

Universidade de São Paulo Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto Departamento de Química

QUÍMICA Programa de Pós-Graduação em Química

"Síntese da estrutura macrocíclica dos furanoeliangolidos"

Valquiria Aragão

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**

RIBEIRÃO PRETO-SP 2007



Universidade de São Paulo Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto Departamento de Química

QUÍMICA Programa de Pós-Graduação em Química

"Síntese da estrutura macrocíclica dos furanoeliangolidos"

Valquiria Aragão

Tese de Doutorado

Orientador: Prof. Dr. Mauricio Gomes Constantino

RIBEIRÃO PRETO-SP 2007

FICHA CATALOGRÁFICA

Aragão, Valquiria Síntese da Estrutura Macrocíclica dos Furanoeliangolidos.

Ribeirão Preto, 2007.

237 p.: il.; 30cm

Tese de Doutorado, 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.

Acima de tudo o amor

"Ainda que eu falasse línguas, as dos homens e dos anjos, se eu não tivesse o amor, seria como sino ruidoso ou como címbalo estridente. Ainda que eu tivesse o dom da profecia, o conhecimento de todos os mistérios e de toda a ciência; ainda que eu tivesse toda a fé, a ponto de transportar montanhas, se eu não tivesse o amor, eu não seria nada. Ainda que eu distribuísse todos os meus bens aos famintos, ainda que entregasse o meu corpo às chamas, se não tivesse o amor, nada disso me adiantaria. O amor é paciente, o amor é prestativo; não é invejoso, não se ostenta, não se incha de orgulho. Nada faz de inconveniente, não procura seu próprio interesse, não se irrita, não guarda rancor. Não se alegra com a injustiça, mas se regozija com a verdade. Tudo desculpa, tudo crê, tudo espera, tudo suporta. O amor jamais passará."

(1Cor 13,1-8).

Dedico este trabalho aos meus amados pais,

Dirce & Valdemar

Vocês são muito importantes para mim!

Ofereço ao meu querido noivo, Alexandre

Aquele, escolhido por Deus, para estar ao meu lado!

Agradecimentos

À Deus, pelo seu infinito amor! E, por todas as bênçãos derramadas em minha vida!

À toda minha família, que sempre me incentivou! Amo muito todos vocês!

Aos meus pais, Dirce e Valdemar, que são grandes exemplos em minha vida.

Às minhas queridas irmãs, Luciana e Cristiana, e ao meu querido irmão Paulo.

À minha irmãzinha Lucimara (in memorian).

À minha linda sobrinha, Amanda.

Aos meus estimados cunhados, Antônio e Marcelo.

Às minhas avós, Vicentina e Ana (in memorian).

Ao meu noivo, Alexandre, por toda ajuda, incentivo e apoio! Amo muito você!
À toda família Leoneti, ao Sr. Edson e D. Mércia, Marcelo e Gerusa, que me acolheram tão carinhosamente. Que Deus os abençõe!

Aos amigos que Deus me presenteou durante estes anos: Adriana, Aline, Anderson, Carol, Carolzinha, César, Daniel, Débora, Elen, Jú, Júnior, Malu, Michele, Milena, Vinícius, Wilson, e tantos outros... Obrigada pela força e pelas orações!

Ao meu orientador, Prof. Dr. Mauricio Gomes Constantino, pelos seus valiosos ensinamentos que, com certeza, me ajudarão sempre!

Ao Prof. Dr. Gil Valdo José da Silva e ao Prof. Dr. Paulo Marcos Donate, por toda colaboração.

Ao Prof. Dr. Noberto Peporine Lopes, pelas análises de massa de alta resolução.

À Virginia, pela excelente obtenção dos espectros de RMN.

Ao Prof. Dr. Adilson Beatriz, pela colaboração.

Ao Dr. Kleber, pela ajuda e ricas discussões de química. Ao Dr. Álvaro, pela colaboração nos estudos teóricos. Às amigas, Dra Mirela e Erica, pelo carinho e apoio.

Aos colegas de laboratório: Dr. Álvaro, Ana, Prof. Dr. Cláudio, Daiane, Edilene, Elen, Emílio, Fausto, Dr. Felipe, Francisco, Dr. Kleber, Dr. Luiz Carlos, Luiz Felipe, Marco, Rodrigo C., Rodrigo, R., Dra. Rosângela, Shirley, Dra. Susimaire, Prof. Dr. Valdemar, Viviane e a todos os outros colegas que estiveram no laboratório durante estes anos, agradeço pela convivência agradável.

Aos alunos de iniciação científica que trabalharam comigo: Francisco, Giovana e Roberta, pela colaboração e apoio.

Aos funcionários do Departamento de Química: Lâmia, Bel, Sônia, Emerson, André, Mércia, Djalma, Lousane, Vera, Olímpia, Dias; 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, que contribuíram nesta etapa de minha formação.

À Fapesp pela bolsa concedida.

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

Índice

Abrev	riações	i
Resur	mo	i
Sumn	nary	V
1. Intr	rodução	1
1.1.	Produtos Naturais Biologicamente Ativos	3
1.2.	Furanoeliangolidos	11
1.3.	Reação de Diels-Alder	21
2. Objetivo		31
3. Pla	no de Pesquisa	33
4. Dis	cussão dos Resultados	36
4.1.	Estudos da proposta sintética inicial	37
4.2.	Estudos da segunda proposta sintética	53
4.3.	Estudos da terceira proposta sintética	59
4.4.	Sugestões para estudos futuros	70
5. Coi	nclusão	71
6. Par	rte Experimental	74
6.1.	Introdução	75
6.2.	Procedimento Experimental	77
	Índice das Reações Descritas	77
	Procedimento	83
7. Se	ção de Espectros de RMN	119
8. Referências Bibliográficas		232

Abreviações

Abreviações

AcOH – Ácido acético

Ac₂O – Anidrido acético

AIBN - Azo-bis-isobutironitrila

¹³C{H} – Carbono Totalmente Desacoplado de Hidrogênio

DBN - 1,5-Diazabiciclo[4.3.0]non-5-eno

DMF – N, N-dimetilformamida

DMP - Periodinana de Dess-Martin

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

HOMO – Highest Occupied Molecular Orbital

KHMDS – bis-(trimetilsilil)-amida de potássio

LDA – Di-isopropilamideto de lítio

LUMO – Lowest Unoccupied Molecular Orbital

MsCl – Cloreto de metanossulfonila (cloreto de mesila)

NBS - N-bromossuccinimida

NOE - Nuclear Overhauser Effect

⁻OMs - Mesilato

⁻OTs - Tosilato

PPTS – *p*-Toluenosulfonato de piridínio

PTSA – Ácido *p*-toluenosulfônico

TBSCI – Cloreto de *t*-butildimetilsilila

t-BuOK - t-butóxido de potássio

TsCl – Cloreto de *p*-toluenossulfonila

THF - Tetraidrofurano

Trissil-hidrazina – (triisopropilbenzenossulfonila)-hidrazina

Resumo

Furanoeliangolidos são produtos naturais bioativos com peculiar estrutura macrocíclica. A síntese orgânica destes compostos tem despertado grande interesse por parte de vários pesquisadores. Particularmente, há alguns anos, o nosso grupo de pesquisa vem se dedicando, entre outras atividades, ao estudo de métodos sintéticos para a preparação do esqueleto estrutural dos furanoeliangolidos, mais especificamente do goiazensolido. A estrutura simplificada deste produto natural corresponde a um sistema 7-oxabiciclo[6.2.1]undecano. Este produto natural possui as seguintes atividades biológicas: esquistossomicida, citotóxica e antiinflamatória.

Goiazensolido

Nossa metodologia utiliza, como etapa chave, a reação de Diels-Alder. Após a preparação do sistema policíclico, a clivagem da ligação interna dos anéis poderia fornecer o macrociclo desejado.

Neste trabalho, foram estudadas três rotas sintéticas para preparação do núcleo básico dos furanoeliangolidos.

Na proposta sintética inicial, a reação de Diels-Alder realizada entre o 2-metil-furano (**75**) e o 3-bromopropiolato de metila (**90**), apresentou um aspecto surpreendente, uma alta regiosselevidade.

A reação de anelação para formação do sistema policíclico foi investigada com três compostos diferentes. Todavia, nenhuma destas reações forneceu o produto desejado, mas sim resultaram em misturas complexas de produtos.

CO₂Me Base
$$R_2$$
 R_1 R_2 R_1 R_2 R_2 R_3 R_4 R_4 R_5 R_5 R_1 R_2 R_3 R_4 R_5 R_5 R_5 R_6 R_7 R_8 R_8 R_9 R_9

Estes resultados revelaram a dificuldade em se realizar reações de anelação em compostos deste tipo. Outros substratos poderiam ser utilizados, mas considerando esses resultados insatisfatórios, nós preferimos iniciar o estudo de uma nova rota sintética.

Na segunda rota, nós tentamos introduzir um grupo contendo três carbonos para formar o anel de seis membros, a partir de modificação na parte "superior" da molécula (éster metílico).

O aldeído 116 pôde ser obtido com bom rendimento, mas o produto resultante da condensação aldólica, composto 118, é muito instável. A hidrólise

de cetais deste tipo, conforme verificamos em experimentos com **115**, requer tratamento com ácido forte. O composto **118** não poderia resistir a essas condições, então abandonamos a rota.

Na terceira rota sintética, a metodologia consistiu na construção do sistema policíclico através de duas reações de Diels-Alder e utilizando uma reação de ozonólise para clivar a dupla ligação central.

A estereoquímica do aduto **141** foi confirmada por estudos de RMN. A ozonólise de **141** deu origem ao composto **142**, contendo o núcleo estrutural dos furanoeliangolidos desejado.

Como o grupo imida de **142** é muito resistente à hidrólise e outras reações, nós também desenvolvemos uma modificação que produz um produto mais tratável.

O dieno **136** não fornece aduto de Diels-Alder com anidrido maleico, mas ele reage bem com **80** para dar **151**. As duas duplas ligações de **151** são suficientemente diferentes uma da outra para permitir a ozonólise seletiva da dupla ligação central, mais nucleofílica.

136 + 80
$$\frac{\text{tolueno}}{60\%}$$
 (duas etapas) $\frac{\text{CO}_2\text{CH}_3}{\text{CO}_2\text{CH}_3}$ $\frac{\text{1.) O}_3}{\text{2.) (CH}_3)_2\text{S}}$ $\frac{\text{CO}_2\text{CH}_3}{\text{90\%}}$ $\frac{\text{CO}_2\text{CH}_3}{\text{152}}$

Nesta última rota sintética, os macrociclos **142** e **152** foram preparados em sete etapas, envolvendo duas reações de Diels-Alder, com rendimento total de 36,3% e 42,1%, respectivamente.

Summary vi

Summary

Furanoheliangolides are bioactive natural products containing a peculiar macrocyclic structure. The synthesis of these compounds has been a matter of considerable interest to several researchers. In the last few years, our research group has dedicated some efforts to develop synthetic methods for the preparation of the core structure of the furanoheliangolides, particularly goyazensolide. The core structure of this natural product corresponds to the 7-oxabicyclo[6.2.1]undecane system. This natural product has several biological activities, such as schistosomicidal, cytotoxic and anti-inflammatory.

Goyazensolide

Our methodology uses, as a key step, the Diels-Alder reaction. After the preparation of the polycyclic system, the cleavage of the internal bond of the rings should furnish the desired macrocycle.

In this work, three synthetic routes to the preparation of the core structure of the furanoheliangolides were studied.

In the first route, the Diels-Alder reaction between 2-methylfuran (**75**) and methyl 3-bromopropiolate (**90**), occurred with unusually high regioselectivity.

Summary Vii

The cyclization reaction for the formation of the polycyclic system was investigated with three different compounds. However, none of these reactions furnished the desired product, but resulted instead in complex mixtures of products.

CO₂Me Base
$$R_2$$

R₁

O

94 R₁= CO₂Me R₂= H

104 R₁= CO₂Me R₂= CO₂Me

R₂= CO₂Me

R₂= H

105 R₁= CO₂Me

R₂= CO₂Me

109 R₁= H

R₂= H

110 R₁= H

R₂= H

These results showed the difficulty to perform cyclization reactions in compounds of this type. Other substrates could have been used, but considering these discouraging initial results, we preferred to start the studies of a new synthetic route.

In the second route we were still attempting to introduce a three-carbon group to form the new six-membered ring; the main modification was that we would now start from the other side of the molecule.

The aldehyde **116** could be obtained in good yield, but the aldol product **118** is very unstable. As we have found in experiments with **115**, the hydrolysis

Summary

of ketals of this type require rather strong acidic treatment. Aldol **118** would not withstand these conditions, so we abandoned these studies.

In the third synthetic route, the methodology consisted of building the polycyclic system through two Diels-Alder reactions followed by an ozonolysis reaction to cleave the central double bond.

The stereochemistry of the addut **141** was confirmed by NMR studies. The ozonolysis of **141** produced the desired core of the furanoheliangolides in compound **142**.

As the imide group of **142** is very resistant to hydrolysis and other reactions, we have also developed a modification that produces a more treatable product. Diene **136** does not give Diels-Alder adduct with maleic anhydride, but it reacts well with **80** to give **151**. The two double bonds of **151** are sufficiently different from each other to permit the selective ozonolysis of the more nucleophilic central bond.

136 + 80
$$\frac{\text{toluene}}{\text{reflux}}$$
 $\frac{\text{cO}_2\text{CH}_3}{\text{(two steps)}}$ $\frac{\text{CO}_2\text{CH}_3}{\text{151}}$ $\frac{\text{CO}_2\text{CH}_3}{\text{CO}_2\text{CH}_3}$ $\frac{\text{1.) O}_3}{\text{2.) (CH}_3)_2\text{S}}$ $\frac{\text{CO}_2\text{CH}_3}{\text{90\%}}$ $\frac{\text{CO}_2\text{CH}_3}{\text{152}}$

Summary

In this last synthetic route, the macrocycles **142** and **152** were prepared in seven steps, involving two Diels-Alder reactions, with overall yields of 36.3% and 42.1%, respectively.

1. Introdução

1. Introdução

A síntese de produtos naturais biologicamente ativos é uma área de grande destaque em química orgânica. Especialmente nas últimas décadas, tem sido observado um acentuado desenvolvimento neste campo de pesquisa, concomitantemente com a área de isolamento desses produtos puros e as técnicas de elucidação estrutural dos mesmos.

Diversos produtos naturais sintetizados são comercializados como medicamentos; há também os produtos naturais semi-sintéticos, os quais atuam na potencialização da bioatividade, na diminuição dos efeitos colaterais, ou na simplificação da estrutura. Desta forma, há grande interesse na exploração de novas metodologias sintéticas para a descoberta de fármacos eficazes.

O trabalho do químico orgânico sintético é bastante árduo, exige muito empenho, criatividade e persistência. Não obstante, proporciona grande prazer, conhecimento e realização. Enfim, é um trabalho realmente desafiante!

Para fins de apresentação, esta seção foi subdividida nos seguintes tópicos:

- 1.1. Produtos naturais biologicamente ativos;
- 1.2. Furanoeliangolidos;
- 1.3. Reação de Diels-Alder.

1.1. Produtos Naturais Biologicamente Ativos

Convencionalmente, os compostos produzidos pelas plantas são denominados como metabólitos primários e secundários. Os metabólitos primários são encontrados em todas as células vegetais e são necessários para a vida da planta. Entre eles, podemos citar: os açúcares simples, aminoácidos, proteínas e ácidos nucléicos. Os metabólitos secundários, ao contrário, são restritos em algumas partes da planta e também entre diferentes tipos de espécies. Eles são importantes para a sobrevivência e a propagação das plantas que os produzem.⁴

Os metabólitos secundários produzidos pelas plantas, melhor conceituados segundo Gottlieb, como metabólitos especiais, tiveram papel fundamental no desenvolvimento da química orgânica sintética moderna.³

Historicamente, o desenvolvimento da química orgânica ocorreu em paralelo ao estudo de plantas, principalmente a partir do século XIX, quando foram registrados os primeiros estudos com base científica. A partir do isolamento de princípios ativos de plantas, já então conhecidas como medicinais, foram obtidas algumas substâncias que se consagraram como princípios ativos eficazes e que, até hoje, ainda são muito empregados no tratamento de certas doenças. Exemplos dessas substâncias são a morfina, a quinina, a cânfora e a cocaína, conforme mostrado na figura 1.3

A natureza, de forma geral, tem produzido a maioria das substâncias orgânicas conhecidas. Entretanto, é o Reino Vegetal que tem contribuído de forma mais significativa para o fornecimento de substâncias úteis ao tratamento de várias doenças que acometem os seres humanos. A fantástica variedade e complexidade de metabólitos especiais biossintetizados pelas plantas teria-se formado e evoluído como mecanismo de defesa desses vegetais às condições ambientais ricas em microorganismos, insetos, animais e também às condições de adaptação e regulação.³

Figura 1. Estruturas químicas de alguns princípios ativos isolados de plantas.

Diversos grupos de pesquisas vêm se dedicando à síntese total de inúmeros produtos naturais bioativos. A popularidade continua a aumentar e isto reflete a natureza central da síntese para a química orgânica em geral. Além disso, o crescimento intenso das metodologias sintéticas, servem constantemente para aumentar a gama de sínteses em direção a alvos sempre mais desafiantes.⁵

Para demonstrar sua importância, a seguir, serão apresentadas algumas sínteses de produtos naturais bioativos, contendo como etapa chave a reação de Diels-Alder.

Colombiasina A e elisapterosina B são diterpenos da gorgonia *Pseudopterogorgia elisabethae*, uma espécie que tem fornecido muitos metabólitos biologicamente ativos.⁵ Em 2005, Harrowven e colaboradores publicaram a síntese total desses compostos.⁶ Inicialmente, a cetona **1** foi preparada a partir da (-)-di-hidrocarvona e foi submetida a um acoplamento de Shapiro com **2**, gerando o composto **3** com 36% de rendimento (esquema 1). Em seguida, este foi aquecido sob irradiação de microondas e, por rearranjo de Moore, resultou na formação da quinona **6** com 80% de rendimento. Por fim, a reação de Diels-Alder intramolecular do composto **6** (61% de rendimento), seguida de desproteção da hidroxila (78% de rendimento), forneceu a (-)-colombiasina A (**7**). Adicionalmente, tratando a quinona **6** com BF₃.OEt₂

conduziu ambas reações, desproteção e cicloadição intramolecular, fornecendo a (-)-elisapterosina B (8) com 71% de rendimento.

Esquema 1

No mesmo ano, Jacobsen e colaboradores também publicaram a síntese total da (-)-colombiasina A e (-)-elisapterosina B.⁷ Neste trabalho os elementos iniciais estéreo-controladores foram inseridos por meio de síntese assimétrica catalítica, enquanto Harrowven fez uso de materiais de partida quirais. A síntese foi iniciada com uma reação hetero Diels-Alder com demanda inversa de elétrons, entre o aldeído 9 e o enol éter 10, mediada por um dímero complexo de crômio, tal como 11, resultando no aduto 12 com 81% de rendimento e 93% de excesso enantiomérico (esquema 2). Após algumas etapas, o composto 12 foi convertido no dieno 13, o qual foi submetido a uma

reação de Diels-Alder (também catalisada pelo complexo **11**) com a quinona **14**, seguida por desproteção do grupo silil, originando assim a cetona **15**. Após algumas etapas reacionais, foi obtido o composto **16**, que por reação de Diels-Alder intramolecular com a quinona resultou no aduto **17** com 77% de rendimento. As reações seguintes de desoxigenação e desmetilação completaram a síntese total da (-)-colombiasina A (**7**) (67% de rendimento, duas etapas). Adicionalmente, o tratamento desta substância natural com quantidade estequiométrica de BF₃.OEt₂ forneceu a (-)-elisapterosina B (**8**) com 94% de rendimento.⁵

Esquema 2

Introducão 7

Os alcalóides da família Amaryllidaceae têm atraído considerável atenção entre os químicos orgânicos devido à sua desafiante estrutura sintética e ampla variedade de propriedades farmacêuticas. Um exemplo dessa classe de compostos é a anidrolicorin-7-ona (23) (esquema 3).8 Padwa e colaboradores têm investigado intensamente a reação de Diels-Alder 2-amino-furanos funcionalizados intramolecular de e. utilizando metodologia, realizaram a síntese total de 23.9 Conforme apresentado no esquema 3, o composto 18 foi submetido a uma reação de Diels-Alder intramolecular, processada ora termicamente (165°C), ora utilizando as condições de Grieco 10 (LiClO $_4$, éter, $100\,^{\circ}$ C), fornecendo o composto 22. É suposto que esta reação envolva uma cicloadição [4+2] inicial, produzindo o aduto 19 com uma ponte de oxigênio, o qual sofre uma assistência do nitrogênio do anel abrindo o sistema 7-oxabiciclo[2.2.1]heptano, resultando no intermediário 20. A subsequente troca de próton, seguida pela desidratação de 21 forneceu o produto aromático 22, com 80% de rendimento. Algumas transformações neste produto conduziram ao produto natural **23**. Adicionalmente, o grupo de Padwa tem investigado a síntese de outros alcalóides da Amaryllidaceae utilizando reações de Diels-Alder intramoleculares similares, com derivados 2-amino-furanos contendo um grupo alceno terminal.11

Esquema 3

Uma nova síntese total de 23 foi realizada por Boger e colaboradores, nela aplicaram duas vezes a reação de Diels-Alder intramolecular (*one-pot*) de 2-amino-1,3,4-oxadiazol (esquema 4). Esta reação foi conduzida em condições térmicas para a preparação do intermediário 29, em uma única etapa, através do aquecimento do composto 24 a 230°C. A reação de cicloadiação [4+2] inicial forneceu o heterociclo 25, o qual sofreu perda de N₂ para gerar a ilida 26. Posteriormente, este intermediário aromatizou através da eliminação de metanol, resultando no furano 27. A próxima reação, semelhante à reação de Diels-Alder intramolecular descrita por Padwa com o composto 18, forneceu o intermediário 28, o qual aromatizou com a remoção de água resultando no composto 29. As etapas finais para a síntese total do produto natural 23, reação de saponificação do éster 29, seguida de descarboxilação do ácido resultante, foram realizadas da mesma forma descrita por Padwa.

Esquema 4

Outro exemplo selecionado foi a síntese da (±)-baquenolida A (37), realizada em nosso laboratório de pesquisa. Esta substância natural, pertencente à classe dos bacanos, possui acentuada atividade citotóxica e também atividade larvicida.

Inicialmente, foi realizada a reação de Diels-Alder catalisada com NbCl₅, entre o dieno **30** e o dienófilo **31**, resultando no composto **33**, após redução do aduto com LiAlH₄ (42% de rendimento, duas etapas). Em seguida, algumas transformações foram realizadas em **33** que resultaram em uma mistura diastereoisomérica do composto **34**. Esta mistura foi submetida a uma reação de ciclização com LDA, resultando em 77% dos epímeros **35** e **36**. Por fim,

esses compostos sofreram uma reação de bromação alílica (NBS) seguida por lactonização (Ag₂O), fornecendo a (\pm) -baquenolida A (37) e a 7-epi- (\pm) -baquenolida A (38).

Esquema 5

Outros exemplos de síntese total de produtos naturais bioativos podem ser encontrados em diversos trabalhos descritos na literatura.^{2,5,8,14}

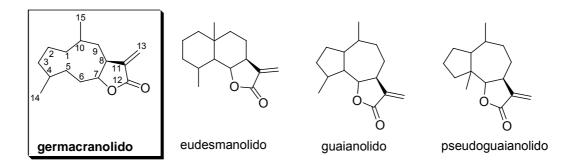
1.2. Furanoeliangolidos

Lactonas sesquiterpênicas constituem um grande grupo de metabólitos secundários de plantas, do qual mais do que 4000 estruturas são conhecidas principalmente da família Asteraceae. Muitas espécies desta família são usadas na medicina tradicional para o tratamento de inflamação, e as lactonas sesquiterpênicas são descritas como seus constituintes ativos. ¹⁵ Como por exemplo, a "Arnica montana". Adicionalmente, essas substâncias naturais apresentam propriedades citotóxica, antitumoral, bactericida, fungicida entre outras. ^{16,17,18}

Estes metabólitos podem ser classificados, segundo o seu esqueleto carbocíclico, em quatro grupos principais: **germacranolido** (com um anel de 10 membros), eudesmanolido (6,6 compostos bicíclicos), guaianolido e pseudoguaianolido (5,7 compostos bicíclicos), respectivamente apresentados na figura 2. Entretanto, apresentam uma variedade de outros arranjos estruturais.

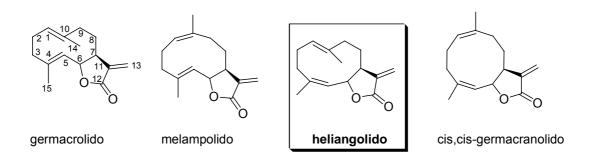
Geralmente, é aceito que os germacranolidos representam biogeneticamente a mais primitiva classe de lactonas sesquiterpênicas e, que todas as outras evoluíram deles. Além disso, é o maior grupo de lactonas sesquiterpênicas naturais. 8

Figura 2. Principais classes de lactonas sesquiterpênicas.



Na ramificação das classes, os germacranolidos são divididos em quatro subgrupos com base na configuração das duplas ligações do ciclodecadieno: o germacrolido, o qual apresenta um esqueleto *trans-trans* ciclodecadieno; o melampolido com 1(10)-*cis*,4-*trans*; o **heliangolido** com 1(10)-*trans*,4-*cis*; e o *cis*,*cis*-germacranolido (figura 3).^{17,19,20}

Figura 3. Subgrupos dos germacranolidos.



Compostos do subgrupo **heliangolido** que possuem um átomo de oxigênio ligando C-3 e C-10 são denominados **furanoeliangolidos**. O primeiro membro desta classe isolado, a zexbrevina (**39**), foi publicado em 1970.²¹ Atualmente, é conhecido um grande número desses compostos naturais e alguns deles são mostrados na figura 4.

Figura 4. Exemplos de furanoeliangolidos. 16,21,22,23

As atividades biológicas e farmacológicas dos furanoeliangolidos, ou melhor, das lactonas sesquiterpênicas em geral, são mediadas quimicamente pela presença de carbonilas α,β -insaturadas em suas estruturas, tais como o grupo α -metileno- γ -lactona, ciclopentenona α,β -insaturada e ésteres conjugados. Esses grupos funcionais reagem com nucleófilo, 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. 16

No caso dos eremantolidos, que não possuem em sua estrutura o grupo α -metileno- γ -lactona, McDougal e colaboradores sugeriram que o C_5 do

sistema vinilfuranona conjugado fosse o centro eletrofílico responsável pela atividade biológica.²²

Os furanoeliangolidos são os principais metabólitos secundários da *Lychnophora*. Algumas espécies da *Lychnophora* são popularmente conhecidas como "arnica", "falsa arnica", ou "arnica da serra" e são usadas na medicina popular como agentes analgésicos e antiinflamatórios. A *Lychnophora ericoides* (Mart) é a espécie mais popular, da qual folhas e raízes são comercialmente utilizadas para estes fins terapêuticos. O extrato desta espécie forneceu 18 furanoeliangolidos, entre eles o goiazensolido (42) e a centraterina (43), que são os mais potentes membros antiinflamatórios desta classe de moléculas, suportando assim o uso de *Lychnophora ericoides* na medicina popular. ²⁶

Além da atividade biológica descrita acima, o goiazensolido (**42**) possui propriedades esquistossomicida e citotóxica. Esta substância natural foi primeiro isolada da *Eremanthus goyazensis* e subsequentemente de outras plantas.^{23,27}

A síntese total deste produto natural ainda não consta na literatura; no entanto, diversas metodologias são investigadas para síntese do mesmo.

Uma ciclização adicional envolvendo a função α-metileno-γ-lactona e a carbonila do éster da cadeia lateral enriquece as variações presentes nesta classe de produtos naturais, ^{21,28} assim como aparece nos Eremantolidos A, B e C, compostos **44**, **45**, **46**, respectivamente.

O Eremantolido A (**44**) é o furanoeliangolido mais estudado por diversos grupos de pesquisas, principalmente devido a sua potente atividade antitumoral. ^{22,29,30,31,32} Na literatura, são descritas duas sínteses totais deste produto natural.

Em 1991, Boeckman e colaboradores publicaram a primeira síntese conforme mostrado no esquema 6.²⁹ A metodologia empregada envolveu a sequência de Ramberg-Backlund: o composto **47** foi tratado com *t*-BuOK e, em seguida com HCl, fornecendo o produto natural, Eremantolido A (**44**).

Esquema 6

Em 1995, Takao e colaboradores publicaram uma nova síntese total do Eremantolido A (44).³⁰ O bloco construtor enantioméricamente puro 48 foi convertido no aldeído 49, através de uma seqüência reacional de 34 etapas. Posteriormente, este aldeído foi submetido a uma condensação aldólica intramolecular fornecendo o macrociclo 50, o qual após algumas etapas, foi transformado no Eremantolido A (44).

Esquema 7

Metodologias para a síntese de compostos contendo o núcleo estrutural dos furanoeliangolidos são constantemente estudadas e apesar das dificuldades em se preparar tais macrociclos, vários exemplos deste tipo de síntese são encontrados na literatura. ^{21,22,31,33} Há também metodologias baseadas em modificações de outros produtos naturais mais simples, como por exemplo, partindo de eudesmanolido ³⁴ ou de germacrolido ³⁵.

Algumas sínteses interessantes deste tipo de compostos foram selecionadas e serão apresentadas a seguir.

Em 1989, McDougal e colaboradores, publicaram a síntese do esqueleto básico desses compostos.²² De acordo com o esquema 8, inicialmente foi realizada a reação de Diels-Alder entre o derivado do furano **51** (preparado previamente) e o anidrido maleico (**52**), resultando no aduto **53**. Após algumas transformações em **53** foi obtido o composto **54**, o qual foi submetido a uma reação de ozonólise da dupla ligação, dando origem ao macrociclo **55**.

Esquema 8

Brown e Paquette sintetizaram o macrociclo **60**, o qual possui estrutura semelhante ao goiazensolido.²¹ Conforme apresentado no esquema 9, o dieno **57**, previamente preparado a partir do 4-cloroacetoacetato de metila, reagiu com o dienófilo **56**, fornecendo o aduto **58**. Este, após 11 etapas, foi transformado no composto **59**, que através de um rearranjo [3,3]sigmatrópicos deu origem ao composto **60**, núcleo estrutural dos furanoeliangolidos.

Esquema 9

CN OAc + O
$$\frac{\text{CH}_2\text{CI}_2}{175.000 \text{ psi}}$$
 AcO $\frac{\text{OBn}}{98\%}$ SPh $\frac{\text{NC}}{\text{OBn}}$ SPh $\frac{\text{NC}}{\text{PhS}}$ AcO $\frac{\text{NC}}{\text{OBn}}$ AcO $\frac{\text{NC}}{\text{OBn}}$ SPh $\frac{\text{NC}}{\text{AnO}}$ Ano $\frac{\text{SPh}}{\text{AnO}}$ Sph $\frac{\text{NC}}{\text{AnO}}$ Sph $\frac{\text{NC}}{\text{SPh}}$ Sph $\frac{\text{NC}}{\text{OH}}$ Ano $\frac{\text{SPh}}{\text{SPh}}$

Outro exemplo interessante de síntese desses compostos foi descrita por Wang e colaboradores.³¹ Inicialmente, o intermediário **61** foi submetido a uma reação de Diels-Alder intramolecular (esquema 10). Em seguida, o diastereoisômero **62** obtido foi transformado no brometo **63**. Este, através de reação de fragmentação e eliminação, resultou no macrociclo **64**.

Esquema 10

Os estudos sintéticos sobre estes produtos naturais são muito interessantes e este campo de pesquisa constitui um alvo que ainda tem muito a ser explorado.

Dessa forma, o nosso grupo de pesquisa vem se dedicando ao estudo de métodos sintéticos para a preparação do esqueleto estrutural dos furanoeliangolidos, mais especificamente do goiazensolido (42). A estrutura simplificada deste produto natural corresponde a um sistema 7-oxabiciclo[6.2.1]undecano (figura 5).

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

A etapa chave da estratégia sintética para a construção da estrutura policíclica é a reação de Diels-Alder. E, posteriormente, a ligação interna dos anéis é clivada por uma reação apropriada, fornecendo assim o macrociclo desejado (figura 6). 36,37,38,39,40,41

Figura 6. Estratégia sintética empregada para preparação do macrociclo.

Em 2000, o nosso grupo publicou a síntese do macrociclo **68** (esquema 11).³⁶ A etapa inicial consistiu em uma reação de Diels-Alder entre o ciclopentadieno e a benzoquinona, fornecendo o aduto **65**. Posteriormente, este composto foi transformado no ceto-álcool **66**, que, após transposição da hidroxila ao carbono central dos anéis (composto **67**), foi submetido a uma reação de retro-aldol fornecendo assim o produto desejado **68**.

Esquema 11

O macrociclo **68** foi também preparado por um caminho distinto.³⁸ Desta vez, a reação de Diels-Alder inicial foi realizada entre o ciclopentadieno e a 3-nitrociclo-hexenona conduzindo ao aduto **69**, que, após reação de eliminação forneceu o composto **70**. Este, por sua vez, foi submetido a hidratação da dupla ligação conjugada à carbonila, fornecendo o ceto-álcool **67**, o qual foi transformado, da mesma forma que anteriormente, no macrociclo **68**.

Esquema 12

Em 2003, a síntese do biciclo[6.2.1]undecano **74** foi realizada em nosso laboratório,³⁹ partindo de uma reação de cicloadição [6+4] entre o ciclopentadieno (**71**) e a tropona (**72**) fornecendo o composto **73** que, após 5 etapas, foi transformado no macrociclo **74** (esquema 13).

Esquema 13

Todavia, a utilização de derivados do furano, mais especificamente do 2-metil-furano (**75**), na reação de Diels-Alder, pode conduzir a estruturas macrocíclicas mais parecidas com a do goiazensolido (**42**). Além disso, os derivados 7-oxabiciclo[2.2.1]hept-5-eno resultantes são importantes intermediários na síntese de diversos produtos naturais.⁴²

Esquema 14

Devido à importância da reação de Diels-Alder em nossos estudos, o próximo tópico desta seção será dedicado exclusivamente a ela.

1.3. Reação de Diels-Alder

1.3.1. Introdução

Desde sua descoberta em 1928,⁴³ a reação de Diels-Alder tem desempenhado um papel importante na síntese orgânica, possibilitando em uma única etapa inter ou intra-molecular, a rápida preparação de anéis de seis membros.⁴⁴ Nesta reação, um dieno conjugado reage com um dienófilo, o qual possui uma dupla ou uma tripla ligação para formar, então, o aduto de seis membros.^{45,46,47}

Esquema 15

Esta reação foi extensamente investigada por seus descobridores, Professor Otto Diels (1876-1952) e o estudante Kurt Alder (1902-1958), os quais receberam, em 1950, o Prêmio Nobel em Química, em reconhecimento à importância desta reação em química orgânica.¹⁴

A identificação dos produtos (**77** e **78**, esquema 16) resultantes da reação entre o ciclopentadieno (**71**) e a benzoquinona (**76**), levou Diels e Alder a esta descoberta brilhante. ^{14,43}

Esquema 16

Diels e Alder estavam corretos ao afirmarem, originalmente em 1928,⁴³ que esta reação viria a ser profundamente significante na síntese de produtos naturais. Desta forma, no início dos anos 50, ela foi aplicada por Woodward⁴⁸ e Sarett⁴⁹ na síntese total da cortisona, e por Stork⁵⁰ na síntese da cantaridina.⁵¹ Adicionalmente, em 1952, Gates e Tschudi⁵² publicaram a primeira síntese da morfina empregando reações pericíclicas. Várias outras sínteses totais de produtos naturais foram publicadas ainda nesta década.⁴⁶

Particularmente, a síntese da cantaridina (**85**) (esquema 17) envolve a formação do sistema 7-oxabiciclo[2.2.1]hept-5-eno, o qual foi obtido através da reação de Diels-Alder entre o furano (**79**) e o acetilenodicarboxilato de dimetila (**80**). Uma semi-hidrogenação deste aduto resultou no dieno **82** e este por reação de Diels-Alder com o butadieno, forneceu o aduto **83**. As demais transformações resultaram na formação do aldeído **84** e posteriormente na cantaridina (**85**).⁵⁰

Esquema 17

A utilidade da reação de Diels-Alder em síntese surge de sua versatilidade e de sua alta regio e estéreo-seletividade. Diferentes tipos de estruturas cíclicas podem ser construídos a partir da grande variedade de dienos e dienófilos disponíveis. Sendo que, nem todos os átomos envolvidos no fechamento do anel necessitam ser átomos de carbonos, pode-se, assim, obter anéis carbocíclicos e heterocíclicos. Frequentemente, nesta reação, apenas um isômero é formado exclusivamente ou pelo menos em quantidade predominante.⁴⁵

A seguir, alguns tópicos pertinentes à reação de Diels-Alder serão brevemente abordados, os quais nos interessam diretamente, sem o intuito de se fazer uma revisão completa do extenso assunto, que é a reação de Diels-Alder.

1.3.2. O dienófilo

Diferentes tipos de dienófilos podem participar da reação de Diels-Alder, devendo ser derivados de etileno ou acetileno ou ainda reagentes em que um ou ambos os átomos seja um heteroátomo. A reatividade dos dienófilos depende de sua estrutura. Geralmente, para uma reação de Diels-Alder "normal" (com demanda normal de elétrons), quanto maior o número de substituintes retiradores de elétrons na dupla ou tripla ligação, mais reativo é o dienófilo. 45

A velocidade na reação de Diels-Alder é determinada principalmente pelo grau de interação entre o HOMO (highest occupied molecular orbital) de um dos componentes e o LUMO (lowest unoccupied molecular orbital) do outro, e quanto menor for a energia de separação entre esses orbitais mais facilmente a reação se processará. O dienófilo e o dieno se aproximam um do outro em planos aproximadamente paralelos. Usualmente, a interação mais forte é entre o HOMO do dieno e o LUMO do dienófilo (figura 7).

Figura 7. Interação do HOMO do dieno com o LUMO do dienófilo.



Em uma reação de Diels-Alder "normal", que ocorre entre um dienófilo deficiente em elétrons e um dieno rico em elétrons, a principal interação é entre o HOMO do dieno e o LUMO do dienófilo. Entre os dienófilos mais reativos

estão as quinonas, anidrido maleico e nitroalquenos. Outros bons dienófilos são: aldeídos, ésteres, cetonas e nitrilas α,β -insaturados.

Todavia, quando um dieno deficiente em elétrons é utilizado, a preferência é reversa e os dienófilos ricos em elétrons são os melhores (como por exemplo, os éteres vinílicos). Neste caso, a reação é chamada de reação de Diels-Alder com demanda inversa de elétrons, e a interação mais forte é entre o HOMO do dienófilo e LUMO do dieno.

A utilidade sintética da reação de Diels-Alder pode ser significativamente ampliada pela utilização de dienófilos que contêm funcionalidades mascaradas, sendo equivalentes sintéticos de espécies não reativas ou inacessíveis. No esquema abaixo é apresentado um exemplo; nesta reação o composto **87** é satisfatoriamente um bom dienófilo e a funcionalidade α-cloroacrilonitrila do aduto **88** pode ser hidrolisada à cetona. Desta forma, esta funcionalidade atua como um equivalente do ceteno (CH₂C=C=O), o qual não é um dienófilo apropriado, pois possui a tendência de reagir com dienos por cicloadição [2+2] melhor do que pela [4+2] desejada.⁵³

Esquema 18

Os heterodienófilos vêm sendo progressivamente utilizados em síntese orgânica. Neste contexto, são particularmente úteis os compostos cabonílicos, os compostos tiocarbonílicos, iminas e nitrosocompostos.⁴⁵

1.3.3. O dieno

Uma ampla variedade de dienos é utilizada em reações de Diels-Alder, incluindo dienos de cadeia aberta ou fechada, e dienos formados

transitoriamente, tal como o-quinodimetanos (esquema 19). Os heterodienos são também muito utilizados em síntese.

Esquema 19. Dieno formado transitoriamente no meio reacional.

Uma condição essencial para que a reação ocorra é a conformação *cisóide* do dieno (muitos dienos que satisfazem esta condição reagem mais ou menos facilmente dependendo de sua estrutura). As reações de cicloadição são sensíveis a efeitos estéricos, sendo dois tipos os que mais se destacam. Substituintes volumosos no dienófilo ou nas posições terminais do dieno (figura 8 – A) podem retardar a aproximação dos dois componentes um do outro e diminuir a velocidade da reação. Outro tipo de efeito estérico é com relação à interação entre os substituintes do dieno (figura 8 - B). A adoção da conformação cisóide do dieno no estado de transição traz os substituintes 1- e 4- cis-orientados do dieno, para bem próximos.⁵³

Figura 8. Efeitos estéricos do dieno.

$$A$$
 $H \longrightarrow CH_3$ $H \nearrow R$ B

Nas reações de Diels-Alder, dienos simples reagem com bons dienófilos. Os dienos funcionalizados são muito importantes em síntese orgânica. 45,53

O sistema heteroaromático de cinco membros mais intensamente estudado em cicloadição de Diels-Alder é o furano e os derivados substituídos. Os produtos resultantes, 7-oxabiciclo[2.2.1]hept-5-eno, são valiosos intermediários sintéticos e constantemente são utilizados em síntese de produtos naturais.⁹

1.3.4. Regioquímica

A regiosseletividade na reação de Diels-Alder surge quando o dieno e o dienófilo são substituídos assimetricamente. Geralmente, há uma preferência pelas orientações *orto* e *para*, como mostrado no esquema 20.

Esquema 20

Esta preferência pode também ser entendida em termos da teoria dos orbitais de fronteira. Os reagentes são orientados de modo que os carbonos contendo os maiores coeficientes dos dois orbitais de fronteira comecem o processo de ligação. Isto é ilustrado na figura 9, e leva à preferência regioquímica observada.⁵³

Figura 9. Coeficiente de orbitais de fronteira e a regiosseletividade das reações de Diels-Alder.

(a) O coeficiente em C-2 é maior do que o coeficiente em C-1 no LUMO do dienófilo que contém um substituinte retirador de elétrons (RE).

RE é um aceptor π , tais como: -C(O)R, -NO₂, -CN

(b) O coeficiente em C-4 é maior do que o coeficiente em C-1 no HOMO do dieno que contém um substituinte doador de elétrons (DE) em C-1.

DE é um doador π , tais como: -OR, -SR, -OSiMe₃

(c) O coeficiente em C-1 é maior do que o coeficiente em C-4 no HOMO do dieno que contém um substituinte doador de elétrons (DE) em C-2.

(d) Regiosseletidade da reação de Diels-Alder: combinação dos átomos de carbonos que contém os maiores coeficientes nos orbitais de fronteira.

preferência pela orientação orto

DE DE DE
$$\frac{1}{3}$$
 $\frac{1}{4}$ $\frac{1}{2}$ RE $\frac{1}{3}$ $\frac{1}{4}$ $\frac{1}{2}$ $\frac{1}{4}$ $\frac{1}{2}$ $\frac{1}{4}$ $\frac{1}{2}$ $\frac{1}{4}$ $\frac{$

preferência pela orientação para

1.3.5. Estereoquímica

Geralmente, a estereoquímica do produto principal da reação de Diels-Alder pode ser prevista com base em duas regras bem conhecidas: o princípio da adição *cis* e a regra da adição *endo* (regra de Alder).⁴⁵

O princípio da adição *cis* afirma que a estereoquímica relativa dos grupos substituintes no dieno e no dienófilo é mantida no aduto de Diels-Alder. Os grupos substituintes que estão em *cis* tanto no dieno como no dienófilo, continuarão em *cis* no aduto, do mesmo modo, os grupos substituintes que se encontram em *trans* nos reagentes se manterão em *trans* no produto (como por exemplo, A e B no esquema 21).

Esquema 21. Princípio da adição cis.

Para um dienófilo assimétrico há duas possíveis orientações estereoquímica com relação ao dieno: endo e exo (esquema 22). No estado de transição endo, o substituinte no dienófilo é orientado em direção aos orbitais π do dieno. No estado de transição exo, o substituinte no dienófilo é orientado para fora do sistema π . A regra de Alder afirma que o modo de adição endo é usualmente preferido quando está presente no dienófilo substituinte retirador de elétrons (como por exemplo, carbonila). Esta preferência resulta da interação entre o substituinte do dienófilo e os elétrons π do dieno, de modo a ocorrer uma máxima superposição de orbitais π . 53

Esquema 22. Adição endo (a) e exo (b) em reação de Diels-Alder.

(a)
$$H \xrightarrow{H} Y$$

$$H_3C \xrightarrow{CH_3} CH_3 = X$$

$$CH_3 \xrightarrow{CH_3} CH_3$$

(b)
$$X \xrightarrow{Y} H \\ H_3C \xrightarrow{CH_3} CH_3 = X \xrightarrow{Y} H \\ CH_3 = H_3C \xrightarrow{X} H_3C$$

Os reagentes cíclicos obedecem mais estritamente essa regra. Um exemplo clássico e bem indicado para uma fácil compreensão da regra é a reação de Diels-Alder entre o ciclopentadieno e o anidrido maleico, sendo o aduto *endo* o principal produto obtido.

Esquema 23

Máxima superposição de orbitais
$$\pi$$

Produto endo

Mínima superposição de orbitais π

Produto exo

1.3.6. Reações de Diels-Alder em Síntese Orgânica

Como foi afirmado várias vezes nesta seção, a reação de Diels-Alder é muito importante em síntese orgânica, em especial na síntese de produtos naturais bioativos. Diversos exemplos da aplicação desta reação em síntese de compostos deste tipo foram apresentados no decorrer do trabalho, principalmente na seção 1.1.

Aspectos importantes da reação de Diels-Alder, tal como: a influência do meio reacional (temperatura, catalisadores, pressão, solvente), foram omitidos. Sendo que, os tópicos apresentados foram selecionados de acordo com o interesse do presente trabalho. É necessário ainda ressaltar que esses itens foram apresentados de forma sucinta, sem o intuito de se fazer uma revisão completa sobre o assunto.

Objetivo 31

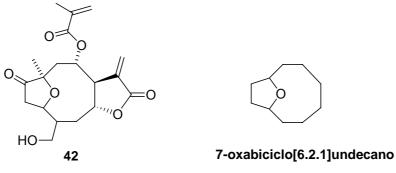
2. Objetivo

Objetivo 32

2. Objetivo

O principal objetivo deste trabalho é a síntese do núcleo estrutural dos furanoeliangolidos, mais especificamente do goiazensolido (42), utilizando a reação de Diels-Alder como etapa chave. O esqueleto básico destes produtos naturais consiste em um sistema 7-oxabiciclo[6.2.1]undecano.

Figura 10. Goiazensolido e sistema 7-oxabiciclo[6.2.1]undecano.



3. Plano de Pesquisa

Plano de Pesquisa

3. Plano de Pesquisa

A proposta inicial de pesquisa para a síntese do núcleo estrutural dos furanoeliangolidos está mostrada no esquema abaixo.

Esquema 24

O plano de pesquisa proposto iniciava-se com a reação de Diels-Alder entre o 2-metil-furano (75) e o bromopropiolato de metila (90) que resultava no aduto 91. Posteriormente, foi sugerida a adição do ânion do acetoacetato de metila (92) ao aduto 91, que resultou no composto 93. Após a redução da dupla ligação conjugada de 93 foi indicada a reação de anelação do composto obtido. Este, de acordo com o plano, poderia ser transformado no composto 96, o qual

Plano de Pesquisa 35

possuiria estrutura apropriada para sofrer a clivagem da ligação central dos anéis, para originar o macrociclo **97**. A etapa final consistiria em uma fragmentação de Grob. Esta reação tem sido utilizada na preparação de sistemas ciclodecadienos funcionalizados (germacranos). A síntese da (±)-sericenina é o primeiro exemplo da aplicação desta metodologia na síntese de germacranos (esquema 25). ⁵⁵

Esquema 25

O plano de pesquisa apresentado tem caráter exploratório e foi sujeito a inúmeras modificações de acordo com os resultados que foram sendo obtidos no desenvolvimento da rota, de modo a estabelecer um caminho apropriado que conduzisse a um modelo simplificado dos furanoeliangolidos.

4. Discussão dos Resultados

4. Discussão dos Resultados

4.1. Estudos da proposta sintética inicial

A rota sintética apresentada no plano de pesquisa (esquema 24) forneceu vários resultados interessantes, os quais serão relatados a seguir. Porém, a etapa de ciclização desejada (transformação do composto **94** em **95**) mostrou-se surpreendentemente difícil de ocorrer e mesmo após algumas modificações na rota não foi possível executá-la.

Os estudos foram iniciados com a preparação do dienófilo, 3-bromopropiolato de metila (90). O dieno, 2-metil-furano (75), por sua vez, é disponível comercialmente.

4.1.1. Preparação do 3-bromopropiolato de metila (90)

A preparação do 3-bromopropiolato de metila (**90**) foi realizada a partir do ácido propiólico (**99**). Inicialmente, o ácido foi esterificado com metanol e ácido sulfúrico concentrado fornecendo o propiolato de metila **100** (2 dias, t.a., 65% de rendimento).

Esquema 26

Em seguida, o éster **100** foi tratado com NBS/acetona e AgNO₃ como catalisador, durante 1 hora. ⁵⁶ O produto bruto foi cuidadosamente destilado sob pressão reduzida (25°C/2mmHg) resultando no composto **90** (86% de rendimento), um óleo incolor que ao ser resfriado solidifica rapidamente. Tratase de um composto altamente lacrimogêneo.

Esquema 27

4.1.2. Reação de Diels-Alder entre o 2-metil-furano (**75**) e o 3-bromopropiolato de metila (**90**)

De acordo com a literatura, a reação de Diels-Alder de furano, e seus derivados, com acetilenos ativados ocorre facilmente resultando no aduto correspondente.⁵⁷

Após a obtenção do 3-bromopropiolato de metila (90) foi realizada a reação de Diels-Alder entre este dienófilo e o 2-metil-furano (75). Os substratos solubilizados em benzeno seco foram, inicialmente, agitados por 12 horas à temperatura ambiente. Todavia, a reação estava ocorrendo muito lentamente, sendo assim o meio reacional foi aquecido até refluxo e assim mantido por mais 12 horas. De fato, a aceleração da reação de Diels-Alder ocorreu, mas houve também um aumento considerável de outras reações secundárias. O resultado foi a formação de uma mistura escura, contendo inúmeros subprodutos, verificados por cromatografia em camada delgada (ccd). Desta mistura complexa, foram isolados por cromatografia de coluna em sílica gel, os regioisômeros 91a e 91b (53% de rendimento), numa proporção de 15,7:1, respectivamente. Estes adutos foram analisados por RMN e foram atribuídos todos os sinais correspondentes aos hidrogênios, carbonos e valores de constantes de acoplamento.

É importante ressaltar um aspecto surpreendente desta reação, que é a alta regiosseletividade observada.

Esquema 28

A primeira tentativa em justificar este resultado experimental foi através da avaliação dos Orbitais Moleculares de Fronteira (FMO) e dos coeficientes atômicos C_n. As geometrias do dieno **75** e do dienófilo **90** foram otimizadas pelo método AM1 e os coeficientes de orbitais atômicos também foram calculados por este método.

Nas figuras 11 e 12 são mostradas as superfícies geradas (HOMO do dieno e LUMO do dienófilo) com orientações que resultam nos compostos **91a** e **91b**, respectivamente.

Figura 11. Superfícies geradas com o cálculo dos FMO – orientação que resulta em **91a**.

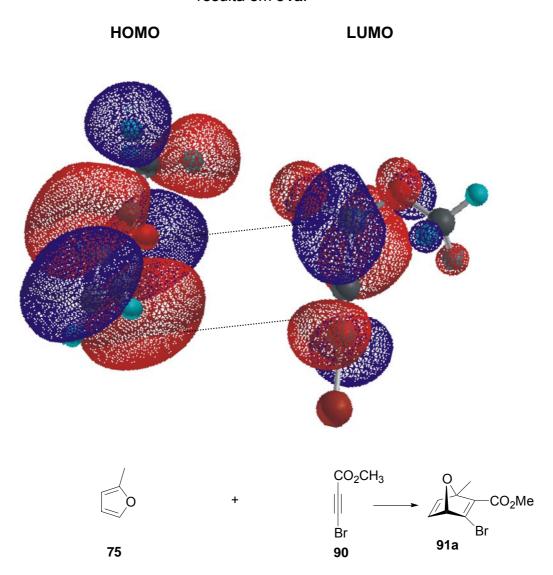
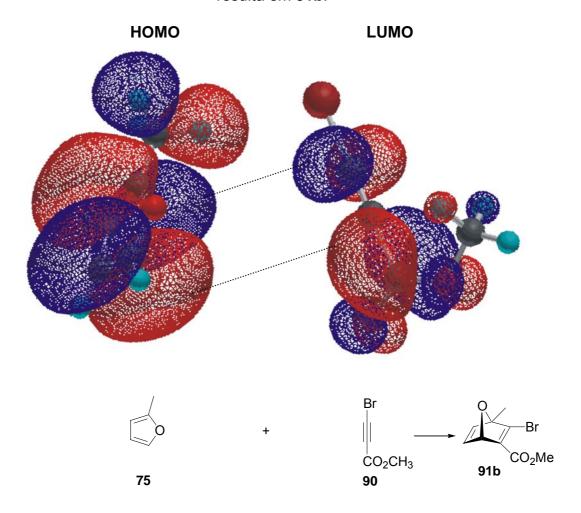


Figura 12. Superfícies geradas com o cálculo dos FMO – orientação que resulta em **91b**.



Nas figuras 13 e 14 são mostrados os coeficientes dos orbitais atômicos C_{n} para o dieno e dienófilo.

Figura 13. Coeficientes dos orbitais atômicos – orientação que resulta em 91a.

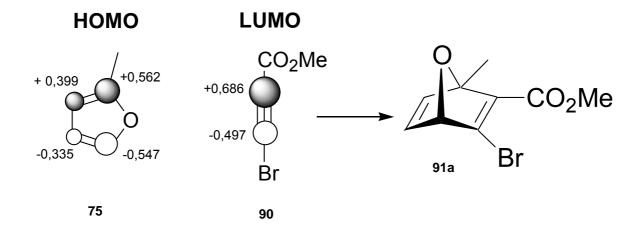
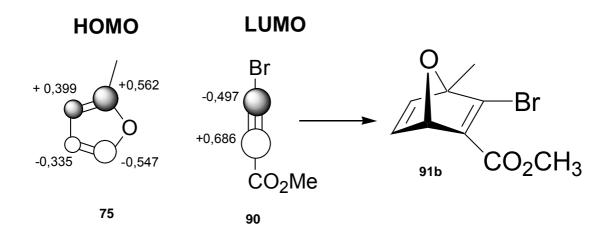


Figura 14. Coeficientes dos orbitais atômicos – orientação que resulta em 91b.



Os resultados obtidos, tanto pelas superfícies geradas, quanto pelos coeficientes dos orbitais atômicos, não justificam a regioquímica desta reação de Diels-Alder.

Com relação às superfícies moleculares (FMO), em ambas as possibilidades (figuras11 e 12), há uma coerência de fases entre os Orbitais de Fronteira, indicando que a superposição orbitalar é possível nos dois casos. Portanto, se a possibilidade de cicloadição for avaliada apenas olhando as fases dos FMO (HOMO-Dieno/LUMO-Dienófilo) conclui-se que ela é permitida nos dois casos.

A regioquímica poderia ser estabelecida pela coerência (proximidade do valor) entre os coeficientes C_n. Mas, neste caso, não é possível estabelecer alguma preferência, devido ao fato que os valores de C_n não diferem significativamente a ponto de traduzir uma preferência para um dos isômeros (figuras 13 e 14).

Diante disso, decidiu-se realizar estudos teóricos destas moléculas. Estes estudos teóricos estão sendo realizados com a colaboração do Prof. Dr. Gil Valdo José da Silva do Laboratório de Análise Conformacional & Ressonância Magnética Nuclear (LAC & RMN), FFCLRP-USP.

4.1.3. Transformações químicas no aduto de Diels-Alder 91a

O aduto **91a** foi tratado com o enolato do acetoacetato de metila (**92**) durante 3 horas, permitindo a elevação da temperatura de 0°C à temperatura ambiente. O ânion do acetoacetato de metila, por sua vez, foi preparado através do tratamento com *t*-BuOK em THF a 0°C durante 3 minutos. O produto **93** (mistura de diastereoisômeros) foi obtido através de uma adição conjugada do enolato ao éster α,β-insaturado seguida de eliminação de bromo. Um novo centro estereogênico foi introduzido na molécula, o que justifica a formação dos dois diastereoisômeros, que, naturalmente, não podem ser facilmente separados porque se interconvertem por tautomerismo ceto-enólico. O rendimento desta reação foi de 86%, após purificação por cromatografia de coluna em sílica gel.

Esquema 29

Posteriormente, foi efetuada a redução da dupla ligação conjugada de **93** pelo tratamento com zinco e ácido acético sob ultra-som durante 2 horas.⁵⁹ O resultado foi a formação de uma mistura complexa (verificada por ccd), da qual somente o composto **94** foi isolado com 40% de rendimento, por cromatografia de coluna em sílica gel.

Esquema 30

A formação aparente de somente um diastereoisômero foi um resultado inesperado, pois além de se ter partido de uma mistura diastereoisomérica, o produto formado possui dois centros estereogênicos adicionais. No entanto, nenhum outro diastereoisômero foi observado em quantidade expressiva no espectro de RMN de ¹H (400 MHz) do produto bruto.

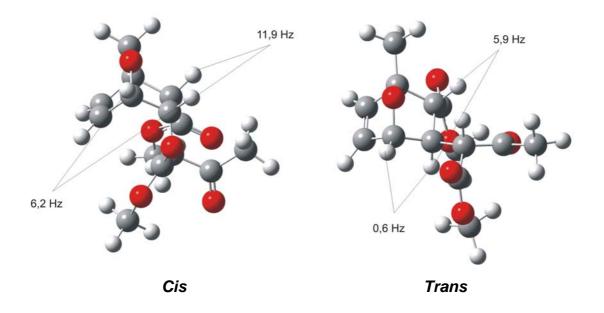
A estereoquímica do composto **94** foi determinada através da comparação dos valores teóricos e experimentais das constantes de acoplamento entre os hidrogênios H-2/H-3 e H-3/H-4.

Figura 15. Estereoquímica do composto 94.

$$H_2$$
 H_2 H_3 H_2 H_3 H_4 H_4 H_5 H_6 H_6

As constantes de acoplamento teóricas e a distância entre os hidrogênios em questão foram calculadas com o auxílio do programa PCModel (Mecânica Molecular – Campo de força MMX).⁶⁰

Figura 16. Constantes de acoplamento selecionadas do composto 94.60



Na tabela abaixo estão apresentados os valores teóricos e experimentais das constantes de acoplamento e, por comparação, conclui-se que a estereoquímica do composto **94** é *cis* com os grupos substituintes para baixo.

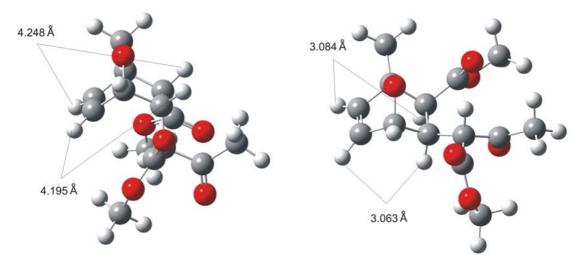
Tabela 1. Valores teóricos de J para os isômeros cis e trans, e valor experimental de J do composto **94**.

	J ₂₋₃ (Hz)	<i>J</i> ₃₋₄ (Hz)
Teórico-Trans	5,9	0,6
Teórico-Cis	11,9	6,2
Experimental	9,1	4,2

Para confirmar a estereoquímica, também foram realizados experimentos de NOE DIFF, irradiando H-2, H-3 e os hidrogênios da dupla.

De acordo com cálculos de modelagem molecular, ⁶⁰ os hidrogênios da dupla ligação só teriam efeito NOE com H-2 ou H-3 se estes estivessem para baixo, pois quando estão para cima, a distância entre eles é superior a 4 Å, o que não possibilita a verificação do efeito NOE (figura 17). Nos experimentos de NOE DIFF realizados, tanto irradiando os hidrogênios da dupla, quanto H-2 e H-3 **não verificamos efeito NOE** entre esses hidrogênios, confirmando assim a estereoquímica deste composto.

Figura 17. Distância espacial entre os hidrogênios selecionados de 94.60



A próxima etapa investigada foi reação de anelação do composto **94**, que resultaria no triciclo **95**, como proposto no plano inicial.

Esquema 31

$$CO_2Me$$
 MeO_2C
 M

Esta reação foi testada com as seguintes bases: NaH, *t*-BuOK e MeONa.⁶¹ As tentativas utilizando NaH e *t*-BuOK resultaram em uma mistura complexa de inúmeros subprodutos e pela interpretação do espectro de RMN de ¹H (400 MHz) do produto bruto, não foi observada a presença do produto desejado. Já o teste com MeONa/MeOH, resultou na reação de desacetilação ao invés da reação de ciclização desejada, fornecendo assim, majoritariamente, o produto **101**. No esquema abaixo um possível mecanismo é proposto:

Esquema 32

Estes resultados indicam a dificuldade na execução desta reação. Para dar continuidade aos estudos, outros tipos de base poderiam ser testados, no entanto, foi decidido realizar modificações na proposta inicial.

4.1.4. Modificações na Proposta Inicial

As modificações realizadas nesta rota foram com relação ao tipo de enolato adicionado ao aduto **91a**. Primeiramente, foi decidido testar a adição do enolato do 3-oxoglutarato de dimetila (**102**), um reagente disponível comercialmente. Quanto ao restante da rota, foi prosseguido como apresentado no plano de pesquisa inicial (esquema 24). A reação de anelação foi testada com o composto **104** (esquema 34), portanto, desta vez, entre dois ésteres.

Esquema 33

$$\begin{array}{c} O \\ O \\ O \\ CO_2Me \end{array}$$

$$\begin{array}{c} O \\ CO_2Me \\ \hline \\ \text{MeO}_2C \\ \hline \\ \text{CO}_2Me \\ \hline \\ \text{H} \\ CO_2Me \\ \hline \\ \text{MeO}_2C \\ O \\ \end{array}$$

O enolato de **102** foi preparado pelo tratamento com *t*-BuOK (THF a 0°C durante 10 minutos), resultando na formação de um precipitado viscoso. Devido a dificuldade em manipular esta solução, desta vez, o aduto solubilizado em THF foi adicionado ao enolato. A mistura reacional foi agitada por 4 horas e a temperatura foi elevada de 0°C à temperatura ambiente. O resultado foi a formação do composto **103** (mistura de diastereoisômeros) com 32% de rendimento, após purificação por cromatografia de coluna em sílica gel.

O mistura obtida foi tratada com zinco e ácido acético sob ultra-som durante 2 horas,⁵⁹ fornecendo uma mistura complexa, da qual foi isolado o produto **104** (mistura de 4 diastereoisômeros, dos quais 2 apareceram em maior quantidade) com 30% de rendimento, após purificação por cromatografia de coluna em sílica gel (esquema 34). Por motivos práticos, foi decidido continuar os estudos com a mistura de diastereoisômeros e dependendo dos resultados obtidos, as tentativas de separação seriam retomadas.

Esquema 34

Na seqüência, foi testada a reação de ciclização do composto **104** com as mesmas bases utilizadas anteriormente para o composto **94**: NaH, *t*-BuOK e MeONa. Porém, o resultado obtido em todos os casos foi a formação de uma mistura complexa contendo diversos subprodutos e, pela interpretação do espectro de RMN de ¹H (400 MHz), não foi observada a presença do composto desejado.

Esquema 35

Esses resultados confirmaram a dificuldade em se realizar reação de anelação em sistemas deste tipo e a preferência pela ocorrência de reações secundárias indesejáveis. Evidentemente, esses testes poderiam ser estendidos a outros tipos de bases, porém, devido às dificuldades encontradas, foi decidido propor novas modificações na rota sintética. Tendo isto em vista, foi planejado realizar a reação de ciclização com um composto mais simples (menos funcionalizado), podendo evitar a ocorrência de reações secundárias indesejadas. As modificações propostas são apresentadas no esquema a seguir:

Esquema 36

O estudo foi iniciado com a preparação do enolato da pentano-2,4-diona (106) pelo tratamento com *t*-BuOK (THF a 0°C durante 15 minutos), resultando na formação de uma solução turva de difícil manipulação. O aduto 91a em THF foi adicionado a esta solução e a mistura reacional foi agitada por 24 horas, permitindo a elevação da temperatura de 0°C à temperatura ambiente. O produto 107 puro foi obtido com 43% de rendimento, após purificação por cromatografia de coluna em sílica gel. Neste caso, não houve formação de mistura de diastereoisômeros, já que nenhum novo centro estereogênico foi inserido na molécula.

Esquema 37

$$CO_2Me$$

$$106$$

$$t-BuOK, THF$$

$$43\%$$

$$0$$

$$0$$

$$0$$

$$0$$

$$0$$

$$107$$

Em seguida, foi realizada a redução da dupla ligação conjugada do composto **107**, tratando-o com zinco e ácido acético sob ultra-som durante 20 minutos. ⁵⁹ O produto desejado, composto **108**, foi isolado com 37% de

rendimento de uma mistura contendo diversos subprodutos. Todavia, o produto majoritariamente isolado foi o produto aromático **111** (esquema 39).

Esquema 38

$$CO_2Me$$

$$CO_2Me$$

$$O \qquad V$$

$$O \qquad V$$

$$O \qquad O$$

Provavelmente, o composto **111** resultou da degradação do produto **108**, conforme mecanismo proposto no esquema 39.

Esquema 39

Prosseguindo a rota sintética, o composto **108** foi tratado com metóxido de sódio (2,7 mol/L) em metanol. A mistura reacional foi agitada durante 3 horas, inicialmente a 0°C, permitindo a elevação da temperatura até à temperatura ambiente. O produto obtido foi o composto **109** (69% de rendimento), resultado da reação de desacetilação. A purificação foi realizada por cromatografia de coluna em sílica gel.

Esquema 40

A estereoquímica deste produto foi determinada por comparação dos valores das constantes de acoplamento (*J*) entre H-2/H-3 e H-3/H-4, obtidos experimental e teoricamente⁶⁰ (figura 18 e tabela 2). A conclusão obtida foi que a estereoquímica do composto **109** é *cis* com os grupos substituintes para baixo.

Figura 18. Constantes de acoplamento selecionadas do composto 109.60

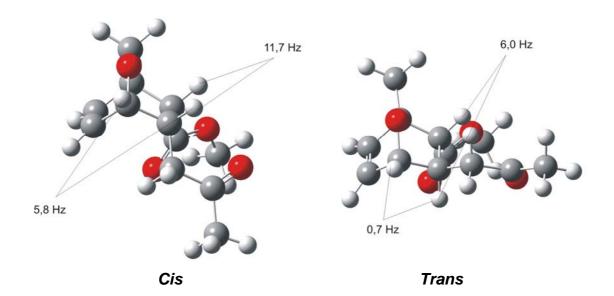


Tabela 2. Valores teóricos de J para os isômeros cis e trans, e valor experimental de J do composto **109**.

	<i>J</i> ₂₋₃ (Hz)	J ₃₋₄ (Hz)
Teórico-Trans	6,0	0,7
Teórico-Cis	11,7	5,8
Experimental	9,8	4,5

Esta reação de desacetilação também foi testada diretamente no composto **107**. As condições reacionais utilizadas foram as mesmas mostradas anteriormente, mas o resultado obtido foi um produto de anelação aromático **112** (esquema 41), ao invés do desacetilado.

Esquema 41

A próxima reação, ciclização do composto **109**, foi testada com as seguintes bases: NaH e *t*-BuOK. No entanto, todas as tentativas resultaram em uma mistura complexa com diversos subprodutos, onde não foi identificada a presença do produto desejado (interpretação do espectro de RMN de ¹H do produto bruto da reação).

Esquema 42

Os estudos desta reação poderiam ter sido prosseguidos, testando outras bases, mas devido ao grau de dificuldade foi decidido cessar estes estudos e iniciar a investigação de uma nova rota sintética.

Investigação de um caminho alternativo para a preparação do composto 108

Para resolver o problema referente ao baixo rendimento da etapa de redução da dupla ligação conjugada do composto **107**, investigou-se um

caminho alternativo para a preparação do composto **108** (ou dos compostos análogos **104** e **94**, dependendo do ânion adicionado ao aduto), sem passar por esta etapa.

A etapa inicial posposta consiste na reação de Diels-Alder entre o 2-metil-furano (75) e o propiolato de metila (100). Posteriormente, foi sugerida a reação de condensação de Michael do enolato 106 ao aduto 113, para fornecer, diretamente, o composto 108.

Esquema 43

A reação de Diels-Alder foi investigada nas mesmas condições utilizadas para o bromopropiolato de metila, como dienófilo. Os substratos foram solubilizados em benzeno e a mistura reacional foi agitada por 12 horas à temperatura ambiente e por mais 12 horas a refluxo. O resultado obtido foi a formação de uma mistura escura contendo inúmeros subprodutos (verificada por ccd). No entanto, o único produto isolado da mistura foi o bis-aduto 114, resultado de outra reação de Diels-Alder ao aduto 113. Provavelmente, este aduto é mais reativo do que o propiolato de metila (100) e assim que formado reage novamente com o 2-metil-furano (75). Portanto, estas modificações demonstraram ser ineficientes para o propósito desejado.

Esquema 44

4.2. Estudos da segunda proposta sintética

Nesta nova proposta sintética investigada, mostrada no esquema 45, foram propostas modificações na parte superior da molécula (C₂-éster metílico) até então conservada, para serem inseridos os três carbonos necessários para formação do anel de seis membros desejado. Por fim, a etapa de clivagem da ligação interna dos anéis consistiria em uma reação de retro-aldol para resultar no composto **121**, um modelo simplificado de furanoeliangolido.

Os estudos desta rota forneceram intermediários muito importantes na síntese de produtos naturais e também conduziram de maneira satisfatória a reações consideradas difíceis de ocorrer. Todavia, o composto **118** foi obtido com baixo rendimento e mostrou-se altamente instável.

Esquema 45

Inicialmente, o aduto **91a** foi tratado com metóxido de sódio (1 mol/L) em metanol a 0°C.⁵⁸ A mistura reacional foi agitada por 2 horas e a temperatura foi sendo gradualmente elevada até à temperatura ambiente. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel, isolando-se o composto **115** com 87% de rendimento.

Esquema 46

A estereoquímica do centro α carbonílico deste composto foi confirmada por reação química. Primeiramente, o éster foi hidrolisado a ácido carboxílico para então testar a reação de preparação da iodo-lactona **123** (esta só é formada se o grupo ácido estiver para baixo, confirmando a estereoquímica deste centro) (esquema 47).

Esquema 47

O éster foi tratado com NaOH (5%) por 4,5 horas, em seguida, a mistura reacional foi acidulada com solução aquosa de HCI (1:1) originando assim o ácido **122** com 87% de rendimento. O mesmo foi tratado com NaHCO₃ (0,5 mol/L) e solução aquosa de iodo e iodeto de potássio. A mistura reacional foi agitada por 20 horas à temperatura ambiente e na ausência de luz.⁶² A iodolactona **123** foi obtida com 49% de rendimento, confirmando assim a estereoquímica deste composto.

Paralelamente ao desenvolvimento desta rota sintética foram realizados testes de hidrólise do cetal **115** (esquema 48). Posteriormente, a condição reacional apropriada para esta reação seria aplicada ao composto **119**. O composto **115** foi utilizado como modelo devido à facilidade com que é preparado, além disso, compostos deste tipo têm apresentado uma surpreendente dificuldade na hidrólise do grupo cetal.⁵⁸

Esquema 48

O ceto-éster **124** resultante é um importante intermediário em síntese de produtos naturais e, a partir dele, diferentes rotas podem ser desenvolvidas para síntese do núcleo estrutural do goiazensolido. Além disso, a abertura da ponte de oxigênio de compostos deste tipo (tratamento com base), tem sido utilizada na síntese estéreosseletiva de derivados do ácido shikimico e outros produtos naturais. ^{58,57,63}

Leroy, em seu artigo sobre a síntese de compostos análogos,⁵⁸ enfatiza as dificuldades neste passo de hidrólise do cetal. Após algumas tentativas ele observou que a resina do ácido perfluorossulfônico, Nafion®-501 (Nafion-H), leva satisfatoriamente à cetona correspondente. Entretanto, este reagente é caro e requer um longo tempo de reação (4 dias). O nosso grupo de pesquisa investigou várias condições reacionais tais como: HCl (2 M), SiO₂/ácido oxálico, tetraflúorborato de lítio em acetonitrila, Amberlyst®-15 em acetona, mas essas tentativas não levaram à hidrólise desejada.

Ao tratar o cetal **115** com PPTS (*p*-toluenosulfonato de piridinio)⁶⁴ em metanol, foi observada a formação do produto hidrolisado, mas o rendimento não ultrapassou 10% e necessitou de um grande excesso (10 equivalentes) de reagente e 16 horas de refluxo.

Posteriormente, ao reagir o cetal **115** com solução aquosa de HCl (1:1) foi observado que a reação de hidrólise estava ocorrendo. Após otimização das

condições reacionais (HCI concentrado à temperatura ambiente durante 7 horas) o cetal **115** foi convertido na cetona **124** com 82% de rendimento.

A falta de reatividade destes compostos pode ser atribuída ao efeito indutivo retirador de elétrons do oxigênio cabeça de ponte, na formação do intermediário catiônico no C-3.

Esquema 49

Contudo, a dupla ligação de **115**, aparentemente, possui um efeito de estabilização do intermediário catiônico (possivelmente através da conjugação formando um íon não clássico, como mostrado no esquema 49), pois no teste de hidrólise, após a redução da dupla ligação (H₂/Pd-C), o material de partida foi consumido rapidamente fornecendo uma mistura complexa da qual somente 7% da cetona correspondente pode ser isolada (esquema 50).

Esquema 50

Dando continuidade ao desenvolvimento da rota sintética (esquema 45), o éster **115** foi reduzido ao álcool **128** pelo tratamento com LiAlH₄ (78% de rendimento). Posteriormente, o álcool **128** foi oxidado ao aldeído **116** com DMP (periodinana de Dess-Martin).^{65,66} Este reagente deve ser cuidadosamente preparado e logo em seguida utilizado para garantir que a reação de oxidação

ocorra satisfatoriamente. O aldeído foi obtido com 78% de rendimento, o mesmo é instável e se degrada facilmente ao passar pela coluna em sílica gel.

Esquema 51

A preparação do DMP foi realizada segundo procedimento descrito na literatura. 65,66 Inicialmente, o ácido 2-iodo-benzóico (129) foi tratado com bromato de potássio em ácido sulfúrico por 3,5 horas, a 65°C. 65 O rendimento desta primeira etapa foi de 67%. Em seguida, o composto 130 foi armazenado 12 horas em um dessecador e, posteriormente, foi tratado com anidrido acético e ácido acético por 2 horas, a 85°C. 66 A solução reacional foi deixada para cristalização durante 2 dias, devidamente protegida da luz. Os cristais de DMP (composto 131) foram guardados sob atmosfera de N2. O rendimento desta etapa foi de 63%.

Esquema 52

Na seqüência, foi estudada a reação aldólica da acetona (117) ao aldeído 116. O enolato da acetona foi preparado através do tratamento com LDA a -78°C por 15 minutos. Ainda a esta temperatura, o aldeído foi adicionado ao meio reacional, o qual permaneceu sob agitação por 5 horas e a temperatura foi sendo gradualmente elevada até à temperatura ambiente.⁶⁷ Através do espectro de RMN de ¹H (400 MHz) do produto bruto foi possível

observar a formação de dois produtos majoritários, os quais foram isolados por cromatografia de coluna em sílica gel e elucidados como sendo o produto desejado 118 e o produto resultante da reação de eliminação, o composto 132. Porém, o rendimento da reação foi de 26% para 118 e 8% para 132, além disso, eles degradam-se com grande facilidade.

Esquema 53

Diante deste resultado insatisfatório e também considerando a condição reacional (meio fortemente ácido) necessária para hidrólise do cetal (etapa posterior), foi decidido testar outra estratégia sintética que forneça de maneira satisfatória o núcleo estrutural dos furanoeliangolidos.

4.3. Estudos da terceira proposta sintética

A estratégia desta nova rota sintética consistiu basicamente em duas reações de Diels-Alder seguida por ozonólise da dupla ligação central do anel para fornecer o macrociclo desejado (esquema 54).²² Após inúmeros estudos, esta rota levou, satisfatoriamente, ao núcleo estrutural dos furanoeliangolidos. Outros pontos importantes foram ressaltados como a confirmação da estereoquímica do aduto **141** (esquema 61).

Esquema 54

Inicialmente, o 2-metil-furano (**75**) e o acetilenodicarboxilato de dimetila (**80**), ambos disponíveis comercialmente, foram solubilizados em tolueno e a mistura reacional permaneceu sob refluxo por 4 horas. ⁴⁰ Após este período, o aduto **133** foi obtido com 100% de rendimento. O mesmo deve ser usado no mesmo dia, pois se degrada com facilidade. Se, por outro lado, for necessário armazená-lo, deve-se solubilizá-lo em acetato de etila, mas, todavia, sempre uma pequena parte é degradada. Neste caso, a purificação foi feita por

cromatografia de coluna em sílica gel e o aduto foi isolado com 90% de rendimento.

Esquema 55

Em seguida, foi realizada a hidrogenação catalítica das duplas ligações de $133 \text{ com H}_2/\text{Pd-C}$, à pressão de 6 atm durante 3 horas. O produto 134 foi obtido com 99% de rendimento.

Esquema 56

A estereoquímica do composto **134** foi determinada por comparação dos valores teóricos e experimental da constante de acoplamento de H-4 (cabeça de ponte)/H-3 e H-3/H-2, como descrito na tabela 3. Os valores teóricos foram estimados pelo programa PCModel (Mecânica Molecular – Campo de força MMX).⁶⁰

Figura 19. Constantes de acoplamento selecionadas do composto 134.60

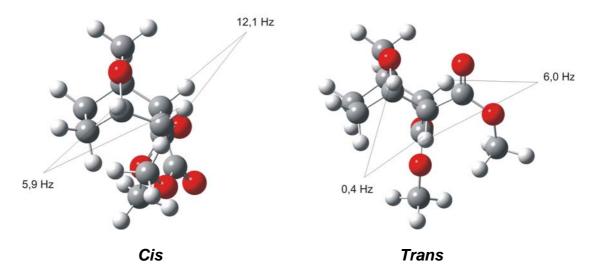


Tabela 3.	Valores	teóricos	de .	J para	os	isômeros	cis	е	trans,	е	valor
experiment	al de <i>J</i> do	composi	to 13 4	1 .							

	J ₂₋₃ (Hz)	J ₃₋₄ (Hz)
Teórico-Trans	6,0	0,4
Teórico-Cis	12,1	5,9
Experimental	9,1	4,2

Como já verificado, 68 o acoplamento em W observado nos hidrogênios α carbinólicos de **134** confirma a estereoquímica como sendo *endo*.

O diéster **134** foi então reduzido ao diol **139**, através do tratamento com LiAlH₄. A mistura reacional foi agitada durante 50 minutos a 0°C e por mais 50 minutos à temperatura ambiente. O diol foi obtido com 96% de rendimento.

Esquema 57

Posteriormente, o diol **139** foi tratado com cloreto de mesila e trietilamina. A solução foi agitada durante 2,5 horas a 0°C, resultando no mesilato **135** com 82% de rendimento.

Esquema 58

A etapa seguinte consiste na reação de eliminação do mesilato para fornecer o dieno **136**. Esta reação foi realizada inúmeras vezes até que fossem estabelecidas condições reacionais adequadas que levassem de maneira satisfatória ao composto **136**. Inicialmente, a reação foi testada com *t*-BuOK em

HMPA/DMF, mas o dieno foi obtido com menos de 15% de rendimento. Posteriormente, a reação foi investigada com *t*-BuOK em DMSO e *t*-BuOK em éter, mas não forneceu o produto desejado. A partir destes resultados, começou-se a investigar a possibilidade do dieno **136** ser um composto volátil. Sendo assim, foi decidido testar a reação diretamente em um aparelho de destilação horizontal (Kugelrohrofen Büchi modelo GKR-50), pois conforme ocorresse a formação do produto, este seria destilado do meio reacional e devidamente coletado. Uma mistura do mesilato **135** e *t*-BuOK (6 equivalentes), sem solvente, foi levada ao aparelho por 1 hora a temperatura de 150°C. O resultado foi a formação do dieno **136** juntamente com o subproduto, *t*-BuOH. A mistura obtida foi utilizada diretamente na próxima etapa sem prévia purificação.

Esquema 59

O produto bruto foi então dissolvido em tolueno e a essa solução foi adicionado anidrido maleico (52) (2 equivalentes). A mistura reacional permaneceu sob agitação à temperatura ambiente durante 24 horas e por mais 5 horas a refluxo. O resultado foi a formação de vários subprodutos, todavia não foram identificados sinais do aduto desejado, aduto 137.

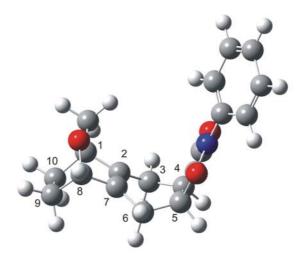
Esquema 60

Após várias tentativas foi decidido testar outro dienófilo, a *N*-fenil-maleimida. O dieno bruto foi dissolvido em tolueno e refluxado com *N*-fenil-maleimida **140** (2 equivalentes) durante 6 horas, resultando no aduto de Diels-Alder **141** (somente um estereoisômero). O produto bruto foi purificado e o rendimento, calculado a partir do mesilato **135** (duas etapas), foi de 59%.

Esquema 61

A determinação da estereoquímica do aduto **141** requereu um estudo mais aprofundado. A principal questão foi a orientação *cis/trans* do anel imida com relação ao oxigênio da ponte. Estudos preliminares com um programa de mecânica molecular⁶⁰ indicaram que somente a orientação *cis* (ou *exo*) (figura 20) poderia dar efeito NOE entre os hidrogênios 4/5 e os α hidrogênios 9/10. Como o efeito NOE foi observado em um experimento de NOE DIFF, encontrou-se uma primeira indicação desta estereoquímica.

Figura 20. Confôrmero mais estável do aduto 141.69



Através do estudo detalhado dos espectros de RMN de 1 H e 13 C, DEPT-135, COSY, HMQC e HMBC, foi possível identificar a maioria dos hidrogênios. No entanto, no espectro de RMN de 1 H, os sinais correspondentes aos H-4 e H-5 estão sobrepostos, como também os sinais de H-10 α e H-9 α . Através de experimentos de RMN de 1 H com reagente de deslocamento (EuFOD₃) foi possível observar uma maior variação nos hidrogênios 3 β e 6 β (comparado aos 3 α e 6 α) e no hidrogênio 10 β (comparado ao 10 α), confirmando assim, a estereoquímica de todos os hidrogênios (H-9 β pode ser identificado pelo acoplamento com H-8, observado no espectro COSY).

Adicionalmente, a confirmação da estereoquímica do composto **141** pode ser obtida dos valores da constante de acoplamento de H-3/H-4 e H-6/H-5. Uma busca conformacional realizada no GMMX⁶⁹ forneceu 6 diferentes conformações para **141**; os correspondentes valores de J e a média de Boltzmann foram determinados para dar os valores teóricos de J (tabela 4). A razoável proximidade dos valores teórico e experimental confirmou a estereoquímica proposta.

Tabela 4. Valores de *J* experimental e da média de Boltzmann.

	Valor teórico de J (Hz)	Valor experimental de <i>J</i> (Hz)
H-3α/H-4	5,9	7,5
Η-3β/Η-4	2,0	2,0
H-6α/H-5	6,1	7,7
Η-6β/Η-5	1,9	2,0

Por fim, foi realizada a reação de ozonólise da dupla ligação do aduto **141**. O ozônio foi passado pela solução da olefina em acetato de etila (previamente tratado e seco, isso é importante para elevar a pureza e o rendimento da reação) por 4 horas a -78°C. Em seguida, foi adicionado (CH₃)₂S ao meio reacional e a mistura foi agitada por 15 horas, permitindo a elevação da temperatura até à temperatura ambiente. O resultado foi a formação do macrociclo **142** (esquema 62), com 79% de rendimento e elevada pureza, sem necessidade de posterior purificação.

Esquema 62

A estrutura relativamente complexa 11-oxabiciclo[6.2.1]undecano foi preparada em sete etapas, envolvendo duas reações de Diels-Alder, com rendimento total de 36,3%.

4.3.1. Tentativas de transformação do grupo fenil-maleimida

A presença do grupo fenil-maleimida nos compostos **141** e **142** não é necessária para os propósitos deste trabalho, pelo contrário, a posição onde este grupo está ligado deveria estar livre para a possível inserção do anel lactônico, aproximando-se assim mais da estrutura dos furanoeliangolidos. Desta forma, foi proposta a transformação do aduto **141**, por hidrólise ou redução da função imida (esquema 63).

Esquema 63

A reação inicialmente testada foi a hidrólise ácida. O aduto **141** foi tratado com metanol e ácido sulfúrico concentrado por 18 horas à temperatura ambiente e por mais 5 horas a refluxo.⁷⁰ O produto obtido foi identificado como

sendo o composto **146** (70% de rendimento), resultado da abertura da ponte de oxigênio, seguida por aromatização do anel (esquema 64).

Esquema 64

Posteriormente, foi testada a reação de hidrólise básica deste grupo. O aduto **141** foi tratado com Ba(OH)₂.8H₂O em água.⁷¹ No entanto, foi obtida uma mistura complexa, sem sinais do produto hidrolisado (espectro de RMN de ¹H – 400 MHz). Outras condições básicas foram testadas, tais como: NaOH/metanol e K₂CO₃/metanol, porém o resultado obtido foi o mesmo.

Considerando a dificuldade em realizar a hidrólise da fenil-maleimida, alternativamente, foi investigada a reação de redução deste grupo com LiAlH₄. Porém, esta reação forneceu majoritariamente o composto **147**, que resultou provavelmente da eliminação da hidroxila do intermediário reduzido (esquema 65).

Esquema 65

Estas transformações foram também testadas diretamente no macrociclo **142**, todavia todas as tentativas resultaram na formação de mistura complexa, sem sinais do produto desejado.

As tentativas de transformação poderiam continuar sendo exploradas, utilizando outras condições reacionais, no entanto, tendo em vista os resultados insatisfatórios obtidos, foi decidido interromper os testes e investigar um caminho alternativo, que levasse ao macrociclo sem este substituinte.

4.3.2. Modificações na terceira proposta sintética

A modificação sugerida nesta rota sintética é com relação ao dienófilo da segunda reação de Diels-Alder, este, não possuindo o grupo fenil-maleimida, pode conduzir diretamente ao macrociclo desejado. A alteração proposta é mostrada no esquema abaixo.

Esquema 66

O dienófilo, maleato de dimetila (148), foi preparado pelo tratamento do anidrido maleico (52) com metanol e ácido sulfúrico concentrado durante 5 horas a refuxo (79% de rendimento).

Esquema 67

Na reação de Diels-Alder, o dieno e o dienófilo solubilizados em tolueno foram refluxados por 2 dias, porém o resultado obtido foi recuperação do material de partida, juntamente com uma mistura complexa (espectro de RMN de ¹H - 400 MHz).

Esquema 68

Após várias tentativas desta cicloadição, foi decidido testar outro dienófilo, um mais reativo, que levasse efetivamente ao aduto de Diels-Alder. Sendo assim, foi testado o acetilenodicarboxilato de dimetila (**80**), o mesmo dienófilo utilizado na primeira reação de Diels-Alder desta rota sintética. A etapa final, por sua vez, consiste na reação de ozonólise seletiva da dupla ligação mais nucleofílica⁷² (esquema 69).

Esquema 69

O dieno **136** e o dienófilo **80** (2 equivalentes) foram refluxados em tolueno durante 1 hora. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel, fornecendo o aduto **151** com 60% de rendimento, calculado a partir do mesilato **135**.

Esquema 70

CH₂OMs
$$t$$
-BuOK Δ t -BuOK

A reação subseqüente, ozonólise seletiva da dupla ligação não conjugada, foi conduzida da seguinte forma: o aduto **151** solubilizado em acetato de etila foi tratado com ozônio por 1 hora a -78°C, após este período, foi adicionado (CH₃)₂S e a mistura reacional foi agitada por mais 4 horas, permitindo a elevação da temperatura, lentamente, até à temperatura ambiente. O macrociclo **152**, com elevada pureza, foi obtido com 90% de rendimento. Este produto é cristalino, mas é instável e deve ser guardado sempre em solução.

Esquema 71

Nesta rota sintética para síntese do núcleo estrutural dos furanoeliangolidos, o macrociclo **152** foi preparado em sete etapas, envolvendo duas reações de Diels-Alder, com rendimento total de 42,1%.

4.4. Sugestões para estudos futuros

Como sugestão para estudos posteriores, seria interessante, a exploração da última rota sintética descrita, utilizando intermediários com as posições 2 e 3 ativadas, assim como aparece nos furanoeliangolidos. Estes poderão fornecer macrociclos mais semelhantes ao produto natural.

No esquema 72 e 73, algumas sugestões são mostradas.

Esquema 72

Esquema 73

Conclusão 71

5. Conclusão

Conclusão 72

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, três propostas sintéticas foram desenvolvidas, cada uma com sua singular importância no todo do trabalho.

A proposta sintética inicial forneceu vários resultados interessantes, entre eles, pôde-se destacar a alta regiosseletividade na reação de Diels-Alder realizada, entre o 2-metil-furano (75) e o 3-bromopropiolato de metila (90). Todavia, as reações de anelação, nas condições reacionais testadas, não resultaram no sistema policíclico desejado, e sim na formação de mistura complexa de subprodutos. Desta forma, concluiu-se que reações de anelação em compostos deste tipo são difíceis de ocorrer. À vista disto, a rota sintética foi interrompida e a investigação de uma nova rota foi iniciada.

No segundo plano sintético, ainda persistindo na construção do novo ciclo por anelação, a inserção dos três carbonos, necessários para formação de mais um anel de seis membros, foi realizada mediante transformações na parte "superior" da molécula (éster metílico) até então conservada. Novamente, no entanto, as dificuldades para obter os intermediários necessários, desencorajaram o prosseguimento do trabalho. Neste processo, porém, foi estabelecida uma condição favorável para a hidrólise do cetal **115**.

Finalmente foram conseguidos bons resultados com a terceira rota, que consistiu basicamente em duas reações de Diels-Alder para a formação do sistema policíclico e uma reação de ozonólise para a ruptura da ligação central do sistema policíclico, fornecendo assim o núcleo estrutural dos

Conclusão 73

furanoeliangolidos. Desta forma, os macrociclos **142** e **152** foram preparados em sete etapas, envolvendo duas reações de Diels-Alder, com rendimento total de 36,3% e 42,1%, respectivamente.

Ademais, o desenvolvimento desta rota abriu caminho para estudos futuros utilizando intermediários mais funcionalizados, que poderão originar macrociclos mais semelhantes ao goiazensolido (42).

De maneira geral, os resultados obtidos neste trabalho, tanto os positivos quanto os negativos, tiveram sua particular contribuição para a formação desta pesquisadora. A cada desafio encontrado muitos conhecimentos foram adquiridos!

6. Parte Experimental

6.1. Introdução

 Todas as substâncias dotadas de quiralidade foram sintetizadas na forma racêmica.

- Nesta seção, os 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 ¹H, 400 ou 500 MHz) foram obtidos em um espectrômetro Bruker DRX-400 ou Bruker DRX-500. Os deslocamentos químicos (δ) 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, dd = duplo dubleto, ddd = duplo duplo dubleto, dddd = duplo duplo duplo dubleto, ddd = duplo duplo tripleto, dtd = duplo triplo dubleto, dddt = duplo duplo duplo tripleto, m = multipleto), 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 ¹³C, 100 ou 125 MHz) foram obtidos em um espectrômetro Bruker DRX-400 ou Bruker DRX-500 e foram traçados de acordo com a conveniência, utilizando-se as seguintes técnicas:
 ¹³C {¹H} Carbono Totalmente Desacoplado de Hidrogênio;
 DEPT -135- Distortionless Enhancement by Polarization Transfer.
- Os espectros de NOE DIFF foram realizados nos espectrômetros Bruker DPX-300 ou Bruker DRX-500.

- Os espectros de RMN-2D foram obtidos em um espectrômetro Bruker DRX-400 ou Bruker DRX-500.
- Os espectros de absorção no infravermelho (IV) foram registrados em um espectrofotômetro Perkin-Elmer modelo 1600-FT, em celas de KBr para líquidos (filme) ou em pastilhas de KBr para sólidos.
- Os espectros de massa de alta resolução foram obtidos em um equipamento Electron Spray ESI-Q-TOF Micromass, no modo positivo.
- Para destilação horizontal empregou-se um aparelho de destilação horizontal Kugelrohrofen Büchi modelo GKR-50. As temperaturas registradas referem-se à temperatura do forno.
- Para concentrar as soluções orgânicas foram utilizados evaporadores rotatórios do tipo Buchler e Büchi, operando sob pressão reduzida de aproximadamente 30 mmHg.
- As análises por cromatografia em camada delgada (CCD) 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.⁷³

6.2. Procedimento Experimental

Índice das Reações Descritas

6.2.1.

6.2.2.

CO₂Me NBS/acetona
$$\square$$
 NBS/acetona \square NBS/a

6.2.3.

6.2.4.

$$CO_2Me$$
 CO_2Me
 C

6.2.5.

6.2.6.

6.2.7.

6.2.8.

6.2.9.

6.2.10.

6.2.11.

6.2.12.

6.2.13.

6.2.14.

6.2.15.

OMe OMe
$$H_2$$
, Pd/C OMe OMe OMe OMe OMe OMe OMe

6.2.16.

6.2.17.

6.2.18.

6.2.19.

6.2.20.

6.2.21.

6.2.22.

6.2.23.

6.2.24.

$$CH_2OMs$$
 CH_2OMs
 CH_2

6.2.25.

6.2.26.

6.2.27.

6.2.28.

6.2.29.

Procedimento

6.2.1. Propiolato de metila (100)

$$\begin{array}{c|c} CO_2H & CO_2Me \\ \hline \parallel & & H_2SO_4 & H \\ & & t.a. \\ \hline 99 & 65\% & 100 \\ \end{array}$$

Procedimento: A uma solução de ácido propiólico 99 (4,0 g, 57,1 mmol) em metanol (8,5 mL), resfriada a 0°C, foi adicionado ácido sulfúrico concentrado (1,20 g, 0,670 mL) gota a gota. A mistura permaneceu sob agitação durante 48 horas à temperatura ambiente e, em seguida, a mesma foi adicionada a um banho de água (10 mL) e gelo. O produto foi extraído com éter etílico e a fase etérea obtida foi lavada com carbonato de sódio a 10% para a remoção do ácido propiólico e secada com cloreto de cálcio. O solvente foi destilado através de coluna de fracionamento e o resíduo obtido destilado em *short-path* a 92,5-95°C. Rendimento: 65%.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 3,81 (s, 3H); 2,92 (s, 1H).

RMN ¹³**C** (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm): 53,0 (CH₃); 74,4 (CH); 74,9 (C); 153,2 (C=O).

6.2.2. 3-Bromopropiolato de metila (90)

$$\begin{array}{c|c} CO_2Me & CO_2Me \\ \hline & NBS/acetona \\ \hline & AgNO_3 cat. \\ \hline & Br \\ \\ \hline \\ 100 & 86\% & \mathbf{90} \\ \end{array}$$

Procedimento: ⁵⁶ A uma solução de propiolato de metila **100** (2,0 g, 23,8 mmol) em acetona (75 mL) à temperatura ambiente, foi adicionado nitrato de prata (0,40 g, 2,35 mmol), seguido de NBS (4,9 g, 27,5 mmol) de uma só vez. A mistura reacional continuou sob agitação por 1 hora, após este período, a acetona foi cuidadosamente evaporada em rota-evaporador com banho de água a 15-20°C. O resíduo resultante foi lavado com pentano e filtrado. O solvente foi removido em rota-evaporador com banho de água a temperatura de 15-20°C. O resíduo, um óleo amarelo, foi destilado em aparelho para destilação horizontal sob pressão reduzida (25°C/2 mmHg), obtendo-se um óleo incolor. **Rendimento:** 86%. **Produto altamente lacrimogêneo!**

RMN 1 H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 3,79 (s, 3 H).

RMN ¹³**C** (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm): 53,0 (C); 53,1 (CH₃); 72,5 (C); 152,9 (C=O).

6.2.3. (\pm)-(1R,4S)-3-Bromo-1-metil-7-oxabiciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno-2-carboxilato de metila (91a) e (\pm)-(1S,4R)-3-bromo-4-metil-7-oxabiciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno-2-carboxilato de metila (91b)

<u>Procedimento</u>: ⁵⁸ Uma mistura de 2-metil-furano (**75**, 0,986 g, 12,02 mmol) e 3-bromopropiolato de metila (**90**, 1,96 g, 12,02 mmol) em benzeno seco (4 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 12 horas. Após este período, outra porção de 2-metil-furano **75** (0,493 g, 6,01 mmol) foi adicionada e a mistura resultante foi então aquecida a refluxo por 12 horas. O solvente foi removido sob vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel, utilizando-se como eluente hexano/acetato de etila (9:1). **Rendimento:** 50% de **91a** (óleo amarelo claro) e 3% de **91b** (óleo amarelo claro).

Composto 91a:

RMN ¹**H** (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 1,82 (s, 3H); 3,72 (s, 3H); 5,14 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 6,92 (d, 1H, J = 5,3 Hz); 7,07 (dd, 1H, $J_1 = 5,3$ Hz; $J_2 = 1,8$ Hz).

RMN ¹³**C** (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm): 16,8 (CH₃); 52,0 (CH₃); 88,4 (CH); 94,4 (C); 142,5 (CH); 144,8 (C); 147,4 (CH); 150,3 (C); 163,9 (C=O).

IV (KBr) v_{max} : 2933; 1722; 1607; 1442; 1306; 1260; 1099 cm⁻¹.

Composto 91b:

RMN ¹**H** (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 1,74 (s, 3H); 3,79 (s, 3H); 5,62 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 6,90 (d, 1H, J = 5,3 Hz); 7,20 (dd, 1H, J₁ = 5,3 Hz; J₂ = 2,0 Hz).

RMN ¹³**C** (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm): 15,6 (CH₃); 51,8 (CH₃); 83,7 (CH); 95,1 (C); 144,1 (C); 144,5 (CH); 145,2 (CH); 153,2 (C); 162,9 (C=O).

6.2.4. (±)-(1R,4S)-3-[1-(Metoxicarbonil)-2-oxopropil]-1-metil-7-oxabiciclo-[2.2.1]hepta-2,5-dieno-2-carboxilato de metila (93)

$$CO_2Me$$
 CO_2Me
 C

Procedimento:

Preparação do enolato do acetoacetato de metila:

A uma solução de t-BuOK (67,3 mg, 0,6 mmol) em THF anidro (0,5 mL), resfriada com banho de gelo e água, foi adicionado acetoacetato de metila (\sim 0,065 mL, \sim 69,7 mg, \sim 0,6 mmols) gota a gota, sob atmosfera de N₂. A mistura resultante foi agitada por 3 minutos (solução amarela clara).

Reação de adição do enolato ao aduto 91a:

Em seguida, a solução do enolato preparada anteriormente foi adicionada lentamente em uma solução do composto **91a** (121,7 mg, 0,5 mmol) em THF anidro (1,2 mL), resfriada com banho de gelo e água. A mistura resultante foi agitada por 3 horas, sem renovação do banho de gelo e água. Após este período, adicionou-se solução aquosa saturada de NH₄Cl e o produto foi extraído com acetato de etila. A fase orgânica foi secada com MgSO₄ anidro e o solvente removido sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel, utilizando-se como eluente hexano/acetato de etila (8:2), obtendo-se um óleo amarelo claro constituído pela mistura dos dois diastereoisômeros. **Ponto de Fusão:** 60-63°C. **Rendimento**: 86%.

RMN ¹**H** (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 1,68 (s, 3H); 1,70 (s, 3H); 2,20 (s, 3H); 2,29 (s, 3H); 3,56 (s, 3H); 3,57 (s, 3H); 3,64 (s, 1H); 3,67 (s, 3H); 3,69 (s, 1H); 3,79 (s, 3H); 5,44 (d, 1H, J = 1,8 Hz); 5,60 (d, 1H, J = 1,8 Hz); 6,09 (d, 1H, J = 5,6 Hz); 6,11 (d, 1H, J = 5,6 Hz); 6,47 (dd, 1H, J₁ = 5,6 Hz; J₂ = 1,8 Hz); 6,49 (dd, 1H, J₁ = 5,6 Hz; J₂ = 1,8 Hz).

RMN ¹³**C** (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm): 17,6 (2x CH₃); 29,6 (CH₃); 29,8 (CH₃); 51,9 (CH₃); 52,0 (CH₃); 52,2 (CH₃); 55,1 (CH); 55,6 (CH); 82,3 (CH); 82,7 (CH); 87,9 (C); 87,9 (C); 127,7 (C); 128,7 (C); 133,6 (CH); 134,3 (CH); 138,4 (CH); 138,5 (CH); 158,6 (C); 159,4 (C); 165,7 (C=O); 169,4 (C=O); 169,4 (C=O); 197,9 (C=O); 198,7 (C=O).

IV (KBr) v_{max} : 2954; 1739; 1693;1436; 1329; 1169; 1090 cm⁻¹.

6.2.5. (±)-(1R,2R,3R,4S)-3-[1-(Metoxicarbonil)-2-oxopropil]-1-metil-7-oxabiciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxilato de metila (94)

Procedimento: ⁵⁹ A uma solução da mistura diastereoisomérica de **93** (560 mg, 2,0 mmol) em ácido acético glacial (4 mL) foi adicionado zinco em pó (400 mg) e a mistura resultante foi colocada para reagir em um aparelho de ultra-som por 2 horas. A mistura foi então filtrada e o resíduo sólido foi lavado com CH₂Cl₂. O filtrado foi lavado com solução aquosa saturada de NaCl e a fase aquosa foi extraída com CH₂Cl₂. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água, solução aquosa saturada de NaHCO₃ e água novamente e, secadas com MgSO₄ anidro. O solvente foi removido sob vácuo e o resíduo purificado por cromatografia de coluna de sílica gel, utilizando-se como eluente hexano/acetato de etila (7:3). Sólido branco. **Ponto de Fusão:** 101-103°C. **Rendimento**: 40%.

RMN ¹**H** (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 1,56 (s, 3H); 2,20 (s, 3H); 2,96 (d, 1H, J = 9,1 Hz); 3,29 (ddd, 1H, $J_1 = 12,3$ Hz; $J_2 = 9,1$ Hz; $J_3 = 4,2$ Hz); 3,51 (d, 1H, J = 12,3 Hz); 3,53 (s, 3H); 3,61 (s, 3H); 4,77 (dd, 1H, $J_1 = 4,2$ Hz; $J_2 = 1,5$ Hz); 6,19 (d, 1H, J = 5,8 Hz); 6,27 (dd, 1H, $J_1 = 5,8$ Hz; $J_2 = 1,5$ Hz).

RMN ¹³**C** (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm): 18,2 (CH₃); 29,7 (CH₃); 45,0 (CH); 50,9 (CH); 51,7 (CH₃); 52,5 (CH₃); 59,8 (CH); 80,0 (CH); 88,3 (C); 134,2 (CH); 139,1 (CH); 169,0 (C=O); 172,1 (C=O); 202,4 (C=O).

IV (KBr) v_{max} : 2955; 1744; 1714; 1437; 1362; 1201; 1061 cm⁻¹.

6.2.6. (±)-2-[(1S,4R)-3-(Metoxicarbonil)-4-metil-7-oxabiciclo[2.2.1]hepta-2,5-dien-2-ila]-3-oxopentanodioato de dimetila (103)

$$\begin{array}{c} O \\ O \\ O \\ CO_2Me \end{array}$$

$$\begin{array}{c} O \\ O \\ CO_2Me \end{array}$$

$$\begin{array}{c} O \\ O \\ CO_2Me \end{array}$$

$$\begin{array}{c} O \\ CO_2Me \end{array}$$

$$\begin{array}{c} O \\ CO_2Me \end{array}$$

$$\begin{array}{c} O \\ O \\ CO_2Me \end{array}$$

$$\begin{array}{c} O \\ O \\ O \\ O \end{array}$$

$$\begin{array}{c} O \\ O \\ O \\ O \end{array}$$

$$\begin{array}{c} O \\ O \\ O \\ O \end{array}$$

$$\begin{array}{c} O \\ O \\ O \\ O \end{array}$$

$$\begin{array}{c} O \\ O \\ O \\ O \end{array}$$

$$\begin{array}{c} O \\ O \\ O \\ O \end{array}$$

$$\begin{array}{c} O \\ O \\ O \\ O \end{array}$$

$$\begin{array}{c} O \\ O \\ O \\ O \end{array}$$

$$\begin{array}{c} O \\ O \\ O \\ O \end{array}$$

$$\begin{array}{c} O \\ O \\ O \\ O \end{array}$$

$$\begin{array}{c} O \\ O \\ O \\ O \end{array}$$

$$\begin{array}{c} O \\ O \\ O \\ O \end{array}$$

$$\begin{array}{c} O \\ O \\ O \\ O \end{array}$$

$$\begin{array}{c} O \\ O \\ O \\ O \end{array}$$

$$\begin{array}{c} O \\ O \\ O \\ O \end{array}$$

$$\begin{array}{c} O \\ O \\ O \\ O \end{array}$$

$$\begin{array}{c} O \\ O \\ O \\ O \end{array}$$

$$\begin{array}{c} O \\ O \\ O \\ O \end{array}$$

$$\begin{array}{c} O \\ O \\ O \\ O \end{array}$$

Procedimento:

Preparação do enolato do 3-oxoglutarato de dimetila:

A uma solução de t-BuOK (549 mg, 4,9 mmol) em THF anidro (4 mL), resfriada com banho de gelo e água, foi adicionado 3-oxoglutarato de dimetila (~0,27 mL, ~314 mg, ~1,8 mmols) gota a gota, sob atmosfera de N₂. A mistura resultante foi agitada por 10 minutos (solução viscosa, formação de precipitado).

Reação de adição do enolato ao aduto 91a:

À solução do enolato, resfriada com banho de gelo e água, foi adicionada, lentamente, uma solução do composto **91a** (400 mg, 1,63 mmol) em THF anidro (3 mL). A mistura resultante foi agitada por 4 horas, sem renovação do banho de gelo e água. Após este período, adicionou-se solução aquosa saturada de NH₄Cl e o produto foi extraído com acetato de etila. A fase orgânica obtida foi secada com MgSO₄ anidro e o solvente removido sob vácuo. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, utilizando-se como eluente hexano/acetato de etila (8:2), obtendo-se um óleo viscoso amarelo claro constituído pela mistura dos dois diastereoisômeros. **Rendimento**: 32%.

RMN ¹**H** (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 1,70 (s, 3H); 1,71 (s, 3H); 3,57 (s, 3H); 3,58 (s, 3H); 3,64 – 3,80 (m, 2x 1H; 2x 2H; 2x 3H); 5,50 (d, 1H, J = 2,0 Hz); 5,68 (d, 1H, J = 2,0 Hz); 6,12 (d, 1H, J = 5,6 Hz); 6,14 (d, 1H, J = 5,6 Hz); 6,47 (dd, 1H, J₁ = 5,6 Hz; J₂ = 2,0 Hz); 6,50 (dd, 1H, J₁ = 5,6 Hz; J₂ = 2,0 Hz).

RMN ¹³**C** (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm): 17,6 (2x CH₃); 48,1 (CH₂); 48,3 (CH₂); 52,0 (CH₃); 52,2 (CH₃); 52,2 (CH₃); 52,4 (CH₃); 52,4 (CH₃); 55,6 (CH); 56,1 (CH); 82,5 (CH); 83,0 (CH); 87,9 (C); 88,0 (C); 126,2 (C); 127,2 (C); 133,3 (CH); 134,2 (CH); 138,8 (CH); 139,0 (CH); 161,8 (C); 162,8 (C); 165,2 (C=O); 165,3 (C=O); 167,3 (C=O); 167,6 (C=O); 169,2 (C=O); 169,4 (C=O); 192,7 (C=O); 192,9 (C=O).

IV (KBr) v_{max} : 2954; 1738; 1635; 1438; 1327; 1269; 1167, 1092 cm⁻¹.

6.2.7. (±)-2-[(1S,4R)-3-(Metoxicarbonil)-4-metil-7-oxabiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-ila]-3-oxopentanodioato de dimetila (104)

$$CO_2Me$$
 CO_2Me C

Procedimento: ⁵⁹ A uma solução da mistura diastereoisomérica de **103** (186 mg, 0,55 mmol) em ácido acético glacial (1,7 mL) foi adicionado zinco em pó (170 mg) e a mistura resultante foi colocada para reagir em um aparelho de ultra-som por 2 horas. A mistura foi então filtrada e o resíduo sólido foi lavado com CH₂Cl₂. O filtrado foi lavado com solução aquosa saturada de NaCl e a fase aquosa foi extraída com CH₂Cl₂. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água, solução aquosa saturada de NaHCO₃ e água novamente e, secadas com MgSO₄ anidro. O solvente foi removido sob vácuo e o resíduo purificado por cromatografia de coluna de sílica gel, utilizando-se como eluente hexano/acetato de etila (7:3), obtendo-se um óleo incolor constituído pela mistura de quatro diastereoisômeros de **104**. **Rendimento**: 30%.

RMN ¹**H** (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 1,57 (s, 3H); 1,57 (s, 3H); 1,57 (s, 3H); 2,93 (d, 1H, J = 9,1 Hz); 2,96 (d, 1H, J = 9,1 Hz); 3,00 (d, 1H, J = 9,1 Hz); 3,28 (m, 3x 1H); 3,50 (s, 3H); 3,51 (s, 3H); 3,52 (s, 3H); 3,53-3,79 (m, 3x 1H; 3x 2H; 6x 3H); 4,71 (dd, 1H, J_1 = 4,1 Hz; J_2 = 1,5 Hz); 4,79 (dd, 1H, J_1 = 4,1 Hz; J_2 = 1,5 Hz); 4,83 (dd, 1H, J_1 = 4,1 Hz; J_2 = 1,5 Hz); 6,09 (d, 1H, J = 5,8 Hz); 6,13 (d, 1H, J = 5,8 Hz); 6,16 (d, 1H, J = 5,8 Hz); 6,32 (dd, 1H, J_1 = 5,8 Hz; J_2 = 1,5 Hz); 6,37 (dd, 1H, J_1 = 5,8 Hz; J_2 = 1,5 Hz).

RMN ¹³**C** (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm): 18,2 (CH₃); 18,3 (CH₃); 44,5 (CH); 44,7 (CH); 47,9 (CH₂); 48,5 (CH₂); 50,1 (CH); 51,0 (CH); 51,7 (CH₃); 51,8 (CH₃); 52,2 (CH₃); 52,5 (CH₃); 52,7 (CH₃); 52,9 (CH₃); 58,9 (CH); 59,5 (CH); 80,0 (CH); 80,5 (CH); 88,3 (C); 88,5 (C); 134,7 (CH); 135,2 (CH); 138,3 (CH); 138,7

(CH); 166,8 (C=O); 167,0 (C=O); 168,2 (C=O); 168,5 (C=O); 172,3 (C=O); 172,5 (C=O); 196,8 (C=O); 196,9 (C=O).

IV (KBr) ν_{max} : 2957; 1739; 1436; 1363; 1215; 1082 cm⁻¹.

6.2.8. (±)-(1R,4S)-3-(1-Acetil-2-oxopropil)-1-metil-7-oxabiciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno-2-carboxilato de metila (107)

$$\begin{array}{c} O & O \\ O & O \\$$

Procedimento:

Preparação do enolato da pentano-2,4-diona:

A uma solução de t-BuOK (270 mg, 2,4 mmol) em THF anidro (2,7 mL), resfriada com banho de gelo e água, foi adicionado pentano-2,4-diona (**106**, ~0,250 mL, ~244 mg, ~2,44 mmols) gota a gota, sob atmosfera de N₂. A mistura resultante foi agitada por 15 minutos (solução muito viscosa).

Reação de adição do enolato ao aduto 91a:

À solução do enolato, resfriada com banho de água e gelo, foi adicionada, lentamente, uma solução do composto **91a** (400 mg, 1,63 mmol) em THF anidro (4 mL). A mistura resultante foi agitada por 24 horas, sem renovação do banho de gelo e água. Após este período, adicionou-se solução aquosa saturada de NH₄Cl e o produto foi extraído com acetato de etila. A fase orgânica foi secada com MgSO₄ anidro e o solvente removido sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel, utilizando-se como eluente hexano/acetato de etila (8:2). Sólido amarelo claro. **Ponto de Fusão**: 77-79°C. **Rendimento**: 43%.

RMN ¹**H** (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 1,70 (s, 3H); 2,19 (s, 3H); 2,29 (s, 3H); 3,58 (s, 3H); 3,62 (s, 1H); 5,33 (d, 1H, J = 2,0 Hz); 6,11 (d, 1H, J = 5,6 Hz); 6,48 (dd, 1H, J₁ = 5,6 Hz; J₂ = 2,0 Hz).

RMN ¹³**C** (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm): 17,7 (CH₃); 30,0 (CH₃); 30,4 (CH₃); 52,1 (CH₃); 54,2 (CH); 82,0 (CH); 87,9 (C); 134,1 (CH); 137,3 (C); 138,3 (CH); 153,5 (C); 169,4 (C=O); 198,7 (C=O); 199,3 (C=O).

IV (KBr) v_{max} : 2953; 1734; 1675; 1436; 1198; 1087 cm⁻¹.

6.2.9. (±)-(1R,2R,3S,4S)-3-(1-Acetil-2-oxopropil)-1-metil-7-oxabiciclo[2.2.1]-hept-5-eno-2-carboxilato de metila (108)

Procedimento: ⁵⁹ A uma solução do composto **107** (113 mg, 0,422 mmol) em ácido acético glacial (1,4 mL) foi adicionado zinco em pó (140 mg) e a mistura resultante foi colocada para reagir em um aparelho de ultra-som por 20 minutos. A mistura foi então filtrada e o resíduo sólido foi lavado com CH₂Cl₂. O filtrado foi lavado com solução aquosa saturada de NaCl e a fase aquosa foi extraída com CH₂Cl₂. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água, solução aquosa saturada de NaHCO₃ e água novamente e, secadas com MgSO₄ anidro. O solvente foi removido sob vácuo e o resíduo purificado por cromatografia de coluna de sílica gel, utilizando-se como eluente hexano/acetato de etila (7:3), obtendo-se um óleo incolor. **Rendimento**: 37%.

RMN ¹**H** (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 1,57 (s, 3H); 2,06 (s, 3H); 2,14 (s, 3H); 2,94 (d, 1H, J = 9,1 Hz); 3,35 (ddd, 1H, J₁ = 12,4 Hz; J₂ = 9,1 Hz; J₃ = 4,0 Hz); 3,49 (s, 3H); 3,67 (d, 1H, J = 12,4 Hz); 4,66 (dd, 1H, J₁ = 4,3 Hz; J₂ = 1,8 Hz); 6,18 (d, 1H, J = 5,8 Hz); 6,31 (dd, 1H, J₁ = 5,8 Hz; J₂ = 1,8 Hz).

RMN ¹³**C** (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm): 18,3 (CH₃); 28,7 (CH₃); 29,2 (CH₃); 45,2 (CH); 50,5 (CH₃); 51,6 (CH); 70,2 (CH); 79,9 (CH); 88,3 (C); 134,4 (CH); 138,9 (CH); 172,2 (C=O); 202,7 (C=O); 203,3 (C=O).

IV (KBr) v_{max} : 2954; 1730; 1616;1437; 1363; 1198 cm⁻¹.

6.2.10. (±)-(1R,2R,3S,4S)-1-Metil-3-(2-oxopropil)-7-oxabiciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxilato de metila (109)

Procedimento: A uma solução do composto **108** (42,0 mg, 0,158 mmol) em 1 mL de MeOH, a 0°C e sob atmosfera de N₂, foi adicionada 0,066 mL de MeONa 2,7 mol/L (previamente preparado). A mistura reacional foi agitada por 3 horas, permitindo a elevação da temperatura até à temperatura ambiente. Após este período, adicionou-se água ao meio reacional e o produto foi extraído com acetato de etila. A fase orgânica foi secada com MgSO₄, o solvente removido sob vácuo e o resíduo obtido purificado por cromatografia de coluna em sílica gel, utilizando-se como eluente hexano/acetato de etila (7:3), obtendo-se um óleo amarelo. **Rendimento**: 69%.

RMN ¹**H** (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 1,55 (s, 3H); 2,01 (s, 3H); 2,13 (dd, 1H; J_1 = 18,2 Hz; J_2 = 7,8 Hz); 2,48 (dd, 1H, J_1 = 18,2 Hz; J_2 = 7,8 Hz); 2,86 (d, 1H, J = 9,8 Hz); 3,05 (dddd, 1H, J_1 = 9,8 Hz; J_2 = 7,8 Hz; J_3 = 7,8 Hz; J_4 = 4,5 Hz); 3,55 (s, 3H); 4,88 (d, 1H, J = 4,5 Hz); 6,27 (d, 2H, J = 1,0 Hz).

RMN ¹³**C** (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm): 18,3 (CH₃); 30,0 (CH₃); 41,2 (CH); 43,2 (CH₂); 51,5 (CH₃); 51,7 (CH); 80,9 (CH); 87,7 (C); 134,5 (CH); 139,1 (CH); 172,4 (C=O); 207,2 (C=O).

IV (KBr) v_{max} : 2985; 1739; 1373; 1244; 1048 cm⁻¹.

6.2.11. (±)-(1R,2S,4S)-3,3-Dimetoxi-1-metil-7-oxabiciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxilato de metila (115)

Procedimento: 58 Uma solução do composto 91a (1,01 g, 4,12 mmol) em metanol (6 mL) foi adicionada gota a gota a uma solução de metóxido de sódio em metanol 1 mol/L (20 mL), resfriada a 4°C. A mistura reacional foi agitada por 2 horas, deixando-se elevar a temperatura lentamente até à temperatura ambiente. Novamente, a mistura foi resfriada a 4°C e então tratada com solução aquosa de HCl (1:1) até pH 5. O metanol foi removido com vácuo e o produto foi extraído com éter etílico. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa saturada de NaCl e secadas com MgSO₄ anidro. O solvente foi removido sob vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel, utilizando-se como eluente hexano/acetato de etila (7:3). Sólido amarelo. Ponto de Fusão: 60-62°C. Rendimento: 87%.

RMN ¹**H** (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 1,53 (s, 3H); 2,90 (s, 1H); 3,13 (s, 3H); 3,39 (s, 3H); 3,62 (s, 3H); 4,65 (d, 1H, J = 1,8 Hz); 6,35 (dd, 1H, J₁ = 5,8 Hz; J₂ = 1,8 Hz); 6,60 (d, 1H, J = 5,8 Hz).

RMN ¹³**C** (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm): 18,2 (CH₃); 50,7 (CH₃); 51,0 (CH₃); 51,7 (CH₃); 59,0 (CH); 84,0 (CH); 87,6 (C); 113,0 (C); 131,2 (CH); 140,8 (CH); 169,7 (C=O).

IV (KBr) v_{max} : 2953; 2837; 1738; 1436; 1316; 1142; 1060 cm⁻¹.

6.2.12. Ácido (±)-(1R,2S,4S)-3,3-dimetoxi-1-metil-7-oxabiciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico (122)

Procedimento: Ao composto 115 (102,1 mg, 0,448 mmol) foi adicionada uma solução aquosa de NaOH 5% (2,6 mL). A mistura foi resfriada com banho de água e gelo e agitada por 4,5 horas ou até completa dissolução de 115. Após este período, a mistura reagente foi diluída com água (8,5 mL) e lavada com éter de petróleo (8,5 mL). A fase aquosa foi resfriada a 4°C, tratada com solução aquosa de HCl (1:1) até pH 2 e, então o produto foi extraído com clorofórmio. A fase orgânica foi secada com MgSO₄ anidro e o solvente removido sob vácuo. Sólido branco. Ponto de Fusão: 176-178°C. Rendimento: 87%.

RMN ¹**H** (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 1,65 (s, 3H); 2,96 (s, 1H); 3,27 (s, 3H); 3,44 (s, 3H); 4,74 (d, 1H, J = 1,8 Hz); 6,45 (dd, 1H, J₁ = 5,8 Hz; J₂ = 1,8 Hz); 6,57 (d, 1H, J = 5,8 Hz).

RMN ¹³**C** (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm): 18,4 (CH₃); 51,0 (CH₃); 51,3 (CH₃); 58,4 (CH); 84,0 (CH); 88,2 (C); 112,9 (C); 132,1 (CH); 140,7 (CH); 172,8 (C=O).

IV (KBr) v_{max} : 2937; 2825; 1700; 1559; 1278; 1143; 1054 cm⁻¹.

6.2.13. (\pm)-(1R,2S,3S,6R,7S)-2-lodo-9,9-dimetoxi-7-metil-4,8-dioxatriciclo-[4.2.1.0^{3,7}]nonan-5-ona (123)

Procedimento: 62 A uma solução do ácido **122** (26,7 mg, 0,125 mmol) em THF (0,75 mL) foi adicionada uma solução aquosa de NaHCO₃ 0,5 mol/L (0,75 mL) e uma solução de I_2 (63,5 mg, 0,25 mmol)/KI (124,5 mg, 0,75 mmol) em H_2O (0,5 mL) (primeiro dissolve-se o KI em H_2O e depois adiciona-se o I_2). A mistura reacional foi protegida da luz e agitada por 20 horas à temperatura ambiente. A mistura foi extraída com éter etílico, a fase orgânica foi lavada com solução de $Na_2S_2O_5$ e solução saturada de $NaHCO_3$, secada com $MgSO_4$ e o solvente foi removido sob vácuo. Sólido branco. **Ponto de Fusão**: 199-201 $^{\circ}C$.

Rendimento: 49%.

RMN ¹**H** (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 1,65 (s, 3H); 2,56 (s, 1H); 3,25 (s, 3H); 3,29 (s, 3H); 4,22 (s, 1H); 4,52 (s, 1H); 4,72 (s, 1H).

RMN ¹³**C** (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm): 17,1 (CH₃); 21,8 (CH); 49,7 (CH₃); 51,7 (CH₃); 53,8 (CH); 87,5 (CH); 91,6 (CH); 91,9 (C); 109,5 (C); 171,0 (C=O).

IV (KBr) v_{max} : 2958; 2835; 1798; 1302; 1248; 1124; 1021 cm⁻¹.

8.2.14. (±)-(1R,2S,4S)-1-Metil-3-oxo-7-oxabiciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxilato de metila (124)

Procedimento: A uma solução do composto **115** (103 mg; 0,454 mmol) em metanol (1,5 mL), à temperatura ambiente, foi adicionado HCl concentrado gota a gota (1,0 mL). A mistura reacional foi agitada por 7 horas e, em seguida, tratada com água (1 mL) e o metanol foi evaporado. O resíduo foi extraído com éter etílico. A fase orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de NaHCO₃, secada com MgSO₄ e o solvente foi removido sob vácuo, fornecendo um óleo incolor. **Rendimento:** 82%.

RMN ¹**H** (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 1,74 (s, 3H); 3,15 (s, 1H); 3,74 (s, 3H); 4,76 (d, 1H, J = 2,0 Hz); 6,40 (dd, 1H, J₁ = 5,6 Hz; J₂ = 2,0 Hz); 6,75 (d, 1H, J = 5,6 Hz).

RMN ¹³**C** (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm): 18,4 (CH₃); 52,6 (CH₃); 55,1 (CH); 83,5 (CH); 87,9 (C); 129,4 (CH); 144,3 (CH); 167,8 (C=O); 199,4 (C=O).

IV (KBr) v_{max} : 2956; 2840; 1732; 1436; 1303; 1205; 1023 cm⁻¹.

8.2.15. (±)-(1R,2S,4S)-3,3-Dimetoxi-1-metil-7-oxabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de metila (125)

Procedimento: Uma solução do composto **115** (161 mg, 0,707 mmol) em metanol (1 mL) foi colocada em um reator. Em seguida, adicionou-se Pd/C 5% e a mistura resultante foi agitada sob atmosfera de H₂ (6 atm) e temperatura ambiente por 3 horas. A mistura reacional foi filtrada através de sílica gel e o resíduo foi lavado com acetato de etila. A fase orgânica foi secada com MgSO₄ anidro e o solvente removido sob vácuo, obtendo-se um óleo incolor. **Rendimento**: 78%.

RMN ¹**H** (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 1,40 (ddt, 1H, $J_1 = J_2 = 12.5$ Hz; $J_3 = 5.0$ Hz; $J_4 = 2.0$ Hz); 1,48 (s, 3H); 1,77 (ddt, 1H, $J_1 = J_2 = 12.5$ Hz; $J_3 = 5.8$ Hz; $J_4 = 4.5$ Hz); 1,92 (ddd, 1H, $J_1 = 12.5$ Hz; $J_2 = 9.6$ Hz; $J_3 = 5.0$ Hz); 2,80 (d, 1H, J = 2.0 Hz); 2,80 (ddd, 1H, $J_1 = 12.5$ Hz; $J_2 = 9.6$ Hz; $J_3 = 4.5$ Hz); 3,19 (s, 3H); 3,33 (s, 3H); 3,70 (s, 3H); 4,37 (d, 1H, J = 5.8 Hz).

RMN ¹³**C** (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm): 21,3 (CH₃); 24,9 (CH₂); 30,0 (CH₂); 49,1 (CH₃); 51,0 (CH₃); 51,6 (CH₃); 59,8 (CH); 83,1 (CH); 86,7 (C); 109,7 (C); 169,4 (C=O).

IV (KBr) v_{max}: 2951; 2837; 1734; 1213; 1151; 1071 cm⁻¹.

6.2.16. (±)-[(1R,2S,4S)-3,3-Dimetoxi-1-metil-7-oxabiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il]metanol (128)

Procedimento: A uma solução do hidreto (45,6 mg, 1,2 mmol) em THF anidro (1,5 mL), resfriada a 0°C sob atmosfera de N₂, foi adicionado lentamente uma solução do éster **115** (228 mg, 1 mmol) em THF anidro (0,5 mL). A mistura foi agitada por 30 minutos a 0°C e por mais 30 minutos à temperatura ambiente. Após este período, a solução foi resfriada a 0°C e tratada com subseqüentes adições de água (0,05 mL), solução aquosa de NaOH 15% (0,05 mL) e água (0,14 mL). A solução foi agitada e o precipitado branco formado foi diluído com éter etílico e filtrado. A fase orgânica foi secada com MgSO₄ anidro e o solvente removido sob vácuo, obtendo-se um óleo incolor. **Rendimento:** 78%.

RMN ¹**H** (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 1,51 (s, 3H); 2,13 (dd, 1H, J_1 = 8,1 Hz; J_2 = 4,8 Hz); 2,17 (sl, –OH); 3,18 (s, 3H); 3,27 (s, 3H); 3,29 (dd, 1H, J_1 = 11,6 Hz; J_2 = 8,1 Hz); 3,47 (dd, 1H, J_1 = 11,6 Hz; J_2 = 4,8 Hz); 4,59 (d, 1H, J = 1,8 Hz); 6,23 (d, 1H, J = 5,8 Hz); 6,33 (dd, 1H, J_1 = 5,8 Hz; J_2 = 1,8 Hz).

RMN ¹³**C** (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm): 18,2 (CH₃); 49,8 (CH₃); 50,6 (CH₃); 54,4 (CH); 61,6 (CH₂); 83,3 (CH); 87,9 (C); 111,4 (C); 132,7 (CH); 139,8 (CH).

IV (KBr) v_{max} : 3446; 2938; 2835; 1652; 1387; 1143; 1067 cm⁻¹.

6.2.17. (±)-(1R,2S,4S)-3,3-Dimetoxi-1-metil-7-oxabiciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carbaldeído (116)

Procedimento: A uma solução do álcool 128 (198 mg, 1,0 mmol) em diclorometano (3,6 mL), sob atmosfera de N₂, foi adicionada uma solução de DMP (636 mg, 1,5 mmol) em diclorometano (6 mL). A mistura resultante foi agitada por 20 minutos à temperatura ambiente. Após este período, a mistura foi diluída com éter etílico (22,4 mL) e, em seguida, adicionou-se solução saturada de NaHCO₃ (12 mL) contendo Na₂S₂O₃ dissolvido (2,6 g, 10,5 mmol). A mistura resultante foi agitada até dissolver o sólido e as fases foram separadas. A fase aquosa foi extraída com éter etílico e a fase orgânica obtida foi lavada com solução saturada de NaHCO₃, secada com MgSO₄ anidro e o solvente removido sob vácuo. Sólido amarelo. Ponto de Fusão: 57-60°C. Rendimento: 78%.

RMN ¹**H** (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 1,52 (s, 3H); 2,70 (d, 1H, J = 3,8 Hz); 3,14 (s, 3H); 3,32 (s, 3H); 4,69 (d, 1H, J = 1,7 Hz); 6,45 (d, 1H, J = 5,7 Hz); 6,48 (dd, 1H, J₁ = 5,7 Hz; J₂ = 1,7 Hz); 9,12 (d, 1H, J = 3,8 Hz).

RMN ¹³**C** (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm): 18,5 (CH₃); 50,2 (CH₃); 50,9 (CH₃); 64,5 (CH); 83,5 (CH); 87,9 (C); 113,5 (C); 134,1 (CH); 139,0 (CH); 200,7 (C=O).

IV (KBr) v_{max} : 3054; 2916; 2849; 1734; 1512; 1265; 1023 cm⁻¹.

6.2.18. (±)-4-[(1R,2S,4S)-3,3-Dimetoxi-1-metil-7-oxabiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il]-4-hidroxibutan-2-ona (118)

Procedimento:⁶⁷

Preparação da solução de LDA:

Uma solução de di-isopropilamina (36,1 mg, 0,05 mL, 0,35 mmol) em THF (0,5 mL), a 0°C e sob atmosfera de N_2 , foi tratada com n-butil-lítio 1,28 mol/L (0,23 mL, 0,29 mmol). A mistura foi agitada por 15 minutos e, em seguida, foi adicionada hexametilfosforamida (51,5 mg, 0,05 mL, 0,29 mmol) e a agitação prosseguiu por mais 10 minutos. A solução foi resfriada a -78°C com um banho de gelo seco e álcool.

Preparação do enolato da acetona:

À solução de LDA resfriada a -78°C foi adicionada a acetona **117** (~20,6 mg, ~0,026 mL, ~0,35 mmol) e a agitação continuou por mais 15 minutos.

Reação de condensação do enolato ao aldeído 116:

Posteriormente, o aldeído **116** (39,5 mg, 0,20 mmol) foi adicionado à solução do enolado, a mesma foi agitada a -78°C por 1 hora, a 0°C por 3 horas e à temperatura ambiente por mais 1 hora. A mistura foi tratada com solução saturada de NH₄Cl e extraída com éter etílico. A solução orgânica foi lavada com água, solução saturada de cloreto de sódio e secada com MgSO₄ anidro. O solvente foi removido sob vácuo e o resíduo purificado por cromatografia de coluna em sílica gel, utilizando-se como eluente hexano/acetato de etila (8:2).

Rendimento: 26%

RMN ¹**H** (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 1,71 (s, 3H); 2,01 (d, 1H, J = 8,8 Hz); 2,16 (s, 3H); 2,60 (dd, 1H, J_1 = 17,8 Hz; J_2 = 9,1 Hz); 2,93 (dd, 1H, J_1 = 17,8 Hz; J_2 = 2,8 Hz); 3,22 (s, 3H); 3,28 (s, 3H); 3,72 (ddd, 1H, J_1 = 9,1 Hz; J_2 = 8,8 Hz; J_3 = 2,8 Hz); 4,64 (d, 1H, J = 1,8 Hz); 6,37 (dd, 1H, J_1 = 5,6 Hz; J_2 = 1,8 Hz); 6,47 (d, 1H, J = 5,6 Hz).

RMN ¹³**C** (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm): 20,6 (CH₃); 30,7 (CH₃); 49,4 (CH₂); 49,9 (CH₃); 50,7 (CH₃); 55,6 (CH); 67,5 (CH); 82,9 (CH); 89,8 (C); 110,6 (C); 132,2 (CH); 141,1 (CH); 209,9 (C=O).

IV (KBr) v_{max} : 3488; 2938; 2833; 1715; 1384; 1141; 1079 cm⁻¹.

6.2.19. Periodinana de Dess-Martin (DMP) 131

1^a Etapa

Procedimento: Bromato de potássio (3,57 g, 21,4 mmol) foi adicionado por um período de 50 minutos, sob forte agitação a uma mistura do ácido-2-iodobenzóico **129** (4,04 g, 16,3 mmol) e 34,3 mL de ácido sulfúrico (0,73 mol/L). Durante a adição, a temperatura da mistura reacional foi mantida abaixo de 55°C. Em seguida, a temperatura foi elevada a 65°C e agitada por mais 3,5 horas. A mistura reacional foi resfriada a 0°C e filtrada sob vácuo, o sólido foi lavado com 47 mL de H₂O e 25 mL de etanol (2 vezes). O produto foi armazenado em um dessecador contendo sílica por 12 horas. Sólido branco.

2ª Etapa

Procedimento: Ao composto **130** (4,01g, 14,31 mmol) foi adicionado anidrido acético (12,5 mL) e ácido acético (10,6 mL), sob atmosfera de N₂ e a mistura reacional foi aquecida a 85°C por 1 hora sob agitação (10 minutos depois que a dissolução foi completa). A solução (clara) foi agitada por um tempo adicional de 1 hora e 18 minutos a 85°C e, em seguida, foi resfriada a temperatura ambiente. O balão com a solução foi devidamente fechado e protegido da luz, e a solução foi deixada para cristalizar por 2 dias. A solução (anidrido acético/ácido acético) foi removida com uma seringa e os cristais foram lavados com éter etílico seco (5 vezes). Os cristais brancos foram guardados sob atmosfera de N₂. **Ponto de Fusão:** 128-130°C (Lit. 124-126°C)⁶⁵. **Rendimento:** 63%.

6.2.20. (±)-(1R,4S)-1-Metil-7-oxabiciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno-2,3-dicarboxilato de dimetila (133)

<u>Procedimento</u>: Foram misturados 2-metil-furano (**75**, 87,8 mg, 1,07 mmol), acetilenodicarboxilato de dimetila (**80**, 152,0 mg,1,07 mmol) e tolueno seco (1 mL) e agitados durante 3 horas a refluxo. Após este período, outra porção de 2-metil-furano (**75**, 87,8 mg, 1,07 mmol) foi adicionada e a mistura foi refluxada por mais 1 hora. O solvente foi removido sob vácuo, resultando em um óleo incolor. **Rendimento**: 100%.

RMN ¹**H** (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 1,79 (s, 3H); 3,78 (s, 3H); 3,85 (s, 3H); 5,61 (d, 1H, J = 2,0 Hz); 6,99 (d, 1H, J = 5,3 Hz); 7,19 (dd, 1H, J₁ = 5,3 Hz; J₂ = 2,0 Hz).

RMN ¹³**C** (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm): 15,2 (CH₃); 52,3 (CH₃); 52,3 (CH₃); 83,4 (CH); 93,9 (C); 144,6 (CH); 146,0 (CH); 151,3 (C); 156,6 (C); 162,9 (C=O); 165,0 (C=O).

IV (KBr) v_{max} : 2956; 1720;1638;1438; 1268; 1134; 1086 cm⁻¹.

Os dados espectroscópicos estão de acordo com a literatura.⁷⁴

6.2.21. (±)-(1R,2R,3S,4S)-1-Metil-7-oxabiciclo-[2.2.1]heptano-2,3-dicarboxilato de dimetila (134)

Procedimento: Uma solução do aduto **133** (1,16 g; 5,18 mmol) em metanol (7 mL) foi colocada em um reator. Em seguida, adicionou-se Pd/C 5% e a mistura resultante foi agitada sob atmosfera de H₂ (6 atm) e temperatura ambiente por 3 horas. A mistura reacional foi filtrada através de sílica gel e o resíduo foi lavado com acetato de etila. A fase orgânica foi secada com MgSO₄ anidro e o solvente removido sob vácuo, obtendo-se um óleo incolor. **Rendimento**: 99%.

RMN ¹**H** (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 1,44 (ddt, 1H, $J_1 = J_2 = 12,1$ Hz; $J_3 = 4,3$ Hz; $J_4 = 2,3$ Hz); 1,56 (s, 3H); 1,84 (dddt, 1H, $J_1 = J_2 = 12,1$ Hz; $J_3 = 5,3$ Hz; $J_4 = 4,0$ Hz; $J_5 = 1,8$ Hz); 2,07 (ddd, 1H, $J_1 = 12,1$ Hz; $J_2 = 9,1$ Hz; $J_3 = 4,3$ Hz); 2,16 (ddd, 1H, $J_1 = 12,1$ Hz; $J_2 = 9,1$ Hz; $J_3 = 4,0$ Hz); 2,92 (dd, 1H, $J_1 = 11,9$ Hz; $J_2 = 2,3$ Hz); 3,34 (ddd, $J_1 = 11,9$ Hz; $J_2 = 5,3$ Hz; $J_3 = 1,8$ Hz); 3,66 (s, 3H); 3,68 (s, 3H); 4,63 (t, 1H, $J_1 = J_2 = 5,3$ Hz).

RMN ¹³**C** (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm): 20,8 (CH₃); 27,6 (CH₂); 31,8 (CH₂); 50,2 (CH); 51,7 (CH₃); 51,7 (CH₃); 53,3 (CH); 78,2 (CH); 86,9 (C); 171,2 (C=O); 171,3 (C=O).

IV (KBr) v_{max} : 2954; 1746; 1436; 1354; 1200; 1076 cm⁻¹.

Os dados espectroscópicos estão de acordo com a literatura. 68

6.2.22. (±)-[(1R,2R,3S,4S)-1-Metil-7-oxabiciclo-[2.2.1]heptano-2,3-diil]dimetanol (139)

Procedimento: A uma solução do hidreto (301,9 mg, 7,95 mmol) em THF anidro (10 mL), resfriada a 0°C sob atmosfera de N₂, foi adicionado, lentamente, uma solução do éster **134** (603,8 mg, 2,65 mmol) em THF anidro (1,5 mL). A mistura foi agitada por 50 minutos a 0°C e por mais 50 minutos à temperatura ambiente. Após este período, a solução foi resfriada a 0°C e tratada com subseqüentes adições de água (0,33 mL), solução aquosa de NaOH 15% (0,33 mL) e água (0,94 mL). A solução foi agitada e o precipitado branco formado foi diluído com acetato de etila e filtrado através de sílica/MgSO₄. A fase orgânica combinada foi secada com MgSO₄ anidro e o solvente removido sob vácuo. Sólido branco. **Ponto de Fusão:** 47-50°C. **Rendimento:** 96%.

RMN ¹**H** (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 1,32 (m, 1H); 1,47 (s, 3H); 1,55 (m, 2H); 1,68 (m, 1H); 2,15 (m, 1H); 2,58 (m, 1H); 3,57 (m, 2H); 3,80 (m, 2H); 4,32 (sl, 2H); 4,41 (t, 1H, $J_1 = J_2 = 5,3$ Hz).

RMN ¹³**C** (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm): 20,9 (CH₃); 26,4 (CH₂); 30,9 (CH₂); 46,5 (CH); 50,5 (CH); 59,7 (CH₂); 59,8 (CH₂); 78,3 (CH); 86,1 (C).

IV (KBr) v_{max} : 3366; 2966; 2882; 1454; 1384; 1276; 1038 cm⁻¹.

6.2.23. (±)-[(1R,2R,3S,4S)-1-Metil-7-oxabiciclo-[2.2.1]heptano-2,3-diil]bis(metileno)dimetanossulfonato (135)

Procedimento: A uma solução do diol **139** (1,954 g, 11,4 mmol) em THF anidro (50 mL), resfriada a 0°C e sob atmosfera de N₂, foi adicionado cloreto de metanossulfonila (2,6 mL, 34,1 mmol) e trietilamina (4,7 mL, 34,0 mmol). A mistura foi agitada 2,5 horas a 0°C, diluída com acetato de etila/éter (1:3) (160 mL), lavada com solução aquosa de KHSO₄ 10% (160 mL) e solução aquosa de K₂CO₃ 10% (160 mL) e secada com MgSO₄. O solvente foi evaporado sob vácuo. Sólido branco. **Ponto de Fusão:** 106-109°C. **Rendimento:** 82%.

RMN ¹**H** (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 1,48 (m, 1H); 1,52 (s, 3H); 1,68 – 1,88 (m, 3H); 2,33 (m, 1H); 2,78 (m, 1H); 3,05 (s, 3H); 3,06 (s, 3H); 4,17 – 4,30 (m, 3H); 4,39 (m, 1H); 4,53 (t, 1H, $J_1 = J_2 = 5,0$ Hz).

RMN ¹³**C** (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm): 21,0 (CH₃); 25,6 (CH₂); 30,6 (CH₂); 37,5 (CH₃); 37,6 (CH₃); 42,9 (CH); 46,5 (CH); 66,4 (CH₂); 66,5 (CH₂); 78,1 (CH); 86,3 (C).

IV (KBr) v_{max} : 2986; 2944; 1356; 1176; 1068; 950; 838 cm⁻¹.

6.2.24. (±)-(1R,4S)-1-Metil-2,3-bis(metileno)-7-oxabiciclo-[2.2.1]heptano (136)

Procedimento: Uma mistura do mesilato **135** (350 mg, 1,07 mmol) e *t*-BuOK (718 mg, 6,40 mmol) foi aquecida em um aparelho de destilação horizontal (Kugelrohrofen Büchi modelo GKR-50) a 150°C por 1 hora. Um líquido incolor foi obtido e diretamente utilizado na próxima etapa.

RMN ¹**H** (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 1,59 (s, 3H); 1,64 (m, 3H); 2,02 (m, 1H); 4,76 (d, 1H, J = 5,3 Hz); 4,84 (s, 1H); 4,90 (s, 1H); 5,17 (s, 1H); 5,19 (s, 1H).

RMN ¹³**C** (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm): 17,9 (CH₃); 31,3 (CH₂); 35,1 (CH₂); 80,0 (CH); 86,1 (C); 99,1 (CH₂); 100,1 (CH₂); 149,4 (C); 151,5 (C).

Os dados espectroscópicos estão de acordo com a literatura.⁷⁵

6.2.25. (±)-(1R,4R,5S,8S)-*N*-Fenil-1-metil-11-oxatriciclo-[6.2.1.0^{2,7}]undec-2(7)eno-4,5-dicarboximida (141)

Procedimento: Uma mistura do dieno bruto **136** e *N*-fenil-maleimida **140** (370 mg, 2,13 mmol) em tolueno seco (4 mL) foi agitada durante 6 horas a refluxo. O solvente foi removido sob vácuo e o resíduo purificado por cromatografia de coluna em sílica gel, utilizando-se como eluente hexano/acetato de etila (6:4). Sólido branco. **Ponto de Fusão:** 124-127°C. **Rendimento** (calculado a partir do mesilato): 59%.

RMN ¹**H** (CDCl₃, 500 MHz), δ (ppm): 1,22 (m, 2H); 1,54 (m, 1H); 1,56 (s, 3H); 1,97 (m, 1H); 2,27 (dd, 1H, J_1 = 17,4 Hz; J_2 = 7,5 Hz); 2,39 (dd, 1H, J_1 = 17,4 Hz; J_2 = 7,7 Hz); 2,81 (dd, 1H, J_1 = 17,4 Hz; J_2 = 2,0 Hz); 2,87 (dd, 1H, J_1 = 17,4 Hz; J_2 = 2,0 Hz); 3,27 (m, 2H); 4,74 (d, 1H, J = 4,5 Hz); 7,27 (m, 2H); 7,38 (m, 1H); 7,46 (m, 2H).

RMN ¹³**C** (CDCl₃, 125 MHz), δ (ppm): 16,8 (CH₃); 19,2 (CH₂); 20,7 (CH₂); 28,1 (CH₂); 31,3 (CH₂); 37,5 (CH); 37,8 (CH); 79,7 (CH), 86,7 (C); 126,4 (CH); 128,5 (CH); 129,1 (CH); 131,9 (C); 138,7 (C); 139,4 (C); 178,6 (C=O); 178,7 (C=O).

IV (KBr) v_{max} : 2938; 1708; 1496; 1380; 1154; 770 cm⁻¹.

HRMS (ESI-TOF): calculado para $C_{19}H_{19}NO_3Na$ (MNa⁺) 332,1257; encontrado 332,1275.

6.2.26. (±)-[(1R,4R,8S,11S)-1-Metil-6-fenil-14-oxa-6-azatriciclo-[9.2.1.0^{4,8}]tetradecano-2,5,7,10-tetrona (142)

Procedimento: A uma solução do aduto **141** (20 mg; 0,0647 mmol) em acetato de etila (6,2 mL) foi borbulhado ozônio durante 4 horas a -78°C. Em seguida, foi adicionado sulfeto de dimetila (0,16 mL) e a mistura reacional foi agitada por 15 horas, permitindo o aumento da temperatura até à temperatura ambiente. A solução foi diluída com éter etílico (15,6 mL), lavada com solução aquosa de Na₂S₂O₃ a 10% (15,6 mL) e solução aquosa de K₂CO₃ a 10% (15,6 mL) e secada com MgSO₄ anidro. O solvente foi removido sob vácuo. Sólido branco. **Ponto de Fusão:** 192-196°C. **Rendimento:** 79%.

RMN ¹**H** (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm):1,47 (s, 3H); 1,57 (ddd, 1H, J_1 = 12,4 Hz; J_2 = 11,6 Hz; J_3 = 6,6 Hz); 2,05 (dddd, 1H, J_1 = 13,1 Hz; J_2 = 11,6 Hz; J_3 = 8,8 Hz; J_4 = 4,3 Hz); 2,49 (dddd, 1H, J_1 = 13,1 Hz; J_2 = 9,8 Hz; J_3 = 6,6 Hz; J_4 = 2,5 Hz); 2,66 (dd, 1H, J_1 = 14,1 Hz; J_2 = 2,0 Hz); 2,70 (d, 1H, J_2 = 14,1 Hz); 2,72 (ddd, 1H, J_1 = 12,4 Hz; J_2 = 9,8 Hz; J_3 = 4,3 Hz); 3,58 – 3,77 (m, 4H); 4,51 (dd, 1H, J_1 = 8,8 Hz; J_2 = 2,5 Hz); 7,29 (m, 2H); 7,41 (m, 1H); 7,49 (m, 2H).

RMN ¹³**C** (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm): 21,6 (CH₃); 24,9 (CH₂); 31,3 (CH₂); 33,3 (CH₂); 34,3 (CH₂); 39,9 (CH); 40,1 (CH); 84,4 (CH), 89,3 (C); 126,3 (CH); 128,8 (CH); 129,2 (CH); 131,7 (C); 177,3 (C=O); 177,6 (C=O); 209,3 (C=O); 209,4 (C=O).

IV (KBr) v_{max}: 2922; 1714; 1498; 1388; 1170; 1056 cm⁻¹.

HRMS (ESI-TOF): calculado para $C_{19}H_{20}NO_5$ (MH⁺) 342,1336; encontrado 342,1342.

6.2.27. (2Z)-But-2enodioato de dimetila (148)

Procedimento: Em uma solução de anidrido maleico (**52**, 3,0 g, 30,6 mmol) em metanol (5 mL), resfriada a 0°C, foi adicionado ácido sulfúrico concentrado (0,643 g, 0,36 mL), gota a gota. A mistura foi refluxada durante 5 horas e, em seguida, foi adicionada em um béquer contendo água e gelo. O produto foi extraído com éter etílico e a fase orgânica foi lavada com carbonato de sódio a 10% e secada com cloreto de cálcio. O solvente foi evaporado sob vácuo, obtendo-se um óleo incolor. **Rendimento:** 79%.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 3,80 (s, 6H); 6,27 (s, 2H).

RMN ¹³**C** (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm): 52,5 (CH₃); 130,1 (CH); 166,0 (C=O).

6.2.28. (\pm)-(1R,8S)-1-Metil-11-oxatriciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),4-dieno-4,5-dicarboxilato de dimetila (151)

1^a Etapa

Procedimento: Uma mistura do mesilato **135** (328 mg, 1,0 mmol) e *t*-BuOK (673 mg, 6,0 mmol) foi aquecida em um aparelho de destilação horizontal (Kugelrohrofen Büchi modelo GKR-50) a 150°C por 1 hora. Um líquido incolor foi obtido e diretamente utilizado na próxima etapa.

2ª Etapa

Procedimento: Uma mistura do dieno bruto **136** e acetilenodicarboxilato de dimetila (**80**, 284 mg, 2,0 mmol) em tolueno seco (10 mL) foi agitada durante 1 hora a refluxo. O solvente foi removido sob vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel, utilizando-se como eluente hexano/acetato de etila (8:2). Sólido branco. **Ponto de Fusão**: 72-74°C. **Rendimento** (calculado a partir do mesilato): 60%.

RMN ¹**H** (C₆D₆, 500 MHz), δ (ppm): 1,03 (m, 2H); 1,45 (m, 1H); 1,48 (s, 3H); 1,85 (m, 1H); 2,74 (m, 2H); 3,12 (m, 2H); 3,61 (s, 3H); 3,62 (s, 3H); 4,58 (d, 1H, J = 4,4 Hz).

RMN ¹³**C** (C_6D_6 , 125 MHz), δ (ppm): 16,9 (CH₃); 24,4 (CH₂); 25,8 (CH₂); 28,3 (CH₂); 31,7 (CH₂); 51,7 (CH₃); 79,0 (CH); 86,0 (C), 133,4 (C); 133,7 (C); 136,8 (C); 137,3 (C); 168,2 (C=O); 168,2 (C=O).

IV (KBr) v_{max} : 2954; 1724; 1636; 1436; 1272; 1056 cm⁻¹.

HRMS (ESI-TOF): calculado para $C_{15}H_{19}O_5$ (MH $^+$) 279,1227; encontrado 279,1240.

6.2.29. (±)-(1R,4Z,8S)-1-Metil-2,7-dioxo-11-oxabiciclo[6.2.1]undec-4-eno-4,5-dicarboxilato de dimetila (152)

Procedimento: A uma solução do aduto **151** (20 mg; 0,072 mmol) em acetato de etila (7 mL) foi borbulhado ozônio durante 1 hora a -78°C. Em seguida, foi adicionado sulfeto de dimetila (0,18 mL) e a mistura reacional foi agitada por 1 hora a -78°C, 1 hora a 0°C e 2 horas à temperatura ambiente. A solução foi diluída com éter etílico (17,4 mL), lavada com solução aquosa de Na₂S₂O₃ a 10% (17,4 mL) e solução aquosa de K₂CO₃ a 10% (17,4 mL) e secada com MgSO₄ anidro. O solvente foi removido sob vácuo. Sólido branco. **Ponto de Fusão:** 135-139°C. **Rendimento:** 90%.

RMN ¹**H** (CCI₄, 500 MHz, lock externo C₆D₆), δ (ppm): 1,28 (s, 3H); 1,71 (ddd, 1H, J_1 = 12,8 Hz; J_2 = 8,2 Hz; J_3 = 7,9 Hz); 1,90 (dtd, 1H, J_1 = 13,0 Hz; J_2 = J_3 = 7,9 Hz; J_4 = 7,2 Hz); 2,14 (ddd, 1H, J_1 = 12,8 Hz; J_2 = 7,9 Hz; J_3 = 5,9 Hz); 2,25 (dddd, 1H, J_1 = 13,0 Hz; J_2 = 8,6 Hz; J_3 = 8,2 Hz; J_4 = 5,9 Hz); 3,03 (d, 1H, J = 11,0 Hz); 3,07 (d, 1H, J = 10,6 Hz); 3,68 (s, 3H); 3,69 (s, 3H); 4,15 (d, 1H, J = 11,0 Hz); 4,29 (d, 1H, J = 10,6 Hz); 4,38 (dd, J_1 = 8,6 Hz; J_2 = 7,2 Hz).

RMN ¹³**C** (CCl₄, 125 MHz, lock externo C₆D₆), δ (ppm): 23,3 (CH₃); 28,6 (CH₂); 34,3 (CH₂); 40,0 (CH₂); 40,5 (CH₂); 51,1 (CH₃); 51,1 (CH₃); 83,7 (CH), 89,9 (C); 130,4 (C); 131,3 (C); 165,1 (C=O); 202,9 (C=O); 204,9 (C=O).

IV (KBr) v_{max}: 2918; 1726; 1438; 1270; 1106 cm⁻¹.

HRMS (ESI-TOF): calculado para $C_{15}H_{19}O_7$ (MH⁺) 311,1125; encontrado 311,1125.

7. Seção de Espectros de RMN

7. Seção de Espectros de RMN

7.1. Introdução

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.

7.2. Espectros de RMN Selecionados

Composto 91a

Espectro de RMN ¹H do composto 91a

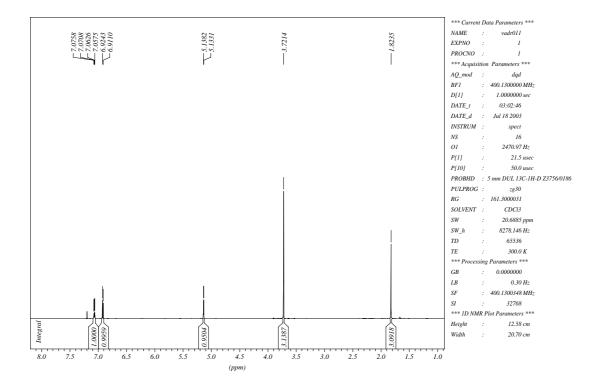


Tabela 5. Dados espectrais de RMN ¹H do composto **91a** (CDCl₃).

δ (ppm)	Atribuição	Sinal	J (Hz)
7,07	H-5	dd	$J_1 = 5,3; J_2 = 1,8$
6,92	H-6	d	<i>J</i> = 5,3
5,14	H-4	d	<i>J</i> = 1,8
3,72	H-9 (OCH ₃)	S	
1,82	H-7 (CH ₃)	s	

Espectro de RMN ¹³C { ¹H} do composto 91a

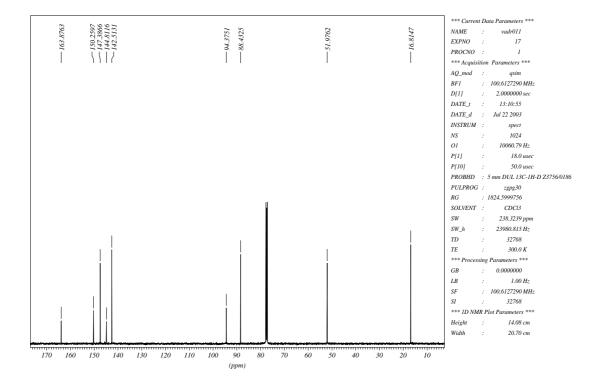


Tabela 6. Dados espectrais de RMN ¹³C do composto **91a** (CDCl₃).

δ (ppm)	Atribuição
163,9	C ₈
150,3	C_3
147,4	C_6
144,8	C_2
142,5	C_5
94,4	C_1
88,4	C_4
52,0	C ₉ C ₇
16,8	C ₇

^{*} Utilizou-se as seguintes técnicas de correlação: gHMQC e gHMBC.

Espectro de RMN ¹³C (DEPT-135) do composto 91a

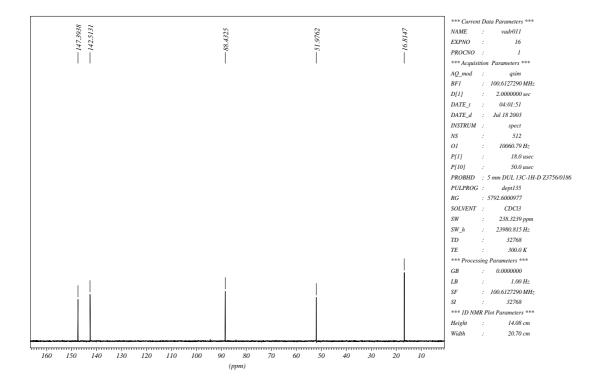


Tabela 7. Dados espectrais de RMN ¹³C (DEPT-135) do composto **91a** (CDCl₃).

δ (ppm)	Atribuição
147,4	C ₆
142,5	C ₅
88,4	C_4
52,0	C ₉
16,8	C ₇

^{*} Utilizou-se as seguintes técnicas de correlação: gHMQC e gHMBC.

Composto 91b

Espectro de RMN ¹H do composto 91b

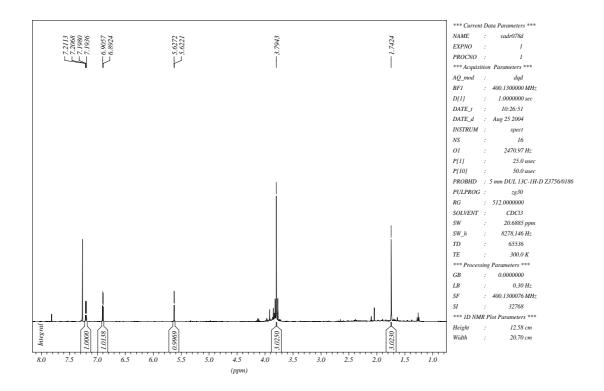


Tabela 8. Dados espectrais de RMN ¹H do composto **91b** (CDCl₃).

δ (ppm)	Atribuição	Sinal	J (Hz)
7,20	H-5	dd	$J_1 = 5,3$; $J_2 = 2,0$
6,90	H-6	d	<i>J</i> = 5,3
5,62	H-4	d	<i>J</i> = 2,0
3,79	H-9 (OCH ₃)	S	
1,74	H-7 (CH ₃)	S	
	` -,		

Espectro de RMN ¹³C {¹H} do composto 91b

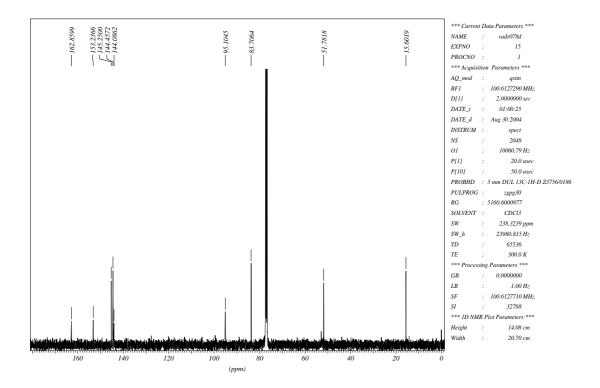


Tabela 9. Dados espectrais de RMN ¹³C do composto **91b** (CDCl₃).

δ (ppm)	Atribuição
162,9	C ₈
153,2	C_2
145,2	C_5
144,5	C_6
144,1	C_3
95,1	C_1
83,7	C_4
51,8	C ₉ C ₇
15,6	C ₇

^{*} Utilizou-se as seguintes técnicas de correlação: gHMQC e gHMBC.

Espectro de RMN ¹³C (DEPT-135) do composto 91b

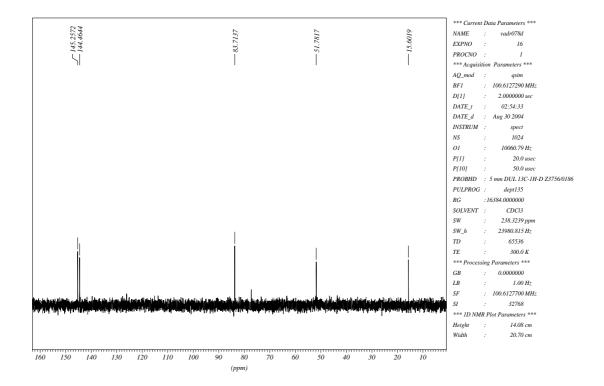


Tabela 10. Dados espectrais de RMN 13 C (DEPT-135) do composto **91b** (CDCl $_3$).

δ (ppm)	Atribuição
145,2	C ₅
144,5	C_6
83,7	C_4
51,8	C_9
15,6	C ₇

^{*} Utilizou-se as seguintes técnicas de correlação: gHMQC e gHMBC.

Composto 93 (mistura diastereoisomérica)

Os espectros de RMN ¹H e RMN ¹³C apresentados a seguir são de uma mistura diastereoisomérica do composto **93**, portanto **todos** os sinais aparecem duplicados, alguns até sobrepostos. A proporção é aproximadamente 1:1, calculada pelos valores das integrais.

Espectro de RMN ¹H do composto 93 (mistura diastereoisomérica)

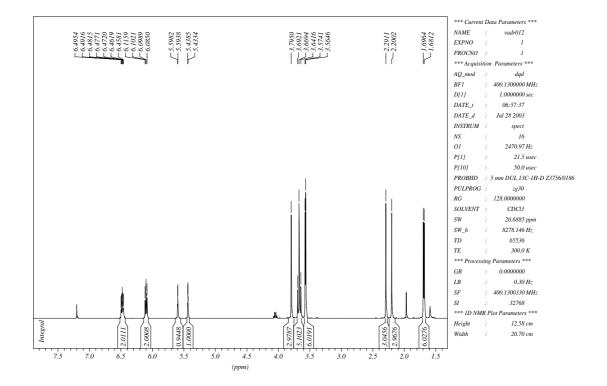


Tabela 11. Dados espectrais de RMN ¹H do composto **93** (mistura diastereoisomérica) (CDCl₃).

δ (ppm)	Atribuição	Sinal	J (Hz)
6,49	H-5	dd	$J_1 = 5.6$; $J_2 = 1.8$
6,47	H-5	dd	$J_1 = 5,6$; $J_2 = 1,8$
6,11	H-6	d	<i>J</i> = 5,6
6,09	H-6	d	J= 5,6
5,60	H-4	d	<i>J</i> = 1,8
5,44	H-4	d	<i>J</i> = 1,8
3,79	H-14 (OCH ₃)*	S	
3,69	H-10	S	
3,67	H-14 (OCH ₃)*	S	
3,64	H-10	S	
3,57	H-9 (OCH ₃)*	S	
3,56	H-9 (OCH ₃)*	S	
2,29	H-12 (CH ₃)	S	
2,20	H-12 (CH ₃)	S	
1,70	H-7 (CH ₃)	S	
1,68	H-7 (CH ₃)	S	

^{*} Podem estar trocados.

Espectro de RMN ¹³C { ¹H} do composto 93 (mistura diastereoisomérica)

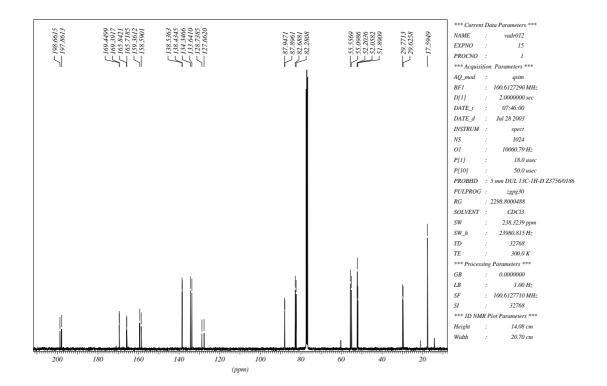


Tabela 12. Dados espectrais de RMN ¹³C do composto **93** (mistura diastereoisomérica) (CDCl₃).

diastereoisomérica) (CDCl ₃).	
δ (ppm)	Atribuição
198,7	C ₁₁
197,9	C ₁₁
169,4	C ₁₃ *
169,4	C ₁₃ *
165,8	C ₈ *
165,7	C ₈ *
159,4	C ₂ **
158,6	C ₂ **
138,5	C ₆ ***
138,4	C ₆ ***
134,4	C ₅ ***
133,6	C ₅ ***
128,7	C ₃ **
127,7	C ₃ **
87,9	C ₁
87,9	C ₁
82,7	C_4
82,3	C_4
55,6	C ₁₀
55,1	C ₁₀
52,2	C ₁₄ ****
52,0	C ₁₄ ****
52,0	C ₉ ****
51,9	C ₉ ****
29,8	C ₁₂
29,6	C ₁₂
17,6	C ₇ *****

^{*} Podem estar trocados.

^{**} Podem estar trocados.

^{***} Podem estar trocados.

^{****} Podem estar trocados.

^{*****} Sinais sobrepostos.

Espectro de RMN ¹³C (DEPT-135) do composto 93 (mistura diastereoisomérica)

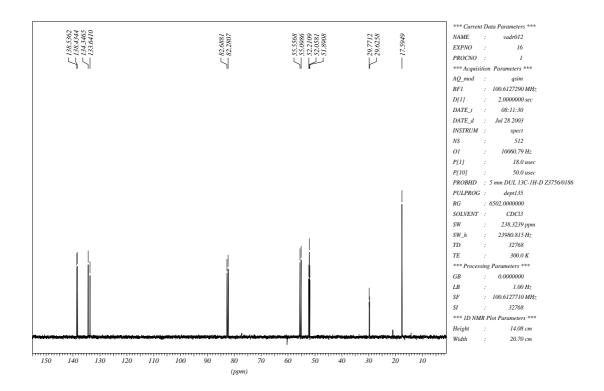


Tabela 13. Dados espectrais de RMN ¹³C (DEPT-135) do composto **93** (mistura diastereoisomérica) (CDCl₃).

Atribuição
C ₆ *
C ₆ *
C ₅ *
C ₅ *
C_4
C_4
C ₁₀
C ₁₀
C ₁₄ **
C ₁₄ **
C ₉ **
C ₉ **
C ₁₂
C ₁₂
C ₇ ***

^{*} Podem estar trocados.

^{**} Podem estar trocados.

^{***} Sinais sobrepostos.

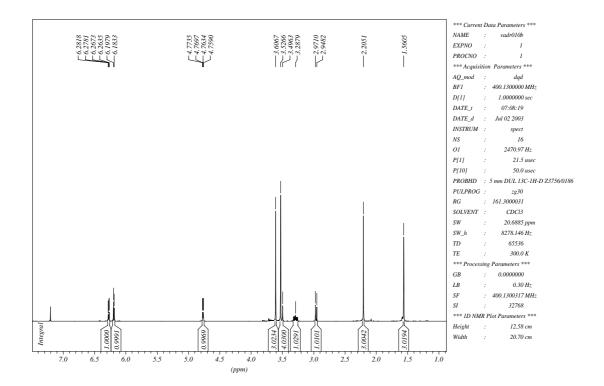


Tabela 14. Dados espectrais de RMN ¹H do composto **94** (CDCl₃).

δ (ppm)	Atribuição	Sinal	J (Hz)
6,27	H-5	dd	$J_1 = 5.8$; $J_2 = 1.5$
6,19	H-6	d	<i>J</i> = 5,8
4,77	H-4	dd	$J_1 = 4,2$; $J_2 = 1,5$
3,61	H-14 (OCH ₃)*	s	
3,53	H-9 (OCH ₃)*	s	
3,51	H-10	d	<i>J</i> = 12,3
3,29	H-3	ddd	$J_1 = 12,3$; $J_2 = 9,1$; $J_3 = 4,2$
2,96	H-2	d	<i>J</i> = 9,1
2,20	H-12 (CH ₃)	s	
1,56	H-7 (CH ₃)	S	

^{*} Podem estar trocados.

Espectro de RMN 13 C $\{^1H\}$ do composto 94

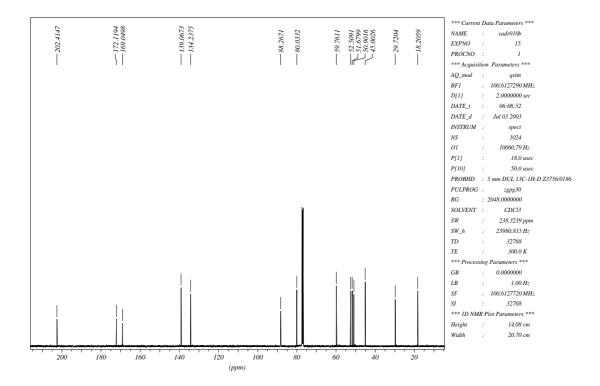


Tabela 15. Dados espectrais de RMN ¹³C do composto **94** (CDCl₃).

Atribuição
C ₁₁
C ₁₃ *
C ₈ *
C ₆ **
C ₅ **
C_1
C_4
C ₁₀
C ₁₄ ***
C ₉ ***
C ₂ ***
C_3
C_{12}
C ₁₂ C ₇

^{*} Podem estar trocados.

^{**} Podem estar trocados.

*** Podem estar trocados.

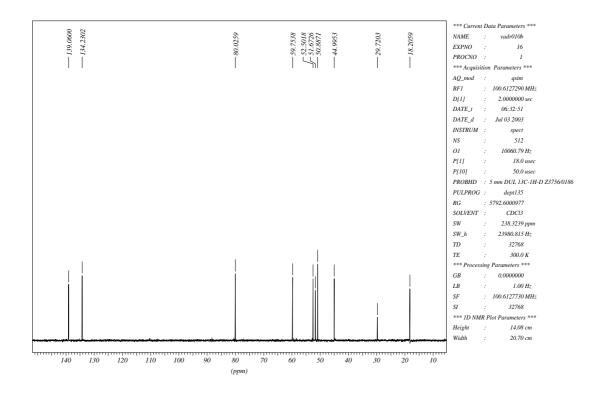


Tabela 16. Dados espectrais de RMN 13 C (DEPT-135) do composto **94** (CDCI₃).

δ (ppm)	Atribuição
139,1	C ₆ *
134,2	C ₅ *
80,0	C_4
59,8	C ₁₀
52,5	C ₁₄ **
51,7	C ₉ **
50,9	C ₂ **
45,0	C_3
29,7	C ₁₂
18,2	C ₇

^{*} Podem estar trocados.

^{**} Podem estar trocados.

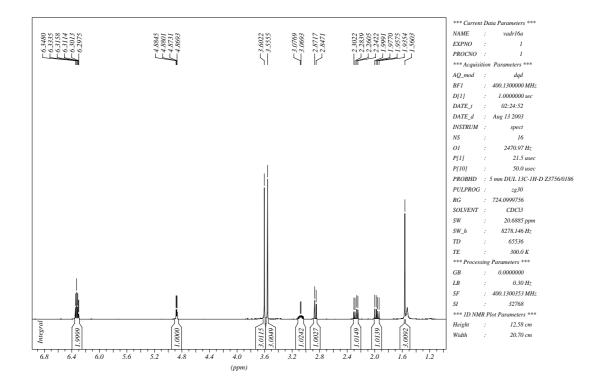


Tabela 17. Dados espectrais de RMN ¹H do composto **101** (CDCl₃).

δ (ppm)	Atribuição	Sinal	J (Hz)
6,34	H-6	d	<i>J</i> = 5,8
6,31	H-5	dd	$J_1 = 5.8; J_2 = 1.6$
4,88	H-4	dd	$J_1 = 4,3; J_2 = 1,6$
3,61	H-12 (OCH ₃)*	s	
3,56	H-9 (OCH ₃)*	s	
3,08	H-3	dddd	$J_1 = 9.8$; $J_2 = 8.8$;
			$J_3 = 7,3; J_4 = 4,3$
2,86	H-2	d	$J_1 = 9.8$
2,28	H-10	dd	$J_1 = 16,7; J_2 = 7,3$
1,97	H-10	dd	$J_1 = 16,7; J_2 = 8,8$
1,56	H-7 (CH ₃)	s	

^{*} Podem estar trocados.

Espectro de RMN ¹³C { ¹H} do composto 101

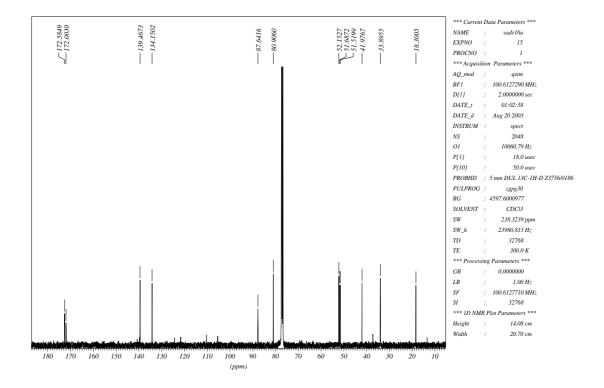


Tabela 18. Dados espectrais de RMN ¹³C do composto **101** (CDCl₃).

δ (ppm)	Atribuição
172,6	C ₁₁ *
172,0	C ₈ *
139,5	C ₅ **
134,1	C ₆ **
87,7	C_1
80,9	C_4
52,1	C ₁₂ ***
51,7	C9***
51,5	C ₂ ***
42,0	C_3
33,9	C_{10}
18,3	C ₇

^{*} Podem estar trocados.

^{**} Podem estar trocados.

^{***} Podem estar trocados.

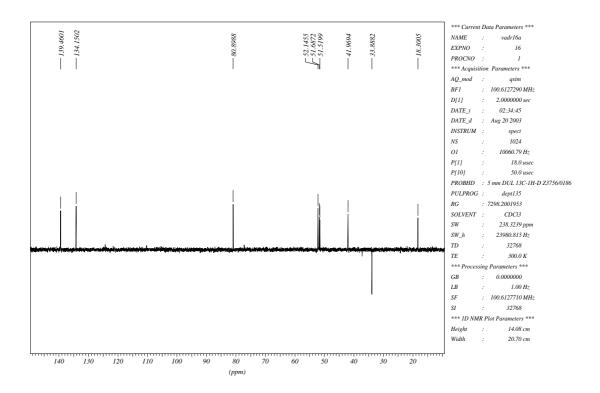


Tabela 19. Dados espectrais de RMN ¹³C do composto **101** (CDCl₃).

δ (ppm)	Atribuição
139,5	C ₅ *
134,1	C ₆ *
80,9	C_4
52,1	C ₁₂ **
51,7	C ₉ **
51,5	C ₂ **
42,0	C_3
33,9	C ₁₀
18,3	C ₇

^{*} Podem estar trocados.

^{**} Podem estar trocados.

Composto 103 (mistura diastereoisomérica)

Os espectros de RMN ¹H e RMN ¹³C apresentados a seguir são de uma mistura diastereoisomérica do composto **103**, portanto **todos** os sinais aparecem duplicados, alguns até sobrepostos. A proporção desta mistura é de aproximadamente 2:1, calculada pelos valores das integrais.

Na faixa de 3,64-3,80 ppm do espectro de ¹H-RMN encontram-se os sinais dos hidrogênios de H-10; H-12; H-14 e H-16 da mistura diastereoisomérica, portanto todos duplicados.

Espectro de RMN ¹H do composto 103 (mistura diastereoisomérica)

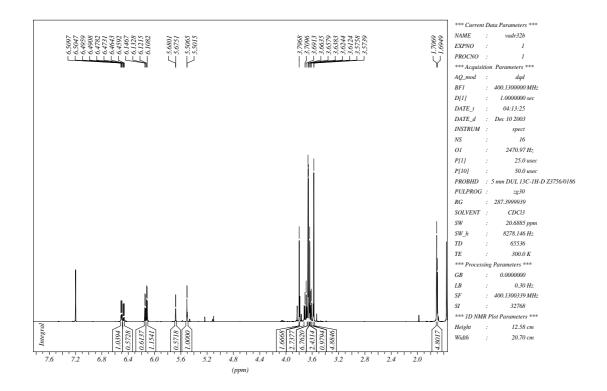


Tabela 20. Dados espectrais de RMN ¹H do composto **103** (mistura diastereoisomérica) (CDCl₃).

δ (ppm)	Atribuição	Sinal	J (Hz)
6,50	H-5	dd	$J_1 = 5.6$; $J_2 = 2.0$
6,47	H-5	dd	$J_1 = 5.6$; $J_2 = 2.0$
6,14	H-6	d	<i>J</i> = 5,6
6,12	H-6	d	<i>J</i> = 5,6
5,68	H-4	d	<i>J</i> = 2,0
5,50	H-4	d	<i>J</i> = 2,0
3,64 - 3,80	H-14 (OCH ₃)*,		
	H-10*, H-12* e		
	H-16 (OCH ₃)*		
3,58	H-9 (OCH ₃)	s	
3,57	H-9 (OCH ₃)	S	
1,71	H-7 (CH ₃)	s	
1,70	H-7 (CH ₃)	S	

^{*} Sinais sobrepostos.

Espectro de RMN ¹³C { ¹H } do composto 103 (mistura diastereoisomérica)

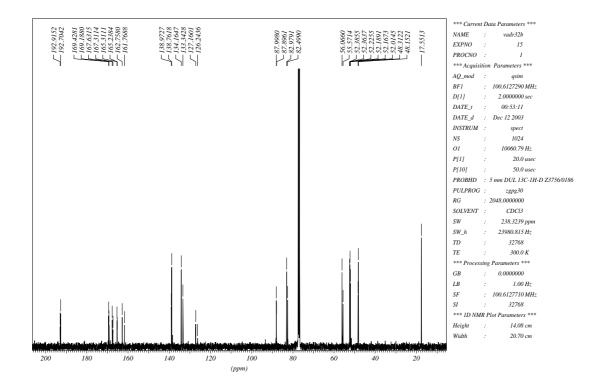


Tabela 21. Dados espectrais de RMN ¹³C do composto **103** (mistura diastereoisomérica) (CDCl₃).

δ (ppm)	Atribuição
192,9	C ₁₁
192,7	C ₁₁
169,4	C ₁₅ *
169,2	C ₁₅ *
167,6	C ₁₃ *
167,3	C ₁₃ *
165,3	C ₈ *
165,2	C ₈ *
162,8	C_2
161,8	C_2
139,0	C ₆ **
138,8	C ₆ **
134,2	C ₅ **

133,3	C ₅ **
127,2	C_3
126,2	C_3
88,0	C_1
87,9	C_1
83,0	C_4
82,5	C_4
56,1	C ₁₀
55,6	C ₁₀
52,4	C ₁₆ ***
52,4	C ₁₆ ***
52,2	C ₁₄ ***
52,2	C ₁₄ ***
52,2	C ₉ ***
52,0	C ₉ ***
48,3	C ₁₂
48,1	C ₁₂
17,6	C ₇ ****

^{*} Podem estar trocados.

^{**} Podem estar trocados.

^{***} Podem estar trocados.
**** Sinais sobrepostos.

Espectro de RMN ¹³C (DEPT-135) do composto 103 (mistura diastereoisomérica)

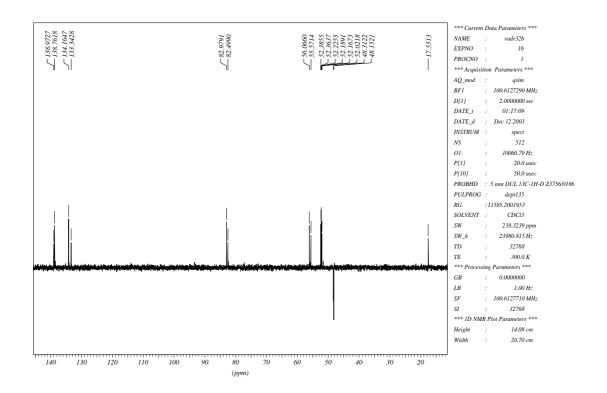


Tabela 22. Dados espectrais de RMN ¹³C (DEPT-135) do composto **103** (mistura diastereoisomérica) (CDCl₃).

δ (ppm)	Atribuição
139,0	C ₆ *
138,8	C ₆ *
134,2	C ₅ *
133,3	C ₅ *
83,0	C_4
82,5	C_4
56,1	C ₁₀
55,6	C ₁₀
52,4	C ₁₆ **
52,4	C ₁₆ **
52,2	C ₁₄ **
52,2	C ₁₄ **
52,2	C ₉ **
52,0	C ₉ **
48,3	C ₁₂
48,1	C ₁₂
17,6	C ₇ ***

^{*} Podem estar trocados.

^{**} Podem estar trocados.

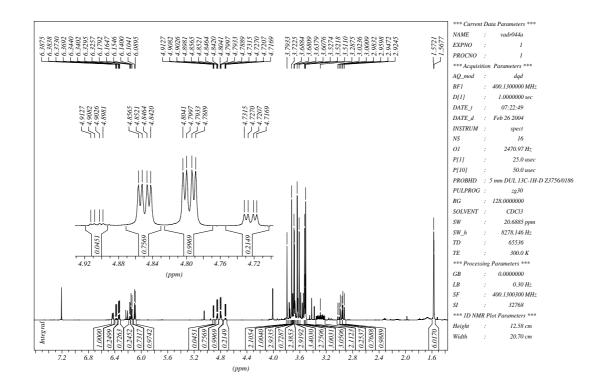
^{***} Sinais sobrepostos.

Composto 104 (mistura diastereoisomérica)

O espectro abaixo mostra a presença de 4 diastereoisômeros de **104**, onde 2 deles aparecem em maior quantidade. O diastereoisômero de menor proporção na mistura (inferior a 3%) pode ser claramente identificado pelo deslocamento químico de H-4 (4,90 ppm), os outros sinais aparecem sobrepostos, dificultando sua identificação.

Na faixa 3,53-3,79 ppm encontram-se os sinais dos seguintes hidrogênios da mistura diastereoisomérica: H-14 (OCH₃); H-16 (OCH₃); H-10 e H-12; podendo alguns estar sobrepostos.

Espectro de RMN ¹H do composto 104 (mistura diastereoisomérica)



Na tabela abaixo apresentamos os dados espectrais de RMN ¹H dos 3 diastereoisômeros que aparecem em maior quantidade.

Tabela 23. Dados espectrais de RMN ¹H do composto **104** (mistura diastereoisomérica) (CDCl₃).

δ (ppm)	Atribuição	Sinal	J (Hz)
6,42	H-5	dd	$J_1 = 5.8$; $J_2 = 1.5$
6,37	H-5	dd	$J_1 = 5.8$; $J_2 = 1.5$
6,32	H-5	dd	$J_1 = 5.8$; $J_2 = 1.5$
6,16	H-6	d	<i>J</i> = 5,8
6,13	H-6	d	<i>J</i> = 5,8
6,09	H-6	d	<i>J</i> = 5,8
4,83	H-4	dd	$J_1 = 4,1$; $J_2 = 1,5$
4,79	H-4	dd	$J_1 = 4,1$; $J_2 = 1,5$
4,71	H-4	dd	$J_1 = 4,1$; $J_2 = 1,5$
3,53 - 3,79	H-14 (OCH ₃)*		
	H-16 (OCH ₃)*		
	H-10* e H-12*		
3,52	H-9 (OCH ₃)*	s	
3,51	H-9 (OCH ₃)*	S	
3,50	H-9 (OCH ₃)*	s	
3,28	H-3*	m	
3,00	H-2	d	<i>J</i> = 9,1
2,96	H-2	d	<i>J</i> = 9,1
2,93	H-2	d	<i>J</i> = 9,1
1,57	H-7 (CH ₃)	s	
1,57	H-7 (CH ₃)	s	
1,57	H-7 (CH ₃)	S	

^{*} Sinais sobrepostos.

Pela interpretação dos espectros de RMN ¹³C foi possível atribuir os sinais dos dois diastereoisômeros que estão em maior quantidade.

Nas tabelas 24 e 25 são apresentados os dados espectrais de RMN ¹³C dos dois diastereoisômeros majoritários.

Espectro de RMN ¹³C { ¹H} composto 104 (mistura diastereoisomérica)

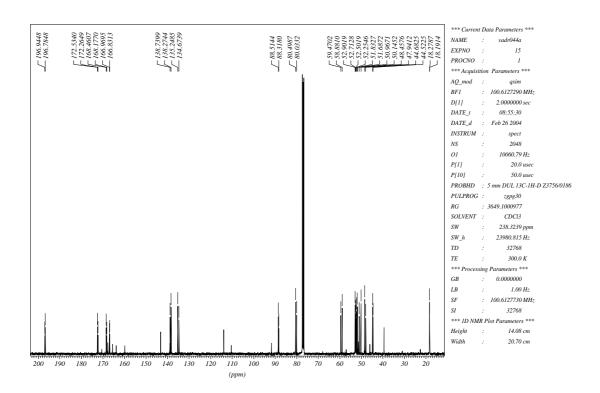


Tabela 24. Dados espectrais de RMN ¹³C da mistura de diastereoisômeros de **104** (CDCl₃).

δ (ppm)	Atribuição
196,9	C ₁₁
196,8	C ₁₁
172,5	C ₁₅ *
172,3	C ₁₅ *
168,5	C ₁₃ *
168,2	C ₁₃ *
167,0	C ₈

166,8	C ₈
138,7	C ₆ **
138,3	C ₆ **
135,2	C ₅ **
134,7	C ₅ **
88,5	C ₁
88,3	C ₁
80,5	C_4
80,0	C_4
59,5	C ₁₀ ***
58,9	C ₁₀ ***
52,9	C ₁₆ ***
52,7	C ₁₆ ***
52,5	C ₁₄ ***
52,2	C ₁₄ ***
51,8	C ₉ ***
51,7	C ₉ ***
51,0	C ₂ ***
50,1	C ₂ ***
48,5	C ₁₂
47,9	C ₁₂
44,7	C_3
44,5	C_3
18,3	C_7
18,2	C_7
* Podem estar trocados	

^{*} Podem estar trocados.

^{**} Podem estar trocados.

^{***} Podem estar trocados.

Espectro de RMN ¹³C (DEPT-135) composto 104 (mistura diastereoisomérica)

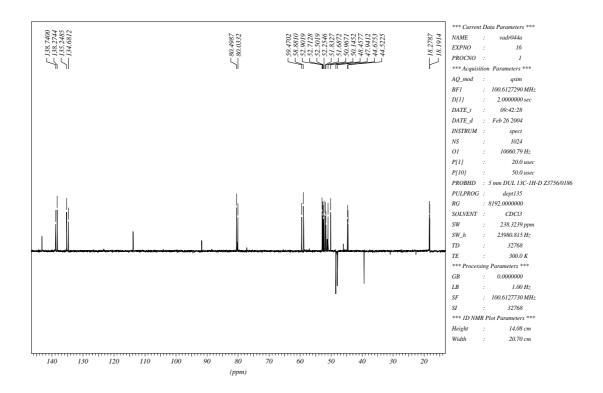


Tabela 25. Dados espectrais de RMN ¹³C (DEPT-135) do composto **104** (mistura diastereoisomérica) (CDCl₃).

δ (ppm)	Atribuição
138,7	C ₆ *
138,3	C ₆ *
135,2	C ₅ *
134,7	C ₅ *
80,5	C_4
80,0	C_4
59,5	C ₁₀ **
58,9	C ₁₀ **
52,9	C ₁₆ **
52,7	C ₁₆ **
52,5	C ₁₄ **
52,2	C ₁₄ **

51,8	C ₉ **
51,7	C ₉ **
51,0	C ₂ **
50,1	C ₂ **
48,5	C ₁₂
47,9	C ₁₂
44,7	C ₃
44,5	C ₃
18,3	C ₇
18,2	C ₇

^{*} Podem estar trocados.

^{**} Podem estar trocados.

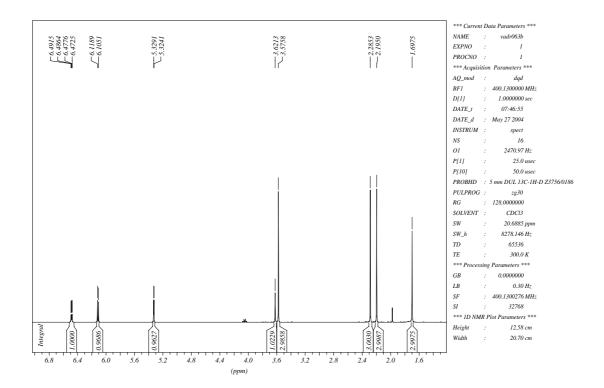


Tabela 26. Dados espectrais de RMN 1 H do composto ${\bf 107}$ (CDCI $_3$).

δ (ppm)	Atribuição	Sinal	J (Hz)
6,48	H-5	dd	J_1 = 5,6; J_2 = 2,0
6,11	H-6	d	<i>J</i> = 5,6
5,33	H-4	d	J = 2.0
3,62	H-10	s	
3,58	H-9 (OCH ₃)	s	
2,29	H-14 (CH ₃)	s	
2,19	H-12 (CH ₃)	S	
1,70	H-7 (CH ₃)	S	

Espectro de RMN 13 C $\{^1H\}$ do composto 107

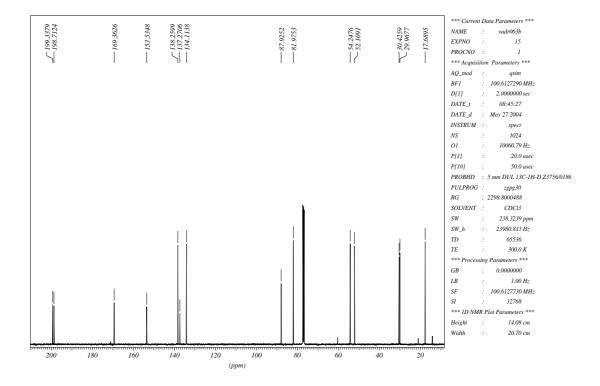


Tabela 27. Dados espectrais de RMN ¹³C do composto **107** (CDCl₃).

δ (ppm)	Atribuição
199,3	C ₁₁
198,7	C ₁₃
169,4	C_8
153,5	C_2
138,3	C ₆ *
137,3	C_3
134,1	C ₅ *
87,9	C_1
82,0	C_4
54,2	C ₁₀
52,1	C ₉
30,4	C ₁₄
30,0	C_{12}
17,7	C ₁₂ C ₇

^{*} Podem estar trocados.

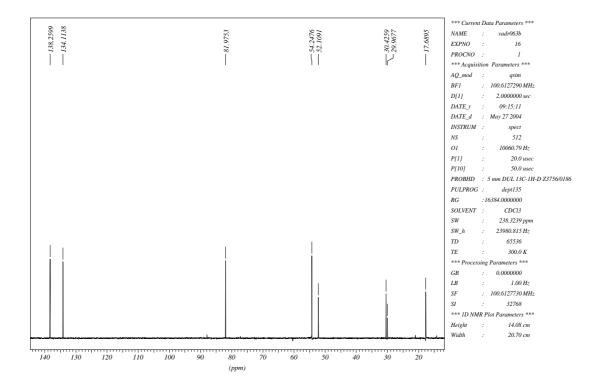


Tabela 28. Dados espectrais de RMN 13 C (DEPT-135) do composto **107** (CDCl₃).

δ (ppm)	Atribuição
138,3	C ₆ *
134,1	C ₅ *
82,0	C_4
54,2	C ₁₀
52,1	C ₉
30,4	C ₁₄
30,0	C ₁₂
17,7	C_7

^{*} Podem estar trocados.

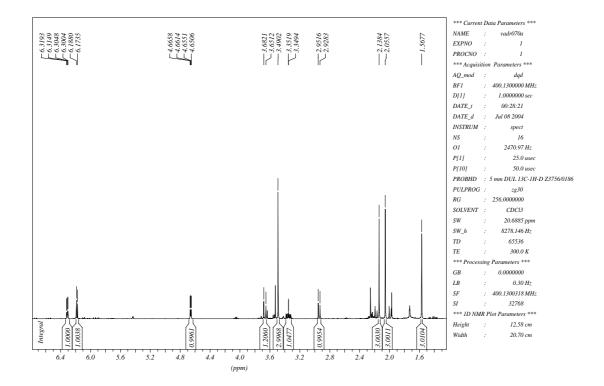


Tabela 29. Dados espectrais de RMN ¹H do composto **108** (CDCl₃).

δ (ppm)	Atribuição	Sinal	J (Hz)
6,31	H-5	dd	$J_1 = 5.8$; $J_2 = 1.8$
6,18	H-6	d	<i>J</i> = 5,8
4,66	H-4	dd	$J_1 = 4.3$; $J_2 = 1.8$
3,67	H-10	d	<i>J</i> = 12,4
3,49	H-9 (OCH ₃)	S	
3,35	H-3	ddd	$J_1 = 12.4$; $J_2 = 9.1$; $J_3 = 4.0$
2,94	H-2	d	<i>J</i> = 9,1
2,14	H-14 (CH ₃)	S	
2,06	H-12 (CH ₃)	S	
1,57	H-7 (CH ₃)	S	

Espectro de RMN 13 C $\{^1H\}$ do composto 108

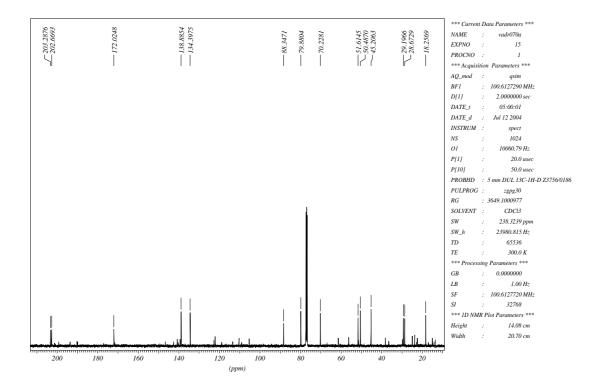


Tabela 30. Dados espectrais de RMN ¹³C do composto **108** (CDCl₃).

δ (ppm)	Atribuição
203,3	C ₁₁
202,7	C ₁₃
172,0	C_8
138,9	C ₅ *
134,4	C ₆ *
88,3	C ₁
79,9	C_4
70,2	C_{10}
51,6	C ₂ **
50,5	C ₉ **
45,2	C_3
29,2	C ₁₂
28,7	C ₁₄ C ₇
18,3	C ₇

^{*} Podem estar trocados.

^{**} Podem estar trocados.

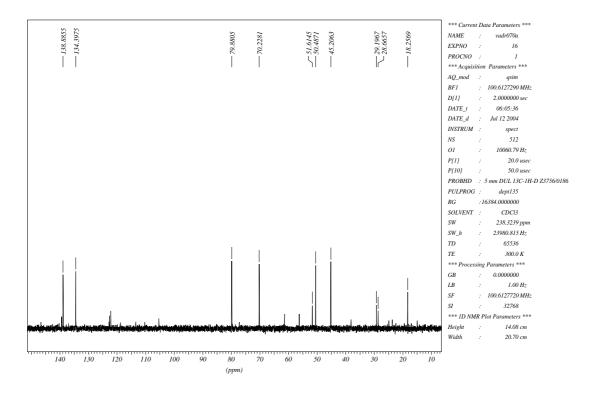


Tabela 31. Dados espectrais de RMN 13 C (DEPT-135) do composto **108** (CDCl $_3$).

δ (ppm)	Atribuição
138,9	C ₅ *
134,4	C ₆ *
79,9	C_4
70,2	C ₁₀
51,6	C ₂ **
50,5	C ₉ **
45,2	C_3
29,2	C ₁₂
28,7	C ₁₄ C ₇
18,3	C ₇

^{*} Podem estar trocados.

^{**} Podem estar trocados.

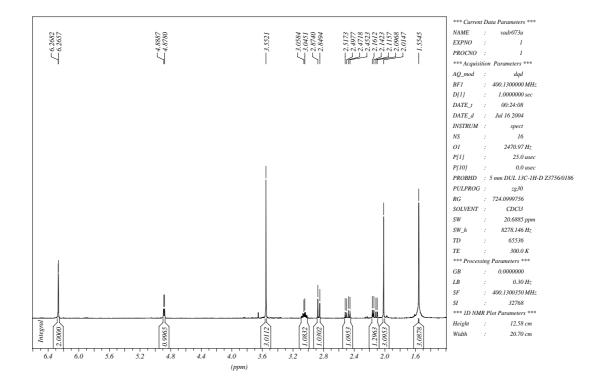


Tabela 32. Dados espectrais de RMN ¹H do composto **109** (CDCl₃).

δ (ppm)	Atribuição	Sinal	J (Hz)
6,27	H-5* e H-6*	d	<i>J</i> = 1,0
4,88	H-4	d	<i>J</i> = 4,5
3,55	H-9 (OCH ₃)	S	
3,05	H-3	dddd	$J_1 = 9.8$; $J_2 = 7.8$; $J_3 = 7.8$;
			$J_3 = 4.5$
2,86	H-2	d	<i>J</i> = 9,8
2,48	H-10b	dd	$J_1 = 18,2$; $J_2 = 7,8$
2,13	H-10a	dd	$J_1 = 18,2$; $J_2 = 7,8$
2,01	H-12 (CH ₃)	S	
1,55	H-7 (CH ₃)	S	

^{*} Sinais sobrepostos.

Espectro de RMN 13 C $\{^1H\}$ do composto 109

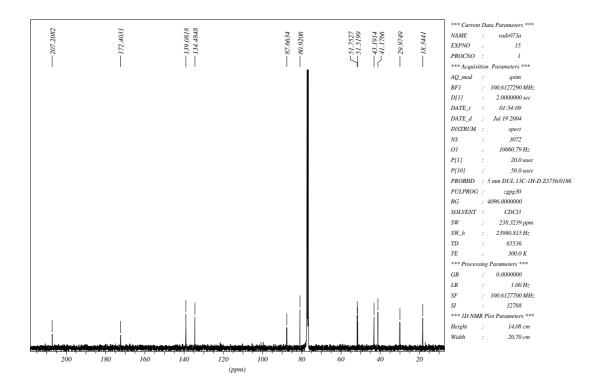


Tabela 33. Dados espectrais de RMN ¹³C do composto **109** (CDCl₃).

Atribuição
C ₁₁
C ₈
C ₆ *
C ₅ *
C ₁
C ₄
C ₂ **
C ₉ **
C ₁₀
C_3
C ₁₂
C ₇

^{*} Podem estar trocados.

^{**} Podem estar trocados.

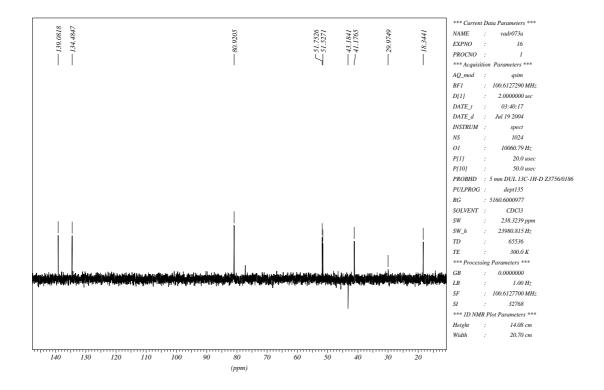


Tabela 34. Dados espectrais de RMN 13 C (DEPT-135) do composto **109** (CDCl₃).

δ (ppm)	Atribuição
139,1	C ₆ *
134,5	$C_5{}^\star$
80,9	C_4
51,7	C ₂ **
51,5	C ₉ **
43,2	C ₁₀
41,2	C_3
30,0	C ₁₂ C ₇
18,3	C ₇

^{*} Podem estar trocados.

^{**} Podem estar trocados.

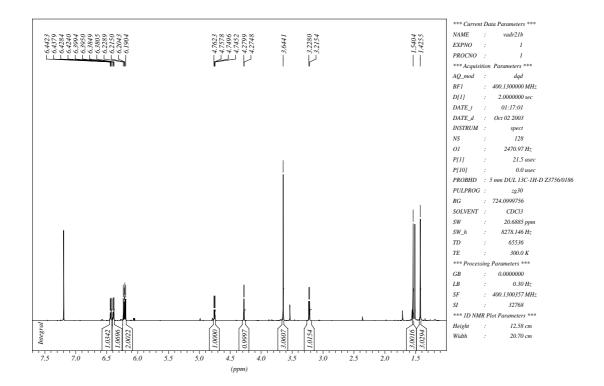


Tabela 35. Dados espectrais de RMN ¹H do composto **114** (CDCl₃).

δ (ppm)	Atribuição	Sinal	J (Hz)
6,43	H-2	dd	$J_1 = 5.6$; $J_2 = 1.8$
6,39	H-2'	dd	$J_1 = 5.6$; $J_2 = 1.8$
6,22	H-1	d	<i>J</i> = 5,6
6,20	H-1'	d	<i>J</i> = 5,6
4,75	H-3	dd	$J_1 = 5,1; J_2 = 1,8$
4,28	H-3'	d	<i>J</i> = 1,8
3,64	H-9 (OCH ₃)	S	
3,22	H-4	d	<i>J</i> = 5,1
1,54	H-7 (CH ₃)	S	
1,43	H-7' (CH ₃)	S	

Espectro de RMN ¹³C { ¹H} do composto 114

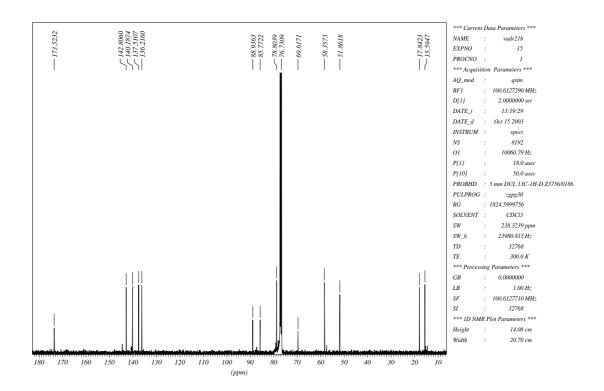


Tabela 36. Dados espectrais de RMN 13 C (DEPT-135) do composto **114** (CDCl $_3$).

δ (ppm)	Atribuição
173,5	C ₈
142,8	C ₁ *
140,2	C _{2'} *
137,5	C ₂ **
136,2	$C_{1'}^{**}$
88,9	C_5
85,8	C_6
78,8	C_{3}
76,7	C_3
69,6	$C_{6'}$
58,4	C_4
51,9	C ₉
17,8	C_7
15,6	C ₇ C ₇

^{*} Podem estar trocados.

^{**} Podem estar trocados.

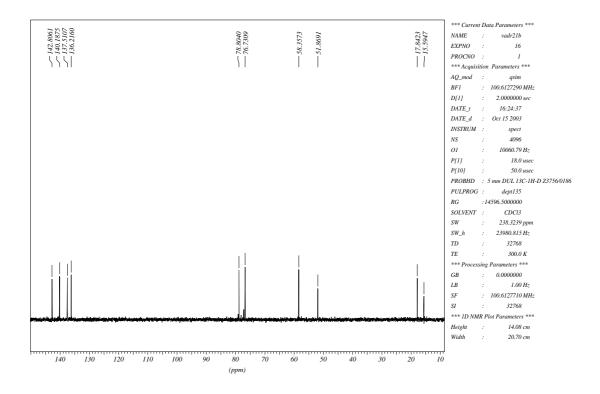


Tabela 37. Dados espectrais de RMN ¹³C do composto **114** (CDCl₃).

δ (ppm)	Atribuição
142,8	C ₁ *
140,2	C _{2'} *
137,5	C ₂ **
136,2	C ₁ ,**
78,8	C _{3'}
76,7	C_3
58,4	C_4
51,9	C_9
17,8	C ₉ C ₇ C ₇
15,6	C ₇ ,

^{*} Podem estar trocados.

^{**} Podem estar trocados.

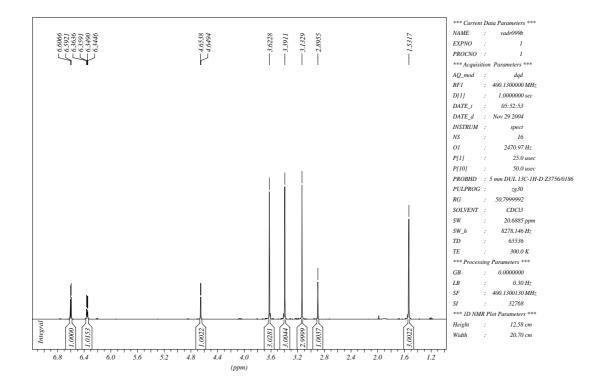


Tabela 38. Dados espectrais de RMN ¹H do composto **115** (CDCl₃).

δ (ppm)	Atribuição	Sinal	J (Hz)
6,60	H-6	d	<i>J</i> = 5,8
6,35	H-5	dd	$J_1 = 5.8; J_2 = 1.8$
4,65	H-4	d	<i>J</i> = 1,8
3,62	H-9 (OCH ₃)	s	
3,39	H-10 (OCH ₃)	s	
3,13	H-11 (OCH ₃)	s	
2,90	H-2	S	
1,53	H-7 (CH ₃)	s	

Espectro de RMN 13 C $\{^1H\}$ do composto 115

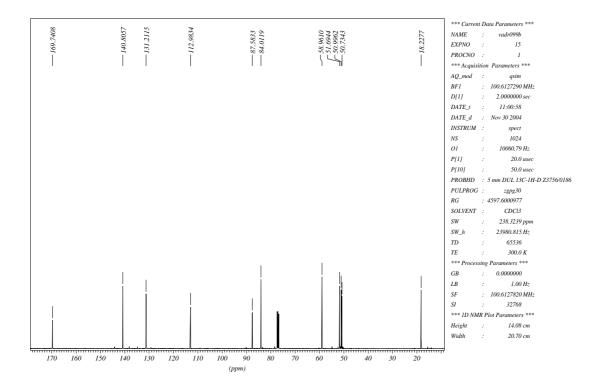


Tabela 39. Dados espectrais de RMN ¹³C do composto **115** (CDCl₃).

δ (ppm)	Atribuição
169,7	C ₈
140,8	C_6
131,2	C_5
113,0	C_3
87,6	C_1
84,0	C_4
59,0	C_2
51,7	C ₉ *
51,0	C ₁₀ *
50,7	C ₁₁ * C ₇
18,2	C ₇

^{*} Podem estar trocados.

^{**} Utilizou-se a seguinte técnica de correlação: gHMQC.

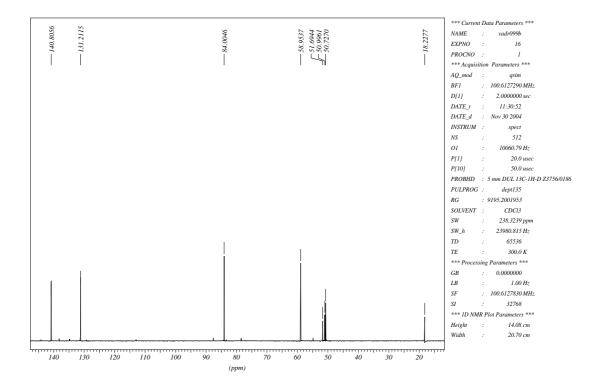


Tabela 40. Dados espectrais de RMN 13 C (DEPT-135) do composto **115** (CDCl $_3$).

δ (ppm)	Atribuição
140,8	C ₆
131,2	C_5
84,0	C_4
59,0	C_2
51,7	C ₉ *
51,0	C ₁₀ *
50,7	C ₁₁ *
18,2	C_7

^{*} Podem estar trocados.

^{**} Utilizou-se a seguinte técnica de correlação: gHMQC.

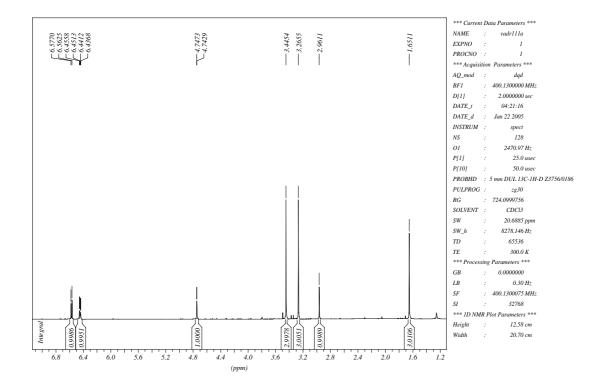


Tabela 41. Dados espectrais de RMN ¹H do composto **122** (CDCl₃).

δ (ppm)	Atribuição	Sinal	J (Hz)
6,57	H-6	d	<i>J</i> = 5,8
6,45	H-5	dd	$J_1 = 5.8$; $J_2 = 1.8$
4,74	H-4	d	<i>J</i> = 1,8
3,44	H-9 (OCH ₃)	s	
3,27	H-10 (OCH ₃)	s	
2,96	H-2	S	
1,65	H-7 (CH ₃)	S	

Espectro de RMN 13 C $\{^1H\}$ do composto 122

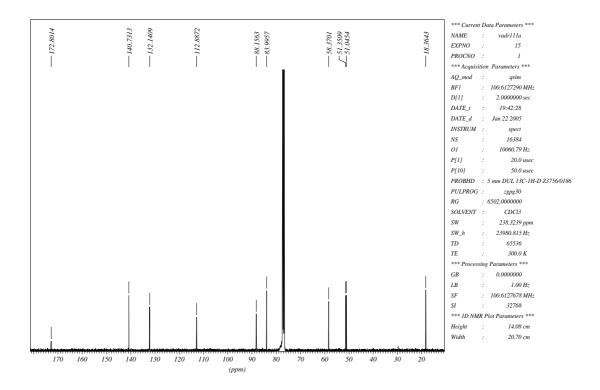


Tabela 42. Dados espectrais de RMN ¹³C do composto **122** (CDCl₃).

δ (ppm)	Atribuição
172,8	C ₈
140,7	${\sf C_6}^{\star}$
132,1	C ₅ *
112,9	C_3
88,2	C_1
84,0	C_4
58,4	C_2
51,3	C_9
51,0	C ₉ C ₁₀ C ₇
18,4	C ₇

^{*} Podem estar trocados.

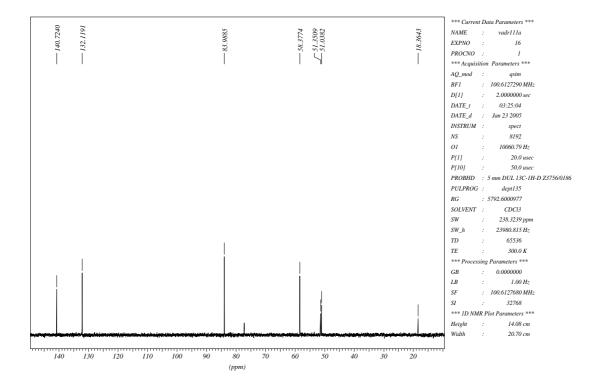


Tabela 43. Dados espectrais de RMN 13 C (DEPT-135) do composto **122** (CDCl $_3$).

δ (ppm)	Atribuição
140,7	C ₆ *
132,1	C ₅ *
84,0	C_4
58,4	C_2
51,3	C ₉
51,0	C ₁₀
18,4	C ₇

^{*} Podem estar trocados.

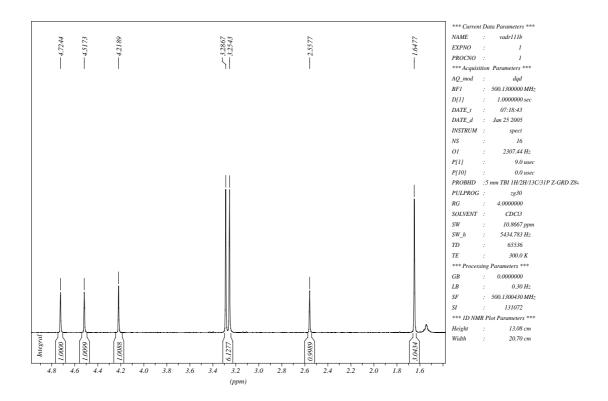


Tabela 44. Dados espectrais de RMN ¹H do composto **123** (CDCl₃).

δ (ppm)	Atribuição	Sinal	<i>J</i> (Hz)
4,72	H-6	S	
4,52	H-4	s	
4,22	H-5	s	
3,29	H-9 (OCH ₃)	s	
3,25	H-10 (OCH ₃)	s	
2,56	H-2	S	
1,65	H-7 (CH ₃)	S	

^{*} Utilizou-se as seguintes técnicas de correlação: gHMQC e gHMBC.

Espectro de RMN 13 C $\{^1H\}$ do composto 123

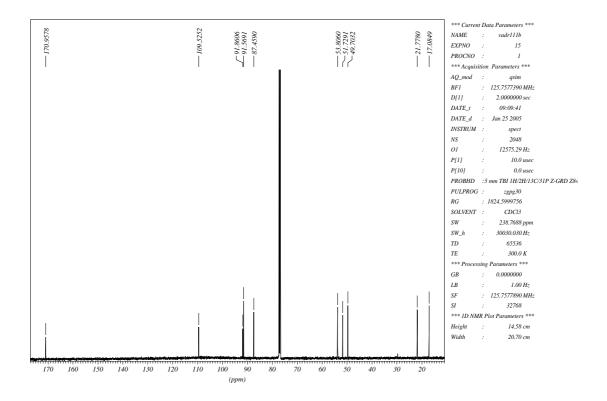


Tabela 45. Dados espectrais de RMN ¹³C do composto **123** (CDCl₃).

δ (ppm)	Atribuição
171,0	C ₈
109,5	C_3
91,9	C_1
91,6	C_4
87,5	C ₆ C ₂
53,8	
51,7	C ₉
49,7	C_{10}
21,8	C ₅ C ₇
17,1	C ₇

^{*} Utilizou-se as seguintes técnicas de correlação: gHMQC e gHMBC.

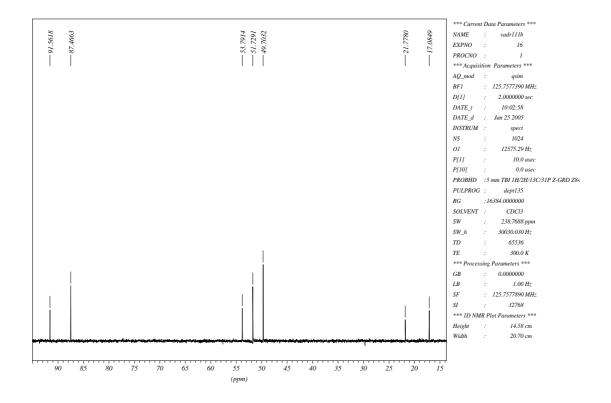


Tabela 46. Dados espectrais de RMN 13 C (DEPT-135) do composto **123** (CDCl $_3$).

δ (ppm)	Atribuição
91,6	C ₄
87,5	$egin{array}{c} C_6 \ C_2 \end{array}$
53,8	C_2
51,7	C ₉ C ₁₀
49,7	C ₁₀
21,8	C ₅ C ₇
17,1	C ₇

^{*} Utilizou-se as seguintes técnicas de correlação: gHMQC e gHMBC.

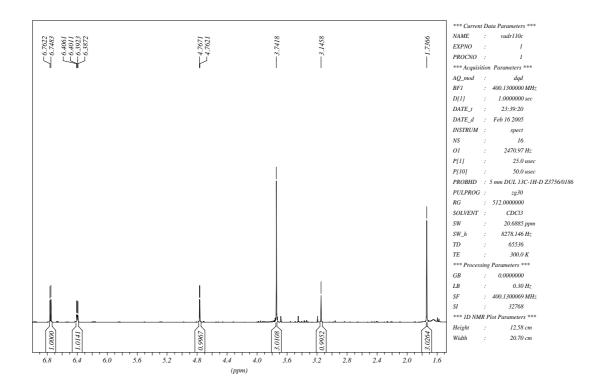


Tabela 47. Dados espectrais de RMN ¹H do composto **124** (CDCl₃).

δ (ppm)	Atribuição	Sinal	J (Hz)
6,75	H-6	d	<i>J</i> = 5,6
6,40	H-5	dd	$J_1 = 5.6$; $J_2 = 2.0$
4,76	H-4	d	<i>J</i> = 2,0
3,74	H-9 (OCH ₃)	S	
3,15	H-2	S	
1,74	H-7 (CH ₃)	S	

Espectro de RMN 13 C $\{^1H\}$ do composto 124

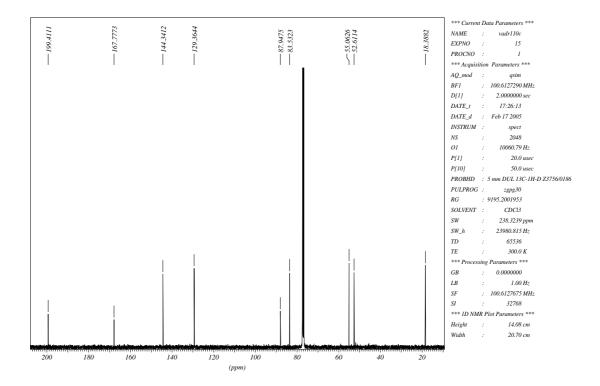


Tabela 48. Dados espectrais de RMN ¹³C do composto **124** (CDCl₃).

δ (ppm)	Atribuição
199,4	C ₃
167,8	C_8
144,3	C_6
129,4	C_5
87,9	C_1
83,5	C_4
55,1	C_2
52,6	C ₉ C ₇
18,4	C ₇

^{*} Utilizou-se as seguintes técnicas de correlação: gHMQC e gHMBC.

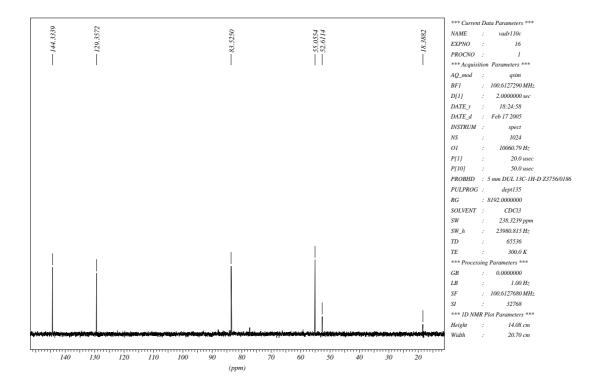


Tabela 49. Dados espectrais de RMN 13 C (DEPT-135) do composto **124** (CDCl $_3$).

δ (ppm)	Atribuição
144,3	C ₆
129,4	C_5
83,5	C_4
55,1	C_2
52,6	C ₉
18,4	C ₇

^{*} Utilizou-se as seguintes técnicas de correlação: gHMQC e gHMBC.

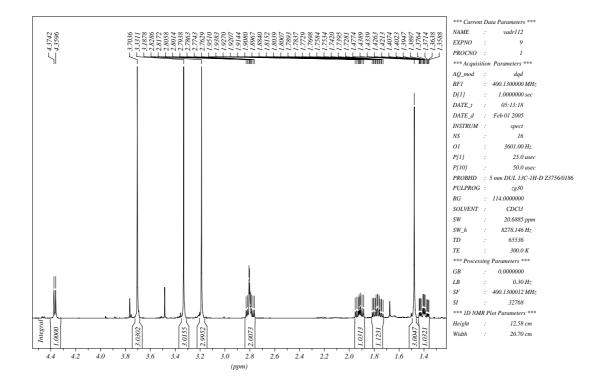


Tabela 50. Dados espectrais de RMN ¹H do composto **125** (CDCl₃).

δ (ppm)	Atribuição	Sinal	J (Hz)
4,37	H-4	d	J = 5,8
3,70	H-9 (OCH ₃)	S	
3,33	H-10 (OCH ₃)	S	
3,19	H-11 (OCH ₃)	S	
2,80	H-2 e H-6b	d (H-2)	J = 2.0 (H-2)
		е	$J_1 = 12,5; J_2 = 9,6;$
		ddd (H-6b)	$J_3 = 4,5 \text{ (H-6b)}$
1,92	H-5b	ddd	$J_1 = 12,5; J_2 = 9,6;$
			$J_3 = 5.0$
1,77	H-5a	ddt	$J_1 = J_2 = 12,5; J_3 =$
			$5,8; J_4 = 4,5$
1,48	H-7 (CH ₃)	S	
1,40	H-6a	ddt	$J_1 = J_2 = 12,5; J_3 =$
			$5,0; J_4 = 2,0$

Espectro de RMN 13 C $\{^1H\}$ do composto 125

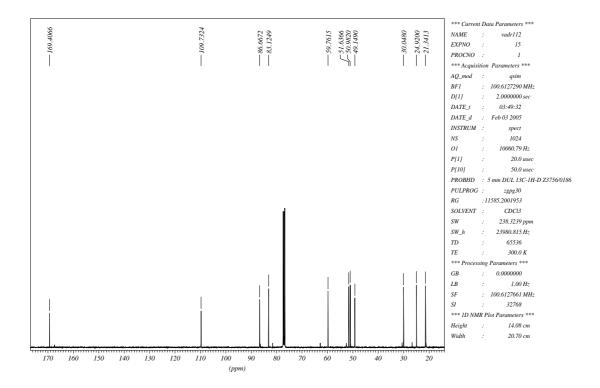


Tabela 51. Dados espectrais de RMN ¹³C do composto **125** (CDCl₃).

Atribuição
C ₈
C ₃
C ₁
C ₄
C_2
C ₉
C ₁₀
C ₁₁
C_6
$egin{array}{c} C_6 \ C_5 \ C_7 \end{array}$
C_7

^{*} Utilizou-se as seguintes técnicas de correlação: gHMQC e gHMBC.

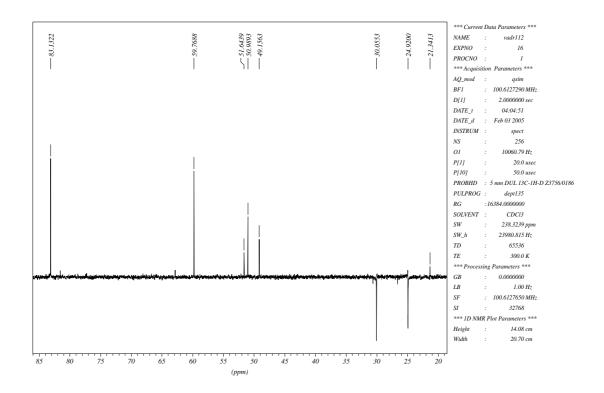


Tabela 52. Dados espectrais de RMN 13 C (DEPT-135) do composto **125** (CDCl $_3$).

δ (ppm)	Atribuição
83,1	C ₄
59,8	C_2
51,6	C ₉
51,0	C ₁₀
49,1	C ₁₁
30,0	C_{6}
24,9	C_5
21,3	C ₇

^{*} Utilizou-se as seguintes técnicas de correlação: gHMQC e gHMBC.

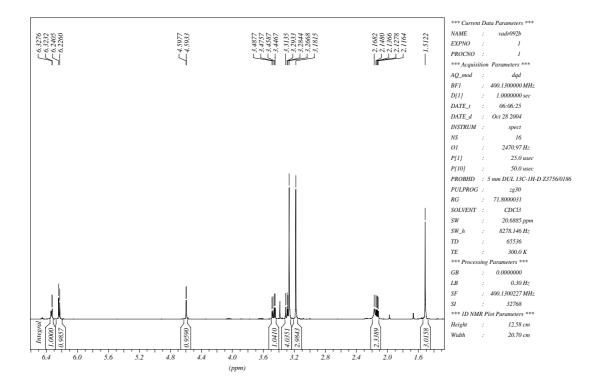


Tabela 53. Dados espectrais de RMN ¹H do composto **128** (CDCl₃).

δ (ppm)	Atribuição	Sinal	J (Hz)
6,33	H-5	dd	$J_1 = 5.8$; $J_2 = 1.8$
6,23	H-6	d	<i>J</i> = 5,8
4,59	H-4	d	<i>J</i> = 1,8
3,47	H-8a	dd	$J_1 = 11,6$; $J_2 = 4,8$
3,29	H-8b	dd	$J_1 = 11,6; J_2 = 8,1$
3,27	H-9 (OCH ₃)	s	
3,18	H-10 (OCH ₃)	S	
2,17	-OH	sl	
2,13	H-2	dd	$J_1 = 8,1; J_2 = 4,8$
1,51	H-7 (CH ₃)	S	

Espectro de RMN ¹³C {¹H} do composto 128

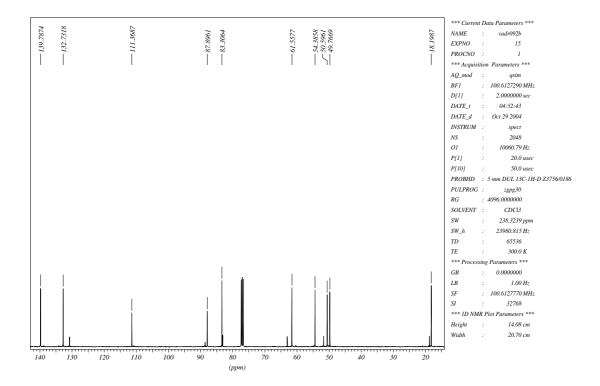


Tabela 54. Dados espectrais de RMN ¹³C do composto **128** (CDCl₃).

δ (ppm)	Atribuição
139,8	C ₆ *
132,7	C ₅ *
111,4	C_3
87,9	C_1
83,3	C_4
61,6	C_8 C_2
54,4	C_2
50,6	C_9
49,8	$egin{array}{c} C_9 \ C_{10} \ C_7 \end{array}$
18,2	C_7

^{*} Podem estar trocados.

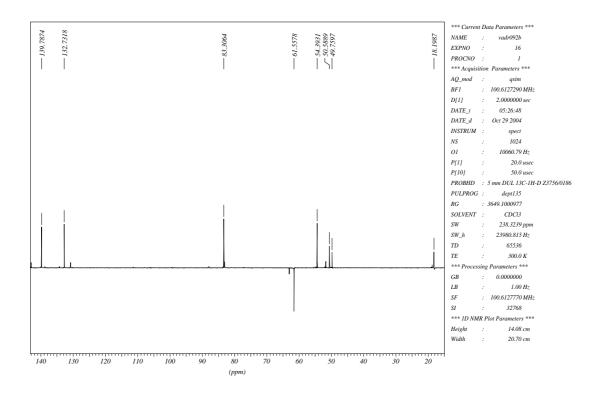


Tabela 55. Dados espectrais de RMN 13 C (DEPT-135) do composto **128** (CDCl $_3$).

δ (ppm)	Atribuição
139,8	C ₆ *
132,7	C ₅ *
83,3	C_4
61,6	C ₈
54,4	C_2
50,6	C ₉
49,8	C ₁₀
18,2	C_7

^{*} Podem estar trocados.

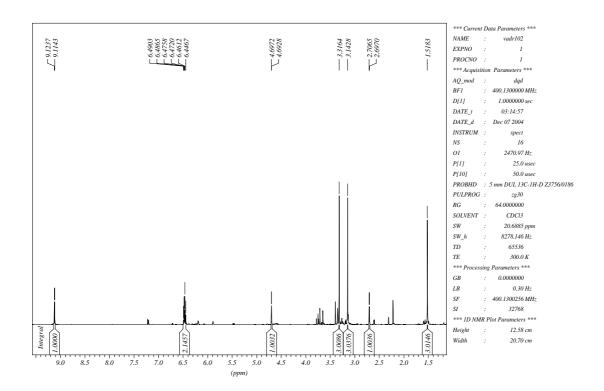


Tabela 56. Dados espectrais de RMN ¹H do composto **116** (CDCl₃).

δ (ppm)	Atribuição	Sinal	J (Hz)
9,12	H-8	d	<i>J</i> = 3,8
6,48	H-5	dd	$J_1 = 5,7; J_2 = 1,7$
6,45	H-6	d	<i>J</i> = 5,7
4,69	H-4	d	<i>J</i> = 1,7
3,32	H-9 (OCH ₃)	s	
3,14	H-10 (OCH ₃)	S	
2,70	H-2	d	J = 3.8
1,52	H-7 (CH ₃)	S	

Espectro de RMN ¹³C {¹H} do composto 116

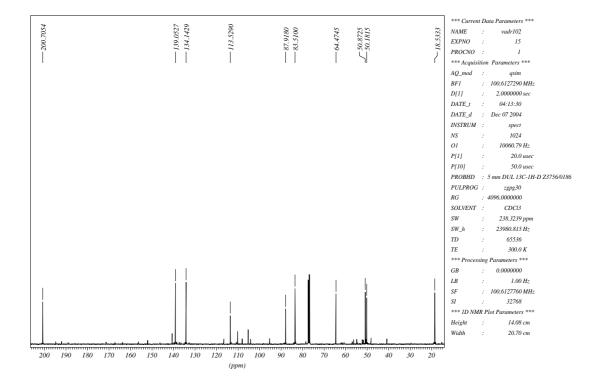


Tabela 57. Dados espectrais de RMN ¹³C do composto **116** (CDCl₃).

δ (ppm)	Atribuição
200,7	C ₈
139,0	C ₆ *
134,1	C_5^{\star}
113,5	C_3
87,9	C_1
83,5	$egin{array}{c} C_4 \ C_2 \end{array}$
64,5	C_2
50,9	C ₉
50,2	C ₉ C ₁₀
18,5	C ₇

^{*} Podem estar trocados.

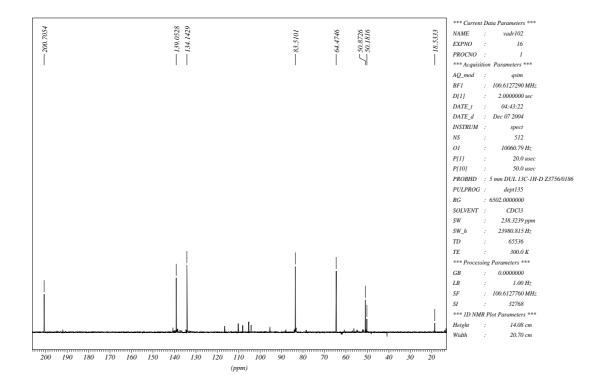


Tabela 58. Dados espectrais de RMN 13 C (DEPT-135) do composto **116** (CDCl $_3$).

δ (ppm)	Atribuição
200,7	C ₈
139,0	C ₆ *
134,1	C ₅ *
83,5	C_4
64,5	C_2
50,9	C ₉
50,2	C ₁₀
18,5	C ₇

^{*} Podem estar trocados.

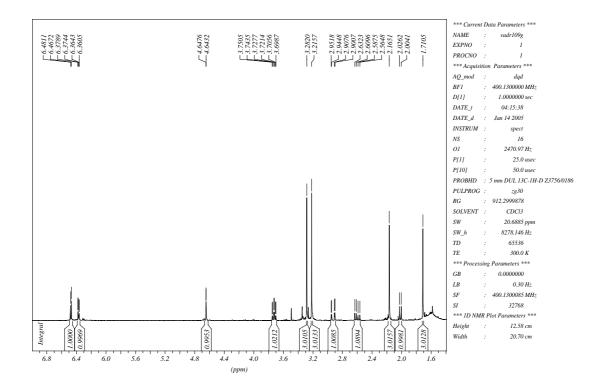


Tabela 59. Dados espectrais de RMN ¹H do composto **118** (CDCl₃).

δ (ppm)	Atribuição	Sinal	J (Hz)
6,47	H-6	d	J = 5,6
6,37	H-5	dd	$J_1 = 5.6$; $J_2 = 1.8$
4,64	H-4	d	<i>J</i> = 1,8
3,72	H-8	ddd	$J_1 = 9,1$; $J_2 = 8,8$; $J_3 = 2,8$
3,28	H-13 (OCH ₃)	S	
3,22	H-12 (OCH ₃)	S	
2,93	H-9a	dd	$J_1 = 17.8; J_2 = 2.8$
2,60	H-9b	dd	$J_1 = 17.8; J_2 = 9.1$
2,16	H-11 (CH ₃)	S	
2,01	H-2	d	<i>J</i> = 8,8
1,71	H-7 (CH ₃)	S	

Espectro de RMN 13 C $\{^1H\}$ do composto 118

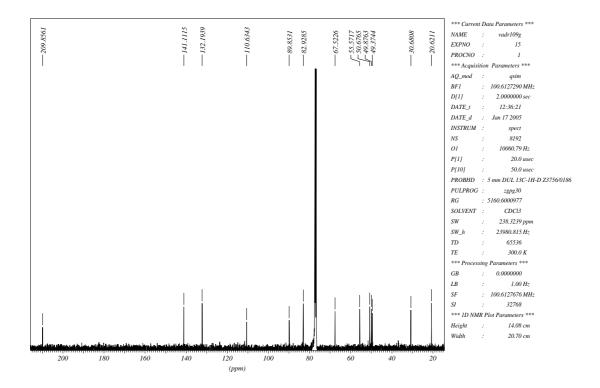


Tabela 60. Dados espectrais de RMN ¹³C do composto **118** (CDCl₃).

δ (ppm)	Atribuição
209,9	C ₁₀
141,1	C ₆ *
132,2	C ₅ *
110,6	C_3
89,8	C_1
82,9	C_4
67,5	C_2
55,6	C_8
50,7	C ₁₂
49,9	C ₁₃
49,4	C ₉
30,7	C ₁₁
20,6	C ₁₁ C ₇

^{*} Podem estar trocados.

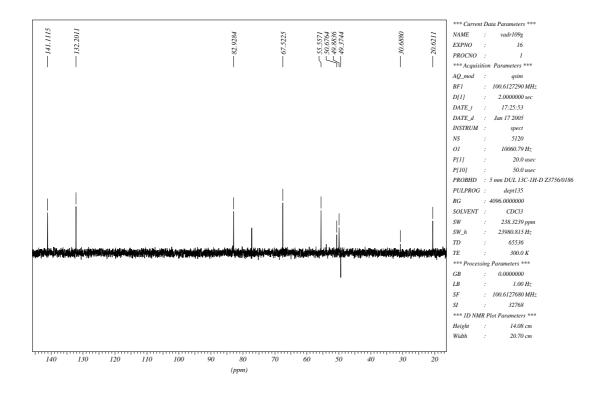


Tabela 61. Dados espectrais de RMN 13 C (DEPT-135) do composto **118** (CDCl $_3$).

δ (ppm)	Atribuição
141,1	C ₆ *
132,2	C ₅ *
82,9	C_4
67,5	C_2
55,6	C_8
50,7	C ₁₂
49,9	C ₁₃
49,4	C_9
30,7	C ₁₁ C ₇
20,6	C ₇

^{*} Podem estar trocados.

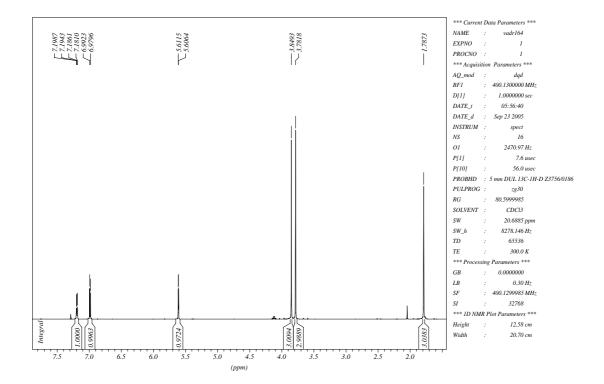


Tabela 62. Dados espectrais de RMN ¹H do composto **133** (CDCl₃).

δ (ppm)	Atribuição	Sinal	J (Hz)
7,19	H-5	dd	$J_1 = 5.3$; $J_2 = 2.0$
6,99	H-6	d	<i>J</i> = 5,3
5,61	H-4	d	<i>J</i> = 2,0
3,85	H-9 (OCH ₃)*	S	
3,78	H-11 (OCH ₃)*	S	
1,79	H-7 (CH ₃)	S	

^{*} Podem estar trocados.

Espectro de RMN ¹³C { ¹H} do composto 133

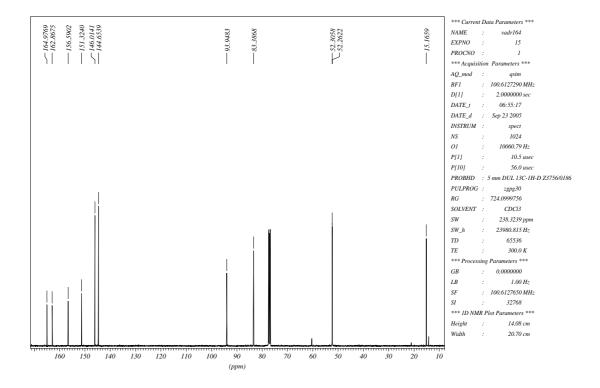


Tabela 63. Dados espectrais de RMN ¹³C do composto **133** (CDCl₃).

δ (ppm)	Atribuição
165,0	C ₁₀ *
162,9	C ₈ *
156,6	C ₃ **
151,3	C ₂ **
146,0	C ₅ ***
144,6	C ₆ ***
93,9	C ₁
83,4	C_4
52,3	C ₉ ****
52,3	C ₁₁ ****
15,2	C ₇

^{*} Podem estar trocados.

^{**} Podem estar trocados.

^{***} Podem estar trocados.

^{****} Podem estar trocados.

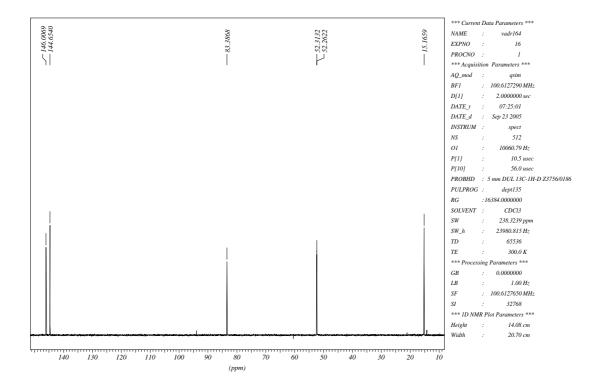


Tabela 64. Dados espectrais de RMN 13 C (DEPT-135) do composto **133** (CDCl $_3$).

δ (ppm)	Atribuição
146,0	C ₅ *
144,6	C ₆ *
83,4	C ₄
52,3	C ₉ **
52,3	C ₁₁ **
15,2	C_7

^{*} Podem estar trocados.

^{**} Podem estar trocados.

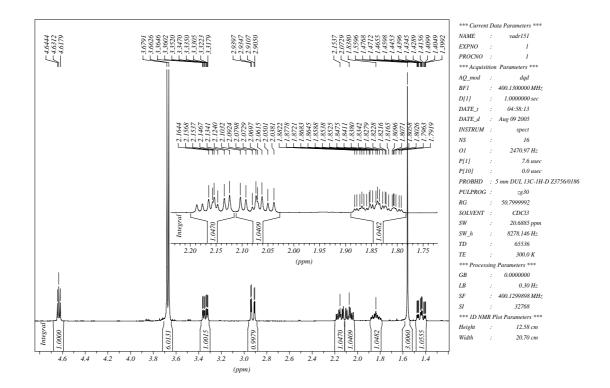


Tabela 65. Dados espectrais de RMN ¹H do composto **134** (CDCl₃).

Atribuição	Sinal	J (Hz)
H-4	t	$J_1 = J_2 = 5,3$
H-9 (OCH ₃)*	s	
H-11 (OCH ₃)*	s	
H-3	ddd	$J_1 = 11,9$; $J_2 = 5,3$; $J_3 = 1,8$
H-2	dd	$J_1 = 11,9; J_2 = 2,3$
H-6b	ddd	$J_1 = 12,1; J_2 = 9,1; J_3 = 4,0$
H-5b	ddd	$J_1 = 12,1; J_2 = 9,1; J_3 = 4,3$
H-5a	dddt	$J_1 = J_2 = 12,1; J_3 = 5,3;$
		$J_4 = 4.0 \text{ Hz}; J_5 = 1.8$
H-7 (CH ₃)	s	
H-6a	ddt	$J_1 = J_2 = 12,1; J_3 = 4,3; J_4 = 2,3$
	H-4 H-9 (OCH ₃)* H-11 (OCH ₃)* H-3 H-2 H-6b H-5b H-5a	H-4 t H-9 (OCH ₃)* s H-11 (OCH ₃)* s H-3 ddd H-2 dd H-6b ddd H-5b ddd H-5a dddt H-7 (CH ₃) s

^{*} Podem estar trocados.

Espectro de RMN 13 C $\{^1H\}$ do composto 134

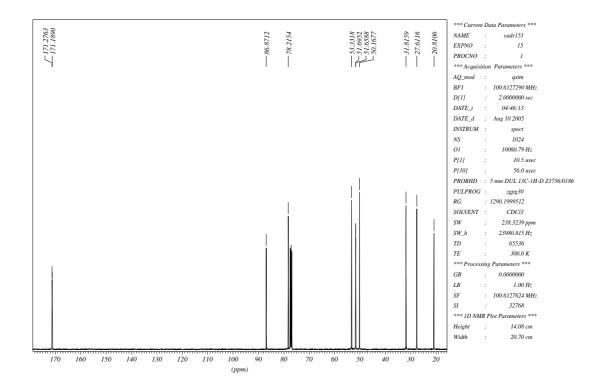


Tabela 66. Dados espectrais de RMN ¹³C do composto **134** (CDCl₃).

Atribuição
C ₈ *
C ₁₀ *
\mathbf{C}_1
C_4
C ₃ **
C ₉ ***
C ₁₁ ***
C ₂ **
C ₆ ****
C ₅ ****
C_7

^{*} Podem estar trocados.

^{**} Podem estar trocados.

^{***} Podem estar trocados.

^{****} Podem estar trocados.

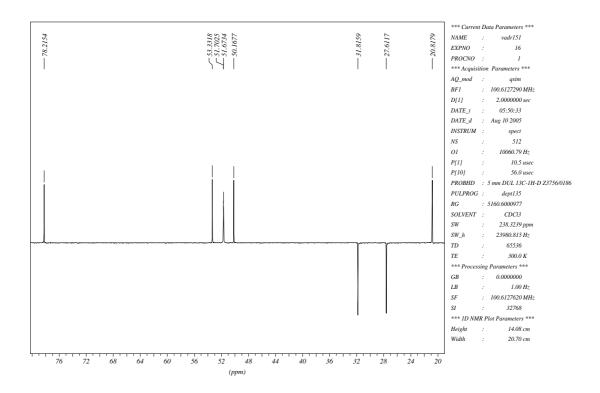


Tabela 67. Dados espectrais de RMN 13 C (DEPT-135) do composto **134** (CDCl $_3$).

δ (ppm)	Atribuição
78,2	C ₄
53,3	C ₃ *
51,7	C ₉ **
51,7	C ₁₁ **
50,2	C ₂ *
31,8	C ₆ ***
27,6	C ₅ ***
20,8	C ₇

^{*} Podem estar trocados.

^{**} Podem estar trocados.

^{***} Podem estar trocados.

Composto 139

Espectro de RMN ¹H do composto 139

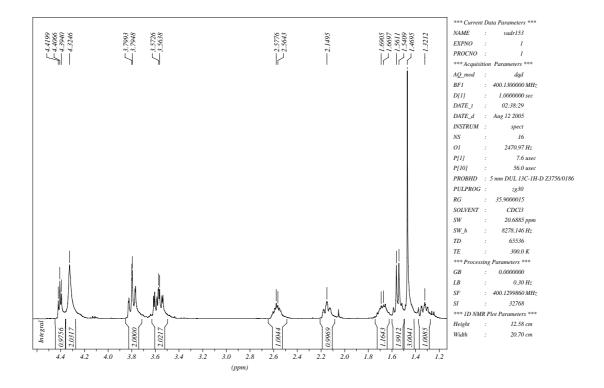


Tabela 68. Dados espectrais de RMN ¹H do composto **139** (CDCl₃).

δ (ppm)	Atribuição	Sinal	J (Hz)
4,41	H-4	t	$J_1 = J_2 = 5.3$
4,32	H-8 (OH) e H-9 (OH)	sl	
3,80	H-8 (CH ₂)*	m	
3,57	H-9 (CH ₂)*	m	
2,58	H-3**	m	
2,15	H-2**	m	
1,68	H-6***	m	
1,55	H-5 (CH ₂)***	m	
1,47	H-7 (CH ₃)	s	
1,32	H-6***	m	

^{*} Podem estar trocados.

^{**} Podem estar trocados.

*** Podem estar trocados.

Espectro de RMN 13 C $\{^1H\}$ do composto 139

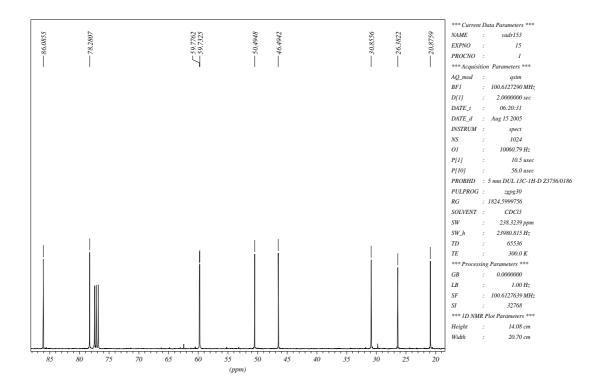


Tabela 69. Dados espectrais de RMN ¹³C do composto **139** (CDCl₃).

δ (ppm)	Atribuição
86,1	C ₁
78,3	C_4
59,8	C ₈ *
59,7	C ₉ *
50,5	C ₂ **
46,5	C ₃ **
30,9	C ₆ ***
26,4	C ₅ ***
20,9	C ₇

^{*} Podem estar trocados.

^{**} Podem estar trocados.

^{***} Podem estar trocados.

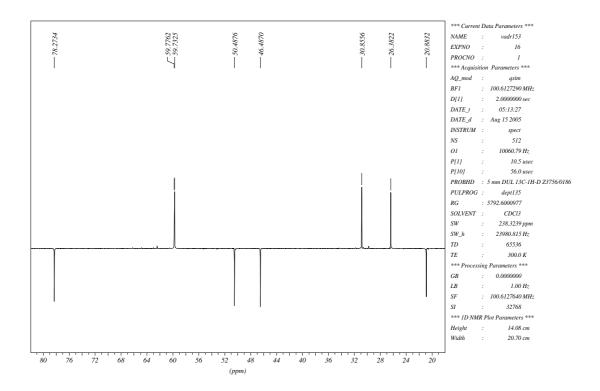


Tabela 70. Dados espectrais de RMN 13 C (DEPT-135) do composto **139** (CDCl $_3$).

δ (ppm)	Atribuição
78,3	C ₄
59,8	C ₈ *
59,7	C ₉ *
50,5	C ₂ **
46,5	C ₃ **
30,9	C ₆ ***
26,4	C ₅ ***
20,9	C_7

^{*} Podem estar trocados.

^{**} Podem estar trocados.

^{***} Podem estar trocados.

Composto 135

Espectro de RMN ¹H do composto 135

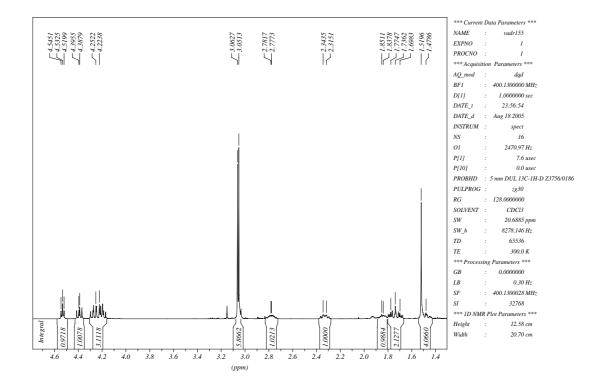


Tabela 71. Dados espectrais de RMN 1 H do composto 135 (CDC I_3).

δ (ppm)	Atribuição	Sinal	J (Hz)
4,53	H-4	t	$J_1 = J_2 = 5.0$
4,39	H-8*	m	
4,17 - 4,30	H-8* e H-10* (3H)	m	
3,06	H-9 (CH ₃)**	S	
3,05	H-11 (CH ₃)**	S	
2,78	H-3***	m	
2,33	H-2***	m	
1,68 – 1,88	H-5 e H-6 (3H)****	m	
1,52	H-7 (CH ₃)	S	
1,48	H-6 (1H)****	m	

^{*} Podem estar trocados.

^{**} Podem estar trocados.

Espectro de RMN 13 C $\{^1H\}$ do composto 135

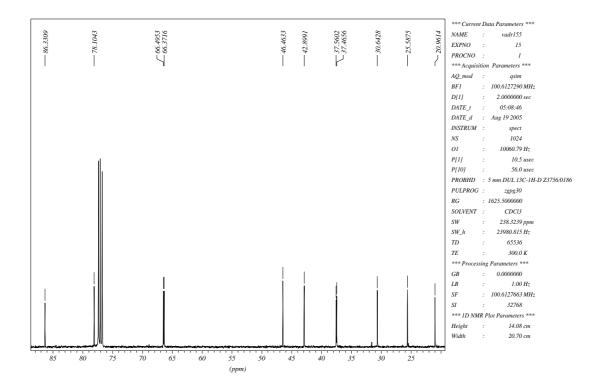


Tabela 72. Dados espectrais de RMN ¹³C do composto **135** (CDCl₃).

δ (ppm)	Atribuição
86,3	C ₁
78,1	C_4
66,5	C ₈ *
66,4	C ₁₀ *
46,5	C ₃ **
42,9	C ₂ **
37,6	C ₉ ***
37,5	C ₁₁ ***
30,6	C ₅ ****
25,6	C ₆ ****
21,0	C ₆ ****

^{*} Podem estar trocados.

^{***} Podem estar trocados.

^{****} Podem estar trocados.

^{**} Podem estar trocados.

^{***} Podem estar trocados

^{****} Podem estar trocados.

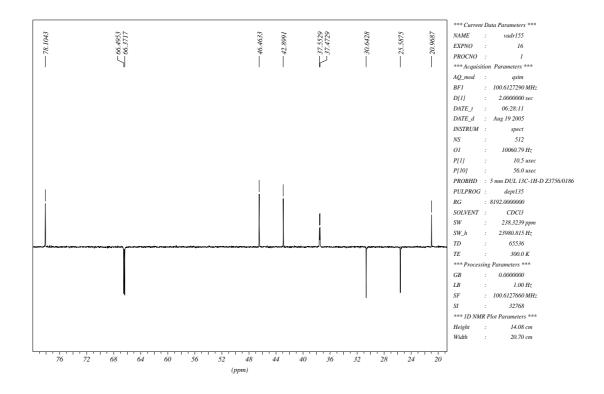


Tabela 73. Dados espectrais de RMN 13 C (DEPT-135) do composto **135** (CDCl₃).

δ (ppm)	Atribuição
78,1	C ₄
66,5	C ₈ *
66,4	C ₁₀ *
46,5	C ₃ **
42,9	C ₂ **
37,6	C ₉ ***
37,5	C ₁₁ ***
30,6	C ₅ ****
25,6	C ₆ ****
21,0	C ₇

^{*} Podem estar trocados.

^{**} Podem estar trocados.

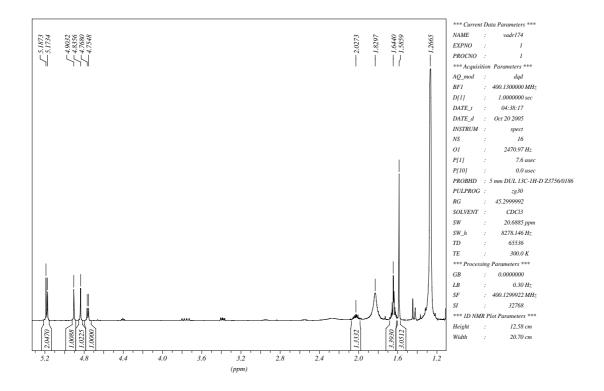
^{***} Podem estar trocados.

^{****} Podem estar trocados.

Composto 136



Espectro de RMN ¹H do composto 136



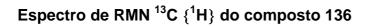
Os sinais em 1,83 ppm (sl) e 1,27 ppm (s) correspondem aos hidrogênios do t-(CH $_3$) $_3$ C-OH, subproduto da reação.

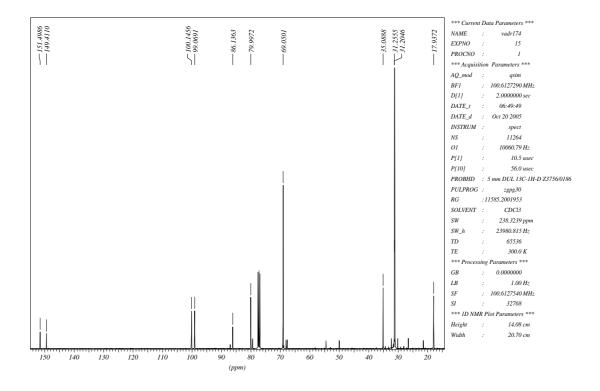
Tabela 74. Dados espectrais de RMN ¹H do composto **136** (CDCl₃).

δ (ppm)	Atribuição	Sinal	<i>J</i> (Hz)	
5,19	H-8*	S		_
5,17	H-9*	S		
4,90	H-8*	S		
4,84	H-9*	S		
4,76	H-4	d	<i>J</i> = 5,3	
2,02	H-6 (1H)**	m		
1,64	H-6 e H-5 (3H)**	m		
1,59	H-7 (CH ₃)	S		

^{*} Podem estar trocados.

^{**} Podem estar trocados.





Os sinais em 69,0 ppm e 31,2 ppm correspondem aos carbonos do t-(CH_3) $_3$ C-OH, subproduto da reação.

Tabela 75. Dados espectrais de RMN ¹³C do composto **136** (CDCl₃).

δ (ppm)	Atribuição
151,5	C ₂ *
149,4	C ₃ *
100,1	C ₈ **
99,1	C ₉ **
86,1	C_1
80,0	C_4
35,1	C ₅ ***
31,3	C ₆ ***
17,9	C ₇

^{*} Podem estar trocados.

^{**} Podem estar trocados.

^{***} Podem estar trocados.

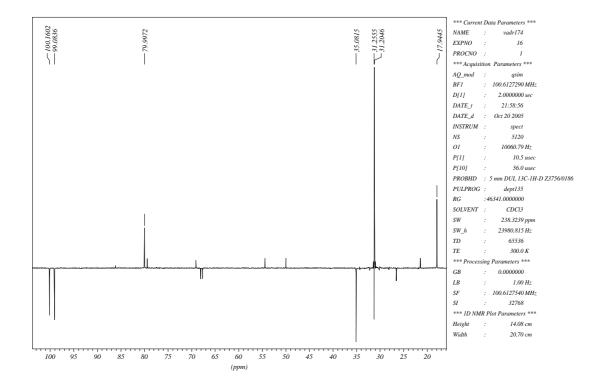


Tabela 76. Dados espectrais de RMN 13 C (DEPT-135) do composto **136** (CDCl $_3$).

δ (ppm)	Atribuição
100,1	C ₈ *
99,1	C ₉ *
80,0	C_4
35,1	C ₅ **
31,3	C ₆ **
17,9	C ₇

^{*} Podem estar trocados.

^{**} Podem estar trocados.

Composto 141

Espectro de RMN ¹H do composto 141

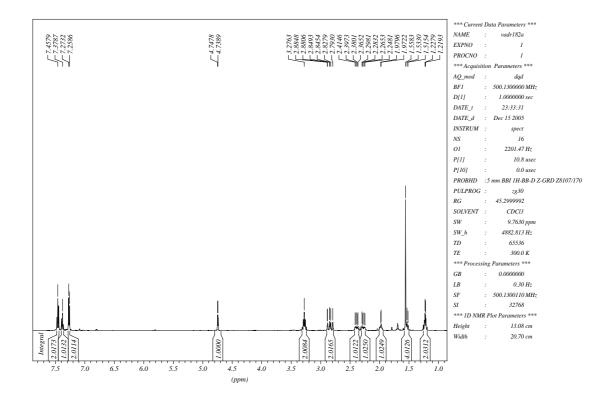


Tabela 77. Dados espectrais de RMN ¹H do composto **141** (CDCl₃).

δ (ppm)	Atribuição	Sinal	J (Hz)
7,46	-Ph (2H)	m	_
7,38	-Ph (1H)	m	
7,27	-Ph (2H)	m	
4,74	H-8	d	<i>J</i> = 4,5
3,27	H-4 e H-5 (2H)	m	
2,87	H-6a (1H)	dd	$J_1 = 17,4$; $J_2 = 2,0$
2,81	H-3a (1H)	dd	$J_1 = 17,4$; $J_2 = 2,0$
2,39	H-6b (1H)	dd	$J_1 = 17,4$; $J_2 = 7,7$
2,27	H-3b (1H)	dd	$J_1 = 17,4$; $J_2 = 7,5$
1,97	H-9a (1H)	m	
1,56	H-7 (CH ₃)	s	
1,54	H-10a (1H)	m	
1,22	H-9b e H-10b (2H)	m	

^{*} Utilizou-se as seguintes técnicas de correlação: gCOSY, gJres, gHMQC e gHMBC.

Espectro de RMN ¹³C {¹H} do composto 141

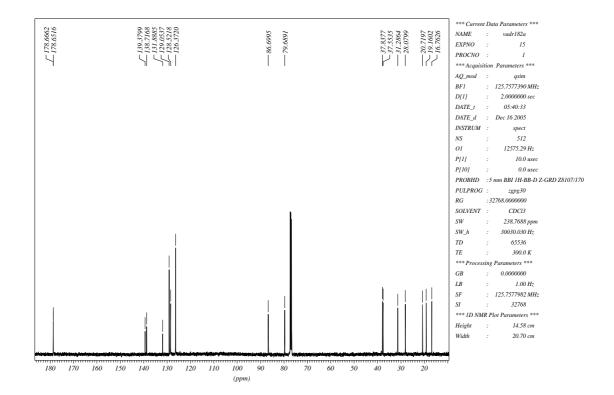


Tabela 78. Dados espectrais de RMN ¹³C do composto **141** (CDCl₃).

δ (ppm)	Atribuição
178,7	C ₁₃ *
178,6	C ₁₂ *
139,4	C_2
138,7	C ₇
131,9	-Ph
129,1	-Ph
128,5	-Ph
126,4	-Ph
86,7	C ₁
79,7	C_8
37,8	C ₅ **
37,5	C ₄ **
31,3	C_{10}
28,1	C ₉
20,7	C_6
19,2	C_3
16,8	C ₁₁

^{*} Podem estar trocados.

^{**} Podem estar trocados.

^{***} Utilizou-se as seguintes técnicas de correlação: gCOSY, g*J*res, gHMQC e gHMBC.

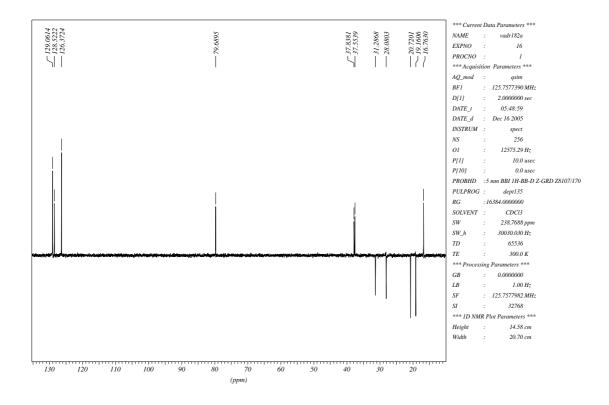


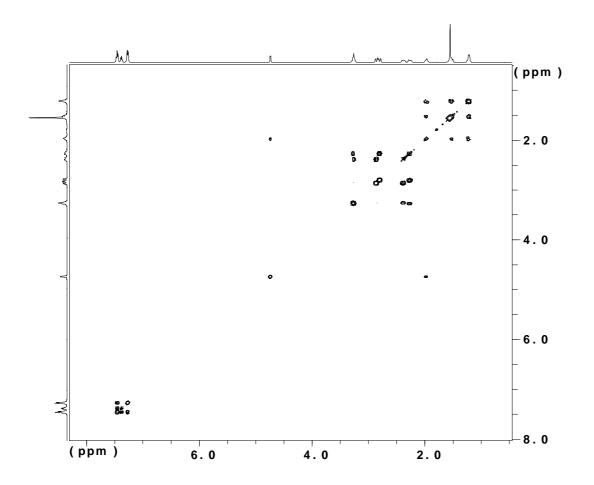
Tabela 79. Dados espectrais de RMN 13 C (DEPT-135) do composto **141** (CDCl₃).

δ (ppm)	Atribuição
129,1	-Ph
128,5	-Ph
126,4	-Ph
79,7	C ₈
37,8	C ₅ *
37,5	C ₄ *
31,3	C ₁₀
28,1	C_9
20,7	C_6
19,2	$egin{array}{c} C_6 \ C_3 \ C_{11} \ \end{array}$
16,8	C ₁₁

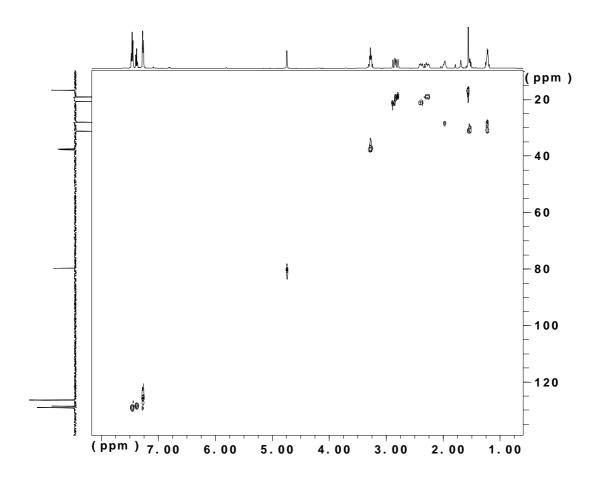
^{*} Podem estar trocados.

^{**} Utilizou-se as seguintes técnicas de correlação: gCOSY, gJres, gHMQC e gHMBC.

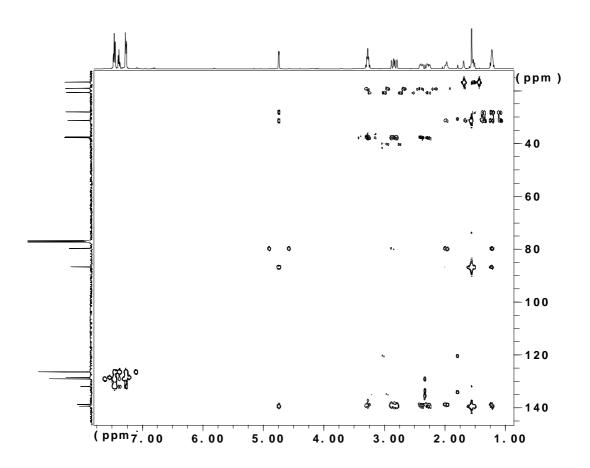
Espectro de gCOSY do composto 141



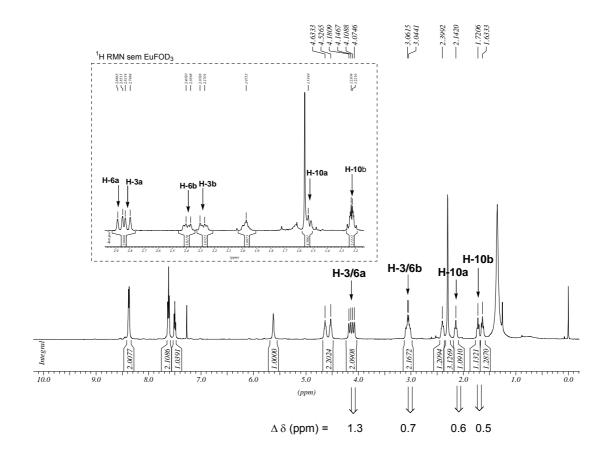
Espectro de gHMQC do composto 141



Espectro de gHMBC do composto 141



Espectro de RMN ¹H do composto 141 com reagente de deslocamento (EuFOD₃)



Composto 142

Espectro de RMN ¹H do composto 142

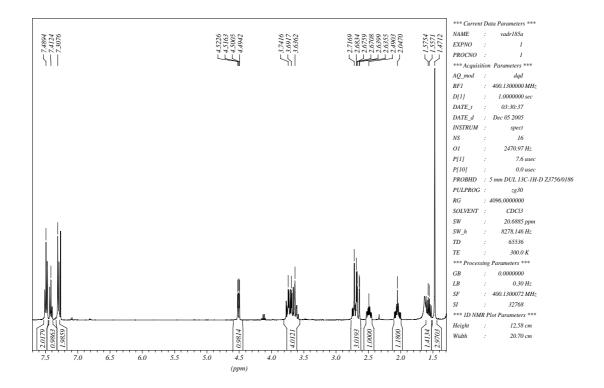


Tabela 80. Dados espectrais de RMN ¹H do composto **142** (CDCl₃).

Atribuição	Sinal	J (Hz)
-Ph (2H)	m	
-Ph (1H)	m	
-Ph (2H)	m	
H-8	dd	$J_1 = 8.8$; $J_2 = 2.5$
H-4 (1H)	m	
H-5 (1H)		
H-3 (1H)		
H-6 (1H)		
H-10b (1H)	ddd	$J_1 = 12.4$; $J_2 = 9.8$; $J_3 = 4.3$
H-3 (1H)*	d	<i>J</i> = 14,1
H-6 (1H)*	dd	$J_1 = 14,1; J_2 = 2,0$
H-9b	dddd	$J_1 = 13,1$; $J_2 = 9,8$; $J_3 = 6,6$;
		$J_4 = 2,5$
H-9a	dddd	$J_1 = 13,1; J_2 = 11,6; J_3 =$
		$8,8; J_4 = 4,3$
H-10a	ddd	$J_1 = 12,4$; $J_2 = 11,6$; $J_3 = 6,6$
H-11 (CH ₃)	s	
	-Ph (2H) -Ph (1H) -Ph (2H) H-8 H-4 (1H) H-5 (1H) H-3 (1H) H-6 (1H) H-10b (1H) H-3 (1H)* H-6 (1H)* H-9b H-9a H-10a	-Ph (2H) m -Ph (1H) m -Ph (2H) m H-8 dd H-4 (1H) m H-5 (1H) H-3 (1H) H-6 (1H) H-10b (1H) ddd H-3 (1H)* d H-6 (1H)* dd H-9b dddd H-9a dddd H-10a ddd

^{*} Podem estar trocados.

Espectro de RMN ¹³C { ¹H} do composto 142

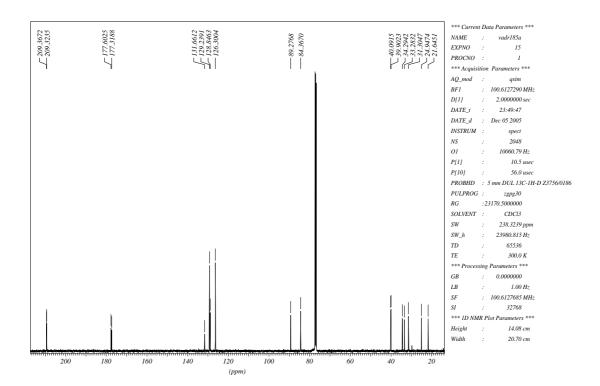


Tabela 81. Dados espectrais de RMN ¹³C do composto **142** (CDCl₃).

δ (ppm)	Atribuição
209,4	C ₇ *
209,3	C ₂ *
177,6	C ₁₂ **
177,3	C ₁₃ **
131,7	-Ph
129,2	-Ph
128,8	-Ph
126,3	-Ph
89,3	C_1
84,4	C ₈
40,1	C ₄ ***
39,9	C ₅ ***
34,3	C ₃ ****
33,3	C ₆ ****
31,3	C ₁₀
24,9	C_9
21,6	C ₁₁

^{*} Podem estar trocados.

^{**} Podem estar trocados.

^{***} Podem estar trocados.
**** Podem estar trocados.

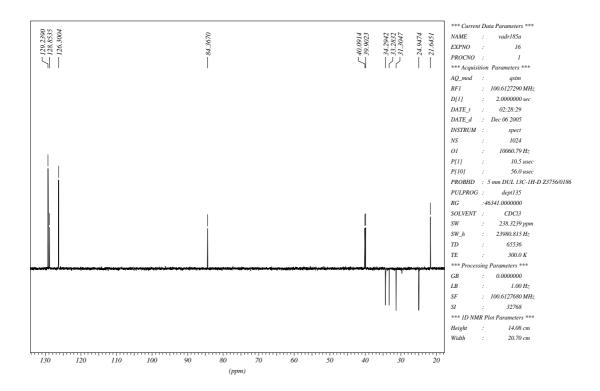


Tabela 82. Dados espectrais de RMN 13 C (DEPT-135) do composto **142** (CDCl $_3$).

δ (ppm)	Atribuição
129,2	-Ph
128,8	-Ph
126,3	-Ph
84,4	C_8
40,1	C ₄ *
39,9	C ₅ *
34,3	C ₃ **
33,3	C ₆ **
31,3	C ₁₀
24,9	C ₉ C ₁₁
21,6	C ₁₁

^{*} Podem estar trocados.

^{**} Podem estar trocados.

Composto 151

Espectro de RMN ¹H do composto 151

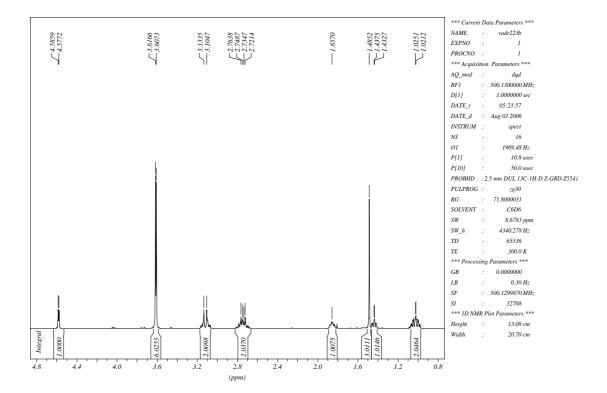


Tabela 83. Dados espectrais de RMN ¹H do composto **151** (C₆D₆).

δ (ppm)	Atribuição	Sinal	J (Hz)
4,58	H-4	d	J = 4,4
3,62	H-15 (OCH ₃)*	S	
3,61	H-13 (OCH ₃)*	S	
3,12	H-8 e H-11 (2H)	m	
2,74	H-8 e H-11 (2H)	m	
1,85	H-5a (1H)	m	
1,48	H-7 (CH ₃)	S	
1,45	H-6a (1H)	m	
1,03	H-5b e H-6b (2H)	m	

^{*} Podem estar trocados.

^{**} Utilizou-se as seguintes técnicas de correlação: gCOSY, g*J*res, gHMQC e gHMBC.

Espectro de RMN ¹³C { ¹H} do composto 151

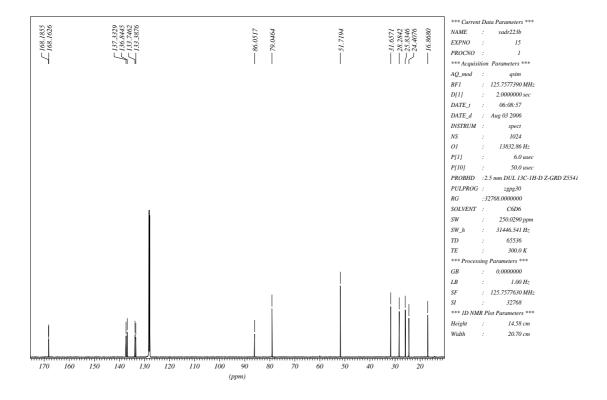


Tabela 84. Dados espectrais de RMN 13 C do composto **151** (C_6D_6).

δ (ppm)	Atribuição
168,2	C ₁₄ **
168,2	C ₁₂ **
137,3	C_2
136,8	C_3
133,7	C ₁₀ *
133,4	C ₉ *
86,0	C_1
79,0	C_4
51,7	C ₁₃ e C ₁₅
31,7	C_6
28,3	C_5
25,8	C ₁₁
24,4	C ₈
16,9	C ₈ C ₇

^{*} Podem estar trocados.

^{**} Podem estar trocados.

*** Utilizou-se as seguintes técnicas de correlação: gCOSY, gJres, gHMQC e gHMBC.



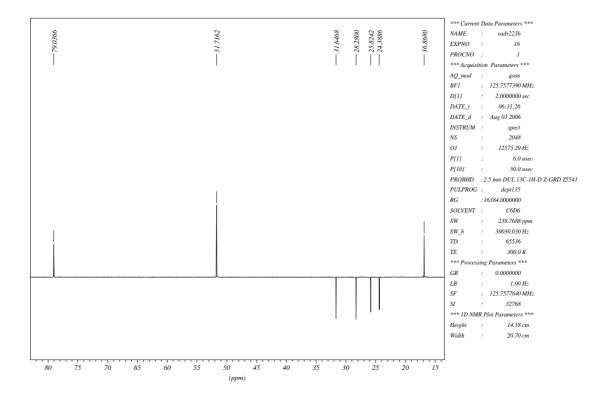


Tabela 85. Dados espectrais de RMN ¹³C (DEPT-135) do composto **151** (C₆D₆).

δ (ppm)	Atribuição
79,0	C ₄
51,7	$C_{13} e C_{15}$
31,7	C_6
28,3	C ₅
25,8	C ₁₁
24,4	C ₈
16,9	C ₇

^{*} Utilizou-se as seguintes técnicas de correlação: gCOSY, gJres, gHMQC e gHMBC.

Composto 152

Utilizou-se CCI₄ (solvente) e um capilar externo com C₆D₆.

Espectro de RMN ¹H do composto 152

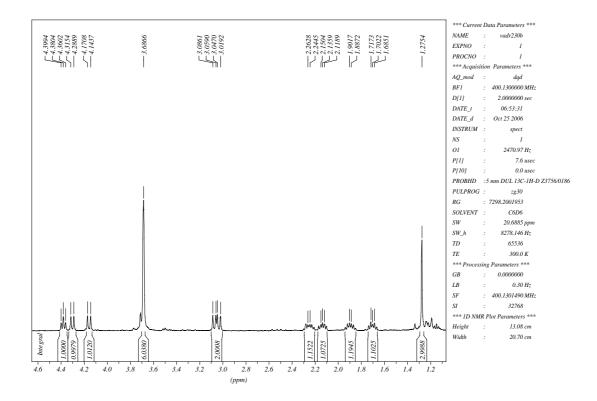


Tabela 86. Dados espectrais de RMN ¹H do composto **152** (CCl₄).

δ (ppm)	Atribuição	Sinal	J (Hz)
4,38	H-8	dd	J_1 = 8,6; J_2 = 7,2
4,29	H-3	d	<i>J</i> = 10,6
4,15	H-6	d	<i>J</i> = 11,0
3,69	H-13 (OCH ₃)*	S	
3,68	H-15(OCH ₃)*	s	
3,07	H-3	d	<i>J</i> = 10,6
3,03	H-6	d	<i>J</i> = 11,0
2,25	H-9a	dddd	$J_1 = 13.0$; $J_2 = 8.6$; $J_3 = 8.2$;
			$J_4 = 5,9$
2,14	H-10b	ddd	$J_1 = 12.8$; $J_2 = 7.9$; $J_3 = 5.9$
1,90	H-9b	dtd	$J_1 = 13.0$; $J_2 = J_3 = 7.9$;
			$J_4 = 7,2$
1,71	H-10a	ddd	$J_1 = 12.8$; $J_2 = 8.2$; $J_3 = 7.9$
1,28	H-11 (CH ₃)	S	

^{*} Podem estar trocados.

^{**} Utilizou-se as seguintes técnicas de correlação: gCOSY, g*J*res, gHMQC e gHMBC.

Espectro de RMN ¹³C {¹H} do composto 152

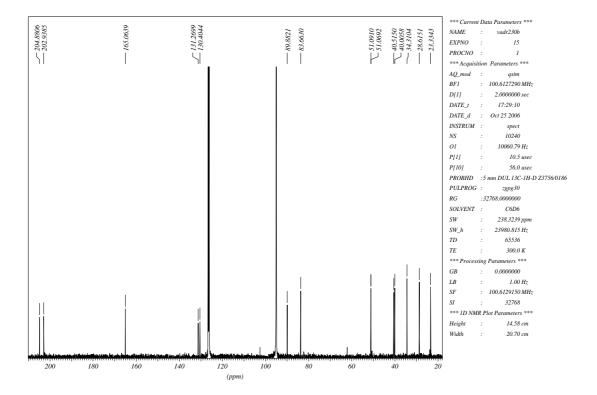


Tabela 87. Dados espectrais de RMN ¹³C do composto **152** (CCl₄).

Atribuição
C ₂
C_7
C ₁₂ e C ₁₄
$C_4{}^\star$
C ₅ *
C_1
C ₈
C ₁₃ **
C ₁₅ **
C_6
C_3
C ₁₀
C_9
C ₉ C ₁₁

^{*} Podem estar trocados.

^{**} Podem estar trocados.

*** Utilizou-se as seguintes técnicas de correlação: gCOSY, gJres, gHMQC e gHMBC.

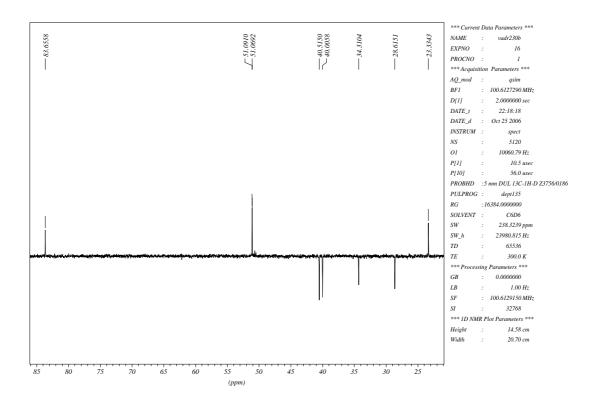


Tabela 88. Dados espectrais de RMN ¹³C (DEPT-135) do composto **152** (CCl₄).

δ (ppm)	Atribuição
83,7	C ₈
51,1	C ₁₃ *
51,1	C ₁₅ *
40,5	C_6
40,0	C_3
34,3	C ₁₀
28,6	C ₉ C ₁₁
23,3	C ₁₁

^{*} Podem estar trocados.

^{**} Utilizou-se as seguintes técnicas de correlação: gCOSY, g*J*res, gHMQC e gHMBC.

8. Referências Bibliográficas

8. Referências Bibliográficas

- 11 (a) Padwa, A.; Brodney, M. A.; Liu, B.; Satake, K.; Wu, T. *J. Org. Chem.*1999, *64*, 3595. (b) Padwa, A.; Brodney, M. A.; Lynch, S. M. *J. Org. Chem.*2001, *66*, 1716. (c) Wang, Q.; Padwa, A. *Org. Lett.* 2004, *6*, 2189.
- 12 (a) Wilkie, G. D.; Elliott, G. I.; Blagg, B. S. J.; Wolkenberg, S. E.; Soenen, D. R.; Miller, M. M.; Pollack, S.; Boger, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11292.
 (b) Wolkenberg, S. E.; Boger, D. L. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7361.
- 13 (a) Constantino, M. G.; Oliveira, K. T.; Polo, E. C.; Silva, G. V. J.; Brocksom,
 T. J. J. Org. Chem. 2006, 71, 9880. (b) Oliveira, K. T. Estudos Sintéticos e
 Teóricos sobre Anulenos e Baquenolidas Tese de doutoramento,
 FFCLRP/USP, Ribeirão Preto, 2006.
- ¹⁴ Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1668.
- ¹⁵ Wagner, S.; Hofmann, A.; Siedle, B.; Terfloth, L.; Merfort, I.; Gasteiger, J. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 2241.
- ¹⁶ Rüngeler, P.; Castro, V.; Mora, G.; Gören, N.; Vichnewski, W.; Pahl, H. L.; Merfort, I.; Schmidt, T. J. *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, *7*, 2343.

¹ Fowler. M. W. J. Sci. Food Agri. **2006**, *86*, 1797.

² Wilson, R. M.; Danishefsky, S. J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8329.

³ Montanari, C. A.; Bolzani, V. S. *Quim. Nova* **2001**, *24*, 105.

⁴ Raven, P. H.; Evert, R. F.; Eichhorn, S. E. *Biologia Vegetal*, 6^a ed., Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, **2001**.

⁵ Donohoe, T. J.; Bataille C. J. R.; Churchill, G. H. *Annu. Rep. Prog. Chem.,* Sect. B **2006**, 102, 98.

⁶ Harrowven, D. C.; Pascoe, D. D.; Demurtas, D.; Bourne, H. O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1221.

⁷ Boezio, A. A.; Jarvo, E. R.; Lawrence, B. M.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6046.

⁸ Takao, K.; Munakata, R.; Tadano, K. Chem. Rev. **2005**, *105*, 4779.

⁹ Padwa, A.; Dimitroff, M.; Waterson, A. G.; Wu, T. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3986.

¹⁰ Grieco, P. A.; Nunes, J. J.; Gaul, M. D. J. Am. Chem. Soc. **1990**, 112, 4595.

- ¹⁷ Picman, A. K. *Biochem. Syst. Ecol.* **1986**, *14*, 255.
- ¹⁸ Fischer, N. H. Recent Advances in Phytochemistry **1991**, *24*, 161.
- ¹⁹ Minnaard, A. J.; Wijnberg, J. B. P. A.; de Groot, A. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 2115.
- ²⁰ Lange, G. L.; Huggins, M. A.; Neidert, E. Tetrahedron Lett. **1976**, 49, 4409.
- ²¹ Brown, D. S.; Paquette, L. A. J. Org. Chem. **1992**, *57*, 4512.
- ²² McDougal, P. G.; Oh, Y.; VanDerveer, D. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 91.
- ²³ Vichnewski, W.; Takahashi, A. M.; Nasi, A. M. T.; Gonçalves, D. C. R. G.; Dias, D. A.; Lopes, J. N. C.; Goedken, V. L.; Gutiérrez, A. B.; Herz, W. *Phytochemistry* **1989**, *28*, 1441.
- ²⁴ Santos, P. A.; Turati, I. C. C.; Tomaz, J. C.; Lopes, N. P. *Braz. J. Pharm. Sci.* **2003**, *39*, 341.
- ²⁵ Borsato, M. L. C.; Grael, C. F. F.; Souza, G. E. P.; Lopes, N. P. *Phytochemistry* **2000**, *55*, 809.
- ²⁶ Sakamoto, H. T.; Flausino, D.; Castellano, E. E.; Stark, C. B. W.; Gates, P. J.; Lopes, N. P. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 693.
- ²⁷ (a) Lunardello, M. A.; Tomaz, J. C.; Vichnewski, W.; Lopes, J. L. C. *J. Braz. Chem Soc.* **1995**, *6*, 307. (b) da Costa, F. B.; Dias, D. A.; Lopes J. L. C.; Vichnewski, W. *Phytochemistry* **1993**, *34*, 261.
- ²⁸ Raffauf, R. F.; Huang, P. C.; Le Quesne, P. W.; Levery, S. B.; Brennan T. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *12*, 6884.
- ²⁹ Boeckman, R. K. Jr.; Yoon, S. K.; Heckendorn, D. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9682.
- ³⁰ Takao, K.; Ochiai, H.; Yoshida, K.; Hashizuka, T.; Koshimura, H.; Tadano, K.; Ogawa, S. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 8179.
- ³¹ Wang, W.; Roskamp, E. J. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7631.
- ³² Jeong, H.; Kim, H.; Kang, H. *Bull. Korean Chem. Soc.* **1997**, *18*, 754.
- 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 Rosales, A.; Estévez, R. E.; Cuerva, J. M.; Oltra, J. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 319.

- ³⁶ Constantino, M. G.; Beatriz, A.; da Silva, G. V. J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7001.
- ³⁷ Constantino, M. G.; Beatriz, A.; da Silva, G. V. J.; Zukerman-Schpector, J. *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 3329.
- ³⁸ Beatriz, A. *Estudos Sobre a Síntese de Heliangolidos pela Reação de Diels- Alder* Tese de doutoramento, FFCLRP/USP, Ribeirão Preto, **2001**.
- ³⁹ Constantino, M. G.; Oliveira, K. T.; Beatriz, A.; da Silva, G. V. J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2641.
- ⁴⁰ Pedersoli, S. *Estudos Sobre a Síntese de Furanoeliangolidos a partir da Reação de Diels-Alder* Tese de doutoramento, FFCLRP/USP, Ribeirão Preto, **2005**.
- ⁴¹ Pedersoli, S.; Constantino, M. G.; da Silva, G. V. J. *Magn. Reson. Chem.* **2006**, *44*, 83.
- ⁴² Aragão, V.; Constantino, M. G.; Beatriz, A.; da Silva, G. V. J. *Molecules* **2005**, *10*, 1413.
- ⁴³ Diels, O.; Alder, K. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1928**, *460*, 98.
- ⁴⁴ Barluenga, J.; Suárez-Sobrino, A.; López, L. A. Aldrichimica Acta **1999**, 32, 4.
- ⁴⁵ Carruthers, W. *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*, vol. 8, Pergamom Press, Oxford, **1990**.
- ⁴⁶ Martin, J. G.; Hill, R. K. Chem. Rev. **1961**, *61*, 537.
- ⁴⁷ Sauer, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1966**, *5*, 211.
- ⁴⁸ (a) Woodward, R. B.; Sondheimer, F.; Taub, D.; Heusler, K.; McLamore, W. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 4223. (b) Woodward, R. B.; Sondheimer, F.; Taub, D.; Heusler, K.; McLamore, W. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 2403.
- ⁴⁹ Sarett, L. H.; Arth, G. E.; Lukes, R. M.; Beyle, R. E.; Poos, G. I.; Johns, W. F.; Constantin, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 4974.
- ⁵⁰ (a) Stork, G.; van Tamelen, E. E.; Friedman, L. J.; Burgstahler, A. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 4501. (b) Stork, G.; van Tamelen, E. E.; Friedman, L. J.; Burgstahler, A. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 384.
- ⁵¹ Berson, J. A. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 3.
- ⁵² (a) Gates, M.; Tschudi, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 1109. (b) Gates, M.; Tschudi, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 1380. (c) Gates, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 228.

- ⁵³ Carey, F. A.; Sundberg, R. J. *Advanced Organic Chemistry Part B: Reactions and Synthesis*, 4th ed., Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York, **2001**.
- ⁵⁴ Brown, J. M.; Cresp, T. M.; Mander L. N. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3984.
- ⁵⁵ Honan, M. C.; Balasuryia A.; Cresp, T. M. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4326.
- ⁵⁶ Leroy, J. Synth. Commun. **1992**, 22, 567.
- ⁵⁷ Vogel, P.; Cossy, J.; Plumet, J.; Arjona, O. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 13521.
- ⁵⁸ Leroy, J. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 2969.
- ⁵⁹ Marchand, A. P.; Reddy, G. M. *Synthesis* **1991**, *3*, 198.
- ⁶⁰ PCMODEL, Version 7.0, Serena Software, P. O. Box 3046, Bloomington, IN 474-23076.
- ⁶¹ Organic Reactions **1967**, *15*, 1.
- ⁶² Ferraz, H. M.C. Síntese de α-metileno-γ-lactonas: Aplicação de Reagentes Orgânicos de Selênio Tese de doutoramento, IQ-USP, São Paulo, **1979**.
- ⁶³ Gustafsson, J.; Sterner, O. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3994 e referências citadas.
- ⁶⁴ Monti, H; Léandri, G.; Klos-Ringuet, M.; Corriol, C. *Synth. Commun.* **1983**, *13*, 1021.
- ⁶⁵ Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155.
- ⁶⁶ Meyer, S. D.; Schreiber, S. L. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7549.
- ⁶⁷ Constantino, M. G. *Caminhos Sintéticos para Bakkenolidas* Tese de doutoramento, IQ-USP, São Paulo, **1977**.
- ⁶⁸ Kato, T.; Suzuki, T.; Ototani, N.; Maeda, H.; Yamada, K.; Kitahara, Y. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* 1, **1977**, 2, 206.
- ⁶⁹ GMMX, version 1.5, Serena Software, P. O. Box 3076, Bloomington, IN 474-23076.
- ⁷⁰ Salakhov, M. S.; Bagmanova, M. I. *Russ. J. Org Chem.* **2002**, *38*, 244.
- ⁷¹ Smith, D. B.; Gilbert, A.; McColl, I. S.; Drew, M. G. B.; Yianni, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* 1, **1987**, 1147.
- ⁷² Robertson, J.; Dallimore, J. W. P. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5007.
- ⁷³ Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F.; Perrin, D. R. *Purification of Laboratory Chemicals*, 2nd ed., Pergamon Press Ltd: Oxford **1980**.

⁷⁴ (a) Anderson, W. K.; Dewey, R. H. *J. Med. Chem.* **1997**, *20*, 306. (b) Xing, Y.; Huang, N. Z. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 140.

⁷⁵ Quarroz, D.; Sonney, J.; Chollet, A.; Florey, A.; Vogel, P. *Org. Magn. Reson.* **1977**, *9*, 611.