



Universidade de São Paulo  
Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto  
Departamento de Química  
Programa de Pós-Graduação em Química

## **“Estudos sintéticos de 5,6-*seco*-tremulanos”**

**Shirley Muniz Machado Rodrigues**

Tese apresentada à Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, como parte das exigências para a obtenção do título de Doutor em Ciências, Área: **Química**

**\*Versão corrigida da Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química no dia 04/06/2014. A versão original encontra-se disponível na Faculdade de Filosofia Ciências e Letras de Ribeirão Preto/USP\*.**

RIBEIRÃO PRETO - SP

2014



Universidade de São Paulo

Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto

Departamento de Química

Programa de Pós-Graduação em Química

## **“Estudos sintéticos de 5,6-*seco*-tremulanos”**

**Shirley Muniz Machado Rodrigues**

Tese de Doutorado

**Orientador: Prof. Dr. Gil Valdo José da Silva**

RIBEIRÃO PRETO – SP

2014

## FICHA CATALOGRÁFICA

Rodrigues, Shirley Muniz Machado

Estudos sintéticos de 5,6-*seco*-tremulanos. Ribeirão Preto, 2014.

217 p.: il.; 30 cm

Tese de Doutorado, apresentada à Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto/USP – Área de concentração: Química.

Orientador: da Silva, Gil Valdo José.

1. Tremulanos. 2. Conocenolido A. 3. Conocenolido B. 4. Olefinas tetrassubstituídas.

*“Bem-aventurado o homem que acha sabedoria, e o homem que adquire conhecimento.*

*Porque melhor é a sua mercadoria do que a mercadoria de prata, e a sua renda do que o ouro mais fino.*

*Mais preciosa é do que os rubins; e tudo o que se pode desejar não se pode comparar a ela.*

*Aumento de dias há na sua mão direita; na sua esquerda, riquezas e honra.”*

*Provérbios 3. 13-16 (ARC)*

*“Porque o temor do Senhor é o princípio da ciência...”*

*Provérbios 1. 7 (ARC)*

*“... ele dá sabedoria aos sábios e ciência aos inteligentes.”*

*Daniel 2. 21 (ARC)*

# *Dedicatória*

*Dedico este trabalho ao meu Deus.*

*“Porque dele, e por ele, e para ele são todas as coisas; glória, pois, a ele eternamente. Amém!” Romanos 11. 36 (ARC)*

*“Ora, àquele que é poderoso para fazer tudo muito mais abundantemente além daquilo que pedimos ou pensamos, segundo o poder que em nós opera, A esse glória na igreja de Jesus Cristo, em todas as gerações, para todo sempre. Amém.”*

*Efésios 3. 20-21 (ARC)*

# *Agradecimentos Especiais*

*Primeiramente a Deus. "Porque para Deus nada é impossível." Lc.1. 37 (ARC)*

*Obrigado meu Senhor. Eu te amo.*

*Ao grande amor da minha vida, meu esposo Jonatas S. Rodrigues, pelo esforço, paciência, compreensão e pelo imenso amor que tem dedicado a mim. Não sei o que seria de mim sem você. Muito obrigada. Eu te amo muito!*

*A minha mãe Elizabete e meu pai João, por todo conselho, incentivo, apoio e orações. Muito obrigada. Amo vocês.*

*A minha irmã Shirlene por sempre me ouvir e orar por mim. Muito obrigada.*

*Aos meus irmãos Ivanildo, Givanildo e Erivan e as minhas cunhadas Késia, Dulcídia, Sidnéia e meu cunhado Renato. Aos meus lindos sobrinhos: Isaías, Estér, Kayane e Sophia.*

*Muito obrigada por vocês estarem sempre por perto, amo muito vocês.*

*Ao meu pastor Antônio Silva (in memoriam) e sua esposa Maria.*

*Ao meu pastor Osmar Balmant e sua esposa Cléria Balmant, por todo o carinho, apoio, incentivo, compreensão e pelas orações.*

*Ao meu pastor Lázaro José da Veiga e sua esposa Deleusa, por todo o amor, orações e compreensão quanto a minha ausência.*

*E a minha querida igreja que sempre tem intercedido por mim.*

# Agradecimentos

Ao meu orientador, **Prof. Dr. Gil Valdo José da Silva**, a quem admiro muito. Mesmo com minha formação no ensino público fundamental e médio. Não teve preconceitos e me concedeu a rica oportunidade de trabalhar em seu grupo. Jamais esquecerei! Agradeço pela liberdade para conduzir o trabalho, isto me fez ser diferente. Muito obrigada pela compreensão em momentos tão difíceis que passei, por dizer palavras fundamentais para que pudesse prosseguir. Muito obrigada!

Ao Prof. Dr. Maurício Gomes Constantino, que já na graduação me dedicou destacada atenção, me enriquecendo de ensinamentos a cada dia. Muito obrigada por me encorajar e por tudo que fez e faz por mim. Muito Obrigada!

Ao Prof. Dr. Paulo Marcos Donate, por toda experiência didática que me forneceu.

Ao Prof. Dr. Antônio Eduardo Miller Crotti, pelos conselhos, paciência e ensinamentos.

A Prof. Dra. Mirela Inês de Sairre por me ouvir e aconselhar sempre.

Ao químico Vinícius, pela competência, dedicação e excelente obtenção dos espectros de RMN.

A Viviani, Simone e Vinícius. Hoje eu posso dizer que: “Em todo o tempo ama o amigo; e na angústia nasce o irmão” Pv 17.17 (ARC). Muito obrigada por tudo!

Aos amigos do laboratório de Síntese Orgânica (LSO): Dra. Daiane, Dr. Jader, Daniel, Pedro e Wesley muito obrigada porque em todo o tempo que passamos juntos “Um ao outro ajudou e ao seu companheiro disse: Esforça-te!!!” Is 41.6 (ARC) Muito obrigada por tudo!

Aos funcionários do Departamento de Química: Lâmia, Maria, Bel, Josiane, Gabriela, André, Lousane, Dora, Olímpia, Mércia, Dias, Ricardo, Djalma; e também aos funcionários da Seção de Pós-Graduação da FFCLRP: Denise, Inês, Sônia e César por toda atenção e ajuda.

A todos os docentes do Departamento de Química, que contribuíram nesta etapa de minha formação.

À CNPq pela bolsa concedida.

Enfim, a todos que contribuíram, direta ou indiretamente, na execução deste trabalho, meus sinceros agradecimentos.

# Índice

<i>Algumas abreviações</i> .....	2
<i>Resumo</i> .....	3
<i>Summary</i> .....	4
<i>I. Introdução</i> .....	5
<i>II. Objetivo</i> .....	12
<i>III. Planejamento Sintético</i> .....	14
<i>IV. Discussão dos Resultados</i> .....	18
4.1) <i>Preparação de 2-formilciclopentanona 34</i> .....	19
4.2) <i>Preparação do composto 35</i> .....	27
4.3) <i>Olefinação</i> .....	30
4.4) <i>Outras tentativas de olefinação</i> .....	45
4.5) <i>Reação de Reformatsky</i> .....	47
<i>V. Conclusões</i> .....	60
<i>VI. Parte Experimental</i> .....	62
6. a) <i>Introdução</i> .....	63
6. b) <i>Esquema Geral das Reações Descritas</i> .....	65
<i>VII. Espectros Seleccionados</i> .....	96
<i>VIII. Referências Bibliográficas</i> .....	206



## ***Algumas abreviações***

TFA - Ácido trifluoroacético

p-ABSA - p-acetamidobenzenossufonil azida

DBU – 1,8-diazabicyclo-[5.4.0]-undec-7-eno

DIBAL – Hidreto de diisobutil-alumínio

THF – Tetra-hidrofurano

LDA – Diisopropilamideto de lítio

RMN de  $^1\text{H}$  – Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio

RMN de  $^{13}\text{C}$  – Ressonância Magnética Nuclear de Carbono-13

J = Constante de Acoplamento

$\text{Ac}_2\text{O}$  – Anidrido acético

DMAP – 4, 4-(*N,N*-dimetilamino)piridina

HWE – reação de Horner-Wadsworth-Emmons

PTSA – Ácido *p*-toluenossulfônico

-OAc – Acetato

DEPT-135 – Distortionless Enhancement by Polarization Transfer

$^{13}\text{C}$  {H} – Carbono Totalmente Desacoplado de Hidrogênio

## Resumo

Neste trabalho foram realizados estudos de uma rota sintética comum para a obtenção de duas lactonas sesquiterpênicas, conocenolido A e conocenolido B. Estes compostos, por apresentarem um novo esqueleto carbônico, fazem parte de uma classe de produtos naturais sesquiterpênicos denominados tremulanos, dos quais se destacam por apresentarem a ruptura de uma ligação C-C do esqueleto básico, de onde vem a denominação 5,6-*seco*-tremulanos.

Para fins de estudos sintéticos podemos destacar, na molécula desses tremulanos, as seguintes unidades estruturais: a) um ciclopentano substituído, b) uma ligação dupla tetrassubstituída e c) um anel de lactona (uma  $\gamma$ -lactona presente em conocenolido A e uma  $\delta$ -lactona em conocenolido B).

Em nossa proposta inicial, a estrutura do anel de ciclopentano seria preparada por contração de anel de uma epoxiciclo-hexanona. Ao contrário, porém, do esperado com base nos exemplos da literatura, esta reação não produziu nada de 2-formilciclopentanona. A estrutura do anel de ciclopentano desejada foi, então, preparada por um caminho alternativo partindo da cetona metílica e vinílica.

Nos estudos relacionados à preparação da ligação dupla tetrassubstituída foram empregadas as reações clássicas de olefinação (Wittig e HWE) e reações de condensação (Stobbe e Reformatsky). O trabalho com fosforanas (Reagente de Wittig) envolveu um estudo de dinâmica rotacional destes compostos por RMN.

Os estudos da reação tipo Reformatsky foram realizados tanto no contexto de preparação de olefinas quanto na obtenção de lactonas (derivados do ácido paracônico). Um estudo detalhado das estruturas destas lactonas foi realizado por meio da determinação estrutural dos derivados do ácido paracônico.

## Summary

In this work were realized studies towards a common synthetic route for the preparation of two sesquiterpenes lactones, conocenolide A and conocenolide B. These compounds belong to a class of sesquiterpenoids known as tremulanes presenting a novel carbon skeleton. A special structural feature of both lactones that set them apart from class is the lack of a carbon-carbon bond in the basic skeleton, so their denomination 5,6-*seco*-tremulanes.

For the purpose of synthetic studies, we highlight in the molecule of these tremulanes the following structural units: a) one substituted cyclopentane, b) one tetrasubstitued double bond and c) one lactone ring ( one  $\gamma$ -lactone ring is present in conocenolide A and one  $\delta$ -lactone ring is present in conocenolide B).

In our initial proposal, the structure of the cyclopentane ring would be prepared by ring contraction of an epoxy cyclohexanone. However, in spite of some literature examples, the ring contraction to provide the 2-formyl-cyclopentanone did not occur. The desired cyclopentane ring was prepared by an alternative route from methyl vinyl ketone.

The studies related to the preparation of tetrasubstitued double bond was based on classical olefination reactions (Wittig and Horner-Emmons) and condensation reactions (Stobbe and Reformatsky). In addition, a NMR study dealing with the rotational dynamics of phosphoranes was realized.

Studies exploring the versatility of a Reformatsky-type reaction were carried out both in the context of olefin preparation as well as for the preparation of lactones (paraconic acid derivatives). A detailed study of the structures of these lactones was accomplished through structural determination of paraconic acid derivatives.

# ***I. Introdução***

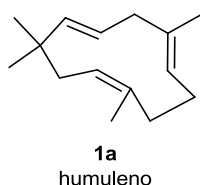
## **1. Introdução**

Desde a infância muitos de nós nos encantamos com as diversas formas e aparências de vida conhecidas como fungos. Frequentemente aparecendo em campinas e florestas, propicia tanto delícias gastronômicas quanto venenos mortais.<sup>1</sup>

As características morfológicas de um fungo particular são afetadas pelas condições ambientais. Um fungo que cresce em diferentes plantas hospedeiras pode possuir estrutura e forma totalmente diferentes em cada hospedeira. Além disso, um fungo que cresce em laboratório sob condições controladas, frequentemente pouca semelhança possui com a forma natural. Esta inerente variabilidade dos fungos tem resultado na formulação de um sistema taxonômico complexo que leva os micologistas a reconhecer a relação sistemática dos fungos como caótica.<sup>1</sup>

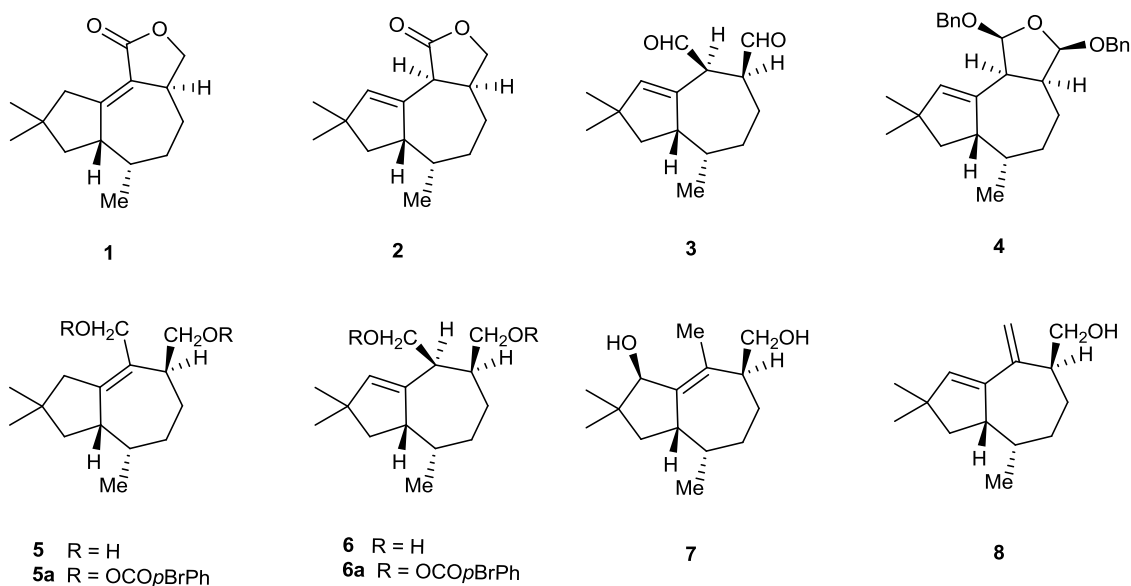
Um sistema taxonômico que é baseado na organização de reinos foi proposta por Wittaker, esta classificação considera que o reino dos fungos possui duas divisões: uma delas é a Eumicota que compreende cinco subdivisões, uma das quais é a Basidiomycotina. Vale mencionar que, a classe dos basidiomicetos propicia uma rica e variada fonte de terpenóides especialmente sesquiterpenóides. Atualmente é conhecido que os sesquiterpenóides compreendem a maioria dos metabólitos isoprenóides isolados desta classe de fungos.<sup>1</sup>

Por questão de conveniência, os vários tipos de sesquiterpenos isolados de fungos têm sido divididos em grupos, baseando-se em sua origem biogênética. O maior grupo de metabólitos são aqueles derivados do humuleno (**1a**) (*Figura 1*). A biogênese dos sesquiterpenóides derivados do humuleno compreende onze diferentes tipos de esqueletos carbônicos.<sup>1</sup>



**Figura 1:** Humuleno: precursor dos sesquiterpenos isolados de fungos.

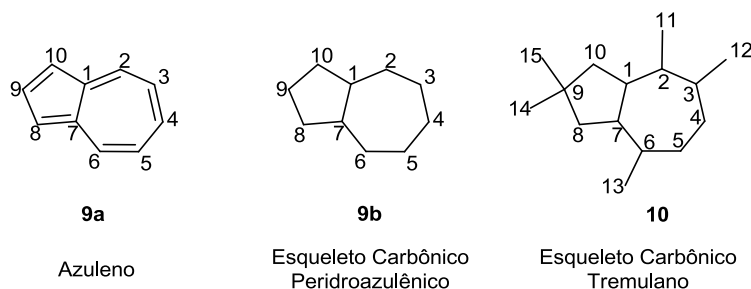
Na década de 1990, como parte de um programa de desenvolvimento de métodos de controle contra a decomposição e apodrecimento das árvores da espécie de *Populus tremuloides Michx.*, foram examinados os metabólitos produzidos com o crescimento do fungo *Pellinus tremulae* em uma cultura líquida.<sup>2</sup> Os experimentos levaram ao isolamento de novos compostos sesquiterpênicos que foram denominados **tremulanos**, mostrados na *figura 2*. As estruturas destes compostos foram elucidadas com auxílio de métodos espectroscópicos e cristalografia de raios-X.



**Figura 2:** Tremulanos obtidos de *Pellinus tremulae*.

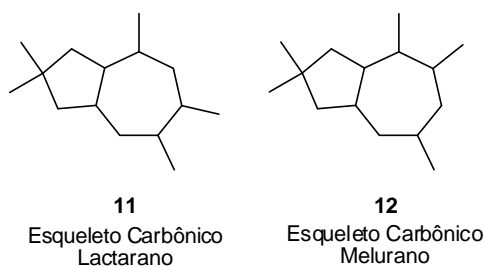
Conforme mostrado na *figura 3*, os tremulanos formam uma nova classe de compostos sesquiterpênicos que possuem um esqueleto carbônico do tipo peridroazulênico substituído (derivado do azuleno **9a**). O peridroazuleno<sup>3</sup> (**9b**) consiste em um esqueleto carbônico resultante da fusão de um anel de cinco e um anel de sete membros fornecendo o biciclo[5.3.0]decano. Quando este apresenta substituições nas posições

2, 3, 6 e 9 do esqueleto peridroazulênico, resultará em um novo esqueleto carbônico **10**, denominado tremulano.



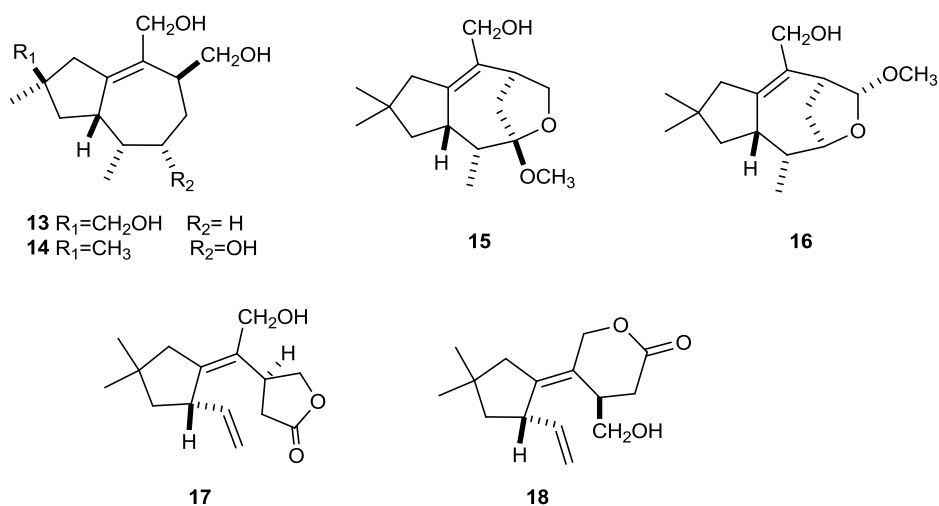
**Figura 3:** Tremulano: esqueleto peridroazulênico substituído nas posições 2, 3, 6, 9.

O esqueleto tremulano **10** (*figura 3*), devido às diferentes substituições no anel peridroazulênico, é isômero posicional<sup>2</sup> dos esqueletos lactarano (**11**) e melurano (**12**), mostrados na *figura 4*.



**Figura 4:** Isômeros posicionais do esqueleto carbônico dos tremulanos (**10**).

Em 2007 foram isolados e elucidados seis novos tremulanos (**13-18**),<sup>4</sup> dentre eles o conocenolido A (**17**) e o conocenolido B (**18**), da cultura líquida do basidiomiceto *Conocybe siliginea*, os quais estão mostrados na *figura 5*.



**Figura 5:** Seis novos tremulanos obtidos do fungo *Conocybe siliginea*.<sup>4</sup>

Apesar dos compostos **17** e **18** estarem incluídos na classe dos tremulanos, eles possuem uma estrutura carbônica diferente do esqueleto dos tremulanos isolados inicialmente. Isto ocorre devido os esqueletos carbônicos de **17** e **18** serem resultantes do rompimento da ligação 5,6 do esqueleto tremulano **10** (figura 3). Deste modo são classificados como 5,6-*seco*-tremulanos. Como podemos verificar na figura 5 os 5,6-*seco*-tremulanos **17** e **18** pertencem ao grupo das lactonas sesquiterpênicas, as quais são de grande interesse por apresentarem uma grande variedade de atividades biológicas.<sup>5-13</sup>

Algumas estratégias sintéticas para a construção do sistema de anéis característico dos tremulanos têm sido desenvolvidas.<sup>14-20</sup>

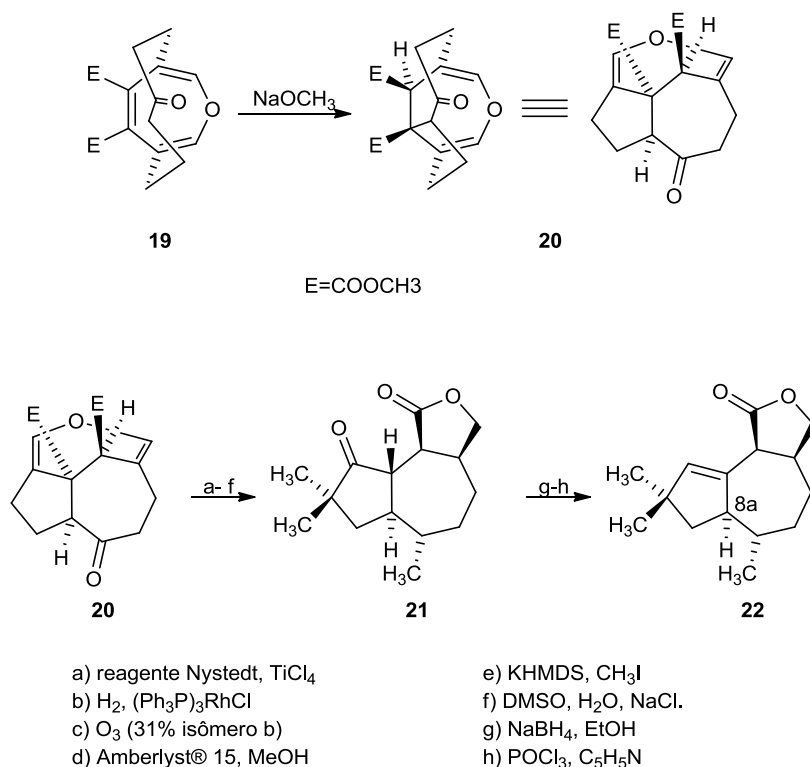
Em 1995, Habeck e colaboradores<sup>14</sup> publicaram a primeira síntese conforme mostrado no esquema 1. Na metodologia empregada oxepina (**19**) é tratada com excesso de metóxido de sódio em éter etílico para fornecer a hidroazulenona **20** através de uma adição de Michael transanelar.

Posteriormente, o composto **20** foi submetido a uma metilenação de Nystedt (olefinação que utiliza dibromometano, zinco ativado e THF como solvente) seguida de uma hidrogenação regioseletiva da ligação dupla utilizando catalisador de Wilkinson, resultando como produto uma mistura de diastereoisômeros. O diastereoisômero obtido em



menor quantidade foi submetido à ozonólise, seguida de lactonização com Amberlyst® 15, dimetilação geminal e dimetoxicarbonilação, resultando no hidroazuleno cristalino **21**, que possui o esqueleto tremulano.

Realizando a redução de **21** com boroidreto de sódio e desidratação com POCl<sub>3</sub> em piridina obteve-se, finalmente o composto **22**, denominado (±)-8a -*epi*-tremulanolido B.



### Esquema 1

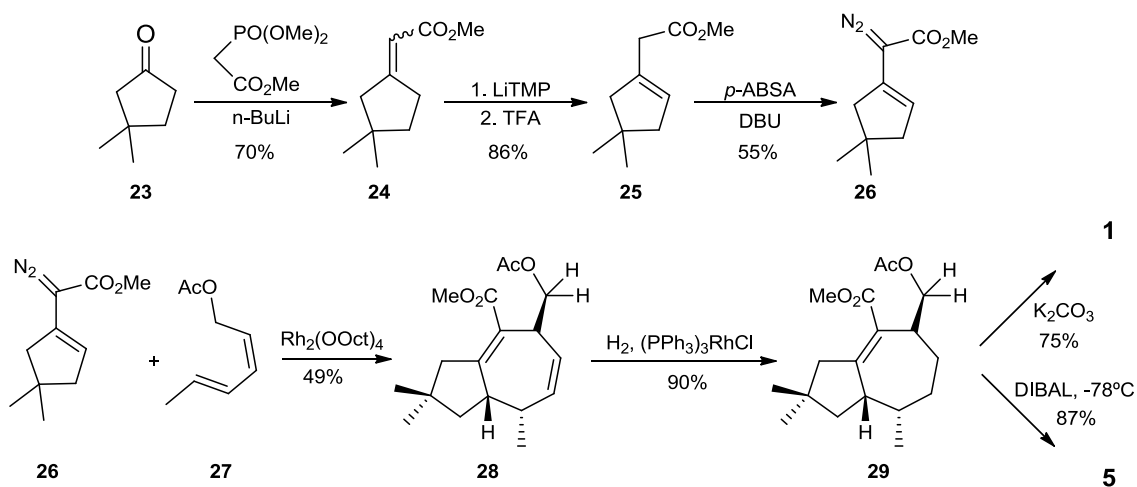
Além do exemplo sintético descrito acima, em 1998 Davies e colaboradores<sup>15, 16</sup> também realizaram a síntese assimétrica de tremulanolido A (**1**) e tremulanodiol A (**5**) (*Esquema 2*) utilizando a ciclopentanona **23** como material de partida.

A ciclopentanona **23** foi submetida a uma reação de Horner-Emmons, resultando no intermediário **24**. Em seguida, o éster insaturado **24** foi desconjugado utilizando tetrametil-piperidinato de lítio a -94 °C e posteriormente ácido trifluoroacético (TFA), fornecendo **25**. Posteriormente, o intermediário **25** na presença de *p*-acetamidobenzenossufonil azida (*p*-ABSA) e DBU a 45 °C forneceu o

intermediário **26**. O dieno-*E,Z* (**27**) foi preparado pela acetilação do álcool correspondente.

Em seguida, **26** e **27** foram dissolvidos em hexano e aquecidos sob refluxo na presença do catalisador de ródio  $\text{Rh}_2(\text{OOct})_4$  para fornecer **28** com completo controle da estereoquímica relativa. Posteriormente, o composto **28** foi submetido a hidrogenação seletiva na presença de catalisador de Wilkinson, a 40 psi por 13 horas, fornecendo **29**. O intermediário **29** na presença de carbonato de potássio sofreu lactonização, resultando no tremulanolido A (**1**) e quando tratado com DIBAL forneceu o tremulanodiol A (**5**), com rendimentos totais de 11% e 13% respectivamente, como apresentado no *esquema 2*.

Mais tarde, Ashfeld e Martin<sup>19, 20</sup> sintetizaram tremulanolido A (**1**) e tremulanodiol A (**5**), por outra rota sintética fornecendo rendimentos globais em torno de 6%.



## Esquema 2

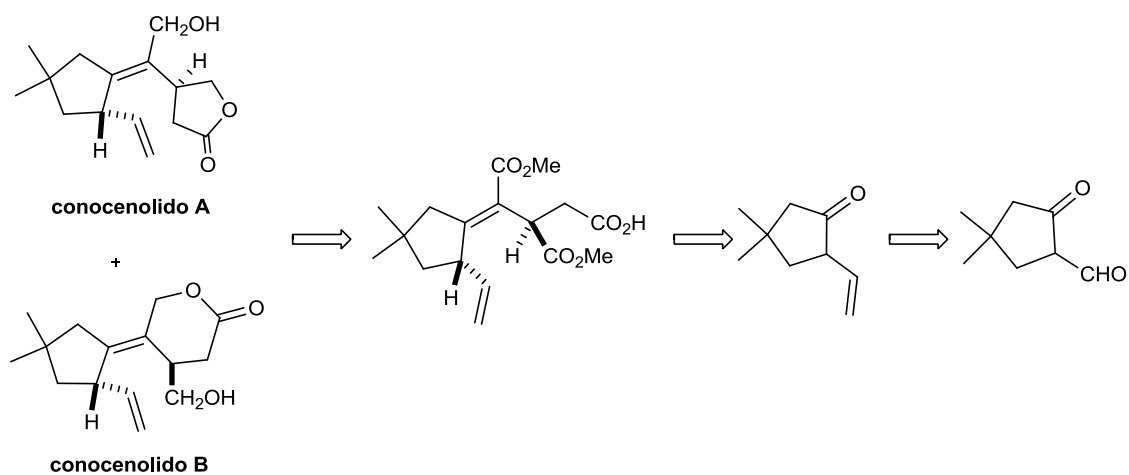
O levantamento feito na literatura mostra que ainda há uma certa escassez de métodos para a preparação de tremulanos, sendo que a maioria das sínteses realizadas envolve um grande número de etapas sintéticas e rendimentos globais baixos. Sendo assim, o desenvolvimento de metodologia sintética para a preparação de tremulanos se constitui uma área de pesquisa atual e promissora.

## ***II. Objetivo***

## 2. Objetivo

O objetivo deste trabalho é o estudo da viabilidade de uma rota sintética para a preparação de dois 5,6-*seco*-tremulanos, conocenolido A e conocenolido B.

A rota sintética a ser estudada baseia-se na análise retróssintética abaixo.

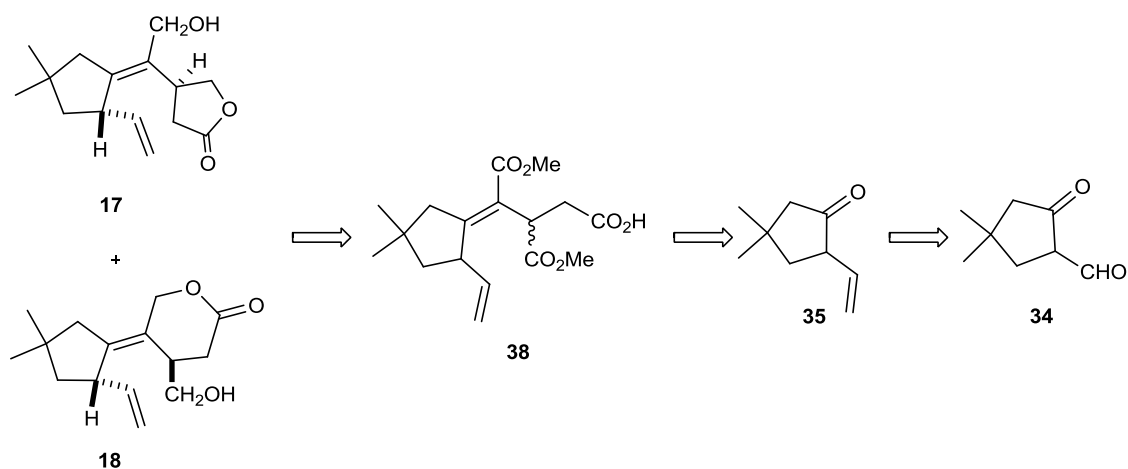


# ***III. Planejamento Sintético***

### 3. Planejamento Sintético

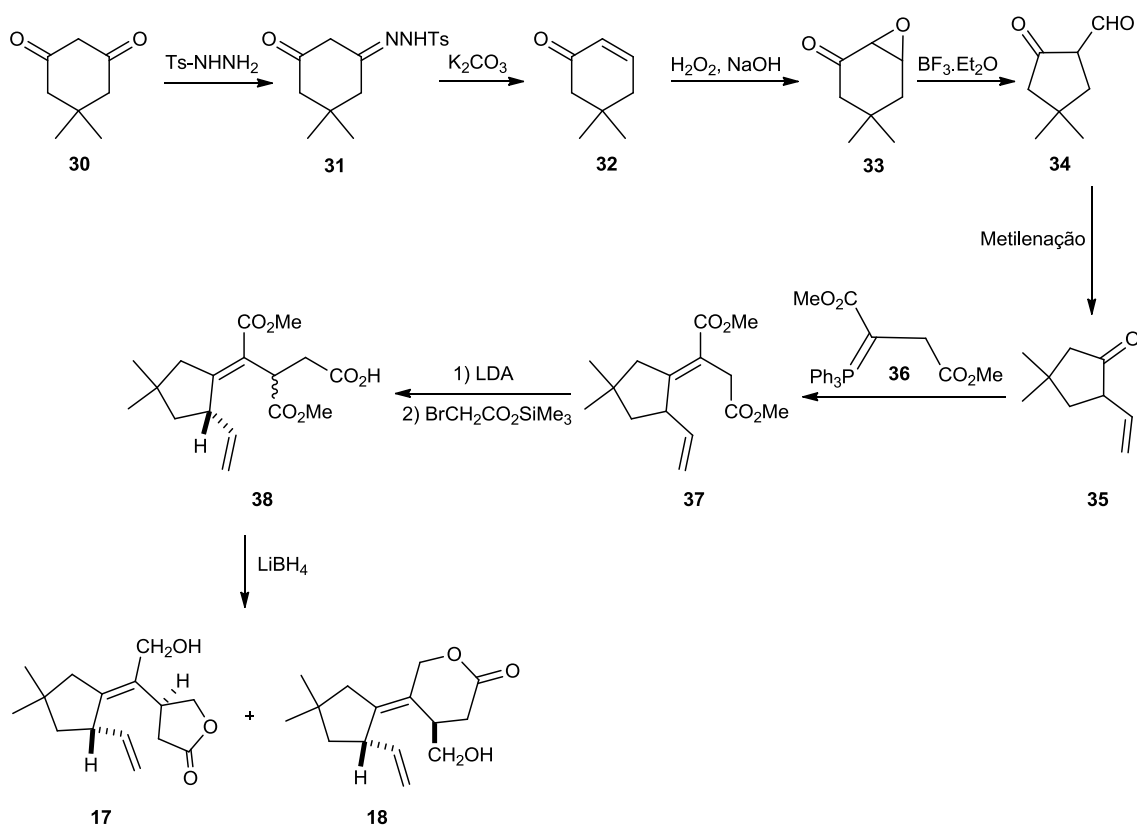
O planejamento sintético foi baseado em uma análise retrossintética (*Esquema 3*) em que os produtos naturais desejados (**17** e **18**) poderiam ser obtidos por meio de um intermediário em comum **38**.

Um precursor para a preparação de **38** seria o intermediário **35** que pode ser preparado a partir da 2-formilciclopentanona **34**.



**Esquema 3**

A rota sintética proposta neste trabalho, conforme mostrado no *esquema 4*, possibilitaria a obtenção simultânea dos dois compostos de interesse, conocenolido A e conocenolido B, **17** e **18** respectivamente.



#### Esquema 4

Conforme mostrado no *esquema 4* a parte inicial da síntese proposta consiste na preparação do intermediário **34**.

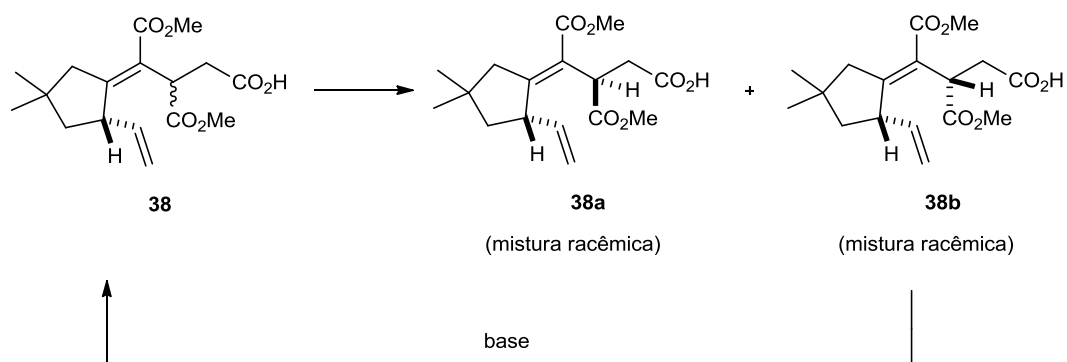
O material de partida da síntese proposta é o reagente comercial dimedona, 5,5-dimetilciclo-hexano-1,3-diona (**30**) que seria transformado em 5,5-dimetilciclo-hex-2-enona **32**<sup>21</sup> passando pelo intermediário não isolado **31**.<sup>21</sup> O intermediário **32** seria submetido a uma reação de epoxidação<sup>22-24</sup> da ligação dupla com peróxido de hidrogênio a 30% em meio alcalino, o que deveria fornecer o intermediário **33**.

Deste modo, a epoxicetona **33** seria submetida à reação de contração de anel<sup>25</sup> na presença de eterato de trifluoreto de boro (BF<sub>3</sub>.Et<sub>2</sub>O), levando à formação do intermediário **34** que em seguida seria submetido a um processo de metilação do grupo formila para fornecer o composto **35**.

O intermediário **35**, seria submetido a uma reação de Wittig utilizando-se o íldio diéster **36**,<sup>26,27</sup> o que resultaria no composto **37**. O

composto **37**, seria tratado com LDA<sup>28</sup> e bromoacetato de trimetilsilila o que levaria a obtenção do intermediário **38**.

A preparação do composto **38** conforme proposto no *esquema 4* produz uma mistura de dois diastereoisômeros **38a** e **38b** (*Esquema 5*) (cada um deles como uma mistura racêmica). Estes diastereoisômeros podem ser separados, de modo que o **38a** possuiria a configuração relativa necessária para fornecer os produtos naturais com a estereoquímica desejada, enquanto que o **38b** com configuração diferente do produto natural pode sofrer isomerização quando tratado com base (*Esquema 5*) para posteriormente também ser utilizado na síntese.



Em seguida o composto **38a** sofreria redução seletiva<sup>29,30</sup> de éster na presença de ácido utilizando boroidreto de lítio em éter dietílico anidro para então fornecer uma mistura dos produtos naturais de interesse **17** e **18**, conocenolido A e conocenolido B, respectivamente.

Vale a pena destacar que a síntese planejada para os compostos **17** e **18** contempla estudos relacionados à preparação de algumas unidades: a) um ciclopentano substituído, b) uma ligação dupla tetrassubstituída e c) um anel de lactona (uma  $\gamma$ -lactona presente em **17** e uma  $\delta$ -lactona em **18**). Na próxima seção serão discutidos os estudos relacionados à preparação destas unidades.

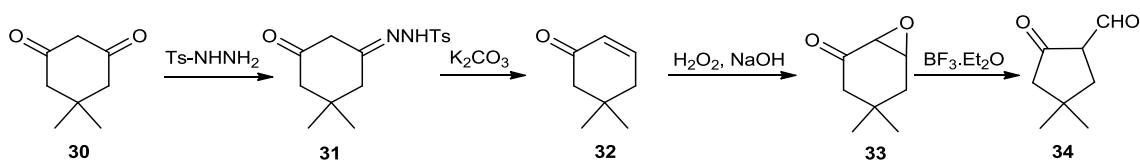


## ***IV. Discussão dos Resultados***

## 4. Discussão dos Resultados

### 4.1 Preparação de 2-formilciclopentanona **34**.

Conforme apresentado no *esquema 4*, inicialmente nossos estudos foram dirigidos para a preparação da 2-formilciclopentanona **34**, como resumido no *esquema 6*.

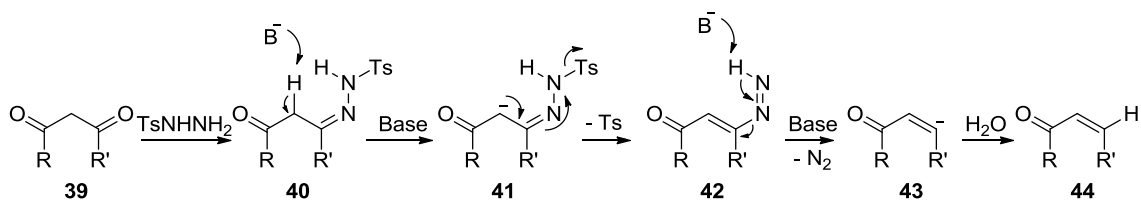


**Esquema 6**

Para transformar o material de partida, 5,5-dimetilciclo-hexano-1,3-diona (**30**) no intermediário **32** uma carbonila deveria ser convertida em uma ligação dupla carbono-carbono endocíclica.

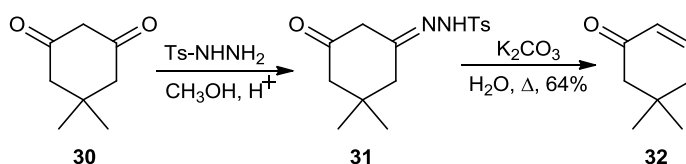
Para esta finalidade, poderíamos utilizar a reação de Shapiro, que consiste na reação de Wolff-Kishner modificada,<sup>31</sup> na qual uma cetona é convertida em alceno através de um intermediário hidrazona.

Nesta metodologia, inicialmente uma cetona **39** (*Esquema 7*) reage com *p*-toluenossufonil-hidrazina (Ts-NHNH<sub>2</sub>) para fornecer uma tosil-hidrazona **40**. Na etapa seguinte, primeiramente a base remove o hidrogênio mais ácido (em α a carbonila e ao grupo tosil-hidrazona) resultando no carbânion **41**. Posteriormente, a deslocalização de elétrons para formação de uma ligação dupla carbono-carbono resulta na eliminação do grupo tosil, levando a formação do intermediário **42**. Em seguida, neste intermediário **42** o hidrogênio ligado ao nitrogênio é removido e conseqüentemente, ocorre a expulsão de N<sub>2</sub>. O resultado é a formação de um ânion vinílico **43** na posição onde estava ligado o nitrogênio. Este pode reagir com água para resultar na enona **44**.



**Esquema 7**

Deste modo, a dimedona (**30**) foi tratada com *p*-toluenossulfonilhidrazina (Ts-NHNH<sub>2</sub>) e metanol anidro em meio ácido sob atmosfera de nitrogênio. A reação foi acompanhada por cromatografia em camada delgada, e após o desaparecimento do material de partida, o solvente foi então removido sob pressão reduzida. O produto bruto **31** foi submetido às condições reacionais da etapa seguinte, conforme procedimento descrito na literatura,<sup>21</sup> em que o aquecimento do intermediário **31** em solução aquosa de carbonato de potássio forneceu a 5,5-dimetilciclohex-2-enona **32**, conforme apresentado no *esquema 8*, com 64% de rendimento e alto grau de pureza.



**Esquema 8**

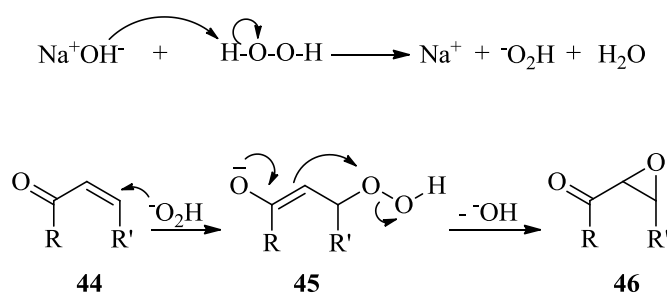
A etapa posterior consiste em transformar a ligação dupla carbono-carbono presente no intermediário **32** em um epóxido para a obtenção do composto **33** (*Esquema 6*).

É conhecido que a ligação dupla possui caráter nucleofílico devido os elétrons da ligação  $\pi$  estarem fracamente ligados aos núcleos quando comparado a ligação  $\sigma$ , portanto estão disponíveis para reagir com eletrófilos.

Deste modo, para transformar uma ligação dupla em epóxido são utilizados peroxiácidos como reagentes eletrofílicos. Porém, quando estas ligações duplas estão conjugadas com carbonila, os elétrons  $\pi$  da ligação dupla são deslocados em direção à carbonila, de modo que estes elétrons não estão mais disponíveis para reagir como na ligação

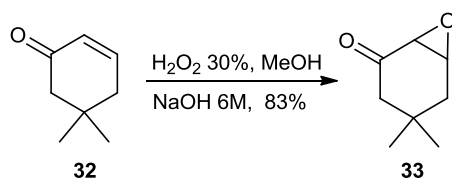
dupla não conjugada, resultando que a ligação dupla apresenta agora caráter eletrofílico, podendo reagir somente com reagentes nucleofílicos.<sup>24</sup>

O mecanismo de epoxidação de ligação dupla conjugada à carbonila,<sup>24</sup> como apresentado no *esquema 9*, consiste inicialmente na reação entre o hidróxido de sódio e o peróxido de hidrogênio resultando na formação do ânion peridroxila (HOO<sup>-</sup>). Em seguida, ocorre adição conjugada do ânion peridroxila (reagente nucleofílico) na ligação dupla da enona **44** resultando na formação de **45** que após eliminação de íon hidróxido fornece a epoxicetona **46**.



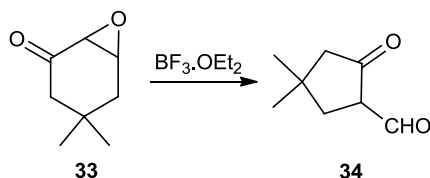
### Esquema 9

Ao tratar a enona **32** com peróxido de hidrogênio 30% e solução aquosa de hidróxido de sódio a 6M resultou na epoxidação da ligação dupla para fornecer a epoxicetona **33** com rendimento de 83%, como mostrado no *esquema 10*.



### Esquema 10

A etapa posterior consistia em submeter o composto **33** a um rearranjo<sup>25,32</sup> na presença de  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  com o objetivo de preparar o intermediário **34**, conforme apresentado no *esquema 11*.

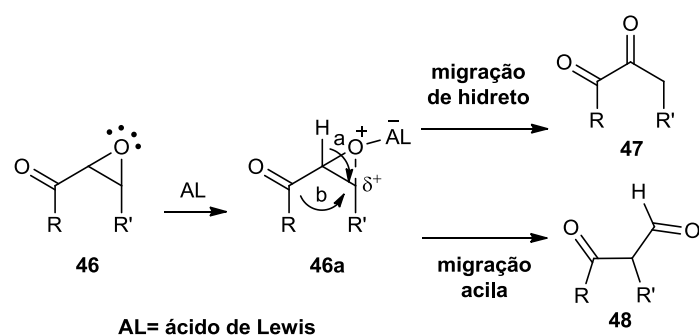


### Esquema 11

O rearranjo de epoxicetonas mediado por ácido de Lewis é um importante método para obtenção de cetonas ou aldeídos. O rearranjo 1,2 em  $\alpha,\beta$ -epoxicetonas foi estudado inicialmente por House<sup>32, 33</sup> em meados da década de 1960.

Os produtos normalmente consistem em uma mistura de compostos 1,2- e 1,3-dicarbonílicos, os quais são resultantes ou de migração de hidreto ou de migração acila, respectivamente.<sup>34, 35</sup> Na maioria dos casos, a migração acila é o caminho preferido porque este apresenta participação do grupo vizinho na abertura do anel do epóxido.<sup>35-37</sup> A formação seletiva de 1,2- ou 1,3-dicetonas a partir de  $\alpha,\beta$ -epoxicetonas consiste em um tópico de estudo interessante em síntese orgânica.<sup>32-42</sup>

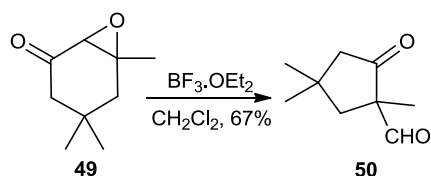
Alguns métodos têm sido desenvolvidos para a síntese seletiva de 1,3-dicetonas utilizando ácidos ou metais como catalisadores, como por exemplo,  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ,<sup>35, 36, 39</sup>  $\text{LiClO}_4$ ,<sup>38</sup> zeolitas,<sup>40</sup> e  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ .<sup>41</sup> Em contraste, pouco é conhecido sobre a síntese seletiva de 1,2-dicetonas devido a lenta migração de hidreto (*caminho a*, *Esquema 12*). Apesar disso,  $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$ <sup>34</sup> tem mostrado seletividade para a síntese de 1,2-dicetonas, porém excesso de ácido (>1.0 equivalente) é necessário. Suda<sup>42</sup> também informou que síntese seletiva de 1,2-dicetonas podem ser catalisadas por porfirinas de ferro, mas os exemplos são limitados somente a epoxicetonas 1,2-dissubstituídas.



### Esquema 12

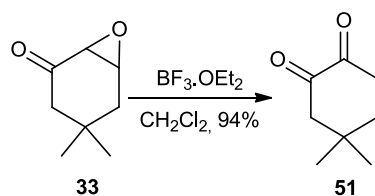
Quando o substrato utilizado no *esquema 12* for um composto cíclico, por exemplo, uma epoxiciclo-hexanona, a migração preferencial do grupo acila resulta em produtos de contração de anel como produto majoritário ou exclusivo. Métodos de contração de anel para a obtenção de ciclopentanos são importantes para síntese de produtos naturais tendo em vista, de um lado a abundância de compostos naturais contendo anéis de cinco membros e por outro lado a facilidade de acesso a materiais de partida derivados da ciclo-hexanona.

O óxido da isoforona<sup>25</sup> (**49**) quando tratado com  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  fornece o  $\beta$ -cetoaldeído **50** com 67% de rendimento (*Esquema 13*).



### Esquema 13

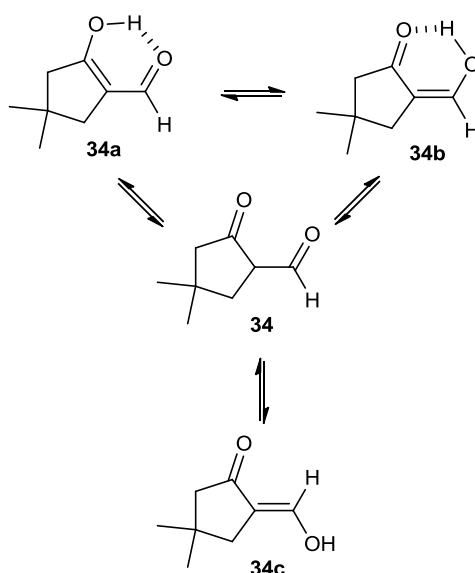
Em nossos estudos, quando a epoxicetona **33** foi tratada com  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ , forneceu apenas a  $\alpha$ -dicetona **51** com 94% de rendimento, conforme apresentado no *esquema 14*.



### Esquema 14

Os resultados obtidos no *esquema 14* estão em contradição com os resultados da literatura<sup>25,32</sup> (*Esquema 13*). A diferença entre os substratos nos dois casos é apenas a presença de um substituinte metila no anel oxirano. O caminho preferencial seguido na reação do óxido da isoforona (**49**), ou seja, a contração de anel, pode ser uma consequência da formação de um carbocátion terciário que ocorre na abertura do epóxido tratado com BF<sub>3</sub>.Et<sub>2</sub>O. Assim, a formação de um carbocátion menos estável, secundário, em **33** dificultaria a migração do grupo acila e conseqüentemente a formação da 2-formilciclopentanona (**34**) em nossos estudos.

A distinção entre os possíveis produtos formados: a  $\alpha$ -dicetona (**51**) ou um ceto-aldeído de anel contraído (**34**) a princípio não foi tão simples. Diferentemente do que ocorre com o composto **50** (*Esquema 13*) da literatura<sup>25</sup> a 2-formilciclopentanona (**34**) de interesse uma vez formada, não possui um grupo metila na posição  $\alpha$  a duas carbonilas, e sim um hidrogênio ácido, possibilitando a enolização do intermediário **34** resultando nas formas tautoméricas:<sup>43,44</sup> aldo enol **34a** e 2-hidroxiacetileno cetona **34b** e **34c**, conforme apresentado no *esquema 15*.

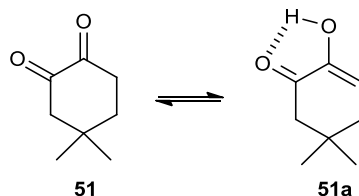


**Esquema 15**

Ao comparar as três formas enólicas possíveis, podemos observar que nas estruturas **34a** e **34b** possibilita a formação de ligação de

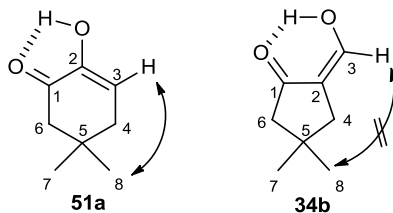
hidrogênio formando um anel de seis membros estabilizando estas formas enólicas em comparação com a **34c**.

A  $\alpha$ -dicetona **51** também apresentaria a forma enólica representada no *esquema 16*.



**Esquema 16**

Deste modo, ao comparar as duas estruturas **51a** e **34b** (*Figura 6*) observamos que a distinção entre as duas estruturas não poderia ser feita de maneira simples através somente de RMN de  $^1\text{H}$ , sem conhecer o espectro de uma amostra autêntica. Ao considerar as duas estruturas o  $\text{H}_3$  forneceria um tripleto,  $\text{H}_4$  forneceria um dubleto,  $\text{H}_6$  forneceria um singlete,  $\text{H}_7$  e  $\text{H}_8$  forneceriam um singlete, e os deslocamentos químicos correspondentes para as duas estruturas devem ter valores próximos.



**Figura 6:** Cetona de seis (**51a**) e de cinco membros (**34b**).

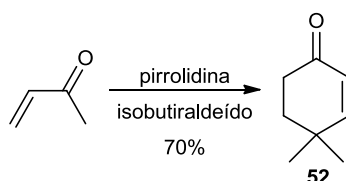
Sendo assim, a distinção entre estas estruturas foi realizada através de técnicas de RMN unidimensional e bidimensional ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , DEPT, HMQC, HMBC e COSY). O espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  pelas diferenças de deslocamentos químicos em  $\text{C}_2$  e  $\text{C}_3$  possibilitou afirmar que realmente possuíamos o composto **51a** (*Figura 6*). Além disso, através do experimento de HMBC a correlação a longa distância ( $^4\text{J}$ ) do  $\text{H}_3$  com os  $\text{C}_7$  e  $\text{C}_8$  presentes no composto **51a** e ausente no composto **34b** (*Figura 6*), veio confirmar que havíamos obtido o composto **51a** e não o composto **34b**.

Para retomarmos nossa proposta sintética, o intermediário **34b**, necessário para a síntese dos produtos naturais de interesse,



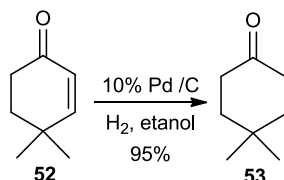
conocenolido A (**17**) e conocenolido B (**18**), será preparado por um caminho alternativo.<sup>45</sup>

Para esta finalidade, isobutiraldeído e pirrolidina dissolvidos em benzeno anidro sob atmosfera de nitrogênio foram refluxados até não haver mais remoção da água através do aparelho de Dean-Stark. Então, a cetona metílica e vinílica foi adicionada para fornecer a 4,4-dimetil-ciclo-hexenona<sup>45, 46</sup> **52** com 70% de rendimento (baseado na cetona), conforme apresentado no *esquema 17*.



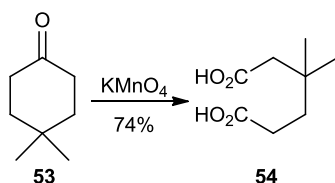
**Esquema 17**

Em seguida, o composto **52** foi reduzido em etanol e 10% Pd/C, sob pressão de hidrogênio 10 a 50 psi, o que forneceu a 4,4-dimetil-ciclo-hexanona<sup>45</sup> **53** com 95% de rendimento, conforme apresentado no *esquema 18*.



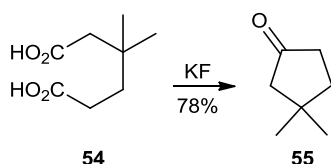
**Esquema 18**

Posteriormente, o composto **53** foi então dissolvido em solução básica aquosa na presença de permanganato de potássio o que resultou no diácido<sup>45</sup> **54** com 74% de rendimento, conforme apresentado no *esquema 19*.



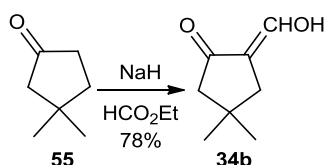
**Esquema 19**

O ácido β,β-dimetil adípico **54** sob aquecimento na presença de fluoreto de potássio anidro forneceu a ciclopentanona **55** com 78% de rendimento, conforme apresentado no *esquema 20*.



### Esquema 20

A cetona **55** dissolvida em benzeno foi tratada com hidreto de sódio (60% em óleo mineral) e formiato de etila para fornecer a 2-hidroximetileno cetona<sup>45</sup> **34b** com 78% de rendimento (*Esquema 21*).

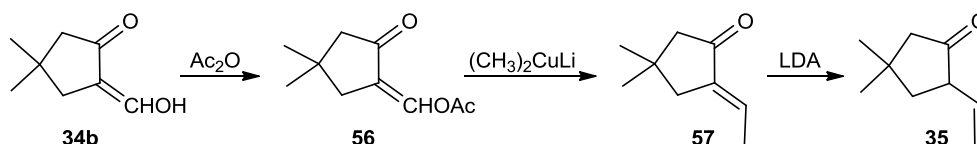


### Esquema 21

Assim, com a obtenção da 2-hidroximetileno cetona **34b** pudemos então comparar todos os espectros de RMN (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, DEPT, HMQC, HMBC e COSY) das duas cetonas (**34b** e **51a**, *figura 6*) que foram obtidas. Então, deste modo, foi possível a confirmação de que a cetona que possuíamos anteriormente tratava-se do composto **51a** (*Figura 6*) e não do composto **34b**.

## 4.2 Preparação do composto 35

Conforme discutido anteriormente (*páginas 24 e 25*) a forma enólica **34b** (única forma presente no espectro de RMN de <sup>1</sup>H) consiste na forma mais estável do composto **34**. Sendo assim, a etapa posterior, a metilação do grupo formila utilizando carbânion como reagente, não seria possível de realizar. Pois, o carbânion reagiria como base consumindo o hidrogênio ácido presente na forma enólica e não como nucleófilo adicionando ao carbono do grupo formila. Consequentemente, algumas etapas foram propostas para realizar o processo de metilação, como apresentado no *esquema 22*.

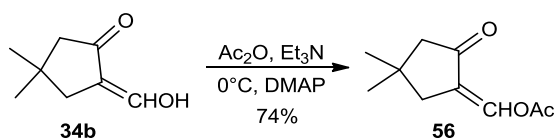


**Esquema 22**

Inicialmente, a 2-hidroxi-2-metilciclopent-2-enal **34b** seria transformada no enol acetato **56**. Em seguida, o composto **56** seria submetido a uma adição conjugada seguida de eliminação do grupo acetato. No conjunto, isto corresponderia a uma substituição do grupo acetato por metila, resultando no produto **57**.

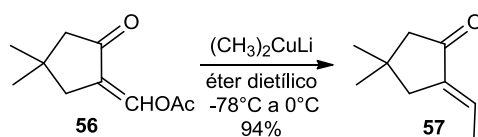
Posteriormente, o substrato **57** seria tratado com LDA, a fim de desconjugar<sup>47</sup> a ligação dupla que está conjugada com a carbonila para obtermos o intermediário **35**. Este composto **35** seria mais reativo frente a adição nucleofílica na carbonila quando comparado ao intermediário **57**, e conseqüentemente, mais reativo para a etapa de olefinação.

Seguindo este planejamento, inicialmente o composto **34b** foi submetido a uma reação de acetilação<sup>48</sup> (*Esquema 23*) utilizando anidrido acético, trietilamina e 4,4-(*N,N*-dimetilamino)piridina (DMAP), o que forneceu o enol acetato **56** com 74% de rendimento, conforme apresentado no *esquema 23*.



**Esquema 23**

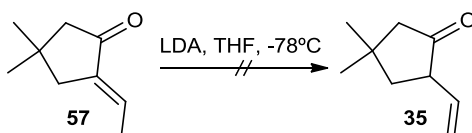
Em seguida, o intermediário **56** foi tratado com dimetilcuprato de lítio<sup>49</sup> em éter dietílico para fornecer o composto **57** com 94% de rendimento, como mostrado no *esquema 24*.



**Esquema 24**

Além disso, é importante citar que devido à instabilidade destes dois últimos compostos (**56** e **57**) em sílica gel, eles foram submetidos imediatamente a reação posterior sem prévia purificação.

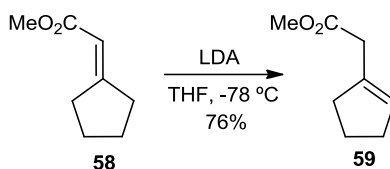
Inicialmente fizemos alguns testes e verificamos que a pretendida desconjugação<sup>47</sup> da ligação dupla (**57** → **35**, *Esquema 25*) era muito difícil de efetuar. Em nossas tentativas conseguimos apenas recuperar material de partida por diversas tentativas.



**Esquema 25**

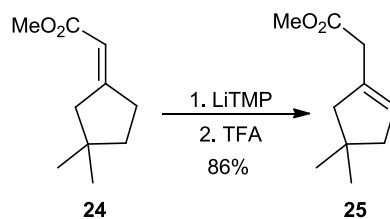
É importante considerar que o composto **57** poderá ser termodinamicamente mais estável do que **35**, devido a presença da ligação dupla conjugada com a carbonila. Uma vez gerado o enolato de **57**, este deveria ser protonado cineticamente, em condições muito cuidadosas para evitar a equilibração termodinâmica, e conseqüentemente a isomerização a **57** novamente.

Podemos encontrar registros na literatura<sup>47</sup> que sob condições reacionais semelhantes o material de partida **58** é desconjugado para fornecer **59** em 76% de rendimento (*Esquema 26*).



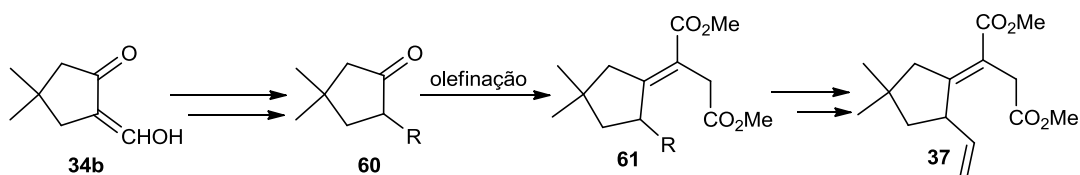
**Esquema 26**

Outro substrato semelhante (**24**) (*Esquema 27*) também fornece o produto de desconjugação (**25**) com 86% de rendimento quando tratado com tetrametil-piperidinato de lítio a -94 °C e no final da reação é adicionado ácido trifluoro acético (TFA).



**Esquema 27**

Devido às dificuldades encontradas na desconjugação de **57** (*Esquema 25*) e a consideração que mesmo se esta reação ocorresse haveria o risco de (re)conjugação espontânea nas condições reacionais posteriores torna-se conveniente uma alteração da proposta original para permitir a introdução do grupo etenil numa etapa posterior (*Esquema 28*).



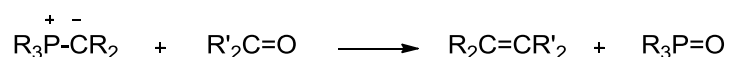
**Esquema 28**

### 4.3 Olefinação

Uma característica estrutural dos produtos naturais, conocenolido A e conocenolido B, destacada neste estudo é a ligação dupla C=C unindo o anel de ciclopentano à unidade lactona.

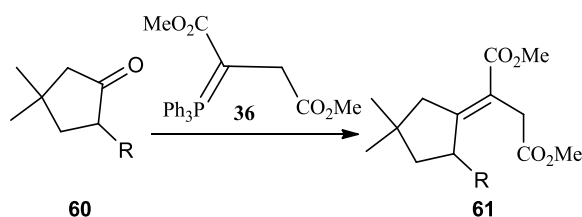
A formação de olefinas a partir de compostos carbonílicos é sem dúvida uma das mais poderosas ferramentas para a construção de ligação carbono-carbono. As reações de olefinações geralmente envolvem ataque nucleofílico de um carbânion a aldeídos ou cetonas. Neste caso, o passo de adição é seguido por uma eliminação.

Uma das reações mais versáteis para a formação de ligação C=C consiste na reação de Wittig. Nesta reação, o ílide de fósforo reage com compostos carbonílicos para fornecer olefinas e óxido de fosfina (*Esquema 29*).



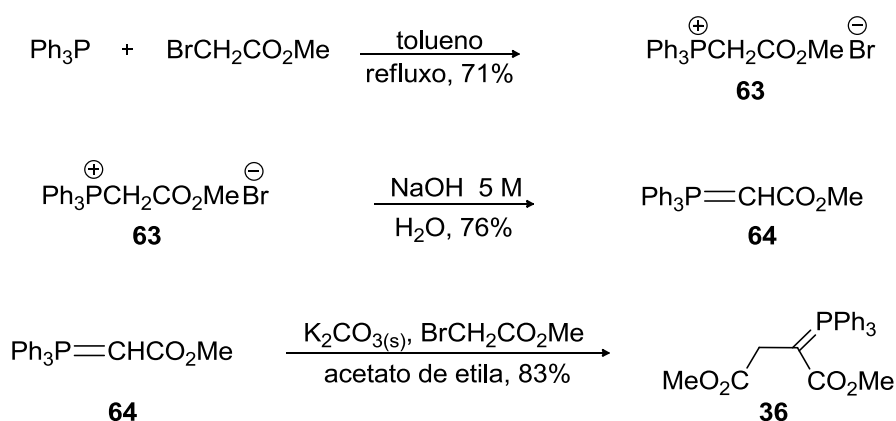
### Esquema 29

A utilização da reação de Wittig<sup>26,27</sup> para realizar a olefinação desejada consiste na reação entre uma ciclopentanona (**60**) e o ílideo diéster **36**, conforme apresentado no *esquema 30*.



### Esquema 30

O reagente de Wittig (**36**) necessário a olefinação pretendida foi preparado conforme metodologia descrita na literatura<sup>26,27</sup> (*Esquema 31*).



### Esquema 31

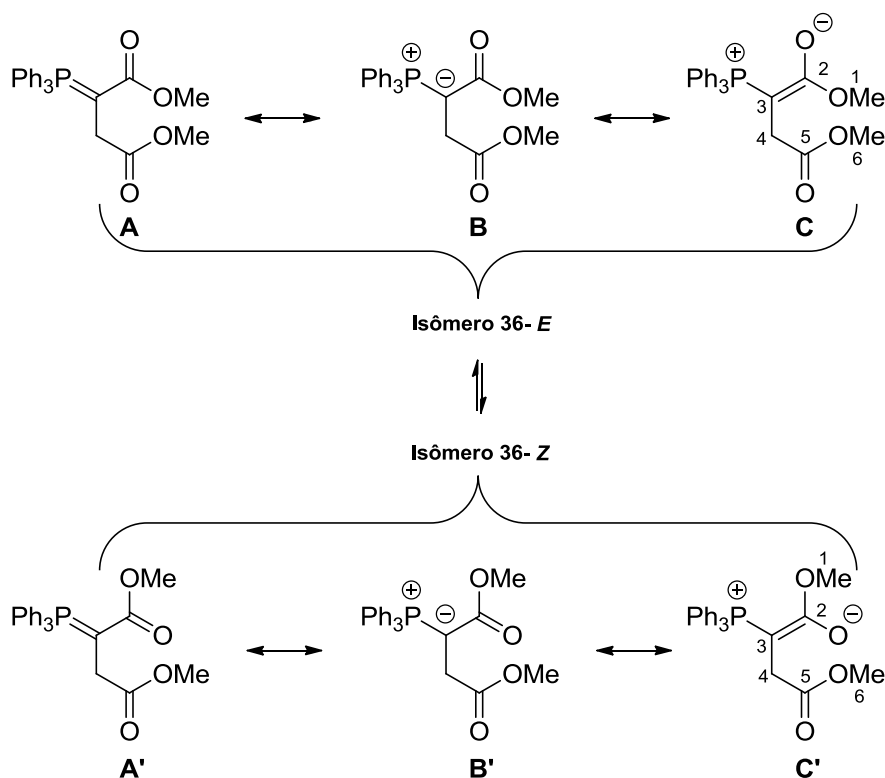
Para esta finalidade, a trifenilfosfina foi dissolvida em tolueno anidro, bromoacetato de metila foi adicionado, e a mistura resultante foi aquecida sob refluxo, fornecendo o brometo de metoxycarbonilmetiltrifenilfosfônio<sup>50</sup> **63** com 71% de rendimento (*Esquema 31*).

Posteriormente, o sal de fosfônio **63** foi dissolvido em água e titulado com solução de NaOH 5M utilizando fenoftaleína como

indicador, resultando em trifenilfosforanilidenoacetato de metila<sup>50</sup> **64** com 76% de rendimento (*Esquema 31*).

Após a obtenção do intermediário **64**, este foi dissolvido em acetato de etila anidro sob atmosfera de nitrogênio e aquecido sob refluxo na presença de carbonato de potássio anidro e bromoacetato de metila resultando assim na fosforana<sup>27</sup> **36** com 83% de rendimento, conforme apresentado no *esquema 31*.

Durante as análises de RMN de <sup>1</sup>H do composto **36**, foram observadas algumas variações intrigantes dependendo do solvente e da temperatura; deste modo decidimos realizar estudos mais detalhados destes espectros de RMN, os quais podem ser razoavelmente explicados através do equilíbrio, conforme ilustrado no *esquema 32*, entre os rotâmeros (*E*) e (*Z*) dos ílideos.<sup>51</sup>



**Esquema 32**

Neste tipo de composto a presença da carbonila em  $\alpha$  ao carbânion do ílideo sugere que esta carga negativa esteja deslocalizada entre o carbono e o oxigênio carbonílico, resultando em uma forte

contribuição das formas canônicas **C** e **C'** (*Esquema 32*), dificultando assim a rotação em torno da ligação dupla parcial C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>.

Esta rotação, que é o que transforma **36-Z** em **36-E** e vice-versa, torna-se lenta na escala de tempo da RMN à temperatura ambiente.<sup>52-62</sup> Como consequência podemos observar os espectros de RMN de ambos os isômeros rotacionais simultaneamente.

A variação da temperatura provoca, naturalmente, variação na velocidade dessa rotação, com as conseqüentes mudanças nos espectros. Dois singletos, por exemplo, correspondendo à mesma metoxila, mas cada um de um rotâmero diferente, apresentam-se bem separados a uma certa temperatura; ao aquecer a amostra os singletos alargam-se e aproximam-se um do outro porque a velocidade de interconversão aumenta. Finalmente, quando a temperatura for suficientemente alta, os dois singletos fundem-se em um só; esta é chamada “temperatura de coalescência”.

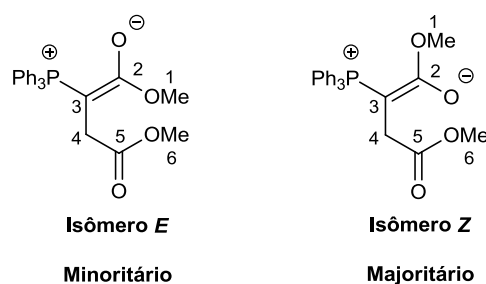
A determinação de todos os sinais de prótons e carbonos foi obtida por meio de análise cuidadosa dos espectros de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C, incluindo DEPT e experimentos de HMQC e HMBC. Os sinais puderam ser separados como pertencendo a um ou outro dos isômeros rotacionais por comparação das intensidades relativas. Para decidir qual grupo de sinais corresponde ao isômero *Z* ou *E* nós consideramos que o isômero majoritário possui um grupo metoxila significativamente blindado (singlete em 3,15 ppm, claramente mais blindado do que os correspondentes em 3,50, 3,52 e 3,57 ppm) que deve corresponder ao isômero *Z*, porque este estereoisômero possui geometria que favorece a blindagem do grupo metoxila pelo grupo fenila ligado ao fósforo.<sup>61</sup>

Mesmo contendo sinais de ambos os isômeros, o espectro de RMN de <sup>1</sup>H de **36** é relativamente simples na região correspondente aos hidrogênios alifáticos; tipicamente dois dubletos (correspondente aos prótons metilênicos) e quatro singletos (os quatro possíveis grupos metoxila), são claramente visíveis.

Em clorofórmio-*d* à temperatura ambiente nós podemos observar dois dubletos em 2,99 ppm (<sup>3</sup>J<sub>HP</sub>= 17,1 Hz) e em 2,91 ppm (<sup>3</sup>J<sub>HP</sub>= 17,7



Hz), em uma proporção de 57: 43 correspondente aos isômeros *Z* e *E* respectivamente. Os dois singletos metoxílicos do isômero *Z* são em 3,15 e 3,50 ppm, enquanto os singletos do isômero *E* estão em 3,52 e 3,57 ppm. Nas *tabelas 1 e 2* estão resumidos os principais dados espectroscópicos de RMN para os dois isômeros rotacionais como ilustrado na *figura 7*.



**Figura 7:** Dois isômeros rotacionais de **36**.

**Tabela 1.** Dados espectroscópicos de RMN do isômero **36-E** em CDCl<sub>3</sub>.

Número do carbono na figura 7	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm)	Integral	Multiplicidade $^1\text{H}$	$J$ (Hz)	Multiplicidade $^{13}\text{C}$	$J$ (Hz)	Correlação gHMBC	Correlação gHMBC
1	50,0	3,57	3	s	---	s	---	H <sub>1</sub> -C <sub>1</sub>	H <sub>1</sub> -C <sub>2</sub>
2	171,0	---	---	---	---	d	C <sub>2</sub> -P = 16,8	---	H <sub>1</sub> -C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> -C <sub>2</sub>
3	34,9	---	---	---	---	d	C <sub>3</sub> -P = 135,4	---	H <sub>4</sub> -C <sub>3</sub>
4	32,0	2,91	2	d	H <sub>4</sub> -P=17,7	d	C <sub>4</sub> -P = 12,4	H <sub>4</sub> -C <sub>4</sub>	H <sub>4</sub> -C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> -C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> -C <sub>5</sub>
5	175,8	---	---	---	---	s	---	---	H <sub>4</sub> -C <sub>5</sub> H <sub>6</sub> -C <sub>5</sub>
6	51,2	3,52	3	s	---	s	---	H <sub>6</sub> -C <sub>6</sub>	---
7 ( <i>ipso</i> )	126,8	---	---	---	---	d	C <sub>7</sub> -P = 91,5	---	H <sub>8</sub> -C <sub>7</sub>
8 ( <i>orto</i> )	128,4	7,47-7,48	6	m	---	d	C <sub>8</sub> -P = 11,0	H <sub>8</sub> -C <sub>8</sub>	H <sub>8</sub> -C <sub>7</sub> H <sub>8</sub> -C <sub>9</sub>
9 ( <i>meta</i> )	133,8	7,68-7,72	6	m	---	d	C <sub>9</sub> -P = 9,0	H <sub>9</sub> -C <sub>9</sub>	H <sub>8</sub> -C <sub>9</sub>
10 ( <i>para</i> )	131,6	7,53-7,57	3	m	---	s	---	---	H <sub>9</sub> -C <sub>10</sub>

**Tabela 2.** Dados espectroscópicos de RMN do isômero **36-Z** em CDCl<sub>3</sub>.

Número do carbono na figura 7	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm)	Integral	Multiplicidade $^1\text{H}$	J (Hz)	Multiplicidade $^{13}\text{C}$	J (Hz)	Correlação gHMBC	Correlação gHMBC
1	48,90	3,15	3	s	---	s	---	H <sub>1</sub> -C <sub>1</sub>	H <sub>1</sub> -C <sub>2</sub>
2	170,5	---	---	---	---	d	C <sub>2</sub> -P = 13,2	---	H <sub>1</sub> -C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> -C <sub>2</sub>
3	34,2	---	---	---	---	d	C <sub>3</sub> -P = 128,1	---	H <sub>4</sub> -C <sub>3</sub>
4	32,7	2,99	2	d	H <sub>4</sub> -P=17,1	d	C <sub>4</sub> -P = 13,2	H <sub>4</sub> -C <sub>4</sub>	H <sub>4</sub> -C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> -C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> -C <sub>5</sub>
5	175,6	---	---	---	---	s	---	---	H <sub>4</sub> -C <sub>5</sub> H <sub>6</sub> -C <sub>5</sub>
6	51,2	3,50	3	s	---	s	---	H <sub>6</sub> -C <sub>6</sub>	---
7 ( <i>ipso</i> )	127,4	---	---	---	---	d	C <sub>7</sub> -P = 91,5	---	H <sub>8</sub> -C <sub>7</sub>
8 ( <i>orto</i> )	128,4	7,47-7,48	6	m	---	d	C <sub>8</sub> -P = 12,4	H <sub>8</sub> -C <sub>8</sub>	H <sub>8</sub> -C <sub>7</sub> H <sub>8</sub> -C <sub>9</sub>
9 ( <i>meta</i> )	133,8	7,68-7,72	6	m	---	d	C <sub>9</sub> -P = 9,5	H <sub>9</sub> -C <sub>9</sub>	H <sub>8</sub> -C <sub>9</sub>
10 ( <i>para</i> )	131,6	7,53-7,57	3	m	---	s	---	---	H <sub>9</sub> -C <sub>10</sub>

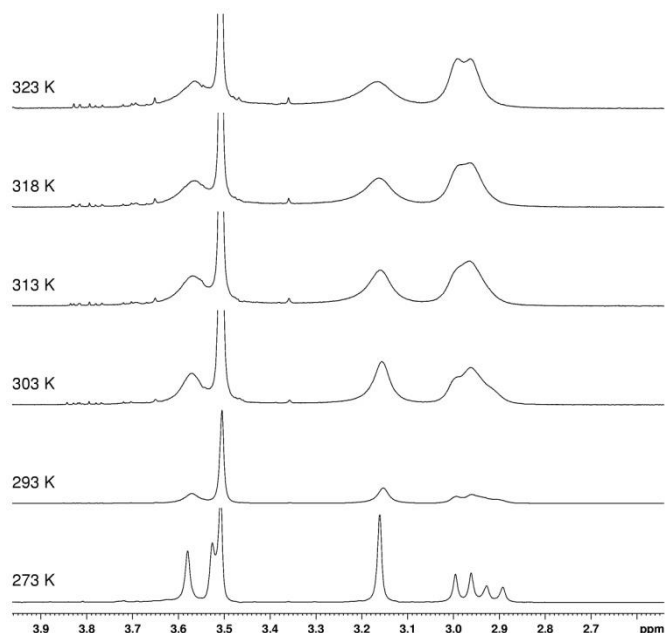
O espectro de RMN de  $^{31}\text{P}$  [ $^1\text{H}$ ] apresenta dois singletos em 23,3 ppm (isômero *E*) e 23,4 ppm (isômero *Z*).

O espectro de  $^1\text{H}$ - $^{31}\text{P}$  gHMBC de **36** em acetonitrila-*d*<sub>3</sub> mostra a correlação entre os fósforos de cada isômero e os correspondentes hidrogênios metilênicos em  $\beta$ .

Variação da temperatura produziu, como esperado para uma mistura de isômeros rotacionais tais como **36**, pronunciada modificação no espectro de RMN de  $^1\text{H}$ .

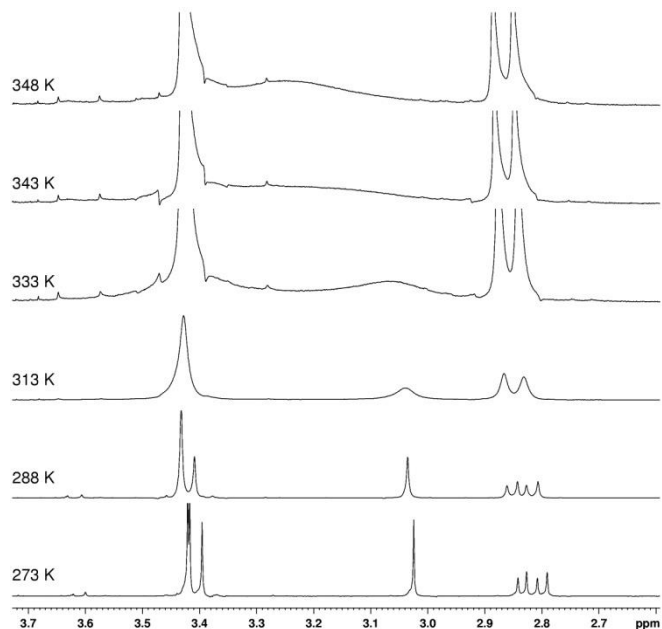
Aquecendo a solução da fosforana **36** em clorofórmio-*d* produziu a coalescência dos dois singletos a um singlete a 20 °C (293 K) (*Figura 8*, ~3,5 ppm) e os dois dubletos gradualmente coalescem a um dubleto (*Figura 8*, ~2,9 – 3,0 ppm) a 50°C (323K). Por outro lado, não foi possível observar a coalescência entre os dois singletos mais distantes entre si (em 3,15 ppm e 3,57 ppm, correspondendo aos grupos metoxilados

isômeros *E* e *Z*) dentro da variação de temperatura permitida para este solvente.



**Figura 8:** Espectro de RMN à temperatura variável de **36** em clorofórmio-*d* a 500 MHz; a região dos hidrogênios aromáticos está omitida.

Utilizando acetoneitrila-*d*<sub>3</sub> como solvente nós podemos observar a coalescência de todos os possíveis sinais como esperado para os isômeros do composto **36**, conforme apresentado na *figura 9*.



**Figura 9:** Espectro de RMN de temperatura variável de **36** em acetoneitrila-*d*<sub>3</sub> a 500 MHz; a região dos hidrogênios aromáticos está omitida.

A partir das diferenças de deslocamentos químicos dos picos (medidas a baixa temperaturas), a constante de velocidade para o processo rotacional na temperatura de coalescência ( $T_c$ ) foi calculada usando a expressão<sup>63</sup>  $k_c = \pi \Delta\nu / \sqrt{2}$  (resultados estão resumidos na *tabela 3*). A partir da equação de Eyring,<sup>63</sup> o  $\Delta G^\ddagger$  para a rotação em torno da ligação C–CO<sub>2</sub>Me foi obtido. Como esperado, as diferenças nos valores de  $\Delta G^\ddagger$  para os três casos de coalescência são muito pequenos, portanto eles fazem parte de um mesmo processo de rotação.

**Tabela 3.** Constante de velocidade e energia livre de Gibbs.

Picos ( $\delta$ , ppm)	$\Delta\nu$ (Hz)	Temperatura de coalescência ( $T_c$ , K)	Constante de velocidade calculada ( $k_c$ , s <sup>-1</sup> )	Energia livre de Gibbs de ativação calculada ( $\Delta G^\ddagger$ , kJ/mol)
Dois singletos a 3,50 (singleto 1) 3,52 (singleto 2)	1,68	288	3,7	67,2
Dois dubletos a 2,99 (dubleto 1) 2,91 (dubleto 2)	8,14	313	18,1	69,2
Dois singletos a 3,15 (singleto 1) 3,57 (singleto 2)	185,38	343	409,6	67,2

Outros parâmetros termodinâmicos<sup>64</sup> para este processo estão apresentados na *tabela 4*.

**Tabela 4.** Deslocamentos químicos de <sup>1</sup>H selecionados e parâmetros de ativação para o processo rotacional restrito em torno da ligação C–CO<sub>2</sub>Me.

Picos ( $\delta$ , ppm)	$\Delta\nu$ (Hz)	$T_c$ (K)	$k_c$ (s <sup>-1</sup> )	$\Delta G^\ddagger$ <sup>a</sup> (kJ/mol)	$\Delta H^\ddagger$ <sup>b64</sup> (kJ/mol)	$\Delta S^\ddagger$ <sup>c</sup> (J/mol)	$E_a^\ddagger$ (kJ/mol)
Dois dubletos a 2,99 (dubleto 1) 2,91 (dubleto 2)	8,14	313	18,1	69,2	67,1	- 6,7	69,7

$$a) \Delta G^\ddagger = 19.148 T_c \left( 9.97 + \log \left( \frac{T_c}{\Delta\nu} \right) \right) \quad b) \Delta H^\ddagger = -R \times 2.303 \times (\Delta(\log(\frac{k_c}{T_c})) / \Delta(1/T_c)) \quad c) \Delta S^\ddagger = \frac{\Delta H^\ddagger - \Delta G^\ddagger}{T}$$

Foi observado também que a proporção entre os isômeros na mistura de equilíbrio depende do solvente. As proporções entre os isômeros **36-Z** : **36-E** foram medidas por RMN de <sup>1</sup>H a temperatura

ambiente (~20°C) em uma variedade de solventes, conforme apresentado na *tabela 5*.

**Tabela 5.** Efeito do solvente na proporção dos isômeros do ilídeo **36** determinada por RMN de  $^1\text{H}$  à temperatura ambiente.

	Solventes deuterados	Proporção dos Isômeros	
		<b>36-Z</b>	<b>36-E</b>
1	Dimetilsufóxido	45	55
2	Acetonitrila	47	53
3	Acetona	50	50
4	Diclorometano	50	50
5	Clorofórmio	57	43
6	Benzeno	61	39
7	$\text{CDCl}_3$ : <i>t</i> -BuOH (20:1)	64	36
8	$\text{CDCl}_3$ : <i>t</i> -BuOH (1:1)	67	33

Estes resultados são comparáveis aos obtidos por Howe<sup>65</sup> e podem ser compreendidos de modo similar. O ponto principal é que a carga positiva dos isômeros **36-Z** e **36-E** não está acessível ao solvente; a estabilização de qualquer dos isômeros em solução, portanto, resulta da interação do solvente com a carga negativa. Combinando estas considerações com a maior acessibilidade da carga negativa para o isômero **36-Z**, nós podemos entender o motivo pelo qual solventes capazes de estabilizar cargas negativas apresentam maior concentração do isômero **36-Z**.

Os resultados destes estudos de dinâmica rotacional da fosforana **36** através de RMN foram apresentados em um artigo científico publicado em periódico internacional.<sup>51</sup>

Nestes estudos podemos constatar que o lento equilíbrio entre **36-Z** e **36-E** é análogo ao lento (na escala de tempo da RMN) equilíbrio de uma variedade de pares *Z* - *E* de ilidas estabilizadas por carbonilas.<sup>52-62,</sup>

65

Neste momento, é importante lembrar que “a estabilidade das fosforanas está, em parte, associada à capacidade de utilização dos

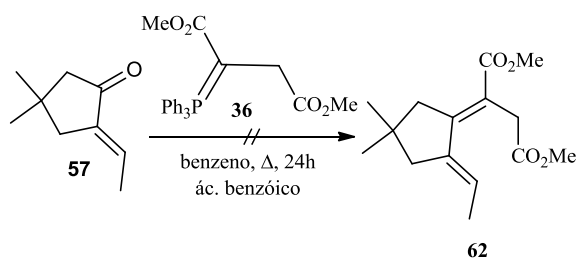
orbitais 3d pelo átomo de fósforo, para dispersar o par de elétron localizado no carbono  $\alpha$ . Quando essa é a única forma canônica que estabiliza o ânion, chamamos este ilídeo, por convenção de ilídeo não estabilizado. Por outro lado, quando o grupo que estiver ligado ao carbono com carga negativa for atrator de elétrons, tal carga negativa pode ser dispersa por ressonância por esse grupo; então essas espécies são chamadas de ilídeos estabilizados”.<sup>66</sup>

Sendo assim, podemos afirmar que a fosforana **36**, consiste em um ilídeo estabilizado, porque uma vez que há a formação de carga negativa no carbono  $\alpha$  ao átomo de fósforo, além dos orbitais 3d do fósforo que são utilizados para ajudar na estabilização da carga negativa formada existe também a carbonila do éster.

É conhecido que fosforanas estabilizadas reagem com aldeídos<sup>26,27</sup> com elevado rendimento, porém nas reações com cetonas faz-se o uso de condições mais severas como refluxo. Além disso, aplica também catálise ácida<sup>67</sup> utilizando deste modo alguns reagentes orgânicos como, por exemplo, ácido benzóico, ácido *p*-nitrobenzóico, ácido *p*-metoxibenzóico, ácido acético e ácido tricloroacético.

Com o sucesso obtido na preparação da fosforana **36** deu-se início ao teste concernente à reação de olefinação de derivados de ciclopentanona (*Esquema 33*). Devido à disponibilidade do composto **57**, preparado em uma das etapas anteriores, este foi o primeiro substrato utilizado.

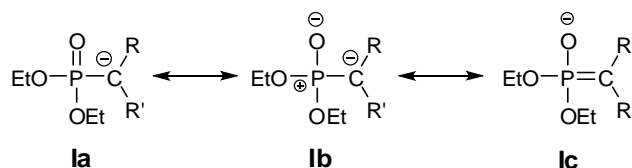
Sob atmosfera de nitrogênio, dissolveu-se um equivalente da fosforana **36**, o intermediário **57** e ácido benzóico em benzeno anidro, a mistura reacional foi aquecida sob refluxo por 24 horas, entretanto o composto de interesse não foi obtido.



**Esquema 33**

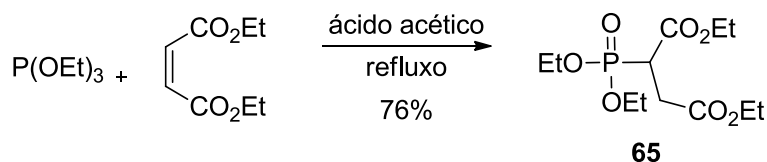
Nesta reação pode-se observar a sensibilidade térmica<sup>68</sup> da fosforana **36**. Após submeter a altas temperaturas resultou na degradação do reagente de Wittig em questão e, conseqüentemente, na formação de grande quantidade de trifenilfosfina, dificultando assim a recuperação do material de partida, devido à trifenilfosfina ser muito solúvel em solventes orgânicos.

Diante do resultado insatisfatório da tentativa de olefinação acima, uma alternativa seria a reação de Horner-Wadsworth-Emmons<sup>69,70</sup> que utiliza fosfonato porque este apresenta uma maior reatividade quando comparado aos reagentes de Wittig. Este aumento na reatividade reflete o fato de que o ânion fosfonato formado consiste em carbânion saturado,<sup>69</sup> conforme apresentado no *esquema 34*, e que possui um alto grau de separação de cargas, enquanto nas triarilfosforanas há relativamente pouca separação de carga e, portanto são menos reativas.



**Esquema 34**

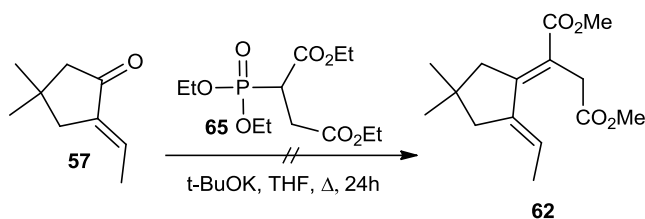
Para esta finalidade, se fez necessário primeiramente preparar 2-(dietoxifosfonil)-succinato dietílico<sup>71</sup> (**65**) (*esquema 35*). Onde uma solução de trietilfosfite e maleato dietílico em ácido acético foram refluxados sob atmosfera de argônio por vinte e quatro horas fornecendo o fosfonato **65** com 76% de rendimento (*Esquema 35*).



**Esquema 35**

Com o sucesso obtido na preparação de 2-(dietoxifosfonil)-succinato dietílico **65**. Tratamos o composto **57** com o ânion do fosfonato **65** (1.5 equivalentes) (*Esquema 36*) gerado por *terc*-butóxido

de potássio em THF sob refluxo em 24h. Porém não houve formação do produto desejado **62** e o material de partida foi recuperado.

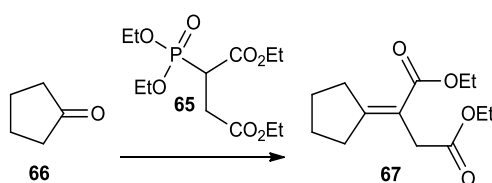


### Esquema 36

De acordo com as tentativas de olefinações realizadas até o momento utilizando o composto **57** como substrato (*Esquemas 33 e 36*), podemos perceber que a baixa reatividade da cetona nas reações de olefinação poderia ser atribuída a conjugação da carbonila com a ligação dupla.

Deste modo, decidimos realizar estudo de um modelo mais simples para encontrar as condições reacionais ideais para a obtenção da ligação dupla tetrassubstituída.

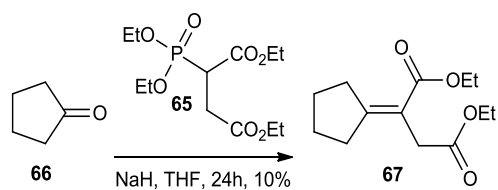
Com este intuito a reação de Horner-Emmons<sup>69</sup> foi realizada com a ciclopentanona **66** (*Esquema 37*).



### Esquema 37

A ciclopentanona (**66**) foi tratada com o carbânion do fosfonato **65** gerado através da utilização de NaH (60% em óleo mineral) em tetra-hidrofurano, após a adição da ciclopentanona o meio reacional permaneceu vinte e quatro horas a temperatura ambiente e três horas sob refluxo para fornecer o composto **67**, com 10% de rendimento e com recuperação do material de partida, conforme apresentado no *esquema 38*.



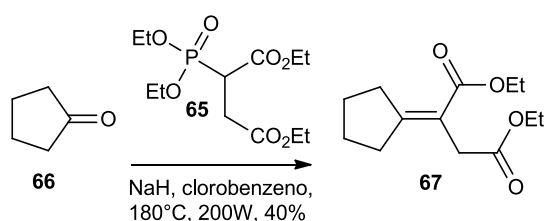


**Esquema 38**

A utilização de aquecimento por micro-ondas em síntese orgânica tem sido amplamente aplicada em diversas reações<sup>72</sup> devido à possibilidade de uma drástica redução do tempo reacional, aumento na pureza dos produtos devido à redução da ocorrência de reações secundárias e conseqüentemente, resultando em um maior rendimento, além de permitir um estrito controle dos parâmetros reacionais.

Deste modo, resolvemos realizar esta reação em um reator de microondas para síntese, para tal finalidade seria utilizado clorobenzeno como solvente da reação, por ser um ótimo solvente para a síntese em microondas, porque além de ser inerte nas condições utilizadas este solvente possui um alto valor de constante dielétrica, como é necessário para uma boa absorção de microondas.

Então em um balão de uma boca sob atmosfera de nitrogênio adaptado a um sistema de refluxo foram adicionados NaH (60% em óleo mineral), o fosfonato **65** dissolvido em clorobenzeno e em seguida a ciclopentanona **66** dissolvida em clorobenzeno, posteriormente o meio reacional permaneceu sob agitação por uma hora, 180°C e 200W de potência, para fornecer o composto **67** com 40% de rendimento e sem recuperação de material de partida conforme apresentado no *esquema 39*.

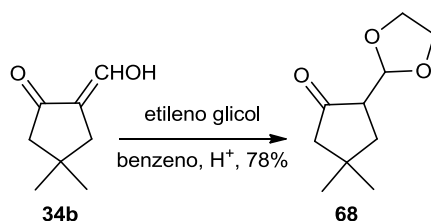


**Esquema 39**

De acordo com o resultado obtido, decidimos então transformar o intermediário **34b** em um intermediário mais reativo para a olefinação

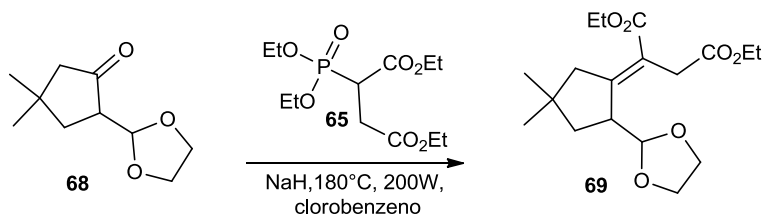
do que **56** e **57**, transformando-o em um intermediário que não possua ligação dupla conjugada.

Então decidimos converter o intermediário **34b** no composto **68** (*Esquema 40*) realizando uma proteção seletiva<sup>45</sup> do grupo formila na presença da carbonila. Deste modo, o composto **34b** sob atmosfera de nitrogênio tratado com etilenoglicol, ácido *para*-toluenossulfônico em benzeno anidro, foi aquecido por duas horas a refluxo, fornecendo o  $\beta$ -cetoacetal **68**<sup>45</sup> com 78% de rendimento (*Esquema 40*).



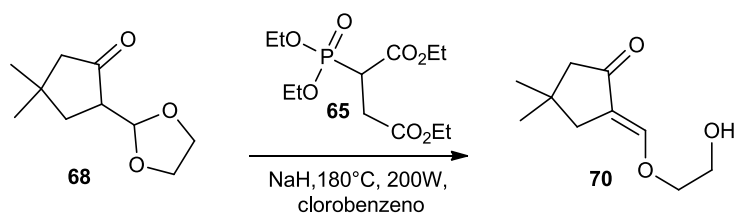
**Esquema 40**

O intermediário **68** foi submetido às mesmas condições reacionais da reação de HWE para a ciclopentanona (*Esquema 39*) para a obtenção de intermediário **69** (*Esquema 41*).



**Esquema 41**

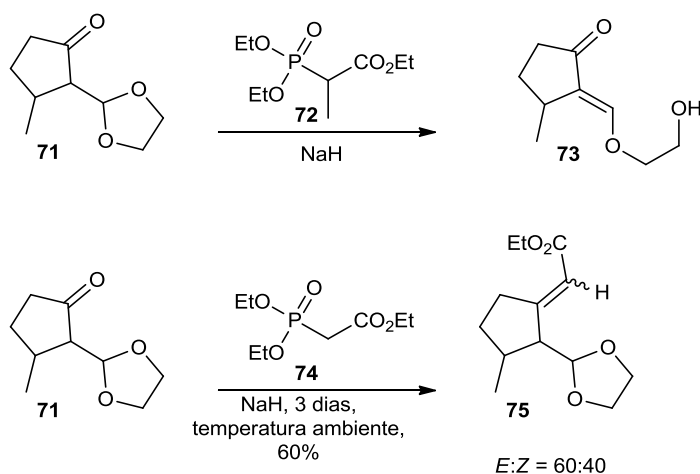
Apesar do espectro bruto de RMN de <sup>1</sup>H apresentar o sinal do hidrogênio metilênico (em  $\alpha$  a função éster) do composto **69** na forma de um singleto em 3,33 ppm (em plena concordância com a molécula modelo (**67**)) este espectro apresenta em quantidade superior 2 tripletos referentes aos dois grupos metilênicos da abertura do cetar, o que pode ser resultado da ação do fosfonatos **65** como base ao invés de nucleófilo resultando no produto **70**, conforme apresentado no *esquema 42*.



### Esquema 42

Mas, ao purificar em sílica gel a amostra bruta desta reação, observamos a degradação total dos compostos obtidos e, portanto não conseguimos isolar nenhum composto resultante da olefinação.

Nangia e Prasuna<sup>73</sup> realizaram estudos da reação de HWE (*Esquema 43*) onde o substrato **71** consiste em um substrato similar ao utilizado em nossos estudos. Quando tratado com o fosfonato **72** (*parte superior do esquema 43*) foi obtido o composto **73** referente a abertura do grupo dioxolano, como resultado de uma eliminação em  $\beta$ . Para facilitar a formação da ligação dupla carbono-carbono, o fosfonato **74**, o qual está desprovido de uma metila, foi utilizado resultando após três dias no alceno trissubstituído **75**.



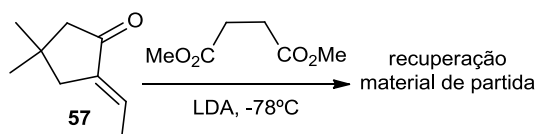
### Esquema 43

Diante dos estudos realizados observamos a dificuldade de preparar um intermediário chave contendo a ligação dupla tetrassubstituída para a obtenção dos produtos naturais desejados. Tal dificuldade é reforçada pela escassez de relatos na literatura acerca de métodos e discussões na obtenção de olefinas tetrassubstituída a partir de compostos carbonílicos. De acordo com a afirmação de Ei-Ichi Negishi: “A síntese de alcenos tetrassubstituídos acíclicos com alto

controle estereo e regioquímico continua sendo uma tarefa difícil e não resolvida na síntese orgânica".<sup>74</sup>

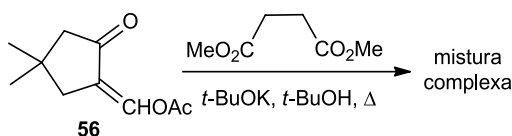
#### 4.4 Outras tentativas de olefinação

Outra tentativa para olefinação consistiu em submeter o composto **57** às condições de condensação de enolato de ésteres<sup>75</sup> a cetona. Deste modo, o enolato do succinato dimetílico foi gerado por LDA a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  em THF, em seguida foi adicionada uma solução da cetona **57** dissolvida em THF, porém sob estas condições reacionais o material de partida foi recuperado (*Esquema 44*).



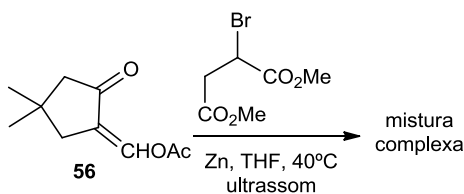
**Esquema 44**

Além disso, outra tentativa para a olefinação foi realizar a condensação de Stobbe<sup>76</sup> utilizando o composto **56**. Ao tratar o intermediário **56** com o carbânion do succinato dimetílico gerado por *tert*-butóxido de potássio em *tert*-butanol sob refluxo obtivemos uma mistura complexa (*Esquema 45*).



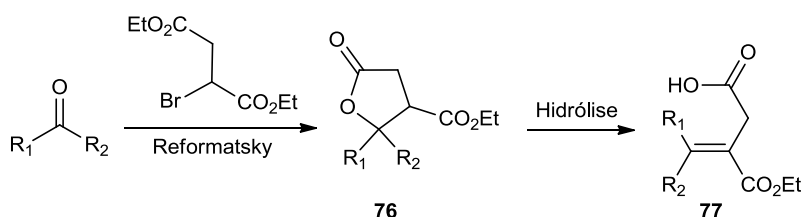
**Esquema 45**

O composto **56** também foi utilizado na reação de Reformatsky<sup>77</sup> (*Esquema 46*) onde a adição do grupo succinato dimetílico a carbonila ocorreria através da adição do organometálico gerado entre zinco metálico e bromo succinato dimetílico em THF a  $40\text{ }^{\circ}\text{C}$  utilizando ultrassom, somente obtivemos uma mistura complexa.



### Esquema 46

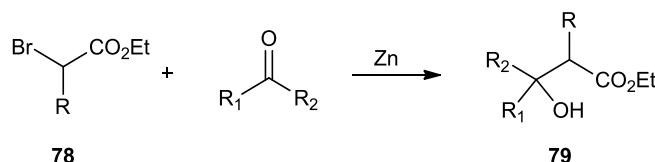
Por considerar as reações de Reformatsky promissoras tanto para a obtenção de ligação dupla (embora o resultado obtido no *esquema 46* tenha sido insatisfatório) quanto para a obtenção de lactonas, decidimos realizar estudo da reação do tipo-Reformatsky<sup>78</sup> para observar as aplicações e limitações da adição de bromo succinato dietílico<sup>79</sup> a compostos carbonílicos, como um método de obtenção de lactonas (**76**) (*Esquema 47*), cuja hidrólise forneceria ácidos itacônicos (**77**) similares ao intermediário chave **37**. Estes estudos serão discutidos na próxima secção.



### Esquema 47

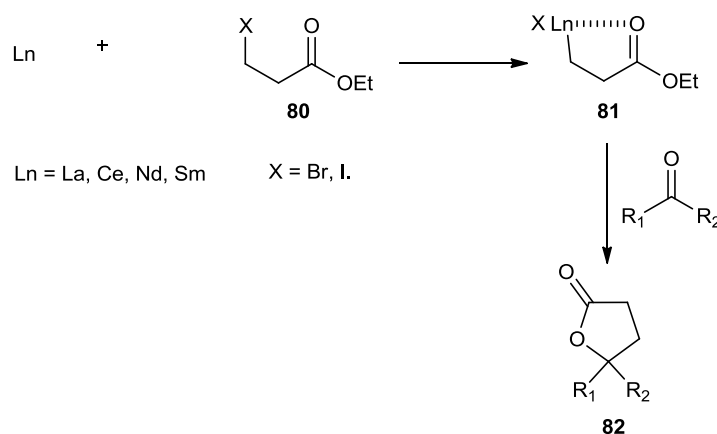
## 4.5 Reação de Reformatsky

A reação de Reformatsky em sua forma original utiliza  $\alpha$ -halo ésteres (**78**) (*Esquema 48*) como substratos para produzir enolatos estabilizados de zinco os quais se adicionam a compostos carbonílicos fornecendo  $\beta$ -hidroxi-ésteres (**79**). Esta é uma metodologia sintética com extensa aplicação em muitas sínteses multietapas.<sup>77</sup>



**Esquema 48**

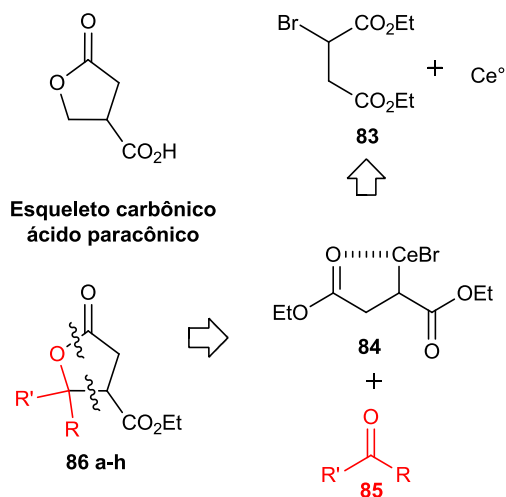
Mais recentemente, Fukuzawa e colaboradores<sup>80-82</sup> demonstraram que  $\beta$ -halo ésteres (**80**) (*Esquema 49*) podem ser utilizados em reações do tipo homo-Reformatsky, porquanto o ânion na posição  $\beta$  pode ser estabilizado, particularmente se zinco é substituído por outros metais como, por exemplo, cério ou samário. Neste caso, devido à posição relativa dos grupos,  $\gamma$ -lactonas (**82**) podem ser obtidas ao invés de  $\beta$ -hidroxi-ésteres.



**Esquema 49**

Muitos outros metais têm sido utilizados em reações do tipo Reformatsky, como por exemplo, cério,<sup>80-82</sup> magnésio,<sup>83</sup> níquel,<sup>84</sup> lítio,<sup>85</sup> e mischmetal<sup>86</sup> para utilizar condições suaves ou obter melhores rendimentos.

Em nossos estudos bromo succinato dietílico (**83**) (*Esquema 50*) tratado com cério metálico forma o intermediário estabilizado organolantanídeo (**84**) o qual reage com compostos carbonílicos (**85**) em uma reação tipo-Reformatsky sob condições suaves para produzir ácidos paracônicos  $\gamma$ -dissubstituídos (**86**) (*Esquema 50*).

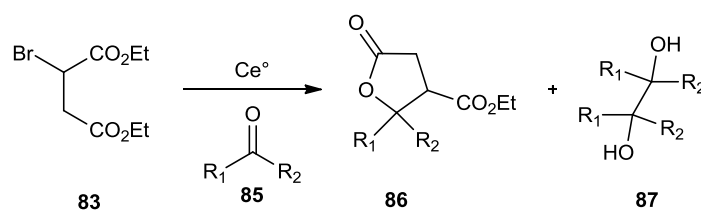


**Esquema 50**

Ácidos paracônicos constituem uma importante classe de  $\gamma$ -butirolactonas que apresentam atividade antibiótica e antitumoral.<sup>87</sup>

Devido a importante atividade biológica dos ácidos paracônicos, alguns métodos tem sido descritos para a síntese de produtos naturais contendo o esqueleto  $\gamma$ -butirolactonas  $\beta$ -carboxiladas, incluindo a condensação de Perkin-Fittig,<sup>88</sup> reações multicomponentes,<sup>89</sup> metátese de fechamento de anel envolvendo duas olefinas deficientes de elétrons<sup>90</sup> e adição conjugada mediada por radicais livres.<sup>91</sup>

Então de acordo com o *esquema 51* a reação foi feita entre bromo succinato dietílico (**83**), cério metálico e alguns compostos carbonílicos (**85**). A formação dos subprodutos dióis **87** deve-se a dimerização de radicais livres dos substratos carbonílicos.<sup>92</sup>



**Esquema 51**

**Tabela 6.** Reação de bromo succinato dietílico com vários compostos carbonílicos mediada por cério metálico.

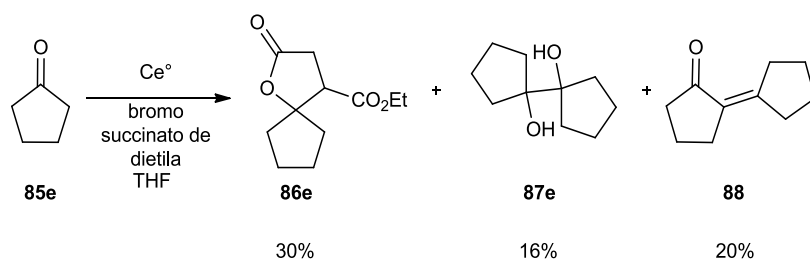
Reação	Composto Carbonílico	Rendimento isolado (%)	
		86	87
1		  58 (1:1)	 14
2		  51 (1:1)	---
3		 43	---
4		 41	 10
5		 30	 16
6		 45	 20
7		 42	 18
8		 20 (1:1)	 8
9	Benzaldeído	0	----
10	Crotonaldeído	0	----
11	Isoburaldeído	0	----



De acordo com a *tabela 6* cetonas aromáticas, lineares e cíclicas reagem suavemente para produzir  $\gamma$ -butirolactonas (**86**) de moderados a bons rendimentos (*Reações de 1-8, Tabela 6*).

No caso de 4,4-dimetil-ciclo-hex-2-en-1-ona (*Reação 8, Tabela 6*), que poderia fornecer produtos de adição 1,2 ou 1,4, somente produtos de adição 1,2 foram obtidos.

Ciclopentanona (*Reação 5, Tabela 6*) fornece  $\gamma$ -butirolactona **86e** em menor rendimento, porque o reagente de Reformatsky pode atuar como base, formando o enolato da cetona, resultando no produto de condensação aldólica (**88**) (*Esquema 52*). Embora tenha formado uma mistura de produtos, o que fez com que o rendimento de **86e** tenha sido relativamente baixo (30%), esta reação é promissora para a formação da ligação dupla central dos produtos naturais. A hidrólise da lactona seguida de uma reação de eliminação produziria o composto **67** (produto da reação de Horner-Emmons).



### Esquema 52

Cada uma das cetonas fornece  $\gamma$ -butirolactonas (**86**) em quantidade razoável. Por outro lado, aldeídos foram destruídos (*Reações de 9-11*), mas não formaram nenhuma lactona. Isto ocorre provavelmente devido a facilidade dos aldeídos formarem ânions radicais os quais fornecem outros subprodutos.<sup>92</sup>

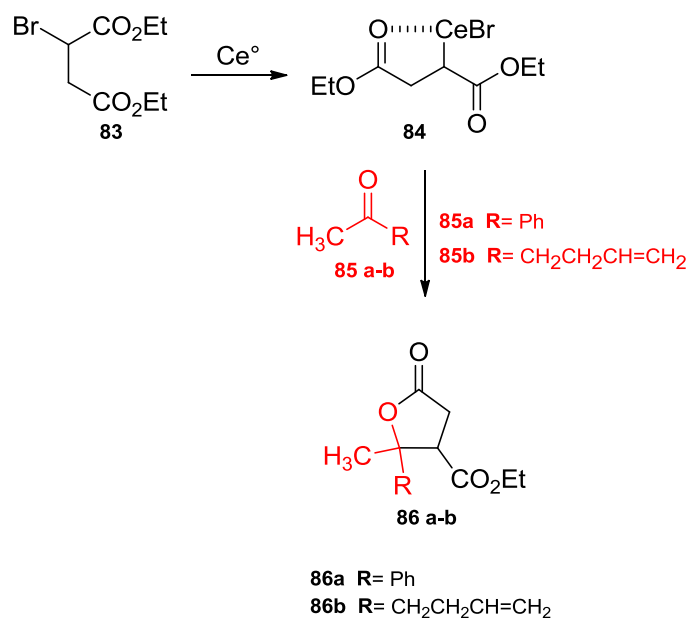
Em conclusão, o tratamento de cetonas com o organocério de bromo succinato dietílico (**84**) (*Esquema 50*) consiste em um método suave e eficiente para a síntese de  $\gamma$ -butirolactonas (**86**) contendo o esqueleto do ácido paracônico.

Com o sucesso alcançado na reação do tipo Reformatsky de bromo succinato dietílico (**83**) com compostos carbonílicos (**85**) mediada por cério obtivemos a formação de derivados de ácidos paracônicos<sup>78</sup>

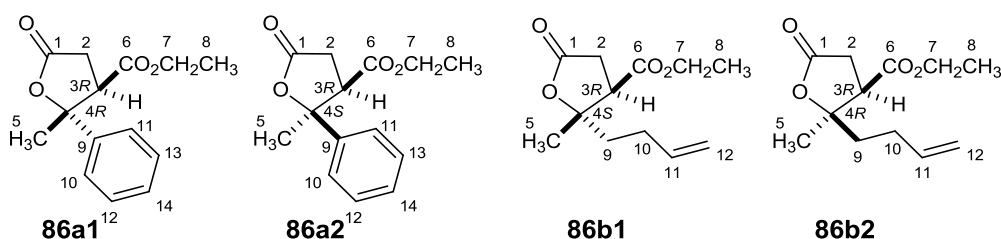
**86a** e **86b** (Esquema 53). Esta classe de compostos apresenta um considerável número de atividades biológicas<sup>87,93-96</sup> com isso um crescente interesse tem ocorrido na síntese destes compostos.

Como a estrutura e estereoquímica de lactonas é um tema relevante do nosso trabalho decidimos ampliar nossos estudos para tratar da elucidação estrutural de derivados do ácido paracônico.

O anel lactônico de cada diastereoisômero pode apresentar o grupo CH<sub>3</sub> e o grupo éster numa relação *cis* ou *trans* entre si (Figura 10).



### Esquema 53



**Figura 10:** Produtos obtidos por reações tipo-Reformatsky.

Para elucidar as estruturas dos produtos nós decidimos realizar um estudo mais detalhado dos dados de RMN obtidos para os dois derivados de ácidos paracônicos, incluindo determinação da maioria das constantes de acoplamentos entre os hidrogênios. As estruturas

foram minuciosamente estudadas por experimentos de RMN, como por exemplo, espectros de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$ , COSY, HMQC, HMBC, *J-res* e NOEDIFF.

Os deslocamentos químicos dos átomos de hidrogênio e carbono dos compostos **86a1**, **86a2**, **86b1** e **86b2** estão apresentados nas tabelas 7 - 10. A numeração dos átomos, ilustrada na figura 10, não segue nenhuma regra de numeração oficial de nomenclatura.

**Tabela 7.** Dados de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  para o diastereoisômero **86a1**.  
500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ .

Número dos átomos	H	$\delta$ H (ppm)	mult.	Constante de Acoplamentos <i>J</i> (Hz)	$\delta$ C (ppm)
1	---	---	---	---	174,3 (CO)
2	2 $\alpha$	2,64 (1H)	dd	$J(2\alpha,2\beta)=17,8$ ; $J(2\alpha,3)=8,7$	31,9 (CH <sub>2</sub> )
	2 $\beta$	2,99 (1H)	dd	$J(2\beta,2\alpha)=17,8$ ; $J(2\beta,3)=5,2$	
3	3	3,52 (1H)	dd	$J(3,2\alpha)=8,7$ ; $J(3,2\beta)=5,2$	51,6 (CH)
4	---	---	---	---	86,9 (C)
5	5	1,69 (3H)	s	---	25,2 (CH <sub>3</sub> )
6	---	---	---	---	170,5 (CO)
7	7a	4,26 (1H)	dq	$J(7a,7b)=10,8$ ; $J(7a,8)=7,0$	61,7 (CH <sub>2</sub> )
	7b	4,21 (1H)	dq	$J(7b,7a)=10,8$ ; $J(7b,8)=7,0$	
8	8	1,34 (3H)	t	$J(8,7)=7,0$	14,2 (CH <sub>3</sub> )
9	---	---	---	---	143,8 (C)
10 e 11	10 e 11	7,47 (2H)	m	---	124,3 (CH)
12 e 13	12 e 13	7,40 (2H)	m	---	128,7 (CH)
14	14	7,33 (1H)	m	---	128,1 (CH)

**Tabela 8.** Dados de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  para o diastereoisômero **86a2**.  
500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ .

Número dos átomos	H	$\delta$ H (ppm)	mult.	Constante de Acoplamentos $J$ (Hz)	$\delta$ C (ppm)
1	---	---	---	---	174,5 (CO)
2	2 $\alpha$	2,85 (1H)	dd	$J(2\alpha,2\beta)=17,9$ ; $J(2\alpha,3)=8,6$	32,0 (CH <sub>2</sub> )
	2 $\beta$	3,02 (1H)	dd	$J(2\beta,2\alpha)=17,9$ ; $J(2\beta,3)=6,5$	
3	3	3,44 (1H)	dd	$J(3,2\alpha)=8,6$ ; $J(3,2\beta)=6,5$	52,5 (CH)
4	---	---	---	---	87,1 (C)
5	5	1,92 (3H)	s	---	28,7(CH <sub>3</sub> )
6	---	---	---	---	169,5 (CO)
7	7a	3,70 (1H)	dq	$J(7a,7b)=10,8$ ; $J(7a,8)=7,3$	61,2 (CH <sub>2</sub> )
	7b	3,79 (1H)	dq	$J(7b,7a)=10,8$ ; $J(7b,8)=7,3$	
8	8	0,94 (3H)	t	$J(8,7)=7,3$	13,6 (CH <sub>3</sub> )
9	---	---	---	---	139,8 (C)
10 e 11	9 e 13	7,47 (2H)	m	---	124,9 (CH)
12 e 13	12 e 13	7,40 (2H)	m	---	128,3 (CH)
14	14	7,33 (1H)	m	---	128,2 (CH)

**Tabela 9.** Dados de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  para o diastereoisômero **86b1**.  
400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ .

Número dos átomos	H	$\delta$ H (ppm)	mult.	Constante de Acoplamentos $J$ (Hz)	$\delta$ C (ppm)
1	---	---	---	---	174,1 (CO)
2	2 $\alpha$	2,69 (1H)	dd	$J(2\alpha,2\beta)=17,9$ ; $J(2\alpha,3)=9,1$	31,5 ( $\text{CH}_2$ )
	2 $\beta$	3,12 (1H)	dd	$J(2\beta,2\alpha)=17,9$ ; $J(2\beta,3)=9,9$	
3	3	3,25 (1H)	dd	$J(3,2\alpha)=9,1$ ; $J(3,2\beta)=9,9$	48,6 (CH)
4	---	---	---	---	86,2 (C)
5	5	1,31 (3H)	s	---	21,4 ( $\text{CH}_3$ )
6	---	---	---	---	169,8 (CO)
7	7a	4,24 (1H)	dq	$J(7a,7b)=10,9$ ; $J(7a,8)=7,2$	61,6 ( $\text{CH}_2$ )
	7b	4,21 (1H)	dq	$J(7b,7a)=10,9$ ; $J(7b,8)=7,2$	
8	8	1,30 (3H)	t	$J(8,7)=7,2$	14,2 ( $\text{CH}_3$ )
9	9a	1,87 (1H)	ddd	$J(9a,9b)=14,3$ ; $J(9a,10a)=4,85$ ; $J(9a,10b)=11,7$	40,0 ( $\text{CH}_2$ )
	9b	1,99 (1H)	ddd	$J(9b,9a)=14,3$ ; $J(9b,10a)=11,6$ ; $J(9b,10b)=5,02$	
10	10a	2,24 (1H)	dddddd	$J(10a,10b)=14,3$ ; $J(10a,9a)=4,85$ ; $J(10a,9b)=11,6$ ; $J(10a,11)=6,3$ ; $J(10a,12b)=1,91$ ; $J(10a,12a)=1,25$	27,8 ( $\text{CH}_2$ )
	10b	2,23 (1H)	dddddd	$J(10b,10a)=14,3$ ; $J(10b,9a)=11,7$ ; $J(10b,9b)=5,02$ ; $J(10b,11)=6,71$ ; $J(10b,12a)=1,26$ ; $J(10b,12b)=1,52$	
11	11	5,83 (1H)	dddd	$J(11,12b)=17,1$ ; $J(11,12a)=10,2$ ; $J(11,10a)=6,3$ ; $J(11,10b)=6,71$	137,2 (CH)
12	12a	5,01 (1H)	dddd	$J(12a,12b)=1,57$ ; $J(12a,10b)=1,26$ ; $J(12a,10a)=1,25$ ; $J(12a,11)=10,2$	115,3 ( $\text{CH}_2$ )
	12b	5,07 (1H)	dddd	$J(12b,12a)=1,57$ ; $J(12b,10a)=1,91$ ; $J(12b,10b)=1,52$ ; $J(12b,11)=17,1$	

**Tabela 10.** Dados de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  para o diastereoisômero **86b2**.  
400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ .

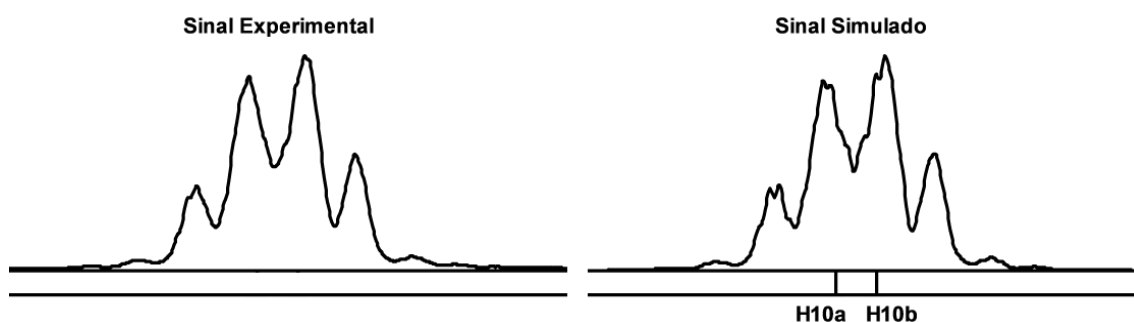
Número dos átomos	H	$\delta$ H (ppm)	mult.	Constante de Acoplamentos J (Hz)	$\delta$ C (ppm)
1	---	---	---	---	174,1 (CO)
2	2 $\alpha$	2,71 (1H)	dd	$J(2\alpha,2\beta)=17,4$ ; $J(2\alpha,3)=8,9$	31,7 ( $\text{CH}_2$ )
	2 $\beta$	3,08 (1H)	dd	$J(2\beta,2\alpha)=17,4$ ; $J(2\beta,3)=9,7$	
3	3	3,21 (1H)	dd	$J(3,2\alpha)=8,9$ ; $J(3,2\beta)=9,7$	51,1 (CH)
4	---	---	---	---	86,0 (C)
5	5	1,59 (3H)	s	---	25,7 ( $\text{CH}_3$ )
6	---	---	---	---	169,7 (CO)
7	7	4,23 (2H)	q	$J(7,8)=7,2$	61,6 ( $\text{CH}_2$ )
8	8	1,31 (3H)	t	$J(8,7)=7,2$	14,1 ( $\text{CH}_3$ )
9	9a	1,53 (1H)	ddd	$J(9a,9b)=13,9$ ; $J(9a,10b)=4,75$ ; $J(9a,10a)=11,7$	35,5 ( $\text{CH}_2$ )
	9b	1,73 (1H)	ddd	$J(9b,9a)=13,9$ ; $J(9b,10a)=3,97$ ; $J(9b,10b)=11,3$	
10	10a	2,16 (1H)	dddddd	$J(10a,10b)=14,1$ ; $J(10a,9a)=11,7$ ; $J(10a,11)=6,44$ ; $J(10a,9b)=3,97$ ; $J(10a,12b)=1,43$ ; $J(10a,12a)=1,16$	27,6 ( $\text{CH}_2$ )
	10b	2,22 (1H)	dddddd	$J(10b,10a)=14,1$ ; $J(10b,9b)=11,3$ ; $J(10b,11)=6,58$ ; $J(10b,9a)=4,75$ ; $J(10b,12a)=0,96$ ; $J(10b,12b)=1,45$	
11	11	5,76 (1H)	dddd	$J(11,12b)=17,1$ ; $J(11,12a)=10,2$ ; $J(11,10a)=6,44$ ; $J(11,10b)=6,58$	137,3 (CH)
12	12a	4,98 (1H)	dddd	$J(12a,10b)=0,96$ ; $J(12a,10a)=1,16$ ; $J(12a,12b)=1,3$ ; $J(12a,11)=10,2$	115,3 ( $\text{CH}_2$ )
	12b	5,02 (1H)	dddd	$J(12b,10a)=1,43$ ; $J(12b,10b)=1,45$ ; $J(12b,12a)=1,3$ ; $J(12b,11)=17,1$	

Os sinais dos  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  do anel  $\beta$ -carboetoxitetra-hidrofurano para os compostos **86a1**, **86a2**, **86b1** e **86b2** foram atribuídos aos correspondentes hidrogênios e carbonos de um modo direto utilizando considerações de deslocamentos químicos combinado com o uso de outros experimentos tais como, DEPT, COSY, HMQC e HMBC.

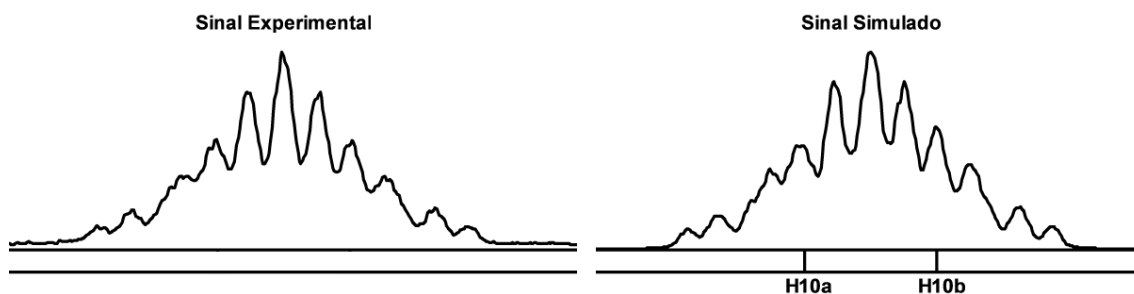
Os sinais correspondentes às duas funções carbonilas puderam ser atribuídas através das correlações a longa distância observadas entre os hidrogênios do grupo  $\text{OCH}_2$  do éster com o carbono carbonílico.

As multiplicidades dos sinais de H10a e H10b para os compostos **86b1** e **86b2** não puderam ser elucidados através de métodos de

análise usuais devido a sua complexidade. Por essas razões, o software Multiplet Simulator<sup>97</sup> foi utilizado para analisar o sistema inteiro de sete prótons: H9a, H9b, H10a, H10b, H11, H12a e H12b. Após extensa iteração nós obtivemos sinais simulados muito similares ao espectro experimental, como apresentado nas *figuras 11 e 12* para H10a e H10b de ambos os compostos **86b1** e **86b2**. Esta forte similaridade sugere que os valores calculados de constantes de acoplamentos e deslocamentos químicos são muito próximos dos valores verdadeiros.



**Figura 11:** Sinal experimental e simulado para H10 do diastereoisômero **86b1**.



**Figura 12:** Sinal experimental e simulado para H10 do diastereoisômero **86b2**.

Com relação à estereoquímica relativa, uma primeira indicação pode ser obtida por comparação dos deslocamentos químicos para o grupo metila H5: em cada par, um dos diastereoisômeros tem um grupo metila com deslocamento químico 0,2 – 0,3 ppm maior do que o outro. Como sugerido pelo exemplo da literatura,<sup>98</sup> o CH<sub>3</sub> mais blindado é provavelmente aquele que está em *cis* com o grupo éster.

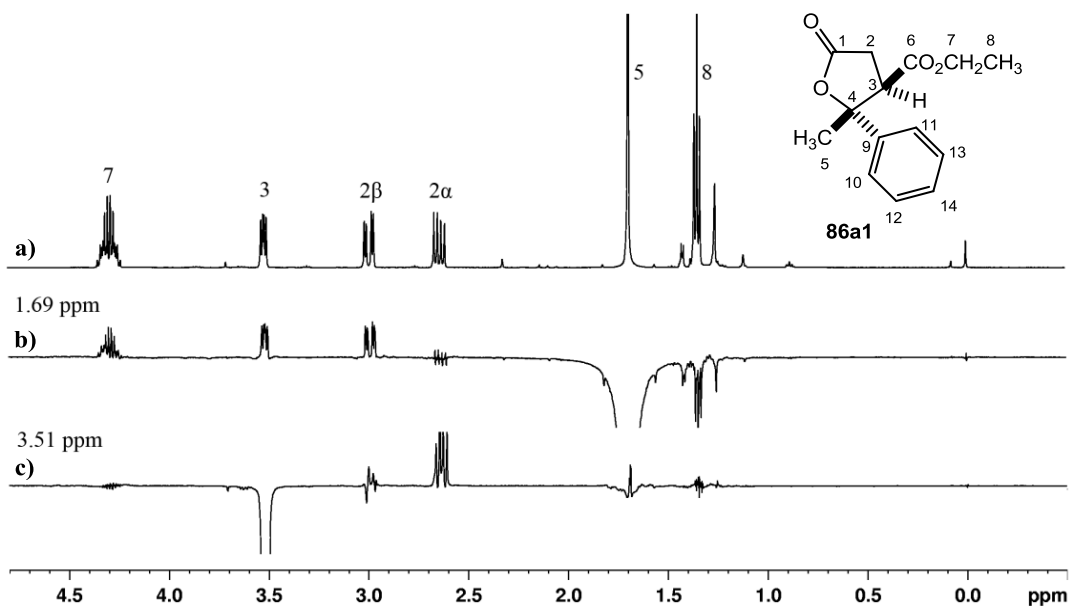
Buscando por confirmação desta indicação um pouco incerta nós realizamos experimentos de NOEDIFF com os dois pares de isômeros.

Frequentemente é possível correlacionar os efeitos NOE observados com as distâncias medidas entre os hidrogênios no confôrmero mais estável. Este não é o caso aqui. O confôrmero mais estável, determinado por minimização no programa GMMX, não fornece nenhuma indicação clara do que deve ser esperado a partir destes experimentos de NOE.

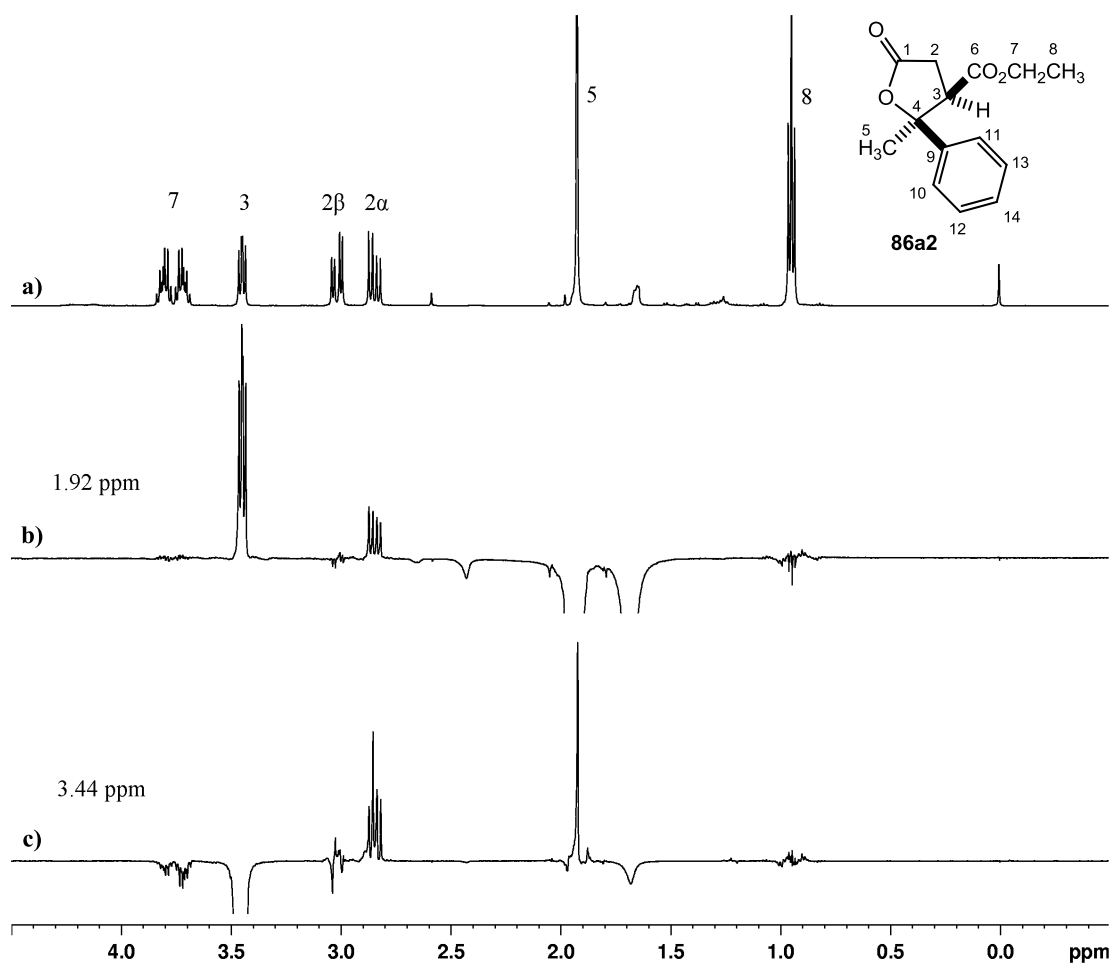
Realizamos, então, uma busca conformacional no PCModel<sup>99</sup> e encontramos que a população total dos confôrmeros com distância H5-H7 abaixo de 4 Å foi de 58,49% para **86a1**, 1,75% para **86a2**, 47,28% para **86b1** e 30,41% para **86b2**. Estes valores estão em plena concordância com os resultados experimentais de NOE apresentados nas *figuras 13 – 16*: para o par **86a** observa-se um forte NOE para **86a1** e nenhum efeito para **86a2**; para o par **86b**, NOE pode ser observado para ambos os isômeros, mas o efeito é claramente mais forte para **86b1**.

A confirmação da estereoquímica relativa do par **86a1** e **86a2** pode ser encontrada nos deslocamentos químicos de H8 e H7: no diastereoisômero **86a2**, o grupo fenila posicionado em *cis* resulta em blindagem levando a deslocamentos químicos menores para estes hidrogênios.

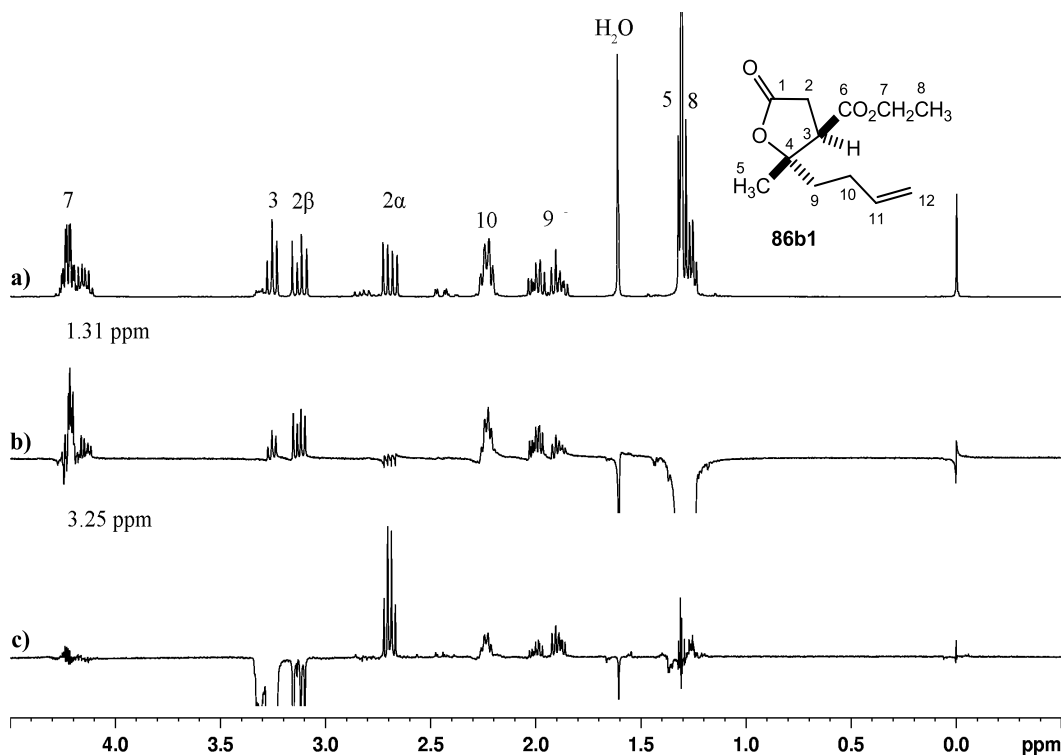




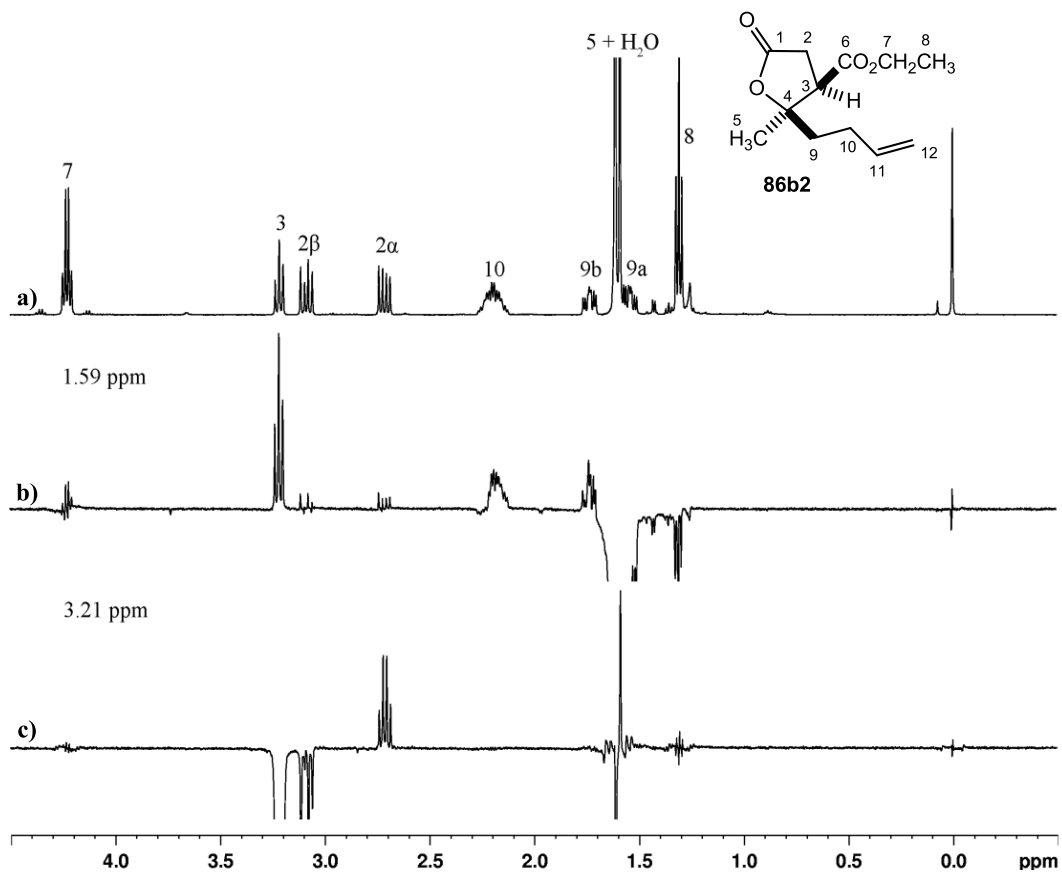
**Figura 13:** NOE seletivo observado de **86a1**: (a) Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  como referência; (b) irradiação em H5; (c) irradiação em H3.



**Figura 14:** NOE seletivo observado de **86a2**: (a) Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  como referência; (b) irradiação em H5; (c) irradiação em H3.



**Figura 15:** NOE seletivo observado de **86b1**: (a) Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  como referência; (b) irradiação em H5 e H8; (c) irradiação em H3.

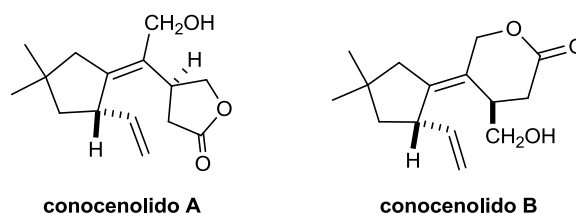


**Figura 16:** NOE seletivo observado de **86b2**: (a) Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  como referência; (b) irradiação em H5; (c) irradiação em H3.

## ***V. Conclusões***

## 5. Conclusões

Nos estudos sobre a síntese de conocenolido A e conocenolido B (*Figura 17*) foram abordadas as preparações das diferentes unidades presente nas estruturas destes produtos naturais: a) um ciclopentano substituído, b) uma ligação dupla tetrassubstituída e c) um anel de lactona (uma  $\gamma$ -lactona presente em conocenolido A e uma  $\delta$ -lactona em conocenolido B).



**Figura 17:** Produtos naturais: conocenolido A e conocenolido B.

Ao contrário do esperado baseado nos resultados publicados na literatura relativos à contração de anel de outras epoxiciclo-hexanonas, a epoxiciclo-hexanona derivada da dimedona mostrou-se inadequada para a formação do anel de cinco membros presente na estrutura dos produtos naturais. Aparentemente, a reação de contração de anel é favorecida pela presença de um substituinte no anel oxirano e  $\beta$  à carbonila. A unidade desejada do ciclopentano foi preparada por um caminho alternativo<sup>45</sup> partindo da cetona metílica e vinílica.

As reações clássicas de formação de ligação dupla carbono-carbono (Wittig, HWE e reações de condensação seguida de eliminação) mostraram-se ineficientes para a preparação da ligação dupla tetrassubstituída. Dada a escassez de métodos para a preparação dessas ligações duplas carbono-carbono, novas abordagens e o desenvolvimento de novos métodos são necessários.

Relacionados às reações estudadas neste trabalho (Wittig e Reformatsky) foram realizados ainda estudos de dinâmica rotacional de fosforanas e estudos de elucidação estrutural de  $\gamma$ -butirolactonas (derivados de ácidos paracônicos).

***VI. Parte***  
***Experimental***

## **6. Parte experimental**

### **6. a) Introdução**

- Nesta seção, a maioria dos compostos foram nomeados conforme recomendações oficiais da International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC) para nomenclatura de compostos orgânicos.

- Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN  $^1\text{H}$ , 300, 400 ou 500 MHz) foram obtidos em espectrômetros Bruker DPX-300, Bruker DRX-400 ou Bruker DRX-500. Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) estão relatados em parte por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS), utilizado como padrão interno, colocando-se entre parênteses a multiplicidade (s = singleto, s.l = singleto largo, d = dubleto, t = tripleto, q = quadrupeto, td = triplo dubleto, tt = triplo tripleto, tq = triplo quarteto, qt = quintupeto, dqt = duplo quintupeto, dd = duplo dubleto, dq = duplo quadrupeto, ddd = duplo duplo dubleto, dddd = duplo duplo duplo dubleto, ddt = duplo duplo tripleto, tdd = triplo duplo dubleto, dddt = duplo duplo duplo tripleto, dddq = duplo duplo duplo quadrupeto, m = multipeto), a constante de acoplamento (J) em Hertz (Hz) e o número de hidrogênios foi deduzido da integral relativa.

- Os espectros de ressonância magnética nuclear de carbono-13 (RMN  $^{13}\text{C}$ , 75, 100 ou 125 MHz) foram obtidos em espectrômetros Bruker DPX-300, Bruker DRX-400 ou Bruker DRX-500 e foram traçados de acordo com a conveniência, utilizando-se as seguintes técnicas:

- BB – Broad Band ( $^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ } - Carbono Totalmente Desacoplado de Hidrogênio);

- DEPT -135- Distortionless Enhancement by Polarization Transfer.

- Os espectros de massa de alta resolução foram obtidos em um equipamento Electrospray ESI-Q-TOF Bruker Ultra TOFQ, no modo positivo.

- Para concentrar as soluções orgânicas foram utilizados evaporadores rotatórios Buchler e Büchi, operando sob pressão reduzida de aproximadamente 30 mmHg.

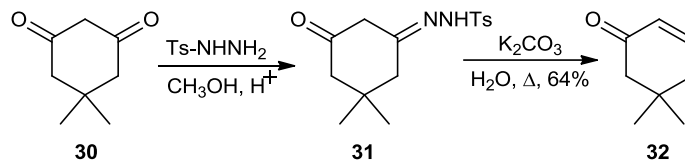
- As análises por cromatografia em camada delgada (c.c.d.) foram realizadas utilizando-se placas de sílica gel 60 da Merck®. As purificações por cromatografia em coluna foram realizadas utilizando sílica gel 70-230 mesh da Aldrich®.

- Os pontos de fusão foram determinados em uma placa de aquecimento segundo Kofler com um termômetro não aferido, instalada em um microscópio modelo Bristoline.

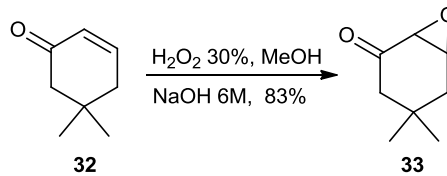
- Os solventes e reagentes comerciais foram convenientemente purificados conforme métodos usuais. <sup>100</sup>

## 6. b) Esquema Geral das Reações Descritas

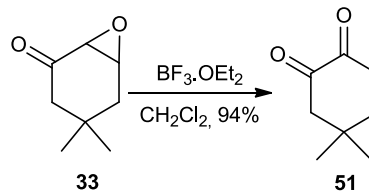
6.1-



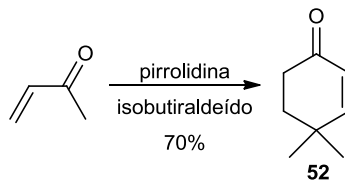
6.2-



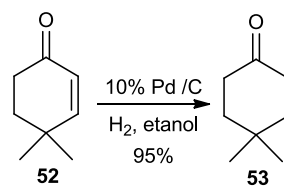
6.3-



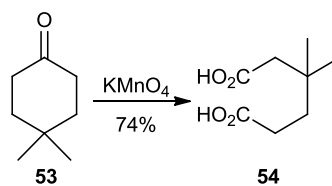
6.4-



6.5-

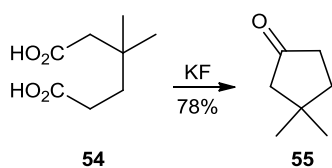


6.6-

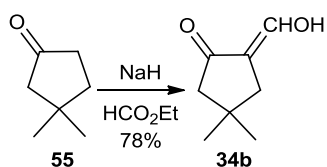




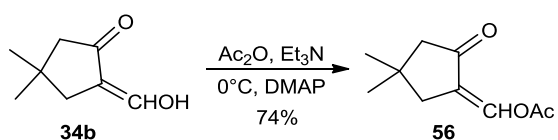
6.7-



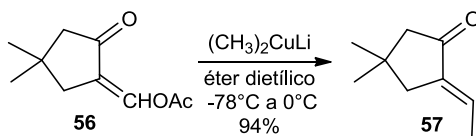
6.8-



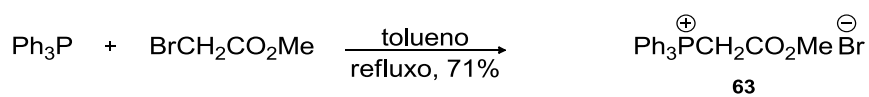
6.9-



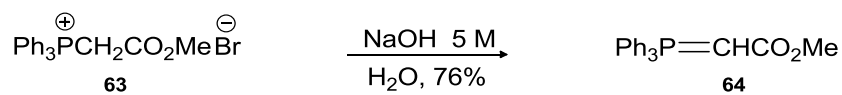
6.10-



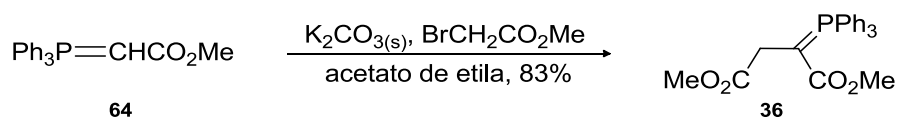
6.11-



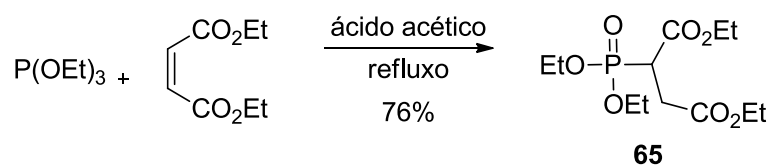
6.12-



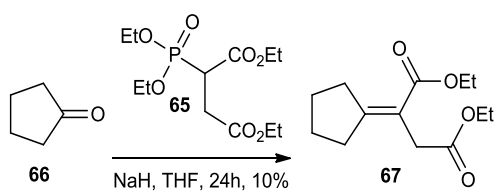
6.13-



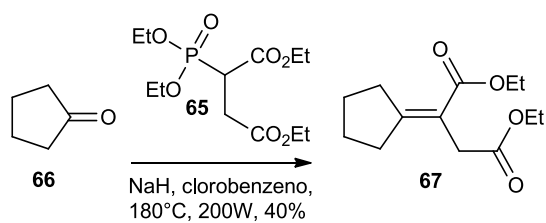
**6.14-**



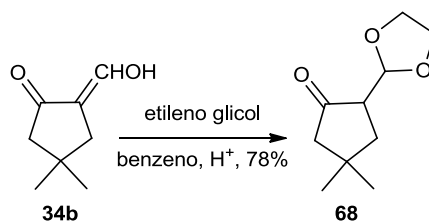
**6.15-**



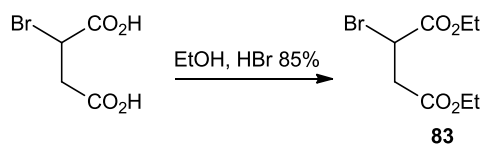
**6.16-**



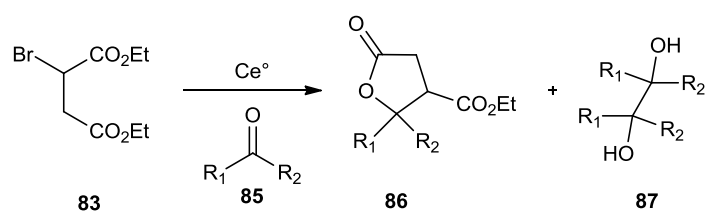
**6.17-**



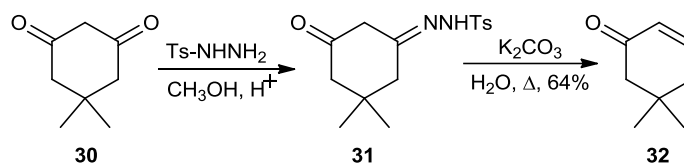
**6.18-**



**6.19-**



### 6.1 – Preparação de 5,5-dimetil-ciclo-hex-2-en-1-ona (32).



Em um balão de um litro (três bocas) sob atmosfera de nitrogênio foram adicionados 11,20 g (0,0800 mol) do reagente comercial 5,5-dimetilciclo-hexano-1,3-diona (**30**) e 15,32 g (0,0824 mol) de *p*-toluenossufonil-hidrazina (Ts-NHNH<sub>2</sub>) em seguida foram adicionados aproximadamente 250 mL de metanol e 12 gotas de ácido sulfúrico concentrado.

O meio reacional permanecer sob atmosfera de nitrogênio e agitação a temperatura ambiente, até que todo o material de partida fosse consumido.

Em seguida, todo o metanol foi removido sob vácuo. Posteriormente, foram então adicionados 88,4 g (0,640 mol) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> anidro e 1,0 L de água destilada. A mistura foi aquecida a vapor e o produto bruto foi obtido em água.

Saturou-se a solução aquosa com cloreto de sódio e extraiu-se exaustivamente a mistura resultante com éter etílico. A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl e seca com sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido sob pressão reduzida, obtendo assim o produto **32** de coloração amarelada.

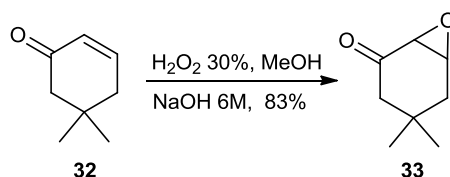
**Rendimento:** 6,399 g; 0,0516 mol (64%).

**HRMS (ESI-TOF):** Calculado por C<sub>8</sub>H<sub>13</sub>O<sup>+</sup> (MH<sup>+</sup>). Teórico: 125,0966, encontrado: 125,0960.

**RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ (ppm): 6,87 (dt, 1H, *J*= 10,1 Hz; *J*= 4,1 Hz); 6,03 (dt, 1H, *J*= 10,1 Hz; *J*= 1,9 Hz); 2,28 (s, 2H); 2,25 (dd, 2H, *J*=4,1 Hz; *J*= 1,9 Hz); 1,06 (s, 6H).

**RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz): δ (ppm): 199,7 (CO); 128,9 (CH); 148,1 (CH); 39,8 (CH<sub>2</sub>); 33,7 (C); 51,7 (CH<sub>2</sub>); 28,2 (CH<sub>3</sub>).

## 6.2 – Preparação de 4,4-dimetil-7-oxabicyclo [4.1.0] heptan-2-ona (33).



Em um balão de 100 mL (três bocas) foram dissolvidos 3,996 g (0,0322 mol) do composto **32** em 33 mL de metanol. Em seguida a mistura reacional foi resfriada a 15 °C.

A solução de peróxido de hidrogênio (30%, 10 mL, 0,0992 mol) foi adicionada seguida por hidróxido de sódio (6 M, 0,8 mL), resultando em rápido aumento de temperatura. No entanto, a temperatura foi mantida baixa, pois a reação não pode ultrapassar 36°C.

A mistura reacional foi diluída com solução de NaCl (20%) e extraída com éter etílico. A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl e seca com sulfato de magnésio anidro.

O éter etílico foi removido sob pressão reduzida, resultando no composto **33**.

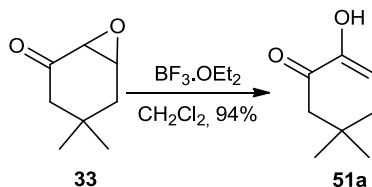
**Rendimento:** 3,772 g; 0,0269 mol (83%).

**HRMS (ESI-TOF):** Calculado por C<sub>8</sub>H<sub>13</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup> (MH<sup>+</sup>). Teórico: 141,0916, encontrado: 141,0910.

**RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ (ppm): 3,52 (ddd, 1H, *J*= 4,6 Hz; *J*= 3,5 Hz; *J*= 0,8 Hz); 3,22 (dt, 1H, *J*= 3,5 Hz; *J*= 1,2 Hz; *J*= 1,2 Hz); 2,66 (ddt, 1H, *J*= 13,4 Hz; *J*= 2,4 Hz; *J*= 1,2 Hz); 2,05 ddt, 1H, *J*= 15,4 Hz; *J*= 2,8 Hz; *J*= 1,2 Hz); 1,84 (dddd, 1H, *J*= 15,4 Hz; *J*= 4,6 Hz; *J*= 1,2 Hz; *J*= 2,4 Hz); 1,82 (dddd, 1H, *J*= 13,4 Hz; *J*= 2,8 Hz; *J*= 1,2 Hz; *J*= 0,8 Hz); 1,03 (s, 3H); 0,93 (t, 3H, *J*=1,2).

**RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz): δ (ppm): 207,5 (CO); 57,1 (CH); 54,7 (CH); 37,4 (CH<sub>2</sub>); 37,3 (C); 48,7 (CH<sub>2</sub>); 31,0 (CH<sub>3</sub>); 28,1 (CH<sub>3</sub>).

### 6.3 – Preparação de 5,5-dimetil-2-hidroxiciclo-hex-2-en-1-ona (51a)



Em um balão de 50 mL (três bocas) foi dissolvido 0,700 g (5,00 mmol) do composto **33** em 25 mL de diclorometano anidro e em seguida foram adicionados 0,35 mL (2,8 mmol) de BF<sub>3</sub>.OEt<sub>2</sub>. A mistura reacional foi agitada sob atmosfera de argônio a temperatura ambiente por uma hora.

Após este período de tempo, o meio reacional foi diluído com 15 mL de diclorometano, a solução resultante foi lavada com água, seca com sulfato de magnésio e concentrada sob pressão reduzida para fornecer a diona **51a**.

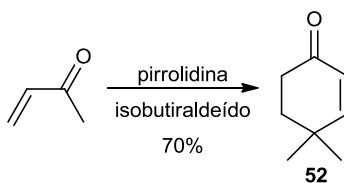
**Rendimento bruto:** 0,659 g; 4,70 mol (94%).

**HRMS (ESI-TOF):** Calculado por C<sub>8</sub>H<sub>13</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup> (MH<sup>+</sup>). Teórico: 141,0916, encontrado: 141,0910.

**RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ (ppm): 5,93 (t, 1H, *J*=4,8Hz); 2,23 (d, 2H, *J*=4,8Hz); 2,32 (s, 2H); 1,01 (s, 6H).

**RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz): δ (ppm): 194,4 (CO); 146,5 (C); 115,7 (CH); 37,9 (CH<sub>2</sub>); 34,7(C); 49,9 (CH<sub>2</sub>); 28,3 (CH<sub>3</sub>).

#### 6.4 – Preparação de 4,4-dimetil-ciclo-hex-2-enona (52).



Uma solução contendo 79,0 mL (0,942 mol) de pirrolidina, 79,0 mL (0,865 mol) de isobutiraldeído e 375 mL de benzeno foi refluxada em um separador de águas sob atmosfera de nitrogênio até não mais se obter água.

A mistura reacional foi resfriada a temperatura ambiente quando o volume de água no Dean-Stark permaneceu constante. Logo após foi adicionado 55,0 g (0,785 mol) de cetona metílica e vinílica.

A reação foi agitada sob atmosfera de nitrogênio e a temperatura ambiente por 2 dias. Então 150 mL de água fria e 150 mL de HCl concentrado foram adicionados e o aquecimento foi recomeçado.

Após 6 horas de refluxo, a mistura foi resfriada e as camadas foram separadas. A camada de ácido foi extraída mais duas vezes com volumes iguais de éter formando a fase orgânica que também é evaporada.

O óleo residual foi dissolvido em éter e lavado duas vezes com NaOH (1M), duas vezes com água e mais duas vezes com solução saturada de NaCl. Posteriormente, a fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro e o solvente removido sob pressão reduzida.

Em seguida o líquido foi destilado fornecendo a enona (**52**).

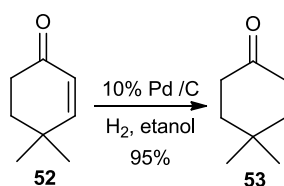
**Rendimento:** 68,2 g; 0,549 mol (70% baseado na cetona metílica e vinílica).

**RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz):

δ (ppm): 2,44 (t, 2H,  $J=6,8\text{Hz}$ ); 1,85 (t, 2H,  $J=6,8\text{Hz}$ ); 6,64 (d, 1H,  $J=10,2\text{Hz}$ ); 5,82 (d, 1H,  $J=10,2\text{Hz}$ ); 1,15 (s, 6H).

**RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz): δ (ppm): 199,5 (CO); 34,4 (CH<sub>2</sub>); 36,1 (CH<sub>2</sub>); 32,8 (C); 159,8 (CH); 126,9 (CH); 27,7 (CH<sub>3</sub>).

### 6.5- Preparação de 4,4-dimetil-ciclo-hexanona (**53**).



O composto 4,4-dimetil-ciclo-hex-2-enona (**52**) (32,0 g; 0,258 mol) foi dissolvido em 26 mL de etanol absoluto contendo aproximadamente 0,260 g (2,44 mmol) de catalisador de paládio (10% Pd/C). A reação foi iniciada com pressão de 15 psi e em seguida aumentada para 50 psi.

Após o consumo de todo material de partida o catalisador foi filtrado em sílica e celite, o solvente removido e a solução foi resfriada a 0°C fornecendo o produto **53**.

**Rendimento=** 30,9 g; 0,245 mol (95%).

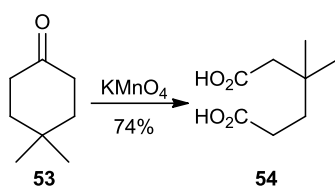
**RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):

δ (ppm): 2,34 (t, 4H, *J*=7,1Hz); 1,67 (t, 4H, *J*=7,1Hz); 1,10 (s, 6H).

**RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):

δ (ppm): 212,4 (CO); 37,9 (CH<sub>2</sub>); 39,0 (CH<sub>2</sub>); 29,8 (C); 27,4 (CH<sub>3</sub>).

## 6.6- Preparação de ácido 3,3-dimetil-hexano-1,6-dióico (54).



Em um balão de três litros (3 bocas) sob agitação mecânica, foram adicionados, 30,0 g (0,237 mol) de 4,4- dimetil-ciclo-hexanona, 2,5 litros de água e 105 mL de solução NaOH 1 M. Ao longo de uma hora foram adicionados 125 g (0,791 mol) de  $\text{KMnO}_4$  e a reação permaneceu a temperatura ambiente por uma noite.

Então 41g (0,34 mol) de  $\text{NaHSO}_4$  foi adicionado e a reação foi agitada por 30 minutos e então filtrada.

Posteriormente, a mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida para um volume menor (cerca de 700 mL). Esta foi acidificada a  $\text{pH} = 2$  com  $\text{H}_3\text{PO}_4$  85% e extraída duas vezes com porções de 1L de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

O diclorometano foi removido sob pressão reduzida para fornecer 30,5 g de **54**.

**Rendimento:** 30,5 g; 0,175 mol (74%).

**RMN- $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):

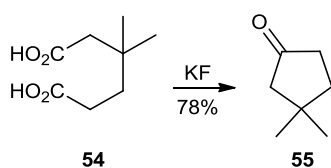
$\delta(\text{ppm})$ : 2,38 (m, 2H); 1,75 (m, 2H); 2,25 (s, 2H); 1,05 (s, 6H).

**RMN- $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):

$\delta(\text{ppm})$ : 180,3 ( $\text{CO}_2\text{H}$ ); 29,4 ( $\text{CH}_2$ ); 35,7 ( $\text{CH}_2$ ); 32,8 (C); 45,6 ( $\text{CH}_2$ ); 178,3 ( $\text{CO}_2\text{H}$ ); 27,1 ( $\text{CH}_3$ ).



### 6.7- Preparação de 3,3-dimetilciclopentanona (55).



O ácido β,β-dimetil adípico **54** (31,2 g, 0,179 mol) e 1,13 g (0,020 mol) de fluoreto de potássio foram aquecidos por um banho de silicone (150-200°C) acoplado a um sistema de destilação até não se obter mais destilado.

A fase orgânica foi separada e seca para fornecer 15,7 g da cetona **55**.

**Rendimento:** 15,7 g; 0,139 mol (78%).

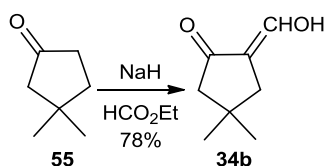
**RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):

δ (ppm): 2,31 (t, 2H, *J*= 7,8 Hz); 1,79 (t, 2H, *J*= 7,8 Hz); 2,05 (s, 2H); 1,12 (s, 6H).

**RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz):

δ (ppm): 220,0 (CO); 37,2 (CH<sub>2</sub>); 36,8 (CH<sub>2</sub>); 36,3 (C); 53,4 (CH<sub>2</sub>); 28,1 (CH<sub>3</sub>).

### 6.8- Preparação de 4,4-dimetil-2-oxociclopentanocarbaldeído (34b).



Em um balão de 100 mL (3 bocas) sob agitação magnética e atmosfera de nitrogênio, uma solução de 1,120 g (0,0099 mol) da cetona **55** dissolvida em 2 mL de benzeno anidro foi adicionada gota a gota a uma suspensão de 1,0 g (0,05 mol) de NaH (dispersão 60% em óleo mineral) em 25mL de benzeno.

Posteriormente, foram adicionados 5,0 mL (0,062 mol) de formiato a essa mistura que se torna rapidamente amarelada e gelatinosa. Por isso, uma quantidade adicional de benzeno foi algumas vezes adicionada para facilitar a agitação.

Depois de agitar toda a noite a temperatura ambiente 20 mL de água foram adicionados e agitação foi continuada até que duas fases límpidas fossem obtidas.

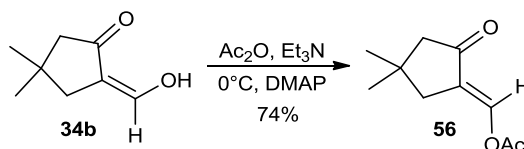
As fases foram separadas e a aquosa foi acidificada com HCl gelado. A fase orgânica foi extraída duas vezes com porções de 10 mL de solução de NaOH 1M e os extratos foram acidificados em seguida. A solução ácida foi lavada três vezes com 20 mL de diclorometano. Em seguida, a fase orgânica foi lavada duas vezes com solução saturada de NaCl, seca sob MgSO<sub>4</sub> e evaporada para fornecer 1,10 g do composto **34b**.

**Rendimento:** 1,081 g; 0,0077 mol (78%).

**RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ (ppm): 2,33 (d, 2H, *J*= 1,5 Hz); 2,23 (s, 2H); 1,13 (s, 6H); 7,10 (t, 1H, *J*= 1,5 Hz).

**RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz): δ (ppm): 210,3 (CO); 113,6 (C); 39,6 (CH<sub>2</sub>); 34,6 (C); 52,9 (CH<sub>2</sub>); 28,4 (CH<sub>3</sub>); 159,1 (CH).

### 6.9- Preparação de *E*- 4,4-dimetil-2-oxociclopentilideno acetato de metila (**56**).



Em um balão já contendo o  $\beta$ -cetoaldeído **34b** (420 mg; 3,00 mmol) sob atmosfera de nitrogênio foram adicionados 612 mg (0,56 mL; 6,00 mmol) de anidrido acético em seguida 1 mL de diclorometano anidro e posteriormente 606 mg (6,00 mmol; 0,84 mL) de trietilamina a  $0^\circ\text{C}$  e ainda adicionou-se quantidade catalítica de DMAP.

A mistura reacional foi mantida por 15 minutos a  $0^\circ\text{C}$  e depois por mais uma hora a temperatura ambiente.

Ao final o diclorometano foi removido à pressão reduzida e foi adicionado éter dietílico. A fase orgânica foi lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio e depois com solução saturada de NaCl. Em seguida a fase orgânica foi seca com  $\text{MgSO}_4$  anidro. O solvente foi removido sob pressão reduzida fornecendo o composto **56**.

**Rendimento:** 0,400 g; 2,20 mmol (74%).

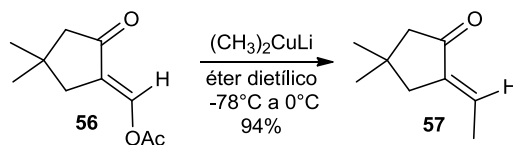
**RMN- $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):

$\delta$  (ppm): 2,50 (d, 2H,  $J= 2,6$  Hz); 2,21 (s, 2H); 1,12 (s, 6H); 8,13 (t, 1H,  $J= 2,6$  Hz); 2,23 (s, 6H).

**RMN- $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):

$\delta$  (ppm): 207,1 (CO); 122,1 (C); 40,2(CH $_2$ ); 34,3 (C); 53,9 (CH $_2$ ); 28,6 (CH $_3$ ); 139,6 (CH); 167, 2 (CO); 20,6 (CH $_3$ ).

### 6.10- Preparação de *E*-2-etilideno-4,4-dimetilciclopentanona (57)



Em um balão de 25 mL (3 bocas) sob atmosfera de nitrogênio foram adicionados 0,229 g (1,2 mmol) de iodeto de cobre (I) e 10 mL de éter etílico seco e resfriado em banho de gelo (0°C) por 30 minutos.

Em seguida, foram adicionados 1,5 mL de metil lítio (1,6M) em éter etílico a 0°C. O meio reacional permaneceu por 30 minutos a 0°C.

A solução resultante amarela de dimetilcuprato de lítio foi então resfriada a -78°C e então 0,182 g (1,00 mmol) do material de partida **56** dissolvido em 1,0 mL de éter dietílico. E foi permitido elevar a temperatura até 0°C.

Foi adicionada à mistura reacional solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl. O pH foi ajustado a 8 com adição de hidróxido de amônio.

A fase aquosa foi extraída três vezes com éter etílico. Os extratos foram combinados e seco com MgSO<sub>4</sub> para fornecer 0,130 g do produto **57**.

**Rendimento:** 0,130 g; 0,941 mmol (94%).

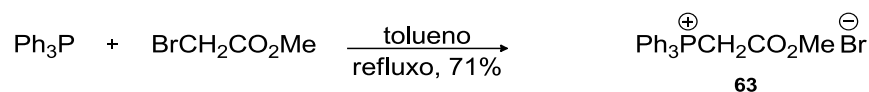
**RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):

δ (ppm): 2,39 (dq, 2H, *J* = 2,6 Hz; *J* = 1,6 Hz); 2,19 (s, 2H); 1,10 (s, 6H); 6,64 (tq, 1H, *J* = 7,2 Hz; *J* = 2,6 Hz); 1,79 (dt, 3H, *J* = 7,2 Hz; *J* = 1,6 Hz).

**RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):

δ (ppm): 206,4 (CO); 139,0 (CH<sub>2</sub>); 41,5 (CH<sub>2</sub>); 33,7 (C); 53,6 (CH<sub>2</sub>); 28,7 (CH<sub>3</sub>); 131,4 (CH); 15,1 (CH<sub>3</sub>).

### 6.11- Preparação de brometo de metoxicarbonilmetiltrifenilfosfônio (63).



Sob atmosfera de nitrogênio foram dissolvidos 18,2 g (69,9 mmol) de Ph<sub>3</sub>P em 85 mL de tolueno seco, em seguida foram adicionados 10 g (66 mmol) de bromo acetato de metila. A mistura resultante foi mantida sob refluxo por 3 horas. Após o resfriamento da mistura, o sólido branco formado foi separado por filtração e em seguida, lavado com benzeno anidro. A secagem do sólido foi realizada sob alto vácuo.

**Rendimento:** 19,4 g; 46,7 mmol (71%).

**Ponto de fusão:** 161 – 165°C.

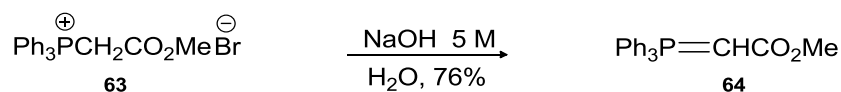
**RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz):

δ (ppm): 7,68-7,93 (m, 15H); 5,65 (d, 2H,  $J_{H,P}$  = 13,4 Hz); 3,62 (s, 3H)

**RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz):

δ (ppm): 118,1 (C), (d,  $^1J_{C-P}$  = 89,2 Hz); 129,6 (CH), (d,  $^2J_{C-P}$  = 13,4 Hz) ; 133,4 (CH), (d,  $^3J_{C-P}$  = 10,6 Hz); 134,5 (CH), (d,  $^4J_{C-P}$  = 2,9 Hz); 32,5 (CH<sub>2</sub>), (d,  $^1J_{C-P}$  = 58,5 Hz); 164,7 (CO), (d,  $^2J_{C-P}$  = 2,9 Hz); 53,4 (CH<sub>3</sub>).

## 6.12- Preparação de (trifenilfosforanilideno) acetato de metila (64).



Uma solução de NaOH (5 mol/L) foi adicionada gota a gota a uma solução do sal de fosfônio **63** (15,0 g; 37,0 mmol) em 250 mL de água contendo algumas gotas do indicador fenolftaleína. A mistura foi mantida a 0°C e sob agitação e atrito com um bastão de vidro, até a mudança de cor do indicador fenolftaleína. O sólido branco obtido foi recristalizado com acetato de etila.

**Rendimento:** 9,40 g; 28,0 mmol (76%).

**Ponto de Fusão:** 167 – 168 °C.

**Ponto de Fusão (literatura):**<sup>101</sup> 165,5 – 167 °C

**HRMS (ESI-TOF):** Calculado por C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>P<sup>+</sup>(MH<sup>+</sup>). Teórico:335,1201, encontrado:335,1204.

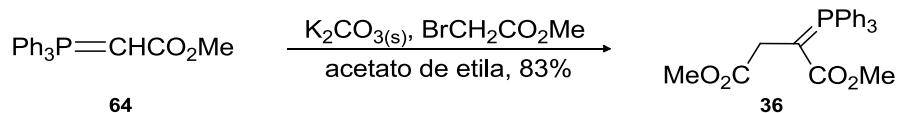
**RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz):

δ(ppm): 3,51 (s, 3H); 7,46-7.67 (m, 16H).

**RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz):

δ(ppm): 128,7 (C), (d, <sup>1</sup>J<sub>C-P</sub>= 12,5 Hz); 128,5 (CH), (d, <sup>2</sup>J<sub>C-P</sub>= 12,5 Hz); 132,1 (CH), (d, <sup>3</sup>J<sub>C-P</sub>= 9,6 Hz); 133,0 (CH), (d, <sup>4</sup>J<sub>C-P</sub>= 9,6 Hz); 20,7 (CH); 171,5 (CO); 51,6 (CH<sub>3</sub>).

### 6.13- Preparação de 2-(trifenilfosforanilideno)-succinato dimetílico (36).



Em um balão de 250 mL (três bocas) sob atmosfera de nitrogênio foram adicionados 4,40 g (12,9 mmol) do composto **64** e 3,55 g (25,7 mmol) de carbonato de potássio anidro em 129 mL de acetato de etila anidro.

Em seguida, foram adicionados 1,3 mL (2,1 g; 14 mmol) de bromoacetato de metila.

A mistura reacional foi aquecida sob refluxo por 4 horas, resfriada lentamente a temperatura ambiente e filtrada.

A evaporação do filtrado forneceu o composto **36**.

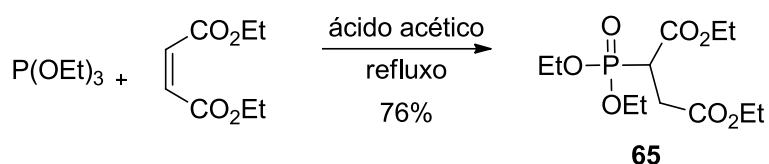
**Rendimento:** 3,7 g; 9,2 mol (83%).

**Ponto de fusão:** 149-150°C.

**Ponto de fusão (literatura):**<sup>26</sup> 150-151°C.

**HRMS (ESI-TOF):** Calculado por  $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{P}^+(\text{MH}^+)$ . Teórico: 407,1412, encontrado: 407,1407.

### 6.14- Preparação de 2-(dietoxifosfonil)-succinato dietílico (65)



Uma solução de maleato dietílico (8,6 mL; 0,05 mol) e trietilfosfito (10,9 mL; 0,0625 mol) em ácido acético (5,7 mL; 0,10 mol) foi refluxada sob atmosfera de argônio por 24h. Depois, a mistura foi extraída com acetato de etila (20 mL x 3) e os extratos orgânicos foram combinados e lavados com solução saturada de bicarbonato de sódio (10 mL x 3), secos com sulfato de magnésio anidro e concentrado para dar o fosfonato **65** o qual foi utilizado sem purificação.

**Rendimento:** 14,7 g; 0,047 mol (76%).

**RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz):

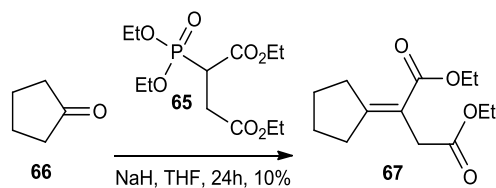
δ (ppm): 1,25 (t, 3H, *J*= 7,1 Hz); 4,10 – 4,29 (m, 8H); 3,46 (ddd, 1H, *J*= 24,1 Hz; *J*= 11,4 Hz; *J*= 3,4 Hz); 3,07 (ddd, 1H, *J*= 17,6 Hz; *J*= 11,4 Hz; *J*= 7,3 Hz) 2,81 (ddd, 1H, *J*= 17,6 Hz; *J*= 9,3 Hz; *J*= 3,4 Hz); 1,30 (t, 3H, *J*= 7,1 Hz); 1,33 (t, 3H, *J*= 7,1 Hz); 1,35 (t, 3H, *J*= 7,1 Hz).

**RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz):

δ (ppm): 14,1 (CH<sub>3</sub>); 61,7 (CH<sub>2</sub>); 171,1 (CO); 41,3 (CH); 31,5 (CH<sub>2</sub>); 168,2 (CO); 61,1 (CH<sub>2</sub>); 14,0 (CH<sub>3</sub>); 62,9 (CH<sub>2</sub>); 16,3 (CH<sub>3</sub>); 16,2 (CH<sub>3</sub>).



## 6.15- Preparação de 2-ciclopentilideno-succinato dietílico (67)



Em um balão de 15 mL (duas bocas) sob atmosfera de nitrogênio, uma suspensão de NaH (44,35 mg; 1,320 mmol) (dispersão 60% em óleo mineral) em 2 mL de THF foi tratada com 0,447 g (1,44 mmol) do fosfonato **65** em 2 mL de THF a 0°C.

Em seguida a solução foi agitada por 30 minutos a temperatura ambiente antes de adicionar a ciclopentanona (0,100g; 1,20 mmol) em 2 mL de THF anidro.

Depois de três horas a temperatura ambiente, a mistura reacional foi diluída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20mL) e extraída com solução saturada de NaCl (10 mL) e água (10 mL).

A fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub> e concentrada para fornecer 28,3 mg do produto **67**.

**Rendimento:** 28,3 mg; 0,120 mmol (10%).

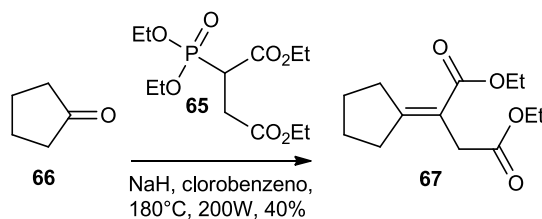
**RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz):

δ (ppm): 2,82 (t, 2H, *J*= 6,9 Hz); 1,69 (qt, 2H, *J*= 6,9 Hz); 1,79 (qt, 2H, *J*= 6,9 Hz); 2,41 (t, 2H, *J*= 6,9 Hz); 4,13 (q, 2H, *J*= 7,1 Hz); 1,27 (t, 3H, *J*= 7,1 Hz); 3,33 (s, 2H); 4,18 (q, 2H, *J*= 7,1 Hz); 1,25 (t, 3H, *J*= 7,1 Hz).

**RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz):

δ (ppm): 164,5 (C); 34,4 (CH<sub>2</sub>); 25,5 (CH<sub>2</sub>); 27,0 (CH<sub>2</sub>); 34,1 (CH<sub>2</sub>); 117,1 (C); 167,1 (CO); 60,1 (CH<sub>2</sub>); 14,3 (CH<sub>3</sub>); 36,2 (CH<sub>2</sub>); 171,6 (CO); 60,6 (CH<sub>2</sub>).

## 6.16- Preparação de 2-ciclopentilideno-succinato dietílico (67)



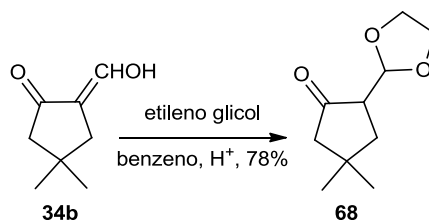
Em um balão de 100 mL (uma boca) para reações em microondas contendo uma mistura de 67 mg (2,8 mmol; excesso) de NaH (60% em óleo mineral), clorobenzeno anidro, 0,447 g (1,44 mmol) do fosfonato **65** e (0,100 g; 1,20 mmol) de ciclopentanona foi conectado a um sensor de temperatura e o aparato foi irradiado por uma hora em um equipamento de microondas para síntese programado para a temperatura de 180 °C e potência de 200 W.

Após atingir a temperatura ambiente, o solvente foi evaporado. O resíduo foi dissolvido em clorofórmio e purificado em coluna de sílica gel, obtendo o composto **67** com 40% de rendimento.

**Rendimento:** 0,112 g; 0,480 mmol (40%).

## 6.17- Preparação de 2- (1,3-dioxolan-2-il)-4,4-dimetilciclopentanona

(68)



Em um balão de 25 mL (uma boca) já contendo 659,0 mg (4,707 mmol) do β-cetoaldeído **34b** inicialmente sob atmosfera de argônio foi adicionado 0,438g (0,40 mL; 7,06 mmol, 1,5 equivalentes) de etilenoglicol, uma ponta de espátula de ácido *para*-toluenossulfônico e 10 mL de benzeno anidro.

A mistura reacional foi aquecida sob refluxo por aproximadamente 2 h, em que a remoção da água foi efetuada utilizando aparelho de Dean-Stark.

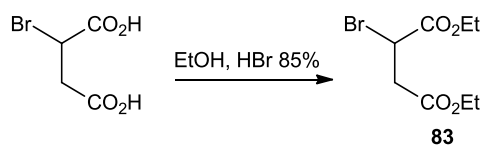
Em seguida, a mistura reacional foi vertida em uma solução saturada de bicarbonato de sódio e extraída com acetato de etila. Os extratos foram lavados sucessivamente com água e solução saturada de NaCl. A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro e concentrada sob pressão reduzida, fornecendo o composto **68**.

**Rendimento:** 675,9 mg; 3,671 mmol (78%).

**RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz):

δ (ppm): 1,03 (s, 3H); 1,21 (s, 3H); 1,86 (d, 2H, *J*= 9,86 Hz); 2,12 (s, 2H); 2,83 (dt, 1H, *J*= 9,86 Hz; *J*= 2,98 Hz); 3,85 – 3,98 (m, 4H); 5,17 (d, 1H, *J*= 2,98 Hz).

### 6.18- Preparação de bromo succinato dietílico (**83**)



Em um balão de 25 ml foi adicionado ácido bromo-succínico (2,00 g; 10,2 mmol) em solução 3% (v/v) de HBr em etanol (10 mL). A mistura foi agitada durante 24 horas a temperatura ambiente e o solvente com HBr foi removido sob pressão reduzida. Em seguida o óleo residual foi dissolvido em éter etílico (2 x 25 mL), lavado com solução concentrada de NaHCO<sub>3</sub> e seco com MgSO<sub>4</sub>. Obteve-se 2,11 g de bromo succinato dietílico (**83**) com 81% de rendimento.

**Rendimento:** 2,11 g; 8,29 mmol (83%).

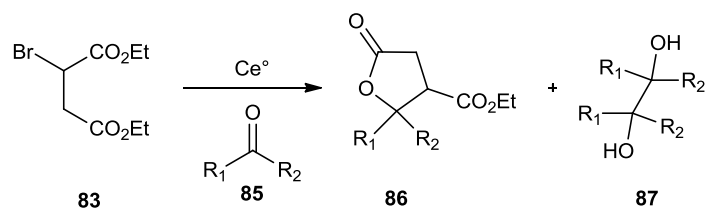
**RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz):

δ (ppm): 1,31 (t, 3H, *J*= 7,0 Hz); 4,26 (q, 2H, *J*= 7,0 Hz); 4,20 (dd, 1H, *J*= 8,8 Hz; *J*= 6,1 Hz); 2,99 (dd, 1H, *J*= 17,1 Hz; *J*= 6,1 Hz); 3,27 (dd, 1H, *J*= 17,1 Hz; *J*= 8,8 Hz); 4,17 (q, 2H, *J*= 7,0 Hz); 1,27 (t, 3H, *J*= 7,0 Hz).

**RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz):

δ (ppm): 13,8 (CH<sub>3</sub>); 62,2 (CH<sub>2</sub>); 168,9 (CO); 38,2 (CH); 39,7 (CH<sub>2</sub>); 169,6 (CO); 61,2 (CH<sub>2</sub>); 14,0 (CH<sub>3</sub>).

### 6.19- Procedimento geral da reação tipo-Reformatsky



Sob atmosfera de nitrogênio, cério metálico em raspas (0,443 g; 3,16 mmol) e quantidade traço de iodo foram colocados em um balão equipado com agitação magnética. Poucas gotas de uma solução de bromo succinato dietílico (0,800 g; 3,16 mmol) em THF (2 mL) foram adicionados ao cério metálico.

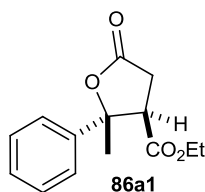
Depois de uma reação levemente exotérmica iniciar, a mistura reacional foi resfriada com banho de gelo e a solução restante de bromo succinato dimetílico foi adicionada gota a gota. A mistura reacional foi então agitada por 30 minutos a 0 °C.

A solução do composto carbonílico (3,16 mmol) em THF (3 mL) foi adicionada a mistura reacional a 0 °C, seguida por adição de mais THF (5 mL). A mistura resultante foi agitada por 30 minutos a 0 °C e então por três horas a temperatura ambiente.

A mistura foi filtrada e o filtrado foi tratado com solução diluída de HCl e extraído com éter dietílico. A camada orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl e seca com MgSO<sub>4</sub>.

O solvente foi removido por evaporação, e a  $\gamma$ -butirolactona e o diól foram isolados por cromatografia em coluna de sílica gel (hexano: acetato de etila, gradiente de 9,5: 0,5 a 8: 2 v/v).

**(2*R*,3*R*)-2-Fenil-2-metil-5-oxo-tetraidrofurano-3-carboxilato de etila (86a1):**



IV (filme)  $\nu_{\text{max}}$ : 1790; 1710; 1448; 1238; 768; 704  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN-<sup>1</sup>H** (500 MHz; CDCl<sub>3</sub>)

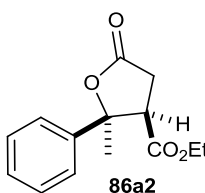
$\delta$ (ppm): 1,34 (3H, t,  $J = 7,0$  Hz); 1,69 (3H, s); 2,64 (1H, dd,  $J = 17,8$ ;  $J = 8,7$  Hz); 2,99 (1H, dd,  $J = 17,8$ ;  $J = 5,2$  Hz); 3,52 (1H, dd,  $J = 8,7$ ;  $J = 5,2$  Hz); 4,26 (1H, dq,  $J = 10,8$ ;  $J = 7,0$  Hz); 4,31 (1H, dq,  $J = 10,8$ ;  $J = 7,0$  Hz); 7,33 – 7,47 (5H, m).

**RMN-<sup>13</sup>C** (125 MHz; CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$ (ppm): 14,2 (CH<sub>3</sub>); 25,2 (CH<sub>3</sub>); 31,9 (CH<sub>2</sub>); 51,6 (CH); 61,7 (CH<sub>2</sub>); 86,9 (C); 124,3 (CH); 128,1 (CH); 128,7 (CH); 143,8 (C); 170,5 (CO); 174,3 (CO).

**HRMS (ESI-TOF):** Calculado C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>O<sub>4</sub> [M + H]<sup>+</sup>. Teórico: 249,1121; encontrado: 249,1128.

**(2*S*,3*R*)-2-Fenil-2-metil-5-oxo-tetraidrofurano-3-carboxilato de etila (86a2):**



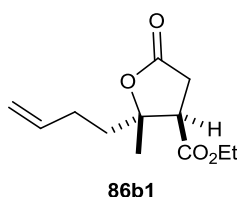
IV (filme)  $\nu_{\text{max}}$ : 1780; 1736; 1448; 1298; 768; 700  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN-<sup>1</sup>H** (500 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm): 0,94 (3H, t,  $J = 7,3$  Hz); 1,92 (3H, s); 2,85 (1H, dd,  $J = 17,9$ ;  $J = 8,6$  Hz); 3,02 (1H, dd,  $J = 17,9$ ;  $J = 6,5$  Hz); 3,44 (1H, dd,  $J = 8,6$ ;  $J = 6,5$  Hz); 3,70 (1H, dq,  $J = 10,8$ ;  $J = 7,3$  Hz); 3,79 (1H, dq,  $J = 10,8$ ;  $J = 7,3$  Hz); 7,33 - 7,47 (5H, m).

**RMN-<sup>13</sup>C** (125 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 13,6 (CH<sub>3</sub>); 28,7 (CH<sub>3</sub>); 32,0 (CH<sub>2</sub>); 52,5 (CH); 61,2 (CH<sub>2</sub>); 87,1 (C); 124,9 (CH); 128,3 (CH); 128,2 (CH); 139,8 (C); 169,5 (CO); 174,5 (CO).

**HRMS (ESI-TOF):** Calculado C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>O<sub>4</sub> [M + H]<sup>+</sup>. Teórico: 249,1121; encontrado: 249,1120.

**(2S,3R)-2-But-3-en-1-il-2-metil-5-oxo-tetrahydrofurano-3-carboxilato de etila (86b1):**

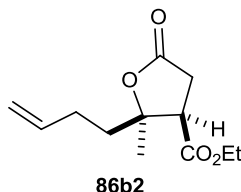


**RMN-<sup>1</sup>H** (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,30 (3H, t, *J* = 7,2 Hz); 1,32 (3H, s); 1,87 (1H, ddd, *J* = 14,3; *J* = 4,85 Hz; *J* = 11,7 Hz); 1,99 (1H, ddd, *J* = 14,3; *J* = 11,6 Hz; *J* = 5,02 Hz); 2,23 (1H, dddddd, *J* = 14,3; *J* = 11,7 Hz ; *J* = 5,02; *J* = 6,71 Hz ; *J* = 1,26; *J* = 1,52 Hz); 2,24 (1H, dddddd, *J* = 14,3; *J* = 4,85 Hz ; *J* = 11,6; *J* = 6,3 Hz ; *J* = 1,91; *J* = 1,25 Hz); 2,69 (1H, dd, *J* = 17,9; *J* = 9,1 Hz); 3,12 (1H, dd, *J* = 17,9; *J* = 9,9 Hz); 3,25 (1H, dd, *J* = 9,9; *J* = 9,1 Hz); 4,21 (1H, dq, *J* = 10,9; *J* = 7,2 Hz); 4,24 (1H, dq, *J* = 10,9; *J* = 7,2 Hz); 5,01 (1H, dddd, *J* = 1,57 Hz; *J* = 1,26 Hz; *J* = 1,25 Hz; *J* = 10,2 Hz); 5,07 (1H, dddd, *J* = 1,57 Hz; *J* = 1,91 Hz; *J* = 1,52 Hz; *J* = 17,1 Hz); 5,83 (1H, dddd, *J* = 17,1 Hz; *J* = 10,2 Hz; *J* = 6,3 Hz; *J* = 6,71 Hz).

**RMN-<sup>13</sup>C** (100 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 14,2 (CH<sub>3</sub>); 21,4 (CH<sub>3</sub>); 27,8 (CH<sub>2</sub>); 31,5 (CH<sub>2</sub>); 40,0 (CH<sub>2</sub>); 48,6 (CH); 61,6 (CH<sub>2</sub>); 86,2 (C); 115,3 (CH<sub>2</sub>); 137,2 (CH); 169,8 (CO); 174,1 (CO).

**HRMS (ESI-TOF):** Calculado C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>O<sub>4</sub> [M + H]<sup>+</sup>. Teórico: 227,1278; encontrado: 227,1282.

**(2R,3R)-2-But-3-en-1-il-2-metil-5-oxo-tetrahydrofurano-3-carboxilato de etila (86b2):**

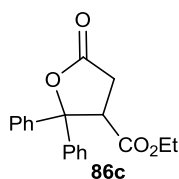


**RMN-<sup>1</sup>H** (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,31 (3H, t, *J* = 7,2 Hz); 1,59 (3H, s); 1,53 (1H, ddd, *J* = 13,9; *J* = 4,75 Hz; *J* = 11,7 Hz); 1,73 (1H, ddd, *J* = 13,9 Hz; *J* = 3,97 Hz; *J* = 11,3 Hz); 2,16 (2H, dddddd, *J* = 14,1 Hz, *J* = 11,7 Hz, *J* = 6,44 Hz, *J* = 3,97 Hz, *J* = 1,43 Hz, *J* = 1,16 Hz); 2,22 (1H, dddddd, *J* = 14,1 Hz; *J* = 11,3 Hz, *J* = 6,58 Hz, *J* = 4,75 Hz, *J* = 0,96 Hz, *J* = 1,45 Hz); 3,08 (1H, dd, *J* = 17,4; *J* = 9,7 Hz); 3,21 (1H, dd, *J* = 9,7; *J* = 8,9 Hz); 4,23 (2H, q, *J* = 7,2 Hz); 4,98 (1H, dddd, *J* = 0,96 Hz; *J* = 1,16 Hz; *J* = 1,3 Hz; *J* = 10,2 Hz); 5,02 (1H, dddd, *J* = 1,43 Hz; *J* = 1,45 Hz; *J* = 1,3 Hz; *J* = 17,1 Hz); 5,76 (1H, dddd, *J* = 17,1 Hz; *J* = 10,2 Hz; *J* = 6,44 Hz; *J* = 6,58 Hz).

**RMN-<sup>13</sup>C** (125 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 14,2 (CH<sub>3</sub>); 25,7 (CH<sub>3</sub>); 27,6 (CH<sub>2</sub>); 31,7 (CH<sub>2</sub>); 35,5 (CH<sub>2</sub>); 51,1 (CH); 61,6 (CH<sub>2</sub>); 86,0 (C); 115,3 (CH<sub>2</sub>); 137,3 (CH); 169,7 (CO); 174,1 (CO).

**HRMS (ESI-TOF):** Calculado C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>O<sub>4</sub> [M + H]<sup>+</sup>. Teórico: 227,1278; encontrado 227,1282,

**2,2-Difenil-5-oxo-tetraidrofurano-3-carboxilato de etila (86c):**



Ponto de fusão: 148 – 149°C    Literatura:<sup>102</sup> 149 - 150°C

IV (filme)  $\nu_{\text{max}}$ : 1782; 1728; 1448; 1374; 1226; 758; 702 cm<sup>-1</sup>.

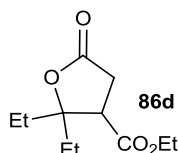
**RMN-<sup>1</sup>H** (500 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0,89 (3H, t, *J* = 7,1 Hz); 2,71 (1H, dd, *J* = 17,6; *J* = 8,2 Hz); 3,01 (1H, dd, *J* = 17,6; *J* = 3,7 Hz); 4,18 (1H, dd, *J* = 8,2; *J* = 3,7 Hz); 3,69 (1H, dq, *J* = 10,8; *J* = 7,1 Hz); 3,82 (1H, dq, *J* = 10,8; *J* = 7,1 Hz); 7,26 - 7,63 (10H, m).



**RMN-<sup>13</sup>C** (125 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 13,5 (CH<sub>3</sub>); 32,7 (CH<sub>2</sub>); 50,5 (CH); 61,4 (CH<sub>2</sub>); 90,4 (C); 125,7 (CH); 126,1 (CH); 128,1 (CH); 128,5 (CH); 128,7 (CH); 139,9 (CH); 141,7 (CH); 170,2 (CO); 174,1 (CO).

**HRMS (ESI-TOF):** Calculado C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>O<sub>4</sub> [M + H]<sup>+</sup>. Teórico: 311,1278; encontrado: 311,1265.

**2,2-Dietil-5-oxo-tetrahydrofurano-3-carboxilato de etila (86d):**



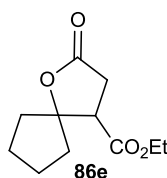
IV (filme)  $\nu_{\max}$ : 2980; 1774; 1736; 1222 cm<sup>-1</sup>.

**RMN-<sup>1</sup>H** (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0,95 (3H, t,  $J = 7,5$  Hz); 1,00 (3H, t,  $J = 7,4$  Hz); 1,30 (3H, t,  $J = 7,2$  Hz); 1,60 (1H, dq,  $J = 14,8$ ;  $J = 7,5$  Hz); 1,72 (1H, dq,  $J = 14,8$ ;  $J = 7,5$  Hz); 1,82 (1H, dq,  $J = 14,8$ ;  $J = 7,4$  Hz); 1,92 (1H, dq,  $J = 14,8$ ;  $J = 7,4$  Hz); 2,71 (1H, dd,  $J = 18,2$ ;  $J = 9,3$  Hz); 3,08 (1H, dd,  $J = 18,2$ ;  $J = 9,1$  Hz); 3,33 (1H, dd,  $J = 9,3$ ;  $J = 9,1$  Hz); 4,19 (1H, dq,  $J = 10,9$ ;  $J = 7,2$  Hz); 4,23 (1H, dq,  $J = 10,9$ ;  $J = 7,2$  Hz).

**RMN-<sup>13</sup>C** (100 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7,6 (CH<sub>3</sub>); 14,1 (CH<sub>3</sub>); 27,6 (CH<sub>2</sub>); 29,7 (CH<sub>2</sub>); 32,1 (CH<sub>2</sub>); 46,7 (CH); 61,5 (CH<sub>2</sub>); 89,2 (C); 170,2 (CO); 174,6 (CO).

**HRMS (ESI-TOF):** Calculado C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>O<sub>4</sub> [M + H]<sup>+</sup>. Teórico: 215,1278; encontrado 227,1282.

**2-Oxo-1-oxaespиро[4.4]nonano-4-carboxilato de etila (86e):**



IV (filme)  $\nu_{\max}$ : 2974; 1782; 1732; 1240; 1168 cm<sup>-1</sup>.

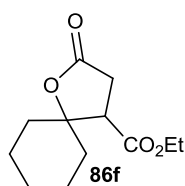
**RMN-<sup>1</sup>H** (500 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,23 (3H, t,  $J = 7,1$  Hz); 1,57 - 2,08 (8H, m); 2,65 (1H, dd,  $J = 17,7$ ;  $J = 8,6$  Hz); 2,93 (1H, dd,  $J = 17,7$ ;  $J = 8,3$  Hz); 3,28

(1H, dd,  $J = 8,6$ ;  $J = 8,3$  Hz); 4,13 (1H, dq,  $J = 10,9$ ;  $J = 7,1$  Hz); 4,15 (1H, dq,  $J = 10,9$ ;  $J = 7,1$  Hz).

**RMN-<sup>13</sup>C** (100 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 14,1 (CH<sub>3</sub>); 23,3 (CH<sub>2</sub>); 23,8 (CH<sub>2</sub>); 32,6 (CH<sub>2</sub>); 34,4 (CH<sub>2</sub>); 38,8 (CH<sub>2</sub>); 48,0 (CH); 61,4 (CH<sub>2</sub>); 94,8 (C); 170,2 (CO); 174,3 (CO).

**HRMS (ESI-TOF):** Calculado C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>O<sub>4</sub> [M + H]<sup>+</sup>. Teórico: 213,1121; encontrado: 213,1119.

**2-Oxo-1-oxaespиро[4.5]decano-4-carboxilato de etila (86f):**



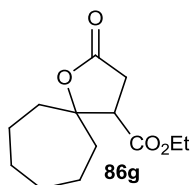
IV (filme)  $\nu_{\max}$ : 2982; 1774; 1734; 1270; 1220 cm<sup>-1</sup>.

**RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 1,31 (3H, t,  $J = 7,2$  Hz); 2,70 (1H, dd,  $J = 20,7$ ;  $J = 11,9$  Hz); 3,07 (1H, dd,  $J = 20,7$ ;  $J = 8,7$  Hz); 3,06 (1H, dd,  $J = 11,9$ ;  $J = 8,7$  Hz); 4,18 (1H, dq,  $J = 10,9$ ;  $J = 7,2$  Hz); 4,25 (1H, dq,  $J = 10,9$ ;  $J = 7,2$  Hz); 1,26 - 1,85 (12H, m).

**RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 14,2 (CH<sub>3</sub>); 21,7 (CH<sub>2</sub>); 22,4 (CH<sub>2</sub>); 24,9 (CH<sub>2</sub>); 31,5 (CH<sub>2</sub>); 32,3 (CH<sub>2</sub>); 37,4 (CH<sub>2</sub>); 50,5 (CH); 61,4 (CH<sub>2</sub>); 86,0 (C); 170,0 (CO); 174,3 (CO).

**HRMS (ESI-TOF):** Calculado C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>O<sub>4</sub> [M + H]<sup>+</sup>. Teórico: 227,1278; encontrado: 227,1275.

**2-Oxo-1-oxaespиро[4.6]undecano-4-carboxilato de etila (86g):**



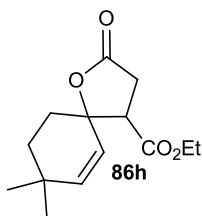
IV (filme)  $\nu_{\max}$ : 2932; 1774; 1732; 1196 cm<sup>-1</sup>.

**RMN-<sup>1</sup>H** (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,31 (3H, t, *J* = 7,2 Hz); 1,34 - 1,50 (2H, m); 1,56 - 1,82 (8H, m); 2,00 - 2,06 (2H, m); 2,66 (1H, dd, *J* = 17,3; *J* = 8,1 Hz); 3,04 (1H, dd, *J* = 17,3; *J* = 9,6 Hz); 3,11 (1H, dd, *J* = 9,6; *J* = 8,1 Hz); 4,21 (2H, q, *J* = 7,2 Hz).

**RMN-<sup>13</sup>C** (100 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 14,2 (CH<sub>3</sub>); 21,8 (CH<sub>2</sub>); 22,7 (CH<sub>2</sub>); 28,9 (CH<sub>2</sub>); 29,5 (CH<sub>2</sub>); 31,7 (CH<sub>2</sub>); 34,5 (CH<sub>2</sub>); 41,5 (CH<sub>2</sub>); 51,2 (CH); 61,5 (CH<sub>2</sub>); 89,9 (C); 169,9 (CO); 174,5 (CO).

**HRMS (ESI-TOF):** Calculado C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>O<sub>4</sub> [M + H]<sup>+</sup>. Teórico: 241,1434; encontrado: 241,1432.

**8,8-Dimetil-2-oxo-1-oxaespиро[4.5]dec-6-eno-4-carboxilato de etila (86h):**

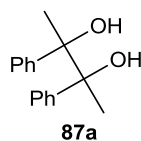


**RMN-<sup>1</sup>H** (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0,97 (3H, s); 0,99 (3H, s); 1,04 (3H, s); 1,05 (3H, s); 1,26 (3H, t, *J* = 7,1 Hz); 1,29 (3H, t, *J* = 7,1 Hz); 1,43 - 1,49 (1H, m); 1,53 - 1,55 (1H, m); 1,68 - 1,71 (1H, m); 1,74 - 1,76 (1H, m); 1,77 - 1,82 (1H, m); 1,83 - 1,89 (1H, m); 1,98 - 2,04 (1H, m); 2,21 - 2,28 (1H, m); 2,68 - 2,78 (2H, m); 3,02 - 3,24 (4H, m); 4,15 - 4,22 (4H, m); 5,44 (1H, dd, *J* = 10,2; *J* = 1,2); 5,50 (1H, dd, *J* = 9,9; *J* = 1,0); 5,75 (1H, dd, *J* = 10,2; *J* = 1,0); 5,79 (1H, dd, *J* = 9,9; *J* = 1,0).

**RMN-<sup>13</sup>C** (100 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 14,2 (CH<sub>3</sub>); 26,9 (CH<sub>3</sub>); 27,1 (CH<sub>3</sub>); 27,6 (CH<sub>3</sub>); 29,4 (CH<sub>3</sub>); 29,5 (CH<sub>3</sub>); 31,4 (CH<sub>2</sub>); 31,7 (CH<sub>2</sub>); 31,8 (CH<sub>2</sub>); 32,4 (CH<sub>2</sub>); 32,7 (CH<sub>2</sub>); 33,3 (CH<sub>2</sub>); 49,8 (CH); 50,3 (C); 61,5 (CH<sub>2</sub>); 61,6 (CH<sub>2</sub>); 82,9 (C); 83,1 (C); 120,7 (CH); 124,8 (CH); 144,7 (CH); 144,8 (CH); 174,3 (CO).

**HRMS (ESI-TOF):** Calculado C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>O<sub>4</sub> [M + H]<sup>+</sup>. Teórico: 253,1434; encontrado: 253,1430.

### 2,3-Difenilbutano-2,3-diol (87a):



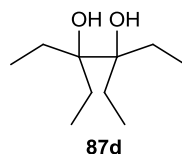
IV (filme)  $\nu_{\text{max}}$ : 3494; 1447; 1373; 1026; 763; 702  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1,51 (6H, s); 1,58 (3H, s); 7,18 - 7,26 (15H, m).

**RMN-<sup>13</sup>C** (125 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 24,9 ( $\text{CH}_3$ ); 25,1 ( $\text{CH}_3$ ); 78,6 (CO); 78,8 (CO); 126,9 (CH); 127,0 (CH); 127,1 (CH); 127,3 (CH); 127,4 (CH); 143,4 (CH); 143,8 (CH).

**HRMS (ESI-TOF)**: Calculado  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{NaO}_2$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$ . Teórico: 265,1204; encontrado: 265,1200.

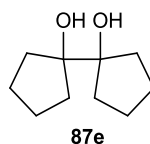
### 3,4-Dietil-hexano-3,4-diol (87d):



**RMN-<sup>1</sup>H** (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0,95 (12H, t,  $J = 7,6$  Hz); 1,61 (4H, q,  $J = 7,6$  Hz); 1,62 (4H, q,  $J = 7,6$  Hz).

**RMN-<sup>13</sup>C** (100 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 9,0 ( $\text{CH}_3$ ); 27,3 ( $\text{CH}_2$ ); 78,8 (CO).

### 1,1'-Bi(ciclopentil)-1,1'-diol (87e):

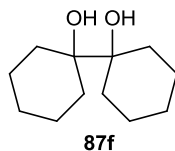


**RMN-<sup>1</sup>H** (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1,62 - 1,66 (8H, m); 1,69 - 1,77 (4H, m); 1,80 - 1,87 (4H, m).

**RMN-<sup>13</sup>C** (125 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 24,8 ( $\text{CH}_2$ ); 36,4 ( $\text{CH}_2$ ); 87,1 (CO).

**HRMS (ESI-TOF):** Calculado  $C_{10}H_{18}NaO_2$   $[M + Na]^+$ . Teórico: 193,1204; encontrado: 193,1189.

**1,1'-Bi(cicloexil)-1,1'-diol (87f):**

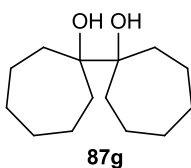


**RMN-<sup>1</sup>H** (500 MHz;  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1,01 - 1,16 (2H, m); 1,33 - 1,39 (3H, m); 1,52 - 1,63 (15H, m).

**RMN-<sup>13</sup>C** (125 MHz;  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 21,8 ( $CH_2$ ); 25,9 ( $CH_2$ ); 30,7 ( $CH_2$ ); 75,7 (CO).

**HRMS (ESI-TOF):** Calculado  $C_{12}H_{22}NaO_2$   $[M + Na]^+$ . Teórico: 221,1517; encontrado: 221,1508.

**1,1'-Bi(cicloheptil)-1,1'-diol (87g):**

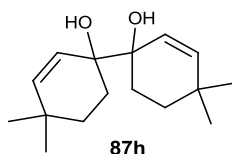


**RMN-<sup>1</sup>H** (400 MHz;  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1,41 - 1,63 (20H, m); 1,69 - 1,75 (4H, m),

**RMN-<sup>13</sup>C** (100 MHz;  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 23,1 ( $CH_2$ ); 29,8 ( $CH_2$ ); 35,6 ( $CH_2$ ); 80,3 (CO).

**HRMS (ESI-TOF):** Calculado  $C_{14}H_{26}NaO_2$   $[M + Na]^+$ . Teórico: 249,1830; encontrado: 249,1816.

**4,4,4',4'-Tetrametil-1,1'-bi(cicloex-2-en-1-il)-1,1'-diol (87h):**

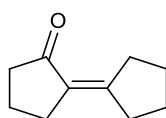


**RMN-<sup>1</sup>H** (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0,93 (6H, s); 1,02 (6H, s); 1,42 – 1,45 (2H, m); 1,55 – 1,57 (2H, m); 1,61 – 1,63 (2H, m); 1,65 (1H, s); 1,67 – 1,69 (1H, m); 5,66 (2H, dd, *J* = 10,1; *J* = 1,5 Hz); 5,74 (2H, dd, *J* = 10,1; *J* = 1,3 Hz).

**RMN-<sup>13</sup>C** (100 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 27,5 (CH<sub>2</sub>); 29,5 (CH<sub>3</sub>); 30,6 (CH<sub>3</sub>); 31,8 (C); 33,0 (CH<sub>2</sub>); 72,9 (CO); 125,3 (CH); 141,8 (CH).

**HRMS (ESI-TOF):** Calculado C<sub>16</sub>H<sub>26</sub>NaO<sub>2</sub> [M + Na]<sup>+</sup>. Teórico: 273,1830; encontrado: 273,1832.

**1,1'-Bi(ciclopentilideno)-2-ona (88):**



88

**RMN-<sup>1</sup>H** (500 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,67 – 1,72 (4H, m); 1,92 (2H, qt, *J* = 7,6 Hz); 2,27 – 2,30 (4H, m); 2,50 – 2,52 (2H, m); 2,75 – 2,76 (2H, m).

**RMN-<sup>13</sup>C** (125 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 20,1 (CH<sub>2</sub>); 25,2 (CH<sub>2</sub>); 26,9 (CH<sub>2</sub>); 29,5 (CH<sub>2</sub>); 32,5 (CH<sub>2</sub>); 34,3 (CH<sub>2</sub>); 39,8 (CH<sub>2</sub>); 127,9 (C); 158,6 (C); 207,4 (CO).

# ***VII. Espectros Seleccionados***

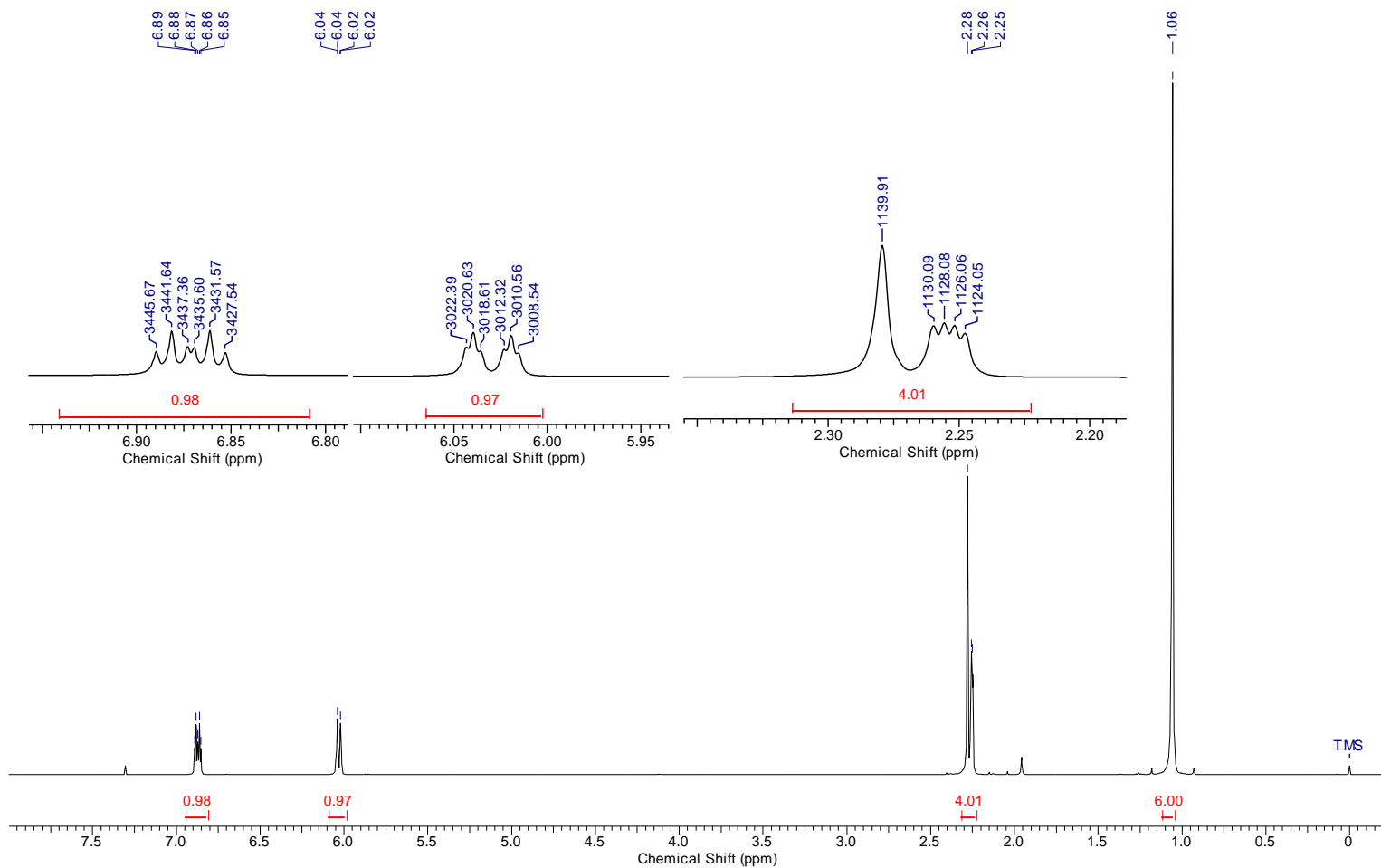
## **7. Seção de Espectros**

Nesta seção serão apresentados os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  dos compostos preparados neste trabalho.

A numeração dos átomos de carbono dos compostos não segue nenhuma norma ou recomendação oficial. O objetivo desta numeração é facilitar a identificação dos átomos de carbono e hidrogênio.

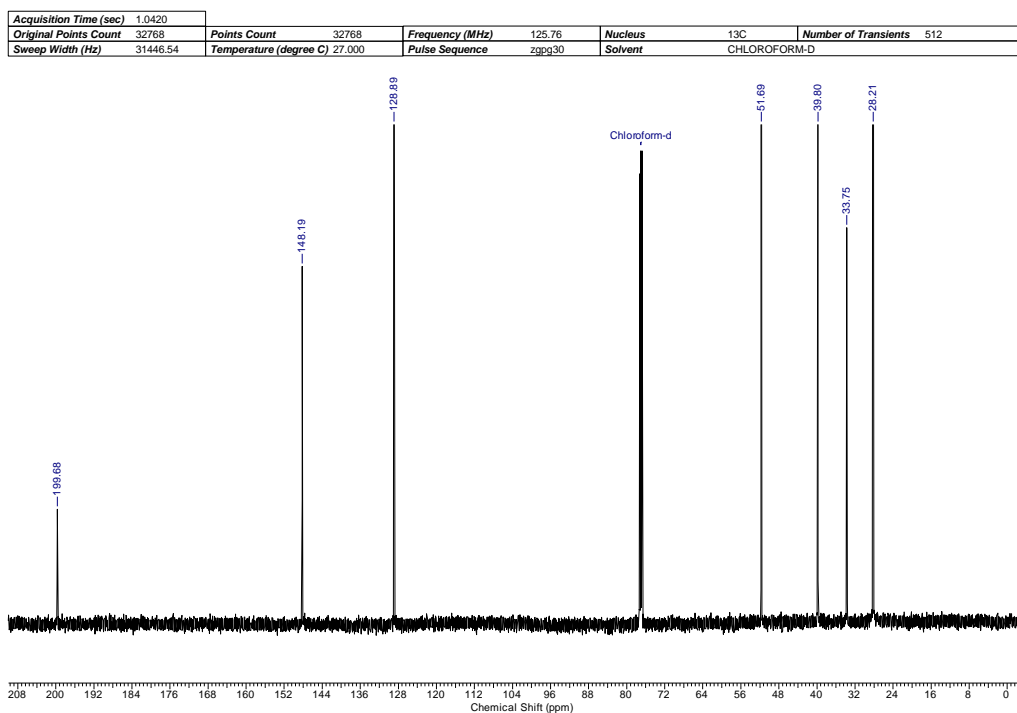


Acquisition Time (sec)	3.9715	Points Count	32768	Frequency (MHz)	500.13	Nucleus	<sup>1</sup> H	Number of Transients	16
Original Points Count	32768	Temperature (degree C)	27.000	Pulse Sequence	zg30	Solvent	CHLOROFORM-D		
Sweep Width (Hz)	8250.83								

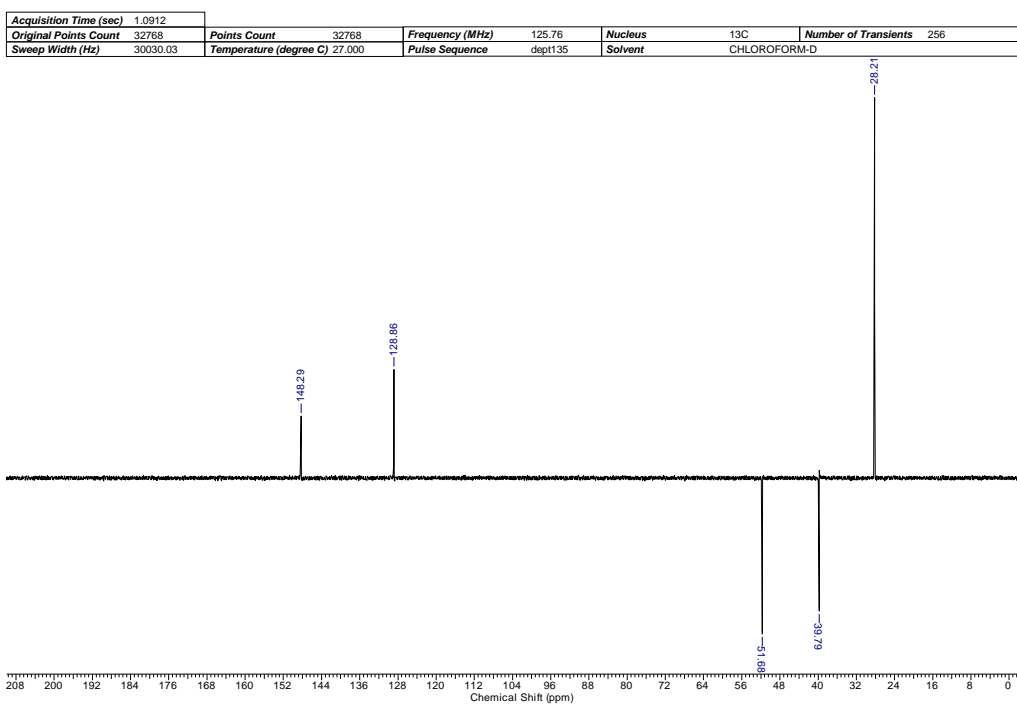


**Figura 18:** Espectro de RMN- <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **32**.

## Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$



## Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ $\{\text{DEPT-135}\}^*$



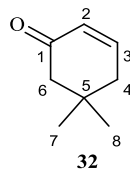
\*Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) DEPT-135 do composto **32**

.↑(CH, CH<sub>3</sub>), ↓(CH<sub>2</sub>).

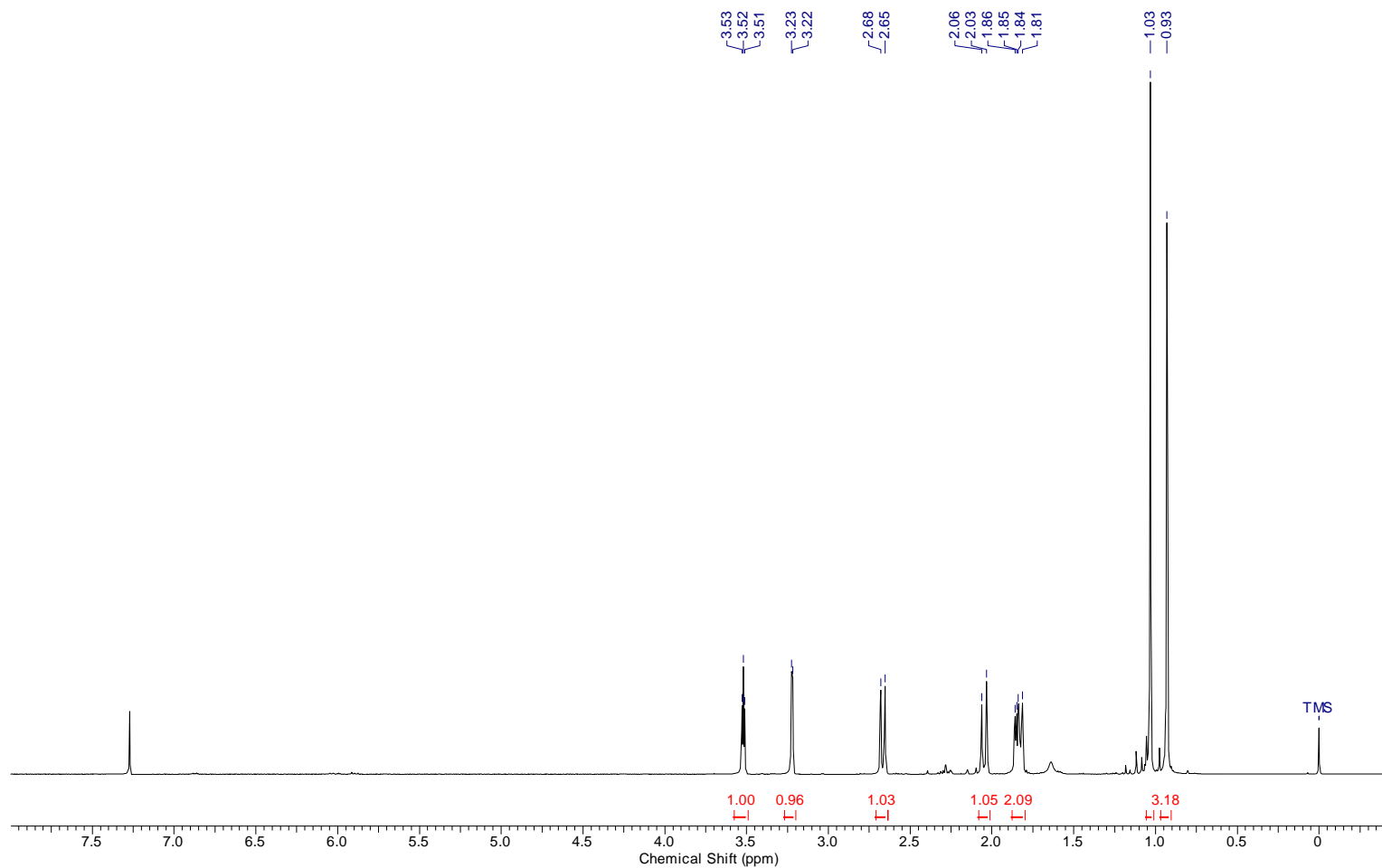
**Figura 19:** Espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **32**.

**Tabela 11.** Dados espectroscópicos do composto **32**.

<b>C</b>	<b><math>\delta</math>C (ppm)</b>	<b><math>\delta</math>H (ppm)</b>	<b>Integral Relativa</b>	<b>Multiplicidade</b>	<b>Constante de Acoplamento (Hz)</b>
1	199,7				
2	128,9	6,03	1	dt	$J_{2,3}= 10,1$ ; $J_{2,4}= 1,9$
3	148,1	6,87	1	dt	$J_{3,2}= 10,1$ ; $J_{3,4}= 4,1$
4	39,8	2,25	2	dd	$J_{4,3}= 4,1$ , $J_{4,2}=1,9$
5	33,7				
6	51,7	2,28	2	s	
7 e 8	28,2	1,06	6	s	

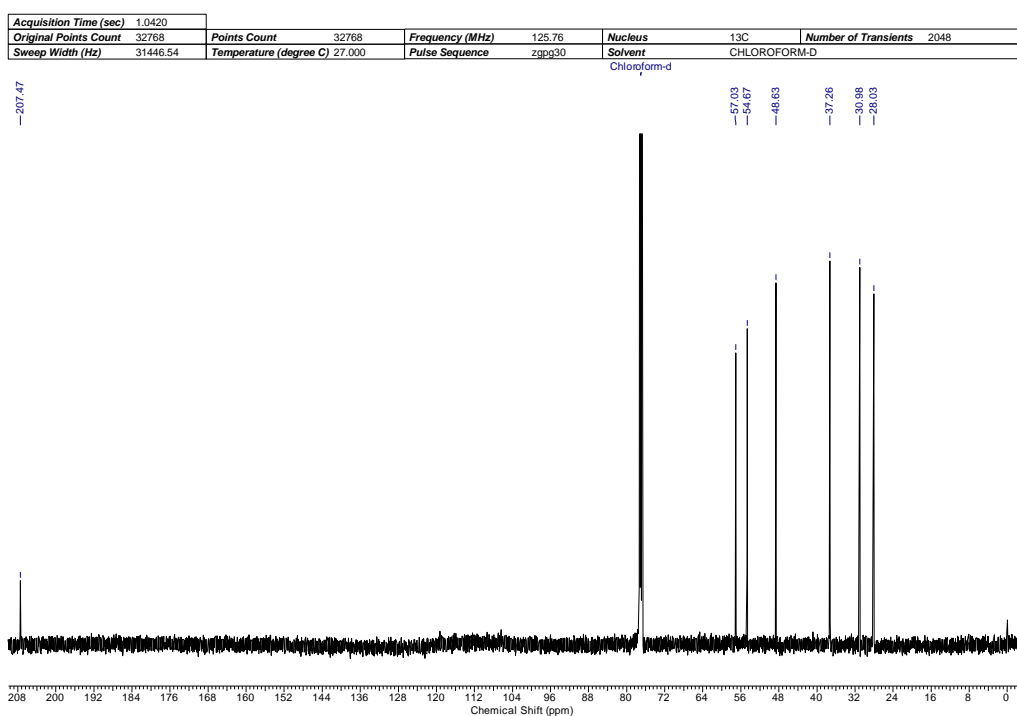


Acquisition Time (sec)	4.0501	Points Count	32768	Frequency (MHz)	500.13	Nucleus	<sup>1</sup> H	Number of Transients	16
Original Points Count	32768	Temperature (degree C)	27.000	Pulse Sequence	zg30	Solvent	CHLOROFORM-D		
Sweep Width (Hz)	8090.61								

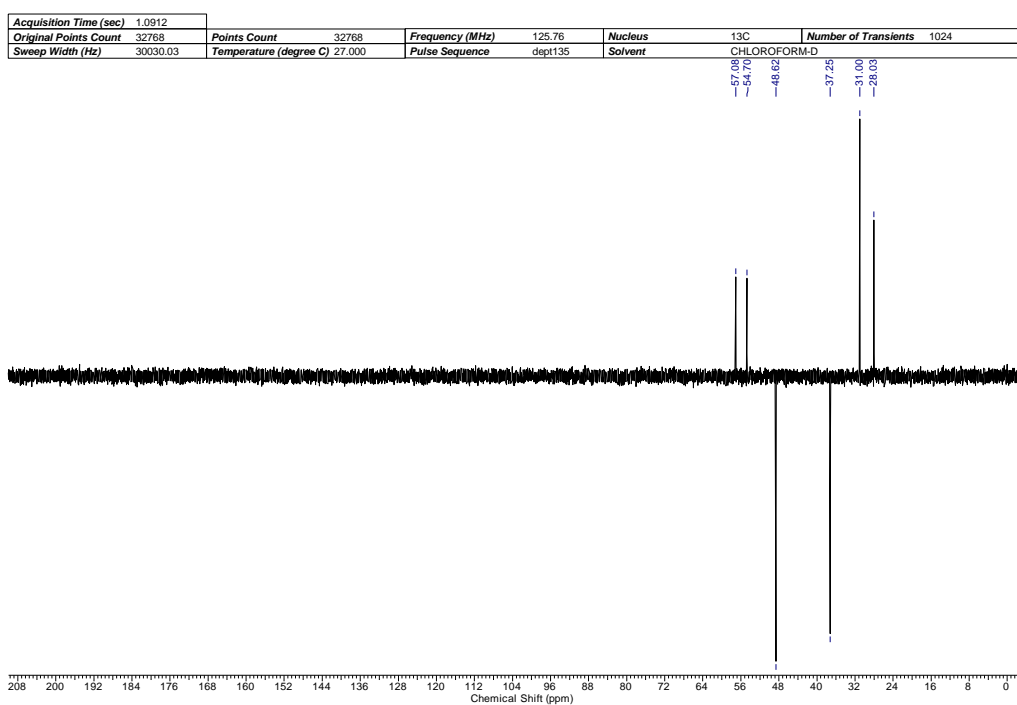


**Figura 20:** Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **33**.

## Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$



## Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ $\{\text{DEPT-135}\}^*$



\*Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) DEPT-135 do composto **33**.

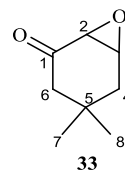
$\uparrow$ (CH,  $\text{CH}_3$ ),  $\downarrow$ ( $\text{CH}_2$ ).

**Figura 21:** Espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **33**.

**Tabela 12.** Dados espectroscópicos do composto **33**.

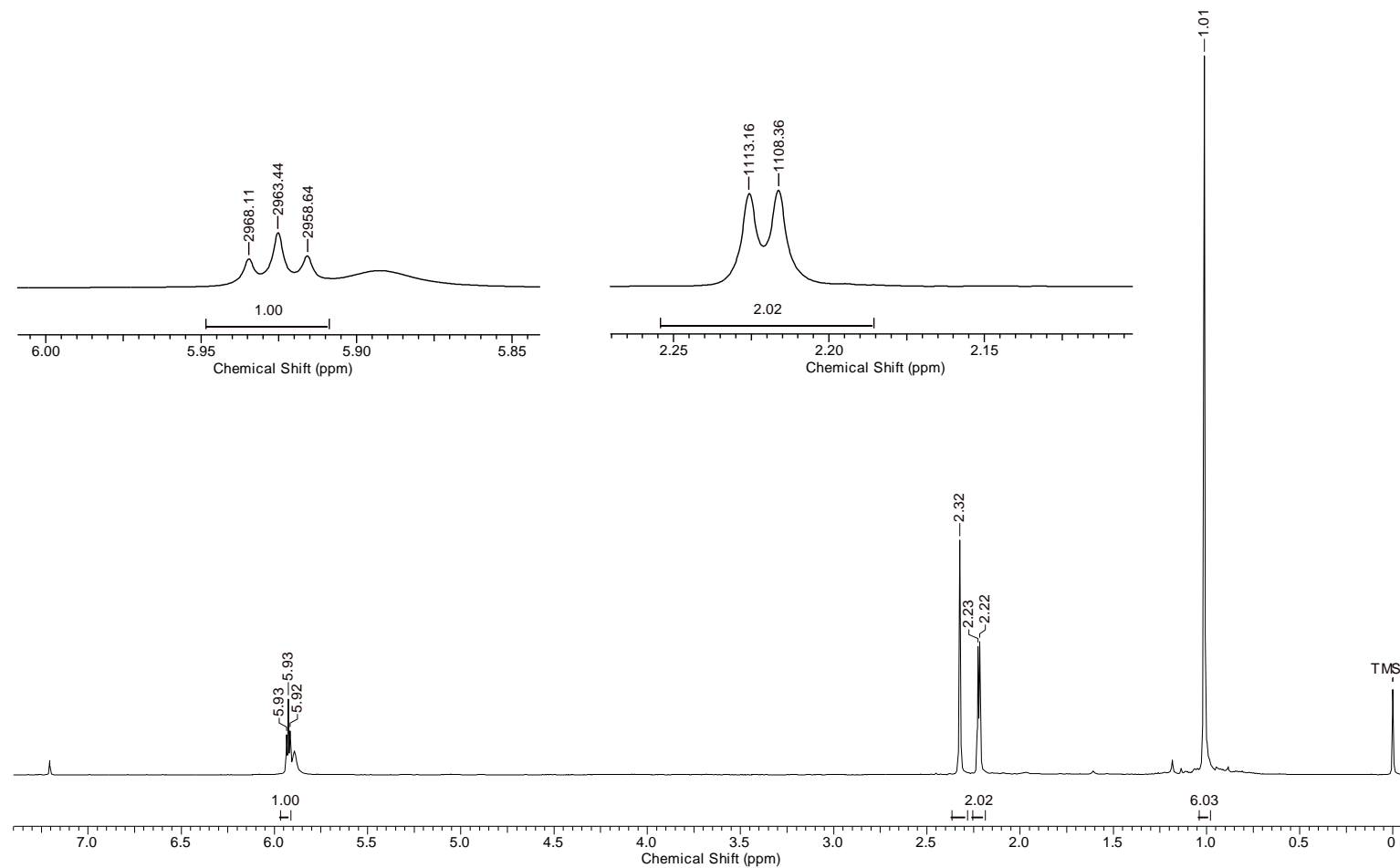
<b>C</b>	<b><math>\delta</math>C (ppm)</b>	<b><math>\delta</math>H (ppm)</b>	<b>Integral Relativa</b>	<b>Multiplicidade*</b>	<b>Constante de Acoplamento (Hz)*</b>
1	207,5				
2	57,1	3,52	1	ddd	$J_{2,4}= 4,6; J_{2,3}= 3,5; J_{2,6}= 0,8$
3	54,7	3,22	1	dt	$J_{3,2}= 3,5; J_{3,6}= 1,2; J_{3,4'}= 1,2$
4	37,4	1,84	1 H <sub>4</sub>	ddd	$J_{4,4'}= 15,4; J_{4,2}= 4,6; J_{4,6}= 2,4$
		2,05	1 H <sub>4'</sub>	ddt	$J_{4',4}= 15,4; J_{4',6}= 2,8; J_{4',8}= 1,2; J_{4',3}=1,2$
5	37,3				
6	48,7	1,82	1 H <sub>6</sub>	ddd	$J_{6,6}= 13,4; J_{6,4}= 2,8; J_{6,3}=1,2; J_{6,2}=0,8$
		2,66	1 H <sub>6'</sub>	ddt	$J_{6',6}=13,4; J_{6',4}=2,4; J_{6',8}=1,2$
7	31,0	1,03	3	s	
8	28,1	0,93	3	t	$J_{8,4}=1,2; J_{8,6}=1,2$

\*Os valores das constantes de acoplamentos foram determinados através de  $J_{res}$ .



33

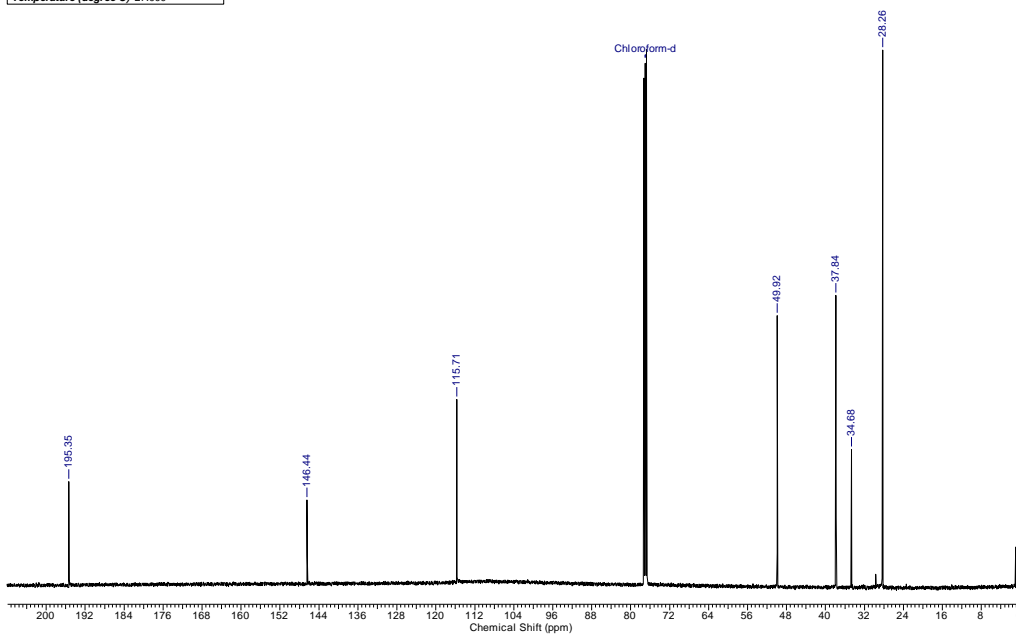
Acquisition Time (sec)	3.8535	Comment	Imported from UXMNR.	Frequency (MHz)	500.13
Nucleus	<sup>1</sup> H	Number of Transients	16	Original Points Count	32768
Pulse Sequence	zg30	Solvent	CHLOROFORM-D	Points Count	65536
Temperature (degree C)	27.000			Sweep Width (Hz)	8503.40



**Figura 22:** Espectro de RMN- <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **51a**.

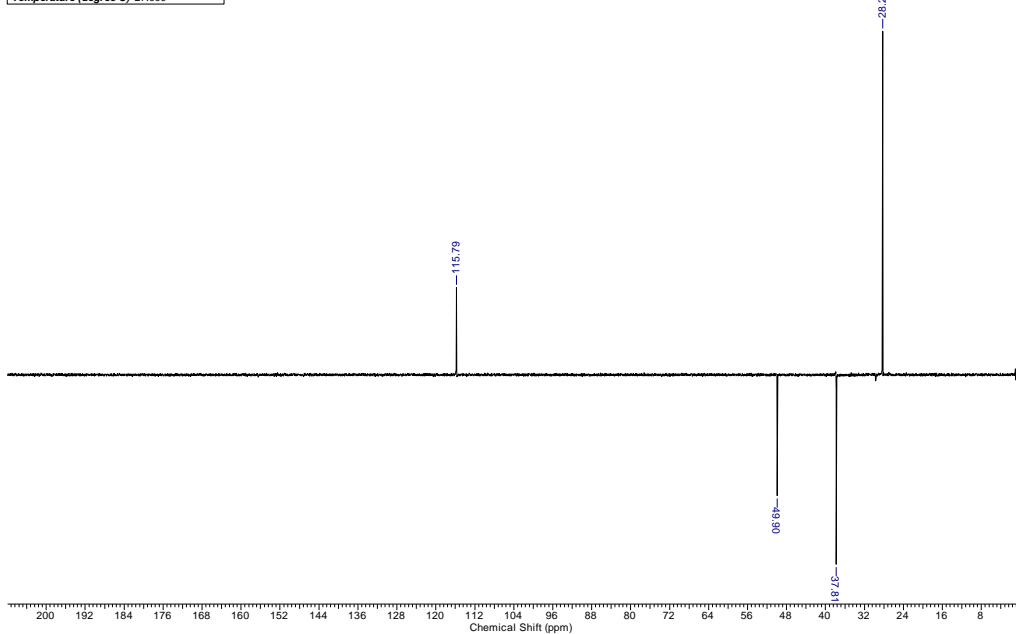
## Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$

Acquisition Time (sec)	1.0420	Comment	Imported from UJXNMR.	Frequency (MHz)	125.76
Nucleus	$^{13}\text{C}$	Number of Transients	5120	Original Points Count	32768
Pulse Sequence	zpgg30	Solvent	CHLOROFORM-D	Points Count	32768
Temperature (degree C)	27.000			Sweep Width (Hz)	31446.54



## Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ $\{\text{DEPT-135}\}$ \*

Acquisition Time (sec)	1.0420	Comment	Imported from UJXNMR.	Frequency (MHz)	125.76
Nucleus	$^{13}\text{C}$	Number of Transients	3072	Original Points Count	32768
Pulse Sequence	dept135	Solvent	CHLOROFORM-D	Points Count	32768
Temperature (degree C)	27.000			Sweep Width (Hz)	31446.54



\*Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) DEPT-135 do composto **51a**.

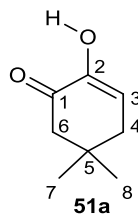
↑(CH, CH<sub>3</sub>), ↓(CH<sub>2</sub>).

**Figura 23:** Espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **51a**.

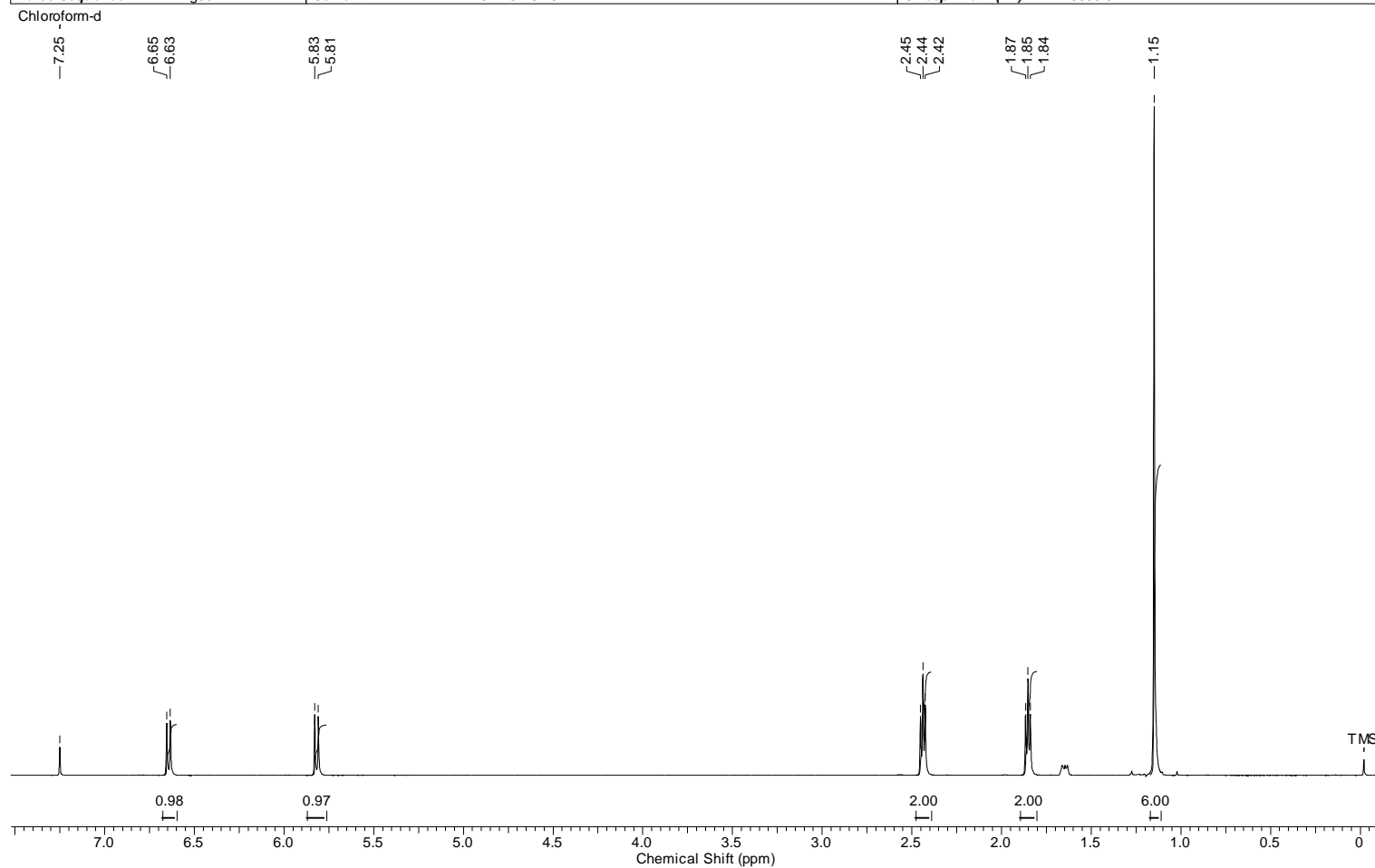


**Tabela 13.** Dados espectroscópicos do composto **51a**.

<b>C</b>	<b><math>\delta</math>C (ppm)</b>	<b><math>\delta</math>H (ppm)</b>	<b>Integral Relativa</b>	<b>Multiplicidade</b>	<b>Constante de Acoplamento (Hz)</b>
1	195,4				
2	146,5				
3	115,7	5,93	1	t	$J_{3,4} = 4,8$
4	37,9	2,23	2	d	$J_{4,3} = 4,8$
5	34,7				
6	49,9	2,32	2	s	
7 e 8	28,3	1,01	6	s	



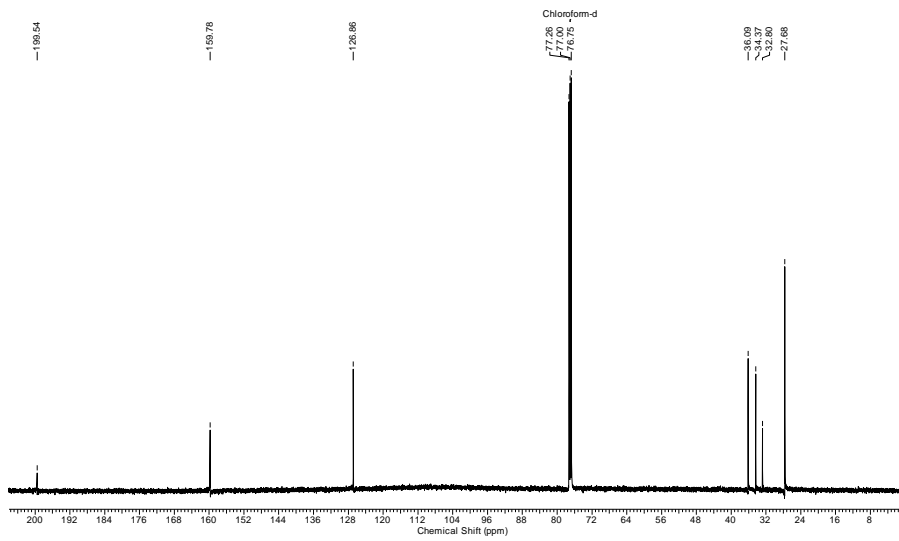
Acquisition Time (sec)	4.9152	Frequency (MHz)	500.13		
Nucleus	1H	Number of Transients	16	Original Points Count	32768
Pulse Sequence	zg30	Solvent	CHLOROFORM-D	Points Count	32768
				Sweep Width (Hz)	6666.67



**Figura 24:** Espectro de RMN-  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **52**.

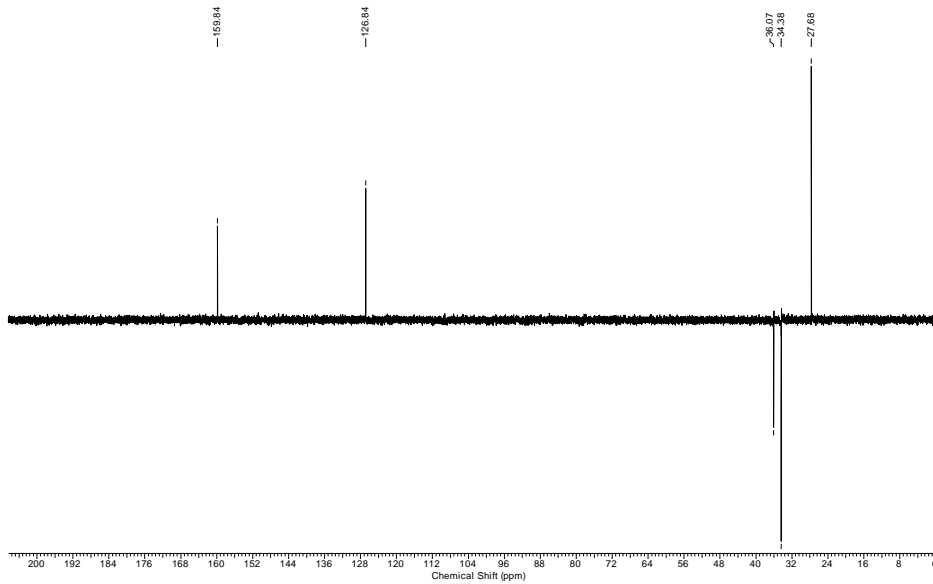
## Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$

Acquisition Time (sec)	1.0420	Comment	$^{13}\text{C}$ (BB)	Temperature (degree C)	26.000	Frequency (MHz)	125.76
Nucleus	$^{13}\text{C}$	Number of Transients	3072	Original Points Count	32768	Points Count	32768
Pulse Sequence	zgpg30	Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)			31446.54



## Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ $\{\text{DEPT-135}\}^*$

Acquisition Time (sec)	1.0420	Comment	Dept135	Temperature (degree C)	24.900	Frequency (MHz)	125.76
Nucleus	$^{13}\text{C}$	Number of Transients	1536	Original Points Count	32768	Points Count	32768
Pulse Sequence	dept135	Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)			31446.54



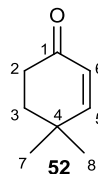
\*Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) DEPT-135 do composto **52**.

$\uparrow$ (CH,  $\text{CH}_3$ ),  $\downarrow$ ( $\text{CH}_2$ ).

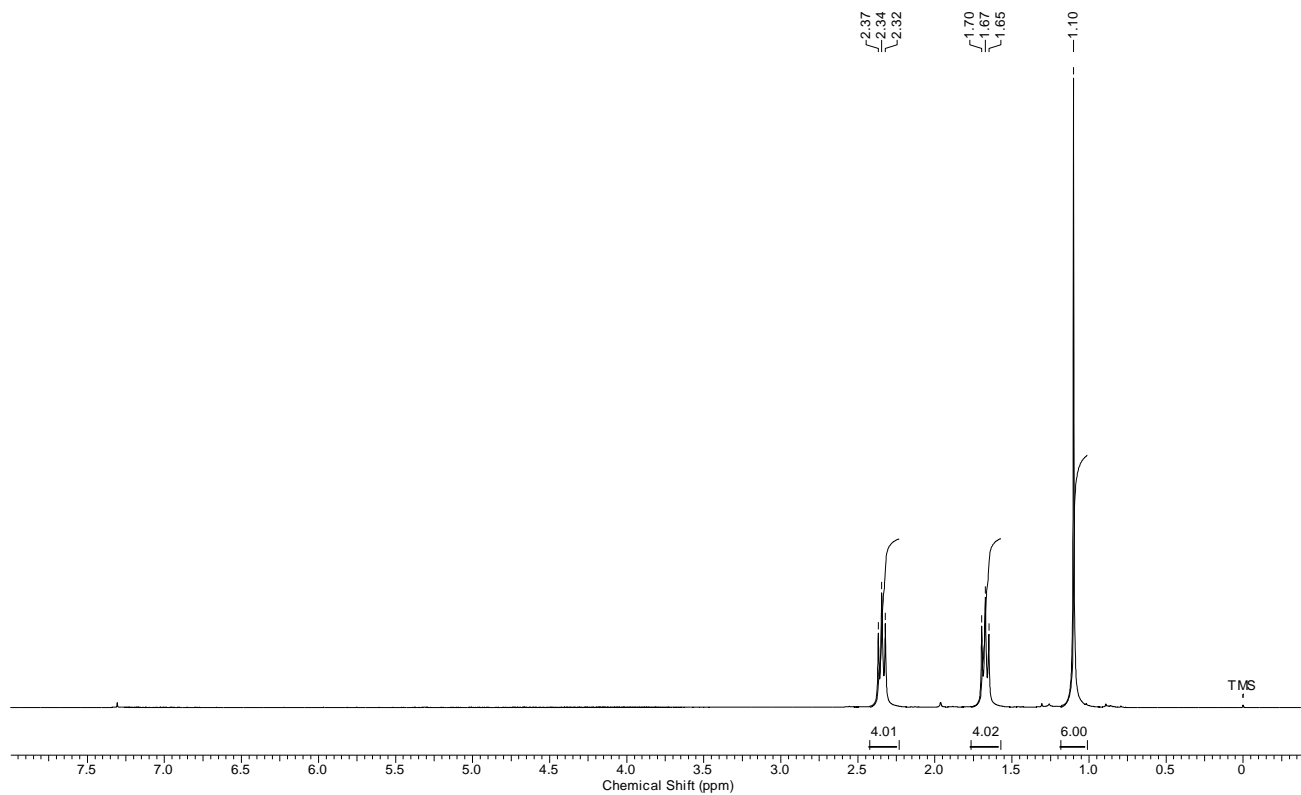
**Figura 25:** Espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **52**.

**Tabela 14.** Dados espectroscópicos do composto **52**.

<b>C</b>	<b><math>\delta C</math> (ppm)</b>	<b><math>\delta H</math> (ppm)</b>	<b>Integral Relativa</b>	<b>Multiplicidade</b>	<b>Constante de Acoplamento (Hz)</b>
1	199,5				
2	34,4	2,44	2	t	$J_{2,3} = 6,8$
3	36,1	1,85	2	t	$J_{3,2} = 6,8$
4	32,8				
5	159,8	6,64	1	d	$J_{5,6} = 10,2$
6	126,9	5,82	1	d	$J_{6,5} = 10,2$
7 e 8	27,7	1,15	6	s	



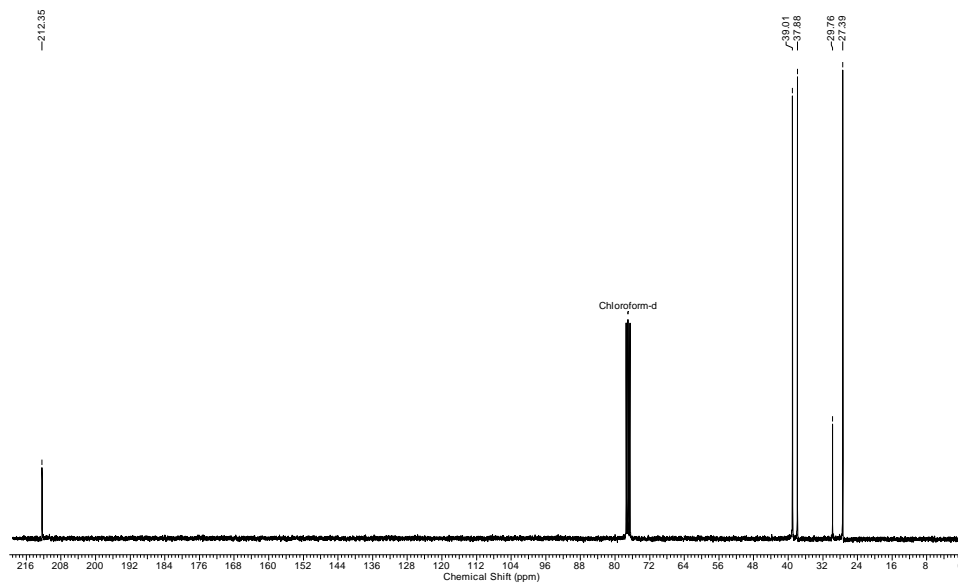
Acquisition Time (sec)	6.4094	Temperature (degree C)	27.000	Frequency (MHz)	300.13
Nucleus	<sup>1</sup> H	Number of Transients	16	Original Points Count	32768
Pulse Sequence	zg30	Solvent	CHLOROFORM-D	Points Count	32768
				Sweep Width (Hz)	5112.47



**Figura 26:** Espectro de RMN- <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **53**.

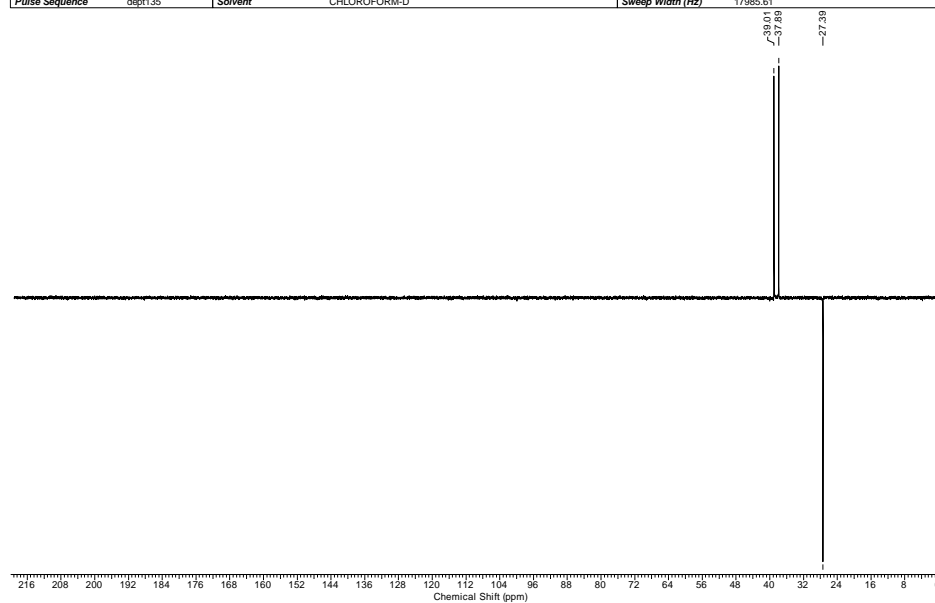
## Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$

Acquisition Time (sec)	1.8219	Comment	$^{13}\text{C}$ 1h06min	Temperature (degree C)	27.000	Frequency (MHz)	75.47
Nucleus	$^{13}\text{C}$	Number of Transients	1024	Original Points Count	32768	Points Count	32768
Pulse Sequence	zgpg30	Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	17985.61		



## Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ $\{\text{DEPT-135}\}^*$

Acquisition Time (sec)	1.8219	Comment	dept135 34min	Temperature (degree C)	27.000	Frequency (MHz)	75.47
Nucleus	$^{13}\text{C}$	Number of Transients	512	Original Points Count	32768	Points Count	32768
Pulse Sequence	dept135	Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	17985.61		



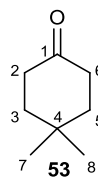
\*Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) DEPT-135 do composto **53**.

↓(CH, CH<sub>3</sub>), ↑(CH<sub>2</sub>).

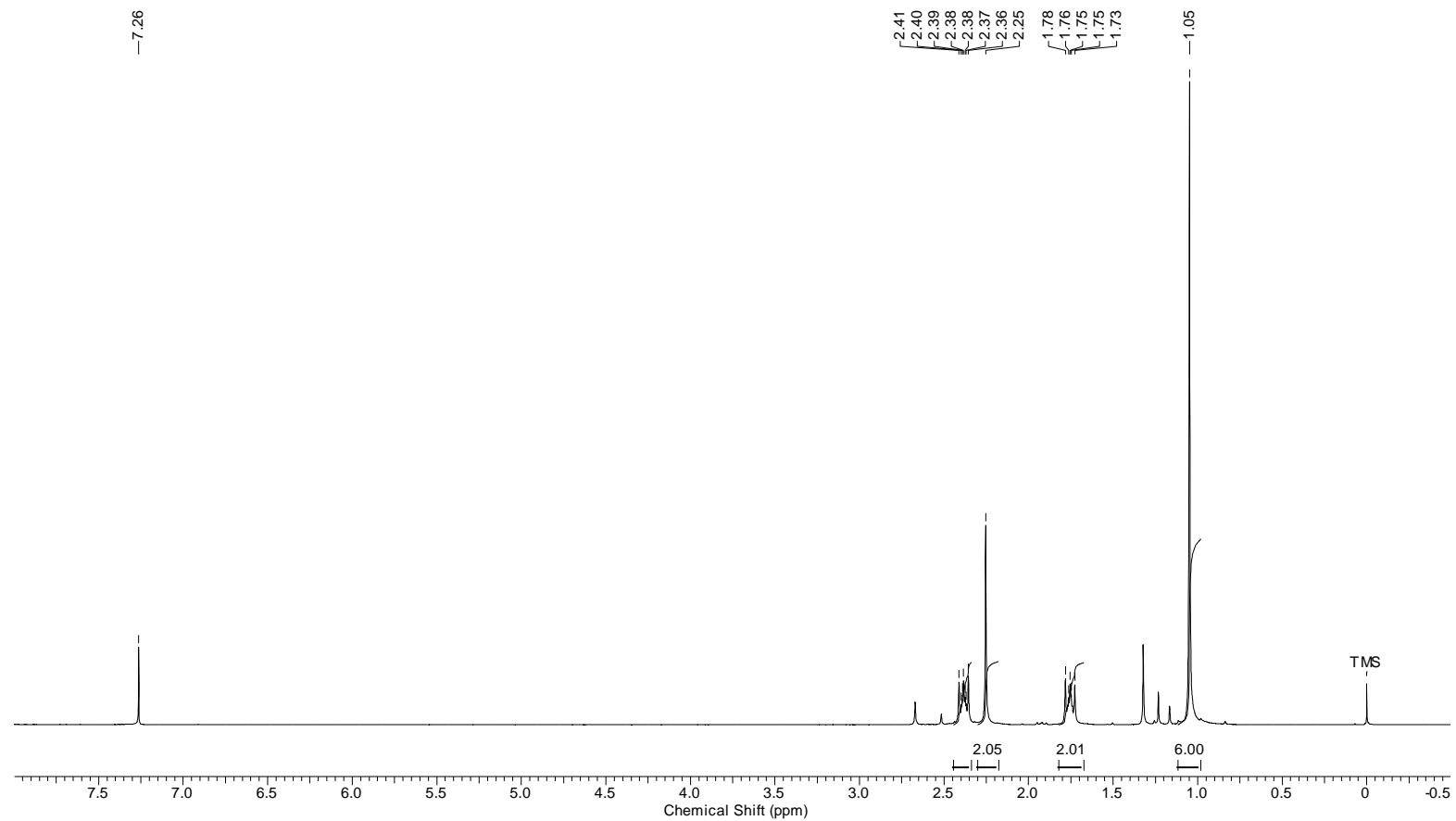
**Figura 27:** Espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **53**.

**Tabela 15.** Dados espectroscópicos do composto **53**.

<b>C</b>	<b><math>\delta C</math> (ppm)</b>	<b><math>\delta H</math> (ppm)</b>	<b>Integral Relativa</b>	<b>Multiplicidade</b>	<b>Constante de Acoplamento (Hz)</b>
1	212,4				
2 e 6	37,9	2,34	4	t	$J_{2,3} = J_{6,5} = 7,1$
3 e 5	39,0	1,67	4	t	$J_{3,2} = J_{5,6} = 7,1$
4	29,8				
7 e 8	27,4	1,10	6	s	



Acquisition Time (sec)	6.4094	Temperature (degree C)	27.000	Frequency (MHz)	300.13		
Nucleus	1H	Number of Transients	16	Original Points Count	32768	Points Count	32768
Pulse Sequence	zg30	Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	5112.47		

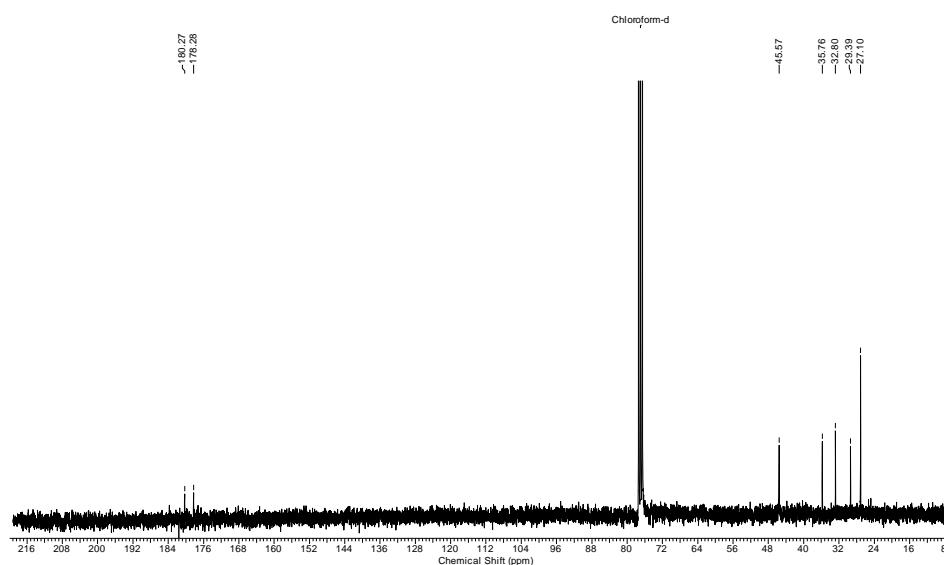


**Figura 28:** Espectro de RMN-  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **54**.



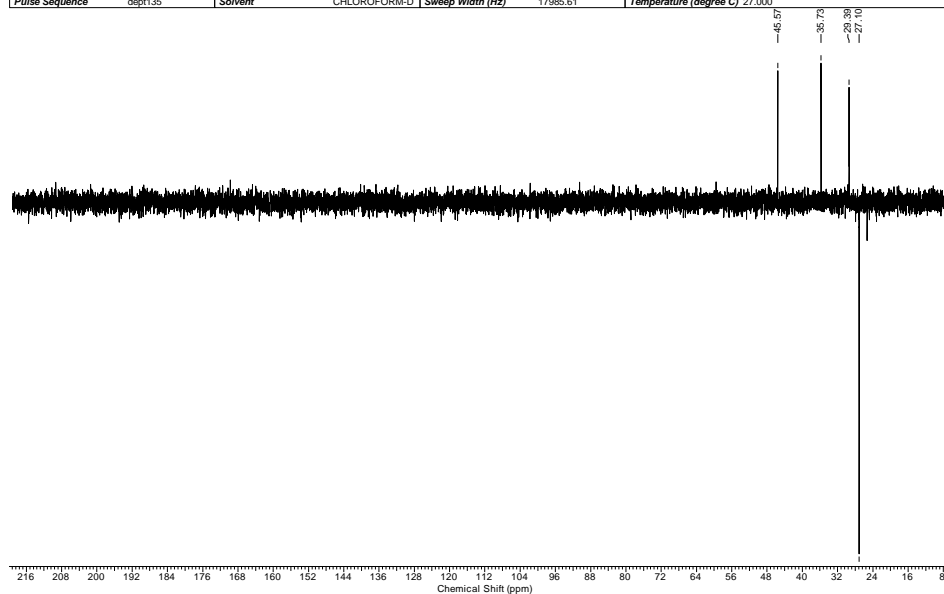
## Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$

Acquisition Time (sec)	1.8219	Comment	$^{13}\text{C}$ th06min	Temperature (degree C)	27.000	Frequency (MHz)	75.47
Nucleus	$^{13}\text{C}$	Number of Transients	1024	Original Points Count	32768	Points Count	32768
Pulse Sequence	zgpg30	Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	17985.61		



## Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ $\{\text{DEPT-135}\}^*$

Acquisition Time (sec)	1.8219	Comment	dept135 34min	Frequency (MHz)	75.47		
Nucleus	$^{13}\text{C}$	Number of Transients	512	Original Points Count	32768	Points Count	32768
Pulse Sequence	dept135	Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	17985.61	Temperature (degree C)	27.000



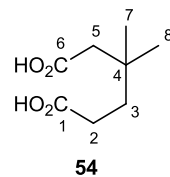
\*Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) DEPT-135 do composto **54**.

$\downarrow$ (CH, CH<sub>3</sub>),  $\uparrow$ (CH<sub>2</sub>).

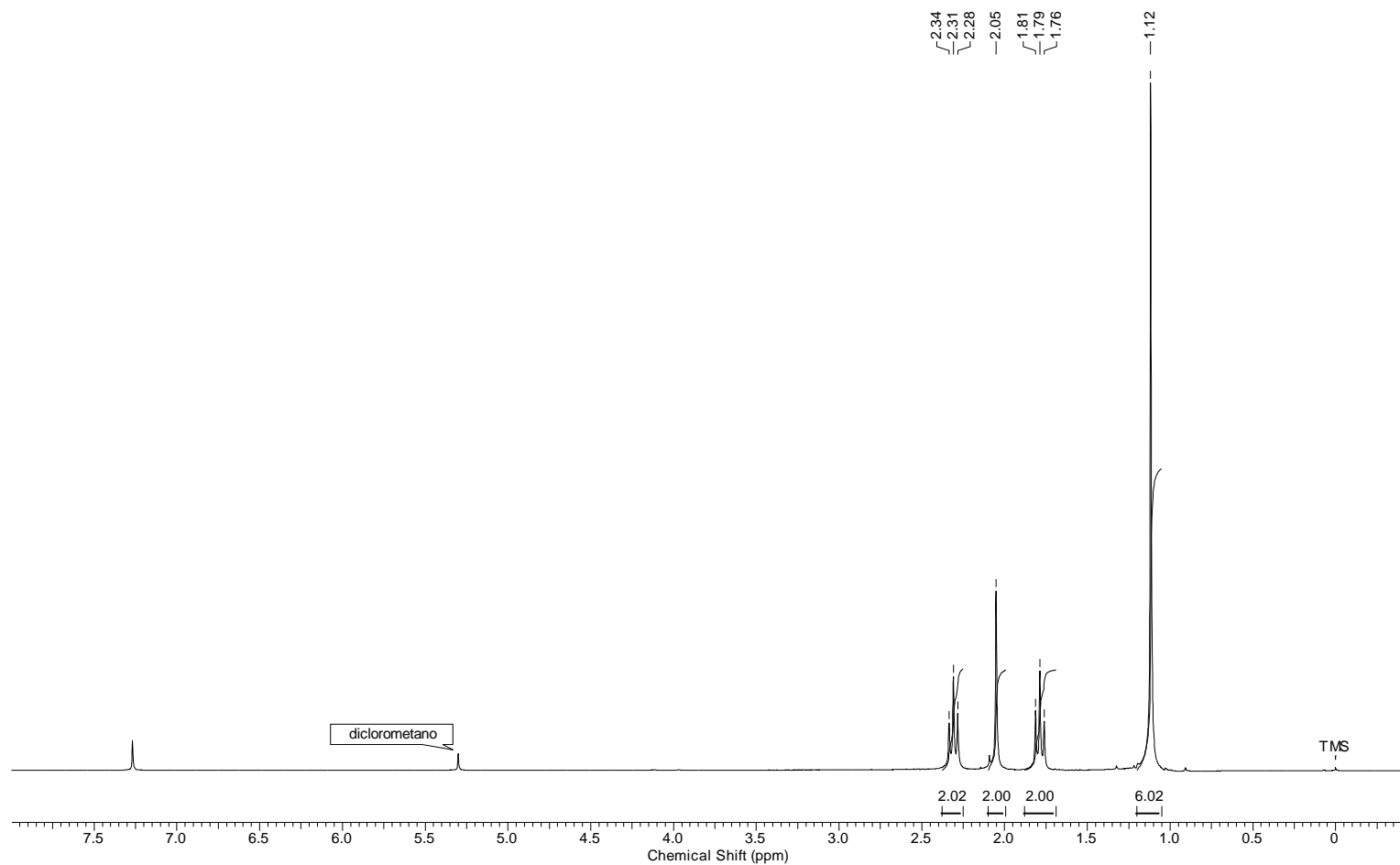
**Figura 29:** Espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **54**.

**Tabela 16.** Dados espectroscópicos do composto **54**.

<b>C</b>	<b><math>\delta</math>C (ppm)</b>	<b><math>\delta</math>H (ppm)</b>	<b>Integral Relativa</b>	<b>Multiplicidade</b>
1	180,3			
2	35,7	1,75	2	m
3	29,4	2,38	2	m
4	32,8			
5	45,6	2,25	2	s
6	178,3			
7 e 8	27,1	1,05	6	s



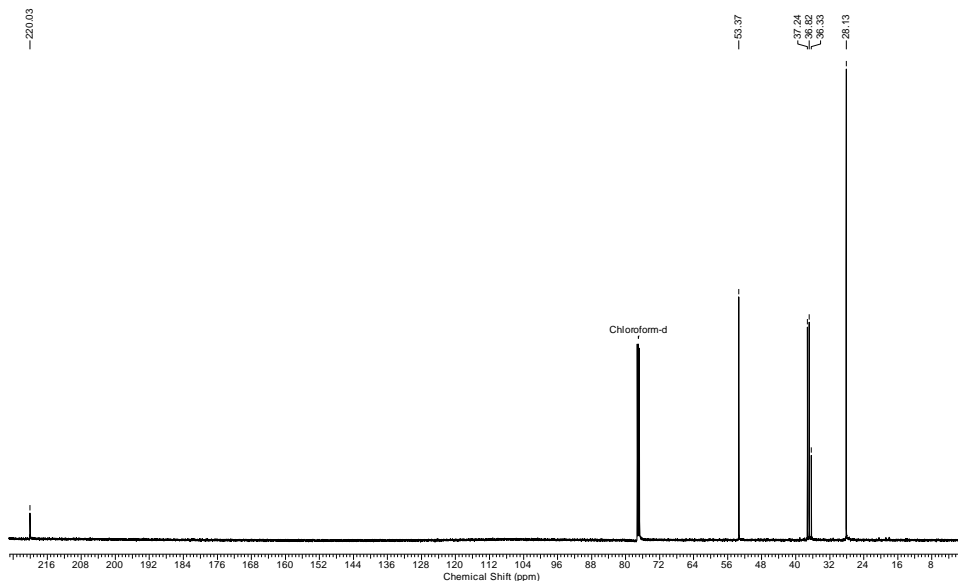
Acquisition Time (sec)	6.4094	Temperature (degree C)	27.000	Frequency (MHz)	300.13
Nucleus	<sup>1</sup> H	Number of Transients	16	Original Points Count	32768
Pulse Sequence	zg30	Solvent	CHLOROFORM-D	Points Count	32768
				Sweep Width (Hz)	5112.47



**Figura 30:** Espectro de RMN- <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **55**.

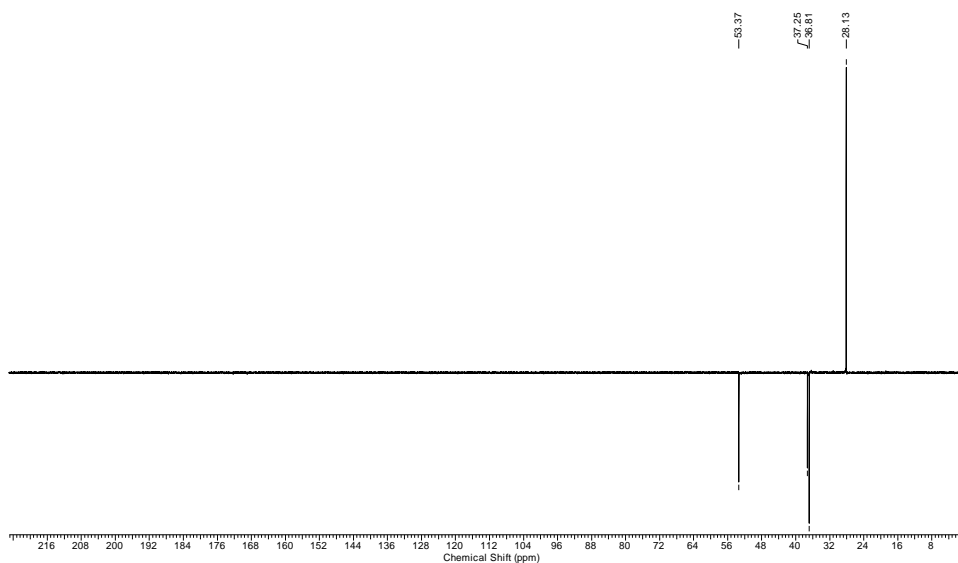
### Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$

Acquisition Time (sec)	1.0420	Comment	13C (BB)	Temperature (degree C)	24.500	Frequency (MHz)	125.76
Nucleus	$^{13}\text{C}$	Number of Transients	3072	Original Points Count	32768	Points Count	32768
Pulse Sequence	zpg30	Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)			31446.54



### Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ $\{\text{DEPT-135}\}$ \*

Acquisition Time (sec)	1.0420	Comment	Dept135	Temperature (degree C)	23.800	Frequency (MHz)	125.76
Nucleus	$^{13}\text{C}$	Number of Transients	1536	Original Points Count	32768	Points Count	32768
Pulse Sequence	dept135	Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)			31446.54



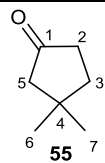
\*Espectro de RMN $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) DEPT-135 do composto **55**.

$\uparrow$ (CH, CH<sub>3</sub>),  $\downarrow$ (CH<sub>2</sub>).

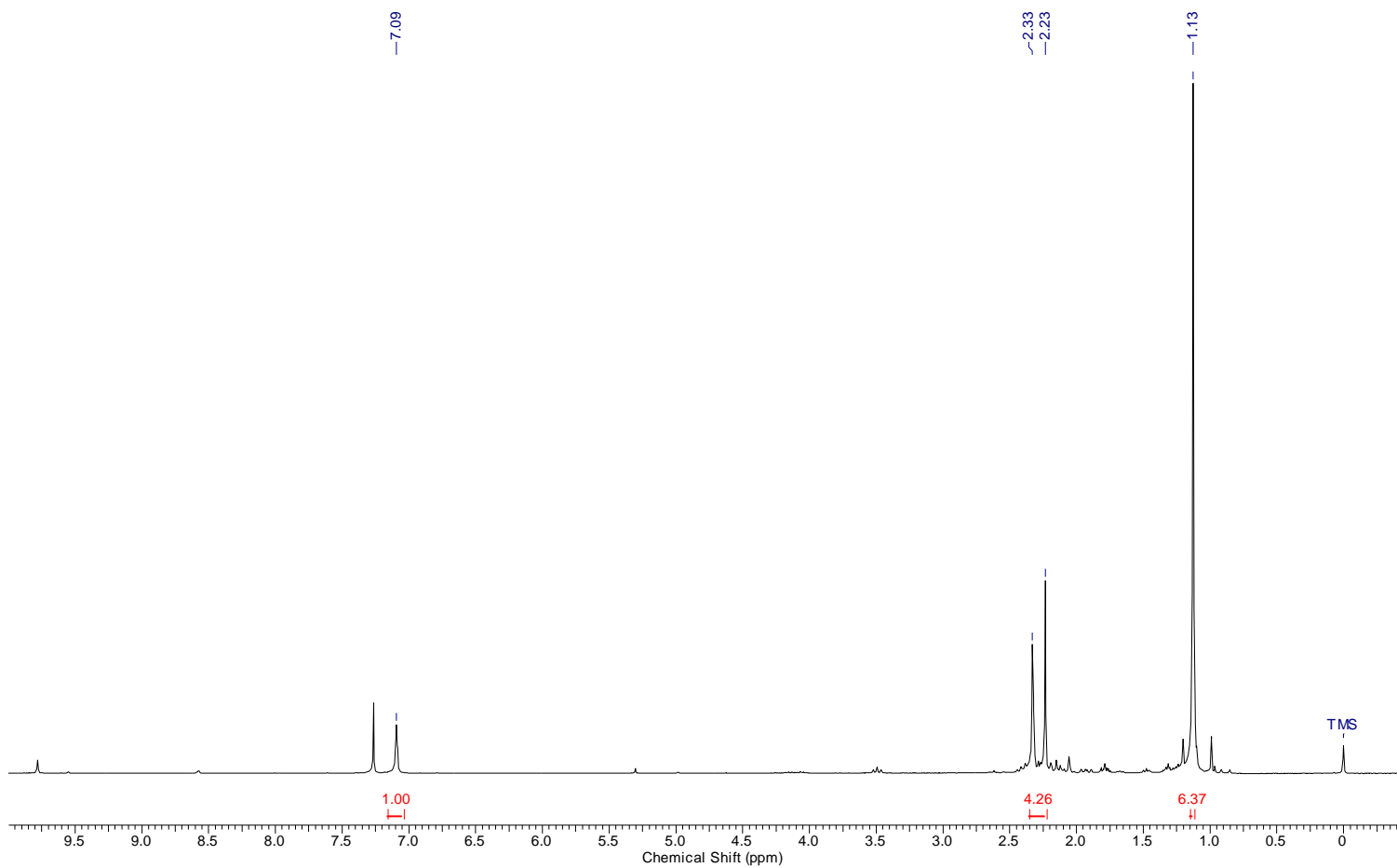
**Figura 31:** Espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **55**.

**Tabela 17.** Dados espectroscópicos do composto **55**.

<b>C</b>	<b><math>\delta C</math> (ppm)</b>	<b><math>\delta H</math> (ppm)</b>	<b>Integral Relativa</b>	<b>Multiplicidade</b>	<b>Constante de Acoplamento (Hz)</b>
1	220,0				
2	37,2	2,31	2	t	$J_{2,3} = 7,8$
3	36,8	1,79	2	t	$J_{3,2} = 7,8$
4	36,3				
5	53,4	2,05	2	s	
6 e 7	28,1	1,12	6	s	



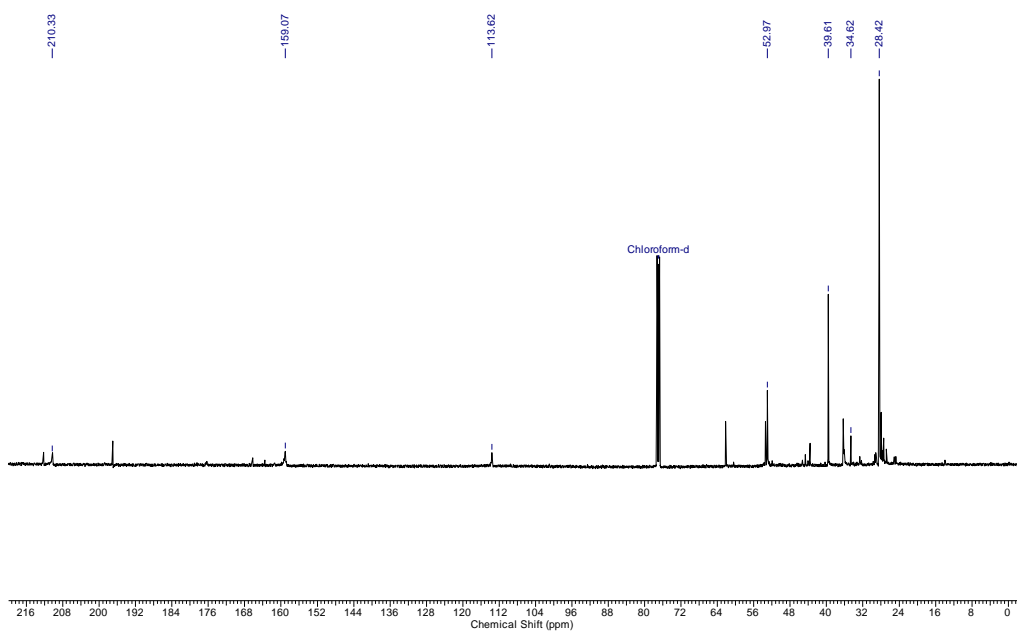
Acquisition Time (sec)	6.4094	Nucleus	1H	Number of Transients	128	Original Points Count	32768	Points Count	32768
Frequency (MHz)	300.13	Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	5112.47	Temperature (degree C)	27.000		
Pulse Sequence	zg30								



**Figura 32:** Espectro de RMN- <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **34b**.

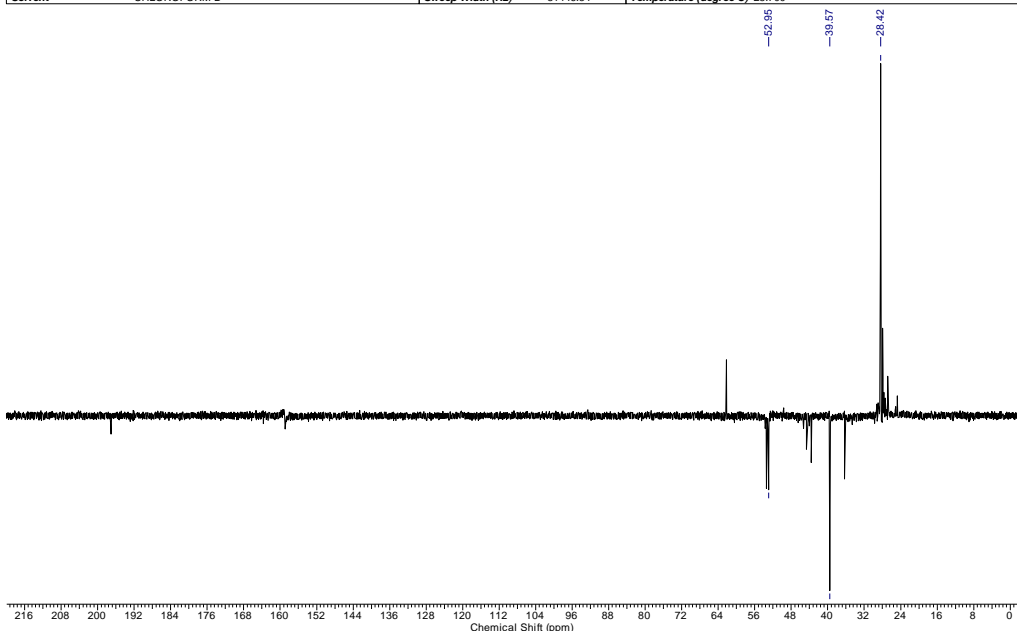
## Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$

Acquisition Time (sec)	1.0420	Comment	13C (BB)	Frequency (MHz)	125.76	Nucleus	$^{13}\text{C}$
File Name	C:\Documents and Settings\user\Desktop\mpbcaa_002001r			Points Count	32768	Pulse Sequence	zgpg30
Number of Transients	3072	Original Points Count	32768	Sweep Width (Hz)	31446.54	Temperature (degree C)	24.300
Solvent	CHLOROFORM-D						



## Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ $\{\text{DEPT-135}\}^*$

Acquisition Time (sec)	1.0420	Comment	Dept135	Frequency (MHz)	125.76	Nucleus	$^{13}\text{C}$
File Name	C:\Documents and Settings\user\Desktop\mpbcaa_003001r			Points Count	32768	Pulse Sequence	dept135
Number of Transients	1536	Original Points Count	32768	Sweep Width (Hz)	31446.54	Temperature (degree C)	23.700
Solvent	CHLOROFORM-D						



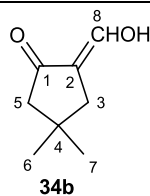
\*Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) DEPT-135 do composto **34b**.

↑(CH, CH<sub>3</sub>), ↓(CH<sub>2</sub>).

**Figura 33:** Espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **34b**.

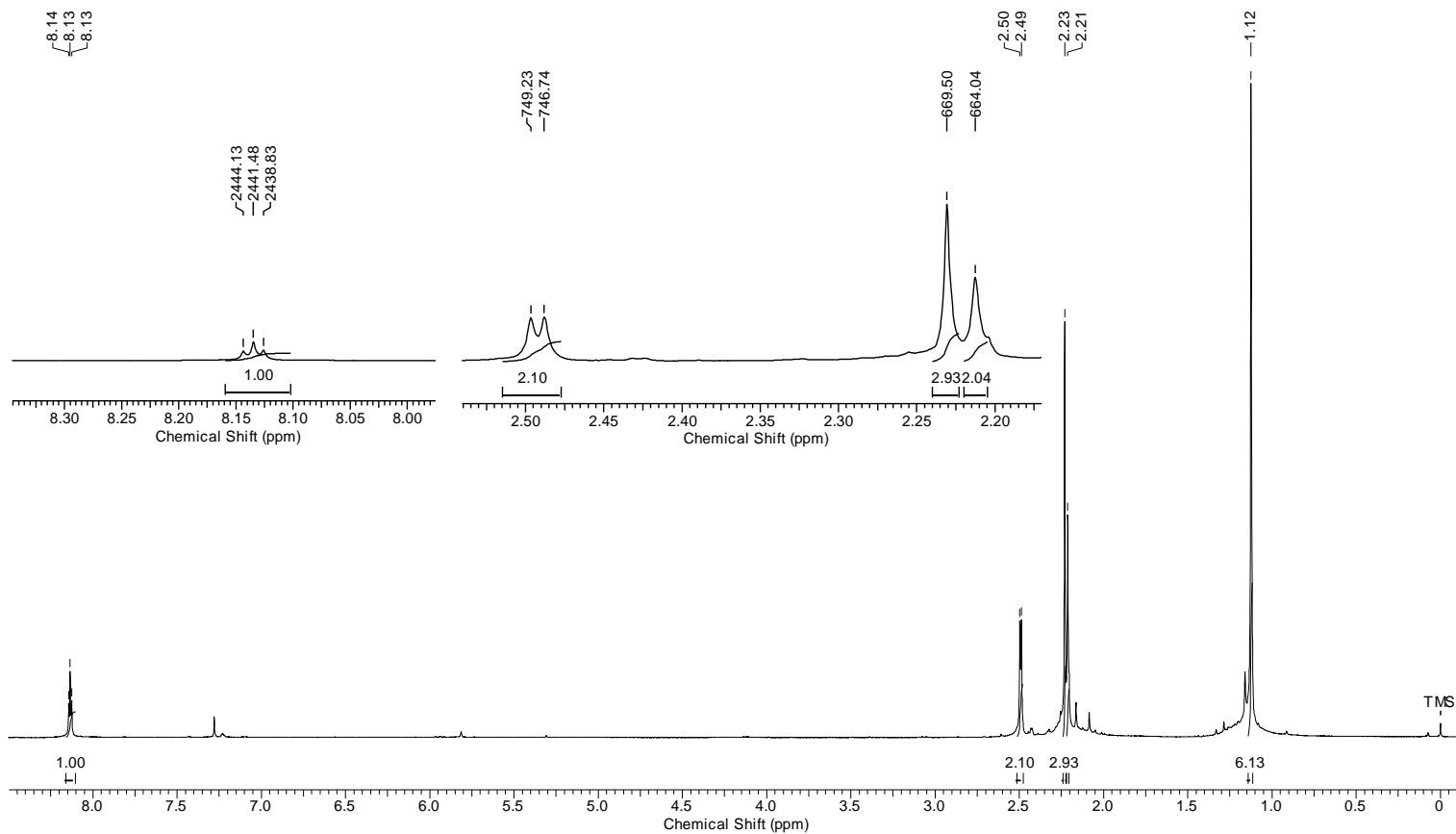
**Tabela 18.** Dados espectroscópicos do composto **34b**.

<b>C</b>	<b><math>\delta\text{C}</math> (ppm)</b>	<b><math>\delta\text{H}</math> (ppm)</b>	<b>Integral Relativa</b>	<b>Multiplicidade</b>	<b>Constante de Acoplamento (Hz)</b>
1	210,3				
2	113,6				
3	39,6	2,33	2	d	$J_{3,8} = 1,5$
4	34,6				
5	52,9	2,23	2	s	
6 e 7	28,4	1,13	6	s	
8	159,1	7,10	1	t	$J_{8,3} = 1,5$





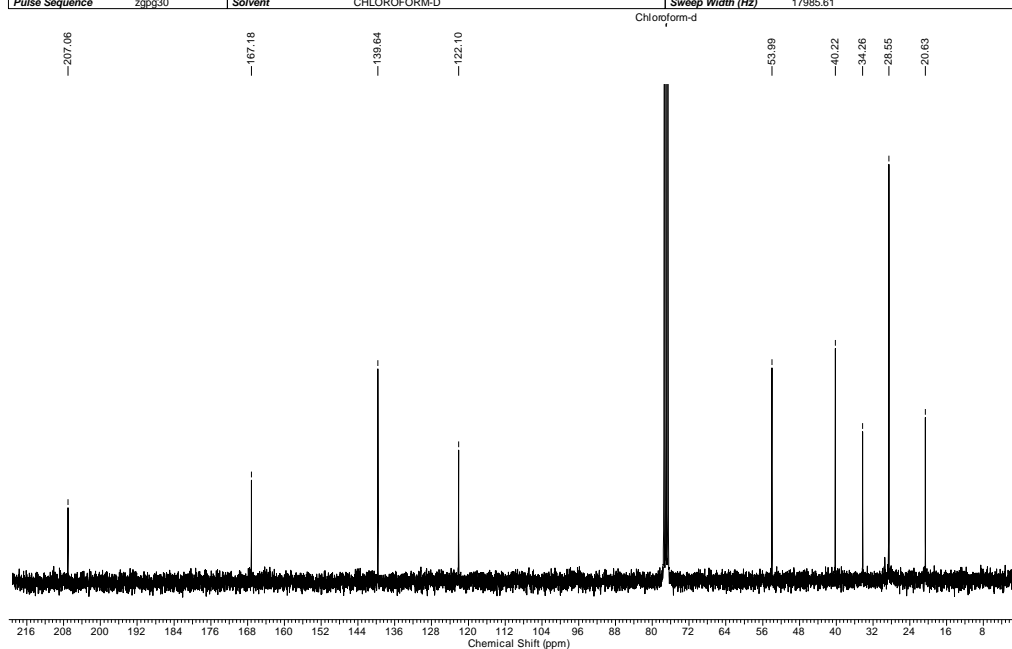
Acquisition Time (sec)	6.4094	Temperature (degree C)	27.000	Frequency (MHz)	300.13
Nucleus	<sup>1</sup> H	Number of Transients	16	Original Points Count	32768
Pulse Sequence	zg30	Solvent	CHLOROFORM-D	Points Count	32768
				Sweep Width (Hz)	5112.47



**Figura 34:** Espectro de RMN- <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **56**.

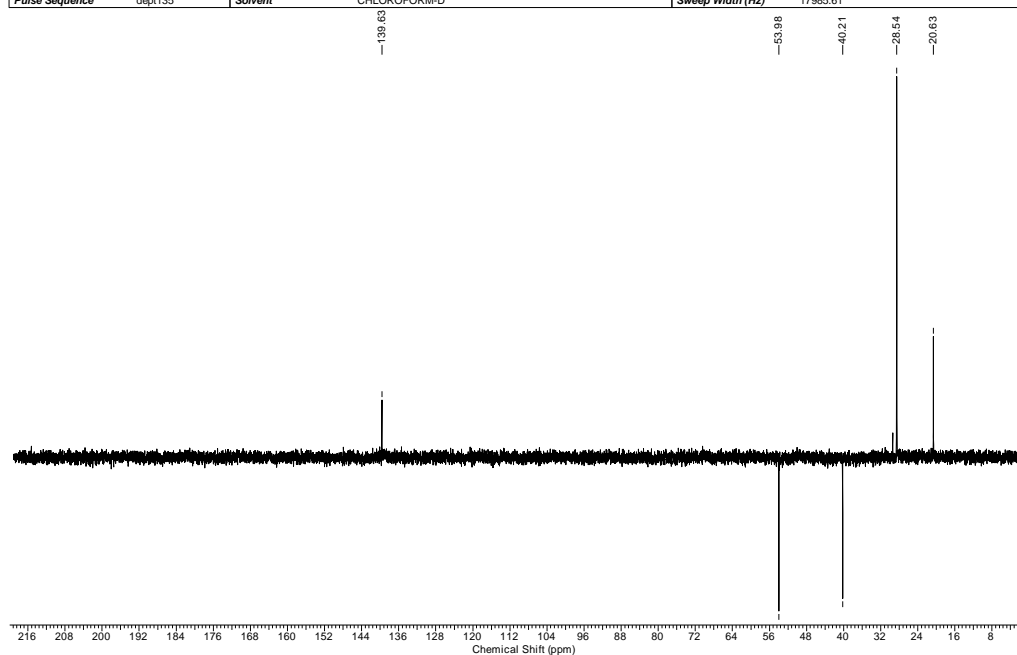
## Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$

Acquisition Time (sec)	1.8219	Comment	$^{13}\text{C}$ 1h06min	Temperature (degree C)	27.000	Frequency (MHz)	75.47
Nucleus	$^{13}\text{C}$	Number of Transients	1024	Original Points Count	32768	Points Count	32768
Pulse Sequence	zgpg30	Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)			17985.61



## Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ $\{\text{DEPT-135}\}^*$

Acquisition Time (sec)	1.8219	Comment	dept135 34min	Temperature (degree C)	27.000	Frequency (MHz)	75.47
Nucleus	$^{13}\text{C}$	Number of Transients	512	Original Points Count	32768	Points Count	32768
Pulse Sequence	dept135	Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)			17985.61



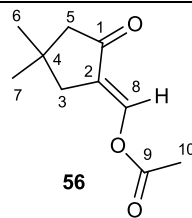
\*Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) DEPT-135 do composto **56**.

↑(CH, CH<sub>3</sub>), ↓(CH<sub>2</sub>).

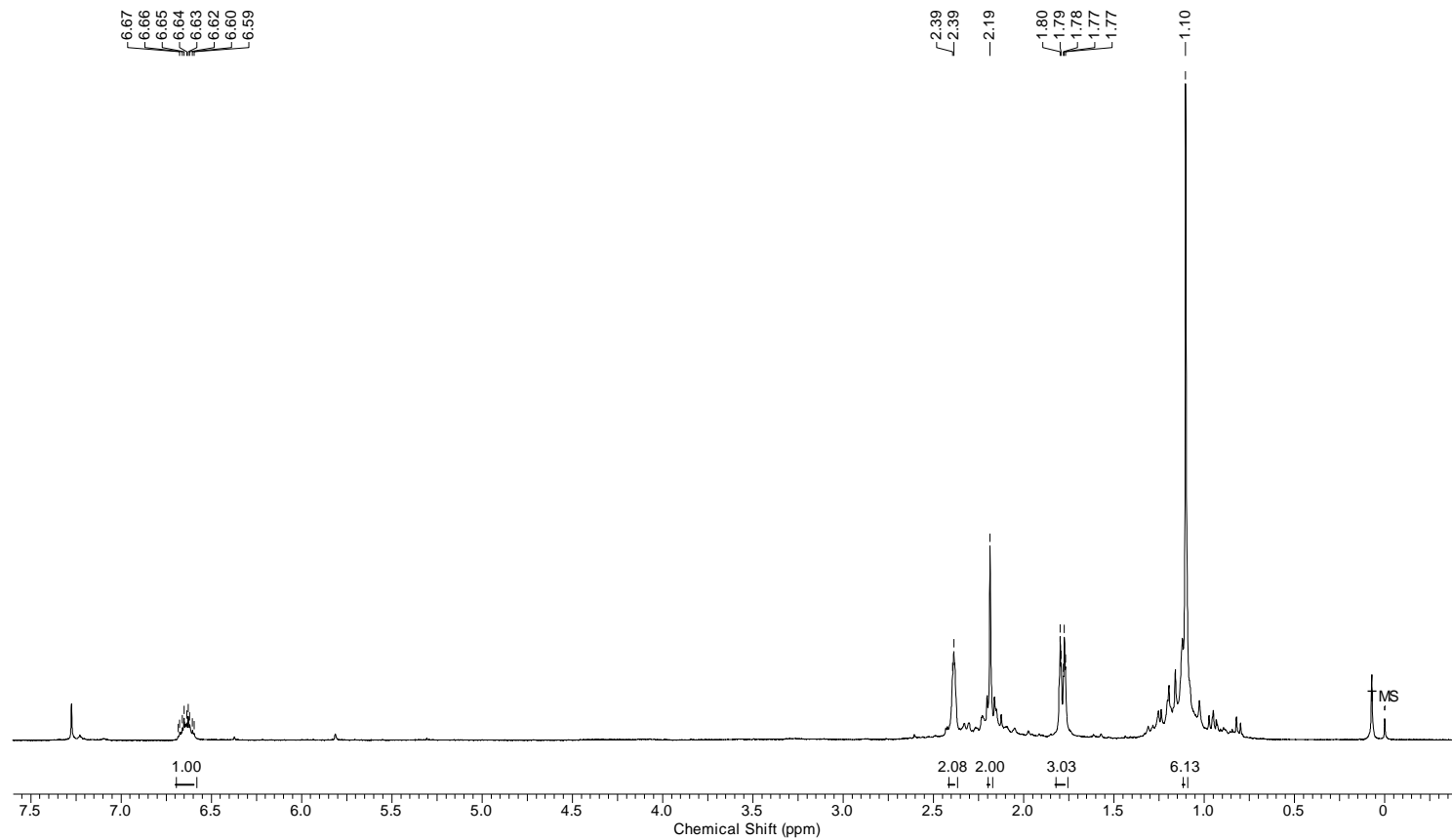
**Figura 35:** Espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **56**.

**Tabela 19.** Dados espectroscópicos do composto **56**.

C	$\delta C$ (ppm)	$\delta H$ (ppm)	Integral Relativa	Multiplicidade	Constante de Acoplamento (Hz)
1	207,1				
2	122,1				
3	40,2	2,50	2	d	$J_{3,8} = 2,6$
4	34,3				
5	53,9	2,21	2	s	
6 e 7	28,6	1,12	6	s	
8	139,6	8,13	1	t	$J_{8,3} = 2,6$
9	167,2				
10	20,6	2,23	3	s	

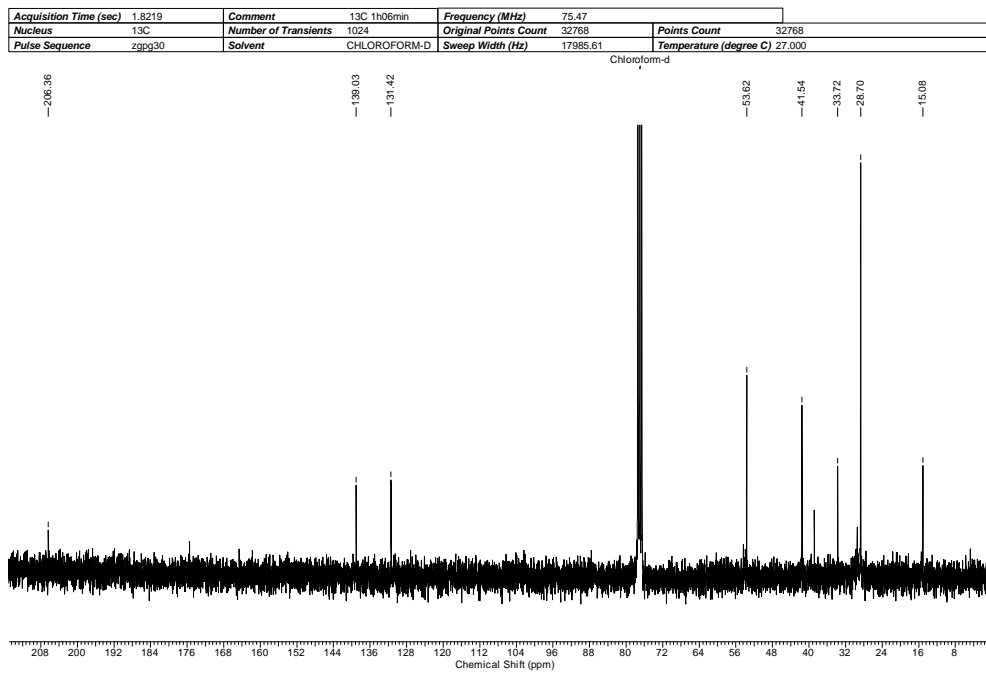


Acquisition Time (sec)	6.4094	Temperature (degree C)	27.000	Frequency (MHz)	300.13
Nucleus	<sup>1</sup> H	Number of Transients	16	Original Points Count	32768
Pulse Sequence	zg30	Solvent	CHLOROFORM-D	Points Count	32768
				Sweep Width (Hz)	5112.47

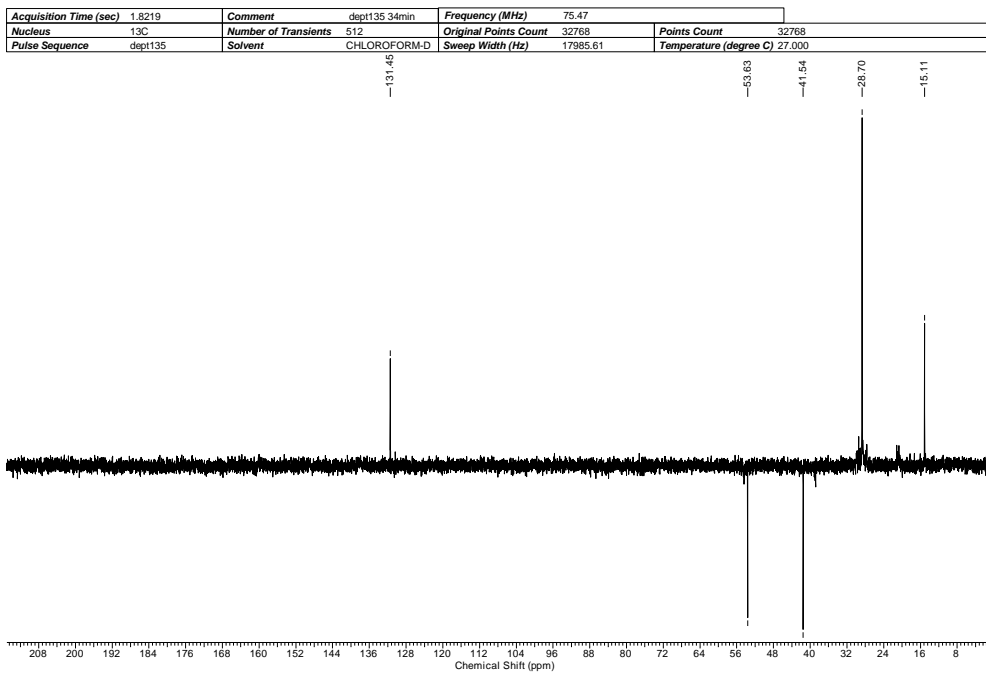


**Figura 36:** Espectro de RMN- <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **57**.

### Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$



### Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ $\{\text{DEPT-135}\}^*$



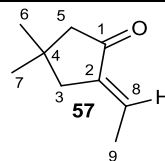
\*Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) DEPT-135 do composto **57**.

↑(CH,  $\text{CH}_3$ ), ↓(CH<sub>2</sub>).

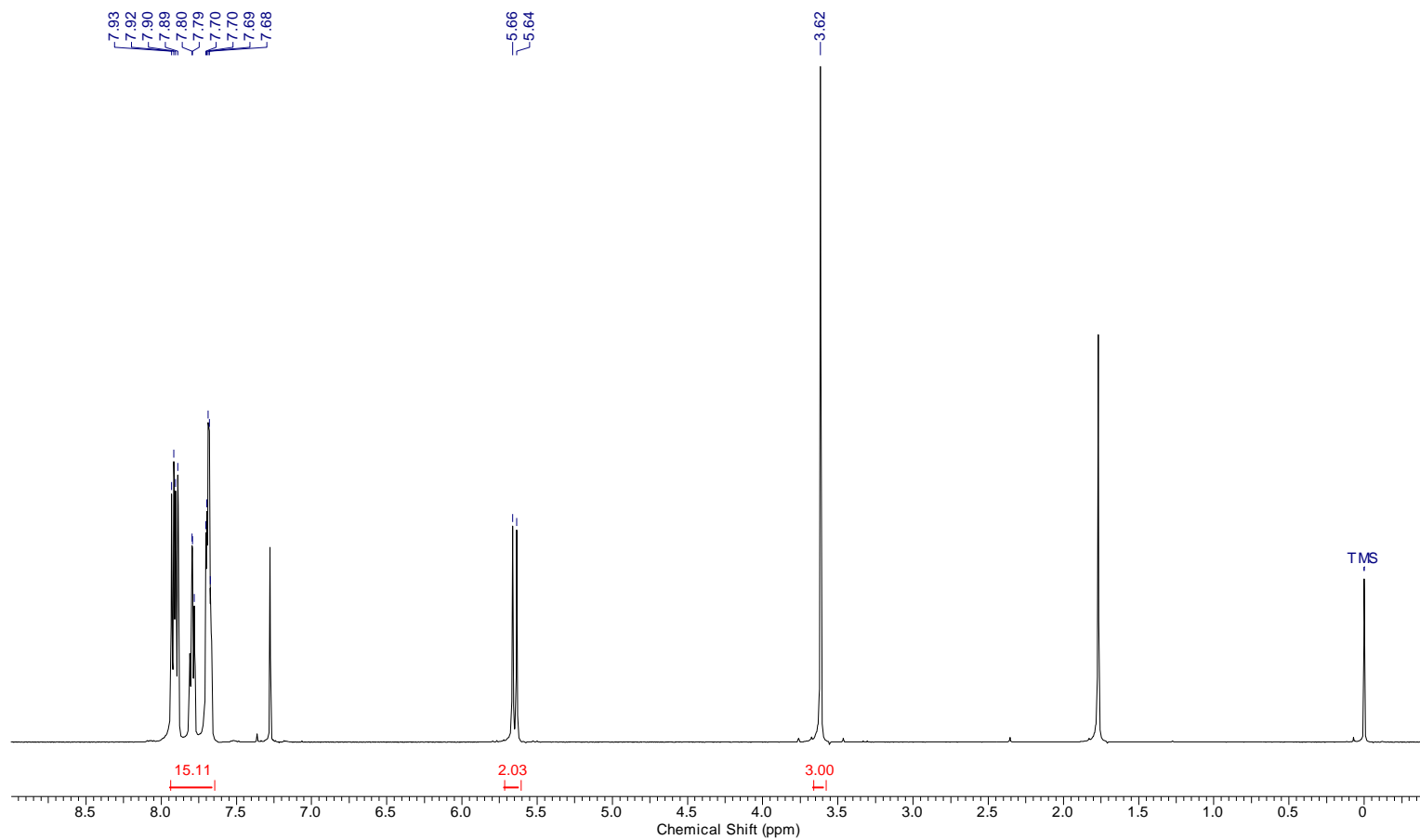
**Figura 37:** Espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **57**.

**Tabela 20.** Dados espectroscópicos do composto **57**.

<b>C</b>	<b>δC (ppm)</b>	<b>δH (ppm)</b>	<b>Integral Relativa</b>	<b>Multiplicidade</b>	<b>Constante de Acoplamento (Hz)</b>
1	206,4				
2	139,0				
3	41,5	2,39	2	dq	$J_{3,8} = 2,6; J_{3,9} = 1,6$
4	33,7				
5	53,6	2,19	2	s	
6 e 7	28,7	1,10	6	s	
8	131,4	6,64	1	tq	$J_{8,9} = 7,2; J_{8,3} = 2,6$
9	15,1	1,79	3	dt	$J_{9,8} = 7,2; J_{9,3} = 1,6$



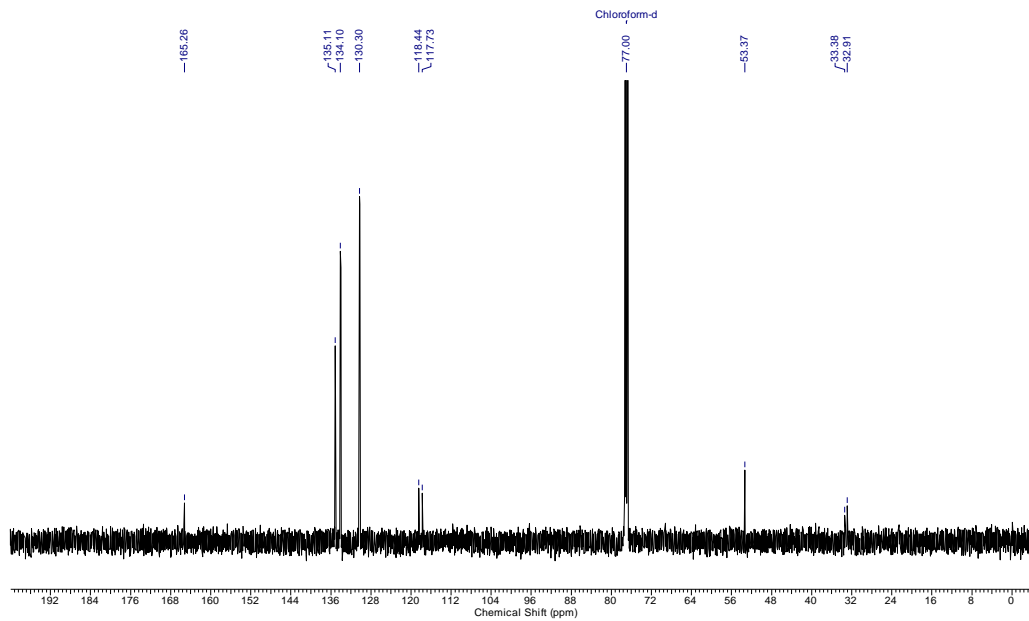
Acquisition Time (sec)	5.2298	Temperature (degree C)	27.000	Frequency (MHz)	500.13
File Name	C:\Documents and Settings\user\Desktop\Espectros\smmsal_001001r			Points Count	32768
Nucleus	1H	Number of Transients	32	Original Points Count	65536
Pulse Sequence	zg30	Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	12531.33



**Figura 38:** Espectro de RMN-  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **63**.

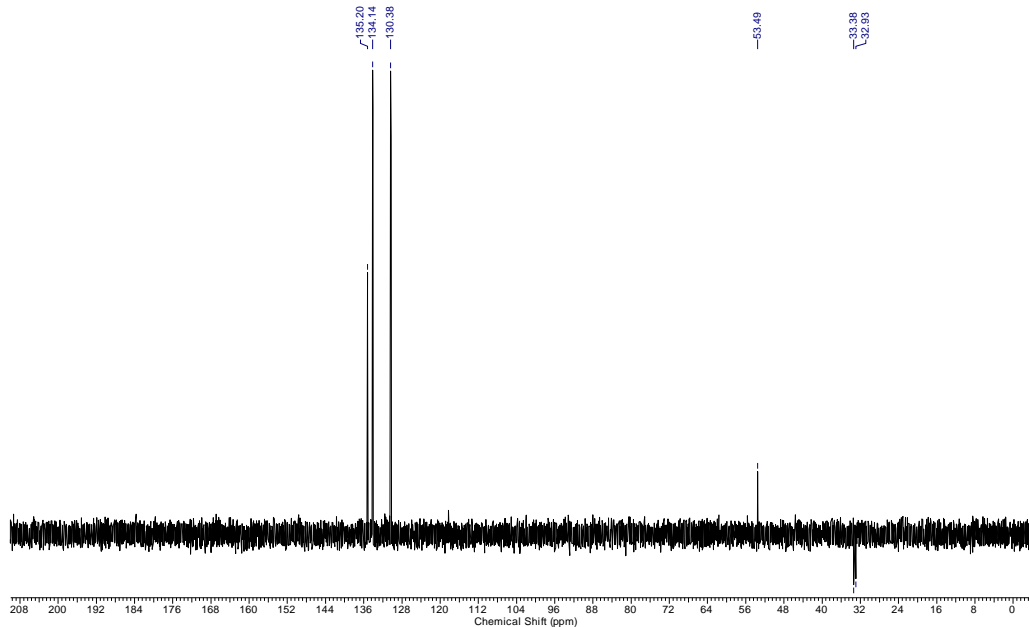
## Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$

Acquisition Time (sec)	1.0420	Temperature (degree C)	27.000		
File Name	C:\Documents and Settings\user\Desktop\Espectros\smmsal_015001r			Frequency (MHz)	125.76
Nucleus	$^{13}\text{C}$	Number of Transients	1187	Original Points Count	32768
Pulse Sequence	zgpg30	Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	31446.54



## Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ $\{\text{DEPT-135}\}^*$

Acquisition Time (sec)	1.0912	Temperature (degree C)	27.000		
File Name	C:\Documents and Settings\user\Desktop\Espectros\smmsal_016001r			Frequency (MHz)	125.76
Nucleus	$^{13}\text{C}$	Number of Transients	512	Original Points Count	32768
Pulse Sequence	dept135	Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	30030.03



\*Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) DEPT-135 do composto **63**.

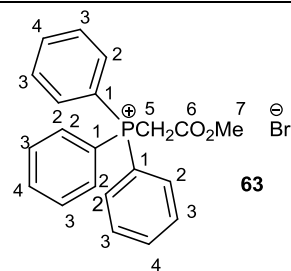
$\uparrow$ (CH, CH<sub>3</sub>),  $\downarrow$ (CH<sub>2</sub>).

**Figura 39:** Espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **63**.

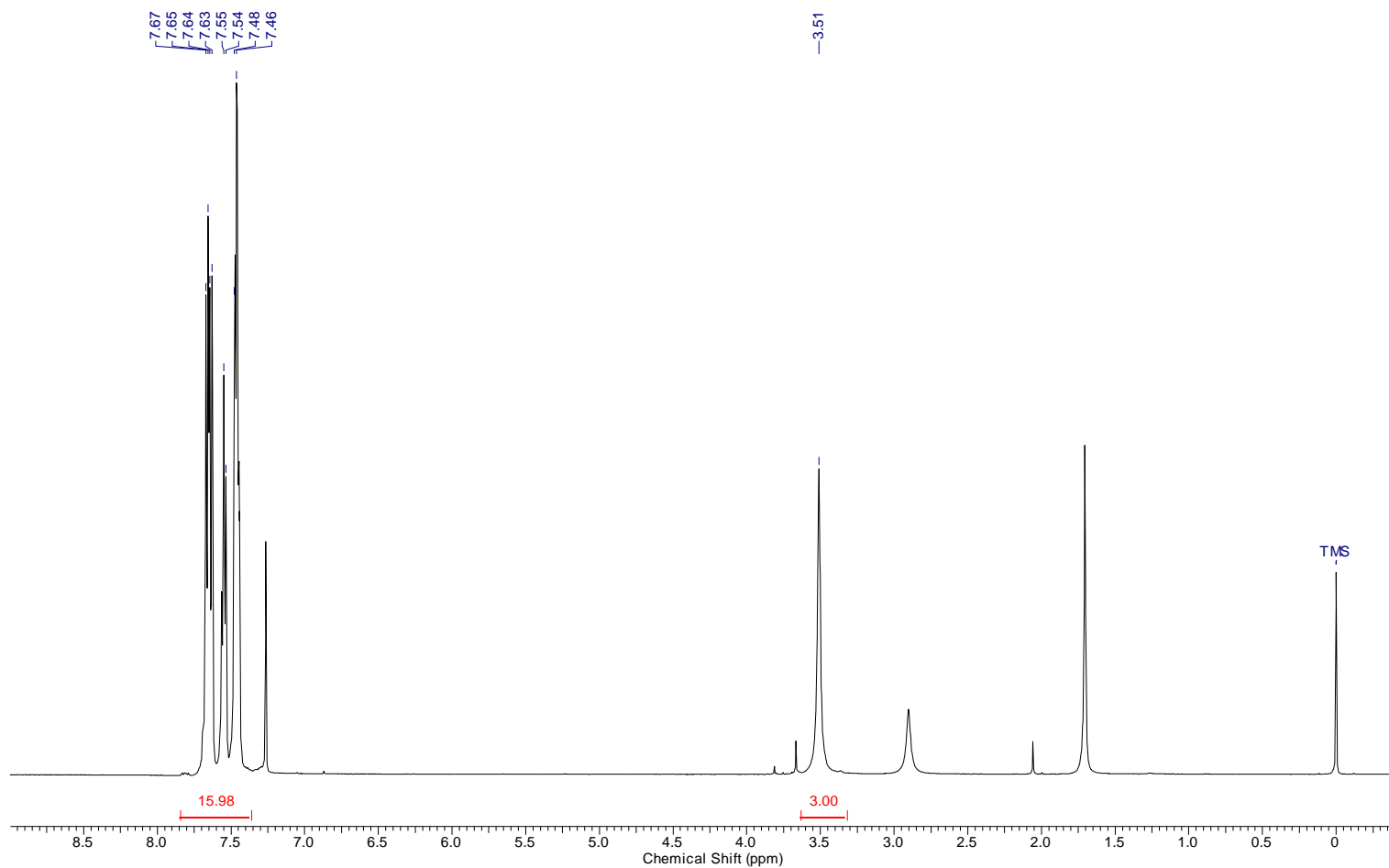


**Tabela 21.** Dados espectroscópicos do composto **63**.

C	$\delta\text{C}$ (ppm)	Multiplicidade	Constante de Acoplamento C-P (Hz)	$\delta\text{H}$ (ppm)	Integral Relativa	Multiplicidade	Constante de Acoplamento (Hz)
1	118,1	d	89,2				
2	129,6	d	13,4	7,68-7,93	6	m	
3	133,4	d	10,6	7,68-7,93	6	m	
4	134,5	d	2,9	7,68-7,93	3	m	
5	32,5	d	58,5	5,65	2	d	13,4
6	164,7	d	2,9				
7	53,4			3,62	3	s	



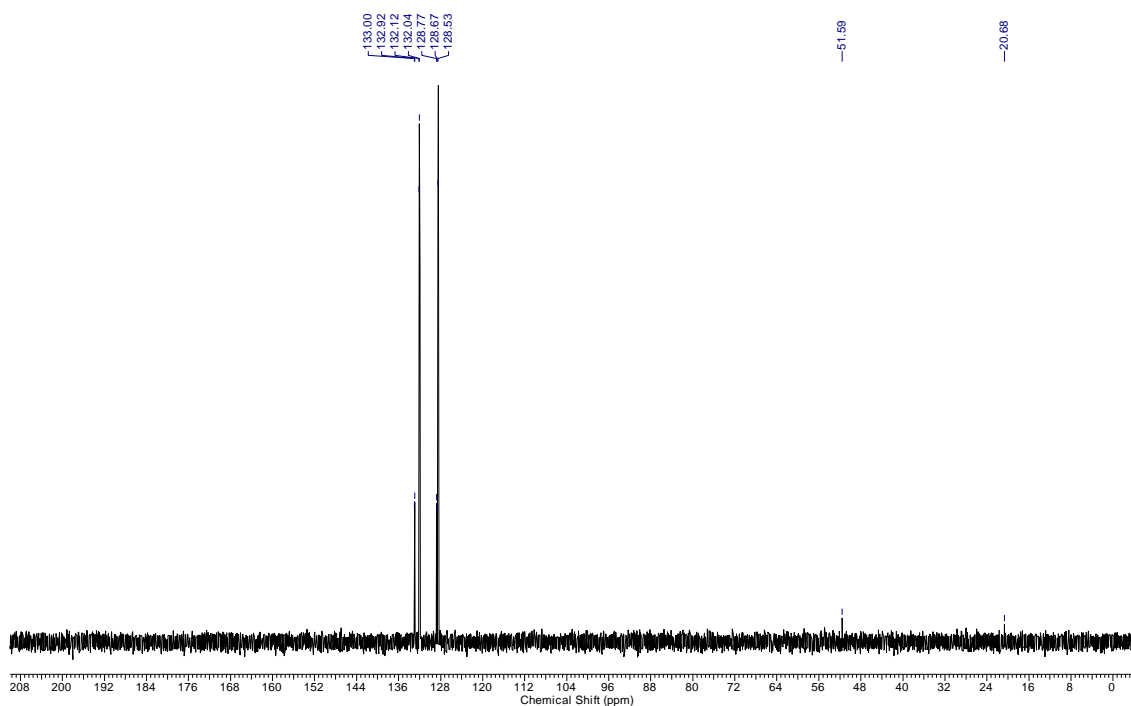
Acquisition Time (sec)	5.2298	Comment	Imported from UXNMR.	Sweep Width (Hz)	12531.33	Temperature (degree C)	27.000
File Name	D:\RMN\smm-fosf1_001001r	Frequency (MHz)	500.13	Nucleus	<sup>1</sup> H	Number of Transients	32
Original Points Count	65536	Points Count	32768	Pulse Sequence	zg30	Solvent	CHLOROFORM-D



**Figura 40:** Espectro de RMN- <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **64**.

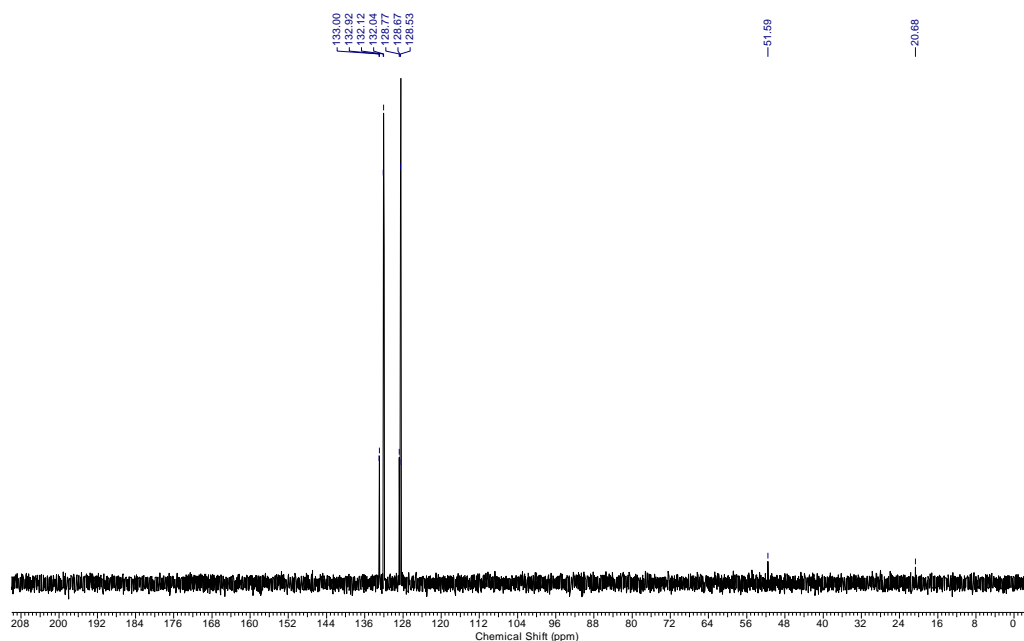
## Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$

Acquisition Time (sec)	1.0912	Temperature (degree C)	27.000	Frequency (MHz)	125.76	Nucleus	$^{13}\text{C}$	Number of Transients	934
File Name	D:\RMN\smm-fos1_016001r			Pulse Sequence	dept135	Solvent	MeOD	Sweep Width (Hz)	30030.03
Original Points Count	32768	Points Count	32768						



## Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ $\{\text{DEPT-135}\}^*$

Acquisition Time (sec)	1.0912	Temperature (degree C)	27.000	Frequency (MHz)	125.76	Nucleus	$^{13}\text{C}$	Number of Transients	934
File Name	D:\RMN\smm-fos1_016001r			Pulse Sequence	dept135	Solvent	MeOD	Sweep Width (Hz)	30030.03
Original Points Count	32768	Points Count	32768						



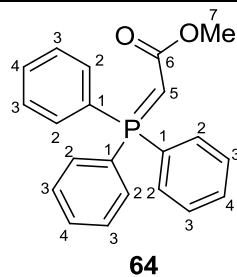
\*Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) DEPT-135 do composto **64**.

$\uparrow$ (CH, CH<sub>3</sub>),  $\downarrow$ (CH<sub>2</sub>).

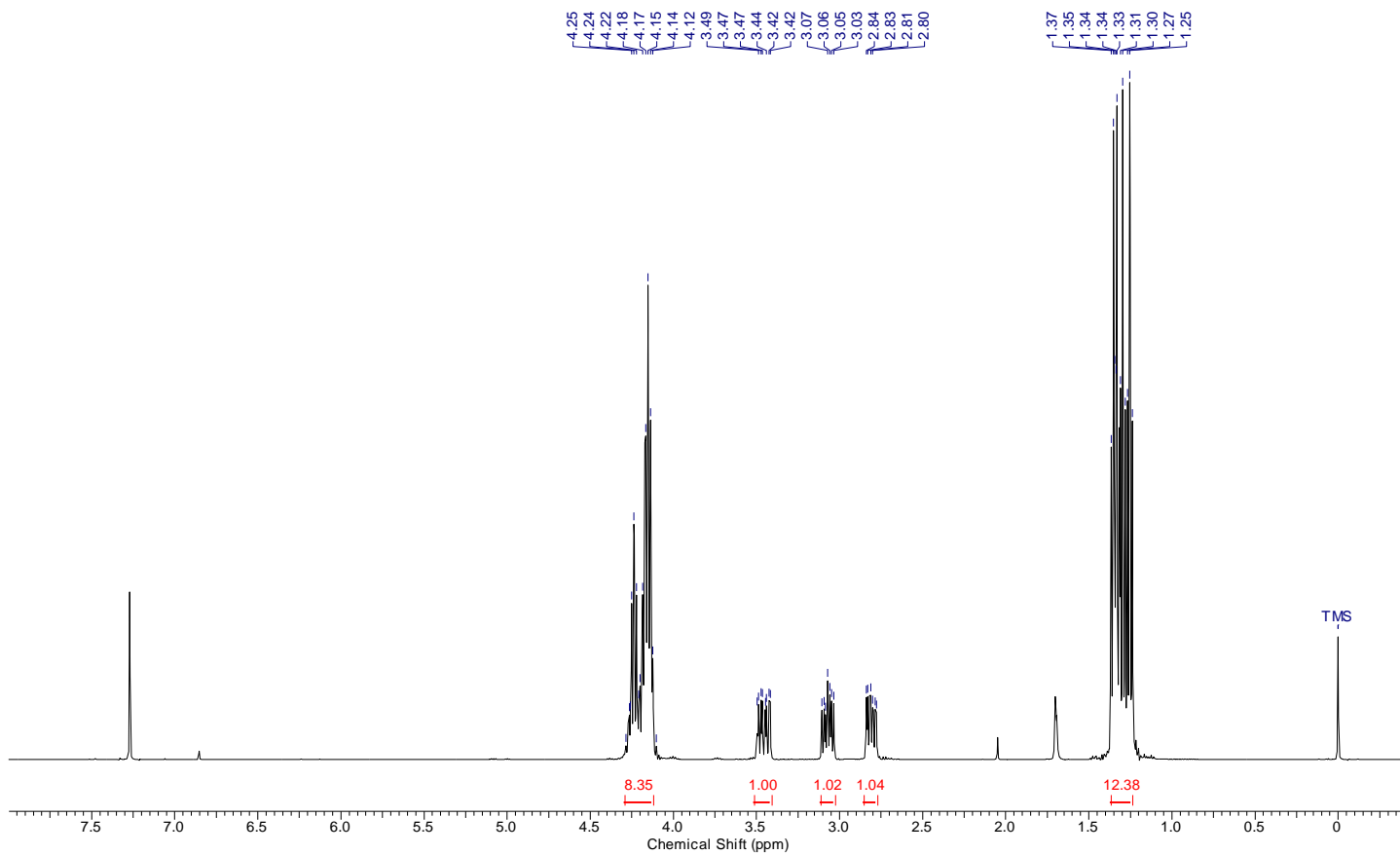
**Figura 41:** Espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **64**.

**Tabela 22.** Dados espectroscópicos do composto **64**.

C	$\delta C$ (ppm)	Multiplicidade	Constante de Acoplamento C-P (Hz)	$\delta H$ (ppm)	Integral Relativa	Multiplicidade	Constante de Acoplamento (Hz)
1	128,7	d	12,5				
2	128,5	d	12,5	7,46-7,67	6	m	
3	132,1	d	9,6	7,46-7,67	6	m	
4	133,0	d	9,6	7,46-7,67	3	m	
5	20,7			7,46-7,67	1	m	
6	171,5						
7	51,6			3,51	3	s	

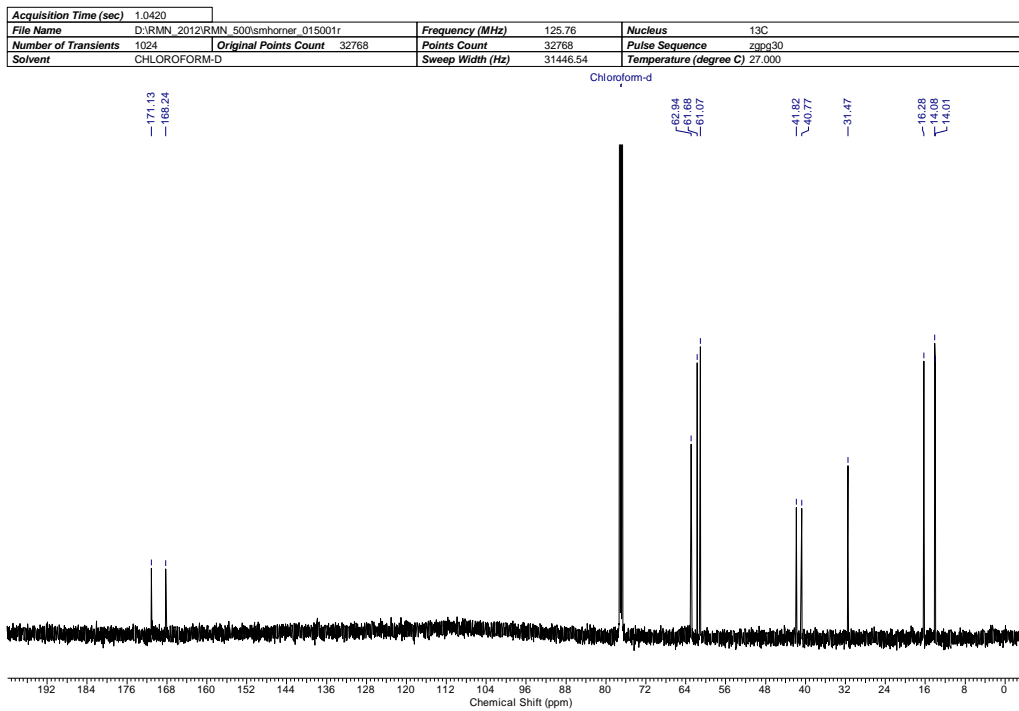


Acquisition Time (sec)	3.8535	Sweep Width (Hz)	8503.40	Temperature (degree C)	27.000		
File Name	D:\RMN_2012\RMN_500\smhomer_001001r	Frequency (MHz)	500.13	Nucleus	1H	Number of Transients	16
Original Points Count	32768	Points Count	32768	Pulse Sequence	zg30	Solvent	CHLOROFORM-D

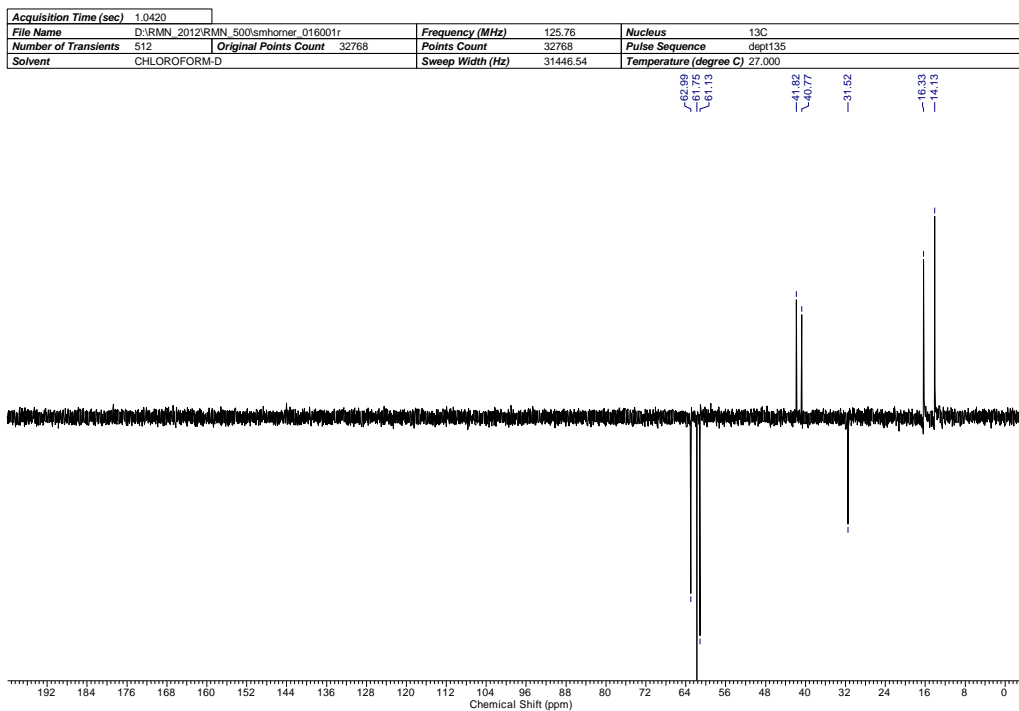


**Figura 42:** Espectro de RMN-  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **65**.

## Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$



## Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ $\{\text{DEPT-135}\}^*$



\*Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) DEPT-135 do composto **65**.

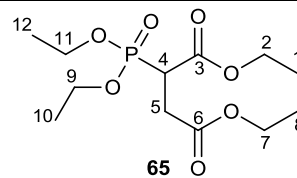
$\uparrow$ (CH,  $\text{CH}_3$ ),  $\downarrow$ ( $\text{CH}_2$ ).

**Figura 43:** Espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **65**.

**Tabela 23.** Dados espectroscópicos do composto **65**.

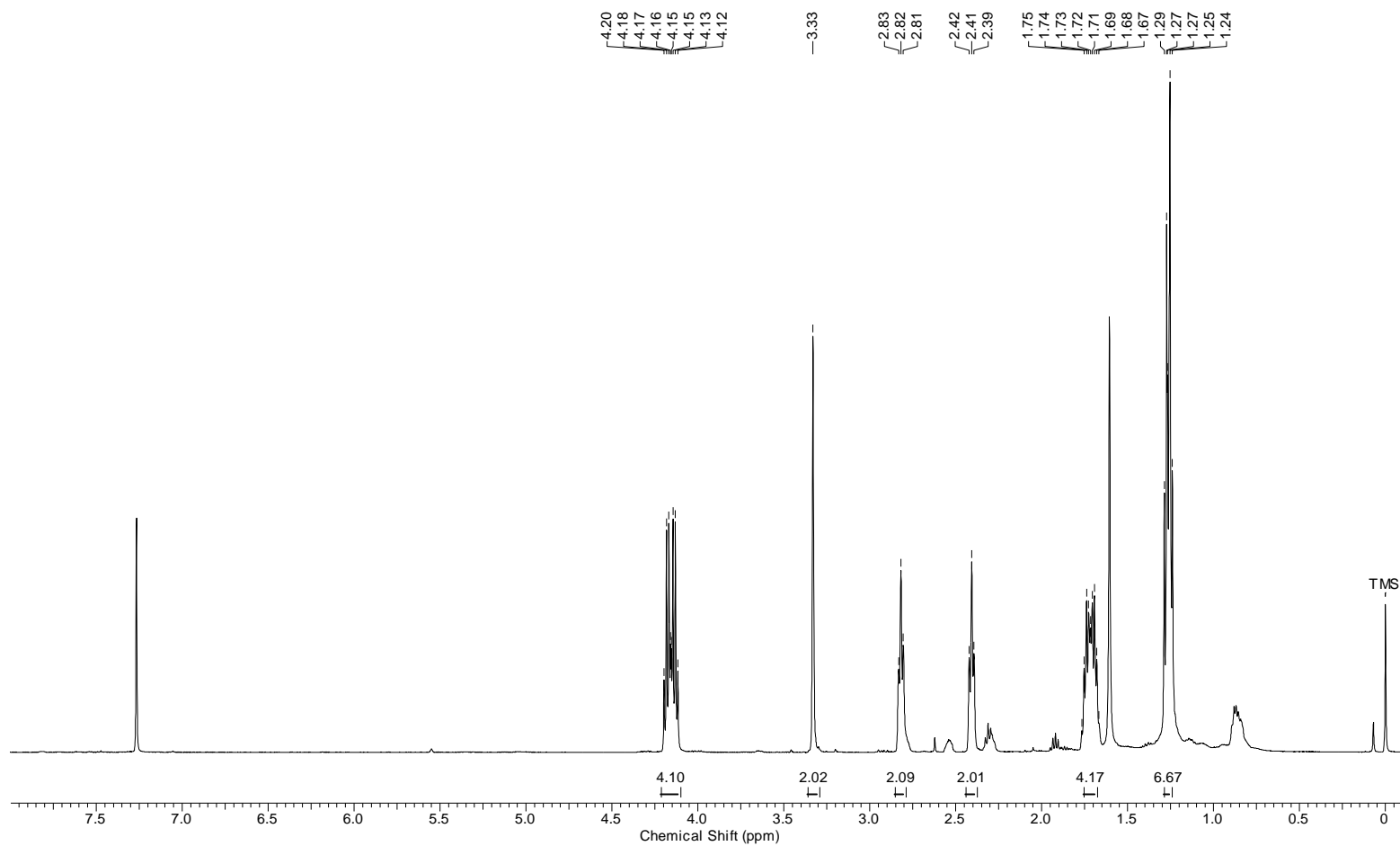
<b>C</b>	<b><math>\delta C</math> (ppm)</b>	<b>Constante de Acoplamento C-P (Hz)</b>	<b><math>\delta H</math> (ppm)</b>	<b>Integral Relativa</b>	<b>Multiplicidade</b>	<b>Constante de Acoplamento (Hz)</b>
1	14,1	---	1,25	3	t	$J_{1,2} = 7,1$
2	61,7	---	4,10-4,29	2	m	---
3	171,1	19,2	---	---	---	---
4	41,3	31,5	3,46	1	ddd	$J_{4,P} = 24,1; J_{4,1b} = 11,4;$ $J_{4,1a} = 3,4$
5	31,5	2,88	3,07	1	ddd	$J_{5a,5b} = 17,6; J_{5a,4} = 11,4;$ $J_{5a,P} = 7,3$
			2,81	1	ddd	$J_{5b,5a} = 17,6; J_{5b,4} = 9,3;$ $J_{5b,P} = 3,4$
6	168,2	4,8	---	---	---	---
7	61,1	---	4,10-4,29	2	m	---

8	14,0	---	1,30	3	t	$J_{8,7} = 7,1$
9	62,9	5,76	4,10-4,29	2	m	---
10	16,3	5,76	1,33	3	t	$J_{10,9} = 7,1$
11	62,9	6,72	4,10-4,29	2	m	---
12	16,2	6,72	1,35	3	t	$J_{12,11} = 7,1$



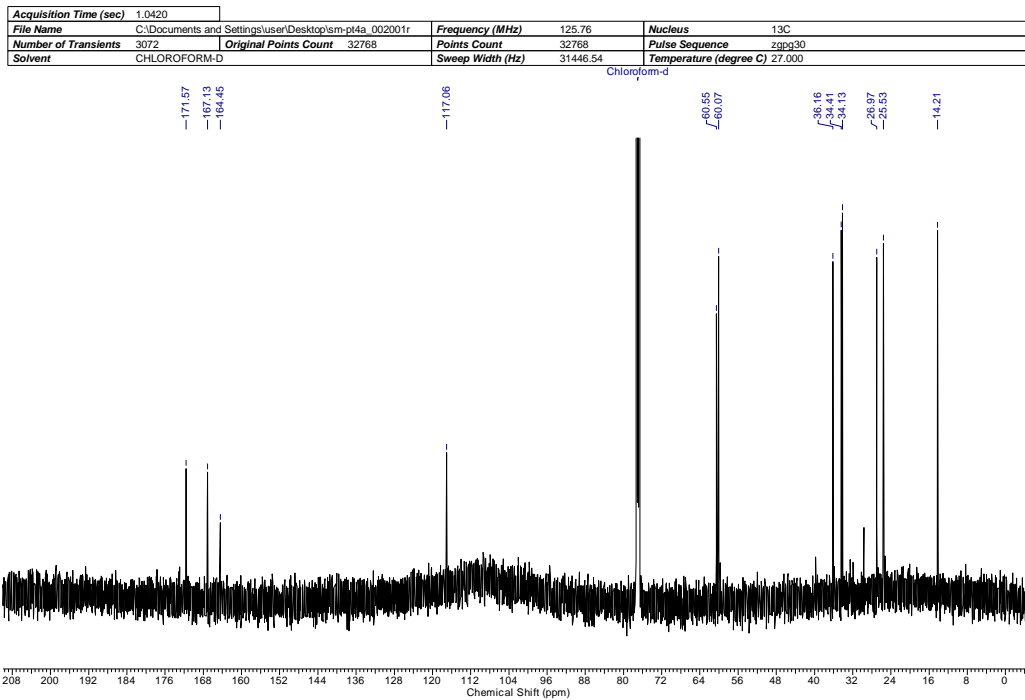


Acquisition Time (sec)	3.8535	Comment	Imported from UXNMR.		Frequency (MHz)	500.13	
Nucleus	1H	Number of Transients	16	Original Points Count	32768	Points Count	32768
Pulse Sequence	zg30	Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	8503.40	Temperature (degree C)	27.000

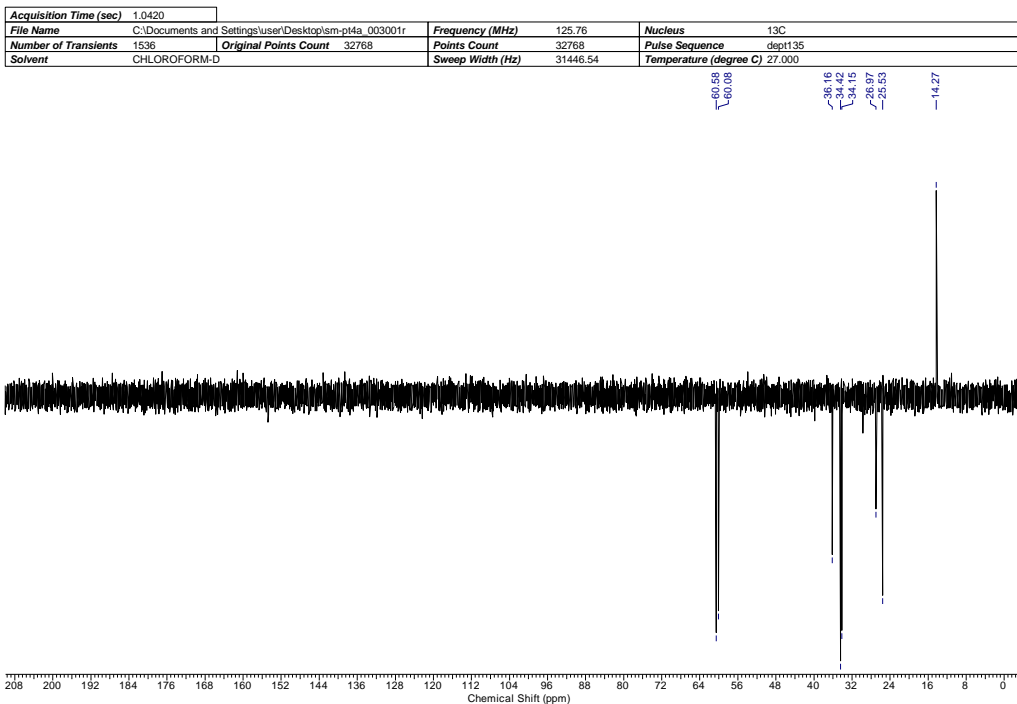


**Figura 44:** Espectro de RMN-  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **67**.

## Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$



## Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ $\{\text{DEPT-135}\}^*$



\*Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) DEPT-135 do composto **67**.

↑(CH,  $\text{CH}_3$ ), ↓(CH<sub>2</sub>).

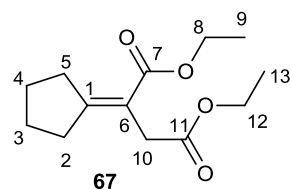
**Figura 45:** Espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **67**.

**Tabela 24.** Dados espectroscópicos do composto **67**.

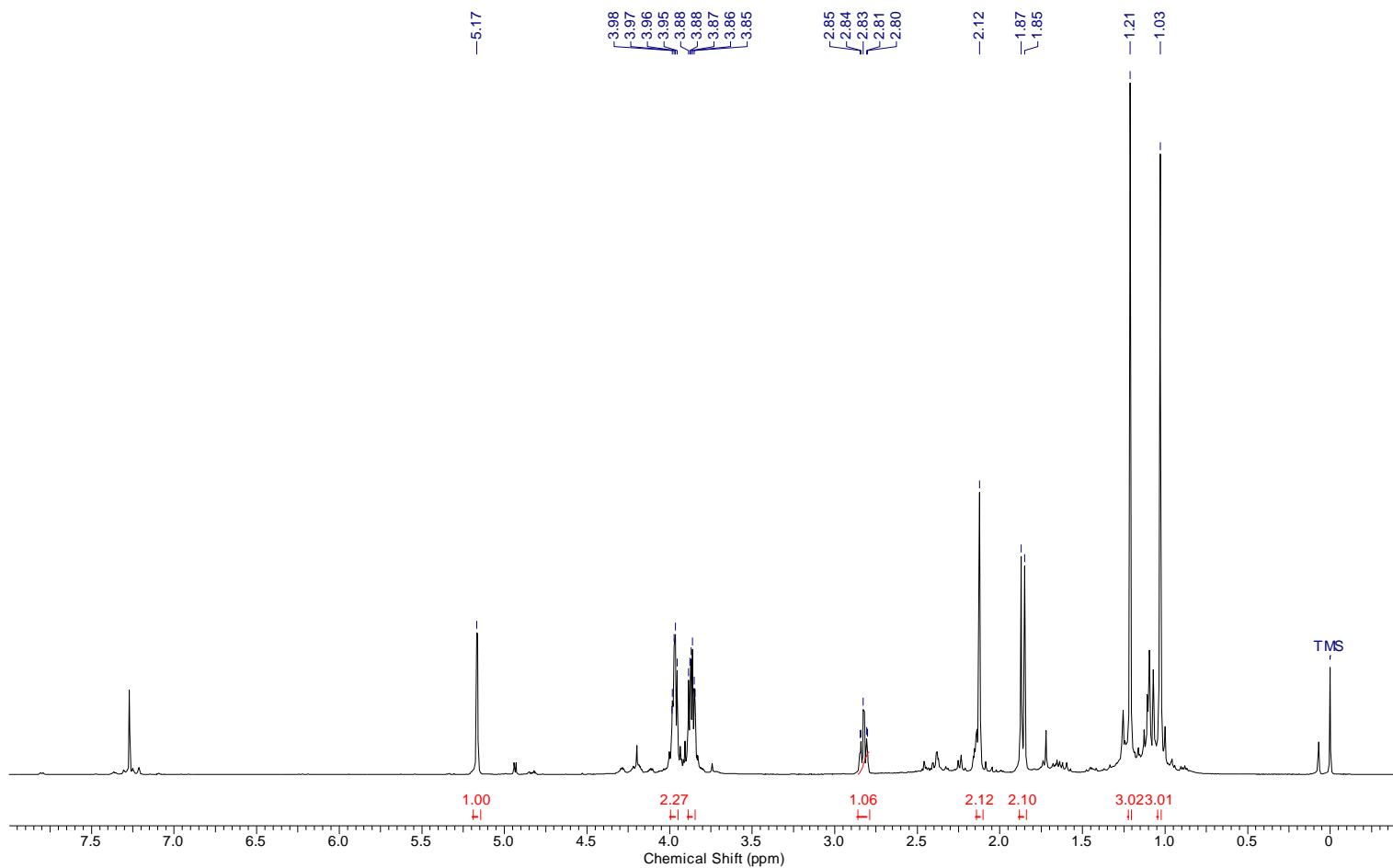
<b>C</b>	<b><math>\delta C</math> (ppm)</b>	<b><math>\delta H</math> (ppm)</b>	<b>Integral Relativa</b>	<b>Multiplicidade</b>	<b>Constante de Acoplamento (Hz)</b>
1	164,5	---	---	---	---
2	34,4	2,82	2	t	$J_{2,3} = 6,9$
3	25,5	1,69	2	qt	$J_{3,2} = J_{3,4} = 6,9$
4	27,0	1,79	2	qt	$J_{4,3} = J_{4,5} = 6,9$
5	34,1	2,41	2	t	$J_{5,4} = 6,9$
6	117,1	---	---	---	---
7	167,1	---	---	---	---
8*	60,1	4,13	2	q	$J_{8,9} = 7,1$
9**	14,3	1,27	3	t	$J_{9,8} = 7,1$
10	36,2	3,33	2	s	----

11	171,6	---	---	---	---
12*	60,6	4,18	2	q	$J_{12,13} = 7,1$
13**	14,2	1,25	3	t	$J_{13,12} = 7,1$

\* Podem estar trocados/ \*\* Podem estar trocados.



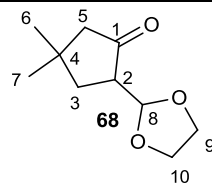
Acquisition Time (sec)	3.8535				
Frequency (MHz)	500.13	Nucleus	1H	Number of Transients	16
Pulse Sequence	zg30	Solvent	CHLOROFORM-D	Original Points Count	32768
				Sweep Width (Hz)	8503.40
				Points Count	32768
				Temperature (degree C)	24.100



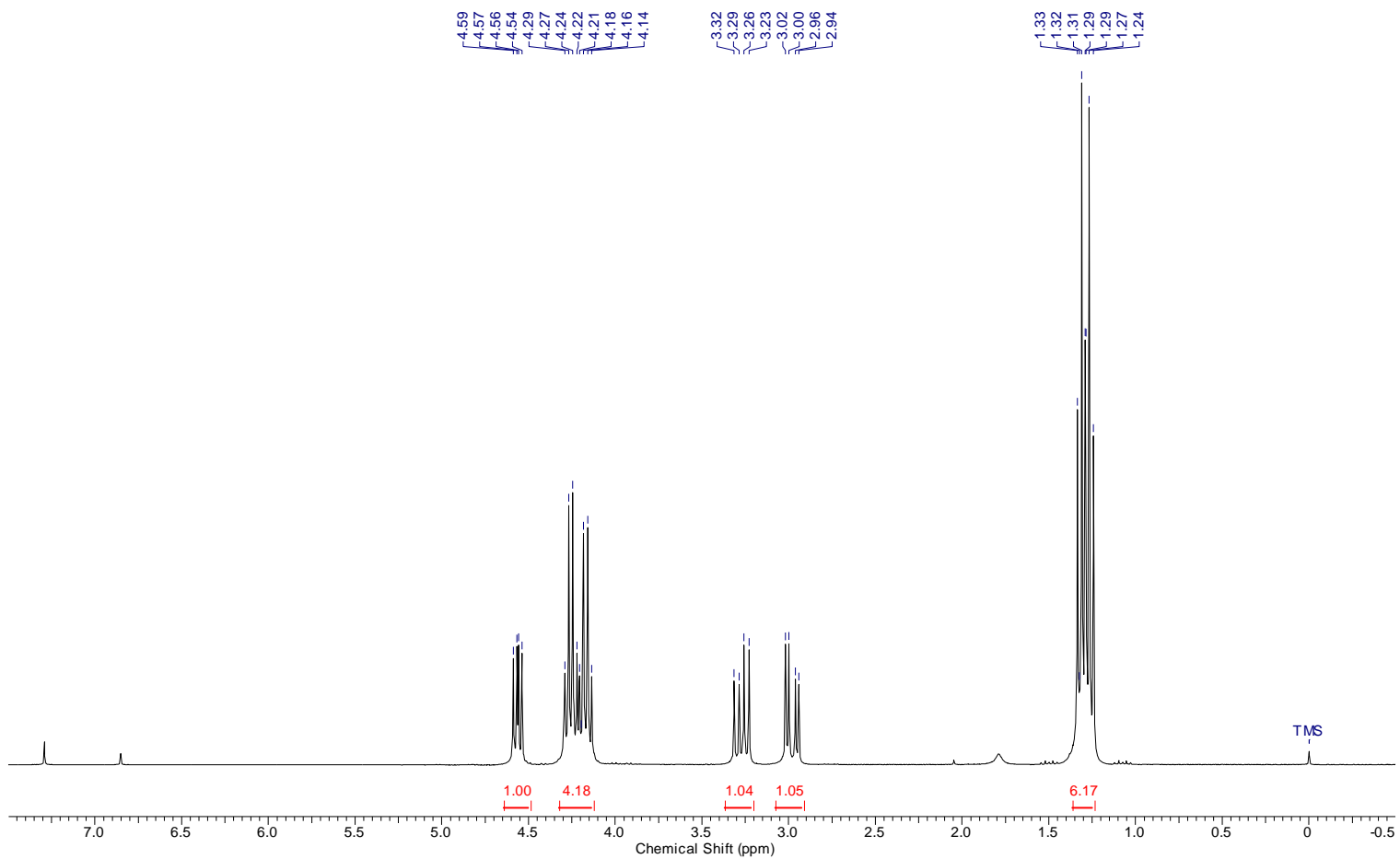
**Figura 46:** Espectro de RMN-  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **68**.

**Tabela 25.** Dados espectroscópicos do composto **68**.

<b>C</b>	<b><math>\delta</math>H (ppm)</b>	<b>Integral Relativa</b>	<b>Multiplicidade</b>	<b>Constante de Acoplamento (Hz)</b>
1	---	---	---	---
2	2,83	1	dt	$J_{2,3} = 9,8$ ; $J_{2,8} = 2,98$
3	1,86	2	d	$J_{3,2} = 9,86$
4	---	---	---	---
5	2,12	2	s	---
6	1,03	3	s	---
7	1,21	3	s	---
8	5,17	1	d	$J_{8,2} = 2,98$
9	3,85 – 3,98	2	m	---
10	3,85 - 398	2	m	---



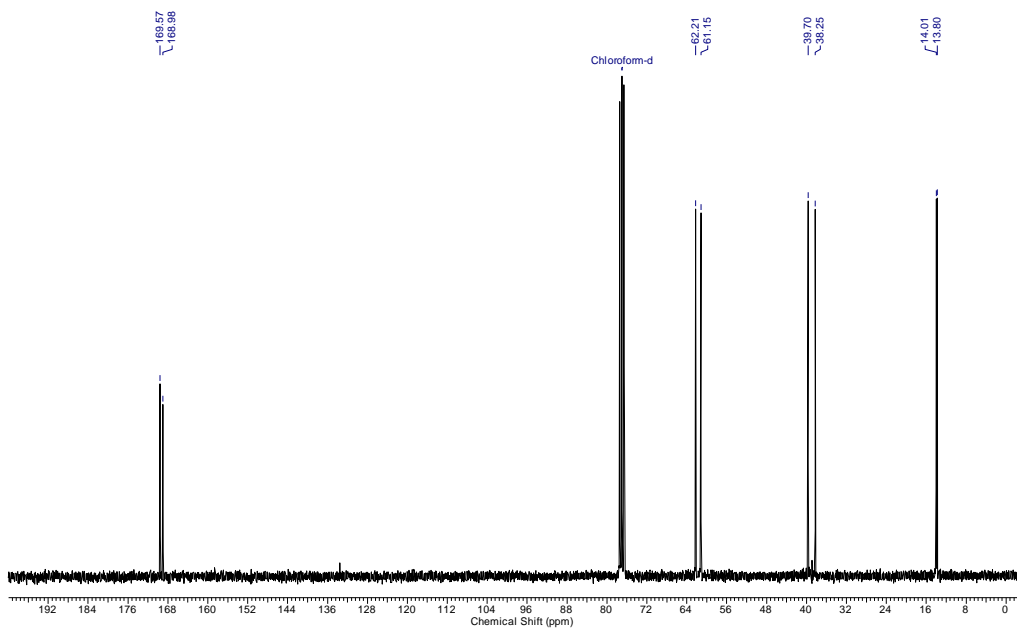
Acquisition Time (sec)	6.4094	Nucleus	1H	Number of Transients	16	Original Points Count	32768	Points Count	32768
Frequency (MHz)	300.13	Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	5112.47	Temperature (degree C)	27.000		
Pulse Sequence	zg30								



**Figura 47:** Espectro de RMN-  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **83**.

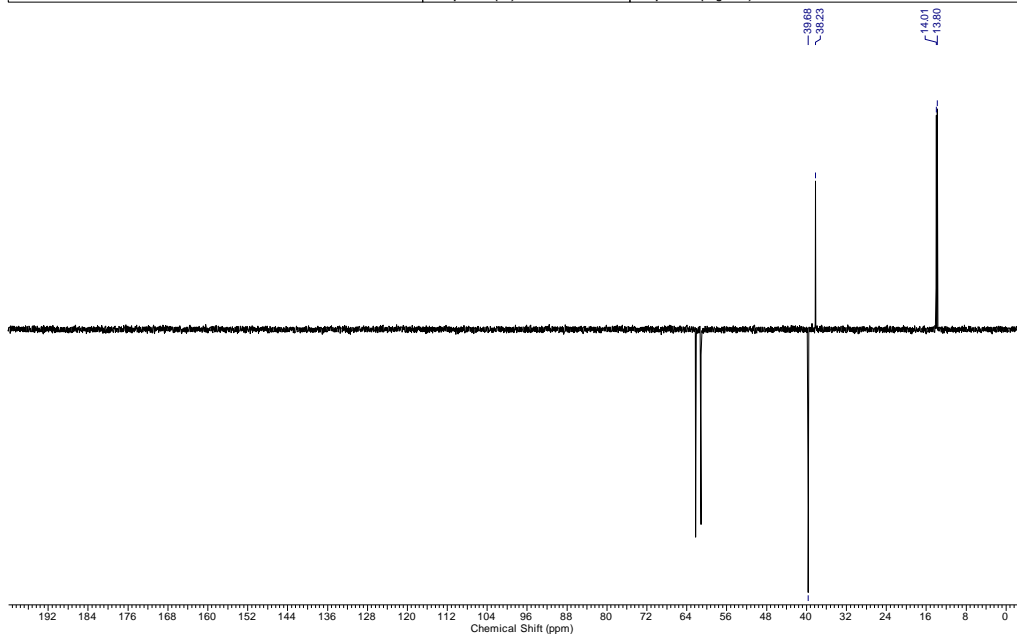
## Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$

Acquisition Time (sec)	1.8219	Comment	13C 1h06min	Frequency (MHz)	75.47	Nucleus	$^{13}\text{C}$
File Name	C:\Documents and Settings\user\Desktop\smbrrefa_002001r		Points Count	32768	Pulse Sequence	zgpg30	
Number of Transients	1024	Original Points Count	32768	Sweep Width (Hz)	17985.61	Temperature (degree C)	27.000
Solvent	CHLOROFORM-D						



## Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ $\{\text{DEPT-135}\}^*$

Acquisition Time (sec)	1.8219	Comment	dept135 34min	Frequency (MHz)	75.47	Nucleus	$^{13}\text{C}$
File Name	C:\Documents and Settings\user\Desktop\smbrrefa_003001r		Points Count	32768	Pulse Sequence	dept135	
Number of Transients	512	Original Points Count	32768	Sweep Width (Hz)	17985.61	Temperature (degree C)	27.000
Solvent	CHLOROFORM-D						



\*Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) DEPT-135 do composto **83**.

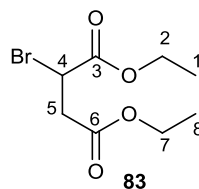
↑(CH, CH<sub>3</sub>), ↓(CH<sub>2</sub>).

**Figura 48:** Espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **83**.

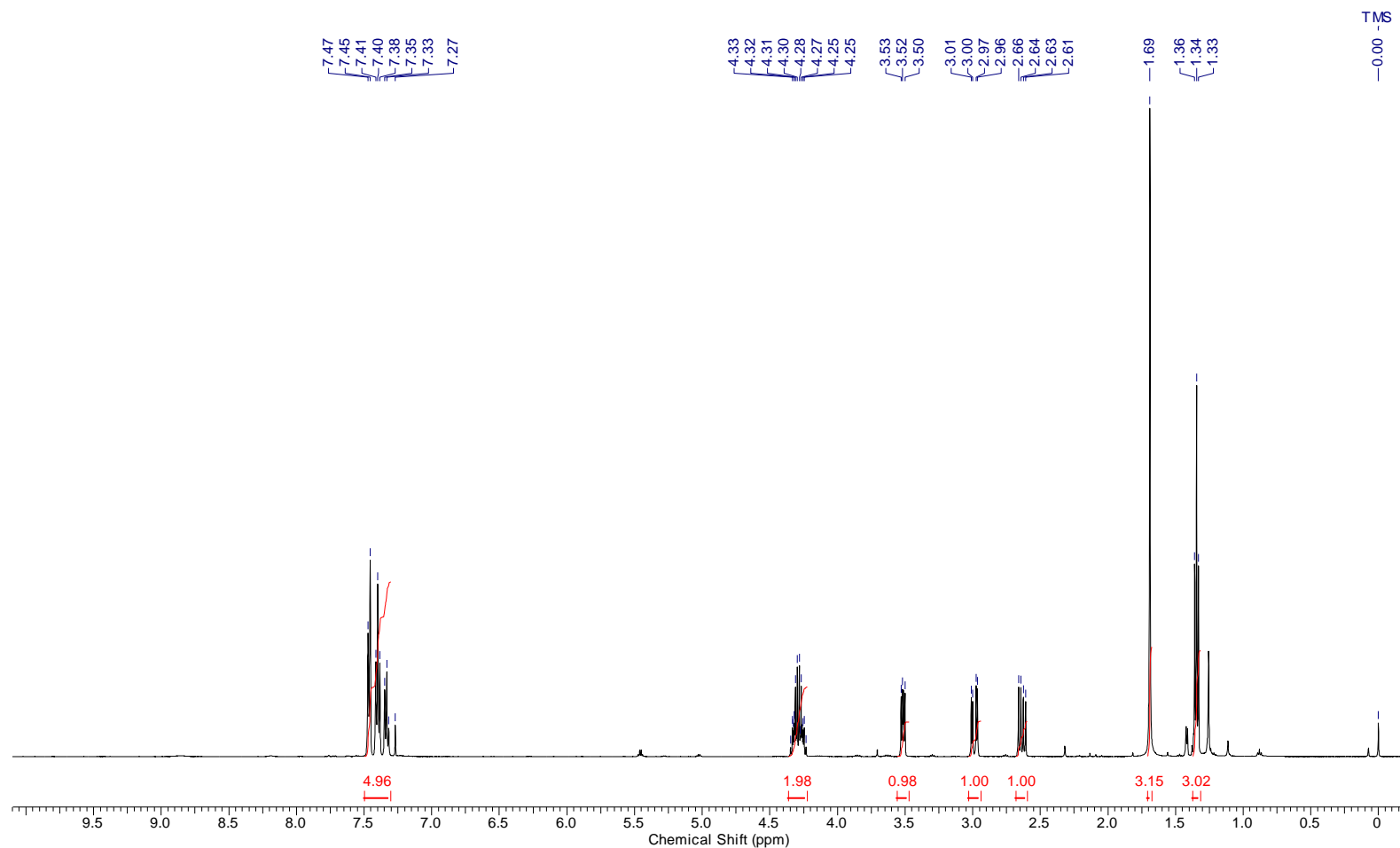


**Tabela 26.** Dados espectroscópicos do composto **83**.

<b>C</b>	<b>δC (ppm)</b>	<b>δH (ppm)</b>	<b>Integral Relativa</b>	<b>Multiplicidade</b>	<b>Constante de Acoplamento (Hz)</b>
1	13,8	1,31	3	t	$J_{1,2} = 7,0$
2	62,2	4,26	2	q	$J_{2,1} = 7,0$
3	168,9				
4	38,2	4,2	1	dd	$J_{4,5b} = 8,8; J_{4,5a} = 6,1$
5	39,7	2,99	1	dd	$J_{5a,5b} = 17,1; J_{5a,4} = 6,1$
		3,27	1	dd	$J_{5b,5a} = 17,1; J_{5b,4} = 8,8$
6	169,6				
7	61,2	4,17	2	q	$J_{7,8} = 7,0$
8	14,0	1,27	3	t	$J_{8,7} = 7,0$



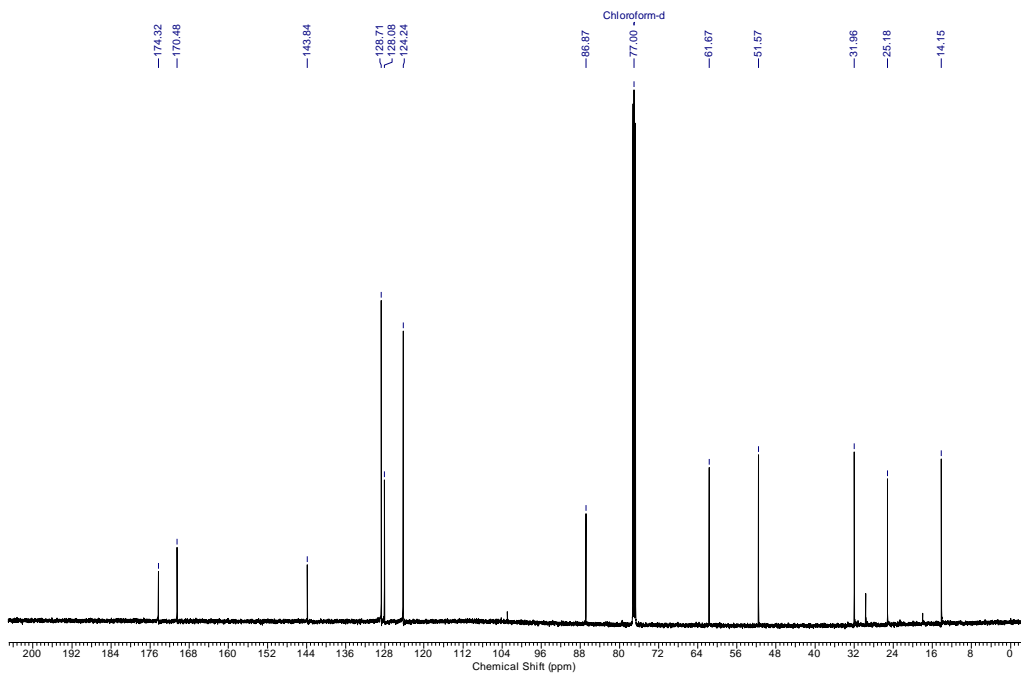
Acquisition Time (sec)	3.8535	Comment	1H	Temperature (degree C)	24.000		
Frequency (MHz)	500.13	Nucleus	1H	Number of Transients	16	Original Points Count	32768
Points Count	32768	Pulse Sequence	zg30	Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	8503.40



**Figura 49:** Espectro de RMN-  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **86a1**.

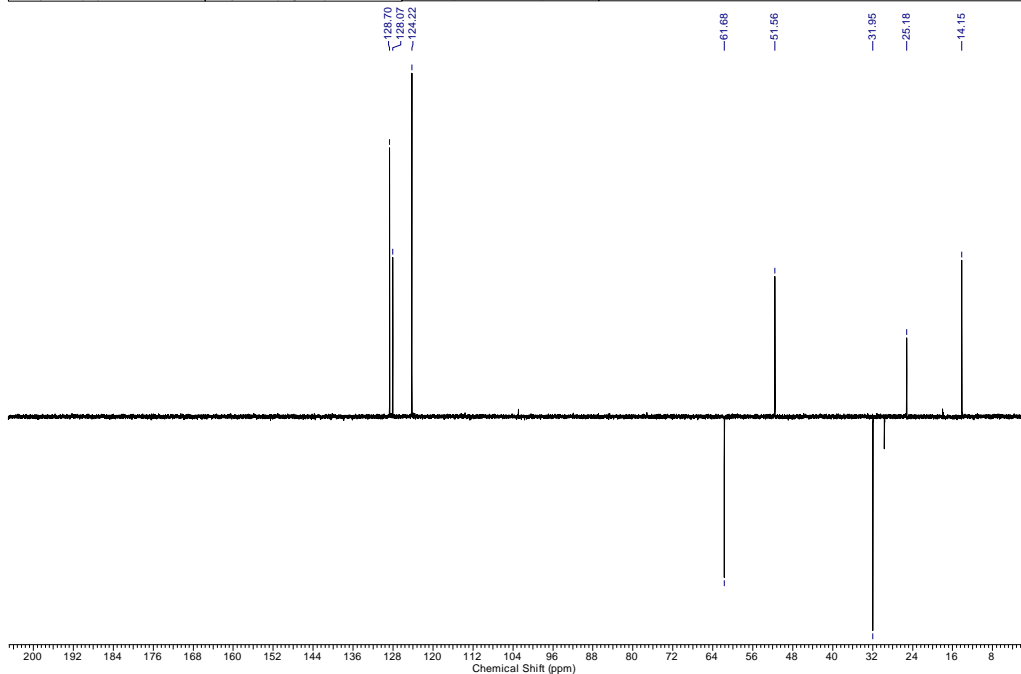
## Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$

Acquisition Time (sec)	1.0420	Comment	13C (BB)	Frequency (MHz)	125.76	Nucleus	$^{13}\text{C}$	Number of Transients	3072
Original Points Count	32768	Points Count	32768	Pulse Sequence	zgpg30	Solvent	CHLOROFORM-D		
Sweep Width (Hz)	31446.54	Temperature (degree C)	24.200						



## Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ $\{\text{DEPT-135}\}$ \*

Acquisition Time (sec)	1.0420	Comment	Dept135	Frequency (MHz)	125.76	Nucleus	$^{13}\text{C}$	Number of Transients	1536
Original Points Count	32768	Points Count	32768	Pulse Sequence	dept135	Solvent	CHLOROFORM-D		
Sweep Width (Hz)	31446.54	Temperature (degree C)	24.500						

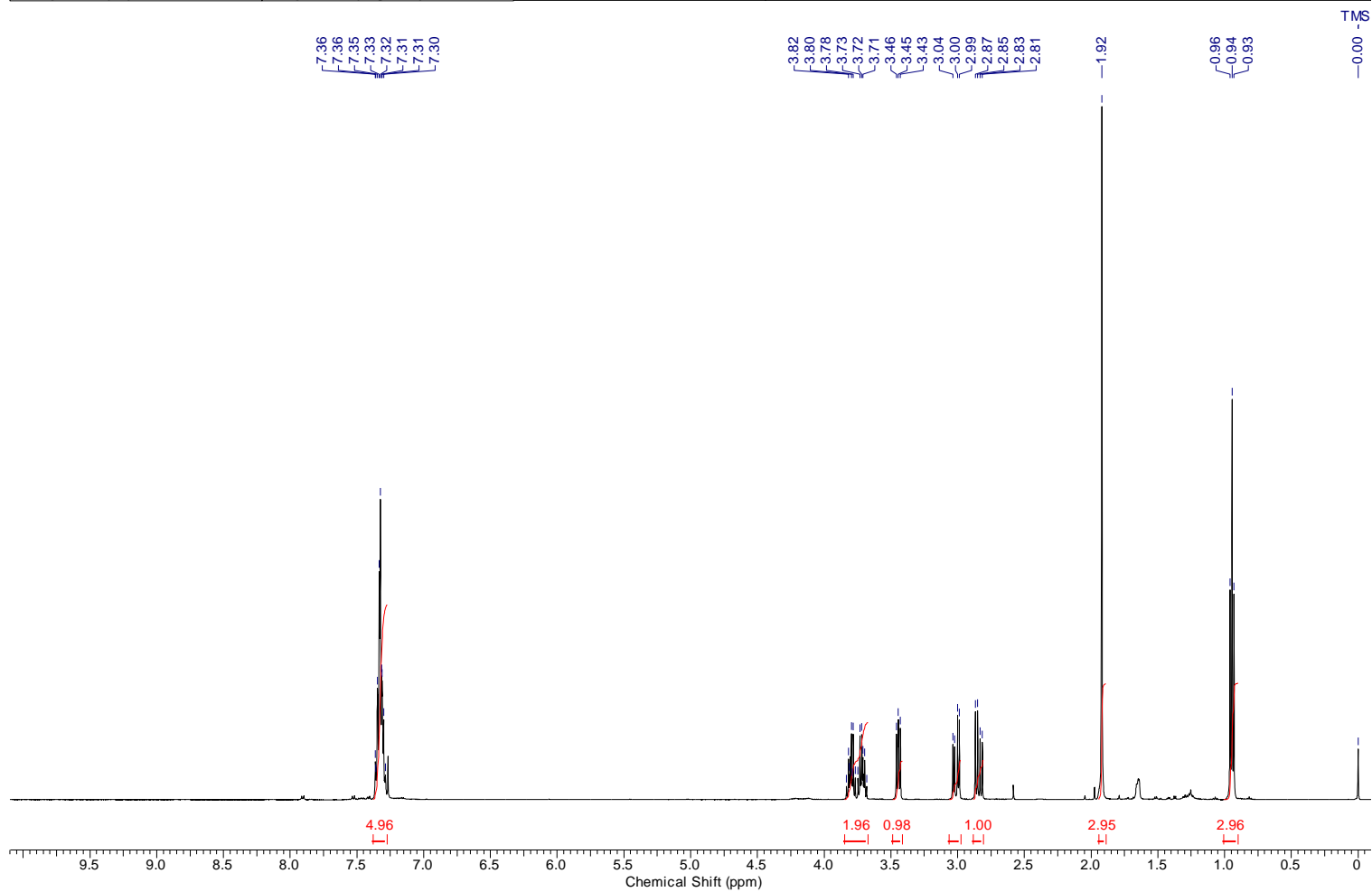


\*Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) DEPT-135 do composto **86a1**.

↑(CH, CH<sub>3</sub>), ↓(CH<sub>2</sub>).

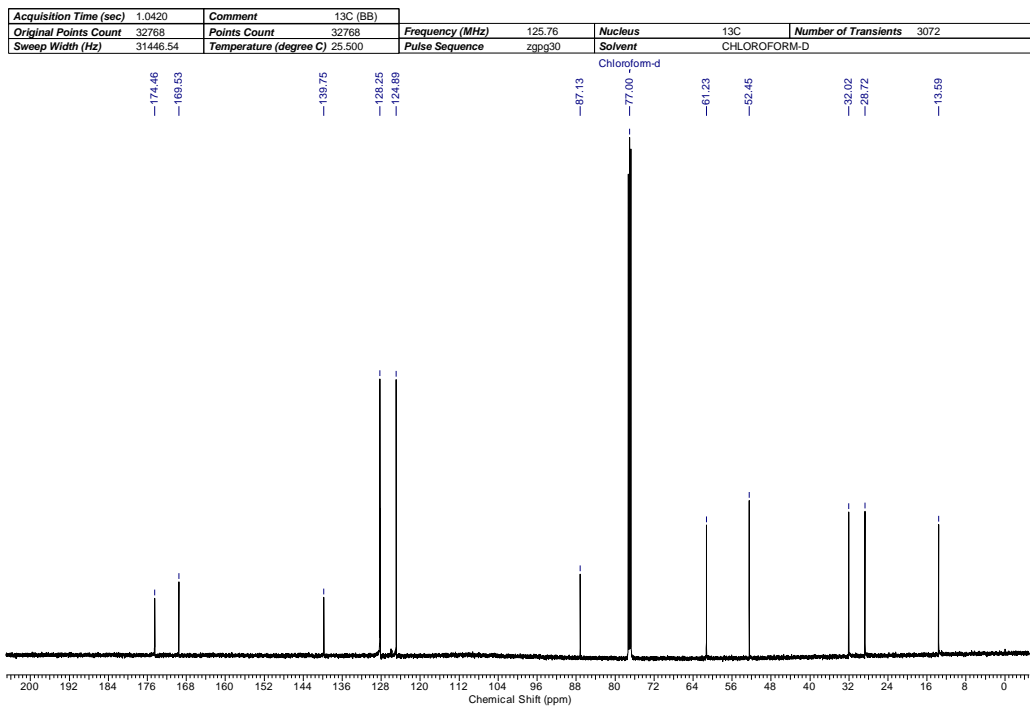
**Figura 50:** Espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **86a1**.

Acquisition Time (sec)	3.8535	Comment	1H	Frequency (MHz)	500.13	Nucleus	1H	Number of Transients	16
Original Points Count	32768	Points Count	32768	Pulse Sequence	zg30	Solvent	CHLOROFORM-D		
Sweep Width (Hz)	8503.40	Temperature (degree C)	24.000						

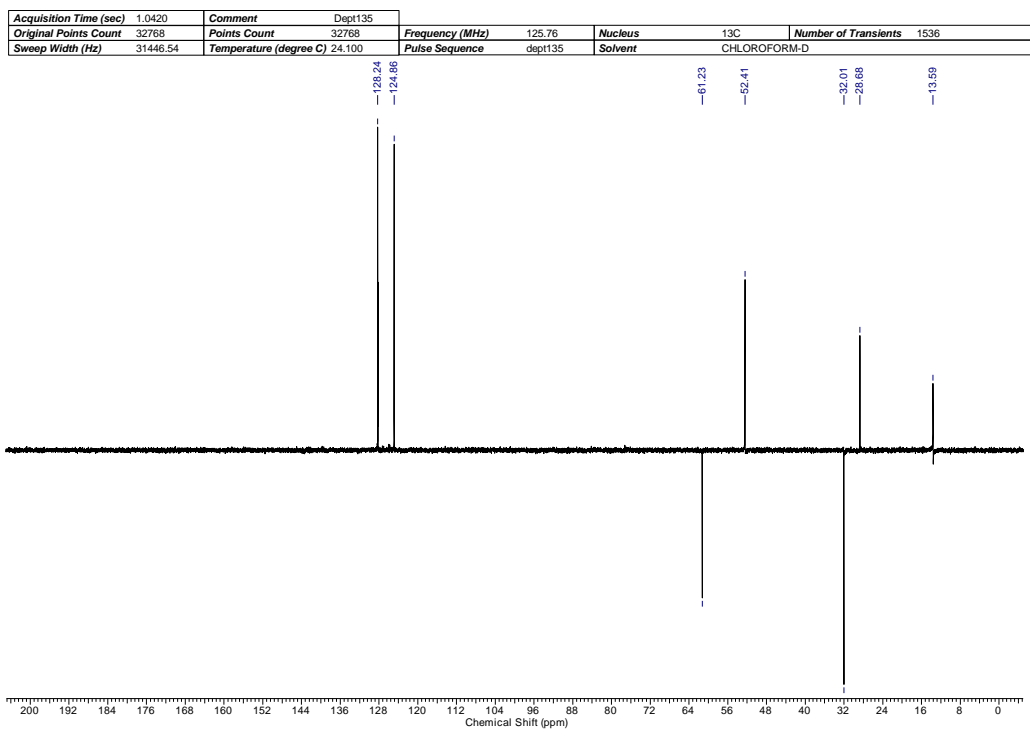


**Figura 51:** Espectro de RMN-  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **86a2**.

### Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$



### Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ $\{\text{DEPT-135}\}$ \*

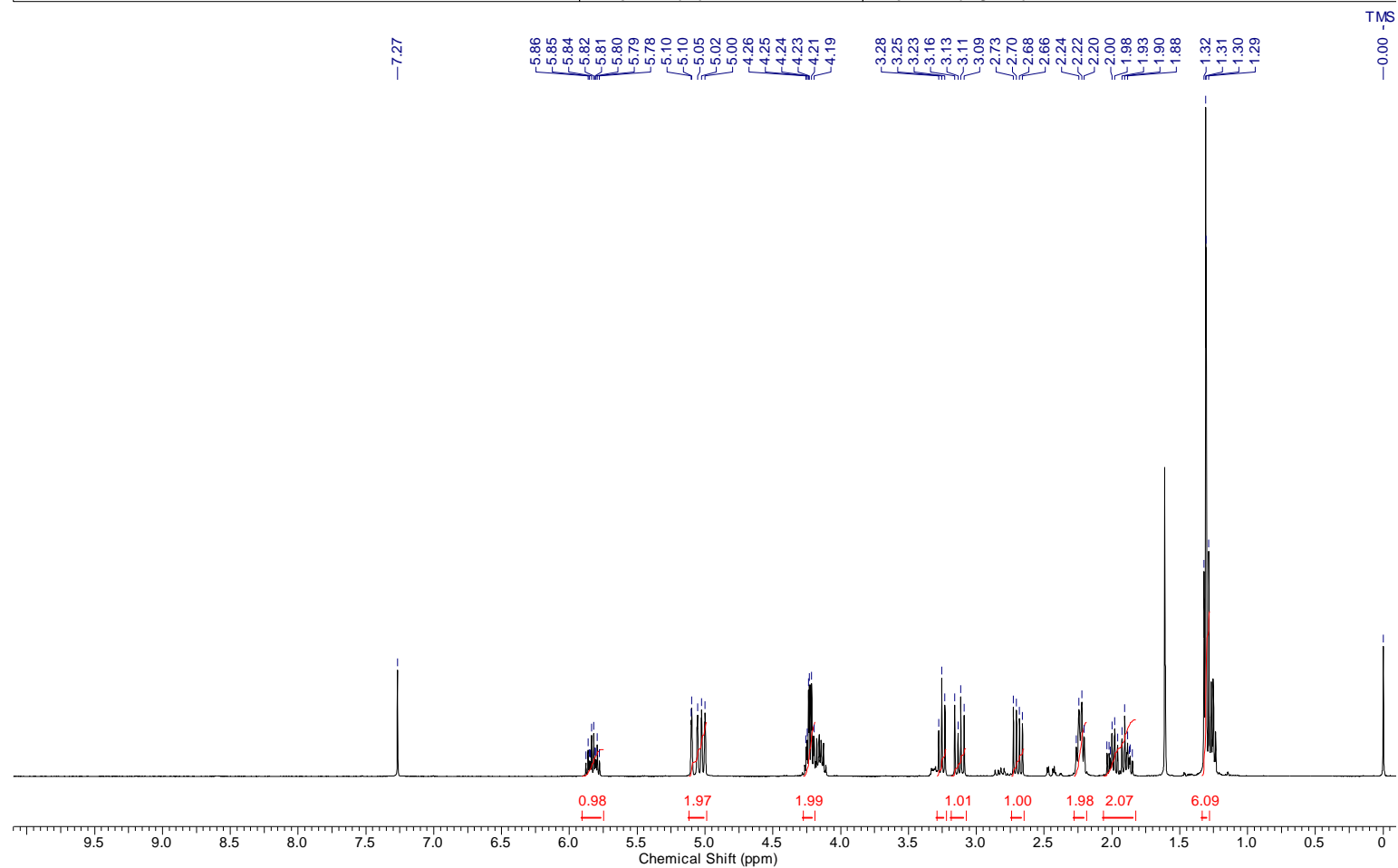


\*Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) DEPT-135 do composto **86a2**.

$\uparrow$ (CH, CH<sub>3</sub>),  $\downarrow$ (CH<sub>2</sub>).

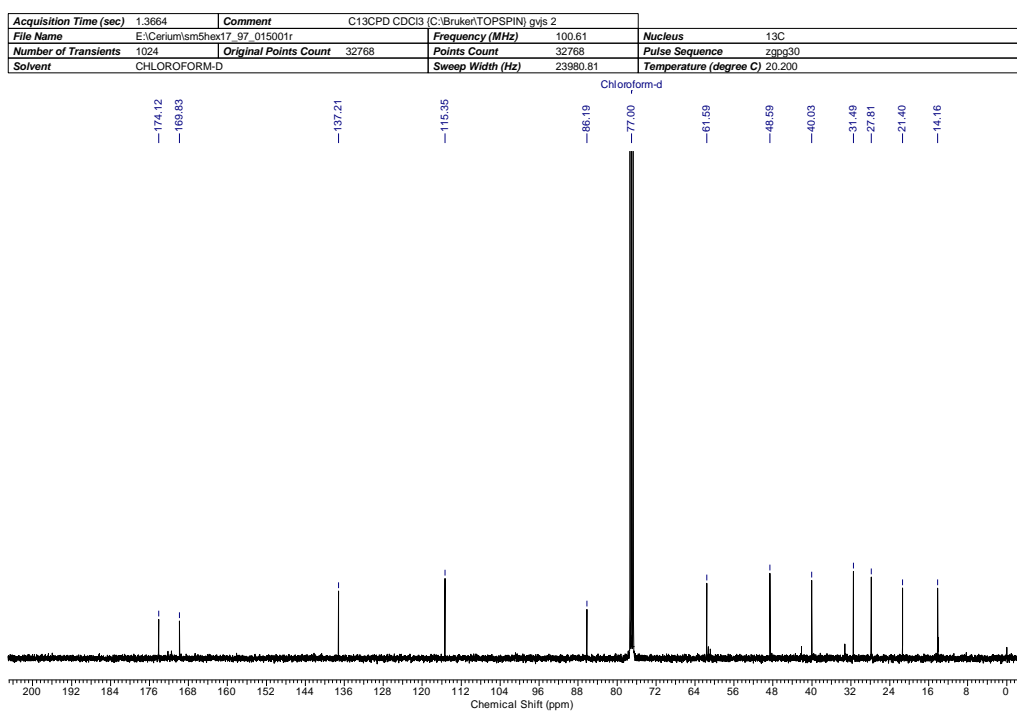
**Figura 52:** Espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **86a2**.

Acquisition Time (sec)	3.9584	Comment	PROTON128 CDCl3 (C:\Bruker\TOPSPIN) gvijs 2		
File Name	E:\Cerium\sm5hex17_97_001001r	Frequency (MHz)	400.13	Nucleus	1H
Number of Transients	128	Original Points Count	32768	Points Count	32768
Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	8278.15	Pulse Sequence	zg30
				Temperature (degree C)	19.600

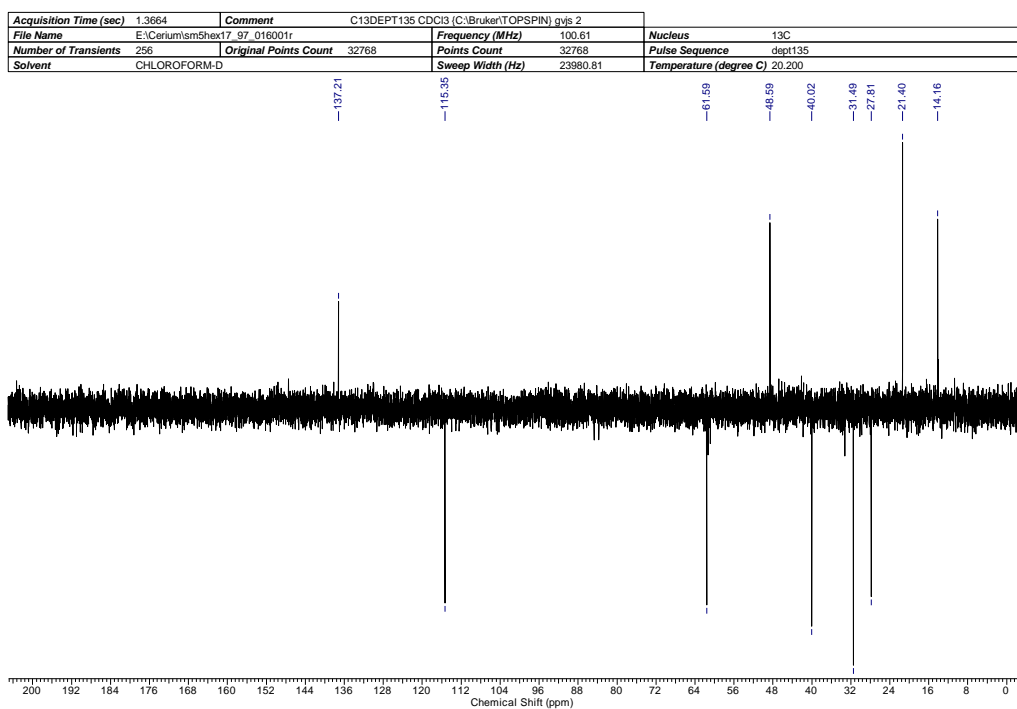


**Figura 53:** Espectro de RMN-  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **86b1**.

## Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$



## Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ $\{\text{DEPT-135}\}$ \*

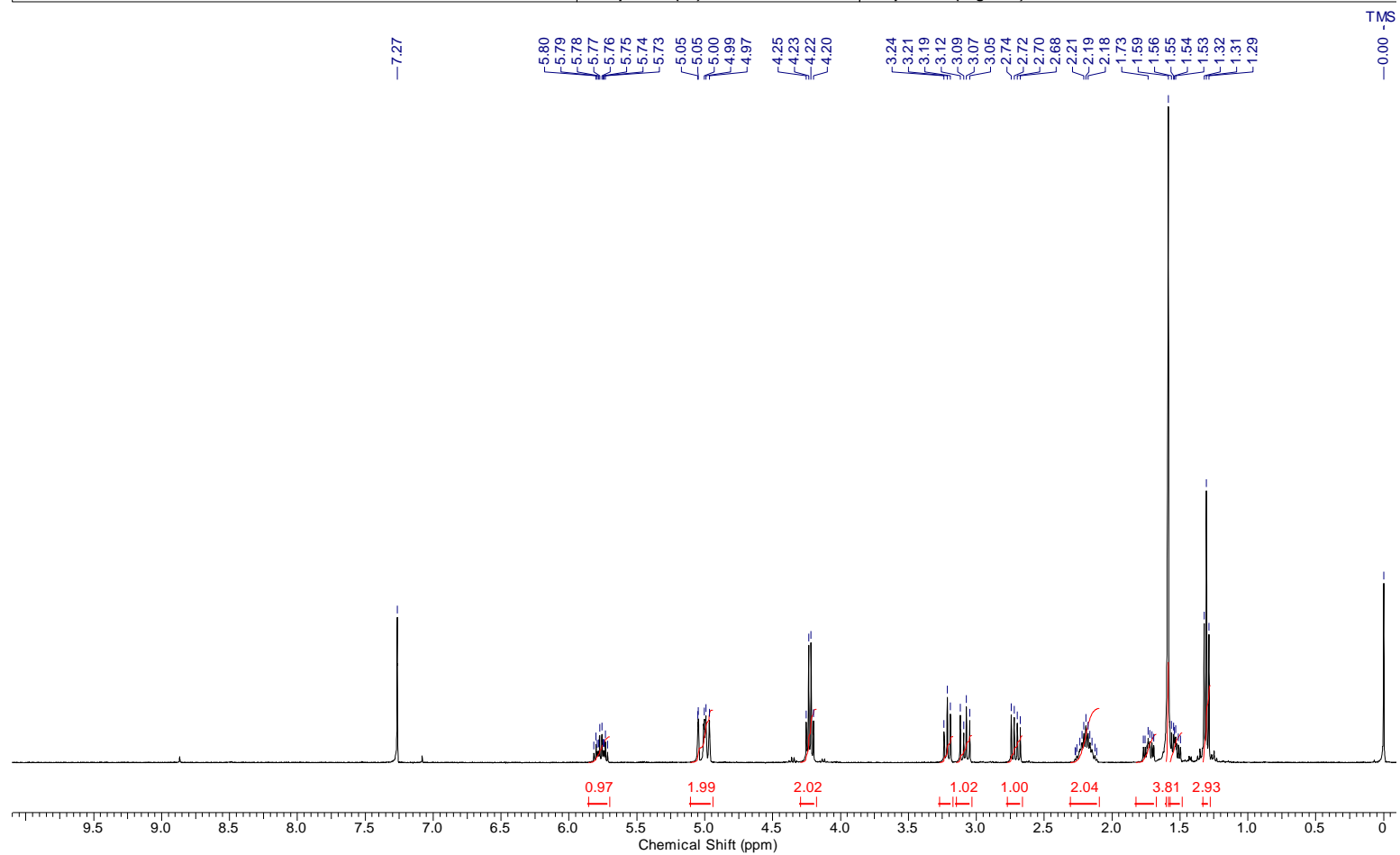


\*Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) DEPT-135 do composto **86b1**.

↑(CH, CH<sub>3</sub>), ↓(CH<sub>2</sub>).

**Figura 54:** Espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **86b1**.

Acquisition Time (sec)	3.9584	Comment	PROTON CDCl3 (C:\Bruker\TOPSPIN) gvjs 35		
File Name	E:\Cerium\smce5hex25_16_001001r	Frequency (MHz)	400.13	Nucleus	1H
Number of Transients	16	Original Points Count	32768	Points Count	32768
Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	8278.15	Pulse Sequence	zg30
				Temperature (degree C)	20.000

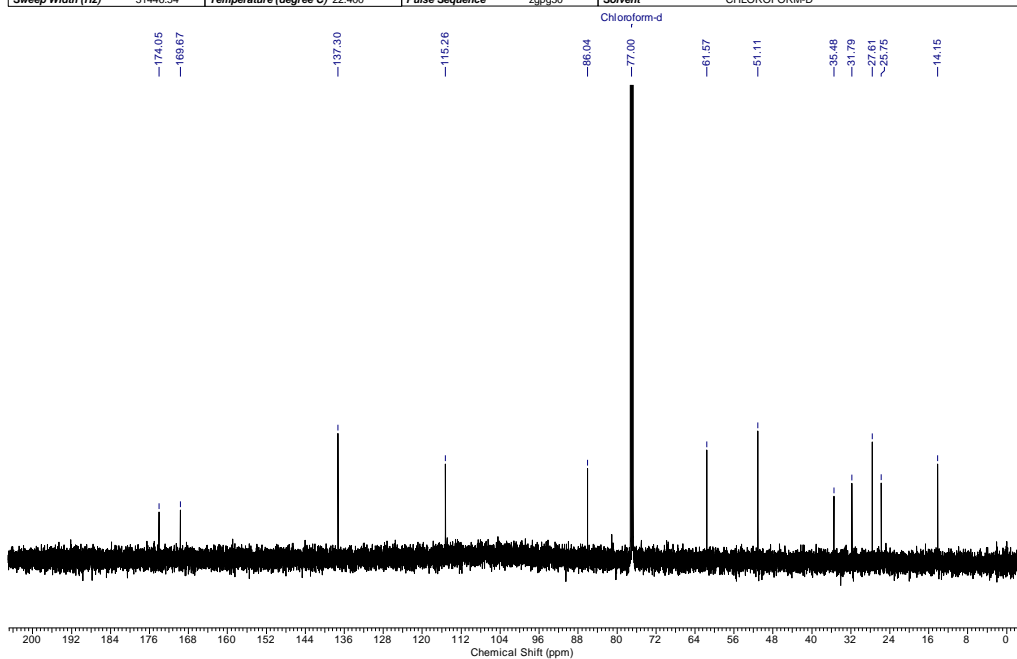


**Figura 55:** Espectro de RMN-  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **86b2**.



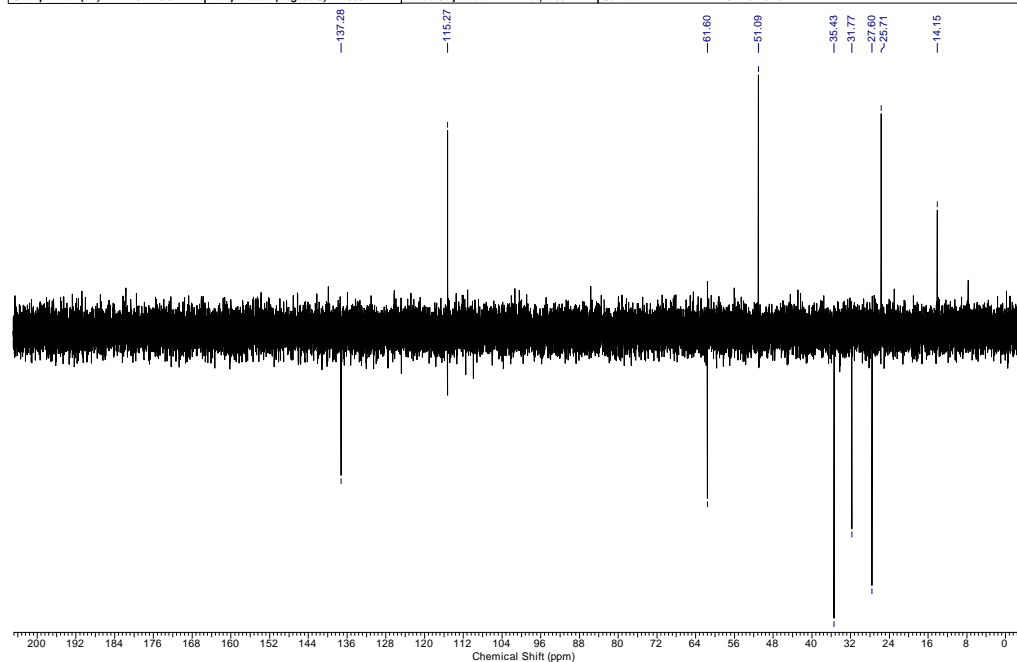
## Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$

Acquisition Time (sec)	1.0420	Comment	13C (BB)	Date	08 Jun 2012 13:25:44	
Original Points Count	32768	Points Count	32768	Frequency (MHz)	125.76	
Sweep Width (Hz)	31446.54	Temperature (degree C)	22.400	Nucleus	$^{13}\text{C}$	
				Pulse Sequence	zpgq30	
				Solvent	CHLOROFORM-D	
					Number of Transients	3072



## Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ $\{\text{DEPT-135}\}$ \*

Acquisition Time (sec)	1.0420	Comment	Dept135	Date	13 Jun 2012 08:29:36	
Original Points Count	32768	Points Count	32768	Frequency (MHz)	125.76	
Sweep Width (Hz)	31446.54	Temperature (degree C)	21.500	Nucleus	$^{13}\text{C}$	
				Pulse Sequence	dept135	
				Solvent	CHLOROFORM-D	
					Number of Transients	1024

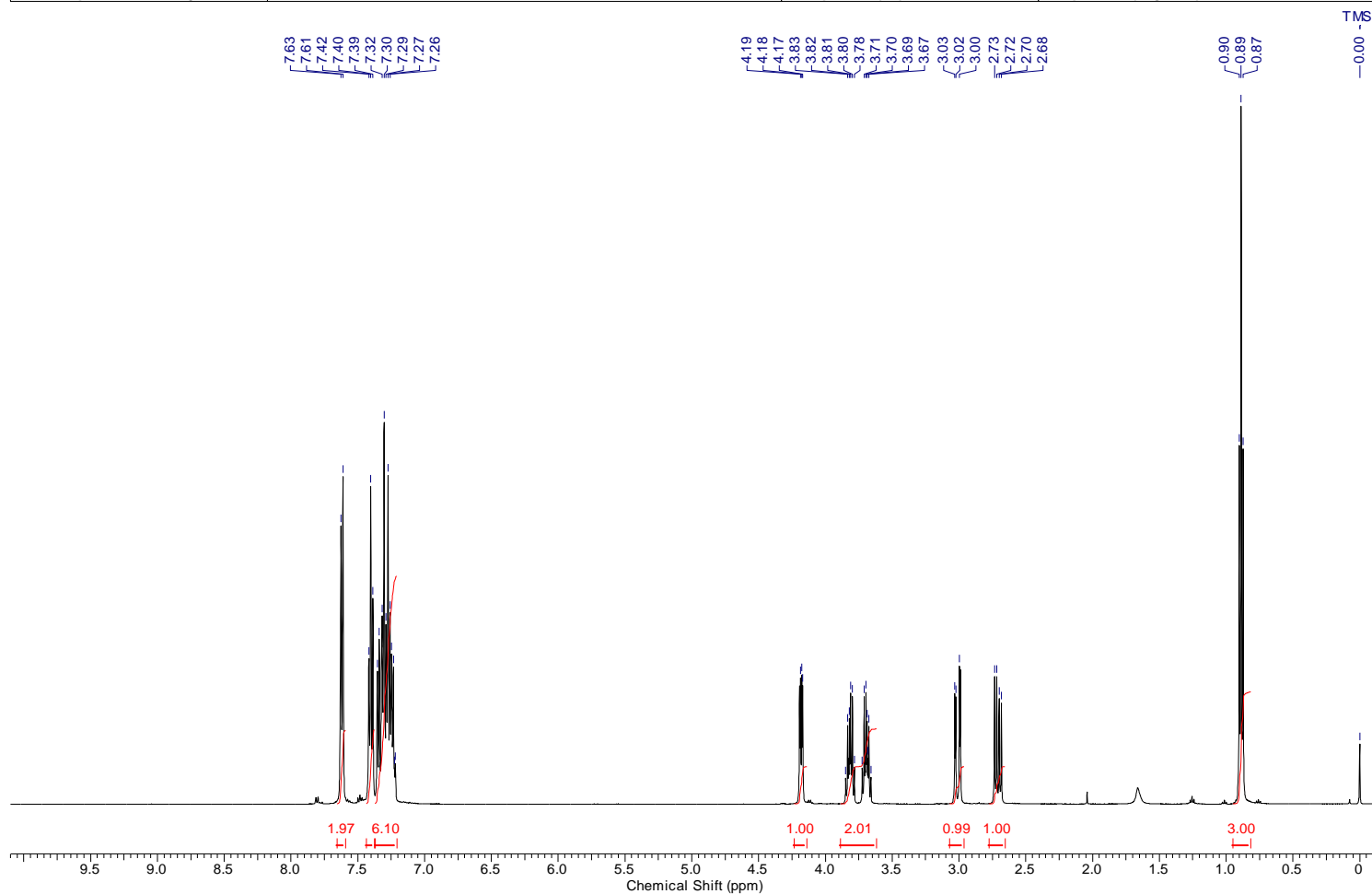


\*Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) DEPT-135 do composto **86b2**.

↑(CH, CH<sub>3</sub>), ↓(CH<sub>2</sub>).

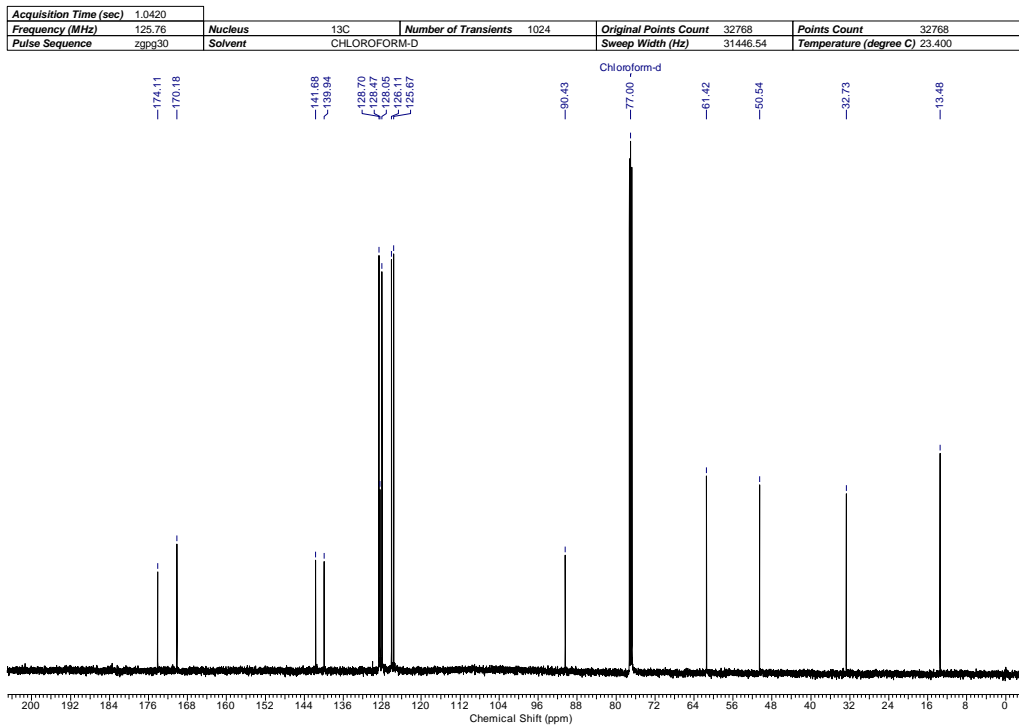
**Figura 56:** Espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **86b2**.

Acquisition Time (sec)	3.8535								
Frequency (MHz)	500.13	Nucleus	1H	Number of Transients	16	Original Points Count	32768	Points Count	32768
Pulse Sequence	zg30	Solvent	CHLOROFORM-D			Sweep Width (Hz)	8503.40	Temperature (degree C)	23.300

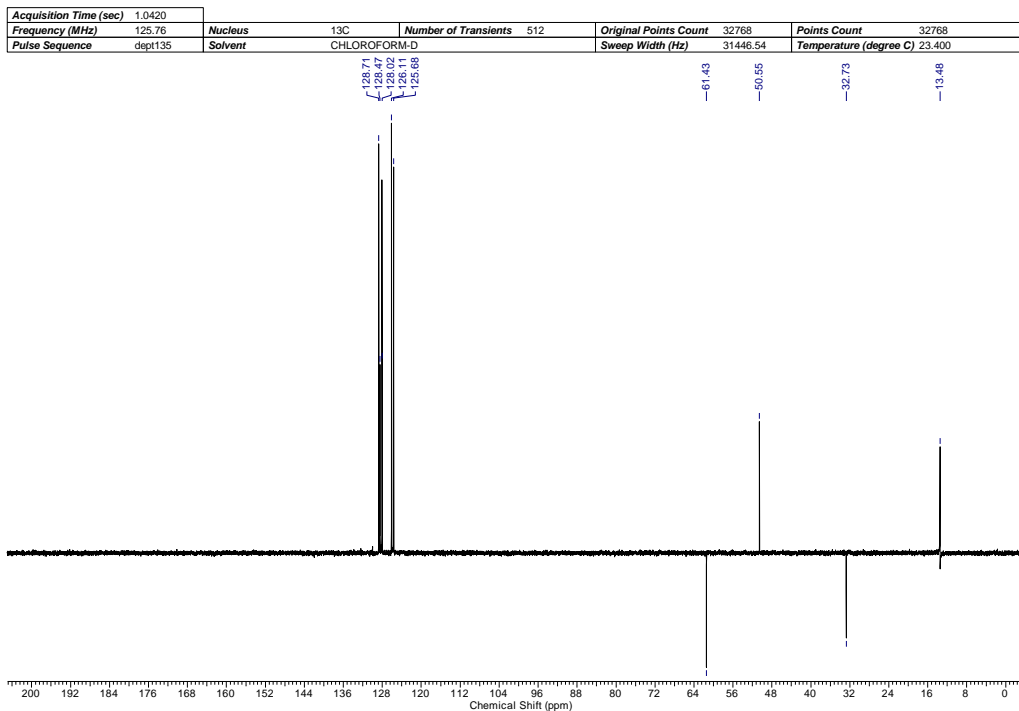


**Figura 57:** Espectro de RMN-  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **86c**.

### Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$



### Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ $\{\text{DEPT-135}\}^*$



\*Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) DEPT-135 do composto **86c**.

↑(CH, CH<sub>3</sub>), ↓(CH<sub>2</sub>).

**Figura 58:** Espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **86c**.

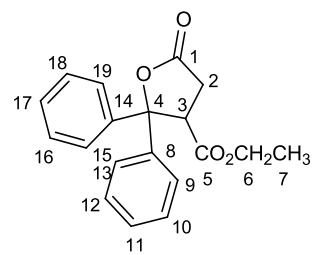
**Tabela 27.** Dados espectroscópicos do composto **86c**.

<b>C</b>	<b><math>\delta</math>C (ppm)</b>	<b><math>\delta</math>H (ppm)</b>	<b>Integral Relativa</b>	<b>Multiplicidade</b>	<b>Constante de acoplamento (Hz)</b>
1	174,1	—	—	—	—
2	32,7	2,71	1	dd	$J_{2a,2b}=17,6$ ; $J_{2a,3}=8,2$
		3,01	1	dd	$J_{2b,2a}=17,6$ ; $J_{2b,3}=3,7$
3	50,5	4,18	1	dd	$J_{3,2a}=8,2$ ; $J_{3,2b}=3,7$
4	90,4	—	—	—	—
5	170,2	—	—	—	—
6	61,4	3,69	1	dq	$J_{6a,6b}=10,8$ ; $J_{6a,7}=7,1$
		3,82	1	dq	$J_{6b,6a}=10,8$ ; $J_{6b,7}=7,1$
7	13,5	0,89	3	t	$J_{7,6}=7,1$
8*	139,9				

9 e 15*	125,7				
10 e 16*	128,1				
		7,26-7,63	10	m	—
11*	128,0				
12 e 18*	128,7				
13 e 19*	126,1				
14*	141,7				
17*	128,5				

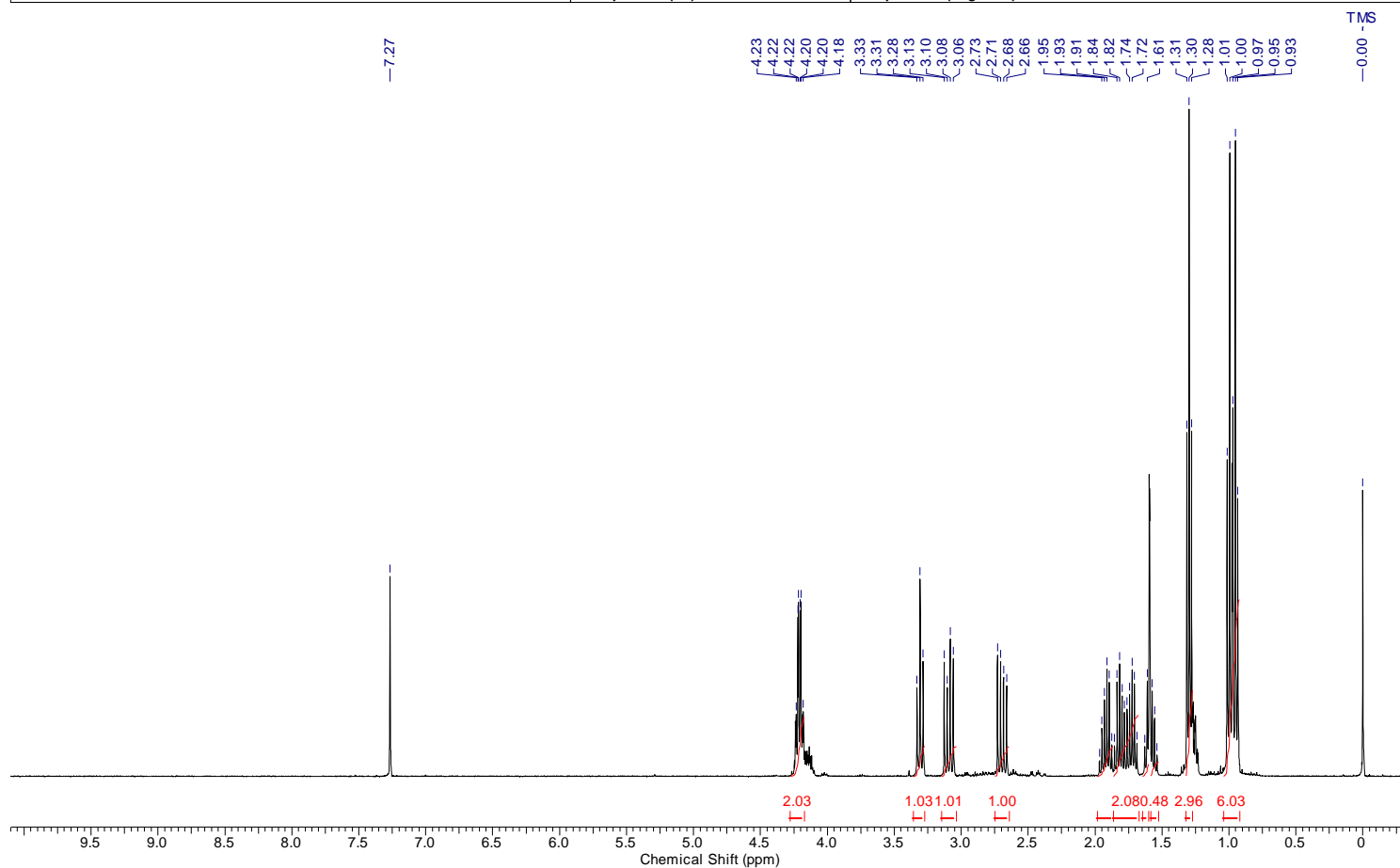
---

\*Podem estar trocados



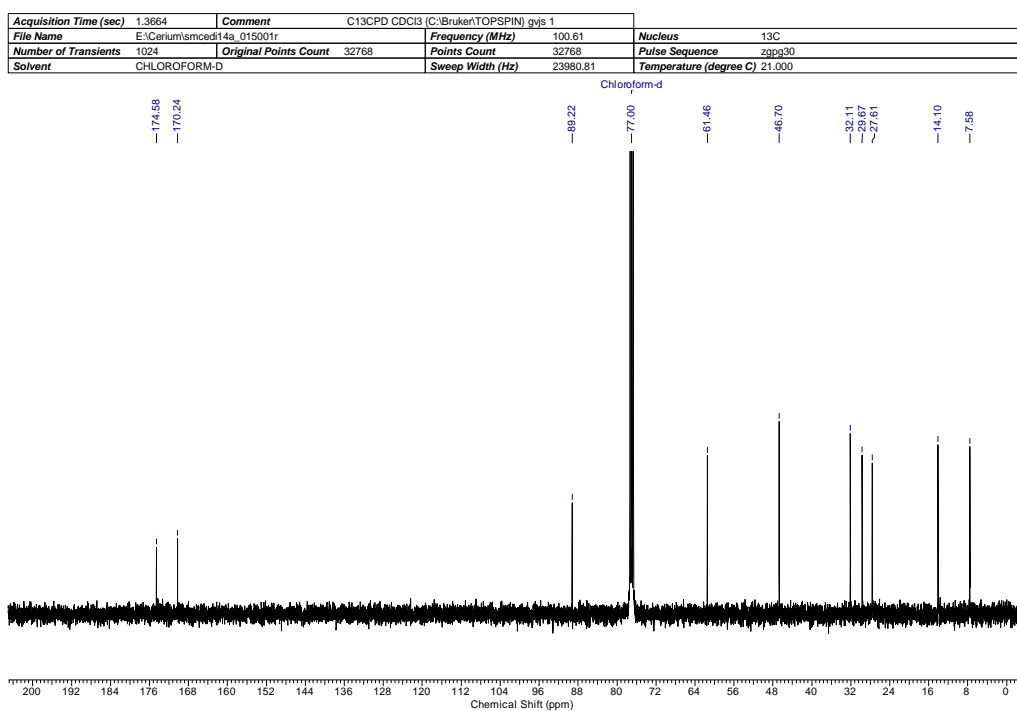
**86c**

Acquisition Time (sec)	3.9584	Comment	PROTON CDCl <sub>3</sub> {C:\Bruker\TOPSPIN} gyls 1		
File Name	E:\Cerium\smcedi14a_001001r	Frequency (MHz)	400.13	Nucleus	1H
Number of Transients	16	Original Points Count	32768	Points Count	32768
Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	8278.15	Pulse Sequence	zg30
				Temperature (degree C)	20.200

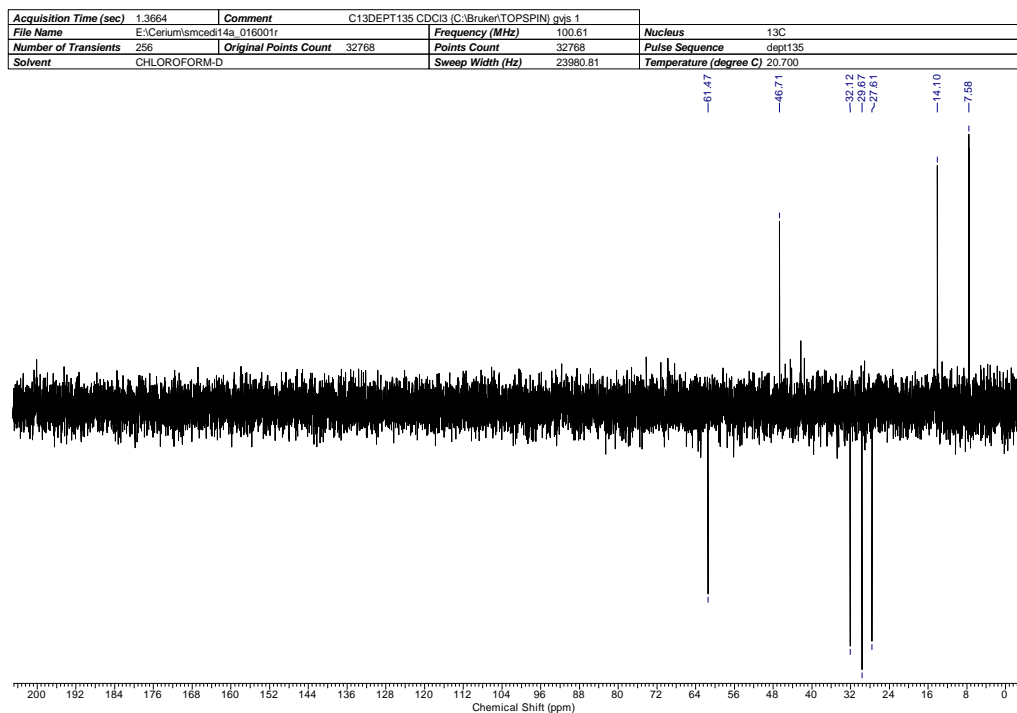


**Figura 59:** Espectro de RMN- <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **86d**.

## Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$



## Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ $\{\text{DEPT-135}\}$ \*



\*Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) DEPT-135 do composto **86d**.

↑(CH, CH<sub>3</sub>), ↓(CH<sub>2</sub>).

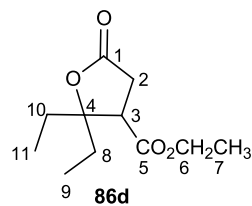
**Figura 60:** Espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **86d**.

**Tabela 28.** Dados espectroscópicos do composto **86d**.

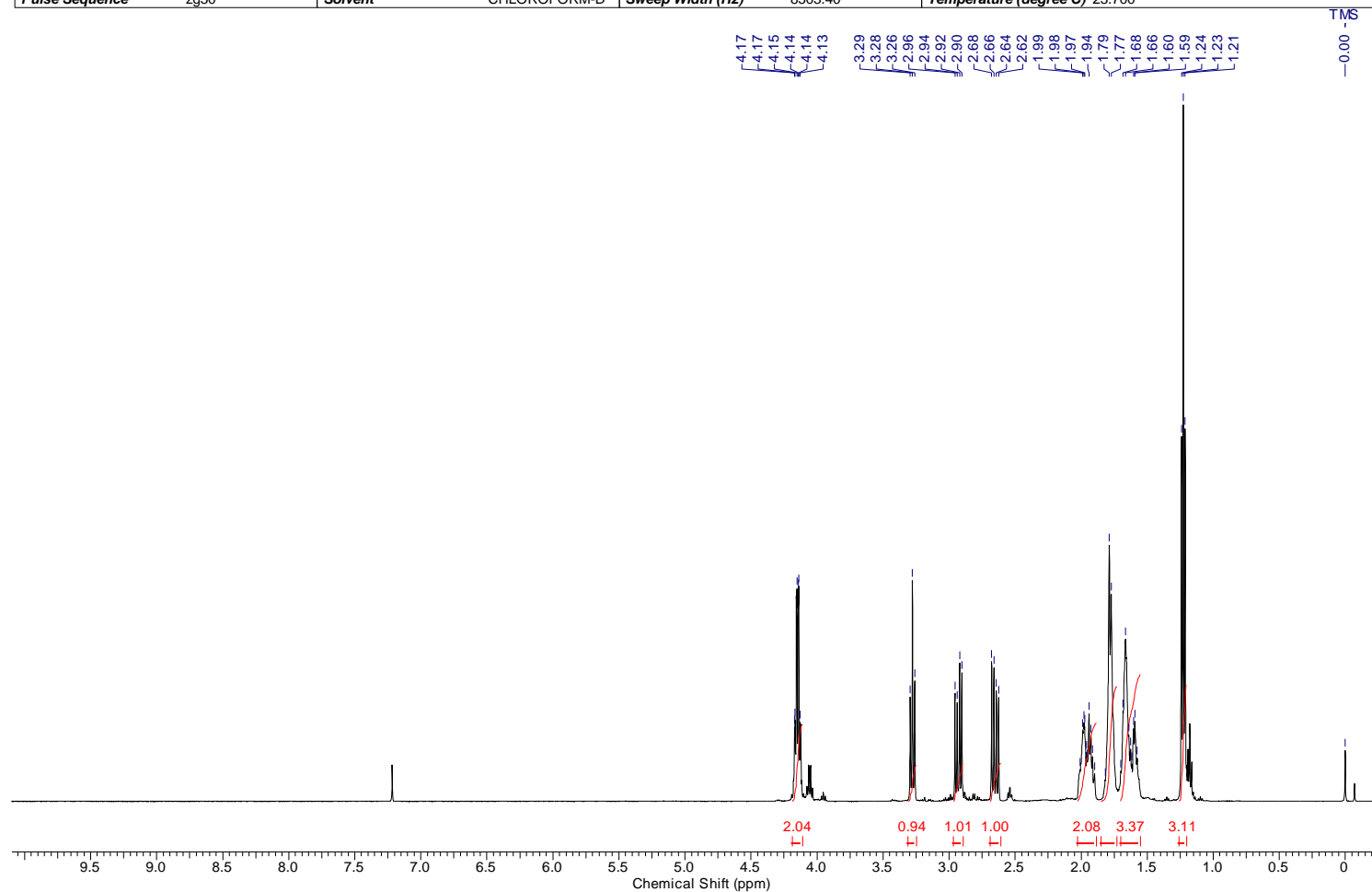
<b>C</b>	<b>δC (ppm)</b>	<b>δH (ppm)</b>	<b>Integral Relativa</b>	<b>Multiplicidade</b>	<b>Constante de acoplamento (Hz)</b>
1	174,6	—	—	—	—
2	32,1	2,71	1	dd	$J_{2a,2b}=18,2$ ; $J_{2a,3}=9,3$
		3,08	1	dd	$J_{2b,2a}=18,2$ ; $J_{2b,3}=9,1$
3	46,7	3,33	1	dd	$J_{3,2a}=9,3$ ; $J_{3,2b}=9,1$
4	89,2	—	—	—	—
5	170,2	—	—	—	—
6	61,5	4,19	1	dq	$J_{6a,6b}=10,9$ ; $J_{6a,7}=7,2$
		4,23	1	dq	$J_{6b,6a}=10,9$ ; $J_{6b,7}=7,2$
7	14,1	1,30	3	t	$J_{7,6}=7,2$
8	27,6	1,60	1	dq	$J_{8a,8b}=14,8$ ; $J_{8a,9}=7,5$



		1,72	1	dq	$J_{8b,8a}=14,8; J_{6b,9}=7,5$
9	7,6	0,95	3	t	$J_{9,8}=7,5$
10	29,7	1,82	1	dq	$J_{10a,10b}=14,8; J_{10a,11}=7,4$
		1,92	1	dq	$J_{10b,10a}=14,8; J_{10b,11}=7,4$
11	7,6	1,00	3	t	$J_{11,10}=7,4$

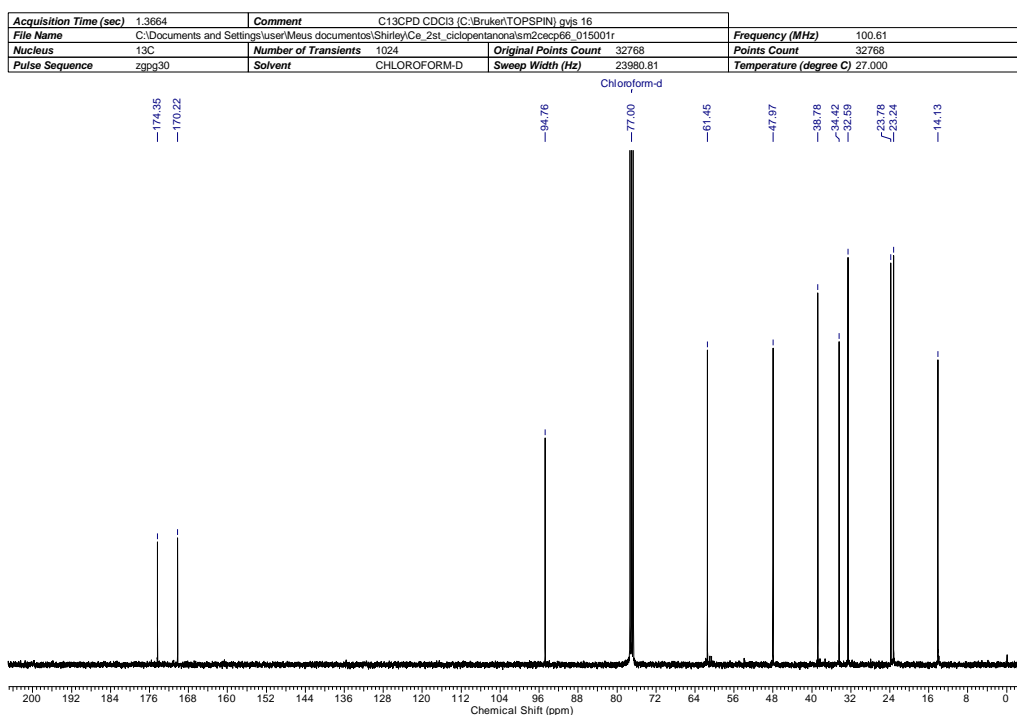


Acquisition Time (sec)	3.8535			Frequency (MHz)	500.13
File Name	C:\Documents and Settings\user\Meus documentos\Shirley\Ce_2st_ciclopentanona\sm_2cecp64a_001001r			Points Count	32768
Nucleus	1H	Number of Transients	16	Original Points Count	32768
Pulse Sequence	zg30	Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	8503.40
				Temperature (degree C)	23.700

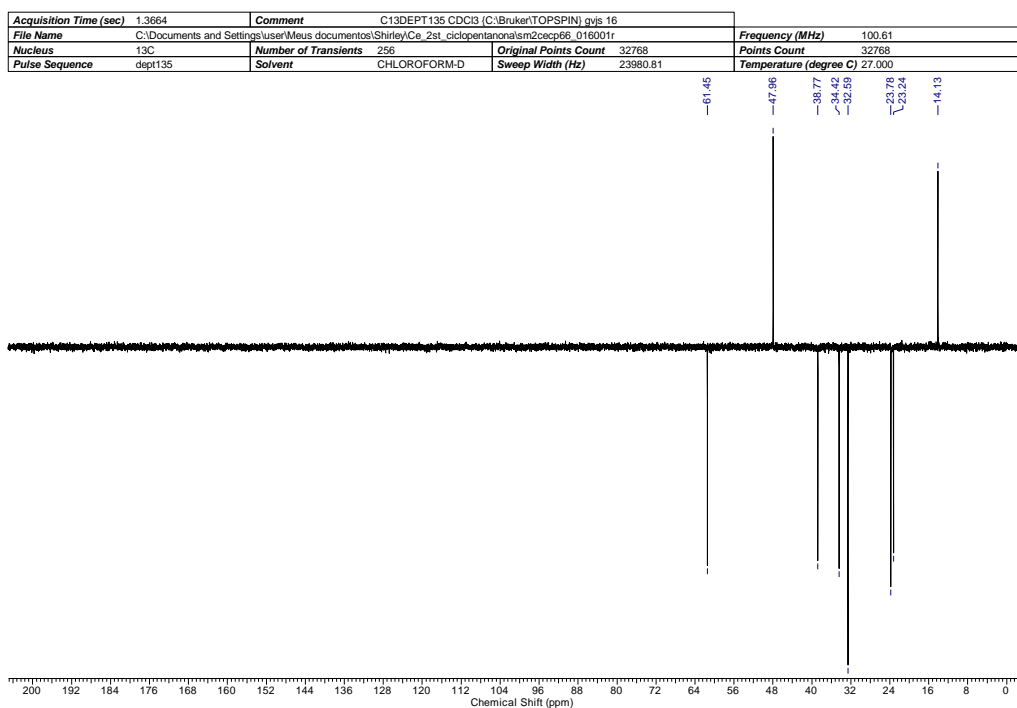


**Figura 61:** Espectro de RMN-  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **86e**.

## Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$



## Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ $\{\text{DEPT-135}\}$ \*



\*Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) DEPT-135 do composto **86e**.

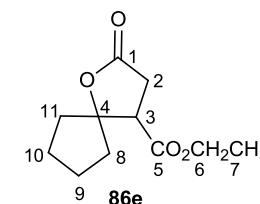
↑(CH, CH<sub>3</sub>), ↓(CH<sub>2</sub>).

**Figura 62:** Espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **86e**.

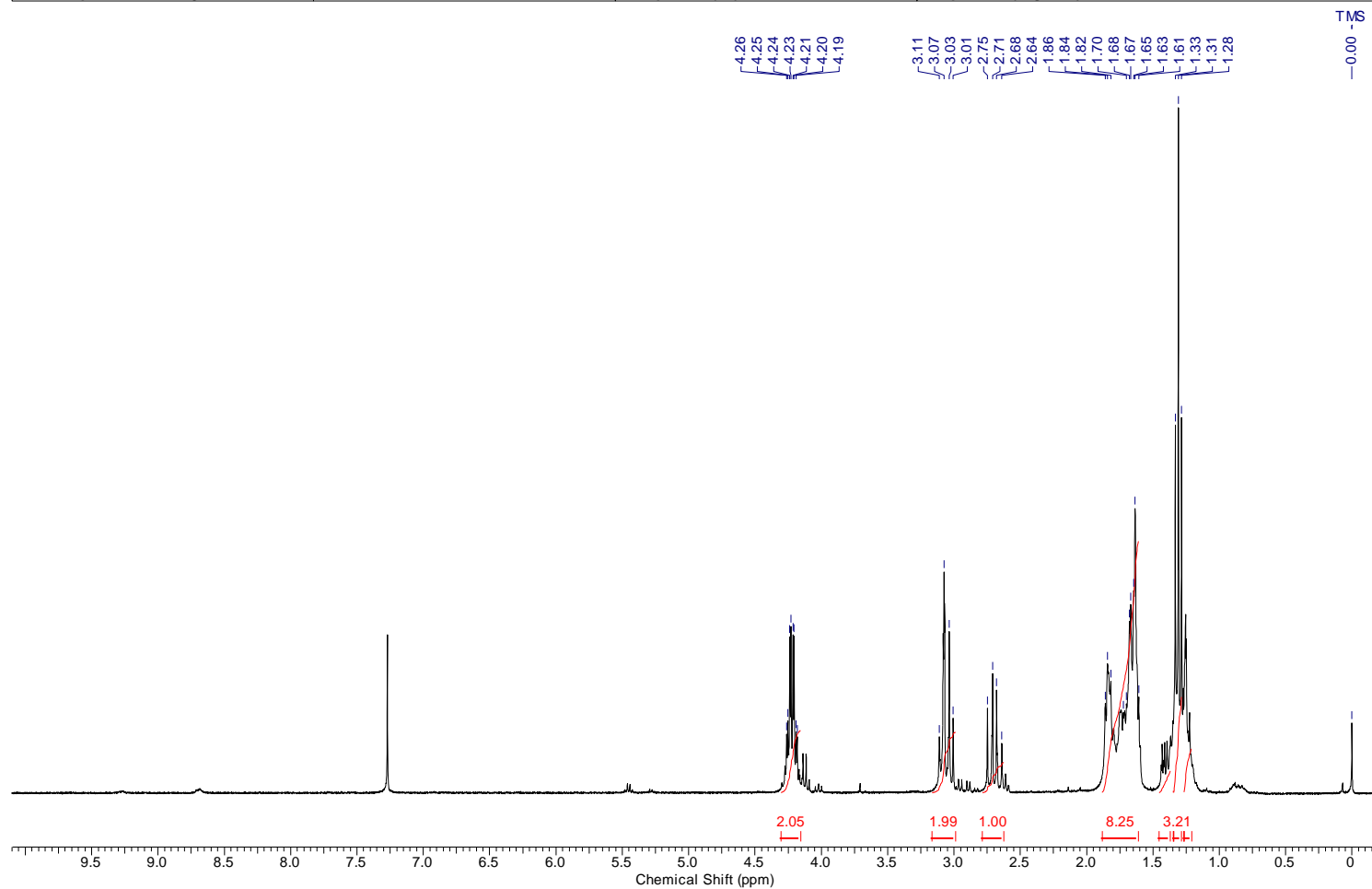
**Tabela 29.** Dados espectroscópicos do composto **86e**.

<b>C</b>	<b>δC (ppm)</b>	<b>δH (ppm)</b>	<b>Integral Relativa</b>	<b>Multiplicidade</b>	<b>Constante de acoplamento (Hz)</b>
1	174,3	—	—	—	—
2	32,6	2,86	1	dd	$J_{2a,2b}=17,7; J_{2a,3}=8,6$
		2,93	1	dd	$J_{2b,2a}=17,7; J_{2b,3}=8,3$
3	48,0	3,28	1	dd	$J_{3,2a}=8,6; J_{3,2b}=8,3$
4	94,8	—	—	—	—
5	170,2	—	—	—	—
6	61,4	4,13	1	dq	$J_{6a,6b}=10,9; J_{6a,7}=7,1$
		4,15	1	dq	$J_{6b,6a}=10,9; J_{6b,7}=7,1$
7	14,1	1,23	3	t	$J_{7,6}=7,1$
8*	34,4				
9*	23,3				
10*	23,8	1,57-2,08	8	m	—
11*	38,8				

\*Podem estar trocados

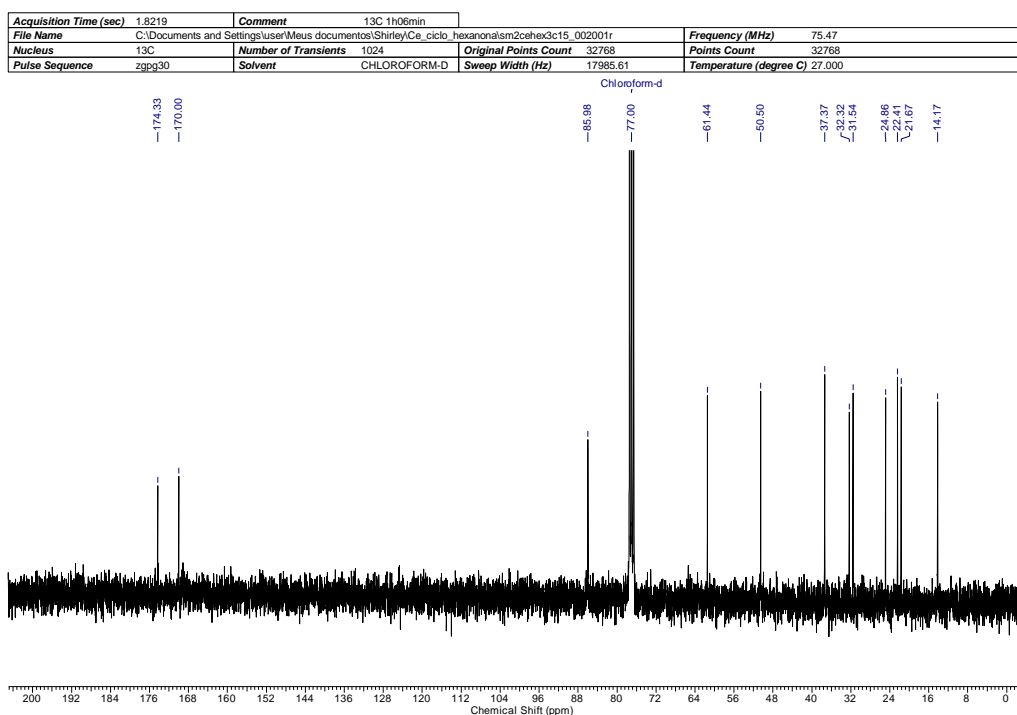


Acquisition Time (sec)	6.4094			Frequency (MHz)	300.13
File Name	C:\Documents and Settings\user\Meus documentos\Shirley\Ce_ciclo_hexanona\sm2cehex3c15_001001r			Points Count	32768
Nucleus	1H	Number of Transients	16	Original Points Count	32768
Pulse Sequence	zg30	Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	5112.47
				Temperature (degree C)	27.000

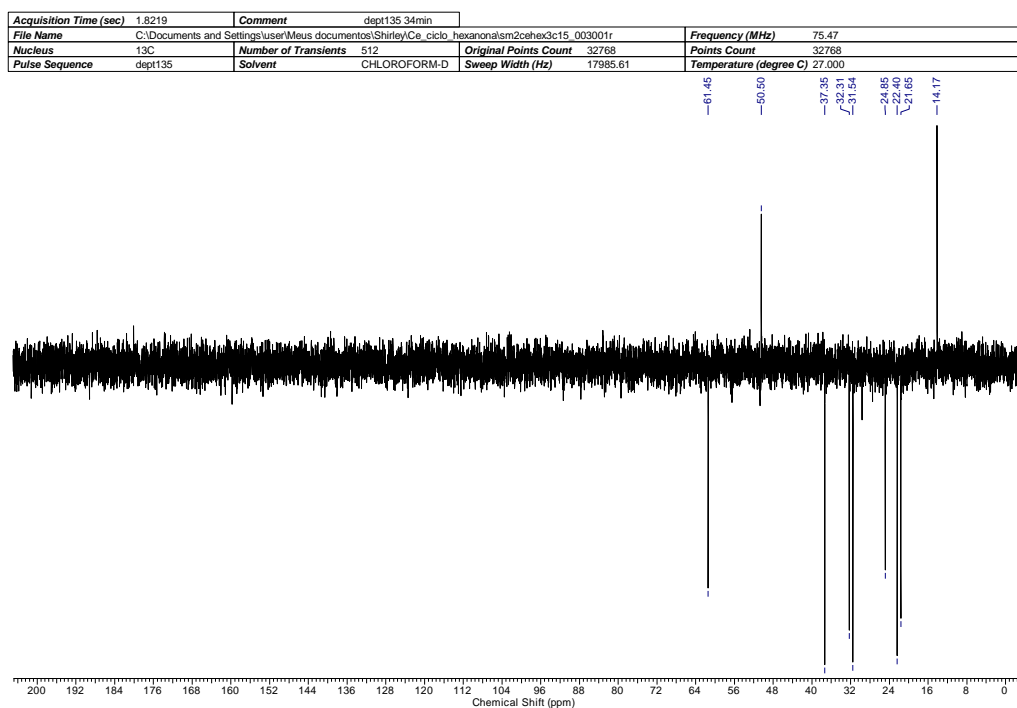


**Figura 63:** Espectro de RMN-  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **86f**.

## Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$



## Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ $\{\text{DEPT-135}\}^*$



\*Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) DEPT-135 do composto **86f**.

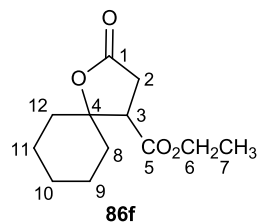
$\uparrow$ (CH, CH<sub>3</sub>),  $\downarrow$ (CH<sub>2</sub>).

**Figura 64:** Espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **86f**.

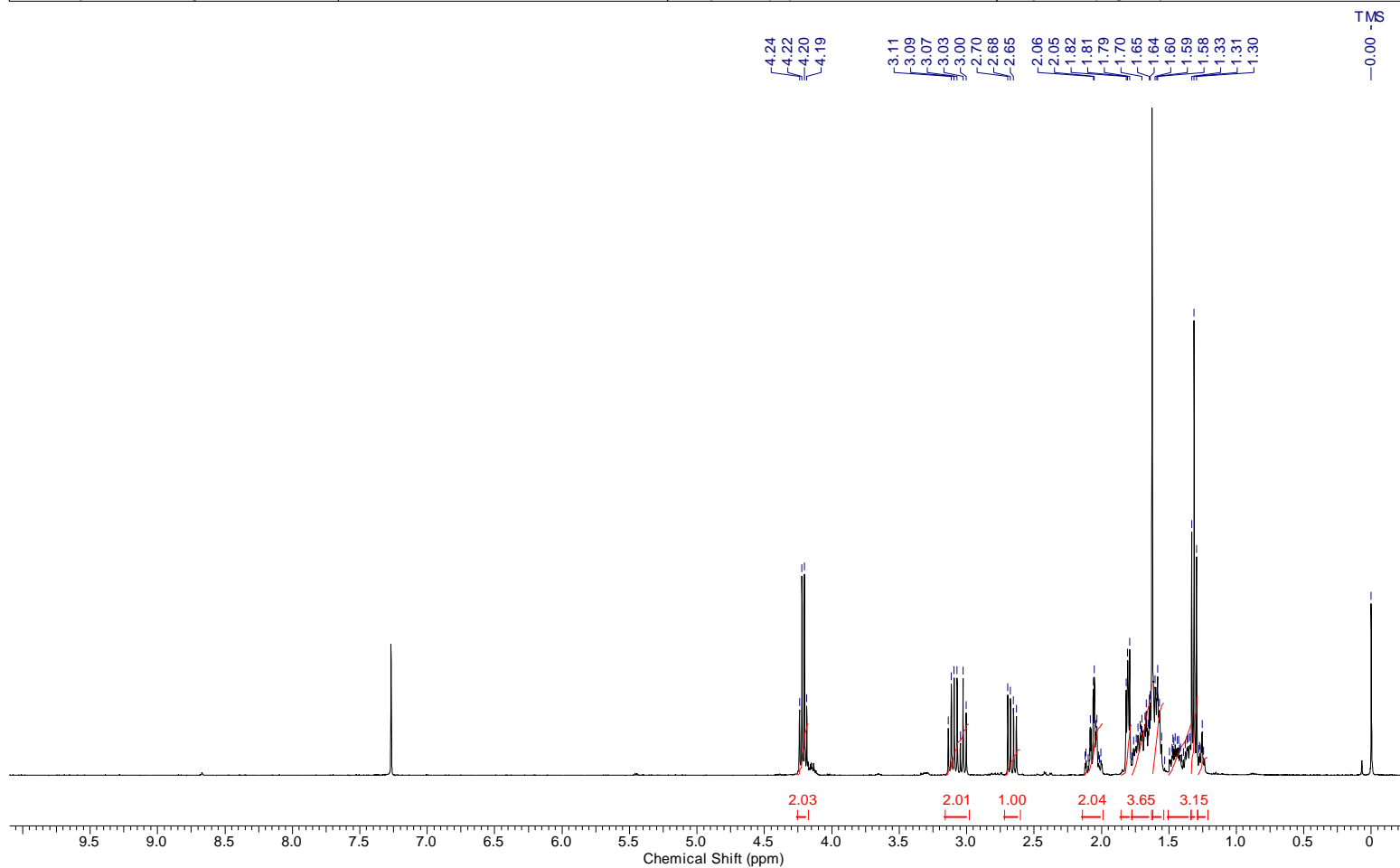
**Tabela 30.** Dados espectroscópicos do composto **86f**.

<b>C</b>	<b>δC (ppm)</b>	<b>δH (ppm)</b>	<b>Integral Relativa</b>	<b>Multiplicidade</b>	<b>Constante de acoplamento (Hz)</b>
1	174,3	—	—	—	—
2	31,5	2,70	1	dd	$J_{2a,2b}=20,7; J_{2a,3}=11,9$
		3,07	1	dd	$J_{2b,2a}=20,7; J_{2b,3}=8,7$
3	50,5	3,06	1	dd	$J_{3,2a}=11,9; J_{3,2b}=8,7$
4	86,0	—	—	—	—
5	170,0	—	—	—	—
6	61,4	4,18	1	dq	$J_{6a,6b}=10,9; J_{6a,7}=7,2$
		4,25	1	dq	$J_{6b,6a}=10,9; J_{6b,7}=7,2$
7	14,2	1,31	3	t	$J_{7,6}=7,2$
8*	37,4				
9*	21,7				
10*	24,9	1,26 – 1,85	12	m	—
11*	22,4				
12*	32,3				

\*Podem estar trocados



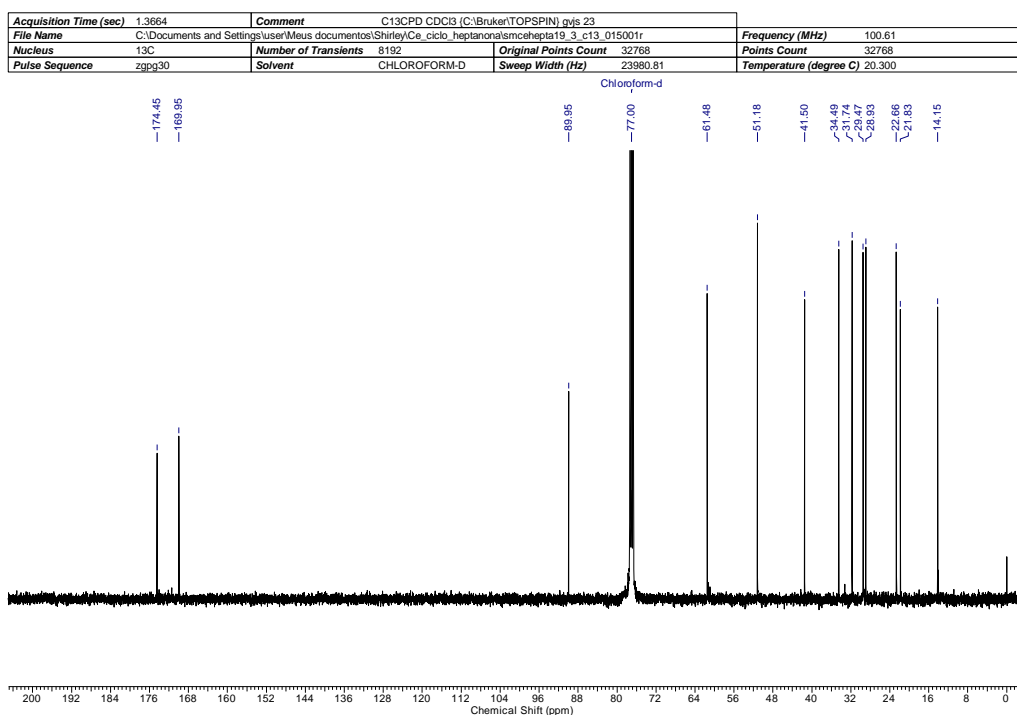
Acquisition Time (sec)	3.9584	Comment	PROTON CDCl3 (C:\Bruker\TOPSPIN) gvjs 23		Frequency (MHz)	400.13	
File Name	C:\Documents and Settings\user\Meus documentos\Shirley\Ce_ciclo_heptanona\smcehepta19_3_c13_001001r			Points Count	32768		
Nucleus	1H	Number of Transients	16	Original Points Count	32768	Points Count	32768
Pulse Sequence	zg30	Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	8278.15	Temperature (degree C)	19.600



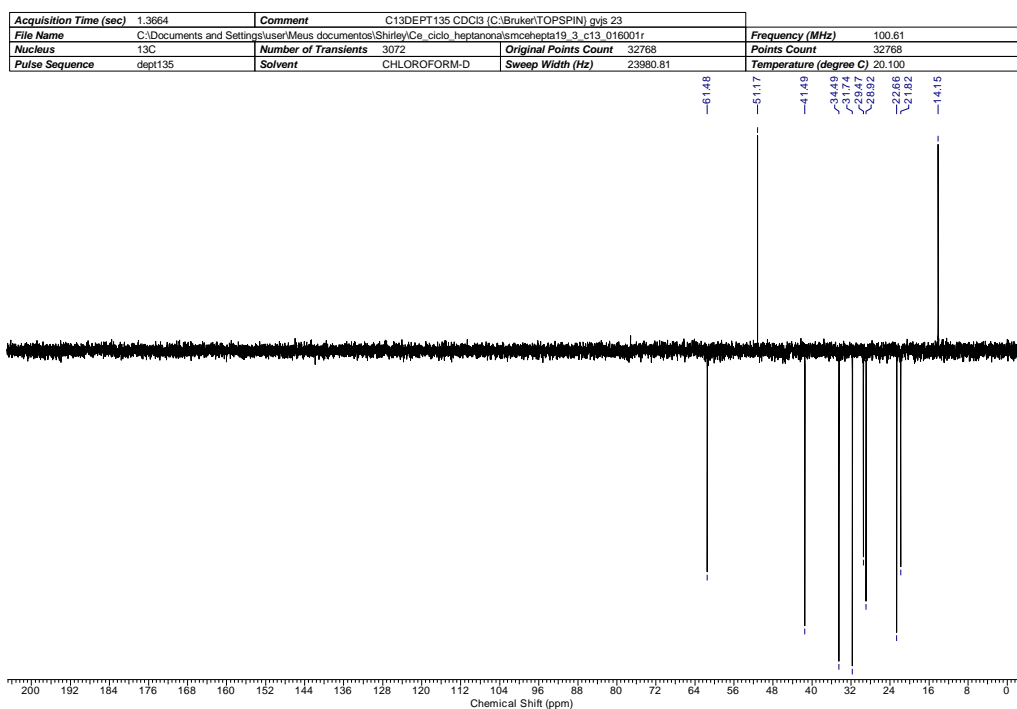
**Figura 65:** Espectro de RMN-  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **86g**.



## Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$



## Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ $\{\text{DEPT-135}\}^*$



\*Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) DEPT-135 do composto **86g**.

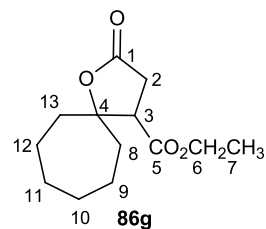
↑(CH, CH<sub>3</sub>), ↓(CH<sub>2</sub>).

**Figura 66:** Espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **86g**.

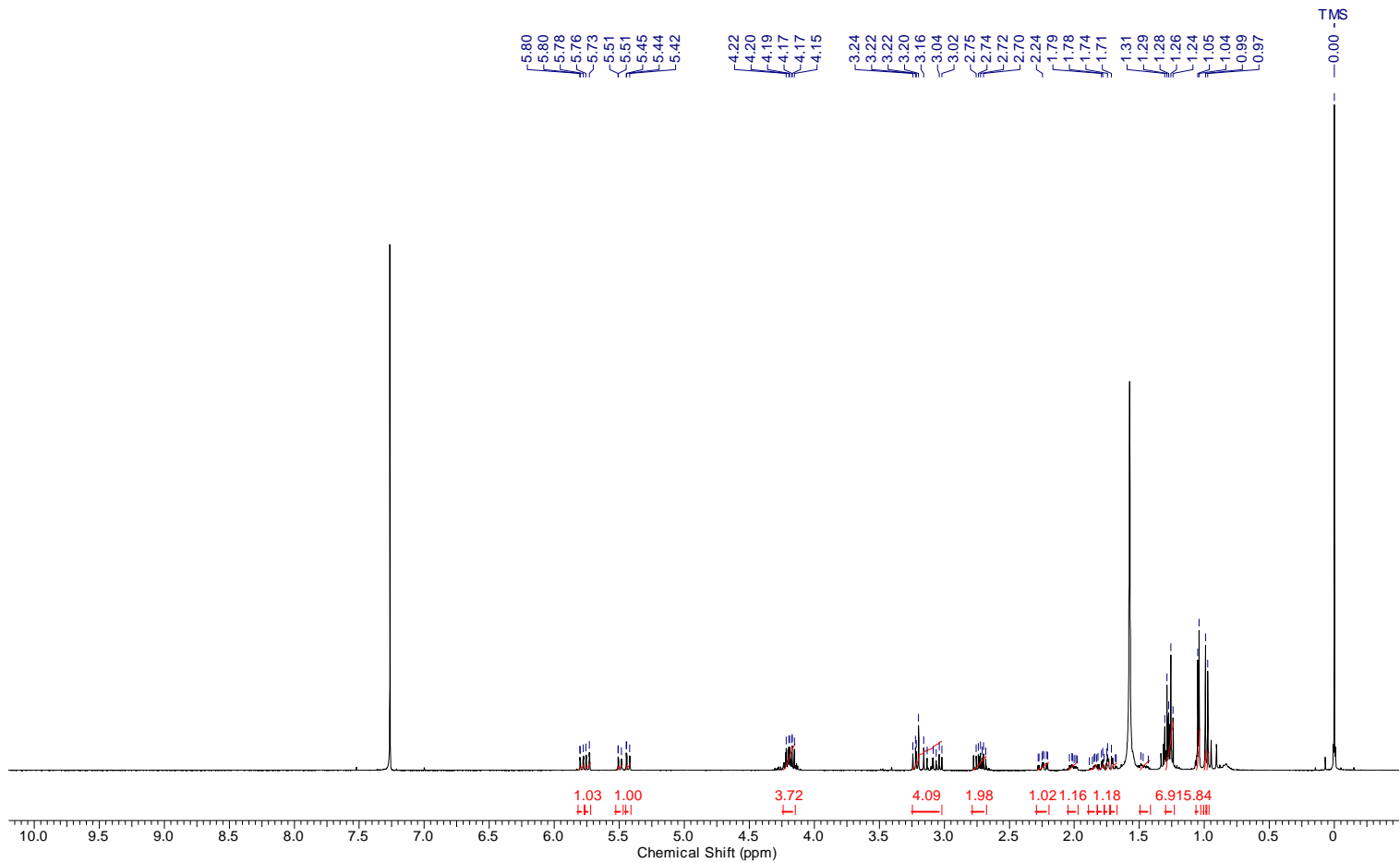
**Tabela 31.** Dados espectroscópicos do composto **86g**.

<b>C</b>	<b>δC (ppm)</b>	<b>δH (ppm)</b>	<b>Integral Relativa</b>	<b>Multiplicidade</b>	<b>Constante de acoplamento (Hz)</b>
1	174,5	—	—	—	—
2	31,7	2,66	1	dd	$J_{2a,2b}=17,3; J_{2a,3}=8,1$
		3,04	1	dd	$J_{2b,2a}=17,3; J_{2b,3}=9,6$
3	51,2	3,11	1	dd	$J_{3,2a}=8,1; J_{3,2b}=9,6$
4	89,9	—	—	—	—
5	170,0	—	—	—	—
6	61,5	4,21	2	q	$J_{6,7}=7,2$
7	14,2	1,31	3	t	$J_{7,6}=7,2$
8*	34,5	1,34-1,50	2	m	—
9*	21,8				
10*	28,9				
11*	29,5	1,56 – 1,82	8	m	—
12*	22,7				
13*	41,5	2,00-2,06	2	m	—

\*Podem estar trocados



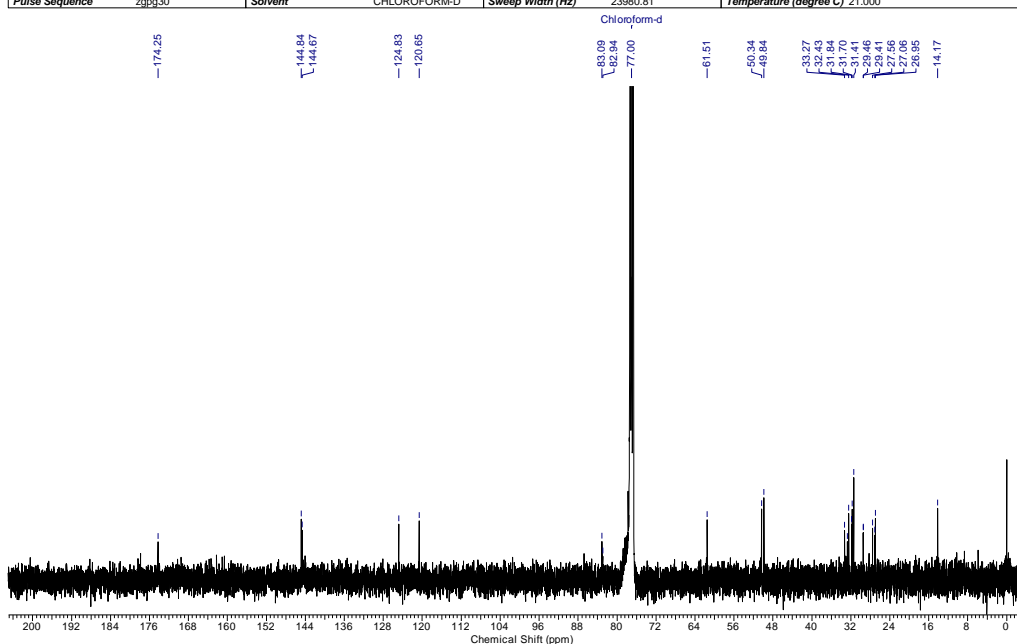
Acquisition Time (sec)	3.9584	Comment	PROTON128 CDCl3 (C:\Bruker\TOPSPIN) gvjs 1		Frequency (MHz)	400.13	
File Name	C:\Documents and Settings\user\Meus documentos\Shirley\Ce_enona_1\sm_cen1_11_8a_001001r			Original Points Count	32768	Points Count	32768
Nucleus	1H	Number of Transients	128	Sweep Width (Hz)	8278.15	Temperature (degree C)	20.100
Pulse Sequence	zg30	Solvent	CHLOROFORM-D				



**Figura 67:** Espectro de RMN-  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **86h**.

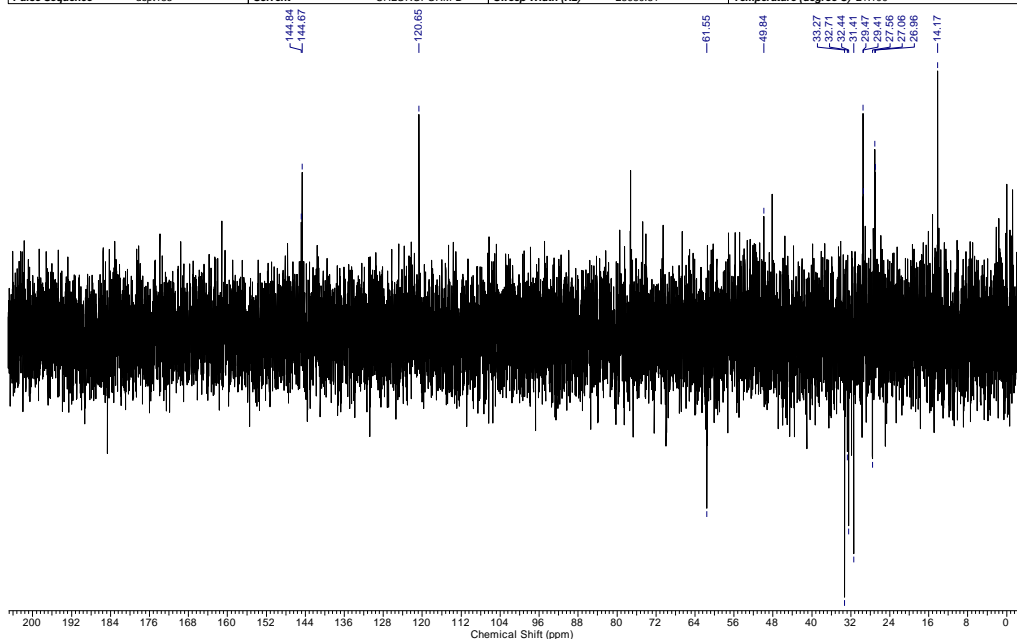
## Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$

Acquisition Time (sec)	1.3664	Comment	C13CPD CDCI3 (C:\Bruker\TOPSPIN) gvis 1	Frequency (MHz)	100.61
File Name	C:\Documents and Settings\user\Meus documentos\Shirley\Ce. enona. 1sm. ceen1. 11. 8a. 015001r	Original Points Count	32768	Points Count	32768
Nucleus	$^{13}\text{C}$	Number of Transients	9216	Sweep Width (Hz)	23980.81
Pulse Sequence	zgpg30	Solvent	CHLOROFORM-D	Temperature (degree C)	21.000



## Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ $\{\text{DEPT-135}\}$ \*

Acquisition Time (sec)	1.3664	Comment	C13DEPT135 CDCI3 (C:\Bruker\TOPSPIN) gvis 1	Frequency (MHz)	100.61
File Name	C:\Documents and Settings\user\Meus documentos\Shirley\Ce. enona. 1sm. ceen1. 11. 8a. 016001r	Original Points Count	32768	Points Count	32768
Nucleus	$^{13}\text{C}$	Number of Transients	4096	Sweep Width (Hz)	23980.81
Pulse Sequence	dept135	Solvent	CHLOROFORM-D	Temperature (degree C)	21.100

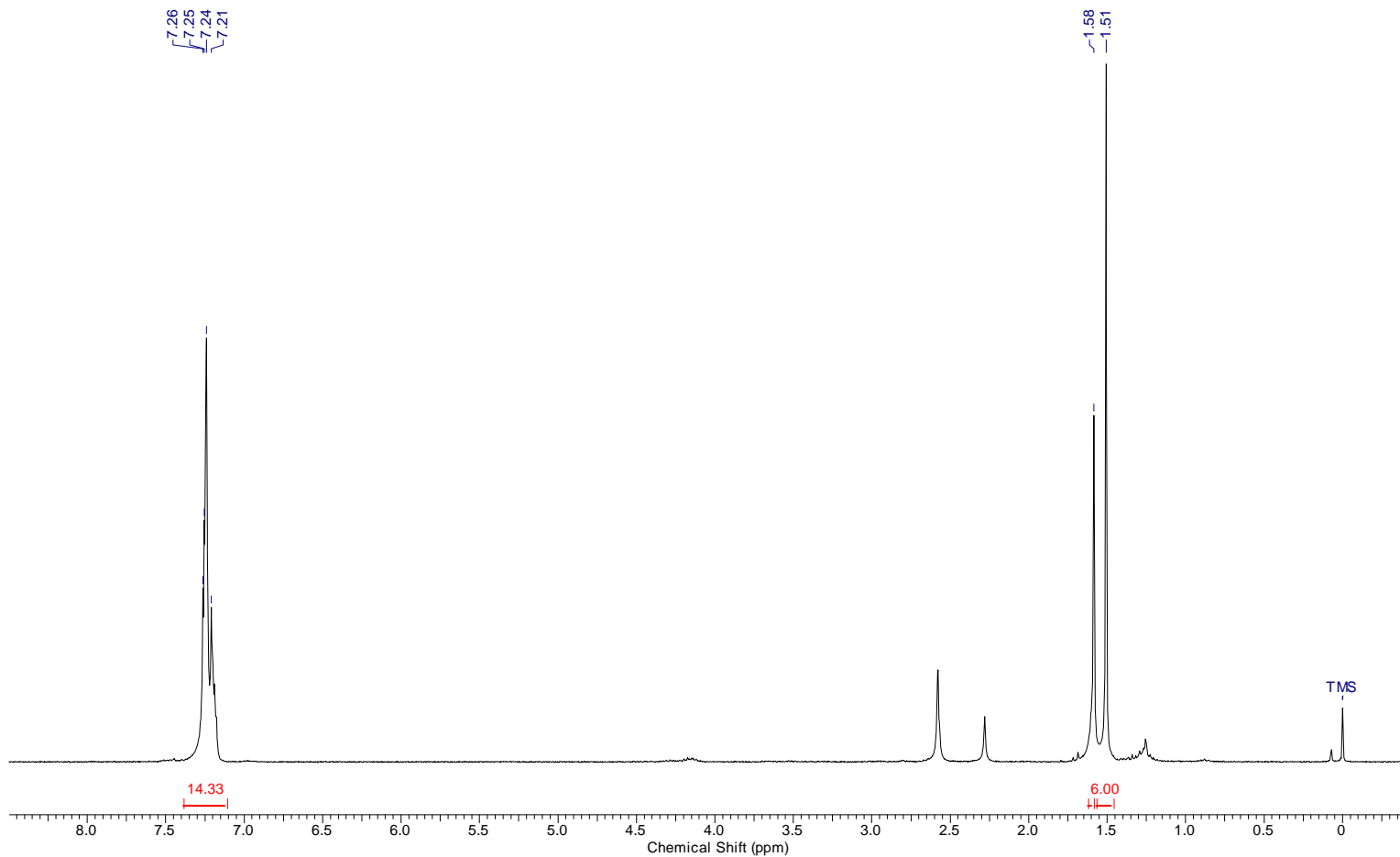


\*Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) DEPT-135 do composto **86h**.

↑(CH, CH<sub>3</sub>), ↓(CH<sub>2</sub>).

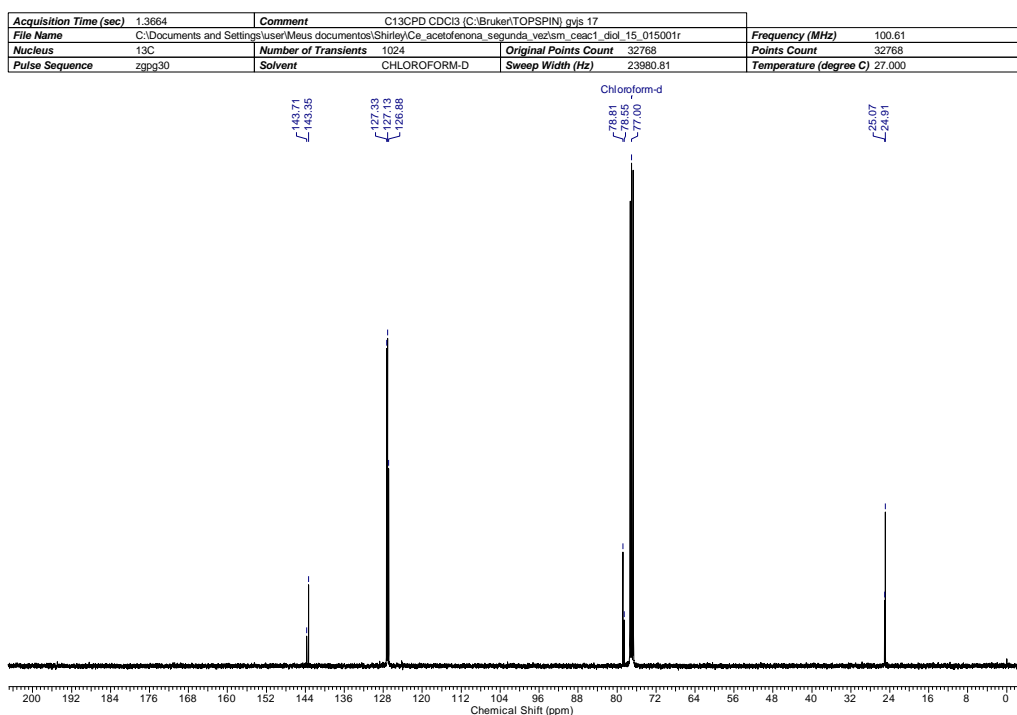
**Figura 68:** Espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **86h**.

Acquisition Time (sec)	6.4094			Frequency (MHz)	300.13
File Name	D:\Meu_pen_drive_5\Ce_acetofenona_segunda_vez\sm_ceac1_diol_15a_001001r			Points Count	32768
Nucleus	1H	Number of Transients	16	Original Points Count	32768
Pulse Sequence	zg30	Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	5112.47

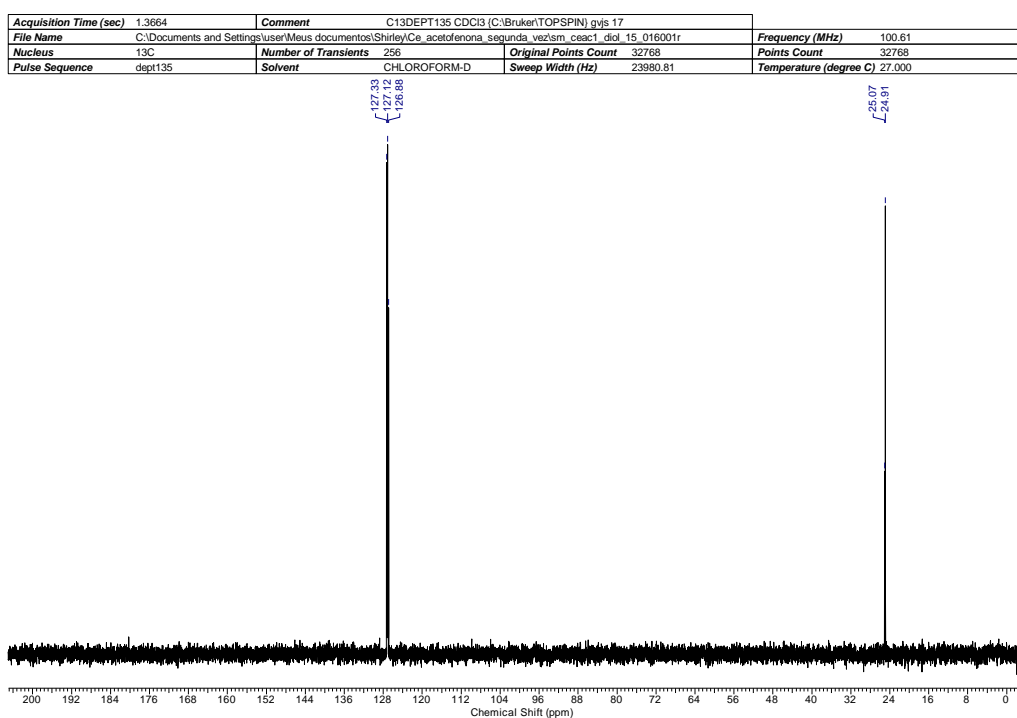


**Figura 69:** Espectro de RMN- <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **87a**.

## Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$



## Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ $\{\text{DEPT-135}\}$ \*

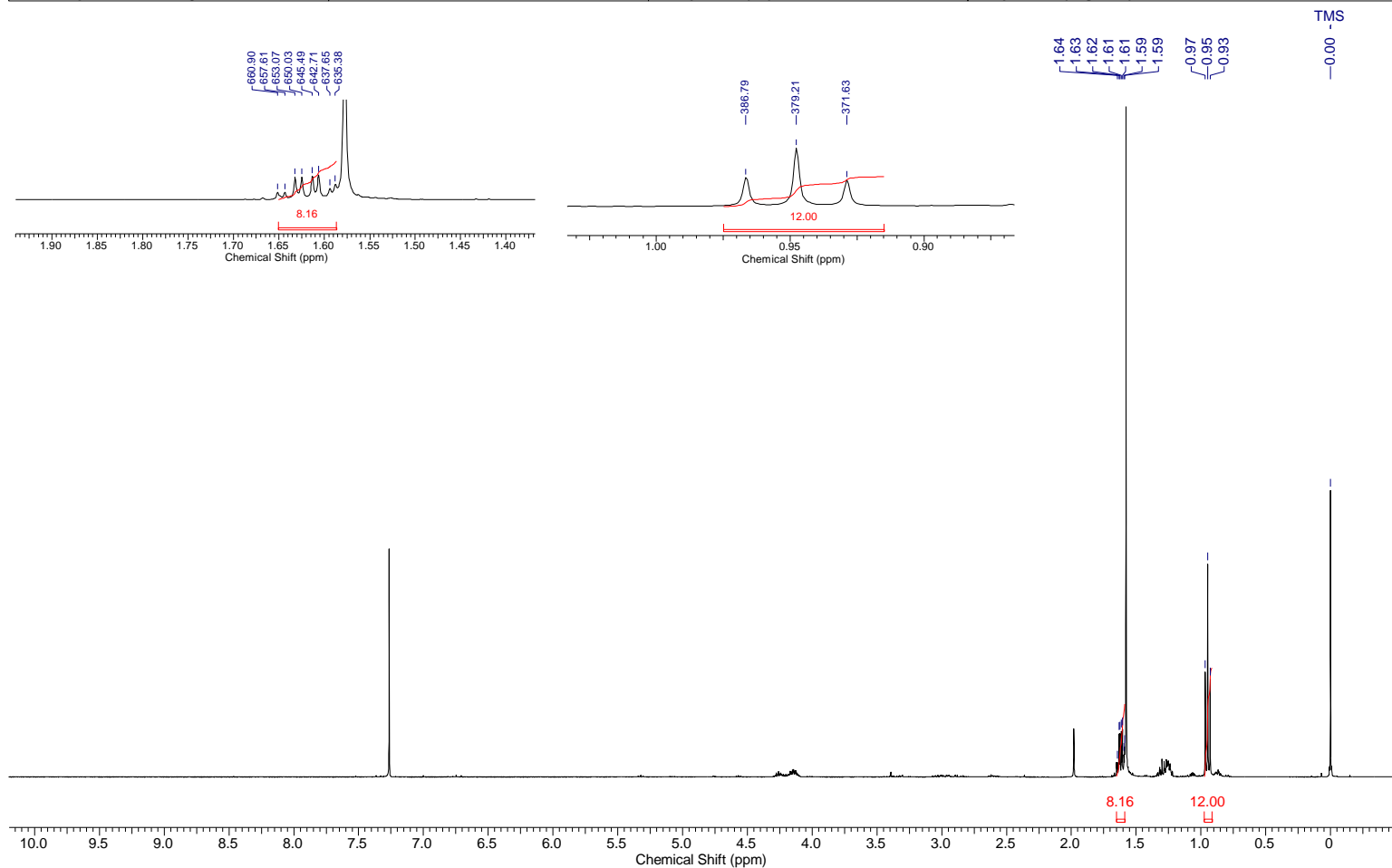


\*Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) DEPT-135 do composto **87a**.

$\uparrow$ (CH,  $\text{CH}_3$ ),  $\downarrow$ ( $\text{CH}_2$ ).

**Figura 70:** Espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **87a**.

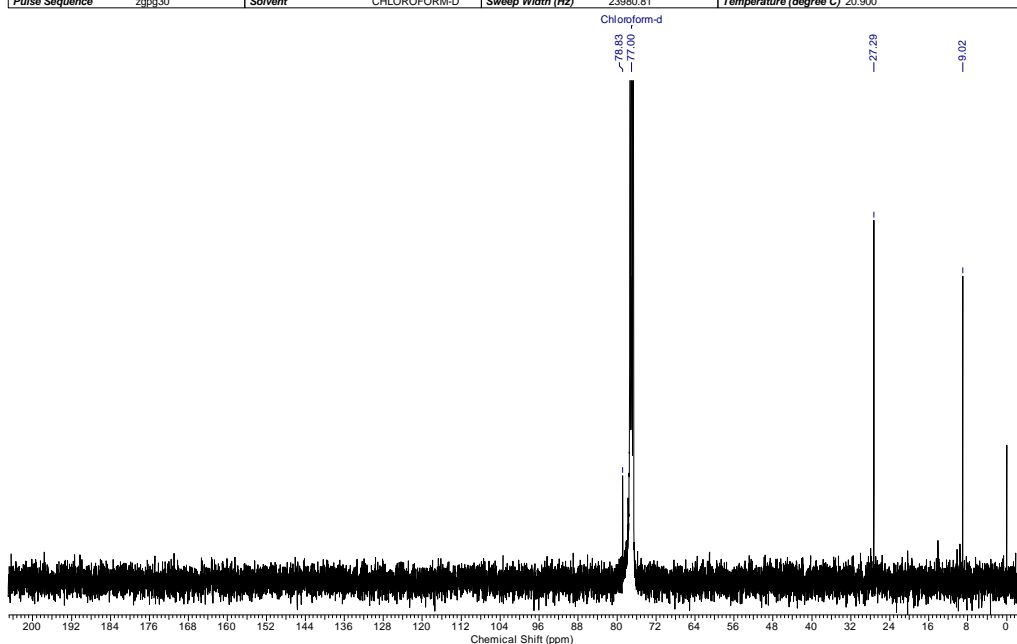
<b>Acquisition Time (sec)</b>	3.9584	<b>Comment</b>	PROTON128 CDCl3 (C:\Bruker\TOPSPIN) gvjs 14		<b>Frequency (MHz)</b>	400.13
<b>File Name</b>	C:\Documents and Settings\user\Meus documentos\Shirley\Ce_dietilcetona\smcedi_11_002001r			<b>Original Points Count</b>	32768	
<b>Nucleus</b>	1H	<b>Number of Transients</b>	128	<b>Points Count</b>	32768	
<b>Pulse Sequence</b>	zg30	<b>Solvent</b>	CHLOROFORM-D	<b>Sweep Width (Hz)</b>	8278.15	
				<b>Temperature (degree C)</b>	20.700	



**Figura 71:** Espectro de RMN- <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **87d**.

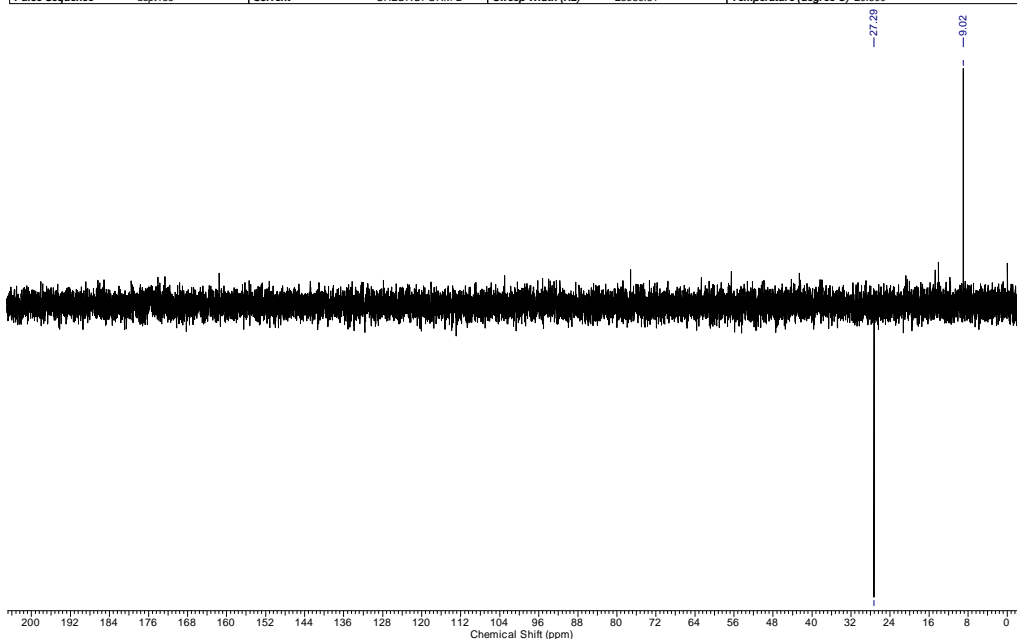
## Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$

Acquisition Time (sec)	1.3664	Comment	C13CPD CDCI3 (C:\Bruker\TOPSPIN) gvis 14		Frequency (MHz)	100.61
File Name	C:\Documents and Settings\user\Meus documentos\Shirley\Ce. dietilcetona\smcadi_11_015001r			Points Count	32768	
Nucleus	$^{13}\text{C}$	Number of Transients	5932	Original Points Count	32768	Points Count
Pulse Sequence	zgpg30	Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	23980.81	Temperature (degree C)
						20.900



## Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ $\{\text{DEPT-135}\}$ \*

Acquisition Time (sec)	1.3664	Comment	C13DEPT135 CDCI3 (C:\Bruker\TOPSPIN) gvis 14		Frequency (MHz)	100.61
File Name	C:\Documents and Settings\user\Meus documentos\Shirley\Ce. dietilcetona\smcadi_11_016001r			Points Count	32768	
Nucleus	$^{13}\text{C}$	Number of Transients	3654	Original Points Count	32768	Points Count
Pulse Sequence	dsp135	Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	23980.81	Temperature (degree C)
						20.500



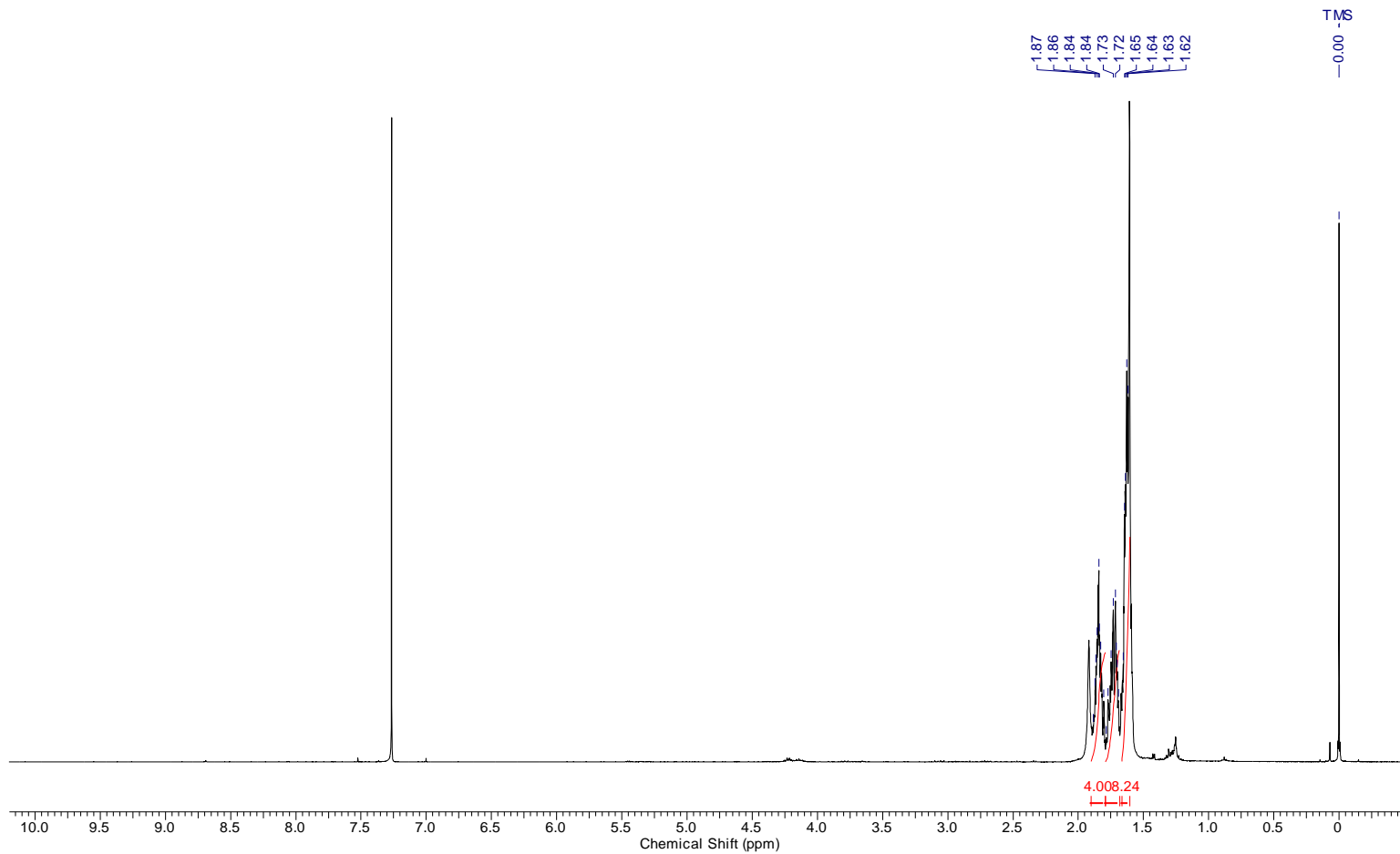
\*Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) DEPT-135 do composto **87d**.

↑(CH, CH<sub>3</sub>), ↓(CH<sub>2</sub>).

**Figura 72:** Espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **87d**.



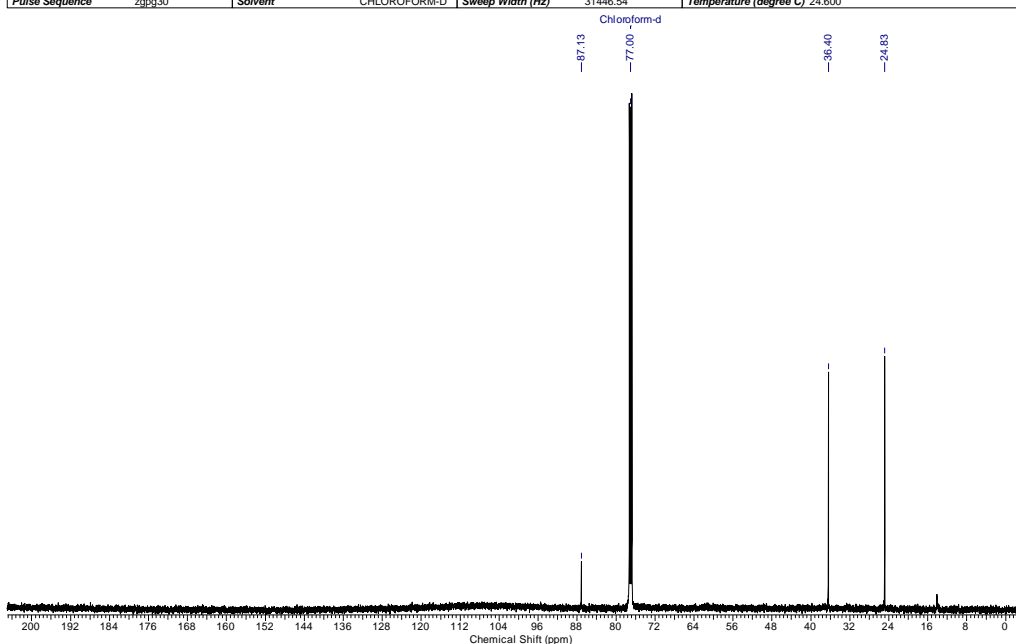
Acquisition Time (sec)	3.9584	Comment	PROTON128 CDCl3 (C:\Bruker\TOPSPIN) gyjs 16		Frequency (MHz)	400.13
File Name	C:\Documents and Settings\user\Meus documentos\Shirley\Ce_2st_ciclopentanona\smcecp110_113_29a_001001r			Points Count	32768	
Nucleus	1H	Number of Transients	128	Original Points Count	32768	
Pulse Sequence	zg30	Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	8278.15	
					Temperature (degree C)	27.000



**Figura 73:** Espectro de RMN-  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **87e**.

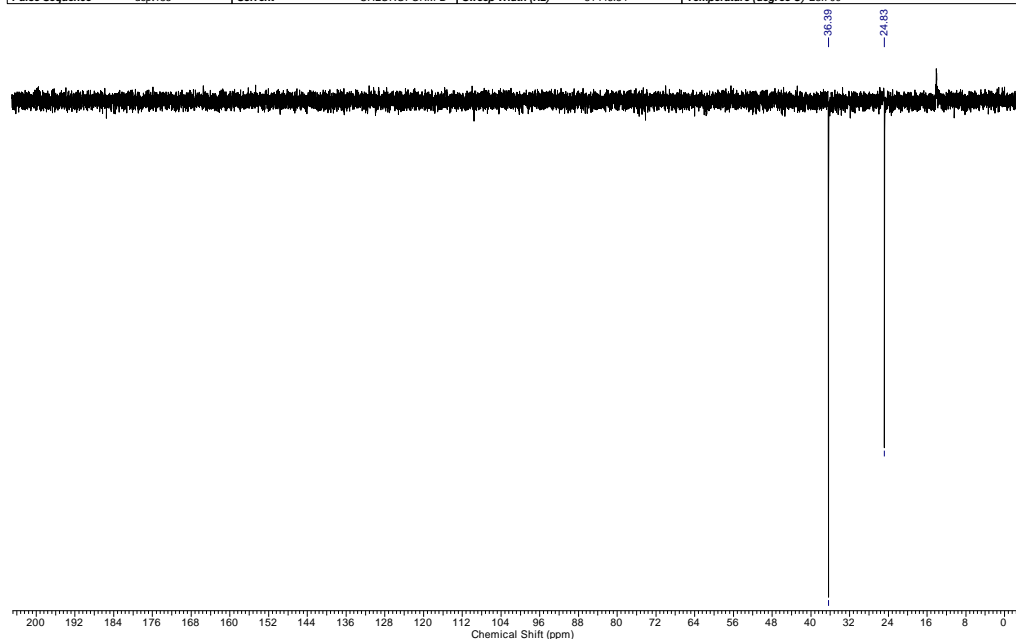
## Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$

Acquisition Time (sec)	1.0420	Comment	13C (BB)		
File Name	C:\Documents and Settings\user\Meus documentos\Shirley\Ce. 2st. ciclopentanona\em. ceep113_002001r			Frequency (MHz)	125.76
Nucleus	$^{13}\text{C}$	Number of Transients	3072	Original Points Count	32768
Pulse Sequence	zgpg30	Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	31446.54
				Temperature (degree C)	24.600



## Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ $\{\text{DEPT-135}\}^*$

Acquisition Time (sec)	1.0420	Comment	Dept135		
File Name	C:\Documents and Settings\user\Meus documentos\Shirley\Ce. 2st. ciclopentanona\em. ceep113_003001r			Frequency (MHz)	125.76
Nucleus	$^{13}\text{C}$	Number of Transients	1536	Original Points Count	32768
Pulse Sequence	dept135	Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	31446.54
				Temperature (degree C)	23.700

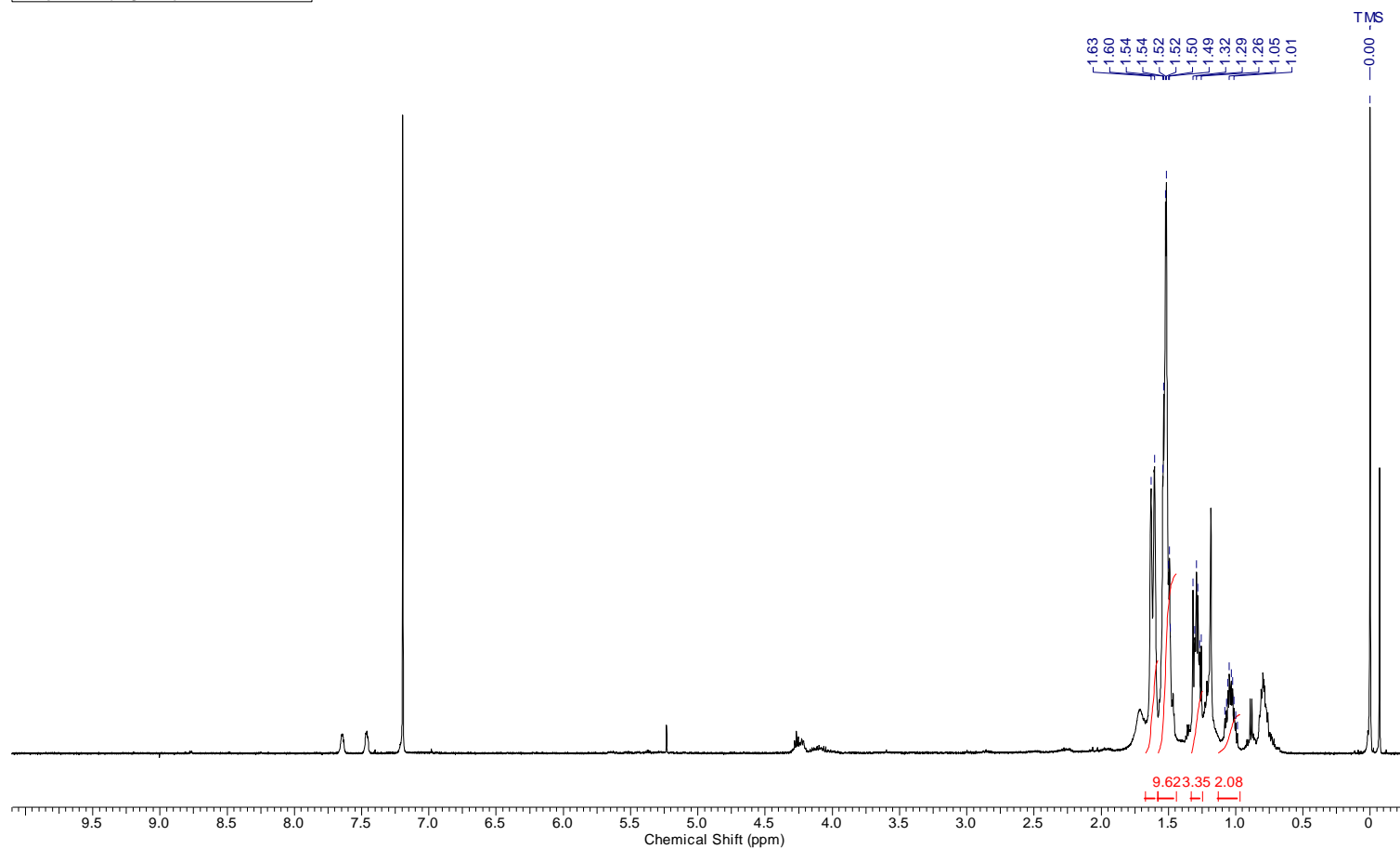


\*Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) DEPT-135 do composto **87e**.

↑(CH, CH<sub>3</sub>), ↓(CH<sub>2</sub>).

**Figura 74:** Espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **87e**.

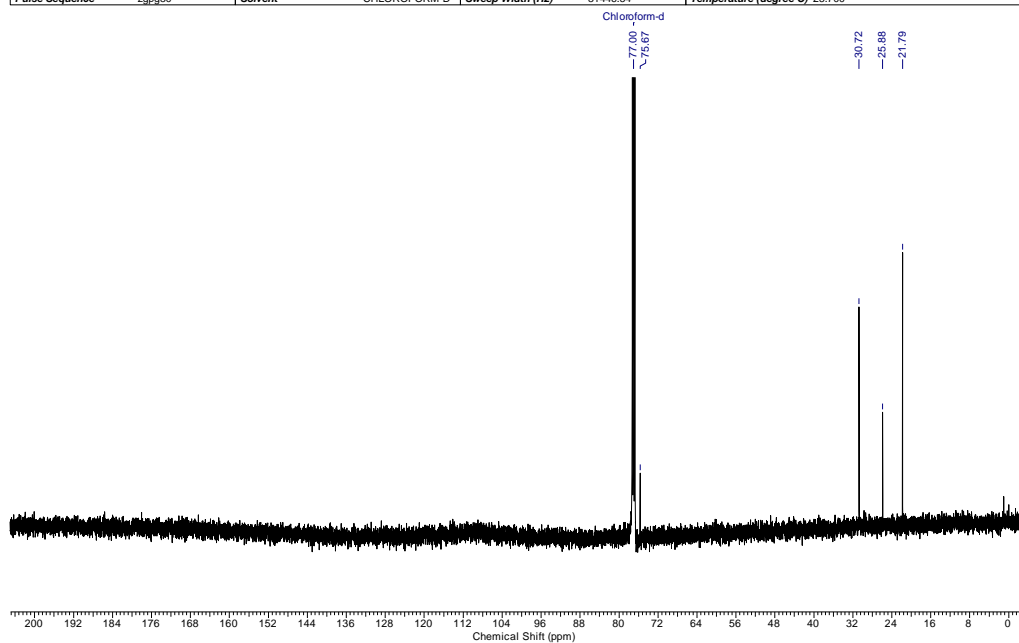
Acquisition Time (sec)	3.8535	Comment	1H	Frequency (MHz)	500.13
File Name	C:\Documents and Settings\user\Meus documentos\Shirley\Ce_ciclo_hexanona\sm_2cehex3c33a_001001r			Points Count	32768
Nucleus	1H	Number of Transients	16	Original Points Count	32768
Pulse Sequence	zg30	Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	8503.40
Temperature (degree C)	24.400				



**Figura 75:** Espectro de RMN-  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **87f**.

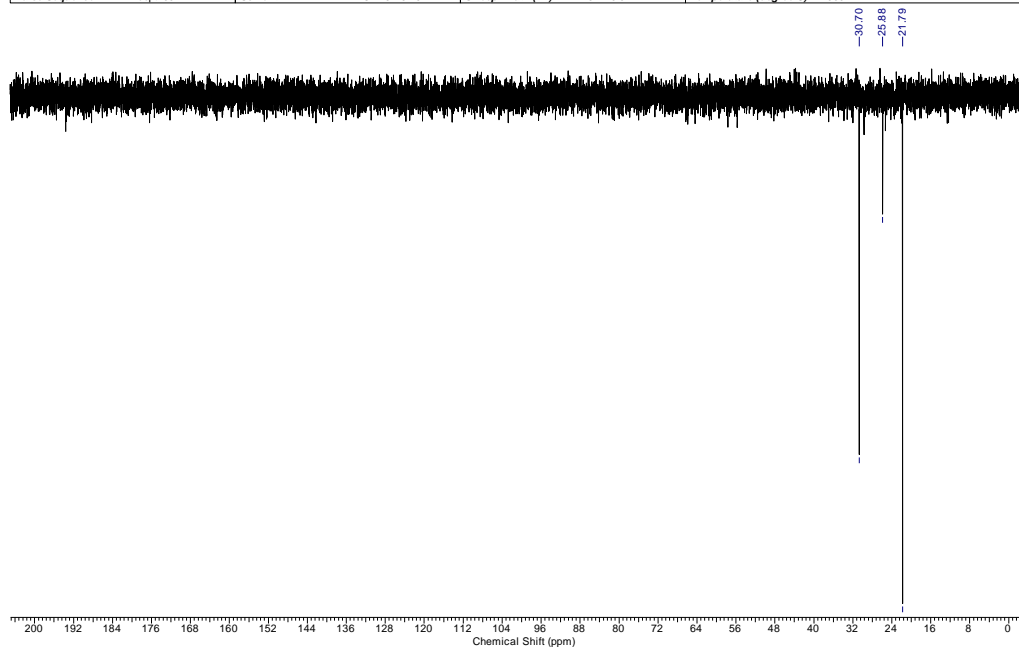
## Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$

Acquisition Time (sec)	1.0420	Comment	13C (BB)		
File Name	C:\Documents and Settings\user\Meus documentos\Shirley\Ce. ciclo. hexanonalsm. 2cehex3c33a. 002001r			Frequency (MHz)	125.76
Nucleus	$^{13}\text{C}$	Number of Transients	3072	Original Points Count	32768
Pulse Sequence	zgpg30	Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	31446.54
				Temperature (degree C)	25.700



## Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ $\{\text{DEPT-135}\}^*$

Acquisition Time (sec)	1.0420	Comment	Dept135	Date	31 Oct 2011 08:59:44
File Name	C:\Documents and Settings\user\Meus documentos\Shirley\Ce. ciclo. hexanonalsm. 2cehex3c33a. 003001r			Frequency (MHz)	125.76
Nucleus	$^{13}\text{C}$	Number of Transients	1536	Original Points Count	32768
Pulse Sequence	dept135	Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	31446.54
				Temperature (degree C)	24.500

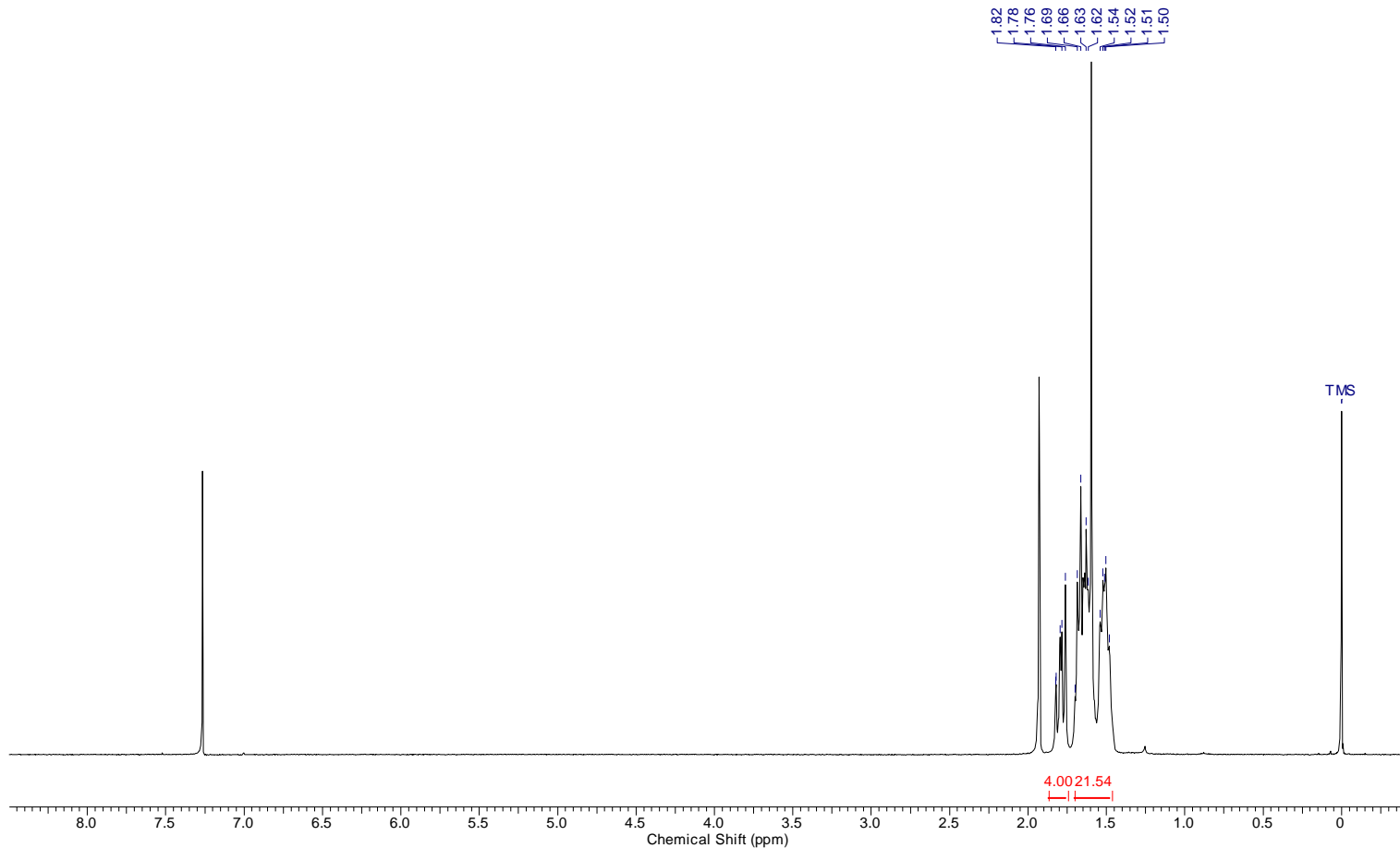


\*Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) DEPT-135 do composto **87f**.

$\uparrow$ (CH,  $\text{CH}_3$ ),  $\downarrow$ ( $\text{CH}_2$ ).

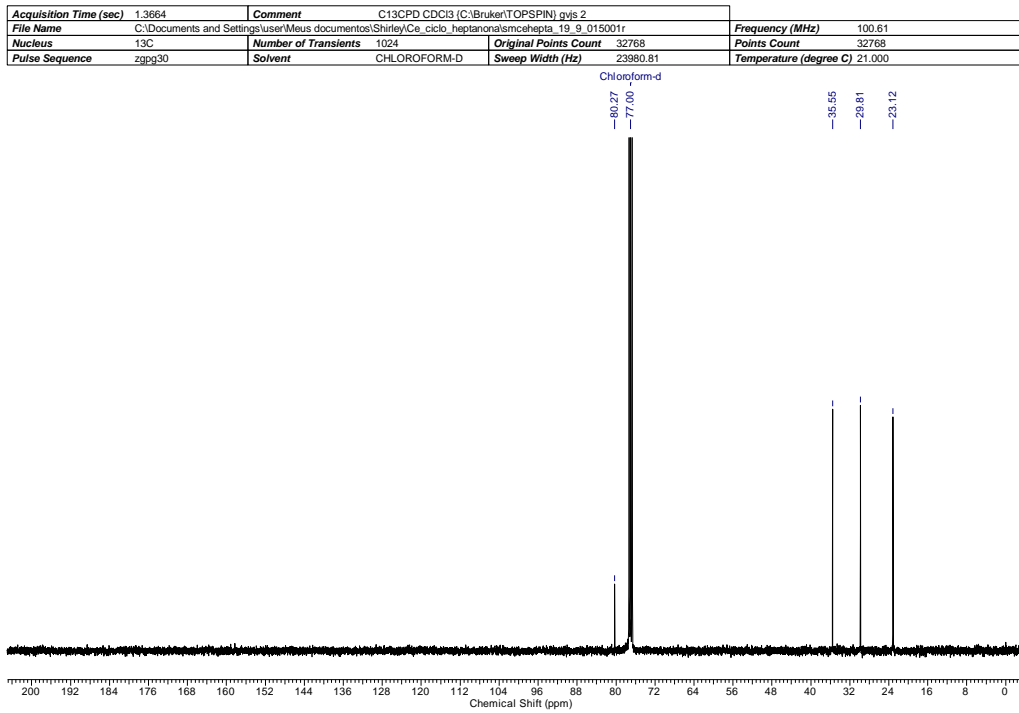
**Figura 76:** Espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **87f**.

Acquisition Time (sec)	3.9584	Comment	PROTON CDCl3 {C:\Bruker\TOPSPIN} gvjs 2		Frequency (MHz)	400.13	
File Name	D:\Meu_pen_drive_5\Cerium\smcehepta19_3_c13\smcehepta_19_9_001001r			Original Points Count	32768	Points Count	32768
Nucleus	1H	Number of Transients	16	Sweep Width (Hz)	8278.15	Temperature (degree C)	20.300
Pulse Sequence	zg30	Solvent	CHLOROFORM-D				

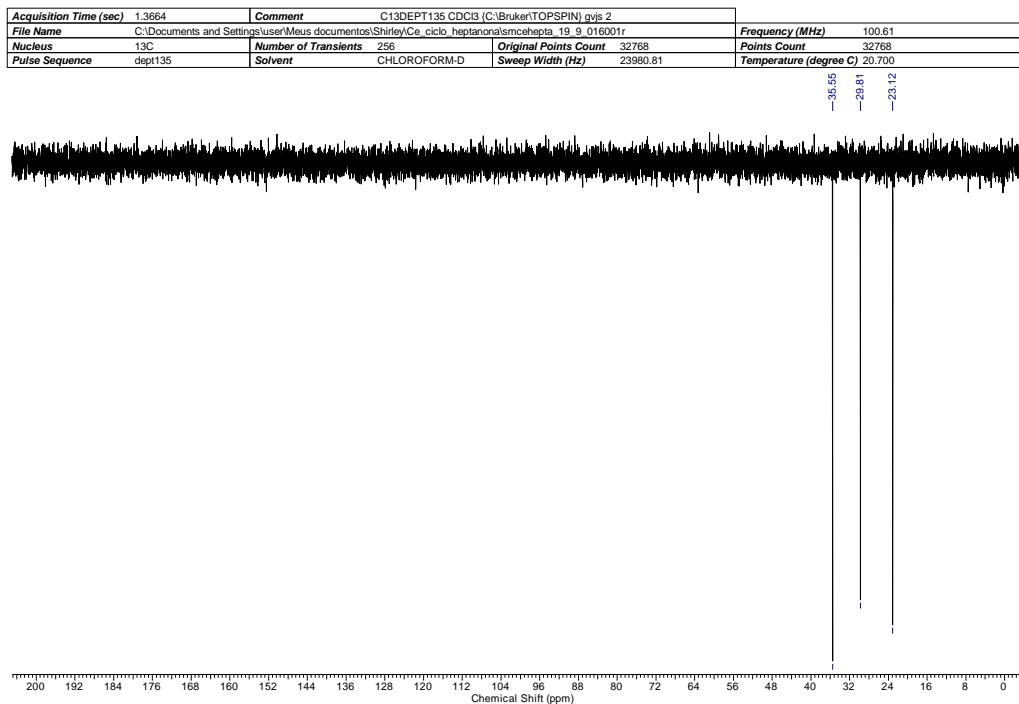


**Figura 77:** Espectro de RMN-  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **87g**.

## Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$



## Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ $\{\text{DEPT-135}\}$ \*

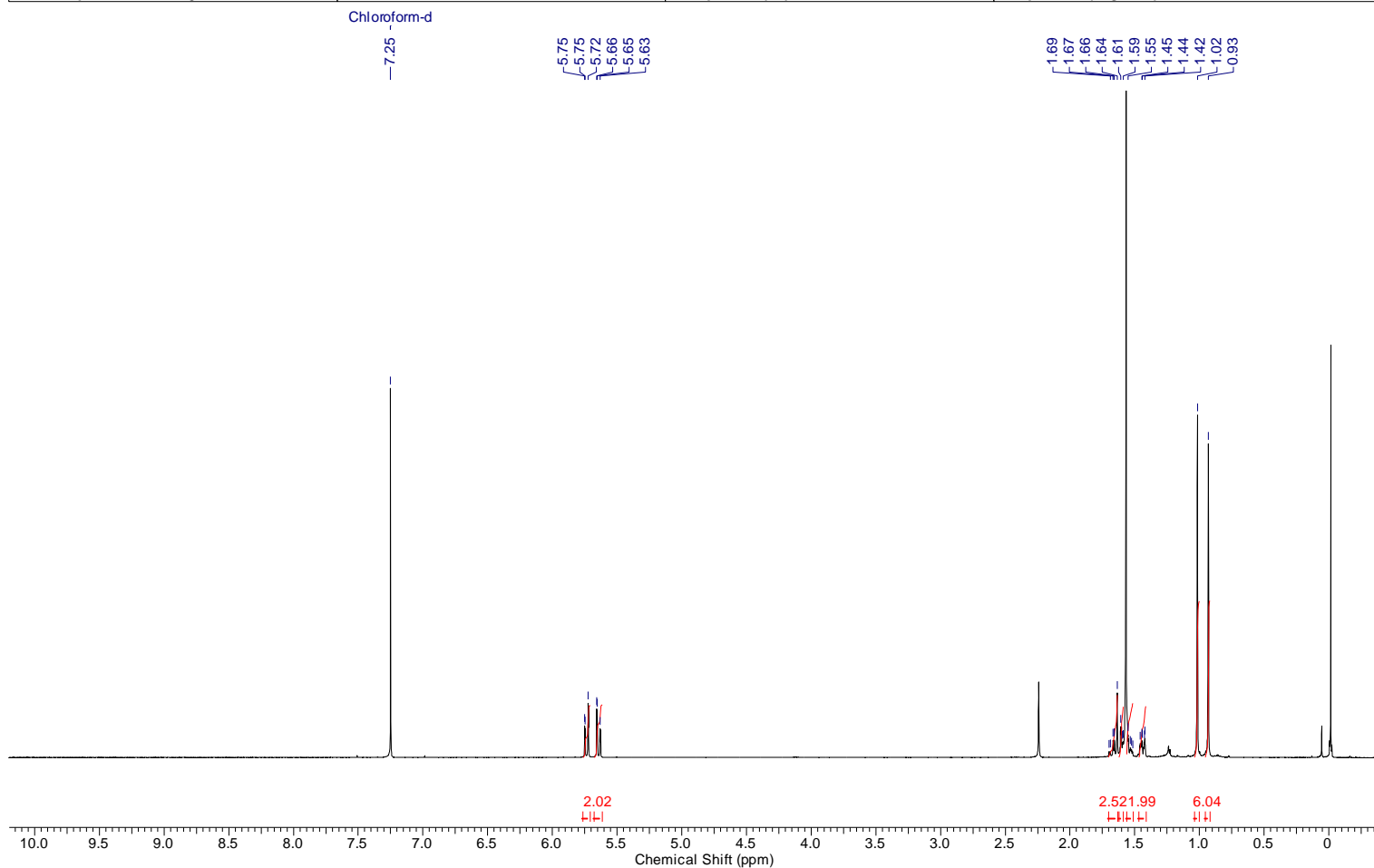


\*Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) DEPT-135 do composto **87g**.

$\uparrow$ (CH, CH<sub>3</sub>),  $\downarrow$ (CH<sub>2</sub>).

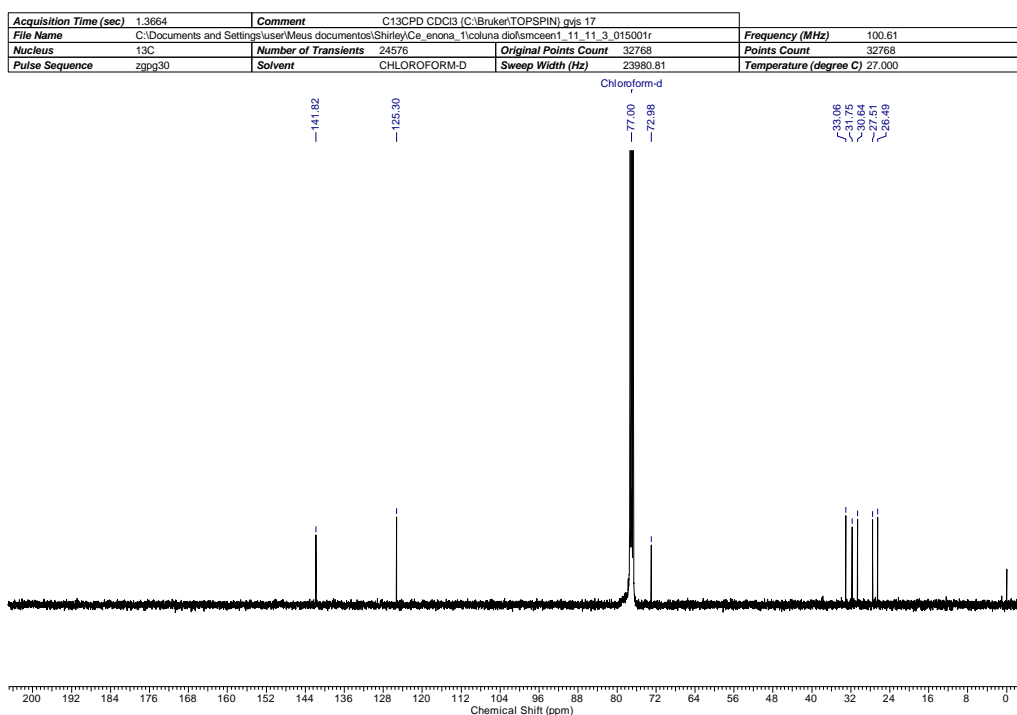
**Figura 78:** Espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **87g**.

Acquisition Time (sec)	3.9584	Comment	PROTON128 CDCl3 {C:\Bruker\TOPSPIN} gys 17		Frequency (MHz)	400.13	
File Name	C:\Documents and Settings\user\Meus documentos\Shirley\Ce_enona_1\coluna diol\smceen1_11_11_3_001001r			Original Points Count	32768	Points Count	32768
Nucleus	1H	Number of Transients	128	Sweep Width (Hz)	8278.15	Temperature (degree C)	27.000
Pulse Sequence	zg30	Solvent	CHLOROFORM-D				

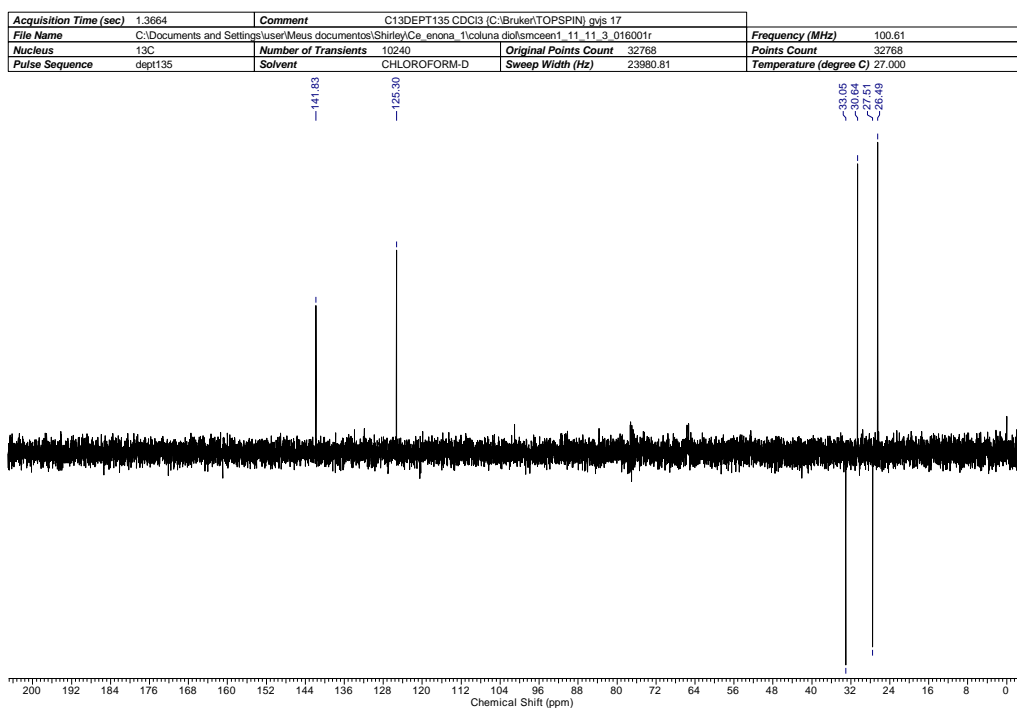


**Figura 79:** Espectro de RMN-  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **87h**.

## Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$



## Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ $\{\text{DEPT-135}\}^*$



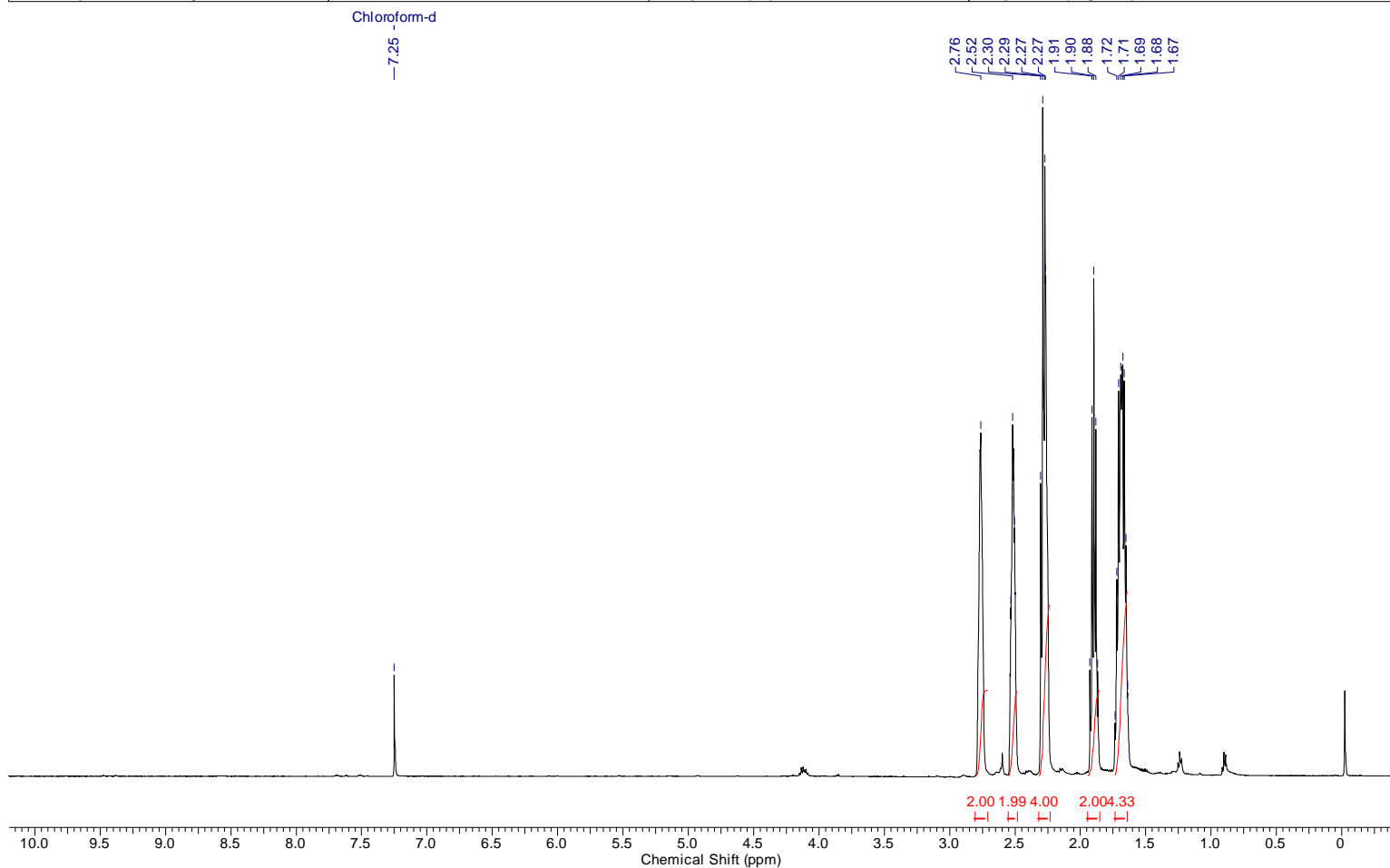
\*Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) DEPT-135 do composto **87h**.

↑(CH, CH<sub>3</sub>), ↓(CH<sub>2</sub>).

**Figura 80:** Espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **87h**.

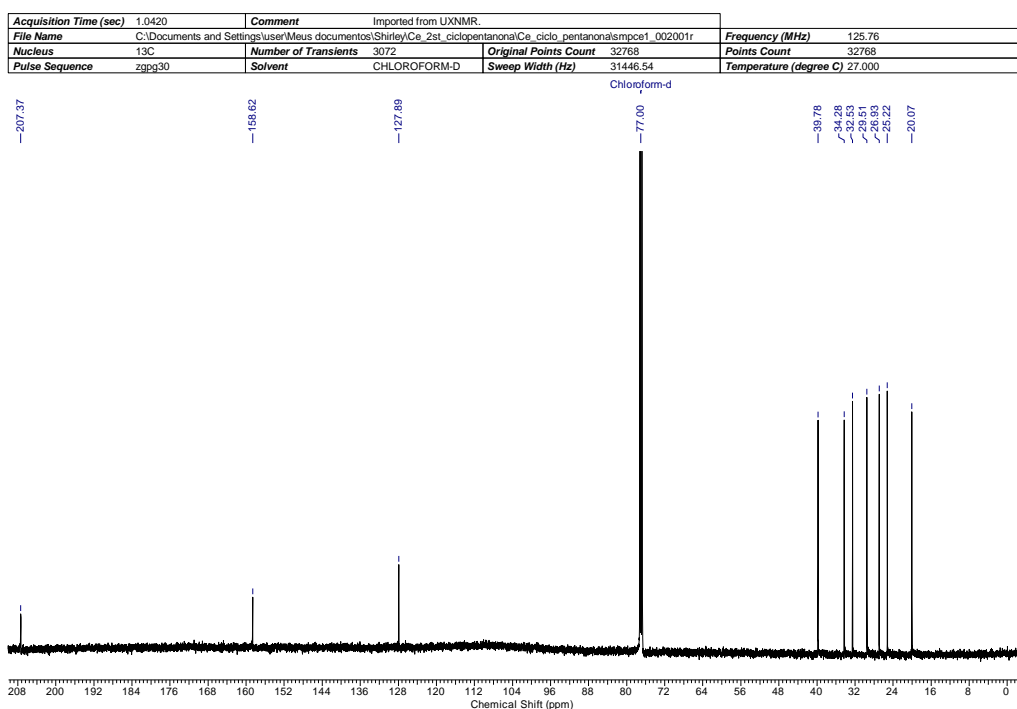


<b>Acquisition Time (sec)</b>	3.8535	<b>Comment</b>	Imported from UXMNR.		
<b>File Name</b>	C:\Documents and Settings\user\Meus documentos\Shirley\Ce_2st_ciclopentanona\Ce_ciclo_pentanona\smpec1_001001r	<b>Frequency (MHz)</b>	500.13		
<b>Nucleus</b>	<sup>1</sup> H	<b>Number of Transients</b>	16	<b>Original Points Count</b>	32768
<b>Pulse Sequence</b>	zg30	<b>Solvent</b>	CHLOROFORM-D	<b>Sweep Width (Hz)</b>	8503.40
				<b>Points Count</b>	32768
				<b>Temperature (degree C)</b>	27.000

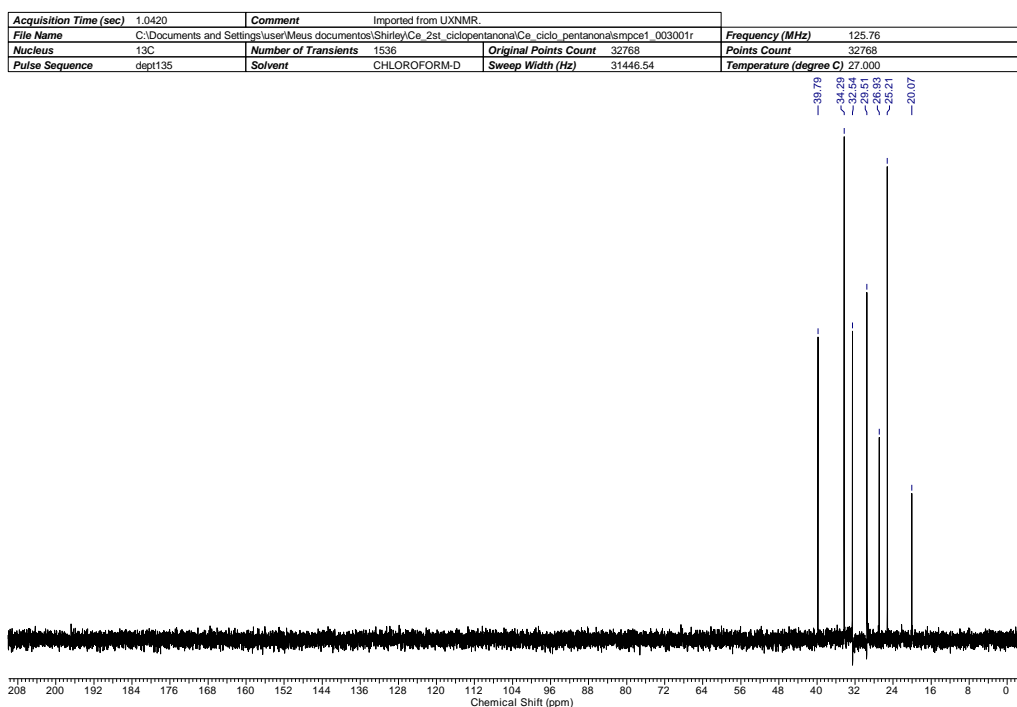


**Figura 81:** Espectro de RMN- <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **88**.

## Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$



## Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ $\{\text{DEPT-135}\}$ \*

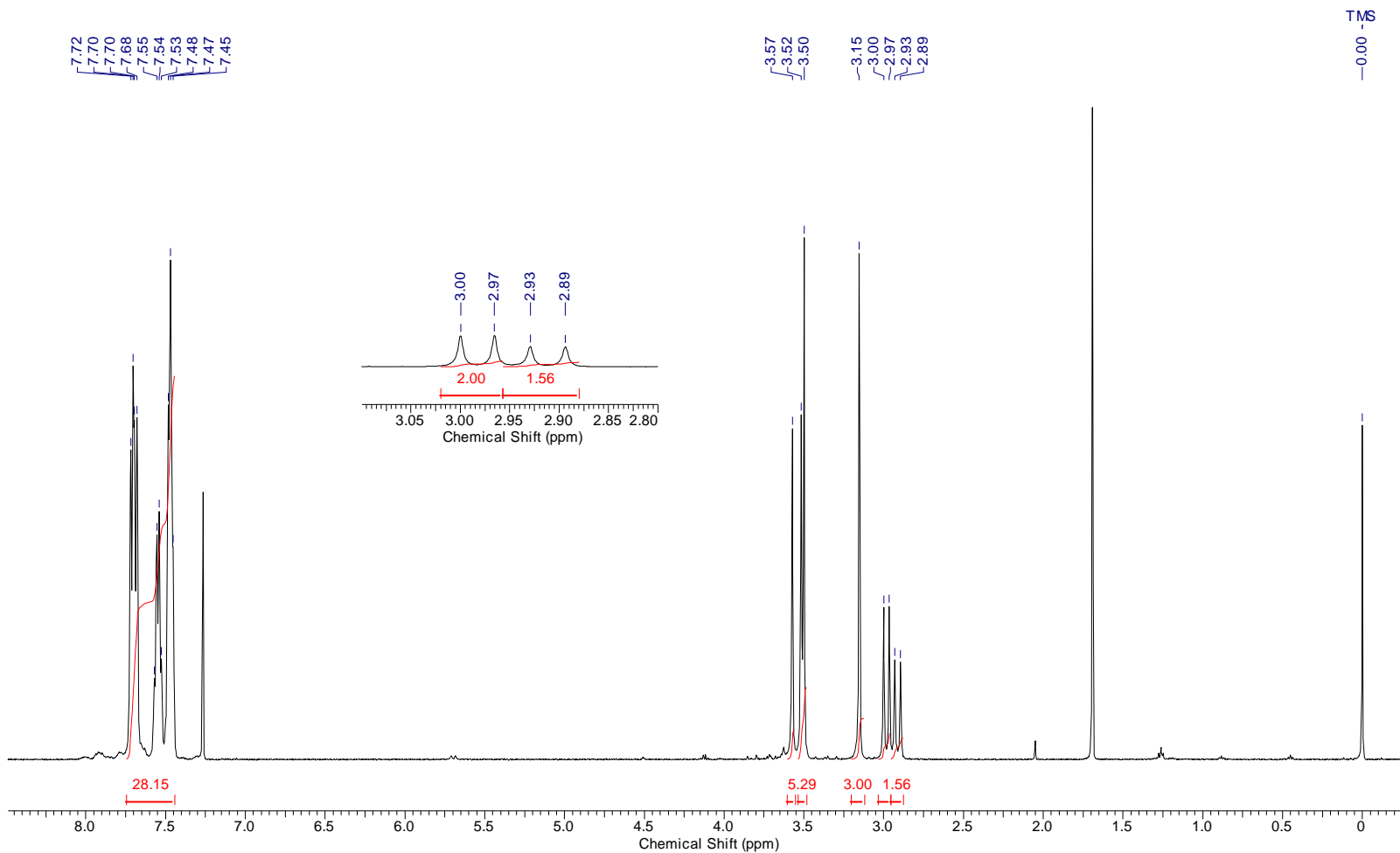


\*Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) DEPT-135 do composto **88**.

↓(CH, CH<sub>3</sub>), ↑(CH<sub>2</sub>).

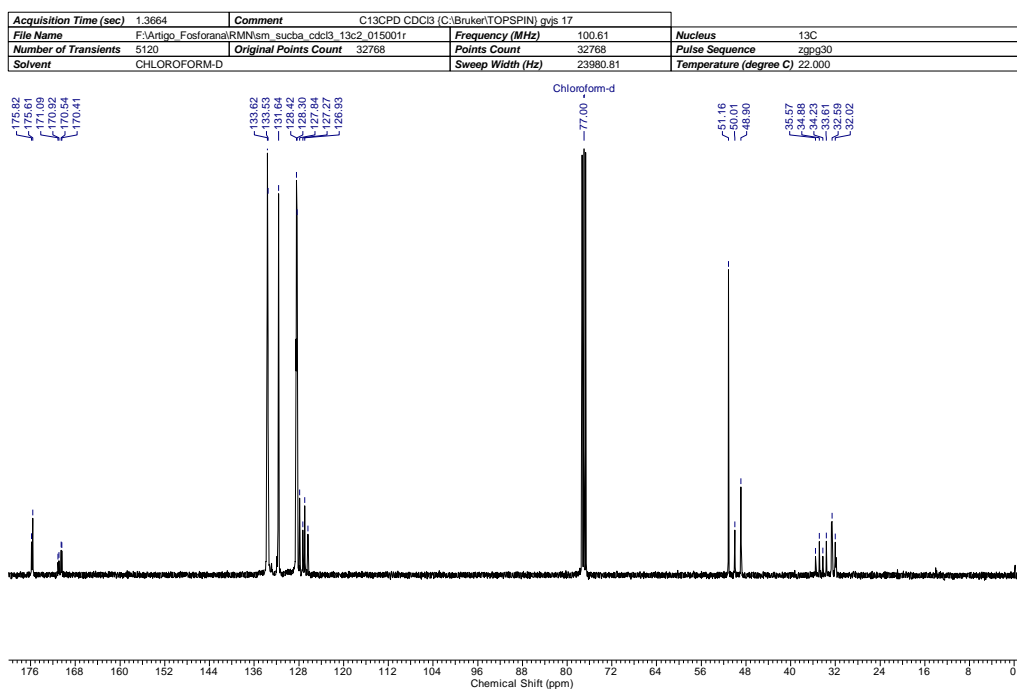
**Figura 82:** Espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **88**.

Acquisition Time (sec)	3.8535	Comment	1H	Sweep Width (Hz)	8503.40	Temperature (degree C)	19.300
File Name	F:\Artigo_Fosforana\Fosforana\sm1sucba_001001r	Frequency (MHz)	500.13	Nucleus	1H	Number of Transients	16
Original Points Count	32768	Points Count	32768	Pulse Sequence	zg30	Solvent	CHLOROFORM-D

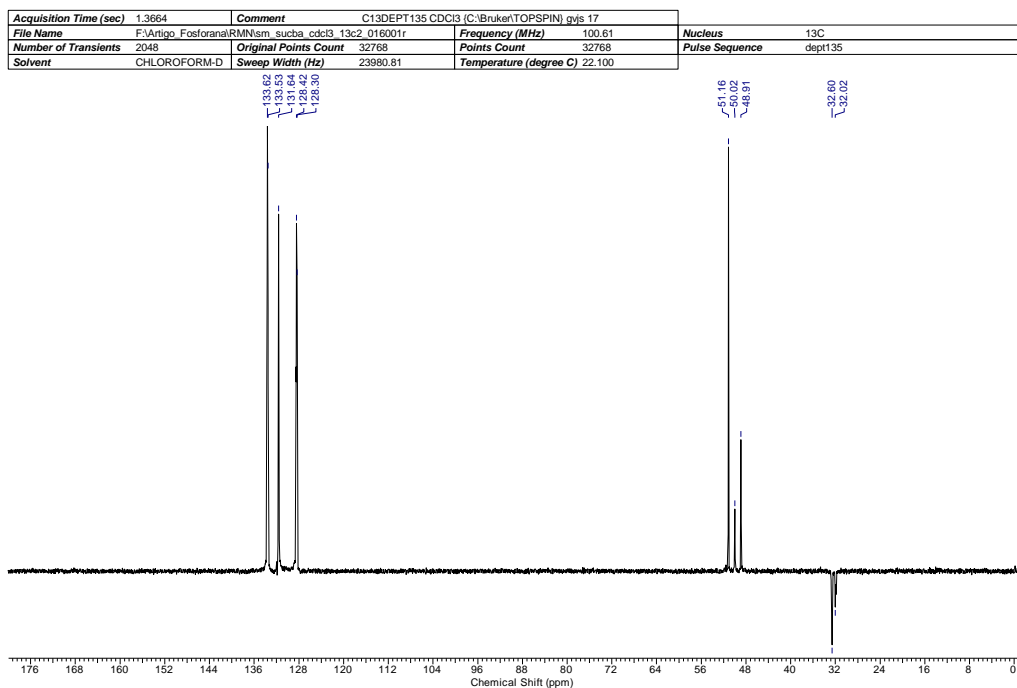


**Figura 83:** Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **36**.

## Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$



## Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ $\{\text{DEPT-135}\}^*$

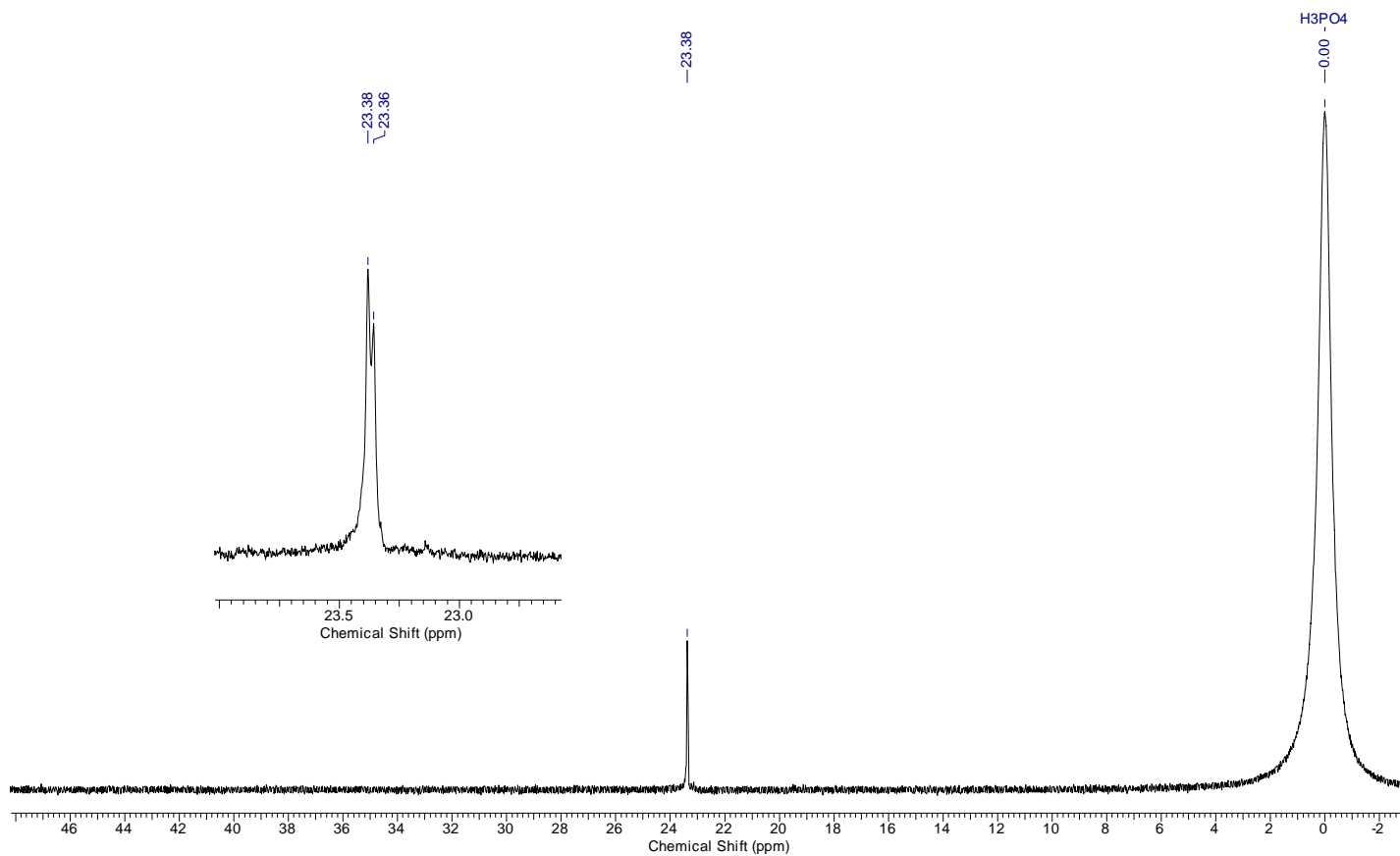


\*Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) DEPT-135 do composto **36**.

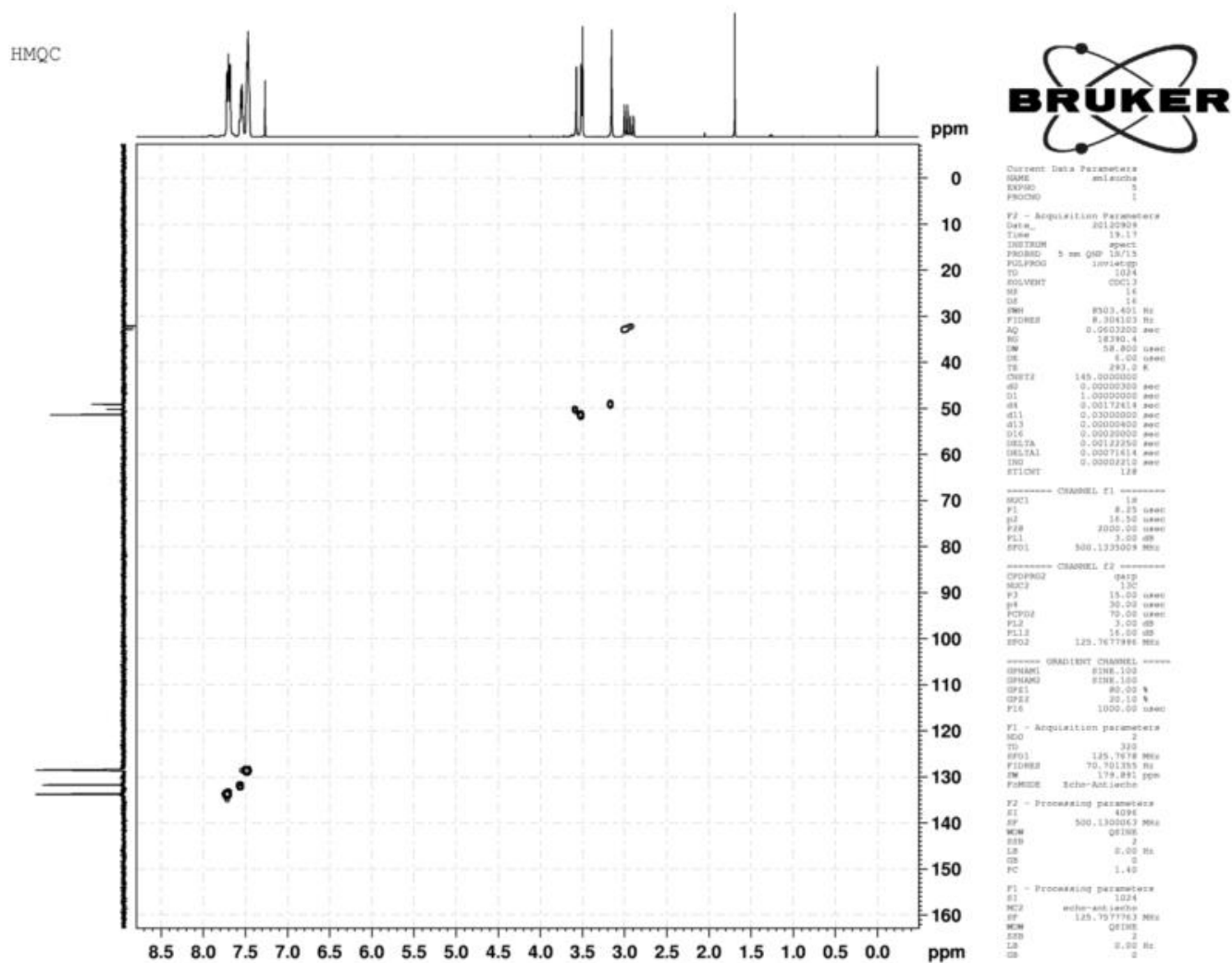
↓(CH, CH<sub>3</sub>), ↑(CH<sub>2</sub>).

**Figura 84:** Espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **36**.

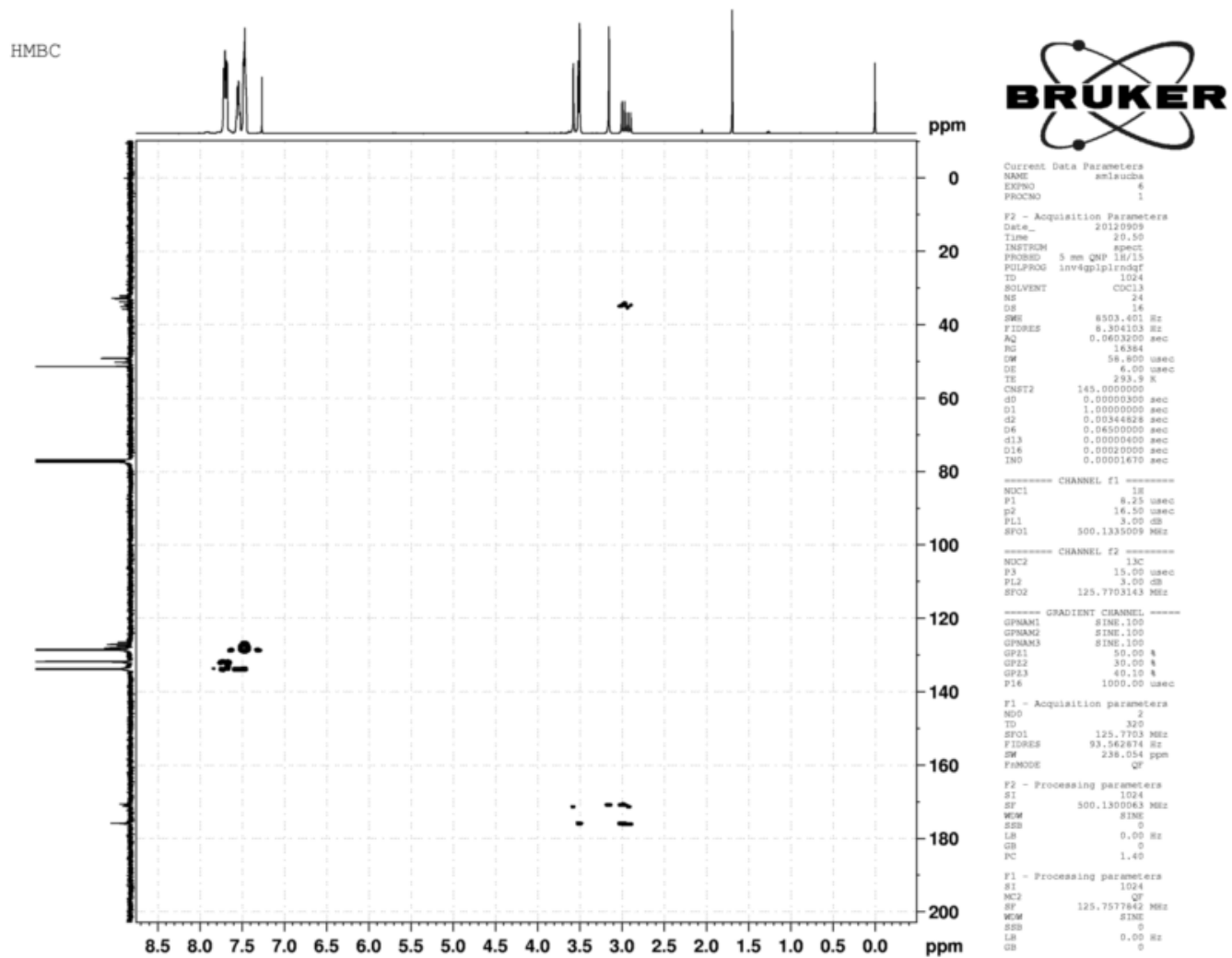
Acquisition Time (sec)	2.7001	Comment	31P - desacoplado				
Original Points Count	32768	Points Count	32768	Frequency (MHz)	202.46	Nucleus	31P
Sweep Width (Hz)	12135.92	Number of Transients	128	Pulse Sequence	zgpg30	Solvent	ACETONITRILE-D3



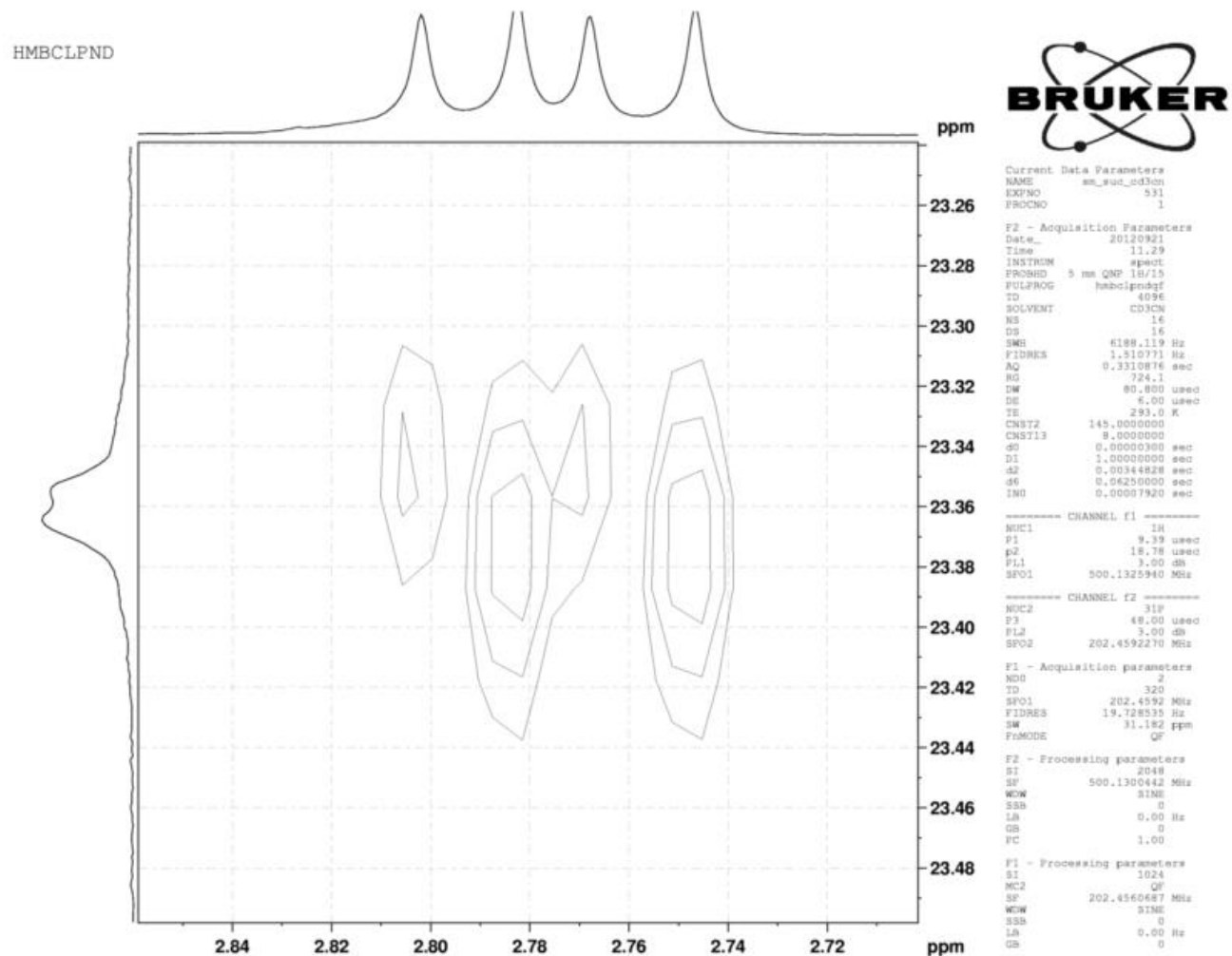
**Figura 85:** Espectro de RMN-  $^{31}\text{P}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **36**.



**Figura 86:** Espectro de HMQC do composto **36** (500 MHz,  $CDCl_3$ ).



**Figura 87:** Espectro de HMBC do composto **36** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>).



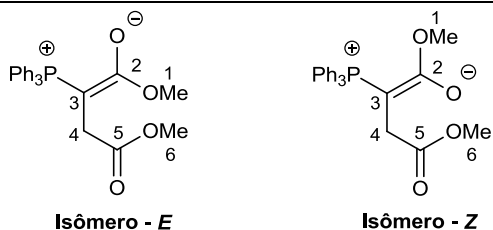
**Figura 88:** Espectro de gHMBC  $^1\text{H}$ - $^{31}\text{P}$  do composto **36** (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ).

Apresenta a correlação entre fósforos de cada isômero e os correspondentes hidrogênios  $\beta$  metilênicos.

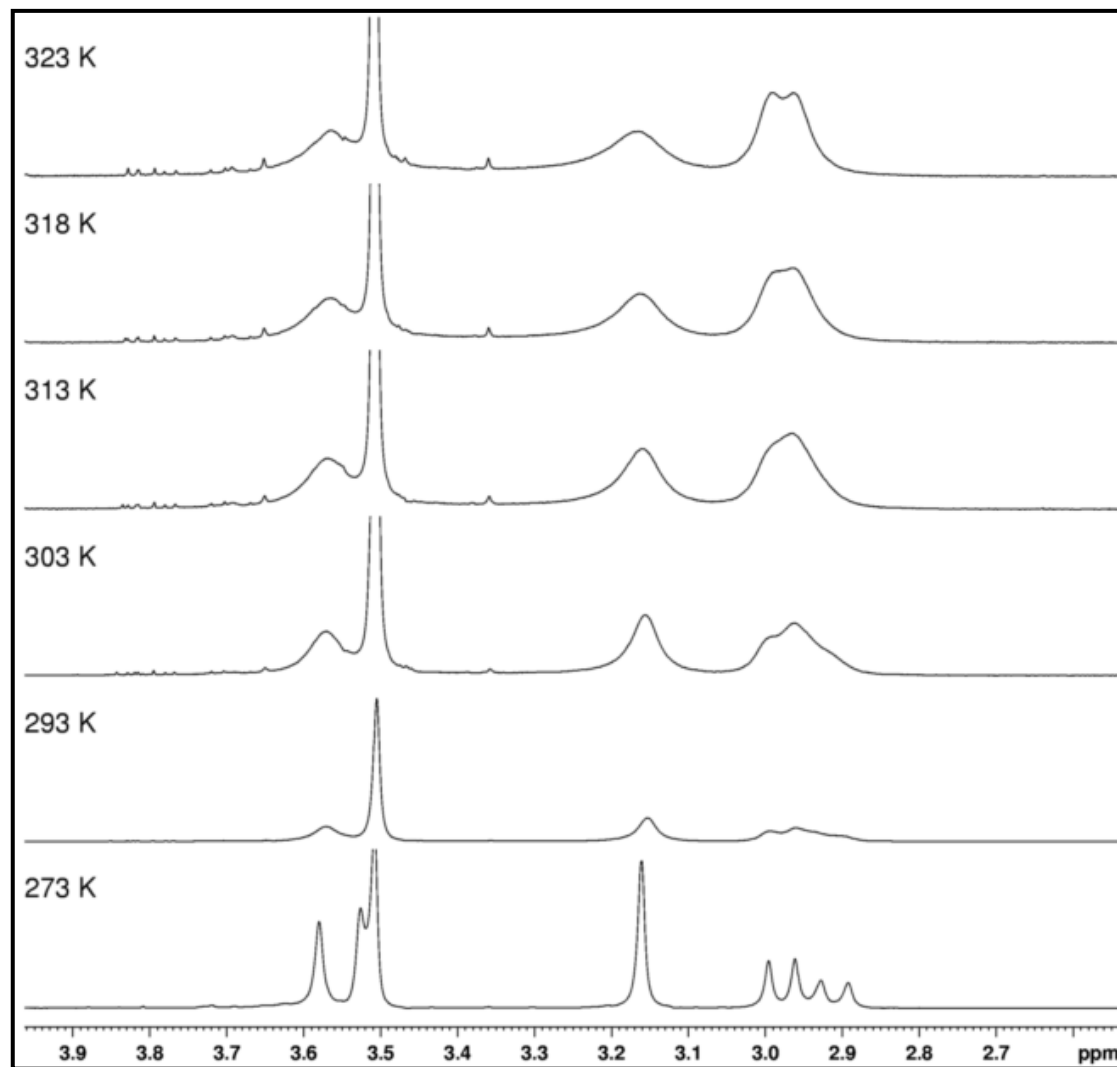


**Tabela 32.** Dados espectroscópicos dos isômeros *Z* e *E* de **36** em CDCl<sub>3</sub>.

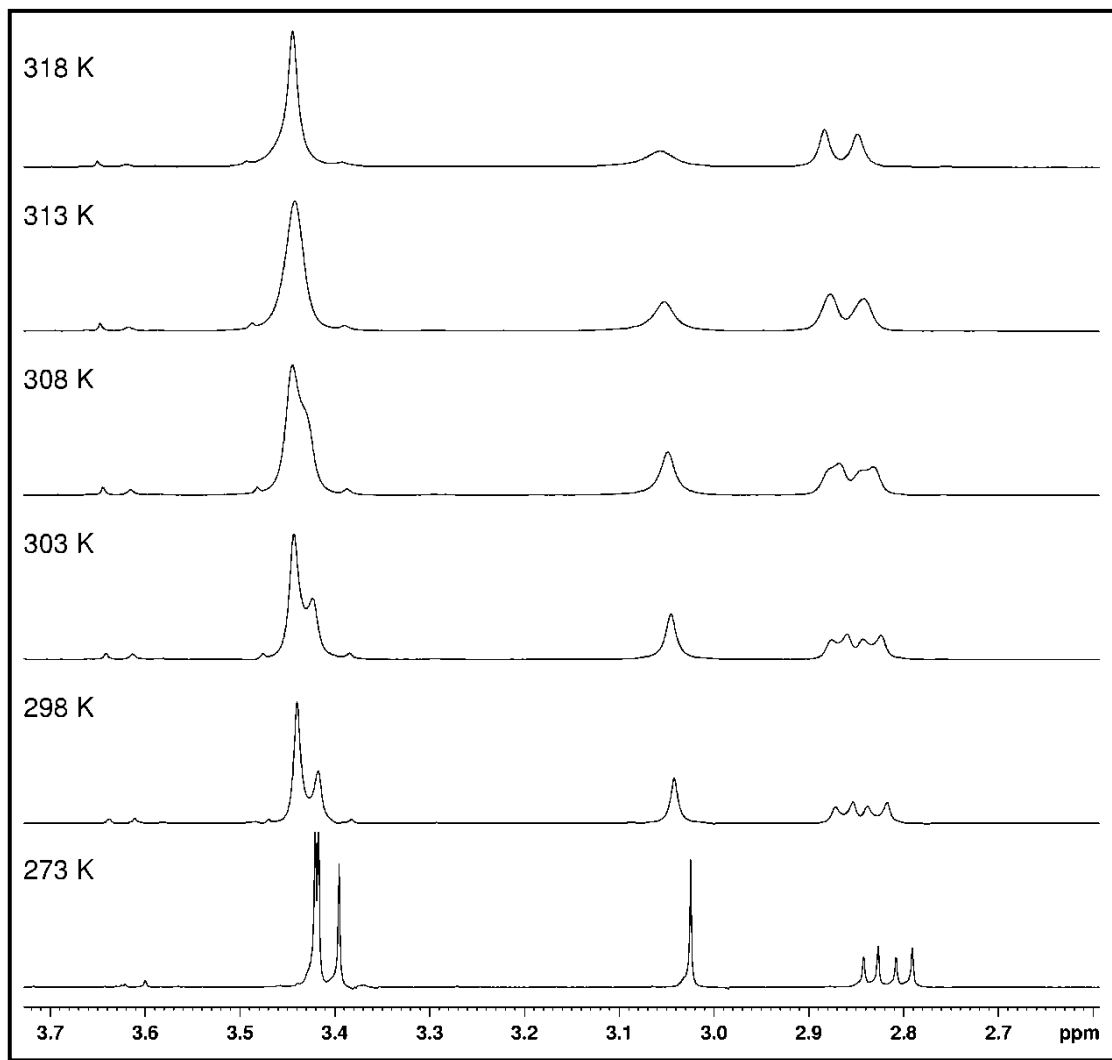
Carbono figura 7	Isômero	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm)	Integral	$^1\text{H}$ Multiplicidade	$J$ (Hz)	$^{13}\text{C}$ Multiplicidade	$J$ (Hz)	gHMQC	gHMBC
1	<i>Z</i>	48.90	3.15	3	s	---	s	---	H <sub>1Z</sub> -C <sub>1Z</sub>	H <sub>1Z</sub> -C <sub>2Z</sub>
	<i>E</i>	50.0	3.57	3	s	---	s	---	H <sub>1E</sub> -C <sub>1E</sub>	H <sub>1E</sub> -C <sub>2E</sub>
2	<i>Z</i>	170.5	---	---	---	---	d	C <sub>2Z</sub> -P = 13.2	---	C <sub>2Z</sub> -H <sub>1Z</sub> C <sub>2Z</sub> -H <sub>4Z</sub>
	<i>E</i>	171.0	---	---	---	---	d	C <sub>2E</sub> -P = 16.8	---	C <sub>2E</sub> -H <sub>1E</sub> C <sub>2E</sub> -H <sub>4E</sub>
3	<i>Z</i>	34.2	---	---	---	---	d	C <sub>3Z</sub> -P = 128.1	---	C <sub>3Z</sub> -H <sub>4Z</sub>
	<i>E</i>	34.9	---	---	---	---	d	C <sub>3E</sub> -P = 135.4	---	C <sub>3E</sub> -H <sub>4E</sub>
4	<i>Z</i>	32.7	2.99	2	d	H <sub>4Z</sub> -P=17.1	d	C <sub>4Z</sub> -P = 13.2	H <sub>4Z</sub> -C <sub>4Z</sub>	H <sub>4Z</sub> -C <sub>2Z</sub> H <sub>4Z</sub> -C <sub>3Z</sub> H <sub>4Z</sub> -C <sub>5Z</sub>
	<i>E</i>	32.0	2.91	2	d	H <sub>4E</sub> -P=17.7	d	C <sub>4E</sub> -P = 12.4	H <sub>4E</sub> -C <sub>4E</sub>	H <sub>4E</sub> -C <sub>2E</sub> H <sub>4E</sub> -C <sub>3E</sub> H <sub>4E</sub> -C <sub>5E</sub>
5	<i>Z</i>	175.6	---	---	---	---	s	---	---	C <sub>5Z</sub> -H <sub>4Z</sub> C <sub>5Z</sub> -H <sub>6Z</sub>
	<i>E</i>	175.8	---	---	---	---	s	---	---	C <sub>5E</sub> -H <sub>4E</sub> C <sub>5E</sub> -H <sub>6E</sub>
6	<i>Z</i>	51.2	3.50	3	s	---	s	---	H <sub>6Z</sub> -C <sub>6Z</sub>	---
	<i>E</i>	51.2	3.52	3	s	---	s	---	H <sub>6E</sub> -C <sub>6E</sub>	---
7 ( <i>ipso</i> )	<i>Z</i>	127.4	---	---	---	---	d	C <sub>7Z</sub> -P = 91.5	---	C <sub>7Z</sub> -H <sub>8Z</sub>
	<i>E</i>	126.8	---	---	---	---	d	C <sub>7E</sub> -P = 91.5	---	C <sub>7E</sub> -H <sub>8E</sub>
8 ( <i>orto</i> )	<i>Z</i>	128.4	7.47-7.48	6	m	---	d	C <sub>8Z</sub> -P = 12.4	H <sub>8Z</sub> -C <sub>8Z</sub>	H <sub>8Z</sub> -C <sub>7Z</sub> H <sub>8Z</sub> -C <sub>9Z</sub>
	<i>E</i>	128.4	7.47-7.48	6	m	---	d	C <sub>8E</sub> -P = 11.0	H <sub>8E</sub> -C <sub>8E</sub>	H <sub>8E</sub> -C <sub>7E</sub> H <sub>8E</sub> -C <sub>9E</sub>
9 ( <i>meta</i> )	<i>Z</i>	133.8	7.68-7.72	6	m	---	d	C <sub>9Z</sub> -P = 9.5	H <sub>9Z</sub> -C <sub>9Z</sub>	C <sub>9Z</sub> -H <sub>8Z</sub>
	<i>E</i>	133.8	7.68-7.72	6	m	---	d	C <sub>9E</sub> -P = 9.0	H <sub>9E</sub> -C <sub>9E</sub>	C <sub>9E</sub> -H <sub>8E</sub>
10 ( <i>para</i> )	<i>Z</i>	131.6	7.53-7.57	3	m	---	s	---	---	C <sub>10Z</sub> -H <sub>9Z</sub>
	<i>E</i>	131.6	7.53-7.57	3	m	---	s	---	---	C <sub>10E</sub> -H <sub>9E</sub>



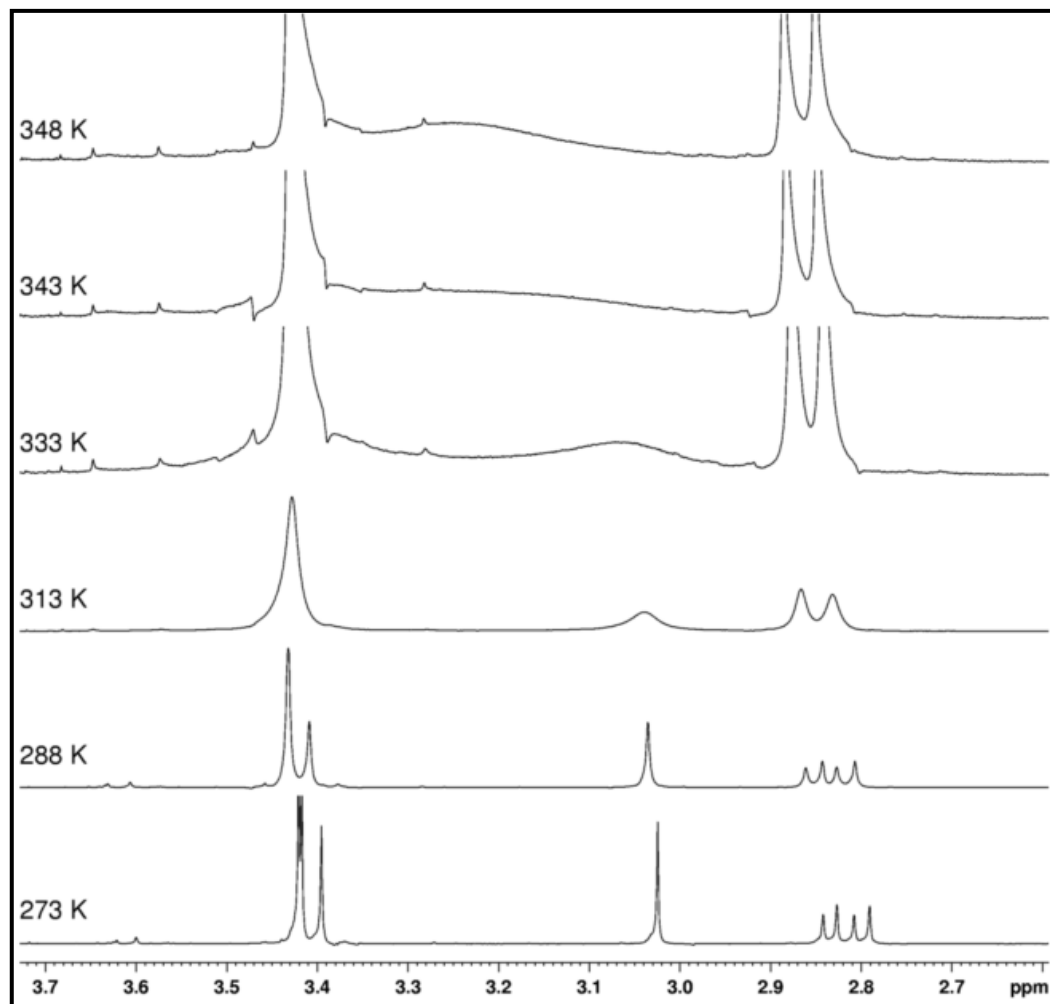
**Figura 89:** (*E*)-1,4-dimetoxi-4-oxo-2-(trifenilfosfônio)but-1-en-1-olato e (*Z*)-1,4-dimetoxi-4-oxo-2-(trifenilfosfônio)but-1-en-1-olato.



**Figura 90:** Espectro de RMNTV- $^1\text{H}$  dos isômeros Z e E do composto 36 ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz).

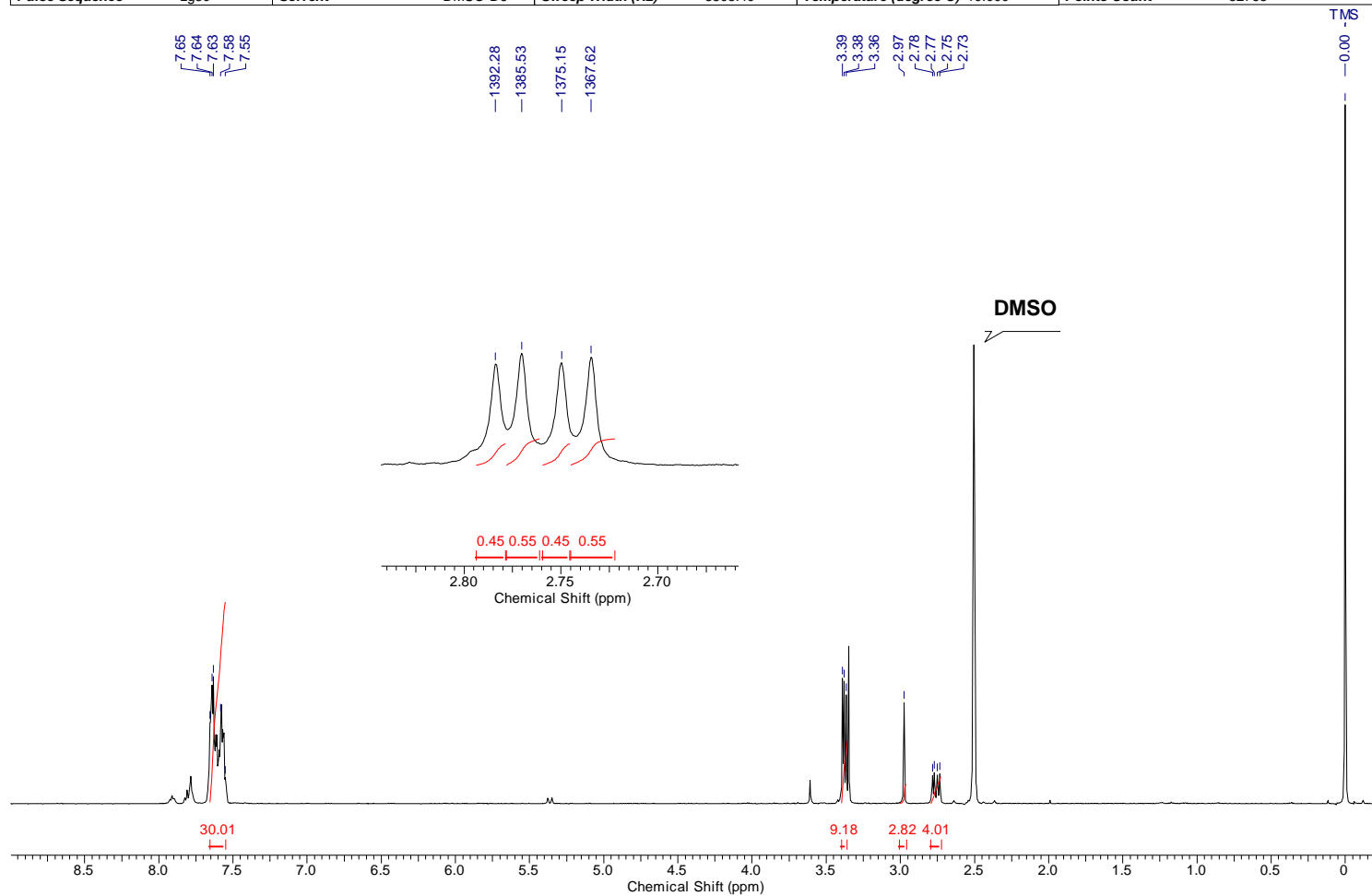


**Figura 91:** Espectro de RMNTV- $^1\text{H}$  (273 - 318 K) dos isômeros *Z* e *E* do composto **36** ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz).



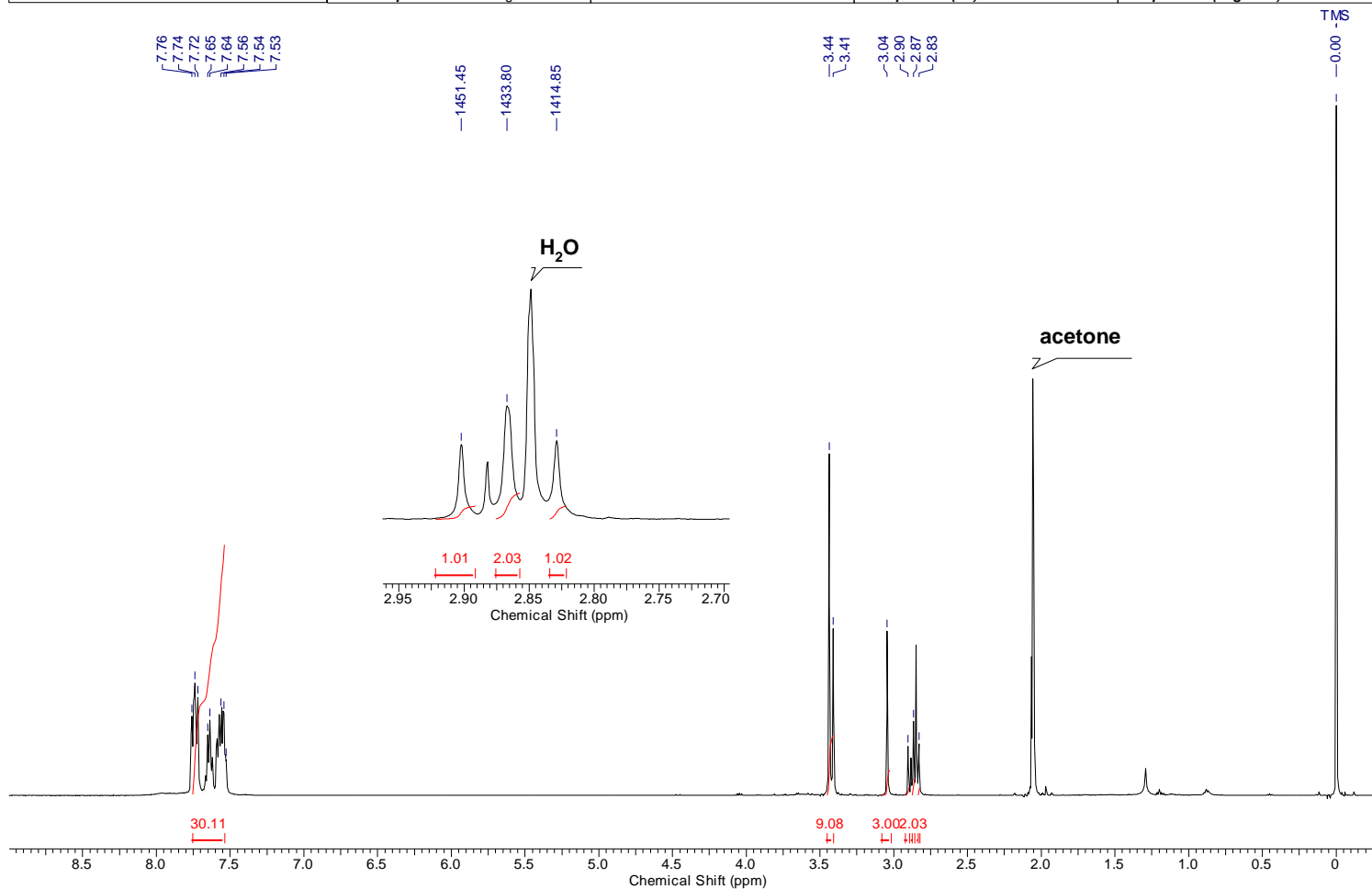
**Figura 92:** Espectro de RMNTV-<sup>1</sup>H (273 – 348 K)\* dos isômeros Z e E do composto **36** (CD<sub>3</sub>CN, 500 MHz).  
\*Espectros a 333K, 343 K e 348K foram aumentados.

Acquisition Time (sec)	3.8535	Frequency (MHz)	500.13	Nucleus	<sup>1</sup> H	Number of Transients	16	Original Points Count	32768
Pulse Sequence	zg30	Solvent	DMSO-D6	Sweep Width (Hz)	8503.40	Temperature (degree C)	19.000	Points Count	32768



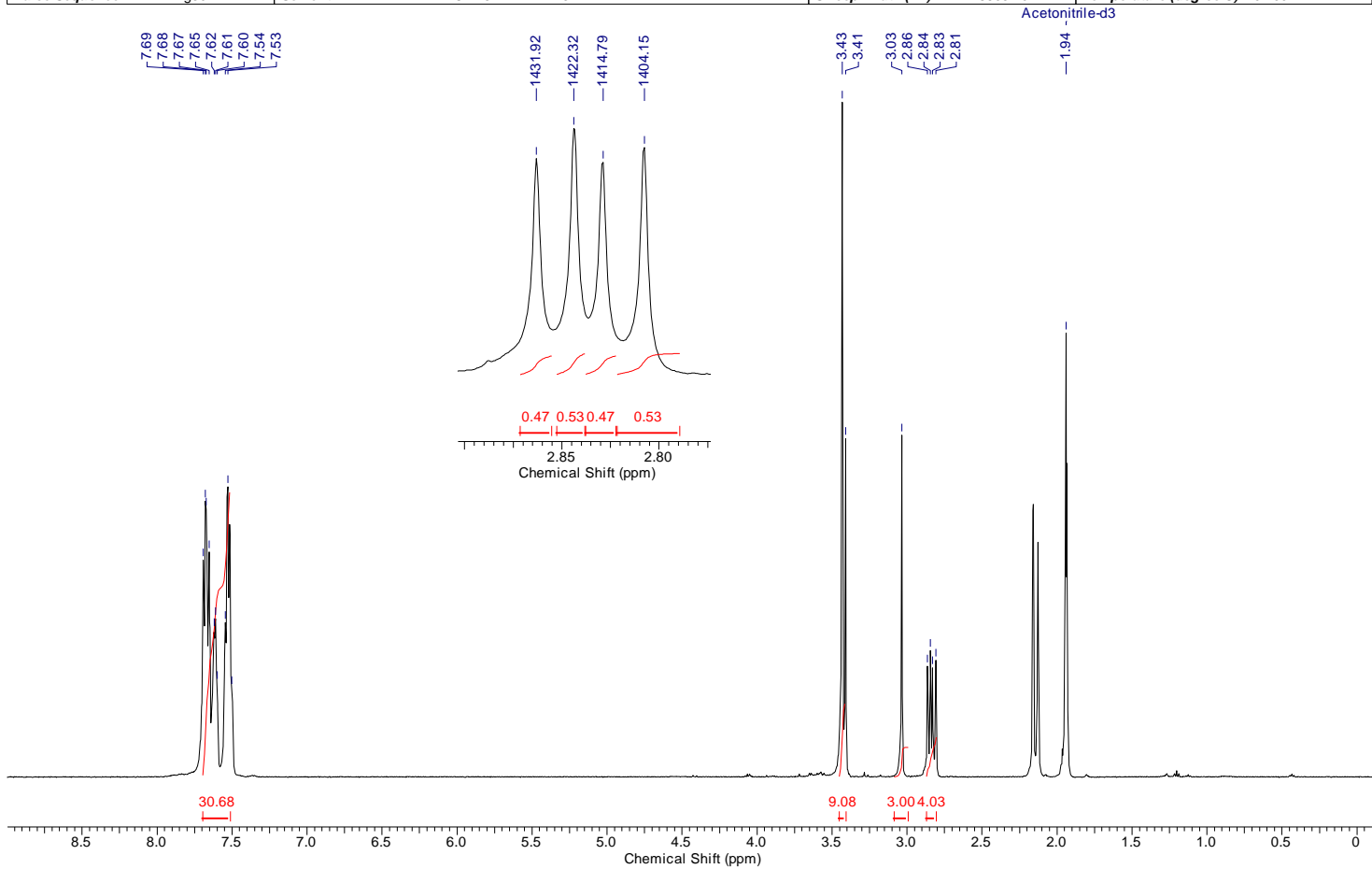
**Figura 93:** Espectro de RMN-<sup>1</sup>H dos isômeros *Z* e *E* do composto **36** (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>).

Acquisition Time (sec)	3.8535	Frequency (MHz)	500.13	Nucleus	<sup>1</sup> H	Number of Transients	16	Original Points Count	32768
Points Count	32768	Pulse Sequence	zg30	Solvent	Acetone	Sweep Width (Hz)	8503.40	Temperature (degree C)	20.200



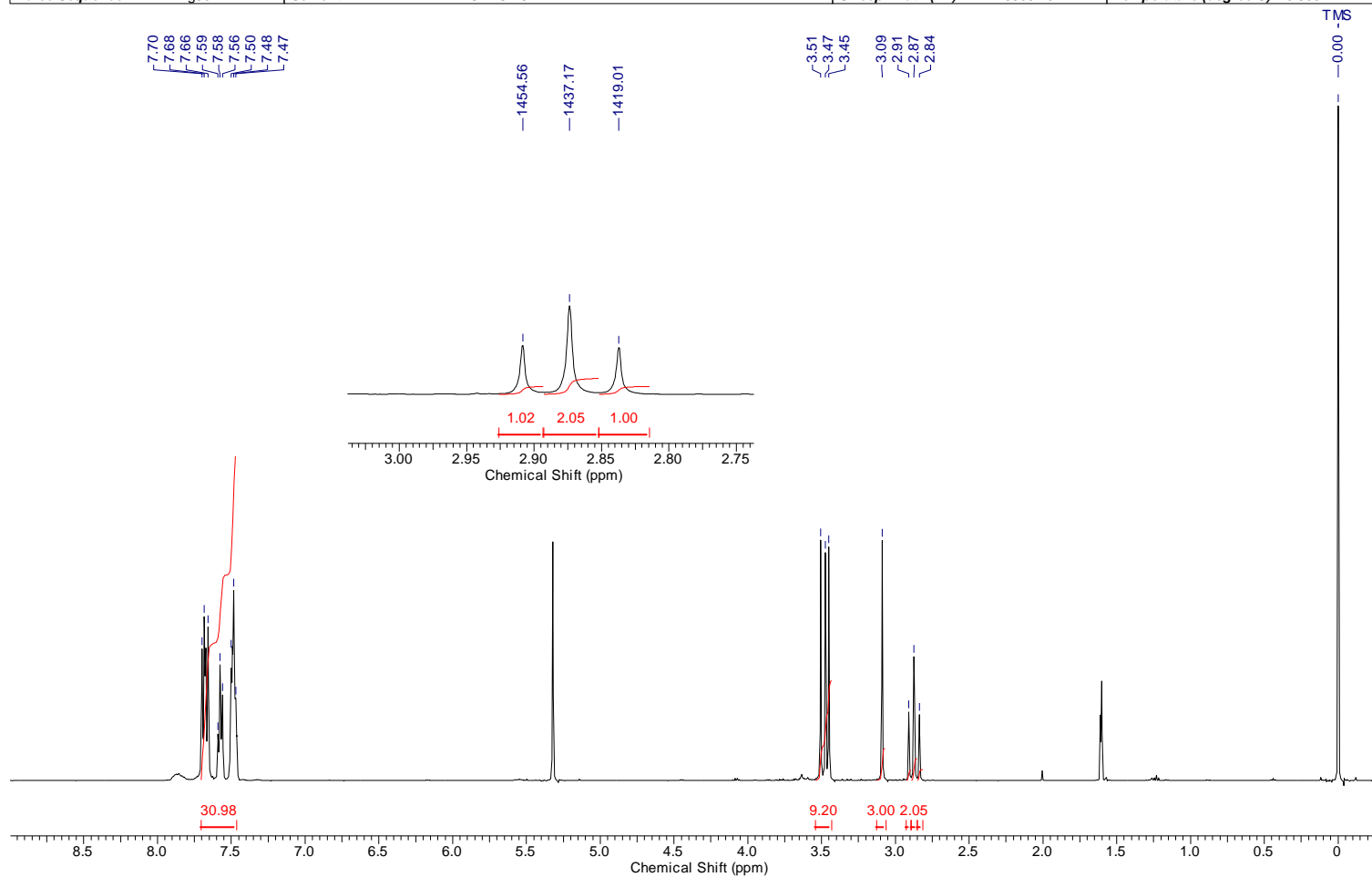
**Figura 94:** Espectro de RMN-<sup>1</sup>H dos isômeros *Z* e *E* do composto **36** (500 MHz, acetona-d<sub>6</sub>).

Acquisition Time (sec)	3.8535								
Frequency (MHz)	500.13	Nucleus	1H	Number of Transients	16	Original Points Count	32768	Points Count	32768
Pulse Sequence	zg30	Solvent	ACETONITRILE-D3			Sweep Width (Hz)	8503.40	Temperature (degree C)	20.100



**Figura 95:** Espectro de RMN-<sup>1</sup>H dos isômeros Z e E do composto **36** (500 MHz, acetoneitrila-d<sub>3</sub>).

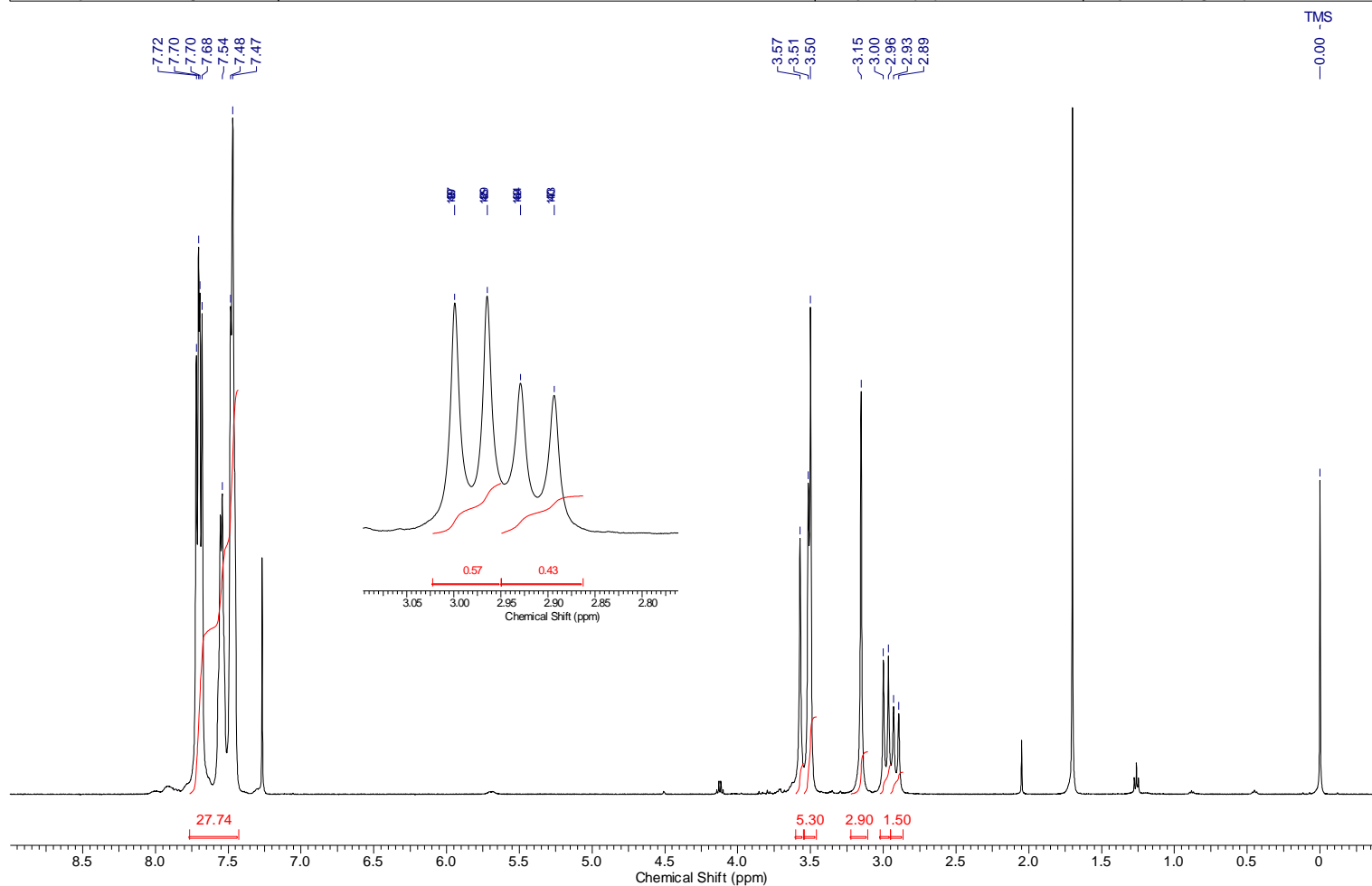
Acquisition Time (sec)	3.8535	Nucleus	1H	Number of Transients	16	Original Points Count	32768	Points Count	32768
Frequency (MHz)	500.13	Solvent	DICHLOROMETHANE-D2			Sweep Width (Hz)	8503.40	Temperature (degree C)	20.800
Pulse Sequence	zg30								



**Figura 96:** Espectro de RMN-<sup>1</sup>H dos isômeros *Z* e *E* do composto **36** (500 MHz, diclorometano-d<sub>2</sub>).

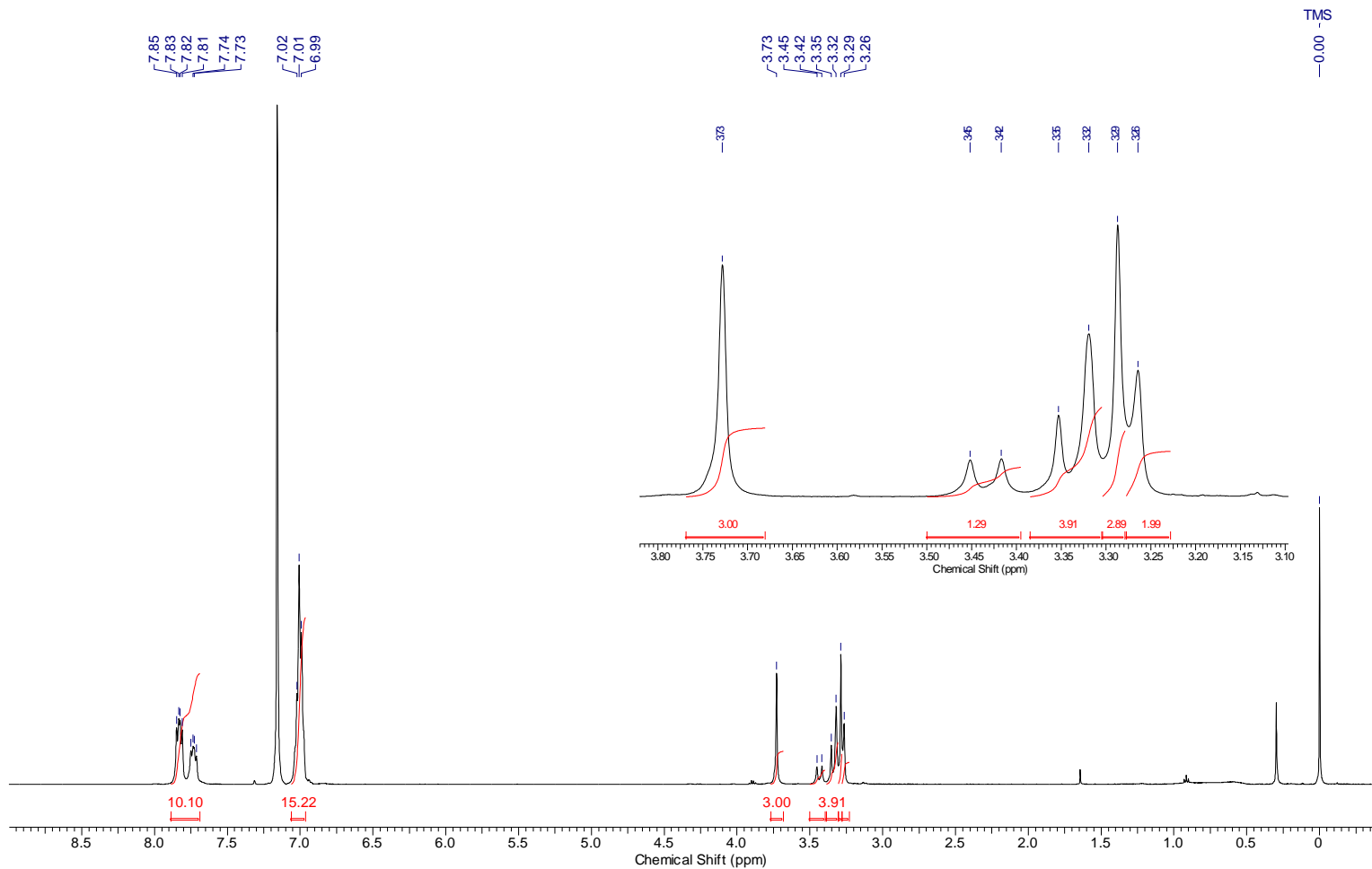


Acquisition Time (sec)	3.8535				
Frequency (MHz)	500.13	Nucleus	1H	Number of Transients	16
Pulse Sequence	zg30	Solvent	CHLOROFORM-D	Original Points Count	32768
				Sweep Width (Hz)	8503.40
				Points Count	32768
				Temperature (degree C)	19.100



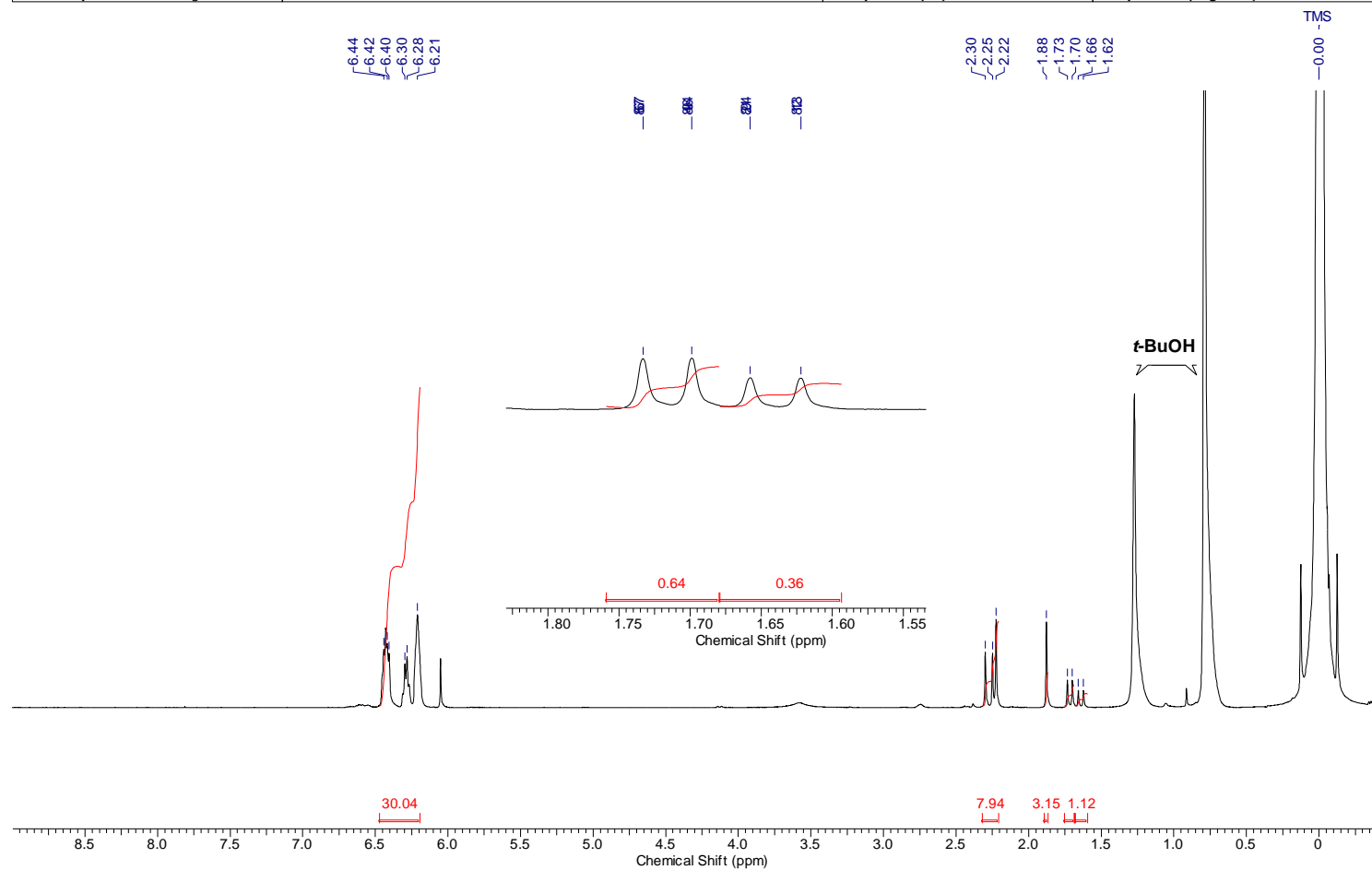
**Figura 97:** Espectro de RMN-<sup>1</sup>H dos isômeros *Z* e *E* do composto **36** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>).

Acquisition Time (sec)	3.8535	Nucleus	1H	Number of Transients	16	Original Points Count	32768	Points Count	32768
Frequency (MHz)	500.13	Solvent	BENZENE-D6	Sweep Width (Hz)	8503.40	Temperature (degree C)	19.600		
Pulse Sequence	zg30								



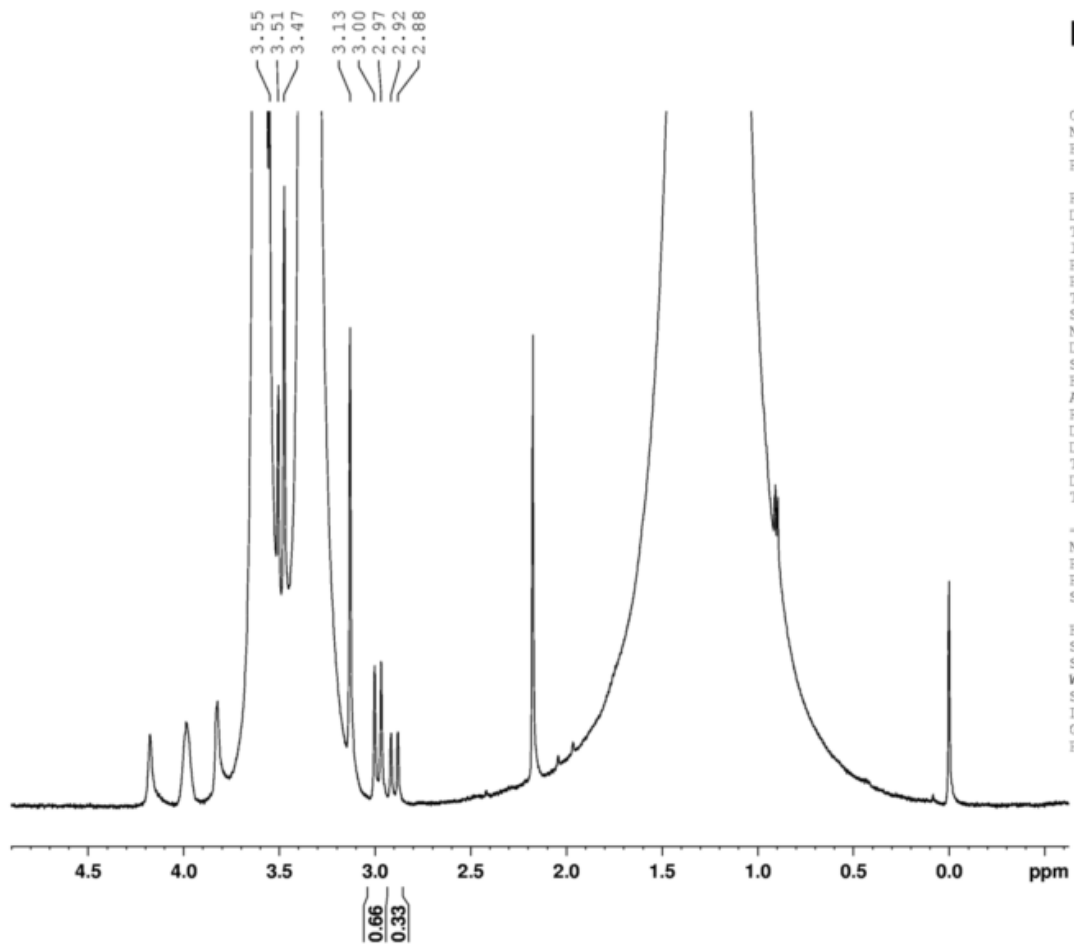
**Figura 98:** Espectro de RMN-<sup>1</sup>H dos isômeros Z e E do composto **36** (500 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>).

Acquisition Time (sec)	3.8535				
Frequency (MHz)	500.13	Nucleus	1H	Number of Transients	16
Pulse Sequence	zg30	Solvent	CHLOROFORM-D	Original Points Count	32768
				Sweep Width (Hz)	8503.40
				Points Count	32768
				Temperature (degree C)	22.000



**Figura 99:** Espectro de RMN-<sup>1</sup>H dos isômeros *Z* e *E* do composto **36** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>:*t*-BuOH=20:1).

sm\_sucba\_tbuoh\_20 - 0.2



Current Data Parameters  
NAME sm\_sucba\_tbuoh\_20  
EXPNO 1  
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
Date\_ 20121026  
Time 9.40  
INSTRUM spect  
PROBHD 5 mm QNP 1H/15  
PULPROG zg30  
TD 65536  
SOLVENT CDCl3  
NS 16  
DS 2  
SWH 8503.401 Hz  
FIDRES 0.129752 Hz  
AQ 3.8536255 sec  
RG 5.7  
DW 58.800 usec  
DE 6.00 usec  
TE 295.0 K  
D1 1.00000000 sec  
TDO 1

----- CHANNEL f1 -----  
NUC1 1H  
P1 8.25 usec  
PL1 3.00 dB  
SFO1 500.1335009 MHz

F2 - Processing parameters  
SI 32768  
SF 500.1299247 MHz  
WDW EM  
SSB 0  
LB 0.30 Hz  
GB 0  
PC 1.00

**Figura 100:** Espectro de RMN-<sup>1</sup>H dos isômeros Z e E do composto **36** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>:t-BuOH=1:1).

***VII. Referências  
Bibliográficas***

## 8. Referências Bibliográficas

1. Ayer, W. A.; Browne, L. M. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 2199-2248.
2. Ayer, W. A.; Cruz, E. R. *Journal of Organic Chemistry* **1993**, *58*, 7529-7534.
3. de Oliveira, K. T.; Lacerda, V.; Constantino, M. G.; Donate, P. M.; da Silva, G. V. J.; Brocksom, T. J.; Frederico, D. *Spectrochimica Acta Part a-Molecular and Biomolecular Spectroscopy* **2006**, *63*, 709-713.
4. Liu, D. Z.; Wang, F.; Liu, J. K. *Journal of Natural Products* **2007**, *70*, 1503-1506.
5. Marles, R. J.; Pazossanou, L.; Compadre, C. M.; Pezzuto, J. M.; Bloszyk, E.; Arnason, J. T. *Phytochemistry of Medicinal Plants* **1995**, *29*, 333-356.
6. Seaman, F. C. *Botanical Review* **1982**, *48*, 121-595.
7. Schmidt, T. J. *Current Organic Chemistry* **1999**, *3*, 577-608.
8. Picman, A. K. *Biochemical Systematics and Ecology* **1986**, *14*, 255-281.
9. Macias, F. A.; Galindo, J. C. G.; Castellano, D.; Velasco, R. F. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **1999**, *47*, 4407-4414.
10. Rungeler, P.; Castro, V.; Mora, G.; Goren, N.; Vichnewski, W.; Pahl, H. L.; Merfort, I.; Schmidt, T. J. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **1999**, *7*, 2343-2352.
11. Lyss, G.; Schmidt, T. J.; Merfort, I.; Pahl, H. L. *Biological Chemistry* **1997**, *378*, 951-961.
12. Bruno, M.; Rosselli, S.; Maggio, A.; Raccuglia, R. A.; Bastow, K. F.; Wu, C. C.; Lee, K. H. *Planta Medica* **2005**, *71*, 1176-1178.
13. Rodriguez, E.; Towers, G. H. N.; Mitchell, J. C. *Phytochemistry* **1976**, *15*, 1573-1580.
14. Habeck, T.; Wolff, C.; Tochtermann, W. *Tetrahedron Letters* **1995**, *36*, 2041-2044.
15. Davies, H. M. L.; Doan, B. D. *Tetrahedron Letters* **1996**, *37*, 3967-3970.
16. Davies, H. M. L.; Doan, B. D. *Journal of Organic Chemistry* **1998**, *63*, 657-660.
17. Tochtermann, W.; Panitzsch, T.; Habeck, T.; Wolff, C.; Peters, E. M.; Peters, K.; von Schnering, H. G. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 1027-1042.
18. Tochtermann, W.; Panitzsch, T.; Petroll, M.; Habeck, T.; Schlenger, A.; Wolff, C.; Peters, E. M.; Peters, K.; von Schnering, H. G. *European Journal of Organic Chemistry* **1998**, 2651-2657.
19. Ashfeld, B. L.; Martin, S. F. *Organic Letters* **2005**, *7*, 4535-4537.
20. Ashfeld, B. L.; Martin, S. F. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 10497-10506.
21. Hiegel, G. A.; Burk, P. *Journal of Organic Chemistry* **1973**, *38*, 3637-3639.
22. Wasson, R. L.; House, H. O. *Org. Synth.* **1963**, *IV*, 552-553.
23. Bergman, R.; Magnusson, G. *Journal of Organic Chemistry* **1986**, *51*, 212-217.
24. March, J., *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure* 3a Ed., New York: **1985**, John Wiley & Sons.
25. Constantino, M. G.; Matias, L. G. D.; da Silva, G. V. J.; Heleno, V. C. G.; Gambardella, M. T. D. *Synthetic Communications* **1997**, *27*, 4285-4295.
26. Boniface, P. J.; Cambie, R. C.; Carroll, D. R.; Marsh, N. F.; Milbank, J. B. J.; Rutledge, P. S.; Woodgate, P. D. *Australian Journal of Chemistry* **1994**, *47*, 441-449.
27. Compennolle, F.; Joly, G.; Peeters, K.; Toppet, S.; Hoornaert, G.; Kilonda, A.; BabadyBila. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 12739-12754.
28. Mander, L. N.; Sethi, S. P. *Tetrahedron Letters* **1983**, *24*, 5425-5428.

29. Donate, P. M.; Constantino, M. G.; da Silva, R.; Pedersoli, S. *Synthetic Communications* **1999**, *29*, 2923-2936.
30. Donate, P. M.; Frederico, D.; da Silva, R.; Constantino, M. G.; Del Ponte, G.; Bonatto, P. S. *Tetrahedron-Asymmetry* **2003**, *14*, 3253-3256.
31. Carey, F. A.; J., S. R., *Advanced Organic Chemistry Part B: Reactions and Synthesis*. 5<sup>a</sup> ed.; Springer Science+Business Media, LLC: New York, **2007**.
32. House, H. O.; Wasson, R. L. *Journal of the American Chemical Society* **1957**, *79*, 1488-1492.
33. House, H. O.; Reif, D. J.; Wasson, R. L. *Journal of the American Chemical Society* **1957**, *79*, 2490-2495.
34. Klix, R. C.; Bach, R. D. *Journal of Organic Chemistry* **1987**, *52*, 580-586.
35. Bach, R. D.; Domagala, J. M. *Journal of Organic Chemistry* **1984**, *49*, 4181-4188.
36. Bach, R. D.; Klix, R. C. *Tetrahedron Letters* **1985**, *26*, 985-988.
37. Domagala, J. M.; Bach, R. D. *Journal of the American Chemical Society* **1979**, *101*, 3118-3120.
38. Sankararaman, S.; Nesakumar, J. E. *Journal of the Chemical Society-Perkin Transactions 1* **1999**, 3173-3175.
39. Kunisch, F.; Hobert, K.; Welzel, P. *Tetrahedron Letters* **1985**, *26*, 6039-6042.
40. Elings, J. A.; Lempers, H. E. B.; Sheldon, R. A. *European Journal of Organic Chemistry* **2000**, 1905-1911.
41. Suzuki, M.; Watanabe, A.; Noyori, R. *Journal of the American Chemical Society* **1980**, *102*, 2095-2096.
42. Suda, K.; Baba, K.; Nakajima, S.; Takanami, T. *Chemical Communications* **2002**, 2570-2571.
43. Forsen, S.; Nilsson, M. *Acta Chemica Scandinavica* **1964**, *18*, 513-&.
44. Jones, R. A.; Stokes, M. J. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1051-1060.
45. Wilson, S. R.; Turner, R. B. *Journal of Organic Chemistry* **1973**, *38*, 2870-2873.
46. Chan, Y.; Epstein, W. W. *Organic Synthesis* **1973**, *53*, 48.
47. Kapferer, T.; Bruckner, R. *European Journal of Organic Chemistry* **2006**, 2119-2133.
48. de Oliveira, K. T. "Estudos Sintéticos e Teóricos sobre Anulenos e Baquenolidas". Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, **2006**.
49. Casey, C. P.; Marten, D. F.; Boggs, R. A. *Tetrahedron Letters* **1973**, 2071-2074.
50. Cope, A. C., *Organic Reactions*. **1965**; Vol. 14, p 270-490.
51. Rodrigues, S. M. M.; Palaretti, V.; Nardini, V.; Constantino, M. G.; da Silva, G. V. J. *Journal of Molecular Structure* **2013**, *1051*, 276-279.
52. Bestmann, H. J.; Joachim, G.; Lengyel, I.; Oth, J. F. M.; Merenyi, R.; Weitkamp, H. *Tetrahedron Letters* **1966**, 3355-&.
53. Bestmann, H. J.; Snyder, J. P. *Journal of the American Chemical Society* **1967**, *89*, 3936-&.
54. Bestmann, H. J.; Liberda, H. G.; Snyder, J. P. *Journal of the American Chemical Society* **1968**, *90*, 2963-&.
55. Crews, P. *Journal of the American Chemical Society* **1968**, *90*, 2961-&.
56. Zeliger, H. I.; Snyder, J. P.; Bestman, H. J. *Tetrahedron Letters* **1969**, 2199-&.
57. Zeliger, H. I.; Snyder, J. P.; Bestmann, H. J. *Tetrahedron Letters* **1970**, 3313-&.
58. Snyder, J. P. *Tetrahedron Letters* **1971**, 215-&.

59. Esmaili, A. A.; Ghereghloo, M.; Islami, M. R.; Bijanzadeh, H. R. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 4785-4788.
60. Devlin, C. J.; Walker, B. J. *Tetrahedron Letters* **1971**, 4923-&.
61. Kayser, M. M.; Hatt, K. L.; Hooper, D. L. *Canadian Journal of Chemistry-Revue Canadienne De Chimie* **1991**, *69*, 1929-1939.
62. Habibi-Khorassani, S. M.; Maghsoodlou, M. T.; Ebrahimi, A.; Farahani, F. V.; Mosaddeg, E.; Kazemain, M. A. *Tetrahedron Letters* **2009**, *50*, 3621-3624.
63. Oki, M., *Application of Dynamic NMR Spectroscopy to Organic Chemistry* VCH: New York: **1985**.
64. Marquard.F. *Journal of the Chemical Society B-Physical Organic* **1971**, 366-&.
65. Howe, R. K. *Journal of Organic Chemistry* **1974**, *39*, 3501-3504.
66. Costa, P.; Pilli, R.; Pinheiro, S.; Vasconcelos, M., *Substâncias Carboniladas e Derivados*. Artmed Editora S. A.: **2003**.
67. Ruchardt, C.; Eichler, S.; Panse, P. *Angewandte Chemie-International Edition* **1963**, *2*, 619.
68. Rizzacasa, M. A.; Sargent, M. V. *Australian Journal of Chemistry* **1987**, *40*, 1737-1743.
69. Wadsworth, W.; Emmons, W. D. *Journal of the American Chemical Society* **1961**, *83*, 1733-&.
70. Sato, K.; Hirayama, M.; Inoue, T. *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **1969**, *42*, 250-&.
71. Gonzalez, M. A.; Mancebo-Aracil, J.; Tangarife-Castano, V.; Agudelo-Gomez, L.; Zapata, B.; Mesa-Arango, A.; Betancur-Galvis, L. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2010**, *45*, 4403-4408.
72. Lidstrom, P.; Tierney, J.; Wathey, B.; Westman, J. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9225-9283.
73. Nangia, A.; Prasuna, G. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 3435-3450.
74. Negishi, E. I.; Huang, Z. H.; Wang, G. W.; Mohan, S.; Wang, C. *Accounts of Chemical Research* **2008**, *41*, 1474-1485.
75. Ferraz, H. M. C. Síntese de b-metileno-g-lactona. Universidade de São Paulo, São Paulo, **1976**.
76. Adams, R., *Organic Reactions*. **1951**; Vol. 6, p 1-73.
77. Shriner, R. L., *Organic Reactions*. **1942** Vol. 1, p 1-37
78. Rodrigues, S. M. M.; Nardini, V.; Constantino, M. G.; da Silva, G. V. J. *Tetrahedron Letters* **2012**, *53*, 6136-6137.
79. Darley, D. J.; Selmer, T.; Clegg, W.; Harrington, R. W.; Buckel, W.; Golding, B. T. *Helvetica Chimica Acta* **2003**, *86*, 3991-3999.
80. Fukuzawa, S.; Sumimoto, N.; Fujinami, T.; Sakai, S. *Journal of Organic Chemistry* **1990**, *55*, 1628-1631.
81. Fukuzawa, S.; Fujinami, T.; Sakai, S. *Journal of the Chemical Society-Chemical Communications* **1986**, 475-476.
82. Imamoto, T.; Kusumoto, T.; Tawarayama, Y.; Sugiura, Y.; Mita, T.; Hatanaka, Y.; Yokoyama, M. *Journal of Organic Chemistry* **1984**, *49*, 3904-3912.
83. Moriwake, T. *Journal of Organic Chemistry* **1966**, *31*, 983-&.
84. Inaba, S.; Rieke, R. D. *Tetrahedron Letters* **1985**, *26*, 155-156.
85. Villieras, J.; Perriot, P.; Bourgain, M.; Normant, J. F. *Journal of Organometallic Chemistry* **1975**, *102*, 129-140.
86. Lannou, M. I.; Helion, F.; Namy, J. L. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 10551-10565.
87. Le Floch, C.; Le Gall, E.; Leonel, E.; Martens, T.; Cresteil, T. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2011**, *21*, 7054-7058.



88. Lawlor, J. M.; Mcnamee, M. B. *Tetrahedron Letters* **1983**, *24*, 2211-2212.
89. Le Floch, C.; Le Gall, E.; Leonel, E.; Koubaa, J.; Martens, T.; Retailleau, P. *European Journal of Organic Chemistry* **2010**, 5279-5286.
90. Selvakumar, N.; Kumar, P. K.; Reddy, K. C. S.; Chary, B. C. *Tetrahedron Letters* **2007**, *48*, 2021-2024.
91. Sibi, M. P.; Liu, P. R.; Ji, J. G.; Hajra, S.; Chen, J. X. *Journal of Organic Chemistry* **2002**, *67*, 1738-1745.
92. Yokoo, K.; Fujiwara, Y.; Fukagawa, T.; Taniguchi, H. *Polyhedron* **1983**, *2*, 1101-1102.
93. Zopf, W. *Justus Liebigs Annalen Der Chemie* **1902**, *324*, 39-78.
94. Peterson, E. M.; Xu, K.; Holland, K. D.; Mckee, A. C.; Rothman, S. M.; Ferrendelli, J. A.; Covey, D. F. *Journal of Medicinal Chemistry* **1994**, *37*, 275-286.
95. Bandichhor, R.; Nosse, B.; Reiser, O. *Natural Products Synthesis I: Targets Methods Concepts* **2005**, *243*, 43-72.
96. Park, B. K.; Nakagawa, M.; Hirota, A.; Nakayama, M. *Journal of Antibiotics* **1988**, *41*, 751-758.
97. O programa NMR Multiplet Simulator 2011 versão 1.10 está sendo desenvolvido por M. G. Constantino. Uma versão preliminar pode ser obtida em <http://artemis.ffclrp.usp.br/NMR.htm>. Este programa pode calcular espectro teórico para sistemas de prótons mutuamente acoplados (até 10 prótons) a partir de valores de deslocamentos químicos e constantes de acoplamentos. Nós iniciamos com valores que puderam ser medidos no espectro (incluindo experimentos de J-res) completando os valores que faltam com suposições. O programa calcula a simulação e compara os resultados com o espectro experimental; então pequenas modificações são introduzidas nos valores menos confiáveis de  $\delta$  e J. Cada modificação é seguida por um novo cálculo de simulação, comparando a concordância do espectro experimental com o anterior pelo método dos mínimos quadrados. Por repetir este processo inúmeras vezes, o programa finalmente encontra um grupo de valores de  $\delta$  e J: se nenhuma pequena modificação destes valores pode produzir melhor concordância com o experimental, avaliado pelo método dos mínimos quadrados [acessado em 23 de maio de 2013].
98. Jackman, L. M.; Sternhell, S., *Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry*. Pergamon Press, New York: **1969**.
99. PCModel versão 7.5, Serena Software, P.O.Box 3076, Bloomington, IN 474-23076: **2002**.
100. Perrin, D. D.; Amarego, W. L. F.; Perrin, D. R., *Purification of laboratory Chemicals*. 2ª ed.; Pergamon Press LTD: Oxford, **1980**.
101. Osuch, C.; Franz, J. E.; Zienty, F. B. *Journal of Organic Chemistry* **1964**, *29*, 3721-&.
102. Kofron, W. G.; Wideman, L. G. *Journal of Organic Chemistry* **1972**, *37*, 555-&.