 640.; Colis, L. C., Woo, C. M., Hegan, D. C., Li, Z., Glazer, P. M., Herzon, S. B.; *Nature Chemistry*, **2014**, 6, 504.; Kersten, R. D., Lane, A. L., Nett, M., Richter, T. K., Duggan, B. M., Dorrestein, P. C., Moore, B. S.; *Chembiochem*, **2013**, 14, 955.
- [22] Herzon, S. B.; *Synlett*, **2011**, 15, 2105.; Herzon, S. B., Lu, L., Woo, C. M., Gholap, S. L.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, 133, 7260.
- [23] Tang, J., Li, H. L., Shen, Y. H., Liu, R. H., Xu, X., Zhang, W. D.; *Chemistry of Natural Compounds*, **2008**, 44, 407.; Bailey, D. M., Hamon, D. P. G., Johnson, W. S.; *Tetrahedron Lett.*, **1963**, 9, 555.; Pelletier, S. W., Jacobs, W. A.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, 78, 1914.; Khanfar, M. A., El Sayed, K. A.; *Med. Chem. Res.*, **2013**, 22, 4775.
- [24] Akiyama, T., Harada, S., Kojima, F., Takahashi, Y., Imada, C., Okami, Y., Muraoka, Y., Aoyagi, T., Takeuchi, T.; *J. Antibiotics*, **1998**, 51, 553.; Akiyama, T., Nakamura, K. T., Takahashi, Y., Naganawa, H., Muraoka, Y., Aoyagi, T., Takeuchi, T.; *J. Antibiotics*, **1998**, 51, 586.

- [25] Baur, S., Niehaus, J., Karagouni, A. D., Katsifas, E. A., Chalkou, K., Meintanis, C., Jones, A. L., Goodfellow, M., Ward, A. C., Beil, W., Schneider, K., Süßmuth, R. D., Fiedler, H. P.; *J. Antibiotics*, **2006**, *59*, 293.; Schneider, K., Nicholson, G., Ströbele, M., Baur, S., Niehaus, J., Fiedler, H. P., Süßmuth, R. D.; *J. Antibiotics*, **2006**, *59*, 105.
- [26] Yu, M., Danishefsky, S. J.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 2783.
- [27] Mehta, G., Kumar, Y. C. S., Das, M.; *Tetrahedron Lett.*, **2011**, *52*, 3505.
- [28] Lin, W. H., Fang, J. M., Cheng, Y. S.; *Phytochemistry*, **1995**, *40*, 871.
- [29] Lin, W. H., Fang, J. M., Cheng, Y. S.; *Phytochemistry*, **1996**, *42*, 1657.; Kawazoe, K., Yamamoto, M., Takaishi, Y., Honda, G., Fujita, T., Sezik, E., Yesilada, E.; *Phytochemistry*, **1999**, *50*, 493.; Chang, C. I., Chien, S. C.; *Chem. Pharm. Bull.*, **2003**, *51*, 1420.; Chang, C. I., Chang, J. Y., Kuo, C. C., Pan, W. Y., Kuo, Y. H.; *Planta Med.*, **2005**, *71*, 72.
- [30] Iwamoto, M., Ohtsu, H., Tokuda, H., Nishino, H., Matsunaga, S., Tanaka, R.; *Bioorg. Med. Chem.*; **2001**, *9*, 1911.; Minami, T., Iwamoto, M., Ohtsu, H., Ohishi, H., Tanaka, R., Yoshitake, A.; *Planta Med.*, **2002**, *68*, 742.; Hanson, J. R.; *Nat. Prod. Rep.*, **2004**, *21*, 312.
- [31] Fillion, E., Fishlock, D.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 13144.; Tang, S., Xu, Y., He, J., He, Y., Zheng, J., Pan, X., She, X.; *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 1855.; Li, S., Chiu, P.; *Tetrahedron Lett.*, **2008**, *49*, 1741.; Majetich, G., Shimkus, J. M.; *Tetrahedron Lett.*, **2009**, *50*, 3311.; Deng, J., Li, R., Luo, Y., Li, J., Zhou, S., Li, Y., Hu, J., Li, A.; *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 2022.; Ozeki, M., Satake, M., Toizume, T., Fukutome, S., Arimitsu, K., Hosoi, S., Kajimoto, T., Iwasaki, H., Kojima, N., Node, M., Yamashita, M.; *Tetrahedron*, **2013**, *69*, 3841.
- [32] *Chinese Materia Medica*, Shanghai, **1999**, *4*, 387.; Liu, X., Luo, H. B., Huang, Y. Y., Bao, J. M., Tang, G. H., Chen, Y. Y., Wang, J., Yin, S.; *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 282.; Molinski, T. F.; *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 3849.; Cao, Y., Yao, Y., Huang, X. J., Oberer, L., Wagner, T., Guo, J. M., Gu, W., Liu, W. D., Lv, G. X., Shen, Y. N., Duan, J. A.; *Tetrahedron*, **2015**, *71*, 1581.
- [33] Jakupovic, J., Morgenstern, T., Bittner, M., Silva, M.; *Phytochemistry*, **1998**, *47*, 1601.; Hohmann, J., Günter, J., Vasas, A., Kálmán, A., Argay, G.; *J. Nat. Prod.*, **1999**, *62*, 107.; Hohman, J., Evanics, F., Berta, L., Bartók, T.; *Plant. Med.*, **2000**, *66*, 291.
- [34] Vasas, A., Rédei, D., Csupor, D., Molnár, J., Hohmann, J.; *Eur. J. Org. Chem.*, **2012**, 5115.; Barile, E., Fattorusso, E., Ialenti, A., Ianaro, A., Lanzotti, V.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2007**, *17*, 4196.; Corea, G., Fattorusso, E., Lanzotti, V., Meglio,

- P. D., Maffia, P., Grassia, G., Ialenti, A., Ianaro, A.; *J. Med. Chem.*, **2005**, *48*, 7055.
- [35] Sturdy, M., Kronic, A., Cho, S., Franzblau, S., Orjala, J.; *J. Nat. Prod.*, **2010**, *73*, 1441.
- [36] Beutler, U., Fuenfschilling, P. C., Steinkemper, A.; *Org. Proc. Res. Dev.*, **2007**, *11*, 341.; Yeka, A., Tibenderana, J., Achan, J., D'Alessandro, U., Talisuna, A. O.; *PLoS ONE*, **2013**, *8*, e53772.; Basco, L. K., Bickii, J., Ringwald, P.; *Antimicrob. Agents Chemoter.*, **1998**, *42*, 2347.
- [37] Harvey R. G., Pataki, J., Cortez, C., Di Raddo, P., Yang, C. X.; *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 1210.
- [38] Pschorr, R.; *Chem. Ber.*, **1896**, *29*, 496.
- [39] Duclos, R. I., Tung, J. S., Rapoport, H.; *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 5243.
- [40] Williams, W., Sun, X., Jebaratnam, D.; *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 4364.
- [41] Qabaja, G., Jones, G. B.; *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 5317.
- [42] Martínez, A., Barcia, J. C., Estévez, A. M., Fernández, F., González, L., Estévez, J. C., Estévez, R. J.; *Tetrahedron Lett.*, **2007**, *48*, 2147.
- [43] Singh, R., Panda, G.; *Org. Biomol. Chem.*, **2011**, *9*, 4782.; Liang, G., Gradl, S. N., Trauner, D.; *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 4931.; Shindo, M., Yaji, K., Kita, T., Shishido, K.; *Synlett*, **2007**, 1096.
- [44] Gross, M. E., Lankelma, H. P.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1951**, *73*, 3439.
- [45] Denmark, S. E., Jones, T. K.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, *104*, 2642.; Frontier, A. J., Collison, C.; *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 7577.; Tius, M. A.; *Eur. J. Org. Chem.*, **2005**, 2193.; Jolit, A., Walleser, P. M., Yap, G. P. A., Tius, M. A.; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, *53*, 6180.
- [46] Liang, G., Xu, Y., Seiple, I. B., Trauner, D.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 11022.
- [47] Miyaura, N., Suzuki, A.; *Chem. Rev.*, **1995**, *95*, 2457.; Stille, J. K.; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1986**, *25*, 508.; Culkin, D. A., Hartwig, J. F.; *Acc. Chem. Res.*, **2003**, *36*, 234.
- [48] Mohri, S., Stefinovic, M., Snieckus, V.; *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 7072.
- [49] Koyama, H., Kamikawa, T.; *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 3973.; Koyama, H., Kamikawa.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, **1998**, 203.
- [50] Liao, X., Stanley, L. M., Hartwig, J. F.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, 2088.
- [51] Mal, D., Hazra, N. K.; *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 2641.
- [52] Hauser, F. M., Zhou, M.; *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 5722.
- [53] Streitwieser, A., Brown, S. M.; *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 904.

- [54] Birman, V. B., Zhao, Z., Guo, L.; *Org. Lett.*, **2007**, 9, 1223.
- [55] Bordwell, F. G., Drucker, G. E., Fried, H. E.; *J. Org. Chem.*, **1981**, 46, 632.; Bordwell, F. G., Drucker, G. E.; *J. Org. Chem.*, **1980**, 45, 3325.; Faustov, V. I., Egorov, M. P., Nefedov, O. M., Molin, Y. N.; *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2000**, 2, 4293.
- [56] Tutar, A., Cakmak, O., Balci, M.; *Tetrahedron*, **2001**, 57, 9759.; Tutar, A., Berkil, K., Hark, R. R., Balci, M.; *Synth. Commun.*, **2008**, 38, 1333.; Zheng, S., Tan, H., Zhang, X., Yu, C., Shen, Z.; *Tetrahedron Lett.*, **2014**, 55, 975.
- [57] Kumamoto, T., Tabe, N., Yamaguchi, K., Ishikawa, T.; *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 5693.; Kumamoto, T., Tabe, N., Yamaguchi, K., Yagishita, H., Iwasa H., Ishikawa, T.; *Tetrahedron*, **2001**, 57, 2717.; Kitani, Y., Morita, A., Kumamoto, T., Ishikawa, T.; *Helv. Chim. Acta*, **2002**, 85, 1186.; Kumamoto, T., Kitani, Y., Tsuchiya, H., Yamaguchi, K., Seki, H., Ishikawa, T.; *Tetrahedron*, **2007**, 63, 5189.
- [58] Danishefsky, S. J., Kitahara, T.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, 96, 7807.
- [59] Hayden, A. E., DeChancie, J., George, A. H., Dai, M., Yu, M., Danishefsky, S. J., Houk, K. N.; *J. Org. Chem.*, **2009**, 74, 6770.
- [60] Jones, R. R., Bergman, R. G.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, 94, 660.; Basak, A., Mandal, S., Bag, S. S.; *Chem. Rev.*, **2003**, 103, 4077.; Mohamed, R. K., Peterson, P. W., Alabugin, I. V.; *Chem. Rev.*, **2013**, 113, 7089.
- [61] Myers, A. G., Kuo, E. Y., Finney, N. S.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111, 8057.; Nagata, R., Yamanaka, H., Okazaki, E., Saito, L.; *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 4995.
- [62] Lee, M. D., Manning, J. K., Williams, D. R., Kuck, N. A., Testa, R. T., Borders, D. B.; *J. Antibiot.*, **1989**, 42, 1070.; Ellestad, G. A.; *Chirality*, **2011**, 23, 660.
- [63] Ishida, N., Miyazaki, K., Kumagai, K., Rikimaru, M.; *J. Antibiot.*, **1965**, 18, 68.; Schaus, S. E., Cavalieri, D., Myers, A. G.; *Proc. Nat. Acad. Sci.*, **2001**, 98, 11075.
- [64] Schmittel, M., Strittmatter, M., Vollmann, K., Kiau, S.; *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 999.; Schmittel, M., Keller, M., Kiau, S., Strittmatter, M.; *Chem. Eur. J.*, **1997**, 5, 807.
- [65] Frutos, O., Echavarren, A. M.; *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 7941.
- [66] Miyawaki, K., Suzuki, R., Kawano, T., Ueda, I.; *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 3943.; Ueda, I., Sakurai, Y., Kawano, T., Wada, Y., Futai, M.; *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 319.; Kawano, T., Suehiro, M., Ueda, I.; *Chem. Lett.*, **2006**, 35, 58.
- [67] Rodríguez, D., Castedo, L., Domínguez, D., Saá, C.; *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 7701.; Rodríguez, D., Navarro, A., Castedo, L., Domínguez, D., Saá, C.; *Org. Lett.*, **2000**, 2, 1497.; Rodríguez, D., Vázquez, A. N., Castedo, L., Domínguez, D.,

- Saá, C.; *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 2717.; Rodríguez, D., Esperón, M. F. M., Vázquez, A. N., Castedo, L., Domínguez, D., Saá, C.; *J. Org. Chem.*, **2004**, 69, 3842.
- [68] Segundo os autores isso se deve ao fato de os átomos de hidrogênio metílicos do metanol serem mais facilmente abstraídos por espécies radicalares, enquanto que o átomo de hidrogênio hidroxílico é mais facilmente envolvido em transformações iônicas.
- [69] Atienza, C., Mateo, C., Frutos, O., Echavarren, A. M.; *Org. Lett.*, **2001**, 3, 153.
- [70] Guo, L. N., Duan, X. H., Liu, X. Y., Hu, J., Bi, H. P., Liang, Y. M.; *Org. Lett.*, **2007**, 9, 5425.; Lin, Y., Wu, L., Huang, X.; *Eur. J. Org. Chem.*, **2011**, 2993.; Zhu, S., Wu, L., Huang, X.; *Org. Biomol. Chem.*, **2012**, 10, 3696.; Zhao, Q., Hu, Q., Wen, L., Wu, M., Hu, Y.; *Adv. Synth. Catal.*, **2012**, 354, 2113.
- [71] Luo, Y., Pan, X., Wu, J.; *Adv. Synth. Catal.*, **2012**, 354, 3071.
- [72] Peña, D., Pérez, D., Guitián, E., Castedo, L.; *Eur. J. Org. Chem.*, **2003**, 1238.
- [73] Lu, J. M., Shi, M.; *Tetrahedron*, **2007**, 63, 7545.; Chen, Y., Chen, M., Liu, Y.; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, 51, 6493.; Wang, Q., Aparaj, S., Akhmedov, N. G., Petersen, J. L., Shi, X.; *Org. Lett.*, **2012**, 14, 1334.
- [74] Shahzad, S. A., Wirth, T.; *Angew. Chem. Int. Ed.*; **2009**, 48, 2588.
- [75] Liu, L., Wei, L., Zhang, J.; *Adv. Synth. Catal.*, **2010**, 352, 1920.
- [76] Chen, Z., Zeng, M., Yuan, J., Yang, Q., Peng, Y.; *Org. Lett.*, **2012**, 14, 3588.
- [77] Xu, G. C., Liu, L. P., Lu, J. M., Shi, M.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 14552.
- [78] Maas, G.; Hopf H. Synthesis and transformation of radialenes; *The Synthesis of Dienes and Polyenes*; Rappoport Z. Ed. John Wiley & Sons Ltd: Chichester, **1997**; 1, 927.; Maas, G., Hopf H.; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1992**, 31, 931.; Maas, G., Hopf H.; *Angew. Chem.*, **1992**, 104, 953.; [3]radialeno: Dorko, E. A.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, 87, 5518.; Waitkus, P. A., Peterson, L. I., Griffin, G. W.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, 88, 181.; Waitkus, P. A., Sanders, E. B., Peterson, L. I., Griffin, G. W.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, 89, 6318.; [4]radialeno: Griffin, G. W., Peterson, L. I.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, 85, 2268.; Bally, T., Buser, U., Haselbach, E.; *Helv. Chim. Acta*, **1978**, 61, 38.; Miller, F. A., Brown, F. R., Rhee, K. H.; *Spectrochim. Acta, Part A*, **1972**, 28, 1467.; [5]radialeno: Kelch, A. S., Jones, P. G., Dix, I., Hopf, H.; *Beilstein J. Org. Chem.*, **2013**, 9, 1705.; Kelch, A. S. [5]Radialen - erste Hinweise auf die Bildung eines hochreaktiven Kohlenwasserstoffes. Tese de doutorado, Technischen Universität Carolo-Wilhelmina, Braunschweig, **2002**.; [6]radialeno: Barkovich, A. J., Strauss, E. S., Vollhardt, K. P. C.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, 99, 8321.; Schiess, P., Heitzmann,

- M.; *Helv. Chim. Acta*, **1978**, 61, 844.; Harruff, L. G., Brown, M., Boekelheide, V.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, 100, 2893.; Gray, R., Harruff, L. G., Krymowski, J., Peterson, J., Boekelheide, V.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, 100, 2892.
- [79] Griesbeck, A. G.; *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 29, 3477.
- [80] Buttrus, N. H., Cornforth, J., Hitchcock, P. B., Kumar, A., Stuart, A. S.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, **1987**, 851.
- [81] Thiele, J.; *Chem. Ber.*, **1900**, 33, 666.; Crane, G., Boord, C. E., Henne, A. L.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1945**, 67, 1237.; Bergmann, E. D.; *Chem. Rev.*, **1968**, 68, 41.; Erden, I., Xu, F. P., Sadoun, A., Smith, W., Sheff, G., Ossun, M.; *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 813.
- [82] O termo concentração formal é utilizado pois tanto o 6,6-dimetilfulveno como a *p*-benzoquinona apresentam baixas solubilidades em água, fazendo do meio reacional uma emulsão / suspensão.
- [83] Koning, C. B., Green, I. R., Michael, J. P., Oliveira, J. R.; *Tetrahedron*, **2001**, 57, 9623.
- [84] Schiaffo, C. E., Dussault, P. H.; *J. Org. Chem.*, **2008**, 73, 4688.
- [85] Taber, D. F., Nakajima, K.; *J. Org. Chem.*, **2001**, 70, 2515.; Charnley, R. W., Fisher, T. J., Johnson, B. M., Dussault, P. H.; *Org. Lett.*, **2012**, 14, 2242.; Testero, S. A., Mangione, M. I., Palena, A. A. P., Sierra, M. G., Spanevello, R. A.; *Tetrahedron*, **2007**, 63, 11410.
- [86] Barbier, P., Benezra, C.; *J. Org. Chem.*, **1983**, 48, 2705.; Muir, W. M., Ritchie, P. D., Lyman, D. J.; *J. Org. Chem.*, **1966**, 31, 3790.; Bedoukian, P. Z.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1944**, 66, 1325.; Smith, G. G.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1953**, 75, 1134.; Kumar, M.; *Synlett*, **2011**, 15, 2272.; Commeiras, L., Santelli, M., Parrain, J. L.; *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44, 2311.; Commeiras, L., Thibonnet, J., Parrain, J. L.; *Eur. J. Org. Chem.*, **2009**, 2987.
- [87] von Richthofen, A. A., Marzorati, L., Di Vitta, C.; *32^a Reunião Anual da SBQ*; **2009**, 32, 139.
- [88] Kiefer, E. F., Tanna, C. H.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, 91, 4478.; Hess, B. A., Baldwin, J. E.; *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 6025.; Jensen, F., Houk, K. N.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109, 3139.
- [89] Pindur, U., Lutz, G., Otto, C.; *Chem. Rev.*, **1993**, 93, 741.; Kagan, H. B., Riant, O.; *Chem. Rev.*, **1992**, 92, 1007.
- [90] Becker, H. D.; *J. Org. Chem.*, **1969**, 34, 1203.; Becker, H. D., Björk, A., Adler, E.; *J. Org. Chem.*, **1980**, 45, 1596.

- [91] Carreño, M. C., Ruano, J. L. G., Toledo, M. A., Urbano, A., Remor, C. Z., Stefani, V., Fischer, J.; *J. Org. Chem.*, **1993**, 61, 503.; Carreño, M. C., Urbano, A., Fischer, J.; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1997**, 36, 1621.
- [92] House, H. O., Czuba, L. J., Gall, M., Olmstead, H. D.; *J. Org. Chem.*, **1969**, 34, 2324.; Miller, R. D., McKean, D. R., *Synthesis*, **1979**, 730.; Stork, G., Hudrlik, P. F.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, 90, 4462.; Krafft, M. E., Holton, R. A.; *Tetrahedron Lett.*, **1983**, 24, 1345.
- [93] Heiszwolf, G. J., Kloosterziel, H.; *Chem. Commun.*, **1966**, 51a.
- [94] Fernandez, A. M., Sanfrutos, J. M., Mateo, F. H., Gonzalez, F. S.; *Cur. Org. Chem.*, **2011**, 32, 401.; Cakmak, M., Mayer, P., Trauner, D.; *Nature Chem.*, **2011**, 3, 543.; Chochrek, P., Frelek, J., Kwit, M., Wicha, J.; *J. Org. Chem.*, **2009**, 74, 7300.
- [95] Overberger, C. G., Kurtz, T., Yaroslavsky, S.; *J. Org. Chem.*, **1965**, 30, 4363.; Lack, R. E., Tarasoff, L.; *Chem. Commun.*, **1968**, 609a.; Rauk, A., Allen, L. C., Mislow, K.; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1970**, 9, 400.
- [96] Os cálculos foram realizados pelo Prof. Dr. Lucas Colucci Ducati e seu aluno, Marcelo Mota Reginato, utilizando o programa Gaussian 09: (Frisch, M. J., Trucks, G. W., Schlegel, H. B., Scuseria, G. E., Robb, M. A., Cheeseman, J. R., Scalmani, G., Barone, V., Mennucci, B., Petersson, G. A., Nakatsuji, H., Caricato, M., Li, X., Hratchian, H. P., Izmaylov, A. F., Bloino, J., Zheng, G., Sonnenb; **2009**. Gaussian 09.; Karplus, M.; *J. Chem. Phys.*, **1959**, 30, 11; Karplus, M.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, 85, 2870.).
- [97] Cope, A. C., Ganellin, C. R., Johnson, H. W., Van Auken, T. V., Winkler, H. J. S.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, 85, 3276.; Cope, A. C., Pawson, B. A.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, 87, 3649.; Royzen, M., Yap, G. P. A., Fox, J. M.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 130, 3760.
- [98] Drabowicz, J., Legedz, S., Mikolajczyk, M.; *J. Chem. Soc. Chem Commun.*, **1985**, 1672.; Drabowicz, J., Legedz, S., Mikolajczyk, M.; *Tetrahedron*, **1988**, 44, 5243.; Rebiere, F., Samuel, O., Ricard, L., Kagan, H. B.; *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 5991.; Rebiere, F., Kagan, H. B.; *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 3659.; Kagan, H. B., Rebiere, F.; *Synlett*, **1990**, 643.
- [99] Tschugaeff, L.; *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1899**, 32, 3332.
- [100] DePuy, C. H., King, R. W.; *Chem. Rev.*, **1960**, 60, 431.; Wertz, D. H., Allinger, N. L.; *J. Org. Chem.*, **1977**, 42, 698.; McCulla, R. D., Cubbage, J. W., Jenks, W. S.; *J. Phys. Org. Chem.*, **2002**, 15, 71.; Price, C. C., Berti, G.; *J. Am. Chem. Soc.*,

- 1954**, 76, 1207.; Price, C. C., Berti, G.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1954**, 76, 1211.; Berti, G.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1954**, 76, 1213.
- [101] Fu, X., Cook, J. M.; *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 31, 3409.; Groot, A. D., Evenhuis, B., Wynberg, H.; *J. Org. Chem.*, **1968**, 33, 2214.; Bordwell, F. G., Landis, P. S.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1958**, 80, 2450.; Benkeser, R. A., Hazdra, J. J.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, 81, 228.; Cram, D. J.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1949**, 71, 3883.
- [102] Eaton, P. E., Hudson, R. A.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, 87, 2769.; Allred, E. L., Anderson, C.; *J. Org. Chem.*, **1967**, 32, 1874.; Barborak, J. C., Pettit, R.; *J. Am. Chem.*, **1967**, 89, 3080.
- [103] Boanacorso, H. G., Costa, M. B., Moura, S., Pizzuti, L., Martins, M. A. P., Zanatta, N., Flores, A. F. C.; *J. Fluorine Chem.*, **2005**, 126, 1396.
- [104] Allred, E. L., Anderson, C.; *J. Org. Chem.*, **1967**, 32, 1874.; Abramson, S., Zizuashvili, J., Fuchs, B.; *Tetrahedron Lett.*, **1980**, 21, 2351.
- [105] Yankelevich, S., Fuchs, B.; *Tetrahedron Lett.*, **1967**, 8, 4945.; LeBlanc, B. F., Sheridan, R. S.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, 107, 4554.; Irie, T., Tanida, H.; *J. Org. Chem.*, **1979**, 44, 1002.; Lai, C. H., Li, E. Y., Chen, K. Y., Chow, T. J., Chou, P. T.; *J. Chem. Theory Comput.*, **2006**, 2, 1078.; Ioset, J., Roulet, R.; *Helv. Chim. Acta*, **1988**, 71, 1659.
- [106] Chou, T. C., Chen, S. Y., Chen, Y. H.; *Tetrahedron*, **2003**, 59, 9939.; Carreño, M. C., Ruano, J. L. G., Urbano, A., Solera, M. I. L.; *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 976.; Vaughan, W. R., Yoshimime, M.; *J. Org. Chem.*, **1957**, 22, 7.; Meinwald, J., Wiley, G. A.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, 80, 3667.
- [107] Wachsen, E., Matusch, R., Krampitz, D., Hartke, K.; *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1976**, 2134.
- [108] A formação do enolato de **3.2.16** envolveria uma planarização do anel de 5 membros, dificultada pela rigidez da estrutura tricíclica.
- [109] Greene, T. W., Wuts, P. G. M.; (**1999**) *Protective Groups in Organic Synthesis*, Third Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, USA.
- [110] Parker, A. J.; *Q. Rev. Chem. Soc.*, **1962**, 16, 163.; Parker, A. J.; *Chem. Rev.*, **1969**, 69, 1.
- [111] Wittig, G., Schöllkopf, U.; *Chem. Ber.*, **1954**, 87, 1318.; Koreeda, M., Patel, P. D., Brown, L.; *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 5910.; Fitjer, L., Quabeck, U.; *Synth. Commun.*, **1985**, 15, 855.
- [112] Hafner, K., Schulz, G., Wagner, K.; *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1964**, 678, 39.; Brown, E. D., Clarkson, R., Leeney, T. J., Robinson, G. E.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, **1978**, 1507.; Trost, B. M., Cory, R. M.; *J. Org. Chem.*, **1972**, 37, 1106.

- [113] Panda, T. K., Gamer, M. T., Roesky, P. W.; *Organometallics*, **2003**, 22, 877.
- [114] Warrener, R. N., Collin, G. J., Foley, P. J.; *Molecules*, **2001**, 6, 194.
- [115] Wu, H. J., Chern, J. H., Wu, C. Y.; *Tetrahedron*, **1997**, 53, 2401.; Wu, H. J., Chern, J. H.; *Tetrahedron*, **1997**, 53, 17653.; Wu, H. J., Wu, C. Y.; *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 1576.; Mehta, G., Vidya, R.; *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 4173.; Mehta, G., Vidya, R.; *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 6905.
- [116] von Richthofen, A. A., Marzorati, L., Ducati, L. C., Di Vitta, C.; *Org. Lett.*, **2014**, 16, 4020.
- [117] Heinzman, S. J., Grunwell, J. R.; *Tetrahedron Lett.*, **1980**, 21, 4305.
- [118] Laugraud, S., Guingant, A., Chassagnard, C., d'Angelo, J.; *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 1557.
- [119] Sugimoto, K., Enomoto, M., Kuwahara, S.; *Tetrahedron Lett.*, **2010**, 51, 4570.
- [120] Iwao, M., Kuraishi, T.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1987**, 60, 4051.

*“Agora o verão se foi
E poderia não ter vindo
No sol está quente
Mas tem de haver mais*

*Tudo aconteceu
Tudo caiu em minhas mãos
Como uma folha de cinco pontas
Mas tem de haver mais*

*Nada de mau se perdeu
Nada de bom foi em vão
Uma luz clara ilumina tudo
Mas tem de haver mais*

*A vida me recolheu
À segurança de suas asas
Minha sorte nunca falhou
Mas tem de haver mais*

*Nem uma folha queimada
Nem um graveto partido
Claro como um vidro é o dia
Mas tem de haver mais”*

Arseni Tarkovsky

ANEXOS 1 - 183

Anexo 1

Anexo 2

Anexo 3

Anexo 4

Anexo 5

Anexo 6

Anexo 7

Anexo 8

Anexo 9

Anexo 10

Anexo 11

Anexo 12

Anexo 13

Anexo 14

Anexo 16

Anexo 18

Anexo 19

Anexo 20

PKNO	R.TIME	I.TIME	F.TIME	A/H(sec)	AREA	HEIGHT	%Total
1	20.140	20.033	20.183	3.234	13781042	4261733	98.73
2	20.972	20.950	21.017	1.617	177880	110027	1.27

Anexo 21

Anexo 22

Anexo 23

[M+H]⁺ = 273,1119 calculado para C₁₆H₁₇O₄ = 273,1121

fragmentações de 273,1119

Anexo 24

Anexo 25

Anexo 26

Anexo 27

Anexo 28

Anexo 29

Anexo 30

Anexo 31

Anexo 32

Anexo 33

Anexo 34

Anexo 35

Anexo 36

Anexo 37

Anexo 38

Anexo 39

Anexo 40

Anexo 41

Anexo 42

Anexo 43

Anexo 44

Anexo 45

Anexo 46

Anexo 47

Anexo 48

Anexo 49

Anexo 51

Anexo 52

Anexo 53

Anexo 54

Anexo 55

Anexo 56

Anexo 57

Anexo 58

Anexo 59

Anexo 60

Anexo 61

Anexo 62

Anexo 63

Anexo 64

Anexo 65

Anexo 66

Anexo 67

Anexo 68

Anexo 69

Anexo 70

Anexo 71

Anexo 72

Anexo 73

Anexo 74

Anexo 76

Anexo 77

Anexo 78

Anexo 79

Anexo 80

Anexo 81

Anexo 82

Anexo 83

Anexo 84

Anexo 85

Anexo 87

Anexo 88

Anexo 89

Anexo 90

Anexo 91

Anexo 93

Anexo 94

Anexo 95

Anexo 96

Anexo 97

Anexo 98

Anexo 99

Anexo 100

Anexo 101

Anexo 102

Anexo 103

Anexo 104

Anexo 106

Anexo 107

Anexo 108

Anexo 109

Anexo 110

Anexo 111

Anexo 112

Anexo 113

Anexo 114

Anexo 115

Anexo 116

Anexo 117

Anexo 118

Anexo 119

Anexo 120

[M+Na]⁺ C₁₆H₂₀O₆ calculado = 331,1152

Anexo 121

Anexo 122

Anexo 123

Anexo 124

Anexo 125

Anexo 126

Anexo 127

Anexo 128

Anexo 129

Anexo 130

Anexo 131

Anexo 132

Anexo 133

Anexo 134

Anexo 135

Anexo 136

Anexo 137

Anexo 138

Anexo 139

Current Data Parameters
NAME 73000_Andreas
EXPNO 3
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20130613
Time 18.00
PULPROG noesypphpg
TD 2048
SOLVENT CDCl3
NS 16
DS 1
SWH 6493.566 Hz
FIDRES 3.170657 Hz
AQ 0.1576960 sec
RG 77.203
DE 77.000 usec
TE 298.2 K
D0 0.00056727 sec
D1 2.00000000 sec
D8 0.80000001 sec
D11 0.00000000 sec
D12 0.00020000 sec
D16 0.00200000 sec
INO 0.00015400 sec

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 1H
P1 7.64 usec
F2 15.28 usec
F7 2500.00 usec
PL1 13.65999861 W
PL10 1.1828995 W

===== GRADIENT CHANNEL =====
GPNAM[1] SMSQ1.100
GF21 40.00 *
F16 1000.00 usec

F1 - Acquisition Parameters
ID 512
SF01 500.1325 MHz
FIDRES 12.62530 Hz
AQ 0.1576960 sec
RG 77.203
FREQ0 500.1325 MHz
FMODE States-TPI

F2 - Processing Parameters
SI 4096
SF 500.130075 MHz
WDW 2
SSB 0 Hz
LB 0
GB 0
PC 1.00

F1 - Processing Parameters
SI 1024
MC2 States-TPI
SF 500.1300053 MHz
WDW 2
SSB 0 Hz
LB 0
GB 0

Anexo 140

Current Data Parameters
NAME 73000_Andreas
EXPNO 3
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20130613
Time_ 18:00
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm IXI 13C Z
PULPROG noesygpgp
TD 2048
SOLVENT CDCl3
NS 16
DS 16
SWH 6493.506 Hz
FIDRES 3.170657 Hz
AQ 0.1576960 sec
RG 203
DM 77.000 usec
DE 6.50 usec
TE 298.2 K
D0 0.0000000 sec
D1 2.0000000 sec
D2 0.0000000 sec
D8 0.8000000 sec
D11 0.0300000 sec
D12 0.0002000 sec
D16 0.0002000 sec
IN0 0.00015400 sec

===== CHANNEL f1 =====
SF01 500.1325006 MHz
NUC1 1H
P1 7.64 usec
P2 15.28 usec
PL1 2500.00 usec
PLM1 13.6999981 W
PLM0 1.1828995 W

===== GRADIENT CHANNEL =====
GPM11 SMSQ16.00
GPM12 0.00
GPM13 0.00
P16 1000.00 usec

F1 - Acquisition Parameters
TD 512
SF01 500.1325 MHz
FIDRES 12.682630 Hz
SW 12.984 PPM
FMODE States-TPPI

F2 - Processing parameters
SI 4096
SF 500.1300075 MHz
WDW QSINE
SSB 2
GB 0
PC 1.00

F1 - Processing parameters
SI 1024
MC2 States-TPPI
SF 500.1300053 MHz
WDW QSINE
SSB 2
GB 0

Anexo 141

Anexo 142

Anexo 143

Current Data Parameters
NAME 35478_Andreas
EXPNO 12
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20130623
Time 15:40
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm TXI 13C z
PULPROG zgpg30
TD 2648
SOLVENT none
NUC1 13C
NUC2 13C
P1 12.00
PC 1.00
FIDRES 0.117057 Hz
AQ 0.1176940 sec
RG 181
SR 77.000 usec
OR 6.50 usec
TE 298.2 K
D1 0.0000677 sec
D2 2.00000000 sec
D3 1.00000000 sec
D4 0.01000000 sec
D5 0.00020000 sec
D6 0.00020000 sec
D7 0.00020000 sec
D8 0.00020000 sec
D9 0.00020000 sec
D10 0.00015400 sec

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 13C
P1 12.00 usec
PC 1.00
FIDRES 0.117057 Hz
AQ 0.1176940 sec
RG 181
SR 77.000 usec
OR 6.50 usec
TE 298.2 K
D1 0.0000677 sec
D2 2.00000000 sec
D3 1.00000000 sec
D4 0.01000000 sec
D5 0.00020000 sec
D6 0.00020000 sec
D7 0.00020000 sec
D8 0.00020000 sec
D9 0.00020000 sec
D10 0.00015400 sec

===== GRADIENT CHANNEL =====
GPM111 205010.100
GP11 40.00 %
P16 1000.00 usec

F1 - Acquisition Parameters
TD 256
SF 500.1328 MHz
FIDRES 0.117057 Hz
AQ 0.1176940 sec
RG 181
SR 77.000 usec
OR 6.50 usec
TE 298.2 K
D1 0.0000677 sec
D2 2.00000000 sec
D3 1.00000000 sec
D4 0.01000000 sec
D5 0.00020000 sec
D6 0.00020000 sec
D7 0.00020000 sec
D8 0.00020000 sec
D9 0.00020000 sec
D10 0.00015400 sec

F2 - Processing Parameters
SI 256
SF 500.1328 MHz
FIDRES 0.117057 Hz
AQ 0.1176940 sec
RG 181
SR 77.000 usec
OR 6.50 usec
TE 298.2 K
D1 0.0000677 sec
D2 2.00000000 sec
D3 1.00000000 sec
D4 0.01000000 sec
D5 0.00020000 sec
D6 0.00020000 sec
D7 0.00020000 sec
D8 0.00020000 sec
D9 0.00020000 sec
D10 0.00015400 sec

F1 - Processing Parameters
SI 256
SF 500.1328 MHz
FIDRES 0.117057 Hz
AQ 0.1176940 sec
RG 181
SR 77.000 usec
OR 6.50 usec
TE 298.2 K
D1 0.0000677 sec
D2 2.00000000 sec
D3 1.00000000 sec
D4 0.01000000 sec
D5 0.00020000 sec
D6 0.00020000 sec
D7 0.00020000 sec
D8 0.00020000 sec
D9 0.00020000 sec
D10 0.00015400 sec

Anexo 144

Anexo 145

Anexo 146

Current Data Parameters
 NAME 75478_Andreas
 EXPNO 12
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20130823
 Time 15.40
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm TXI 13C Z
 PULPROG noesygpph
 TD 2048
 SOLVENT CDCl3
 NS 12
 DS 2
 SWH 6493.506 Hz
 FIDRES 3.170657 Hz
 AQ 0.1576960 sec
 RG 181
 DW 77.000 usec
 DE 6.50 usec
 TE 298.2 K
 D0 0.00005727 sec
 D1 2.00000000 sec
 D8 1.00000000 sec
 D11 0.03000000 sec
 D12 0.00020000 sec
 D16 0.00020000 sec
 INO 0.00015400 sec

CHANNEL f1
 SF01 500.1327507 MHz
 NUCL1 1H
 P1 7.04 usec
 P2 15.20 usec
 P7 250.00 usec
 PL1 13.6993981 W
 PL10 1.1828995 W

GRADIENT CHANNEL
 GPNAM11 SNSQ10.100
 GFZ1 40.00 %
 P16 1000.00 usec

F1 - Acquisition parameters
 TD 256
 SF01 500.1328 MHz
 FIDRES 25.365259 Hz
 SW 12.984 ppm
 F1MODE States-TPPI

F2 - Processing parameters
 SI 008
 SF 500.1300093 MHz
 WDW QSINE
 SSB 2
 LB 0 Hz
 GB 0
 PC 1.00

F1 - Processing parameters
 SI 512
 MC2 States-TPPI
 SF 500.1300058 MHz
 WDW QSINE
 SSB 2
 LB 0 Hz
 GB 0

Anexo 147

Anexo 149

$C_{22}H_{16}O_6$ [M+H]⁺ calculado = 377,1017

$C_{22}H_{16}O_6$ [M+Na]⁺ calculado = 399,0839

Anexo 150

Anexo 151

Anexo 152

Anexo 153

Current Data Parameters
NAME 78502_Andreas
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20131212
Time_ 15:43
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm TXI 13C Z
PULPROG noesygpppp
TD 2048
SOLVENT CDC13
NS 32
DS 16
SWH 6493.506 Hz
FIDRES 3.170657 Hz
AQ 0.1576960 sec
RG 203
DW 77.000 usec
DE 6.50 usec
TE 283.2 K
D1 0.00000000 sec
D2 2.00000000 sec
D3 1.00000000 sec
D4 1.00000000 sec
D5 0.03000000 sec
D6 0.00020000 sec
D7 0.00020000 sec
D8 0.00020000 sec
D9 0.00020000 sec
D10 0.00020000 sec
D11 0.00020000 sec
D12 0.00020000 sec
D13 0.00020000 sec
D14 0.00020000 sec
D15 0.00020000 sec
D16 0.00020000 sec
INO 0.00015400 sec

===== CHANNEL f1 =====
SF01 500.1327507 MHz
NUC1 1H
P1 7.64 usec
P2 15.28 usec
P7 2500.00 usec
PLM1 13.6999981 W
PLM10 1.18289995 W

===== GRADIENT CHANNEL =====
GPM11 SMSQ10.100
GRZ1 40.00 %
P16 1000.00 usec

F1 - Acquisition Parameters
TD 256
SF01 500.1328 MHz
FIDRES 25.365259 Hz
SW 12.984 ppm
FMODE States-TpPI

F2 - Processing parameters
SI 1024
SF 500.1300000 MHz
WDW QSI
SSB 2
LB 0 Hz
GB 0
PC 1.00

F1 - Processing parameters
SI 1024
SF 500.1300000 MHz
WDW States-TpPI
SSB 2
LB 0 Hz
GB 0

Anexo 154

Anexo 155

Anexo 156

Anexo 157

Anexo 158

Anexo 159

Anexo 160

Current Data Parameters
 NAME 78503_Andreas
 EXPNO 2
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20131218
 Time 17.21
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm TXI 13C Z
 PULPROG noesy90pph
 ID 2048
 SOLVENT CDCl₃
 NS 16
 DS 4
 SWH 6493.506 Hz
 FIDRES 3.170657 Hz
 AQ 0.1576960 sec
 RG 203
 DW 77.000 usec
 DE 6.50 usec
 TE 298.1 K
 D0 0.0006727 sec
 D1 2.0000000 sec
 D8 1.0000000 sec
 D11 0.0300000 sec
 D12 0.0002000 sec
 D16 0.0002000 sec
 INO 0.00015400 sec

===== CHANNEL f1 =====
 SF01 500.1327501 MHz
 NUC1 13C
 P2 7.44 usec
 P7 15.24 usec
 P17 2500.00 usec
 PLW1 13.6899981 W
 PLW10 1.1828995 W

===== GRADIENT CHANNEL =====
 GPNAM[1] SMSQ10.100
 GPZ1 40.00 %
 P16 1000.00 usec

F1 - Acquisition Parameters
 ID 256
 SF01 500.1328 MHz
 FIDRES 25.365239 Hz
 SW 12.984 ppm
 FMODE States-TpP1

F2 - Processing Parameters
 SI 4096
 SF 500.130011 MHz
 NPM QSIINE
 SSB 2
 LB 0 Hz
 GB 0
 PC 1.00

F1 - Processing Parameters
 SI 2048
 MC2 States-TpP1
 SF 500.130011 MHz
 WDW QSIINE
 SSB 2
 LB 0 Hz
 GB 0

Anexo 161

```

Current Data Parameters
NAME       78503_Ardeas
EXPNO      2
PROCNO     1

F2 - Acquisition Parameters
Date_      20131218
Time       17.21
INSTRUM    spect
PROBHD     5 mm TBI 13C Z
PULPROG    noesygphpp
TD         2048
SOLVENT    CDCl3
NS         16
DS         16
SWH         6493.506 Hz
FIDRES     3.170657 Hz
AQ         0.1576960 sec
RG         203
DE         77.500 usec
TE         298.550 K
D0         0.0006721 sec
D1         2.00000000 sec
D8         1.00000000 sec
D11        0.03000000 sec
D12        0.0002000 sec
D16        0.0002000 sec
INO        0.00015400 sec

===== CHANNEL f1 =====
SFO1       500.1327507 MHz
NUC1       1H
P1         7.64 usec
P2         15.28 usec
P17        2500.00 usec
PLW1       13.6999981 W
PLW10      1.1828995 W

===== GRADIENT CHANNEL =====
GENM[1]    SMSQC100
GB1         40.00 Hz
P16        1000.00 usec

F1 - Acquisition Parameters
TD         256
SFO1       500.1328 MHz
FIDRES     25.365259 Hz
SW         12.984 ppm
F2MODE     States-TPPI

F2 - Processing parameters
SI         4096
SF         500.1300148 MHz
WDW        QSI
SSB        0 Hz
LB         0
GB         0
PC         1.00

F1 - Processing parameters
SI         2048
MC2        States-TPPI
SF         500.1300111 MHz
WDW        QSI
SSB        0 Hz
LB         0
GB         0
  
```

Anexo 162

Anexo 163

Anexo 164

Anexo 165

```

Current Data Parameters
NAME       79874_Andreas
EXPNO      2
PROCNO     1

F2 - Acquisition Parameters
Date_      20101214
Time       12.50
INSTRUM    spect
PROBHD     5 mm BBO BB-1H
PULPROG    noesypphpgp
TD         2048
SOLVENT    CDCl3
NS          32
DS          16
SWH         3898.129 Hz
FIDRES     1.903383 Hz
AQ         0.2626901 sec
RG          456
DW         128.267 usec
DE         6.50 usec
TE          298.0 K
D0         0.0001500 sec
D8         2.0000000 sec
D11        0.03000000 sec
D12        0.00020000 sec
D16        0.00020000 sec
IN0        0.00025660 sec

===== CHANNEL f1 =====
SF01       300.1316507 MHz
NUC1       1H
P1         5.69 usec
F2         15.38 usec
F7         2500.00 usec
PL1        16.50000000 W
PL10       2.29180002 W

===== GRADIENT CHANNEL =====
GPNAM[1]   SMSQ10 100
GP21       40.00 %
P16        1000.00 usec

F1 - Acquisition parameters
TD         256
SF01       300.1317 MHz
FIDRES     15.223110 Hz
SW         12.985 ppm
FMODE      States-TPPI

F2 - Processing parameters
SI         4096
SF         300.1300043 MHz
WDW         QSI
SSB         2
LB          0 Hz
GB          0
PC          1.00

F1 - Processing parameters
SI         2048
MC2         States-TPPI
SF         300.1300049 MHz
WDW         QSI
SSB         2
LB          0 Hz
GB          0
    
```


Anexo 166

Anexo 167

Anexo 169

Anexo 170

Anexo 171

Anexo 172

Anexo 173

Anexo 174

Anexo 175

Anexo 176

Anexo 177

Anexo 178

Anexo 179

Anexo 180

Anexo 181

Anexo 182

Anexo 183

Dados Gerais:

Nome: Andreas Albert von Richthofen

Nascimento: 03/07/1987

Titulação:

Graduação: Farmácia e Bioquímica (FCF - USP), 2005 - 2010.

Doutorado: Síntese Orgânica (IQ - USP), 2010 - 2015.

Produção Bibliográfica:

Reactions of toluoquinone cyclopentadiene Diels-Alder epoxide with nucleophiles under heterogenous conditions; *Canadian Journal of Chemistry*, **2010**, 88, 996.

5-Methyl-2,4-bis(methylsulfanyl)tricyclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-4,9-diene-3,6-dione; *Acta Crystallographica. Section E*, **2010**, 66, o1259.

Synthesis and Diels-Alder Reactions of a Benzo[5]radialene Derivative; *Organic Letters*, **2014**, 16, 4020.