Universidade de São Paulo

Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto

Departamento de Química

Programa de Pós-Graduação em Química

“Estudos sobre a síntese de furanoliangolidos pela Reação de Diels-Alder”

Jader da Silva Barbosa

Dissertação 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 Mestre em Ciências, Área: **Química**

RIBEIRÃO PRETO-SP

2009

Universidade de São Paulo

Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto

Departamento de Química

Programa de Pós-Graduação em Química

“Estudos sobre a síntese de furanoeliangolidos pela Reação de Diels-Alder”

Jader da Silva Barbosa

Dissertação de Mestrado

Orientador: Prof. Dr. Mauricio Gomes Constantino

RIBEIRÃO PRETO-SP

2009

FICHA CATALOGRÁFICA

Barbosa, Jader da Silva

Estudos sobre a síntese de Furanoeliangolidos pela Reação de Diels-Alder. Ribeirão Preto, 2009.

80 p. : il. ; 30cm

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

Orientador: Constantino, Mauricio Gomes.

1. Furanoeliangolidos. 2. Estrutura macrocíclica. 3. Produtos Naturais Bioativos. 4. Reação de Diels-Alder.

Dedicatória

Dedico este trabalho à minha família amada que sempre têm estado ao meu lado, meus pais, Nilda e Vitor, que, com os seus conselhos e educação, me fizeram uma pessoa melhor. Tenho que eternamente agradecê-los, pois toda e qualquer vitória em minha vida é deles. Sempre os amei e sempre vou amá-los.

Às minhas irmãs Josiane, Janne e Amanda, que sempre estão ao meu lado, mostrando de forma especial seu amor e carinho.

À minha namorada Fernanda Rezende que sempre me dá força nos momentos difíceis, concedendo-me todo seu amor e dedicação: te amo!

Ao primo irmão Rodrigo da Silva Teodoro (in memorian), que através de seus conselhos, amizade e companheirismo me ajudou: Sou muito grato a você meu grande e eterno amigo!

À minha grande amiga Daiane Sass que me ajudou durante todo o período do mestrado, me ensinando com simplicidade, conhecimento e competência. Ela contribuiu em todos os momentos do meu aprendizado e com certeza ela sempre estará em minhas lembranças: obrigado “Daí”, por tudo!

Agradecimentos

Agradeço a Deus, por toda proteção e as bênçãos colocadas em minha vida.

À toda minha família, que sempre tem estado ao meu lado apoiando-me em minhas decisões.

Ao meu Tio, Henrique.

À minha avó, Maria Nogueira Barbosa (in memoriam).

Ao meu orientador, Prof. Dr. Mauricio Gomes Constantino, homem de grande inteligência e conhecimento em química, pela confiança e, sobretudo, pelo aprendizado: sem dúvida foi um privilégio ser seu orientado e aluno!

Ao meu grande amigo Rodrigo Rotta, pelo apoio e contribuição para o meu aprendizado.

Ao Prof. Dr. Gil Valdo José da Silva, por toda colaboração.

À Virginia H. Betare e Vinicius Palarete pela excelente obtenção dos espectros de RMN.

Aos colegas de laboratório: Daiane, Shirley, Edilene, Viviane, Prof. Dra. Mirela, Aline, Juliana, Rodrigo Rotta, Marcelo (francano), Miro, Thiago, André, Daniel, Murilo, Galo e a todos os colegas que passaram pelo laboratório.

Aos funcionários do Departamento de Química: André, Bel, Sônia, Emerson, Lâmia, Mércia, Djalma, Lousane, Vera, Olímpia, Dias, Maria; e

também aos funcionários da Seção de Pós-Graduação da FFCLRP: Denise, Inês, Sônia, por toda atenção e ajuda.

A todos os docentes do Departamento de Química.

Agradeço a todos, muito obrigado!

Índice

Abreviações	i
Resumo	ii
Summary	iv
1. Introdução	1
2. Objetivo	9
3. Planejamento sintético	11
4. Discussão dos Resultados	13
5. Conclusão	23
6. Seção de Espectros de RMN	25
7. Referências Bibliográficas	60

Abreviações

AcOH – Ácido acético

Ac₂O – Anidrido acético

¹³C{H} – Carbono Totalmente Desacoplado de Hidrogênio

DMF – *N,N*-dimetilformamida

DMSO – Dimetilsulfóxido

DEPT-135 – Distortionless Enhancement by Polarization Transfer – angle 135°

ESI-Q-TOF – Electron Spray Ionization–Quadrupole–Time of Flight

ESI-TOF – Electron Spray Ionization – Time of Flight

gCOSY – Correlation Spectroscopy

gHMBC – Heteronuclear Multiple–Bond Correlation

gHMQC – Heteronuclear Multiple–Quantum Correlation

gJres – J resolved

LDA – Di-isopropilamideto de lítio

MsCl – Cloreto de metanossulfonila (cloreto de mesila)

NBS – *N*-bromossuccinimida

NOE – Nuclear Overhauser Effect

-OMs – Mesilato

PPTS – *p*-Toluenosulfonato de piridínio

PTSA – Ácido *p*-toluenosulfônico

TBSCl – Cloreto de *t*-butildimetilsilila

t-BuOK – *t*-butóxido de potássio

TsCl – Cloreto de *p*-toluenossulfonila

THF – Tetraidrofurano

Resumo

Nosso grupo de pesquisa já vem há alguns anos estudando métodos para a síntese do núcleo estrutural dos furanoeliangolidos, mais especificamente do goiazensolido. A estrutura básica deste composto corresponde a um sistema 7-oxabicyclo [6.2.1] undecano, e ele possui atividades biológicas como esquistossomicida, citotóxica e antiinflamatória.

Goiazensolido

Em nosso trabalho utilizamos como etapa chave a reação de Diels-Alder, que é geralmente eficiente e rápida para formação de sistemas policíclicos. Na ultima etapa da proposta sintética, propomos a clivagem da ligação interna do sistema policíclico para obtenção do macrociclo desejado (*esquema 1*) e também temos como objetivo a manutenção da funcionalização do macrociclo nas posições 2 e 3.

Esquema 1: Etapa chave para síntese do macrociclo.

Iniciamos nosso trabalho com uma reação de Diels-Alder reagindo o acetilenodicarboxilato de dimetila (**25**) com o metil furano (**24**), obtendo o composto **34** com 98% de rendimento.

Após a obtenção do composto **34** fizemos uma redução seletiva da dupla conjugada com a carbonila para posterior preparação do composto **37** com as posições 2 e 3 convenientemente funcionalizadas. Em seguida foram efetuadas algumas reações clássicas para formação

do dieno **40**, o qual foi submetido a uma reação de Diels-Alder para formação do composto **41**. O produto desejado **42** foi então obtido após a ozonólise do composto **41** com um rendimento global de 4,4 % (*esquema 1A*).

Esquema 1A

Summary

Our research group has been studying, for some years, new methods for the synthesis of the core structure of the furanoheliangolides, more specifically of goyazensolide. The basic structure of this compound is a 7-oxabicyclo [6.2.1] undecane system, and it shows biological activities such as schistosomicidal, cytotoxic and anti-inflammatory.

Goyazensolide

In this work, we have used the Diels-Alder reaction as a key step, since it is usually fast and efficient for the synthesis of polycyclic structures. As a last step, we proposed that the cleavage of the internal bond of the rings should furnish the desired macrocycle (*scheme 1*). We had also the objective of maintaining the functionalization in positions 2 and 3.

Scheme 1

The conjugate double bond of **34** was selectively reduced and compound **37**, with positions 2 and 3 properly functionalized, was prepared in two additional steps.

Classical reactions with compound **37** furnished the diene **40** which was submitted to a Diels-Alder reaction to give **41**.

The final product **42** was obtained by ozonolysis of **41** in 4,4 % overall yield (Scheme 1A).

Scheme 1A

1. Introdução

1. Introdução

As lactonas sesquiterpênicas constituem um grande número de metabólitos secundários das plantas. Hoje conhecemos mais de 4000 estruturas diferentes, que tem sido isoladas a partir de diferentes tipos de fungos e plantas principalmente da Família Asteraceae.¹ Muitas espécies desta família são usadas na medicina tradicional, podemos dar como exemplo a “Arnica Montana” que é usada na medicina tradicional para o tratamento de inflamação. Estas substâncias naturais também apresentam outras propriedades como citotóxica, antitumoral, bactericida, fungicida entre outras.^{2, 3, 4, 5, 6, 7.}

Estas lactonas podem ser classificadas, segundo seu esqueleto carboxílico, em quatro grupos principais: germacranolidos (com um anel de 10 membros), eudesmanolidos (com dois anéis de 6 membros), guaianolidos e pseudoguaianolidos (com anéis de 5 e 7 membros), respectivamente apresentados na *figura 1*.

Figura 1: principais grupos de lactonas sesquiterpênicas.

O maior grupo das lactonas sesquiterpênicas são os germacranolidos.^{3,8} Eles são divididos em quatro subgrupos com base na configuração das duplas ligações do ciclodecadieno: os germacrolidos, os quais apresentam um esqueleto *trans-trans* ciclodecadieno; os melampolidos com 1(10)-*cis*, 4-*trans*; os heliangolidos com 1(10)-*trans*,4-*cis*;e os *cis,cis*-germacranolidos (*figura 2*).^{8, 9, 10.}

Figura 2: subgrupos dos germacranolidos.

Os compostos do subgrupo dos heliangolidos que têm o átomo C-3 ligado ao C-10 através de uma ponte de oxigênio são denominados furanoeliangolidos. Os furanoeliangolidos são os principais metabolitos secundários da *Lychnophora*.¹¹ Algumas espécies da *Lychnophora* são popularmente conhecidas como “arnica”, “falsa arnica”, ou “arnica da serra” e são usadas na medicina popular como agentes anti-inflamatórios e analgésicos. O extrato da *Lychnophora Ericoides* (Mart)¹² forneceu 18 furanoeliangolidos, entre eles o goiazensolido (**1**), que é o anti-inflamatório mais potente desta classe de moléculas.¹³ Vários exemplos destes compostos estão apresentados na figura 3.

Figura 3: Exemplos de furanoeliangolidos.^{4, 14, 15,16.}

Os furanoeliangolidos apresentam em geral carbonilas α,β -insaturadas em suas estruturas, tais como o grupo α -metileno- γ -lactona, cetonas α,β -insaturadas e ésteres conjugados. Estes grupos funcionais têm sido usados para explicar quimicamente as atividades biológicas e farmacológicas não somente dos furanoeliangolidos, mas das lactonas sesquiterpênicas em geral.¹⁷ Estes grupos funcionais reagem com nucleófilos, especialmente os grupos sulfidril da cisteína, por adição de Michael. Portanto, grupos tióis expostos, tais como resíduos de cisteína nas proteínas, parecem ser os alvos primários das lactonas sesquiterpênicas,⁴ como mostramos na *figura 4* que representa o mecanismo proposto por Wagner e colaboradores.²

Figura 4: Mecanismo da reação de adição do grupo sulfidril da cisteína no grupo α -metileno- γ -lactona.

Alguns furanoeliangolidos que apresentam esta função α -metileno- γ -lactona estão representados na *figura 3* (**1**, **2**, **3**, **8**, e **9**); eles apresentam forte atividade citotóxica, destruindo mesmo em concentrações muito baixas as células saudáveis, dificultando com isso o uso clínico.¹⁸ Já os eremantolidos (**4**, **5**, **6** e **7**) que não apresentam esta função α -metileno- γ -lactona, apresentam uma maior seletividade da atividade citotóxica, com isso é esperado um menor efeito colateral indesejado.¹⁵ De acordo com McDougal e colaboradores esta atividade desenvolvida pelos eremantolidos provém do centro eletrofílico C₅ (*figura 3*) do sistema vinilfuranona conjugado.¹⁹

Para obtenção destes eremantolidos há várias propostas de rotas sintéticas, totais ou parciais sendo estudadas.^{17,19,20,21} O eremantolido A (**4**) é o furanoeliangolido mais estudado por diversos grupos de pesquisas, devido à sua potente atividade antitumoral, e à relativa simplicidade de sua estrutura, que não possui duplas ligações em R.

Boeckman e colaboradores em 1991 publicaram uma das primeiras sínteses conforme mostrado no *esquema 2*,²⁰ onde a metodologia empregada envolveu a seqüência de Ramberg-Backlund, na qual o composto **10**, após o tratamento com t-BuOK, dá origem ao alceno **10-a**. Em seguida, este é tratado com HCl para a hidrólise de seu éter enólico, fornecendo o produto natural, (+)-Eremantolido A (**4**).

Esquema 2: Síntese do(+)-Eremantolido A (**4**) desenvolvida por Boeckman

Takao e colaboradores publicaram uma nova síntese total do eramantolido A (**4**).²² A D-glucose, após algumas etapas originou o composto (**11**), o qual foi convertido na lactona (**12**), através de uma seqüência reacional de 23 etapas. Posteriormente, esta lactona foi submetida a uma C-alkilação com o enolato de **13**, fornecendo o composto **14**, o qual após algumas etapas reacionais foi transformado no eramantolido A (**4**) (*esquema 3*).

Esquema 3: Síntese do (+)-Eremantolido A (**4**) a partir da D-glucose.

O nosso grupo de pesquisa vem já há alguns anos se dedicando ao estudo da síntese do núcleo estrutural dos furanoeliangolidos, mais especificamente do goiazensolido (**1**), sendo que a estrutura estudada corresponde a um sistema 7-oxabicyclo[6.2.1]undecano (*figura 5*).

Figura 5: Goiazensolido, sistema 7-oxabicyclo[6.2.1]undecano.

Recentemente nosso grupo de pesquisa publicou a síntese do macrociclo **19** (*esquema 4*).²³ Esta foi iniciada com uma reação de Diels-Alder entre o ciclopentadieno e a benzoquinona, fornecendo o aduto **16**; em seguida este foi transformado no ceto álcool **17**, que após transposição da hidroxila ao carbono central dos anéis forneceu o composto **18**; este então foi submetido a uma reação de retro-aldol fornecendo assim o produto desejado **19**.

Esquema 4: Síntese do núcleo estrutural.

A síntese do biciclo[6.2.1]undecano (**23**) também foi realizada em nosso laboratório,²⁴ partindo de uma reação de cicloadição [6+4] entre o ciclopentadieno(**20**) e a tropona (**21**) fornecendo o composto **22** que, após 5 etapas, foi transformado no macrociclo **23** (esquema 5).

Esquema 5: Síntese do biciclo[6.2.1]undecano.

Outro fator de grande importância é que a síntese destes núcleos 7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-eno podem ser usados não somente para a síntese do goiazensolido, mas também para a síntese de diversos outros produtos naturais.²⁵

Com a utilização de furanos na reação de Diels-Alder da etapa inicial, consideramos que se utilizássemos o 2-metil-furano (**24**) nesta etapa conseguiríamos uma estrutura macrocíclica mais parecida com o goiazensolido (**1**) (esquema 6).

Esquema 6: Reação de Diels-Alder

Assim realizamos uma nova síntese utilizando o 2-metilfurano (**24**) o qual foi submetido à reação de Diels-Alder com o dienófilo (**25**) obtendo o aduto (**26**). Este, após quatro etapas reacionais, dá origem ao dieno (**27**). O dieno formado foi submetido a uma nova Diels-Alder com diferentes dienófilos para, formar os macrociclos **28** ou **29** (esquema 7).²⁶

Esquema 7: Síntese do núcleo estrutural dos furanoeliangolidos.

Nos furanoeliangolidos da *figura 3* observamos que as posições **2** e (ou) **3** são quimicamente funcionalizadas. Desta forma neste trabalho, propusemos a preparação do núcleo estrutural dos furanoeliangolidos com as posições **2** e **3** ativadas (*esquema 8*), sendo que a seqüência reacional seria semelhante à apresentada no *esquema 7*.

2. Objetivo

2. Objetivo

O principal objetivo deste trabalho é a síntese do núcleo estrutural dos furanoeliangolidos, mais especificamente do goiazensolido (**1**) com as posições 2 e 3 ativadas (**42**).

Goiazensolido

Figura 6. Goiazensolido e composto **42**.

3. Planejamento Sintético.

3. Planejamento Sintético.

A proposta inicial da pesquisa para a síntese do núcleo estrutural dos furanoeliangolidos está mostrada no *esquema 8*.

Esquema 8: Planejamento Sintético.

Inicialmente seria realizada a reação de Diels-Alder entre o 2-metil-furano (**24**) e o acetilenodedicarboxilato de metila (**25**) que resultaria no aduto **34**. Posteriormente, este seria submetido à reação com o reagente de Stryker $[PPh_3CuH]_6$ para a redução da dupla ligação conjugada com a carbonila, dando origem ao composto **35**. Após a redução da dupla ligação conjugada seria realizada a reação de oxidação para obtenção do diol **36**.

De acordo com o planejamento sintético, para evitar posteriores interferências o composto **36** poderia ser protegido para a formação do cetel **37**, em seguida o éster do cetel **37** poderia ser reduzido obtendo assim o composto **38**. Após uma possível proteção de **38** seria formado o produto mesclado **39**, este então poderia ser eliminado para formação do dieno **40**, o qual seria submetido a uma nova reação de Diels-Alder obtendo-se assim o aduto **41**, este então após submetido à reação de ozonólise poderia dar origem ao composto desejado **42**.

4. Discussão dos Resultados

4. Discussão dos Resultados

Os estudos foram iniciados com a reação de Diels-Alder²⁷ entre 2-metil-furano (**24**) e o acetilenodicarboxilato de dimetila (**25**). A reação foi realizada em tolueno a refluxo, durante 4h, sendo obtido o composto **34** com 98% de rendimento (*esquema 9*), sendo que este deve ser usado logo após sua preparação.^{29,30,36}

Esquema 9 – Preparação do aduto **34.**

A fim de se tentar realizar a redução seletiva do composto **34**, utilizamos o reagente de Stryker, que tem demonstrado ser totalmente inerte a ligações duplas não conjugadas.²⁴

O reagente de Stryker foi então preparado com 57% de rendimento, a partir de cloreto de cobre I, trifenilfosfina (PPh₃), tolueno anidro (PhCH₃), t-BuOK e tetrametildisiloxano (TMDS) sob atmosfera de argônio (*esquema 10*).³⁸

É necessário observar que o reagente de Stryker requer cuidados especiais tanto em sua preparação quanto em seu armazenamento, sendo que seu uso é recomendado logo após sua preparação.

Esquema 10 – Preparação do reagente de Stryker

Em seguida, o aduto (**34**) foi submetido à reação com o reagente de Stryker, e após 15 horas de reação foi possível obter o composto reduzido **35-A** com 18% de rendimento (*esquema 11*).

Esquema 11 – Preparação do composto 35-A.

A estereoquímica do composto **35-A** foi confirmada por comparação dos valores da constante de acoplamento entre H₄ e H₃, obtidos experimentalmente com os valores calculados, pelo programa PcModel³⁹ (tabela 1), para as formas *endo* e *exo* desta estrutura (figura 7).

Figura 7. Conformações mais estáveis para a forma *endo* e *exo* de **35-A** e **35-B** respectivamente.³⁹

Tabela 1 – Valores teórico e experimental de $J_{H3/H4}$ do composto **35**.

	J_{H3-H4} (Hz)
Teórico - Endo	6,2
Teórico - Exo	0,4
Experimental	4,4

Como podemos observar na tabela 1, o valor da constante de acoplamento entre os hidrogênios H₃ e H₄, obtido experimentalmente (J_{H3-H4} = 4,4 Hz) foi mais semelhante ao valor calculado para a conformação mais estável da forma *endo* (J_{H3-H4} = 6,2 Hz), assim foi possível concluir que o composto **35-A** apresenta-se na configuração *endo*.

Além disso, quando observamos a conformação mais estável do composto **34** (figura 8), percebemos que a face superior ao anel é menos impedida estericamente do que a face inferior (côncava), assim o reagente de Stryker $[\text{Ph}_3\text{PCuH}]_6$ que é um complexo de hidreto de cobre muito volumoso irá preferencialmente ceder hidreto pela face superior, dando origem então ao composto **35-A** na forma *endo*.

Figura 8. Conformação mais estável para o composto **34**.

Dando continuidade à parte experimental, decidimos tentar aumentar o rendimento da reação de redução seletiva do composto **34**, utilizando agora como reagente zinco e ácido acético,⁴⁰ e foi possível observar que após 40 minutos de reação no ultra-som obtivemos como produto o composto desejado **35-A**, com 37% de rendimento, mas verificamos também neste caso a presença do composto **35-B** na forma *exo* (8% rendimento) e o composto **35-C** em grande maioria com 55% do rendimento. (esquema 12).

Esquema 12 – Reação com Zinco

A estereoquímica da forma *exo* do composto **35-B** foi confirmada também por comparação (tabela 2) dos valores da constante de

acoplamento entre H₃ e H₄, obtidos experimentalmente, com os valores calculados anteriormente para as formas *endo* e *exo* (figura 7).

Tabela 2 – Valores teórico e experimental de $J_{H3/H4}$ do composto **35-B**.

	J_{H3-H4} (Hz)
Teórico – Endo	6,2
Teórico – Exo	0,4
Experimental	0

Como podemos observar na *tabela 2*, o valor da constante de acoplamento entre os hidrogênios H₃ e H₄, obtido experimentalmente foi igual a 0, sendo assim mais semelhante ao valor calculado para a conformação mais estável da forma *exo* ($J_{H3-H4} = 0,4$ Hz), assim foi possível concluir que neste caso obtivemos também o composto **35-B** na forma *exo*.

Entretanto, quando analisamos a proposta sintética mostrada no *esquema 9*, observamos que na sétima etapa o produto será o dieno **40**, perdendo assim a stereoquímica dos carbonos 2 e 3, dessa forma na etapa seguinte poderemos utilizar a mistura dos diastereoisômeros **35-A** e **35-B**.

Dando continuidade à parte experimental a dupla ligação do composto **35-A** foi oxidada com KMnO₄ em pH neutro através da adição de MgSO₄ ao meio.^{41,42} Nesta condição, os íons hidróxidos são capturados e precipitam na forma de hidróxido de manganês. A mistura reacional foi agitada durante 24h à temperatura ambiente o glicol (**36**) foi obtido com 47% de rendimento com elevado grau de pureza, não sendo necessária purificação posterior (*esquema 13*).

Esquema 13 – Preparação do glicol **36** utilizando KMnO₄/MgSO₄

Com o objetivo de melhorar o rendimento desta reação, resolvemos tratar o composto **35-A** só com KMnO₄, sem a presença de

MgSO₄, entretanto o produto **36** foi obtido com o mesmo rendimento do experimento anterior, mas o tempo reacional foi reduzido de 24 para 4 horas (*esquema 14*).

Esquema 14: Preparação do glicol 36

Concluimos então que com a retirada do sulfato de magnésio (MgSO₄) temos uma maior concentração de -OH no meio reacional, o que favorece o ataque para a formação do diol **36** (*esquema 15*). Com a adição do sulfato de magnésio no meio reacional tínhamos a produção do hidróxido de manganésio Mg(OH)₂ o que diminuía a concentração de -OH no meio e com isso o ataque do -OH se tornava mais difícil, aumentando assim o tempo da reação.

Esquema 15: Mecanismo proposto para formação do diol.

A estereoquímica do composto **36** foi determinada por comparação dos valores das constantes de acoplamento entre H₄ e H₅ ($J_{4,5}$) obtidos experimentalmente e calculados por PcModel (*tabela 3*), sendo que as conformações mais estáveis para as formas endo e exo estão representadas na *figura 9*.

Figura 9. Conformações mais estáveis para a forma *endo* e *exo* de **36**.³⁹

Tabela 3 – Valores teórico e experimental de $J_{H4/H5}$ do composto **36**.

	J_{H4-H5} (Hz)
Teórico – Endo	6,2
Teórico – Exo	0,8
Experimental	0

Como podemos observar na *tabela 3* o valor da constante de acoplamento entre os H₄ e H₅ obtido experimentalmente igual a 0 é mais próximo ao valor obtido para a forma *exo*, dessa forma podemos concluir que o composto **36** apresenta as hidroxilas em *exo*.

Posteriormente, com o intuito de evitar interferência nas etapas seguintes, realizou-se a proteção do glicol **36**, levando à formação do cetal **37**. Este foi então preparado após 24 horas com 92% de rendimento, a partir da reação de **36** com acetona e sulfato de cobre anidro,⁴³ sendo que este por remover a água formada, impede a hidrólise do produto (*esquema 16*).

Esquema 16 – Preparação do cetal 37.

De acordo com o mecanismo que normalmente ocorre nas reações de formação de cetal, via carbocátion estabilizado por ressonância, é possível forçar o equilíbrio da reação no sentido da formação do cetal removendo-se a água do meio reacional (*esquema 17*).

Esquema 17 – Mecanismo de formação de cetal

Em seguida os ésteres metílicos do cetal **37** foram reduzidos com hidreto de lítio e alumínio (LiAlH_4) em tetraidrofurano (THF), e após 50 minutos de reação a 0°C e mais 50 minutos à temperatura ambiente, foi possível a obtenção do diol **38** com 88% de rendimento (*esquema 18*).⁴⁴

Esquema 18 - Redução do éster 37.

O álcool **38** foi submetido à reação com cloreto de mesila (MsCl) e trietilamina (Et_3N) em THF anidro e após 2 horas e meia de reação a 0°C , foi obtido o mesilato **39** com 78% de rendimento (*esquema 19*).

Esquema 19 – Preparação do composto 39.

Para realizarmos a reação de eliminação do grupo mesilato do composto **39**, resolvemos utilizar um aparelho de destilação horizontal (Kugelrohrfen Büchi modelo GKR-50), pois como o dieno **40** é um composto volátil, este poderia ser destilado conforme fosse formado no meio reacional. Assim uma mistura do mesilato **39** e *t*-BuOK (6 equivalentes), sem solvente foi levada ao aparelho por 2 horas à temperatura de 150°C (*esquema 20*). O resultado foi à formação do dieno **40** juntamente com *t*-BuOH. A mistura obtida foi utilizada diretamente na próxima etapa sem prévia purificação.

Esquema 20 – Preparação do dieno 40.

O produto bruto foi então dissolvido em tolueno e a essa solução foi adicionado o dienófilo acetilenodicarboxilato de dimetila (**25**) (*esquema 21*). A mistura reacional foi mantida sob agitação durante 1 hora a refluxo, e após este período foi possível obter como produto o aduto **41** com 50 % de rendimento, calculado a partir do mesilato **39**.

Esquema 21 - Reação de Diels Alder

Finalmente a reação subsequente, a ozonólise seletiva da dupla ligação não conjugada à carbonila, foi realizada da seguinte maneira: o aduto **41** solubilizado em acetato de etila foi tratado com ozônio por 4

horas a -78°C . Após este período, foi adicionado sulfeto de dimetila $[(\text{CH}_3)_2\text{S}]$ e a mistura reacional foi agitada por mais 19 horas, permitindo a elevação da temperatura, lentamente, até a temperatura ambiente. Foi possível a obtenção do macrociclo **42** com rendimento de 70% (*esquema 22*).^{45,46}

Esquema 22 – Preparação do composto 42

5. Conclusão

5. Conclusão

Neste trabalho foram apresentados estudos sobre a síntese de furanoeliangolidos utilizando a reação de Diels-Alder. Posteriormente, a clivagem da ligação interna dos anéis deste sistema resultaria no núcleo estrutural dos furanoeliangolidos.

No decorrer do trabalho, obtivemos vários resultados interessantes onde fizemos algumas modificações a fim de tentar melhorar e facilitar a síntese do composto desejado. No trabalho observamos a grande seletividade do reagente de Stryker, que na sua utilização reduziu somente a dupla ligação conjugada com a carbonila e produzindo somente o composto **35-A**.

Outro resultado que analisamos foi a reação com zinco e ácido acético que também tinha como objetivo reduzir somente a dupla conjugada com a carbonila, mas nesta obtivemos a formação dos dois isômeros (**35-A** e **35-B**), com um aumento do rendimento em relação à reação com o reagente de Stryker.

A dupla ligação de **35** foi então hidroxilada com permanganato de potássio e o glicol resultante foi protegido com cetel. A redução dos ésteres e formação dos metanossulfonatos deram origem ao produto **39**.

Realizamos a eliminação no composto mesilado **39**, onde obtivemos o dieno **40** que se mostrou muito instável e por esse motivo já realizamos a última reação de Diels-Alder da proposta sintética.

Após algumas modificações na proposta inicial e conseqüentemente o aumento do rendimento e diminuição no tempo de algumas reações já propostas, obtivemos um rendimento global de 4,4%.

6. Seção de Espectros de RMN

6. Seção de Espectros de RMN

6.1. Introdução

Nesta seção serão apresentados os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C dos compostos deste trabalho. Também serão incluídas algumas tabelas de atribuição contendo dados obtidos. Todos os espectros foram visualizados pelo “*software*” da ACD Labs versão 6.0.

Nesta seção 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.

Composto 34: *Espectro de RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃).*

Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ do composto (34) **Espectro de RMN de ^{13}C do composto (34) DEPT-135**

Tabela 4: Dados espectroscópicos do composto **34**.

C	δC (ppm)	H	δH (ppm)	mult.	J (Hz)
1	93,8	---	---	---	
2**	151,3	---	---	---	
3**	156,6	---	---	---	
4	83,3	4	5,54	(d)	$J = 1,9$
5***	145,9	5	7,13	(dd)	$J_1 = 5,2; J_2 = 1,9$
6***	144,5	6	6,92	(d)	$J_1 = 5,2$
7	15,1	7	1,71	(s)	
8****	162,7	---	---	---	
9*	52,2	9*	3,71	(s)	
10****	164,9	---	---	---	
11*	52,2	11*	3,78	(s)	

Podem estar trocados H; *.

Podem estar trocados C; *, **, ***, ****.

Reagente de Stryker: Espectro de RMN- ^1H (400 MHz, C_6D_6).

reagente de Stryker

Tabela 5: Dados espectroscópicos do Reagente de Stryker.

C	H	δH (ppm)	mult.	J (Hz)
1(H)	6H	3,51	s	
2a e 2b	36H	6,73	t	$J = 7,3$
3a e 3b	36H	7,67	t	$J = 7,8$
4	18H	6,95	t	$J = 7,3$

Composto 35-A: *Espectro de RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃).*

Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ do composto (35-A) **Espectro de RMN de ^{13}C do composto (35-A) DEPT-135**

Tabela 6: Dados espectroscópicos do composto **35-A**.

C	δC (ppm)	H	δH (ppm)	mult.	J (Hz)
1	88,3	---	---	---	
2**	50,7	2	3,06	(d)	
3**	52,9	3	3,61	(dd)	$J_1 = 10,2$; $J_2 = 4,4$
4	79,5	4	5,06	(dd)	$J_1 = 4,4$; $J_2 = 1,2$
5***	135,0	5	6,50	(dd)	$J_1 = 1,2$; $J_2 = 5,5$
6***	138,2	6	6,41	(d)	$J_1 = 5,5$
7	17,9	7	1,68	(s)	
8****	171,1	---	---	---	
9*	51,7	9*	3,63	(s)	
10****	170,7	---	---	---	
11*	51,7	11*	3,65	(s)	

Podem estar trocados 1H : *.

Podem estar trocados ^{16}C : *, **, ***, ****.

Composto 35-B: *Espectro de RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃).*

Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ do composto (35-B) **Espectro de RMN de ^{13}C do composto (16-A) DEPT-135**

Tabela 7: Dados espectroscópicos do composto **35-B**.

C	δC (ppm)	H	δH (ppm)	mult.	J (Hz)
1	87,9	---	---	---	
2**	51,8	2	2,85	(d)	$J_1 = 8,9$
3**	52,1	3	2,95	(d)	$J_1 = 9,1$
4	79,2	4	5,06	(d)	$J_1 = 1,5$
5***	135,0	5	6,47	(dd)	$J_1 = 1,0; J_2 = 5,5$
6***	138,2	6	6,24	(d)	$J_1 = 5,4$
7	15,7	7	1,59	(s)	
8****	171,7	---	---	---	
9*	50,1	9*	3,69	(s)	
10****	171,5	---	---	---	
11*	50,5	11*	3,71	(s)	

Podem estar trocados 1H : *.

Podem estar trocados ^{16}C : *, **, ***, ****.

Composto 35-C: *Espectro de RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃).*

Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ do composto (35-C) **Espectro de RMN de ^{13}C do composto (35-C) DEPT-135**

Tabela 8: Dados espectroscópicos do composto **35-C**.

C	δC (ppm)	H	δH (ppm)	mult.	J (Hz)
1****	135,7	---	---	---	
2****	128,9	---	---	---	
3****	134,4	---	---	---	
4***	127,4	4**	7,84	(d)	$J_1 = 7,4$
5***	135,2	5**	7,38	(t)	$J_1 = 7,4; J_2 = 7,7$
6***	127,7	6**	7,35	(d)	$J_1 = 7,4$
7	18,9	7	2,35	(s)	
8*	169,7	---	---	---	
9**	52,4	9*	3,89	(s)	
10*	166,2	---	---	---	
11**	52,3	11*	3,95	(s)	

Podem estar trocados 1H : *, **.

Podem estar trocados ^{16}C : *, **, ***, ****.

Composto 36: Espectro de RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃).

Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ do composto (36) **Espectro de RMN de ^{13}C do composto (36) DEPT-135**

Tabela 9: Dados espectroscópicos do composto **36**.

C	δC (ppm)	H	δH (ppm)	mult.	J (Hz)
1	88,8	---	---	---	
2****	51,4	2	2,95	(d)	$J_1 = 11,7$
3****	47,1	3	3,29	(dd)	$J_1 = 5,4; J_2 = 11,7$
4	82,7	4	4,37	(d)	$J_1 = 5,1$
5*	72,0	5**	4,39	(m)	$J_1 = 5,1$
6*	72,1	6**	4,14	(d)	$J_1 = 4,4$
7	15,7	7	1,49	(s)	
8**	170,5	---	---	---	
9***	71,4	9*	3,61	(s)	
10**	170,6	---	---	---	
11***	71,5	11*	3,61	(s)	

Podem estar trocados ^1H : *, **.

Podem estar trocados ^{16}C : *, **, ***, ****.

Composto 37: Espectro de RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃).

Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ do composto (37) **Espectro de RMN de ^{13}C do composto (37) DEPT-135**

Tabela 10: Dados espectroscópicos do composto **37**.

C	δC (ppm)	H	δH (ppm)	mult.	J (Hz)
1	87,2	---	---	---	
2*	50,9	2	2,99	(d)	$J_1 = 12,1$
3*	46,9	3	3,29	(dd)	$J_1 = 11,9; J_2 = 5,5$
4***	79,9	4	4,48	(d)	$J_1 = 5,5$
5***	80,2	5*	4,57	(d)	$J_1 = 5,6$
6***	80,2	6*	4,77	(d)	$J_1 = 5,5$
7	111,0	---	---	---	
8****	25,8	8***	1,55	(s)	
9****	25,3	9***	1,48	(s)	
10	15,3	10***	1,30	(s)	
11****	170,3	---	---	---	
12**	51,9	12**	3,68	(s)	
13****	170,3	---	---	---	
14**	51,9	14**	3,69	(s)	

Podem estar trocados ^1H : *, **, ***.

Podem estar trocados ^{16}C : *, **, ***, ****.

Composto 38: Espectro de RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃).

Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ do composto (38) **Espectro de RMN de ^{13}C do composto (38) DEPT-135**

Tabela 11: Dados espectroscópicos do composto **38**.

C	δC (ppm)	H	δH (ppm)	mult.	J (Hz)
1	86,9	---	---	---	
2**	48,5	2	2,26	(dt)	$J_1 = 3,2; J_2 = 11,1$
3**	43,9	3	2,67	(m)	$J_1 = 5,5; J_2 = 10,9$
4*	80,3	4**	4,26	(d)	$J_1 = 5,7$
5*	79,5	5**	4,31	(d)	$J_1 = 5,6$
6*	79,8	6	4,05	(d)	$J_1 = 5,7$
7	111,0	---	---	---	
8****	25,7	8*	1,46	(s)	
9****	25,2	9	1,27	(s)	
10	10,2	10*	1,46	(s)	
11***	58,4	11	3,61	(m)	
12***	58,5	12	3,75	(m)	

Podem estar trocados 1H : *, **.

Podem estar trocados ^{16}C : *, **, ***, ****.

Composto 39: *Espectro de RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃).*

Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ do composto (39) **Espectro de RMN de ^{13}C do composto (39) DEPT-135**

Tabela 12: Dados espectroscópicos do composto **39**.

C	δC (ppm)	H	δH (ppm)	mult.	J (Hz)
1	86,9	---	---	---	
2***	44,4	2	2,34	(m)	$J_1 = 7,2; J_2 = 8,0$
3***	40,1	3	2,73	(m)	
4*****	79,9	4****	4,32	(d)	
5*****	79,0	5****	4,30	(d)	
6*****	79,5	6	4,49	(d)	
7	111,2	---	---	---	
8*	25,6	8**	1,43	(s)	
9*	25,1	9**	1,40	(s)	
10	15,3	10	1,24	(s)	
11*****	64,8	11*	4,04	(m)	
12**	37,4	12*	4,19	(m)	
13*****	64,6	13***	3,01	(s)	
14**	37,4	14***	3,01	(s)	

Podem estar trocados 1H : *, **, ***, *****.

Podem estar trocados ^{16}C : *, **, ***, *****, *****.

Composto 40: *Espectro de RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃).*

Tabela 13: Dados espectroscópicos do composto **40**.

C	δC (ppm)	H	δH (ppm)	mult.	J (Hz)
1	---	---	---	---	
2	---	---	---	---	
3	---	---	---	---	
4	---	4	4,61	(s)	
5	---	5**	4,07	(d)	$J_1 = 5,4$
6	---	6**	4,38	(d)	$J_I = 5,4$
7	---	---	---	---	
8	---	8	1,34	(s)	
9	---	9	1,34	(s)	
10	---	10	1,54	(s)	
11	---	11*	5,38	(s)	
12	---	12*	5,35	(s)	
11	---	11*	5,08	(s)	
12	---	12*	5,00	(s)	

Podem estar trocados ¹H: *, **.

Composto 41: Espectro de RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃).

Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ do composto (41) **Espectro de RMN de ^{13}C do composto (41) DEPT-135**

Composto 42: Espectro de RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃).

Tabela 15: Dados espectroscópicos do composto **42**.

C	δC (ppm)	H	δH (ppm)	mult.	J (Hz)
---	---	---	---	---	
---	---	---	---	---	
---	---	3*	4,41	(d)	$J_1 = 12,2$
---	---	---	---	---	
---	---	---	---	---	
---	---	6*	4,05	(d)	$J_1 = 12,2$
---	---	---	---	---	
---	---	8**	4,44	(d)	$J_1 = 2,8$
---	---	9**	4,86	(dd)	$J_1 = 2,8$ e $J_2 = 6,0$
---	---	10**	4,76	(d)	$J_1 = 5,9$
---	---	---	---	---	
---	---	12	1,48	(s)	
---	---	13	1,48	(s)	
---	---	14	1,37	(s)	
---	---	---	---	---	
---	---	16	3,73	(s)	
---	---	---	---	---	
---	---	18	3,73	(s)	
---	---	3*	3,22	(d)	$J_1 = 11,9$
---	---	6*	3,17	(d)	$J_1 = 12,5$

Podem estar trocados ^1H : *, **.

7. Referências Bibliográficas

7. Referências Bibliográficas

- ¹ Schmidt, T. J. *Curr. Org. Chem.* **1999**, 3, 577-608.
- ² Wagner, S.; Hofmann, A.; Siedle, B.; Terfloth, L.; Merfort, I.; Gasteiger, J. *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 2241.
- ³ Fischer, N. H. *Recent Advances in Phytochemistry* **1991**, 24, 161.
- ⁴ Rüngeler, P.; Castro, V.; Mora, G.; Gören, N.; Vichnewski, W.; Pahl, H. L.; Merfort, I.; Schmidt, T. J. *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, 7, 2343.
- ⁵ Grael, C. F. F.; Vichnewski, W.; De Souza, G. E. P.; Lopes, J. L. C.; Albuquerque, S.; Cunha, W. R. *Phytother. Res.* **2000**, 14, 203.
- ⁶ Barrero, A. F.; Oltra, J. E.; Alvarez, M.; Raslan, D. S.; Saúde, D. A.; Akssira, M. *Fitoterapia* **2000**, 71, 60.
- ⁷ Raffauf R. F.; Huang, P. C.; Le Quesne, P. W.; Levery, S. B.; Brennan, T. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 6884.
- ⁸ Picman, A. K. *Biochem. Syst. Ecol.* **1986**, 14, 255.
- ⁹ Minnaard, A. J.; Wijnberg, J. B. P. A.; de Groot, A. *Tetrahedron* **1999**, 55, 2115.
- ¹⁰ Lange, G. L.; Huggins, M. A.; Neidert, E. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 49, 4409.
- ¹¹ Santos, P. A.; Turati, I.C.C.; Tomaz, J. C.; Lopes, N. P. *Braz. J. Pharm. Sci.* **2003**, 39, 341.
- ¹² Borsato, M. L. C.; Grael, C. F. F.; Souza, G. E. P.; Lopes, N. P. *Phytochemistry* **2000**, 55, 809.
- ¹³ Sakamoto, H. T.; Flausino, D.; Castellano, E. E.; Stark, C. B. W.; Gates, P. J.; Lopes, N. P. *J. Nat. Prod.* **2003**, 66, 693.
- ¹⁴ Brown, D. S.; Paquette, L. A. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 4512.
- ¹⁵ McDougal, P. G.; Oh, Y.; VanDerveer, D. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 91.
- ¹⁶ Vichnewski, W.; Takahashi, A. M.; Nasi, A. M. T.; Gonçalves, D. C. R.; Dias, D.A.; Lopes, J.N.C.; Goedken, V.L.; Gutiérrez, A. B. e Hers, W. *Phytochemistry* **1989**, 28, 1441.
- ¹⁷ Boeckman Jr., R. K.; Yoon, S. K.; Heckendorn, D. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 9682-9684.

- ¹⁸ Howie, G. A.; Manni, P. E.; Cassady, J. M. *J. Med. Chem.* **1974**, 17, 840.
- ¹⁹ Boeckman Jr., R. K.; Heckendorn, D. K.; Chinn, R. L. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 3551-3554.
- ²⁰ Takao, K.; Ochiai, H.; Hashizuka, T.; Koshimura, H.; Tadano, K.; Ogawa, S. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 1487-1490.
- ²¹ Li, Y.; Hale, K. J. *Org. Lett.* **2007**, 9, 1267-1270.
- ²² Takao, K.; Ochiai, H.; Yoshida, K.; Hashizuka, T.; Koshimura, H.; Tadano, K.; Ogawa, S. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 8179.
- ²³ Constantino, M. G.; Beatriz, A.; da Silva, G. V. J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 7001.
- ²⁴ Constantino, M. G.; Oliveira, K. T.; Beatriz, A.; da Silva, G. V. J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 2641.
- ²⁵ Aragão, V.; Constantino, M. G.; Beatriz, A.; da Silva, G. V. J. *Molecules* **2005**, 10, 1413.
- ²⁶ Constantino, M. G.; Aragão, V.; Silva, G. V. J.; *Tetrahedron Letters* **2008**, 49, 1393-1395.
- ²⁷ Diels, O.; Alder, K. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1928**, 460, 98.
- ²⁸ Barluenga, J.; Suárez-Sobrinho, A.; López, L. A. *Aldrichimica Acta* **1999**, 32, 4.
- ²⁹ Carruthers, W. *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*, vol. 8, Pergamon Press, Oxford, **1990**.
- ³⁰ Martin, J. G.; Hill, R. K. *Chem. Rev.* **1961**, 61, 537.
- ³¹ Sauer, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1966**, 5, 211.
- ³² Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. *Angew Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1668.
- ³³ Paquette, L.A. *Chem. Soc. Rev.* **1995**, 9.
- ³⁴ Hernández, A. S.; Afonso, M. M.; González, A. G.; Galindo, A. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 4747.
- ³⁵ Fowler, M. W. *J. Sci. Food Agri.* **2006**, 86, 1797.
- ³⁶ Barluenga, J.; Suárez-Sobrinho, A.; López, L. A. *Aldrichimica Acta* **1999**, 32, 4.

- ³⁷ Beatriz, A. *Estudos Sobre a Síntese de Heliangolidos através da Reação de Diels-Alder* Tese de doutoramento, FFCLRP/USP, Ribeirão Preto, **2001**.
- ³⁸ Pedersoli, S. *Estudos Sobre a Síntese de Furanoeliangolidos a partir da Reação de Diels-Alder* Tese de doutoramento, FFCLRP/USP, Ribeirão Preto, **2006**.
- ³⁹ PCMODEL, Verson 7.0, Serena Software, P. O. Box 3046, Bloomington, I IN 474-23076.
- ⁴⁰ Marchand, A. P.; Reddy, G. M. *Synthesis* **1991**, 3, 198.
- ⁴¹ Constantino, M. G.; Donate, P. M.; Petragnani, N. J. *Org. Chem.* **1986**, 51, 253.
- ⁴² Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F.; Perrin, D. R. *Purificação of Laboratory Chemicals*, 2th ed. Pergamon Press Ltd: Oxford, **1980**.
- ⁴³ Goldsmith, D. J.; Sakano, I. J. *Org. Chem.* **1976**, 41, 2095.
- ⁴⁴ Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 4156.
- ⁴⁵ Minnaard, A.; Wijnberg, J.B.P.A.; de Groot, A. *Tetrahedron* **1999**, 55, 2115.
- ⁴⁶ Brown, J. M.; Cresp, T. M.; Mander L. N. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 3984.
- ⁴⁷ Constantino, M. G.; Beatriz, A.; da Silva, G. V. J.; Zukerman-Schpector, J. *Synth. Commun.* **2001**, 31, 3329.
- ⁴⁸ Dias, L. C. *J. Braz. Chem. Soc.* **1997**, 8, 289. (b) Winkler, J. D. *Chem Rev.* **1996**, 96, 167.