



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

## **Estudo da síntese dos derivados da *Otoba parvifolia***

**Emerson Barbieri**

Dissertação apresentada à Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto da USP, como parte das exigências para a obtenção do título de Mestre em Ciências, Área: **Química**

RIBEIRÃO PRETO – SP  
2001



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

## **Estudo da síntese dos derivados da *Otoba parvifolia***

**Emerson Barbieri**

Orientador: Prof. Dr. **Mauricio Gomes Constantino**

RIBEIRÃO PRETO – SP  
2001

“(…) se invocares a inteligência, buscando-a como quem procura a prata; se a pesquisares como um tesouro, então compreenderás o temor ao Senhor, e descobrirás o conhecimento de Deus, porque o Senhor é quem dá a sabedoria, e de sua boca é que procedem a ciência e a prudência.”

(Provérbios: 2, 2-6)

## AGRADEÇO PROFUNDAMENTE:

Ao Prof. Dr. Maurício Gomes Constantino pela paciência, amizade, e sabedoria transmitida ao longo destes anos.

Aos Profs. Dr. Paulo Marcos Donate e Gil Valdo José da Silva pela disposição sempre presente para ajudar.

À Virgínia pela solicitude e competência ao realizar as análises de RMN.

Aos colegas de laboratório Adilson, Adriana, Álvaro, Ana Lúcia, Daniel “Cobra-Criada”, Felipe, Kleber, Lílian, Miro, Ricardo, Rosangela, Susi, Valdemar, Valquíria pela amizade e companheirismo.

Ao CNPq pela bolsa.

À Inês pela competência e boa vontade.

E à minha família que sempre me apoiou.

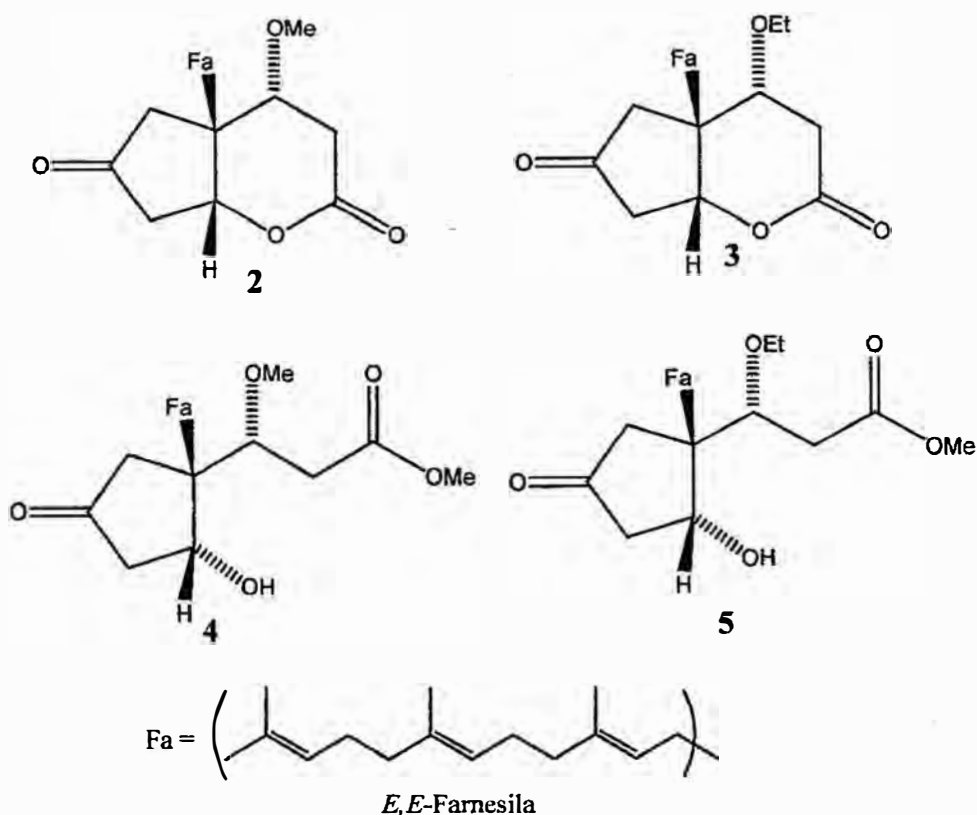


**Índice**

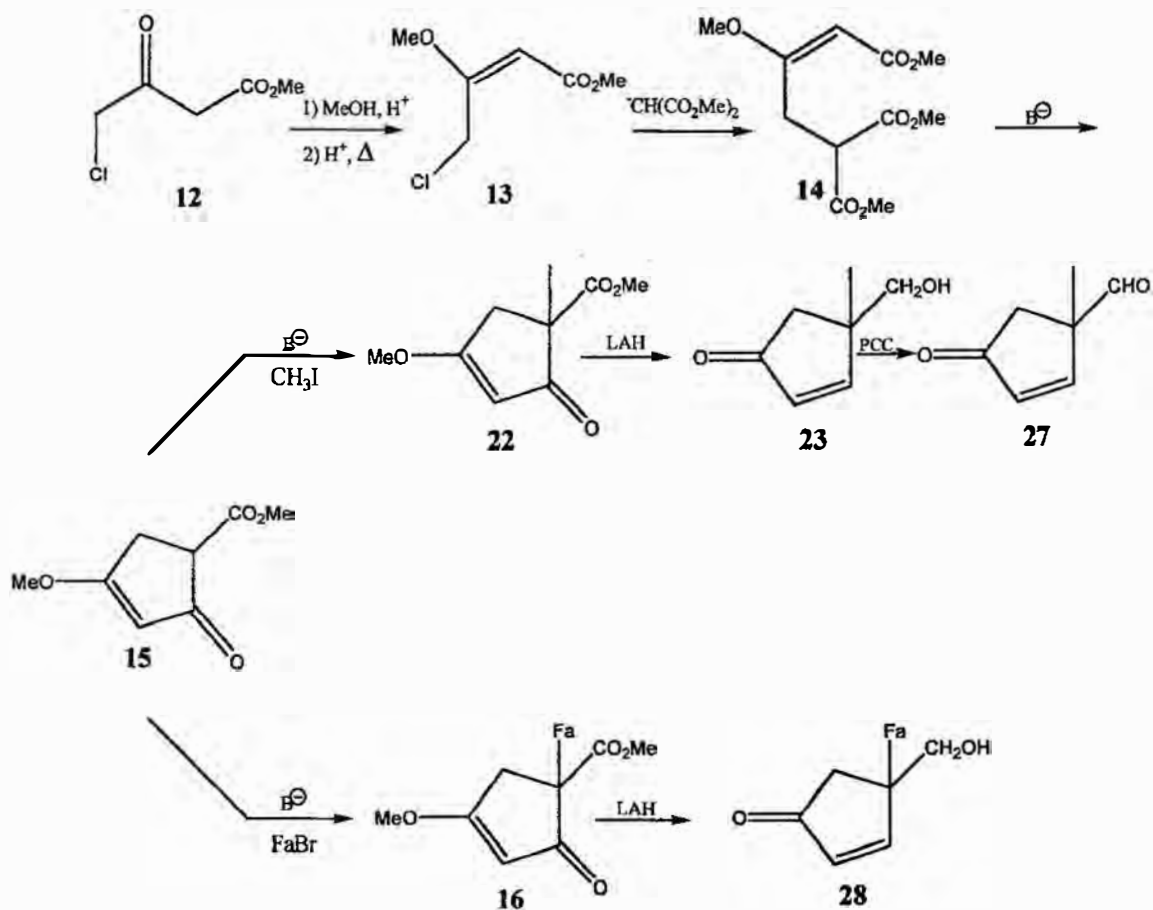
Resumo	i
Summary	iii
Introdução	1
Objetivo	10
Discussão dos resultados	11
Conclusão	27
Parte experimental	28
Espectros	53
Bibliografia	110

## Resumo

Este trabalho é um estudo de métodos sintéticos desenvolvido com a intenção de elaborar métodos para a síntese de 4 produtos naturais (2-5) isolados da planta *Otoba parvifolia*, uma árvore encontrada na região de Humaitá (floresta amazônica).



Um resumo das reações efetuadas é apresentado no esquema a seguir.

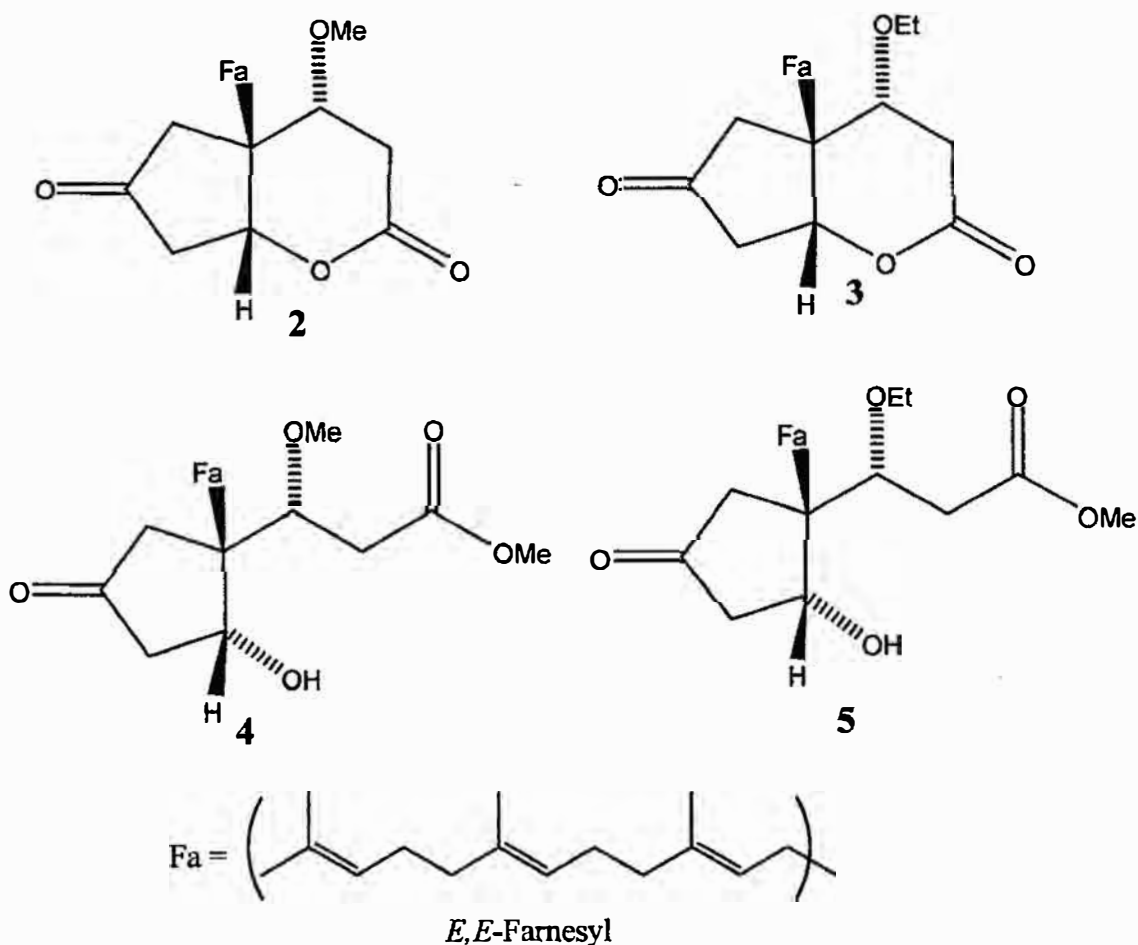


Partindo de 4-cloroacetato de metila, foi feita uma transformação da cetona no éter enólico correspondente; em seguida, substituição nucleofílica do cloro pelo ânion do malonato de dimetila gerou o composto **14** que, ao ser tratado com base, sofreu uma reação de Dieckmann e forneceu **15**. Com o composto **15** fizemos duas séries de transformações: na primeira, alquilando com iodeto de metila, preparamos **22** e, após redução e oxidação, **23** e **27**; na segunda usamos brometo de farnesila para alquilar **15**, assim obtendo **16** e depois **28**.

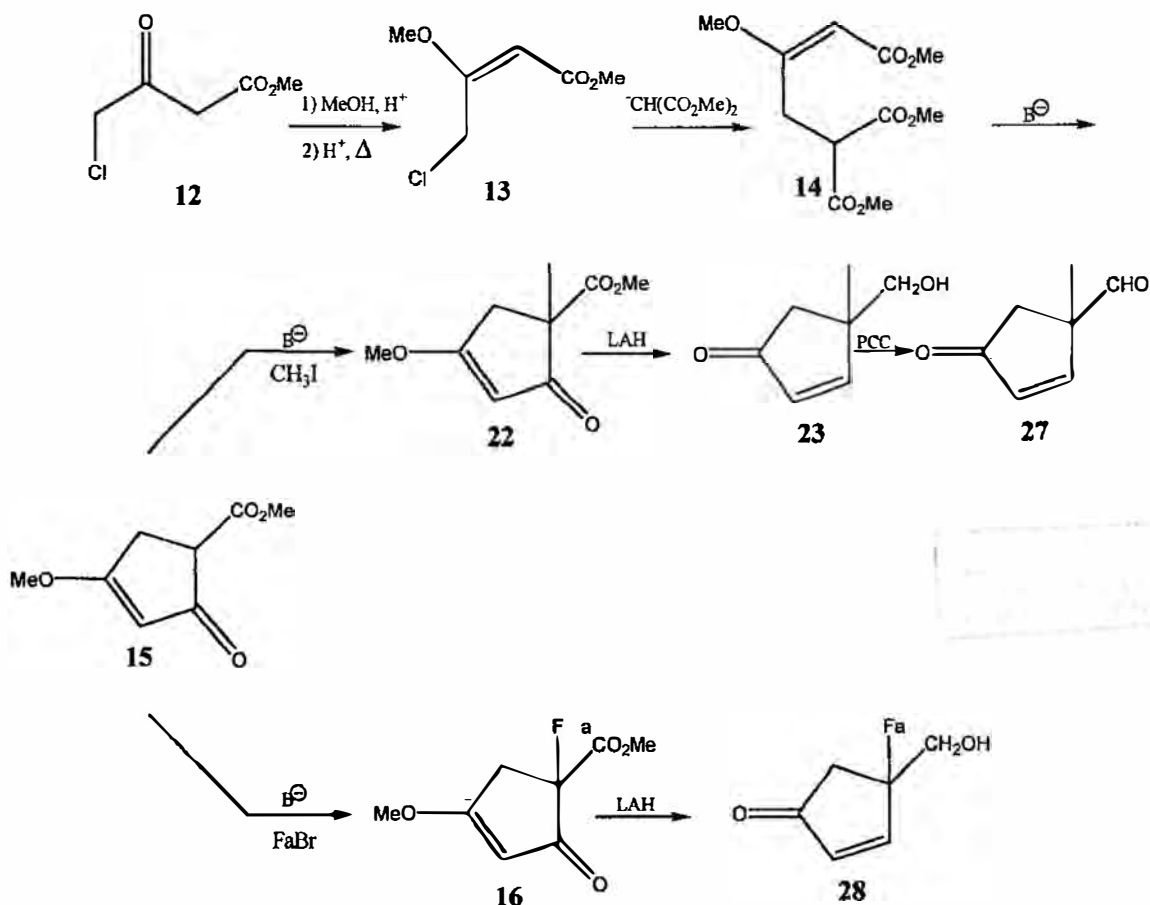
Foram assim preparados vários intermediários úteis para realizar as sínteses dos produtos naturais desejados.

## Summary

This work is a study of synthetic methods developed to elaborate methods for the synthesis of 4 natural products (**2-5**) isolated from *Otoba parvifolia*, a tree found in the Humaitá region (Amazon forest).



A summary of the reactions is shown in the following scheme.



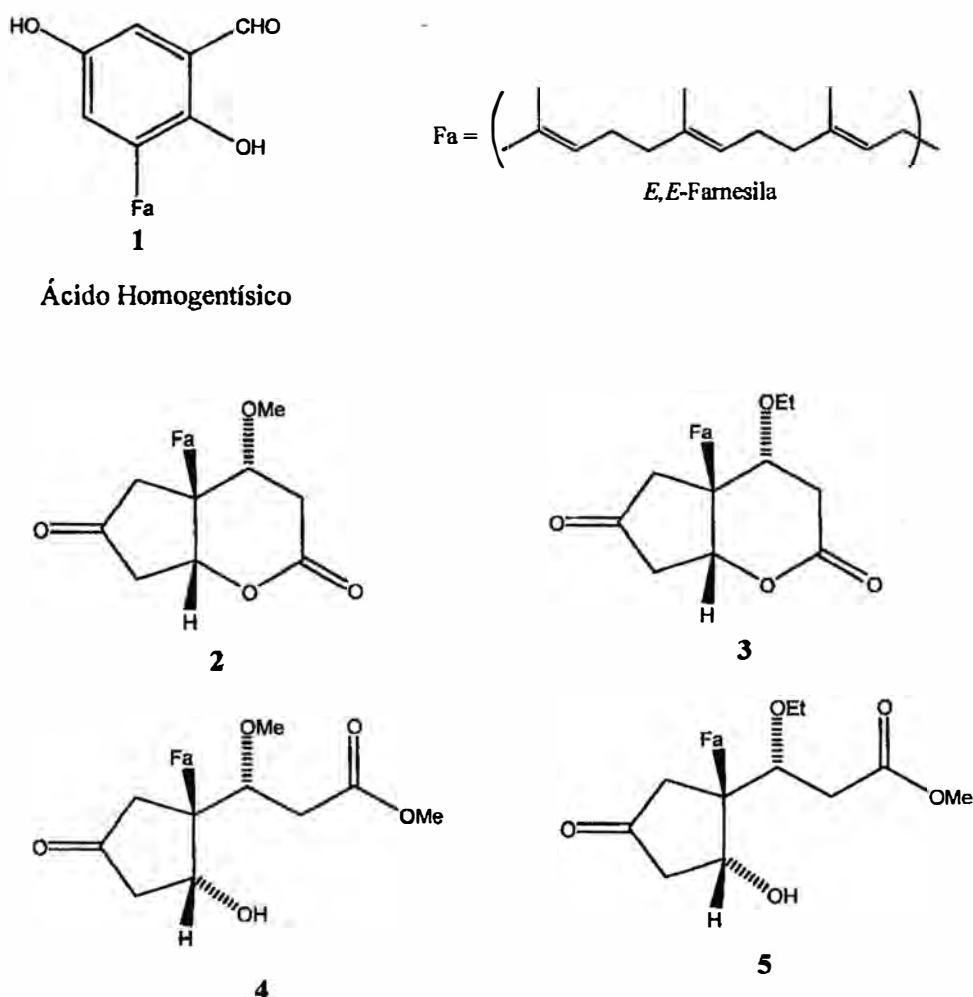
Starting from methyl 4-chloroacetoacetate, the ketone was transformed in the corresponding enol ether; then, a nucleophilic substitution with the anion from methyl malonate furnished compound **14** that, when treated with base, was transformed through a Dieckmann reaction into compound **15**. From **15** we made two series of transformations: in the first, alkylating **15** with methyl iodide, we prepared **22** and, after reduction and oxidation, **23** and **27**; in the second we used farnesyl bromide to alkylate **15**, thus obtaining **16** and, in the following step, **28**.

In this way we have prepared several useful intermediates to make the synthesis of the desired natural products.

# Introdução

## I Introdução

Este trabalho é um estudo de métodos sintéticos desenvolvido com a intenção de elaborar métodos para a síntese de um grupo de produtos naturais isolados da planta *Otoba parvifolia*, uma árvore encontrada na região de Humaitá (floresta amazônica). Estudando as amêndoas e os frutos desta planta, Ferreira<sup>1</sup> isolou e identificou, ao lado de vários compostos já conhecidos, alguns compostos inéditos derivados do ácido homogentísico; as fórmulas estruturais de quatro desses compostos estão representadas na figura 1.

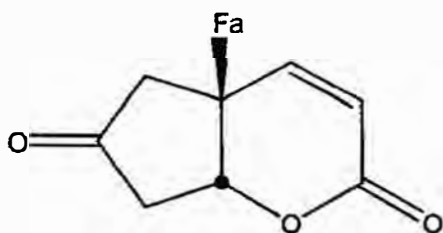


**Figura 1.** Fórmulas estruturais atribuídas a alguns compostos isolados de *otoba parvifolia*.

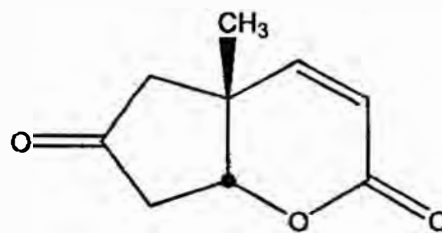
Fixamos nossa atenção nesses quatro compostos devido à semelhança entre eles, que sugere que todos podem ser sintetizados por um mesmo caminho com pequenas variações para cada caso, e também porque o composto **2** apresentou atividade antibiótica em testes laboratoriais.<sup>2</sup>

Até o presente, não há nenhuma síntese, relatada na literatura, desses compostos. Algumas sínteses parciais e sínteses de modelos, porém, foram efetuadas.

Boscaini<sup>3</sup> e Marques<sup>4</sup> fizeram sínteses de modelos de um dos compostos extraídos de *Otoba parvifolia*, o composto **6**, que não está incluído em nossos objetivos.



**6** (Estrutura inicialmente proposta para o produto natural)



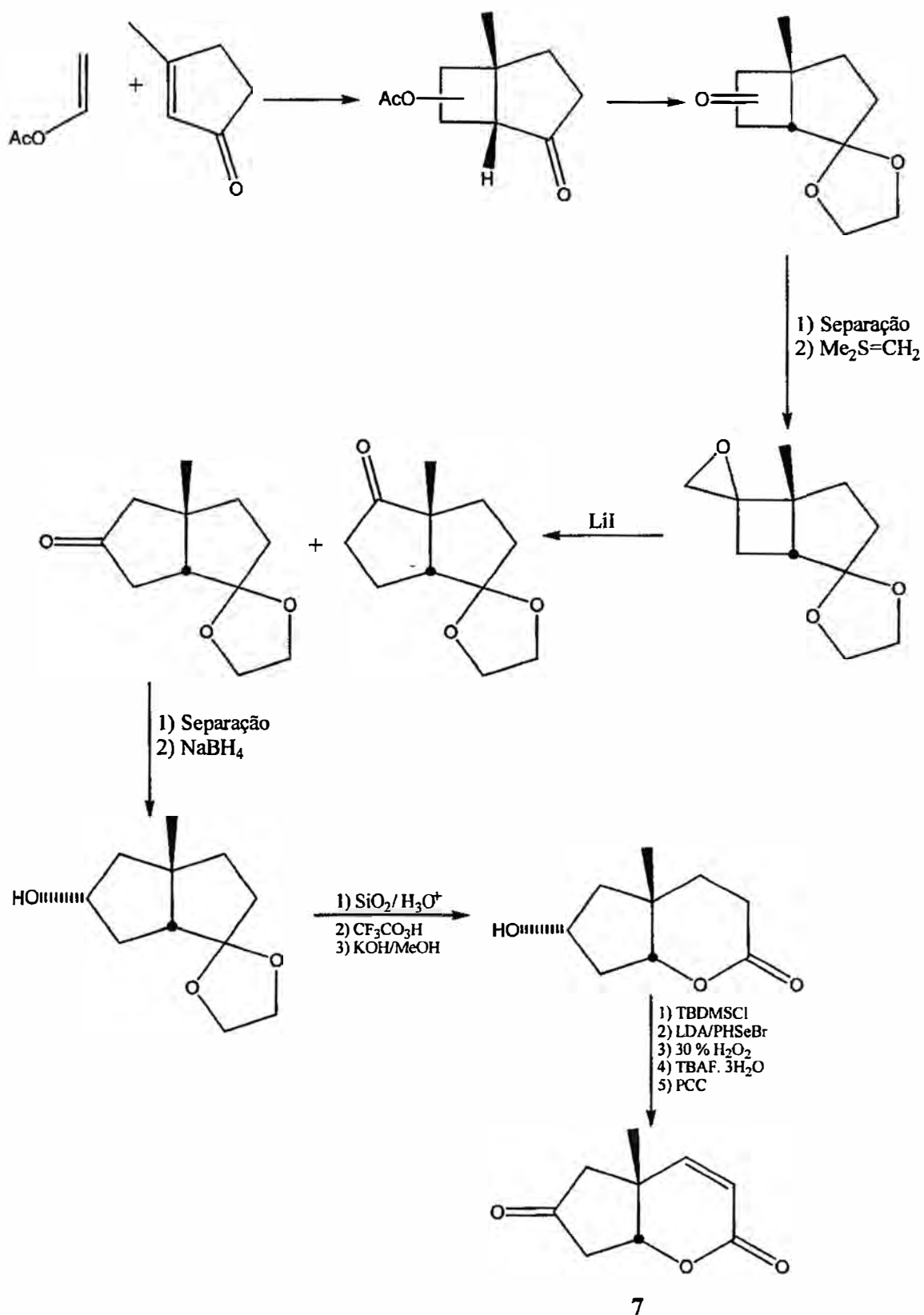
**7** (1° modelo de Marques e Boscaini)

**Figura 2.** Produto natural e o 1° modelo de Marques e Boscaini

O modelo escolhido conteria um grupo metila no lugar do grupo farnesila do produto natural.



## Esquema 1. Síntese do 1º modelo de Boscaini e Marques



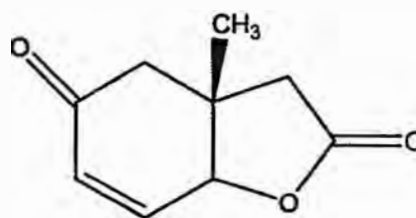
É uma síntese interessante, mas infelizmente não pode ser aplicada para os produtos naturais de forma direta: o grupo metila não pode ser transformado em farnesila no produto final, e a síntese, como um todo, não pode ser realizada com intermediários contendo o grupo farnesila (no lugar do grupo metila), pois há reações incompatíveis (a reação de Bayer-Villiger, com perácidos, por exemplo).

A síntese do 2º modelo de Boscaini e Marques é de um modelo do composto **8**, veja figura 3.



**8**

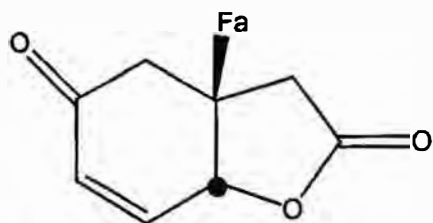
produto natural (?)



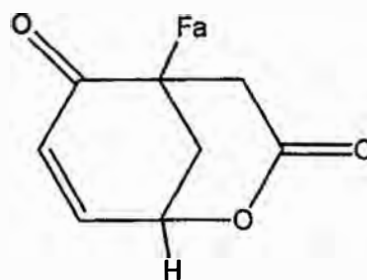
Produto sintetizado por Marques

**Figura 3.** 2º modelo sintetizado por Boscaini e Marques

É interessante observar que os dados espectroscópicos desses modelos levaram os autores do trabalho original de isolamento e identificação a proporem outra estrutura para o produto natural **8**, conforme mostrado na figura 4<sup>5</sup>.



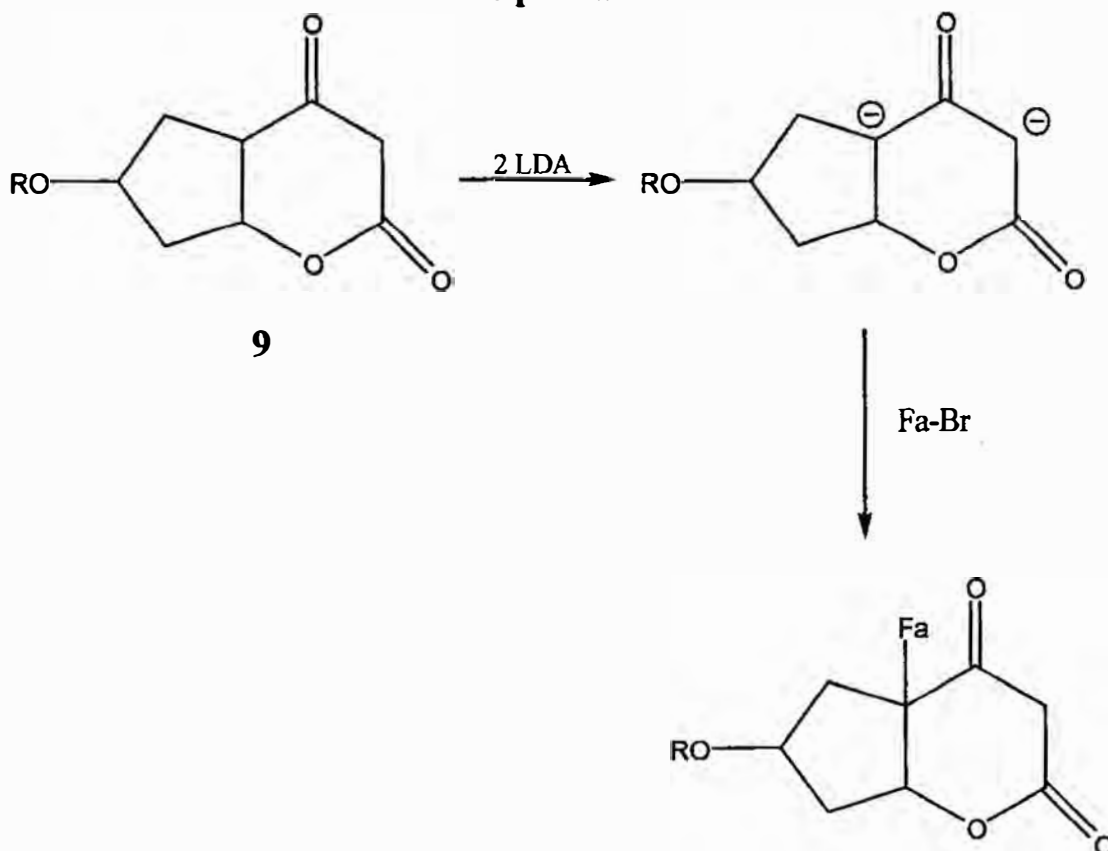
Estrutura originalmente proposta



Estrutura revista

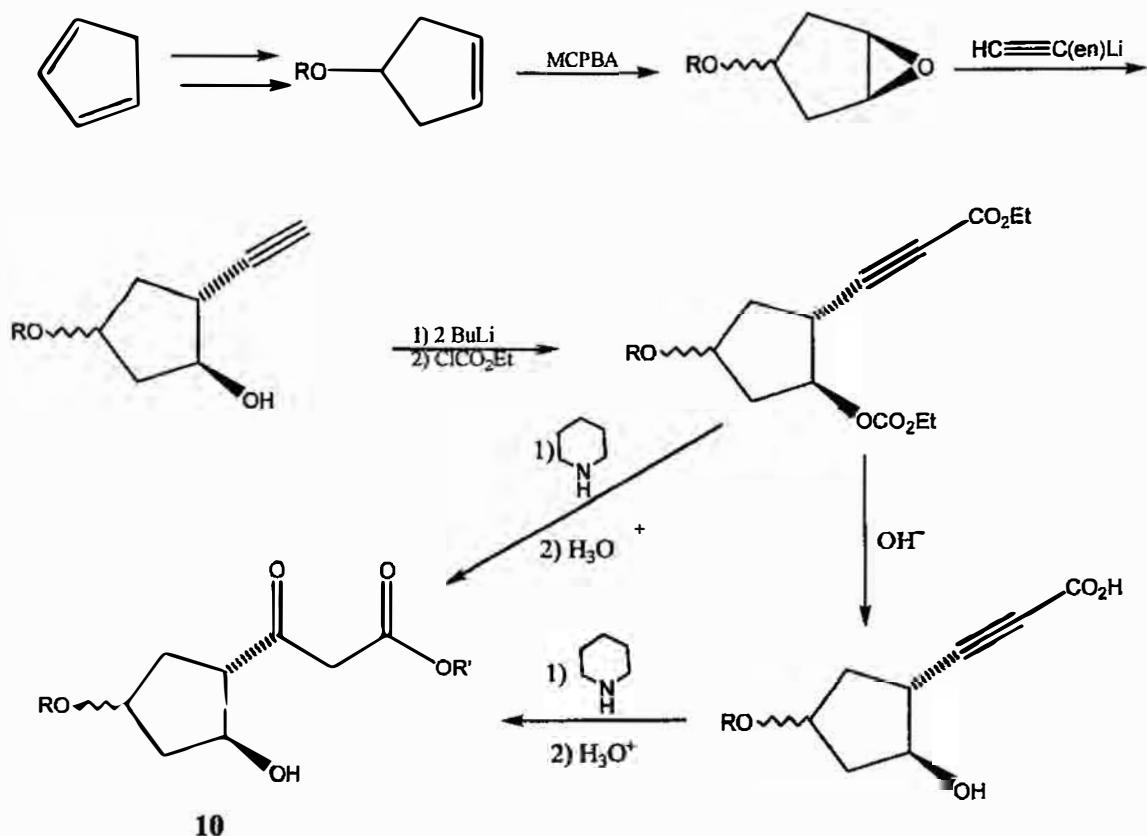
**Figura 4.** Estrutura revista do produto natural **8**

Em nosso laboratório já estão sendo estudados métodos para a síntese de **2-5** ou modelos destes compostos há vários anos. Nossos primeiros esforços foram dirigidos no sentido de preparar o composto **9** para tentar a alquilação de seu diânion, como mostrado no esquema 2.

**Esquema 2.**

Estudos bem extensos foram realizados neste sentido por Carvalho<sup>6,7</sup> conforme mostrado resumidamente no esquema 3.

## Esquema 3. Síntese de Carvalho

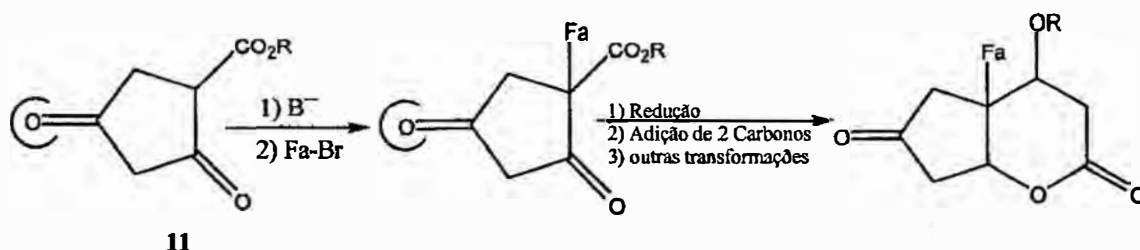


Com exceção do composto **10**, todos os demais compostos do esquema 3 foram preparados tanto com  $\text{R} = \text{THP}$  (tetra-hidro-pirano) como com  $\text{R} = \text{Bn}$  (benzila); o composto **10** (na verdade uma mistura de estéreoisômeros) só foi obtido com  $\text{R} = \text{Bn}$ .

Todas as tentativas de lactonizar **10** foram, no entanto, infrutíferas; os espectros dos produtos obtidos parecem indicar a ocorrência de reações de descarboxilação e de eliminação do grupo OH, inviabilizando o caminho.

O método que propusemos então como alternativa, que será o método abordado neste trabalho, pode ser esquematizado da seguinte forma:

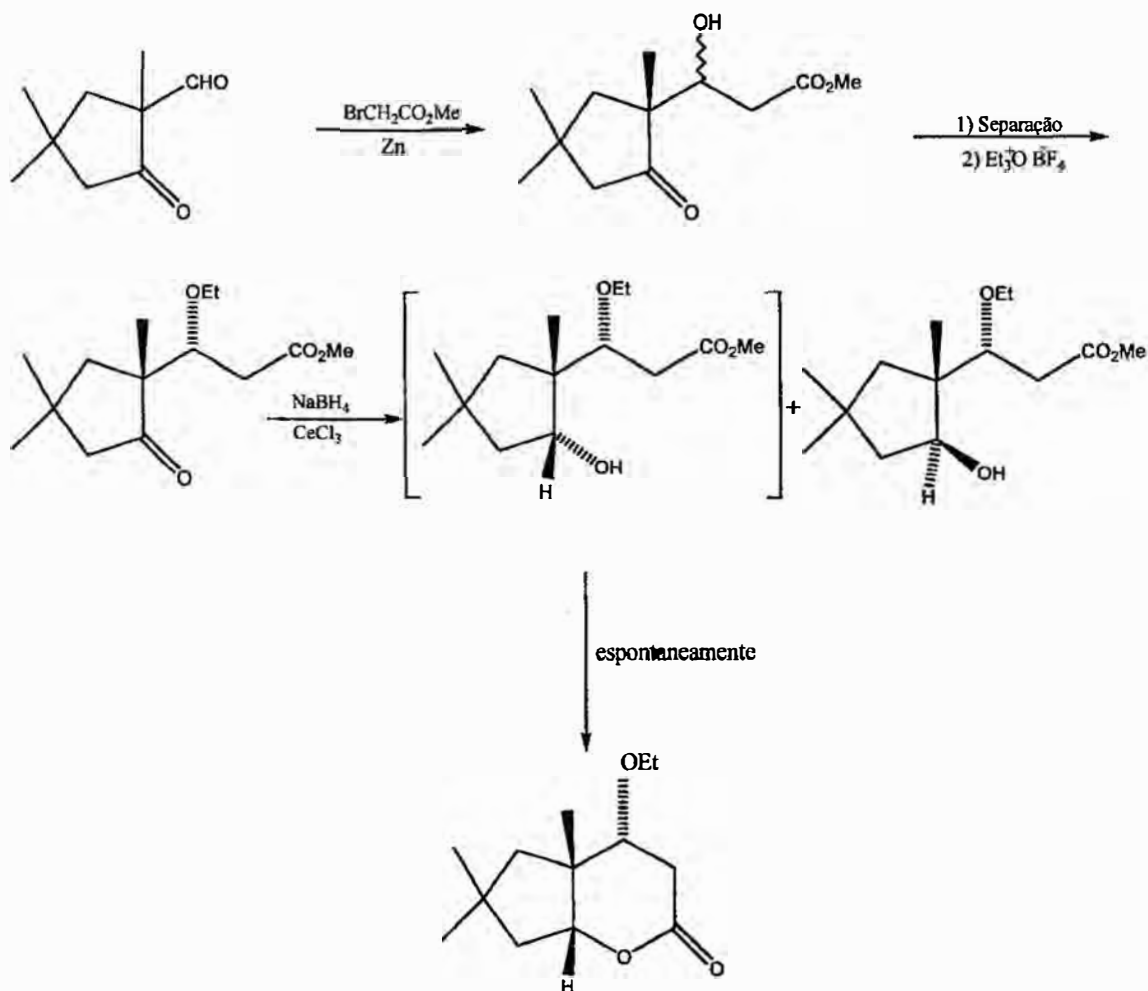
Esquema 4.



A principal característica desta abordagem, que a torna diferente da anterior, é utilizar o composto  $\beta$ -dicarbonílico **11** para introduzir o grupo farnesila; a cetona do anel no composto **11** seria depois reduzida a  $\text{OH}$  para formar a lactona.

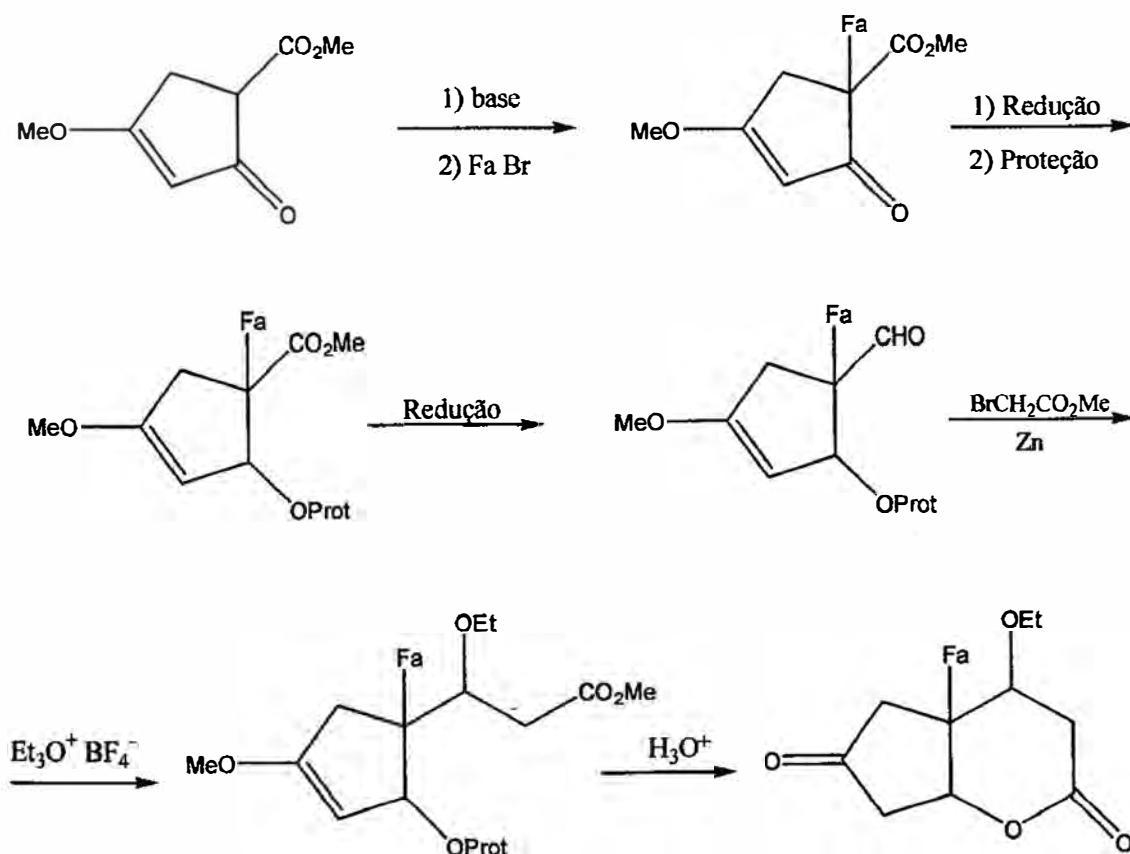
Nos estudos iniciais deste caminho, realizados por Matias<sup>8,9</sup>, foi usado um modelo do composto **11** que pode ser preparado facilmente para estudar as transformações finais de uma síntese deste tipo.

## Esquema 5. Síntese de Matias



O presente trabalho é continuação destes estudos. Nosso projeto inicial era de fazer as transformações resumidas no esquema 6.

## Esquema 6. Projeto inicial



Naturalmente, havíamos também considerado várias alternativas para essa seqüência de reações. Como será visto na próxima seção, outras alternativas não consideradas são fortemente sugeridas pelos resultados obtidos nas reações realizadas.

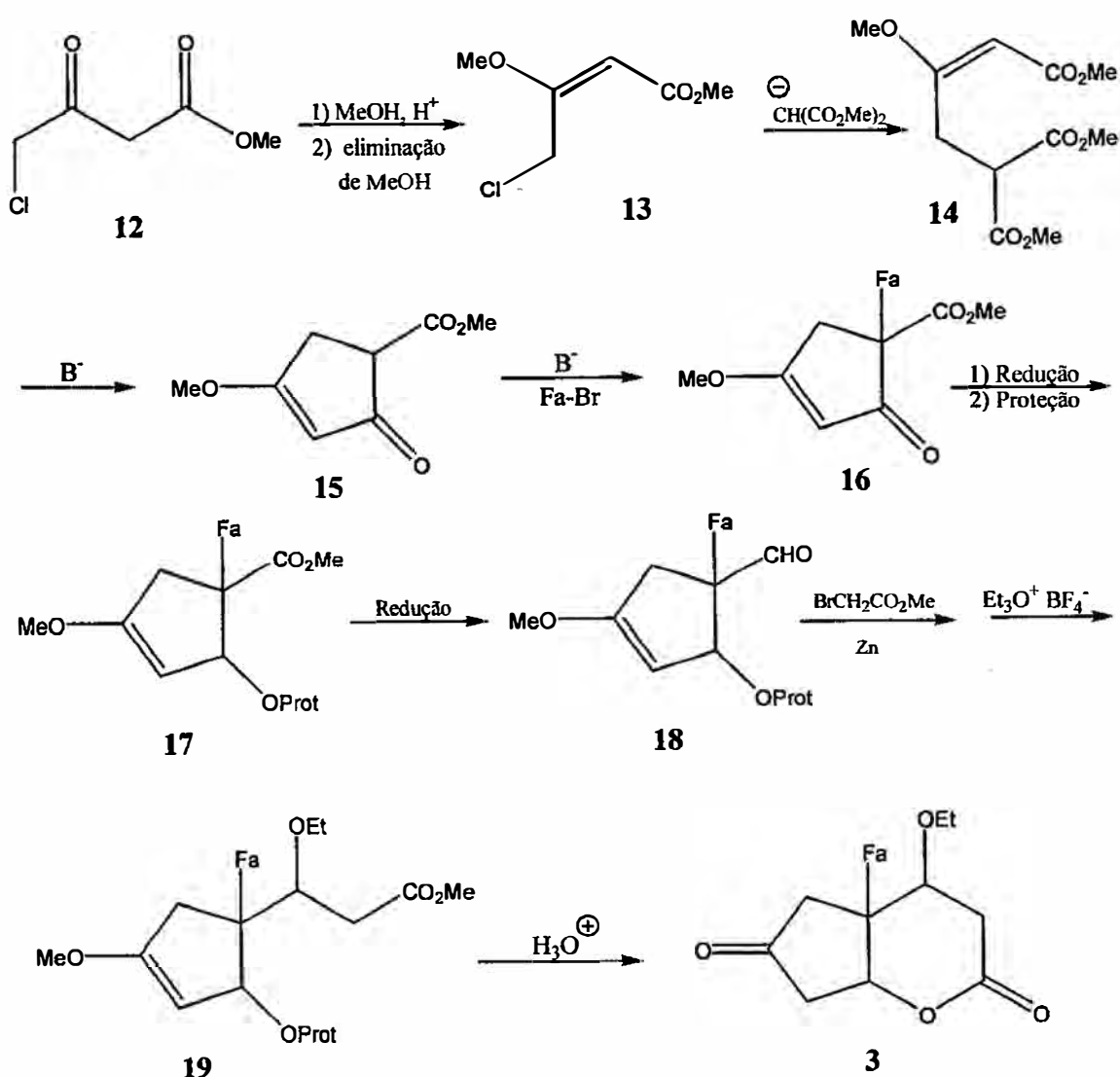
**Objetivo**



## II Objetivo

O objetivo deste trabalho é de realizar estudos de síntese dos compostos **2-5**, produtos naturais extraídos da planta *Otoba parvifolia*, coletada na floresta amazônica. O projeto inicialmente proposto, incluindo as reações de preparação de matérias-primas, está resumido no esquema 7.

**Esquema 7. Projeto proposto**

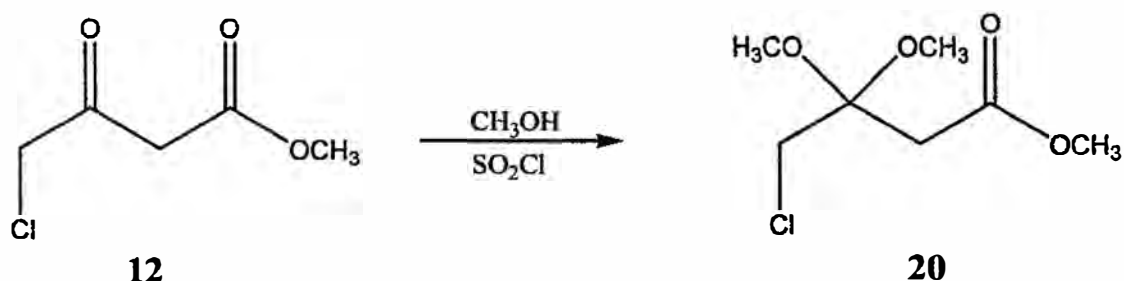


# Discussão dos resultados

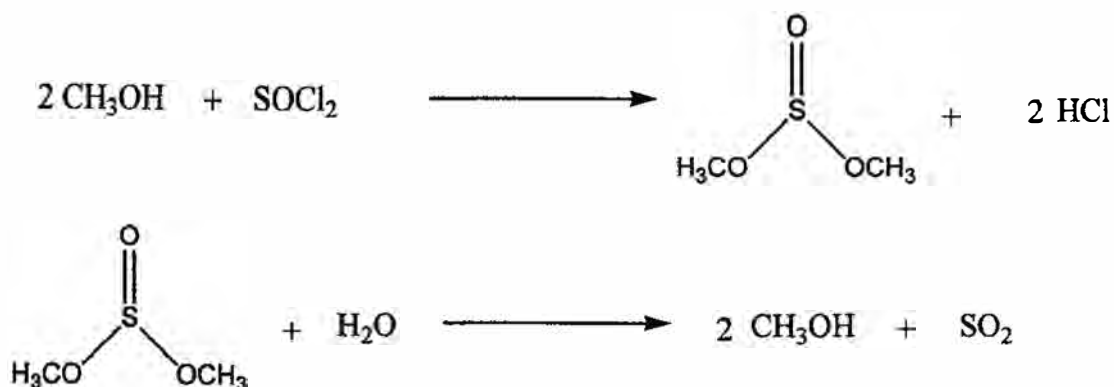
### III – Discussão de Resultados

As reações iniciais da síntese foram realizadas como planejado, de acordo com o esquema apresentado na seção anterior.

A transformação do produto comercial 4-cloroacetoacetato de metila (12) no correspondente éter-enólico 13 foi realizada em duas etapas consecutivas, sem isolamento do intermediário, de acordo com o procedimento descrito na literatura<sup>10</sup>. Inicialmente prepara-se o cetal 20 por tratamento com metanol e cloreto de tionila:

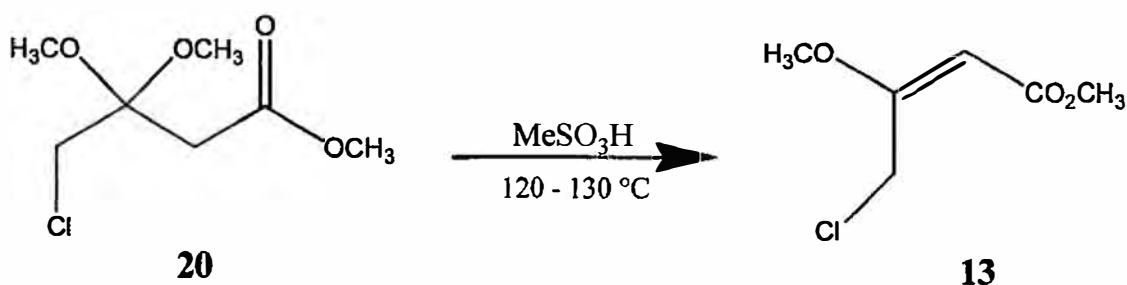


Este é um método engenhoso de eliminar a água formada na reação (que provoca a hidrólise do produto e diminui o rendimento), de forma muito eficiente e utilizando reagentes simples. Parte do metanol reage com cloreto de tionila formando cloreto de hidrogênio e sulfito de dialquila, que age como dessecante na reação posterior; o cloreto de hidrogênio, evidentemente, fornece o necessário meio ácido para a realização de cetalização.



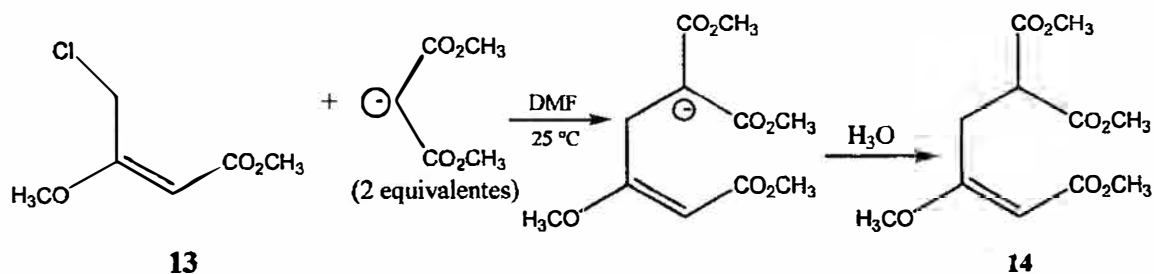
Talvez seja interessante mencionar que cetais não cíclicos são pouco utilizados devido à sua considerável facilidade para sofrer hidrólise; para preparar cetais não cíclicos é necessário, portanto, utilizar processos muito eficientes de remoção de água.

A próxima etapa, eliminação de metanol, foi realizada com o produto bruto; após eliminar o solvente por evaporação, adicionou-se ácido metanossulfônico ao resíduo e aqueceu-se a 130 °C para provocar a eliminação; o metanol formado destila, assim evitando o estabelecimento de equilíbrio entre cetal e éter enólico.



O produto **13** obtido tem estereo-química definida (E), segundo comprovado pelo autor, através de reações de ciclização. Esta estereoquímica é também confirmada ao comparar os dados de RMN  $^{13}\text{C}$  da amostra com valores simulados para **13** com as duas possíveis configurações.

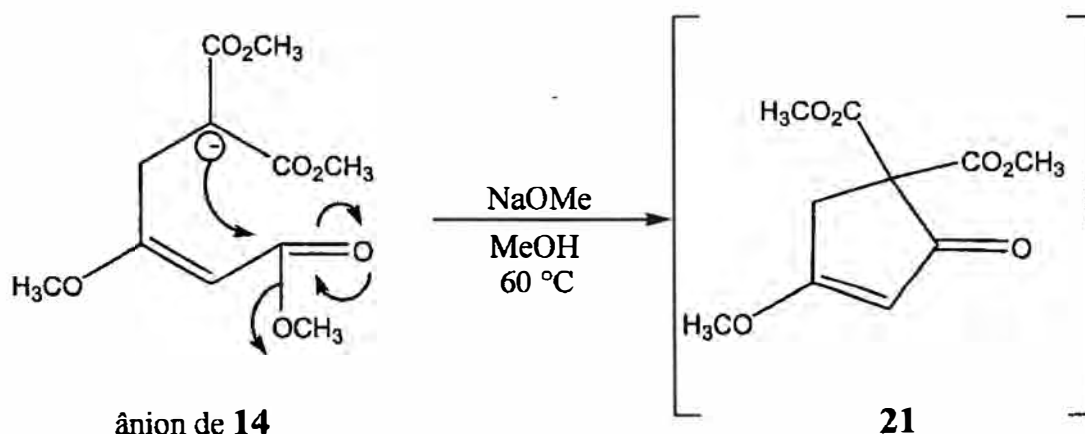
As duas etapas seguintes, alquilação e ciclização, precisam ser conduzidas separadamente; tentativas de realizar as duas ao mesmo tempo conduziram a complexas misturas de produtos alquilados<sup>11</sup>. A alquilação é uma reação que ocorre mais facilmente, e pode ser realizada à temperatura ambiente sem que se forme nenhum produto ciclizado.



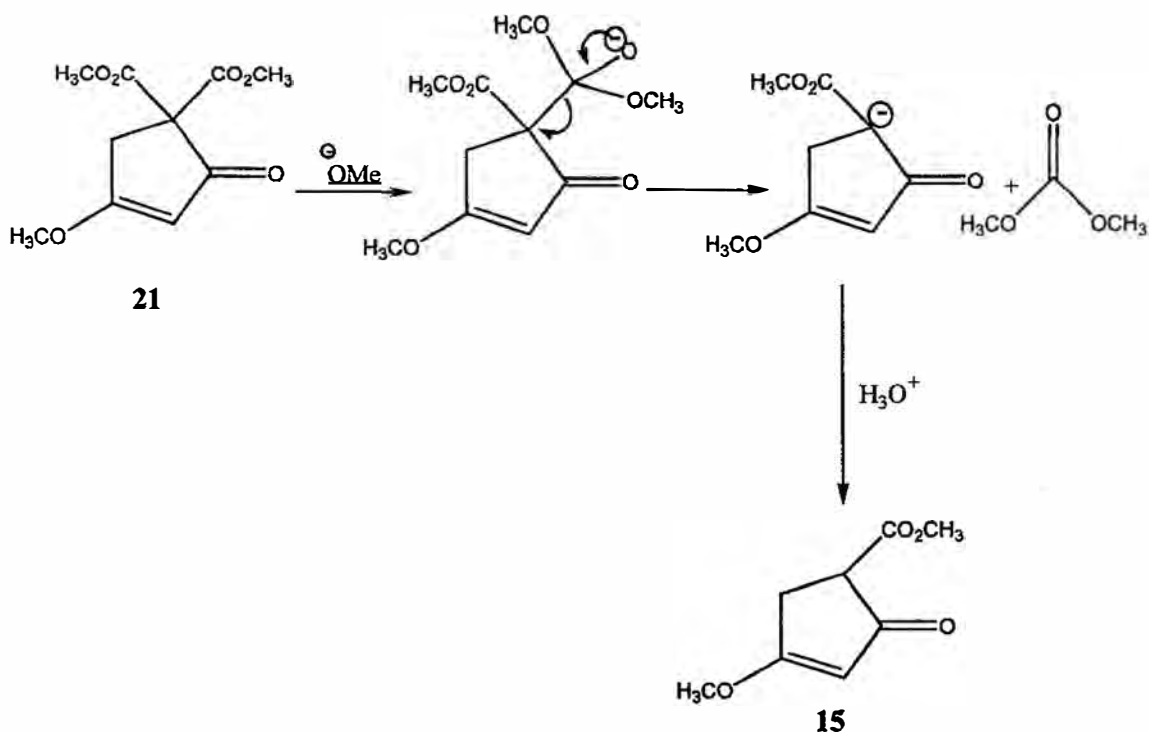
Inicialmente o ânion do malonato de dimetila é formado quantitativamente por tratamento com 1 equivalente de metóxido de sódio em DMF; depois é que se adiciona o cloreto **13**, que sofre facilmente substituição nucleofílica pelo ânion malonato à temperatura ambiente; o produto formado é convertido no sal de sódio correspondente pelo excesso

de ânion malonato (2 equivalentes), mas não sofre reação de condensação nessas condições, e o composto **14** é obtido ao final da reação em bom rendimento (56% após recristalização).

A reação de ciclização do composto **14**, que envolve uma condensação do tipo Dieckmann (Claisen intramolecular), pode ser realizada com metóxido de sódio em metanol, utilizando um aquecimento moderado.



No entanto, nessas condições o produto formado sofre facilmente ataque do metóxido de sódio perdendo umas das carbometoxilas e formando o sal de sódio com o carbânion estabilizado por duas carbonilas, juntamente com carbonato de dimetila.



O produto **15** assim preparado foi obtido com rendimento de 80 %.

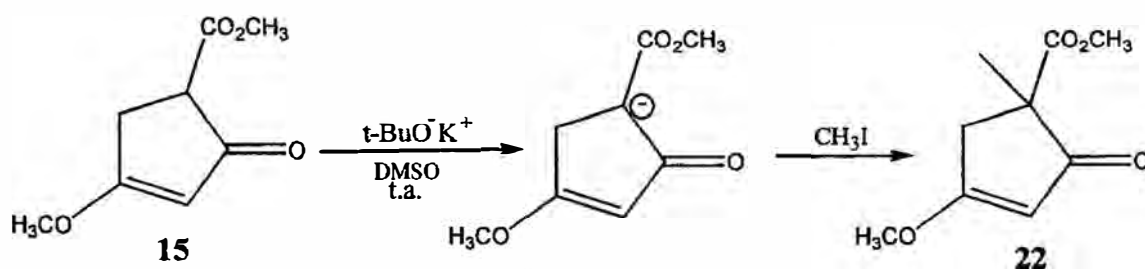
Segundo nosso planejamento original, teríamos agora que alquilar o composto **15** com brometo de farnesila e prosseguir com uma série de transformações cujos resultados não podem ser previstos com facilidade. Considerando ainda que o grupo farnesila introduziria extrema complexidade aos espectros dos produtos\*, decidimos que seria mais produtivo realizar um estudo inicial com um modelo simplificado, utilizando o grupo metila ao invés de farnesila.

A primeira reação desta seqüência, alquilação do ânion de **15** com iodeto de metila, foi efetuada seguindo o procedimento descrito por Torii,

\* Na realidade, alguns experimentos iniciais com brometo de farnesila foram efetivamente realizados, e pudemos comprovar que as dificuldades mencionadas existem de fato, e não são apenas meras conjecturas.

Tanaka e Mandai<sup>12</sup>, que fazem alquilação de um ceto-éster semelhante a **15**.

O enolato de **15** foi preparado utilizando a base *t*-butóxido de potássio em DMSO à temperatura ambiente. A adição do haleto de alquila resulta em transformação total em 1,5 horas à temperatura ambiente.



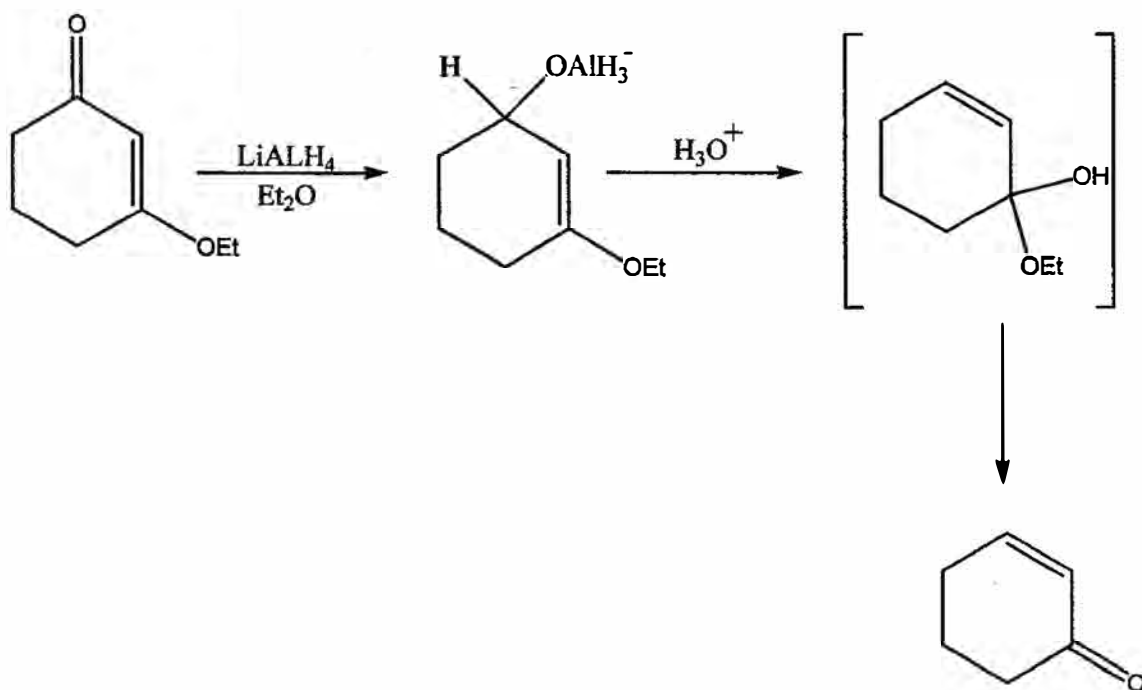
O produto, obtido com rendimento de 70 %, apresentou-se razoavelmente puro para ser utilizado na próxima etapa. Apenas para fins analíticos foi feita purificação por cromatografia.

A etapa seguinte, que na aparência seria apenas uma redução de uma cetona na presença de um éster, mostrou-se, um pouco surpreendentemente, problemática. Na verdade, trata-se de uma cetona  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturada, ainda contendo uma metoxila na posição  $\beta$ ; a reatividade da cetona diante de hidretos é baixa. Trabalhos de outros pesquisadores em nossos laboratórios mostraram que, em compostos semelhantes a **22**, o éster reduz-se mais facilmente do que a cetona.



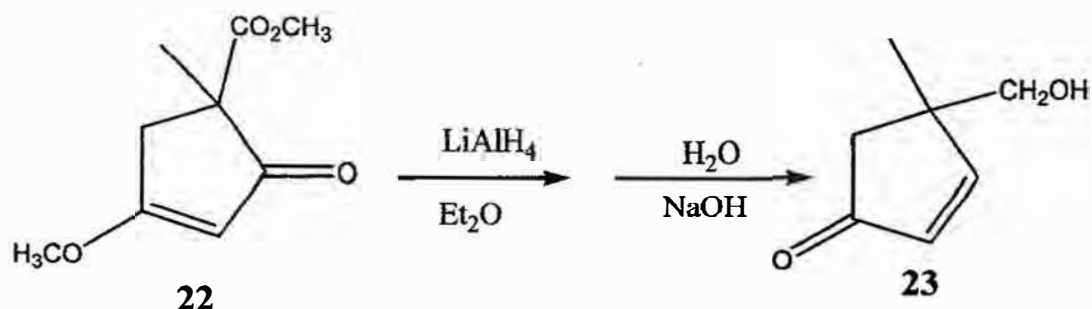
Nosso trabalho foi, por isso, orientado no sentido de conseguir redução tanto do éster como da cetona, para o que o hidreto de lítio e alumínio é um reagente apropriado. Evidentemente, modificações no projeto original teriam que ser introduzidas em conseqüência desta redução do éster.

É bem conhecido<sup>13</sup> que a redução de éteres-enólicos de  $\beta$ -dicetonas conduz à formação de uma cetona  $\alpha, \beta$ -insaturada através de um rearranjo alílico, como mostrado a seguir.



Esta não é a transformação que desejávamos fazer com o composto **22**; queríamos apenas reduzir a cetona a álcool, mantendo o éter-enólico. Decidimos então verificar se isso seria possível evitando o meio ácido para neutralizar o intermediário, na suposição de que o rearranjo alílico

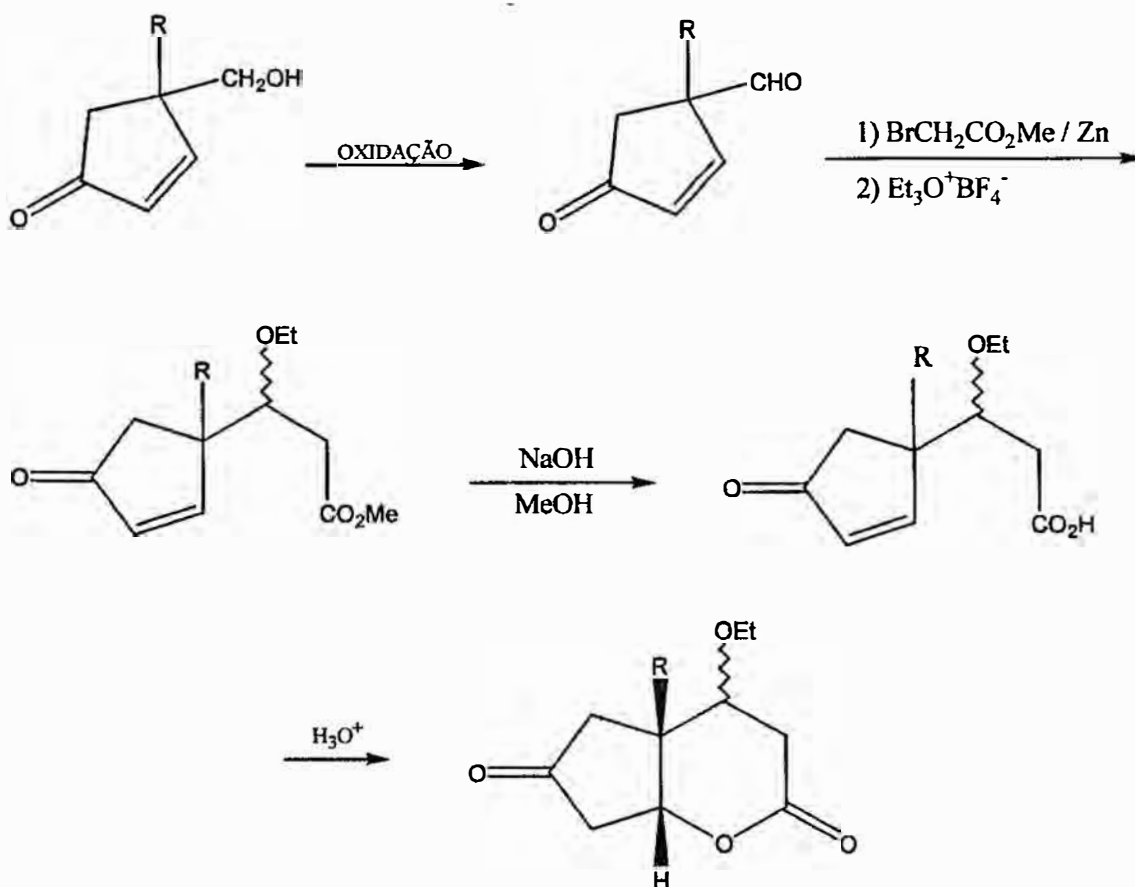
ocorreria apenas em meio apreciavelmente ácido. Não foi o caso, o álcool alílico formado é muito instável, e sofre rearranjo mesmo em meio básico.



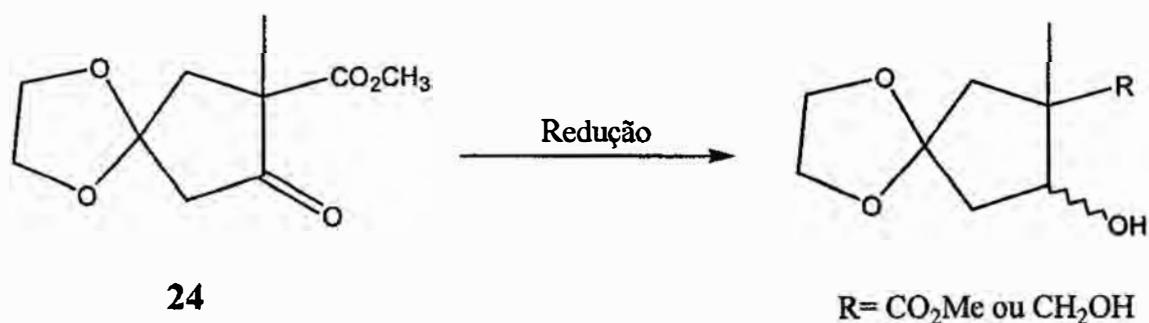
O composto **23** foi obtido com rendimento de 32 %. Este baixo rendimento sugere que boa parte do produto deve ter ficado retido no precipitado de aluminatos de sódio e de lítio. Para completar os estudos de uma síntese deste material seria necessário modificar o método de extração para melhorar o rendimento. No nosso caso, como estávamos apenas fazendo estudos de um modelo, julgamos que essa operação seria desnecessária (de fato, confronte-se este resultado com o obtido no composto contendo o grupo farnesila descrito adiante, que mostra as diferenças que podem ocorrer entre modelos e os compostos realmente desejados).

Apesar de **23** não ter a estrutura originalmente desejada, ele (ou o equivalente contendo farnesila) poderia também ser utilizado para a síntese, modificando as etapas posteriores. De fato, o grupo álcool de **23** poderia ser oxidado a aldeído; os aldeídos são bem mais reativos do que as cetonas

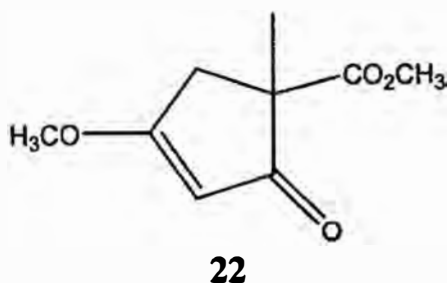
para reagentes do tipo Reformatsky<sup>14</sup>; poderíamos, portanto, usar este tipo de reação para introduzir os dois carbonos no aldeído e utilizar a cetona  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturada para lactonizar o intermediário. O projeto seria, dessa forma, alterado para a seqüência mostrada resumidamente no esquema 8.

**Esquema 8.**

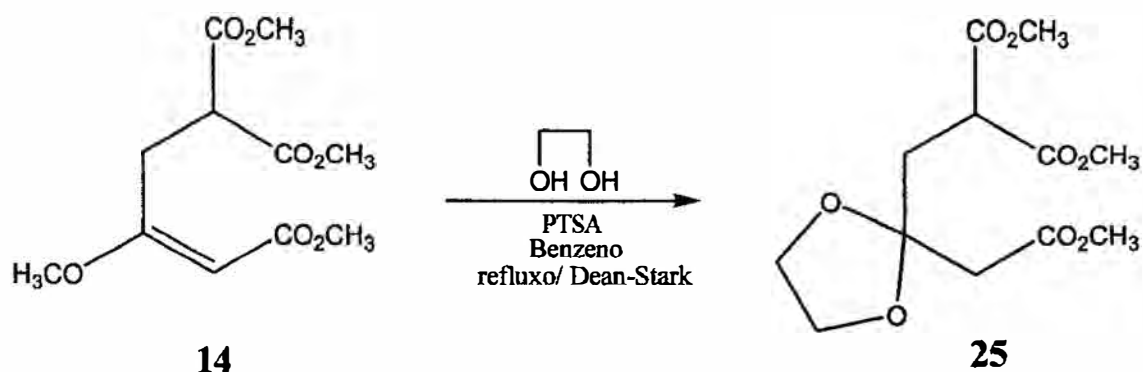
No entanto, antes de prosseguir os estudos no sentido das modificações sugeridas no esquema 8, achamos que seria interessante verificar a possibilidade de permanecer na seqüência originalmente planejada através de uma modificação no grupo protetor da cetona. Esta possibilidade baseia-se em que, se o grupo protetor da cetona original fosse um cetal cíclico (ao invés de um éter-enólico), a redução da cetona livre produziria um álcool não alílico, que não teria, portanto, razão para sofrer rearranjos.



A preparação de 24 a partir de 22 seria muito problemática, pois poderia haver formação de cetal da outra cetona, que desejamos manter livre para ser reduzida.

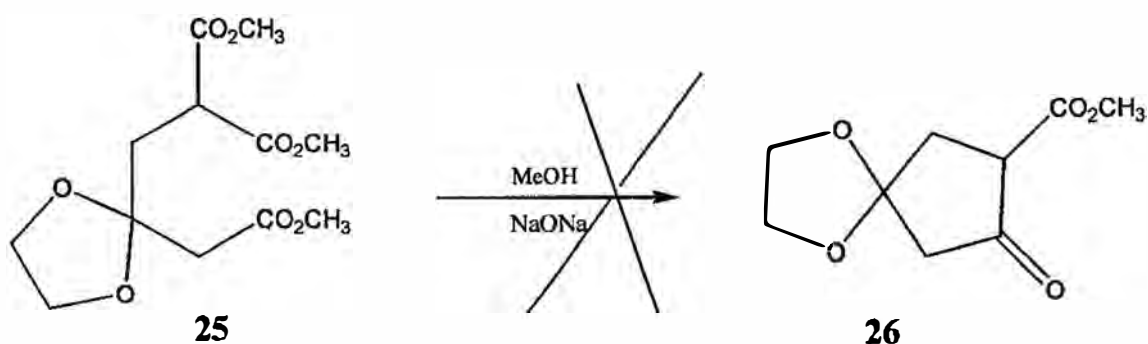


Experimentamos, então fazer a troca de grupo protetor no produto anterior à reação de ciclização, o composto **14**. Uma simples troca de grupo protetor por agitação de **14** com grande excesso de etileno glicol, na presença de ácido *p*-tolueno-sulfônico como catalisador, seria difícil de executar de forma eficiente devido à dificuldade de preparar etileno glicol bem seco; pequenas quantidades de água residual dariam origem a produtos de hidrólise. Utilizamos, portanto, o mesmo método comumente usado para preparar cetais cíclicos a partir de cetonas, que consiste em adicionar benzeno à mistura de reação para formar um azeótropo com água, e aquecer a refluxo utilizando um separador de “Dean-Stark”; o azeótropo, ao se condensar, separa-se em benzeno e em uma camada mais densa, que fica retida no separador. Remove-se, desta maneira, a água do meio reacional, reduzindo a hidrólise dos produtos (na formação de cetais a partir de cetonas, a água a ser removida é formada na reação; em nosso caso, não há formação de água, e usamos este sistema para eliminar a água já anteriormente presente no etileno glicol).



Esta reação produziu o composto **25** desejado com rendimento de 60 %.

O produto **25**, porém, ao ser tratado com metóxido de sódio nas mesmas condições utilizadas para ciclar **14**, não produziu nenhum composto cíclico, tendo-se recuperado apenas material de partida.



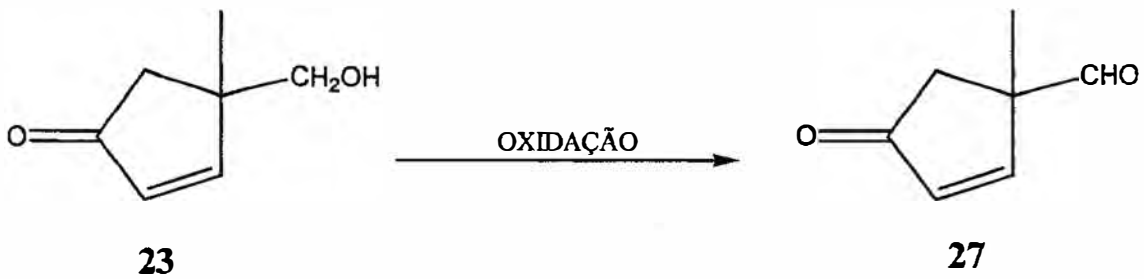
Este resultado sugere que esta reação, mesmo que possível de efetuar em condições modificadas, seria difícil e problemática. Como tínhamos, conforme já mencionado anteriormente, possibilidade de prosseguir na

síntese através do composto **23**, preferimos deixar de lado, neste momento, este caminho envolvendo troca de proteção.

O próximo passo, no caminho anterior, seria uma oxidação do álcool primário **23** a aldeído (veja esquema 8). Ao contrário do que parece em uma primeira impressão, esta reação mostrou-se como difícil de executar. O álcool **23** é neo-pentílico, apresentando impedimento estérico para aproximação de reagentes, o que pode ser a causa desta dificuldade.

Na prática, foram feitos experimentos com vários agentes oxidantes, incluindo  $\text{Ag}_2\text{CO}_3/\text{Celite}^{\text{®}}$ ,  $\text{DMSO}/(\text{COCl})_2/\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{DMSO}/\text{P}_2\text{O}_5$ ,  $\text{CrO}_3/\text{Celite}^{\text{®}}$ , PCC, PDC e DMP. Todos estes foram selecionados entre os oxidantes, escolhendo apenas aqueles que tinham possibilidade de fornecer o aldeído sem oxidá-lo a ácido (normalmente esta propriedade está associada a condições anidras).

A maioria desses reagentes deu muito pouco produto; os melhores resultados que conseguimos foram com PDC (10 % de rendimento), e com PCC (30 % de rendimento).



A periodinana de Dess-Martin<sup>15</sup>, DMP, que acreditamos que deve efetuar a reação desejada com bom rendimento, é na verdade um pouco difícil de ser preparada como um reagente ativo e eficiente<sup>16,17</sup>. Em nossos experimentos iniciais, não conseguimos bons resultados nessas preparações, e o reagente mostrou-se ineficaz. Posteriormente, quando já não tínhamos mais tempo para continuar esses estudos, outros pesquisadores em nosso laboratório conseguiram resolver os problemas desta preparação e obtiveram resultados positivos.

Dispondo do composto **27**, fizemos um experimento exploratório para verificar a possibilidade de efetuar a reação de Reformatsky.



No entanto foi obtida apenas uma mistura complexa.

Neste ponto ficou claro que não haveria tempo para estudar as etapas finais para a síntese durante nosso trabalho para esta dissertação. Ao invés

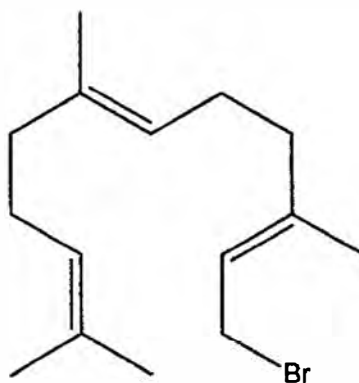


de prosseguirmos um pouco mais com este modelo, achamos que seria conveniente interromper neste ponto e tentar as reações iniciais com o grupo farnesila, para verificar se as mesmas transformações poderiam ser utilizadas com este grupo.

É curioso observar que, comumente, os químicos esperam resultados inferiores ao trabalhar com moléculas mais complexas, devido à existência de um maior número possível de reações secundárias indesejáveis; aplicando este raciocínio à comparação entre modelos simplificados e os compostos efetivamente desejados (mais complexos), é normal esperar um resultado melhor para modelos.

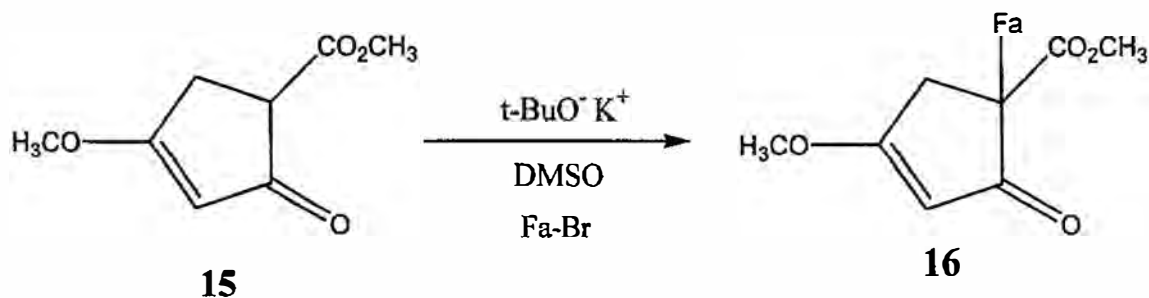
Ao contrário, neste nosso caso, ambas as reações que realizamos com o grupo farnesila deram melhor resultado do que as correspondentes reações com o grupo metila.

Para a reação de alquilação utilizamos o brometo de *E, E* – farnesila comercial.



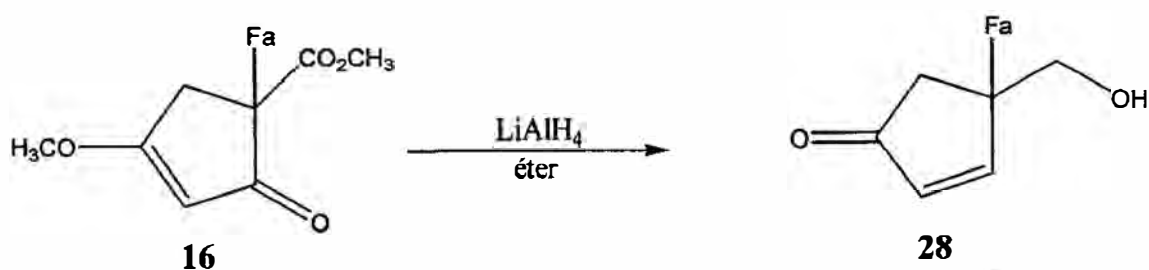
Brometo de *E, E* -farnesila

A alquilação foi realizada de forma semelhante à anteriormente descrita, com *t*-butóxido de potássio em DMSO para gerar o carbânion.



O rendimento desta reação foi de 83 %, superior ao da alquilação com iodeto de metila (70 %).

A próxima etapa, redução do éster e da cetona de **16**, também foi feita da mesma forma anteriormente descrita.



Ocorreu, como antes, o rearranjo alílico com formação de cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada e também neste caso o rendimento (50 %) foi superior ao obtido com o composto modelo (33 %).

# Conclusão

## IV – Conclusão

Neste trabalho efetuamos diversas transformações químicas visando a síntese dos produtos naturais isolados de *Otoba parvifolia*. Partindo de produtos comerciais simples conseguimos preparar vários intermediários que poderão ser utilizados na síntese em estudos posteriores. Tanto produtos considerados como modelos simplificados, contendo grupo metila no lugar do farnesila, como produtos já com a estrutura desejada (farnesila) foram preparados.

Demonstramos que vários caminhos planejados são inviáveis, ou de execução muito difícil, o que facilitará os estudos posteriores, e desenvolvemos novas alternativas para essa pesquisa.

**Parte experimental**

## V Parte Experimental

\* O nome dos compostos nesta seção foi atribuído de acordo com as normas oficiais da Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC).

\* Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN  $^1\text{H}$  300 MHz ou 400 MHz) e os espectros de ressonância magnética nuclear de carbono 13 (RMN  $^{13}\text{C}$  75 MHz ou 100 MHz) foram feitos em espectrômetros Bruker<sup>®</sup> DPX-300 ou DRX 400.

Os deslocamentos químicos  $\delta$  são dados em partes por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS), utilizado como padrão interno. Nos espectros de RMN  $^1\text{H}$  a constante de acoplamento J é dada em Hertz (Hz).

\* Nas cromatografias em coluna utilizou-se sílica gel 60 Merck<sup>®</sup> 230-400 mesh. As cromatografias em camada delgada foram feitas utilizando-se placas para cromatografia F254 Merck<sup>®</sup>.

\* Para as destilações horizontais utilizou-se um aparelho “Kugelrohrfen” Büchi<sup>®</sup> modelo GKR-50.

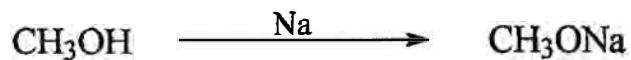
\* Os solventes foram removidos por meio de aparelho evaporador rotatório Buchi<sup>®</sup> R-124 utilizando-se pressão reduzida (aproximadamente 30 mmHg).

## Resumo dos experimentos descritos

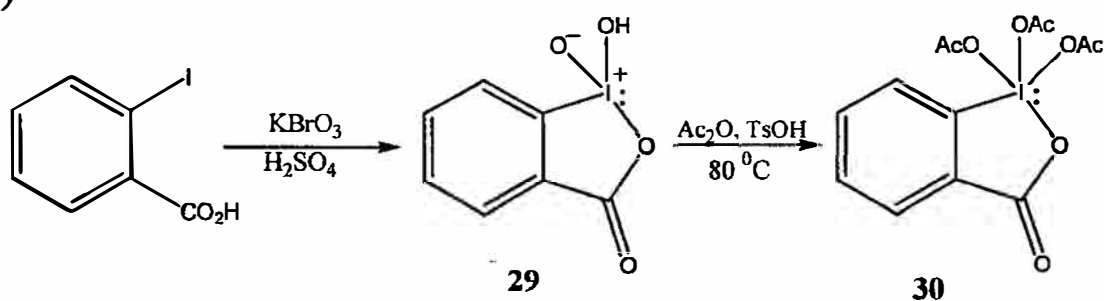
1)



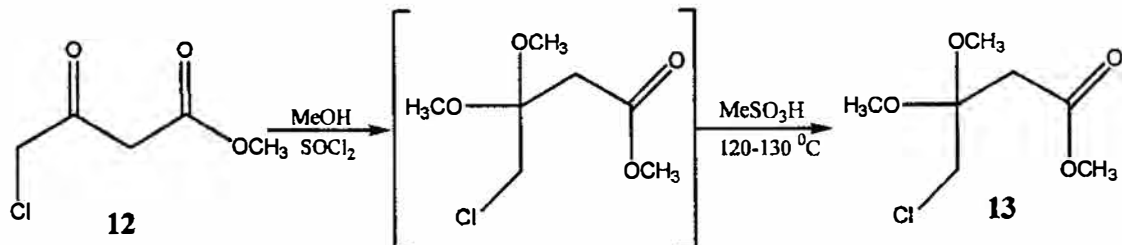
2)



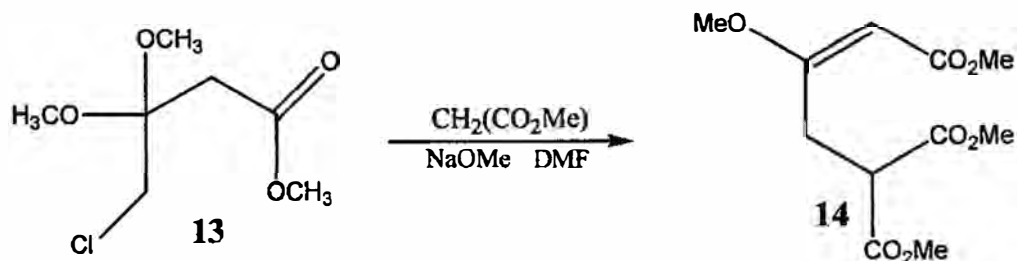
3)

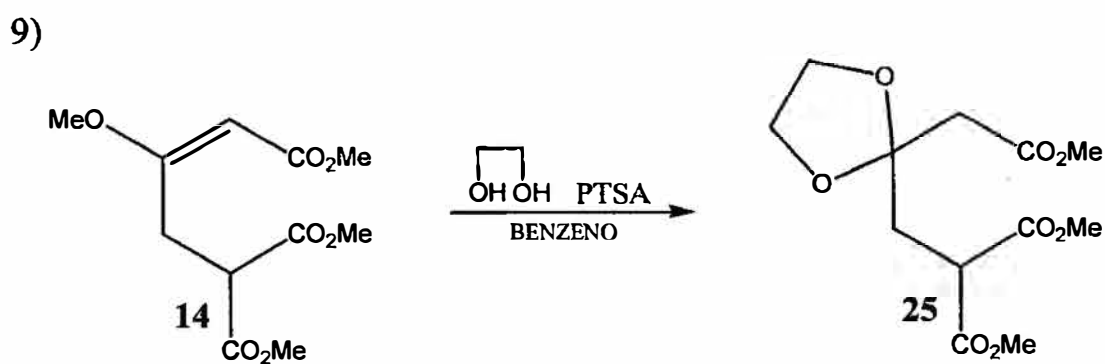
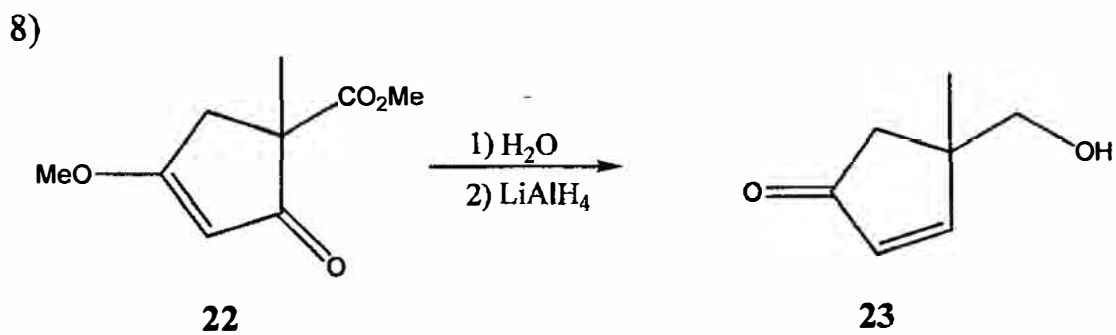
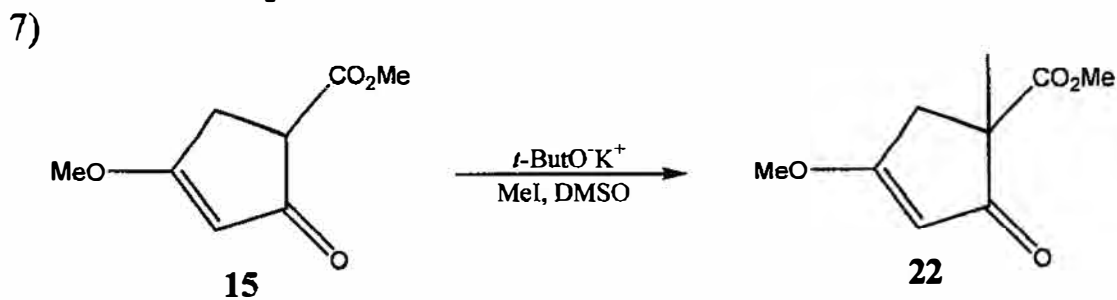
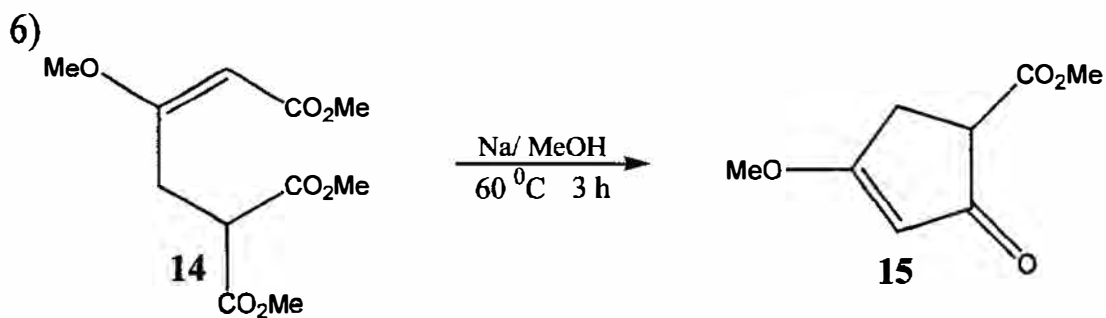


4)



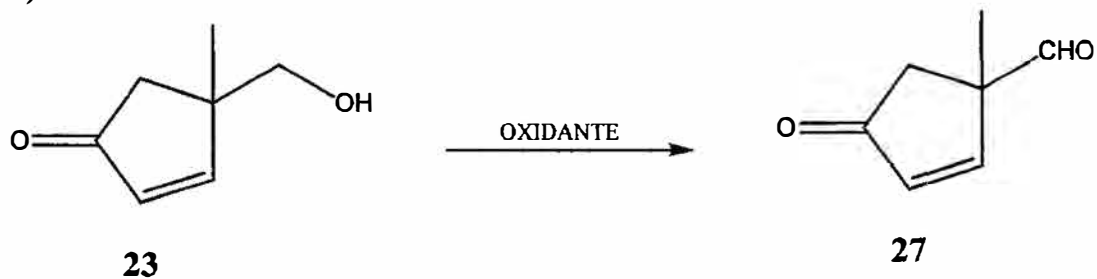
5)



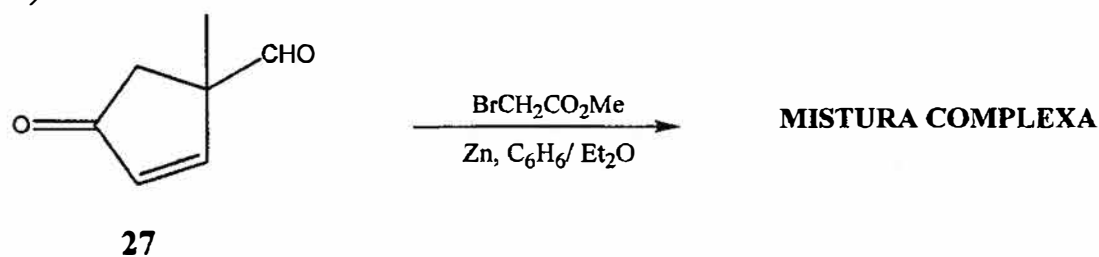




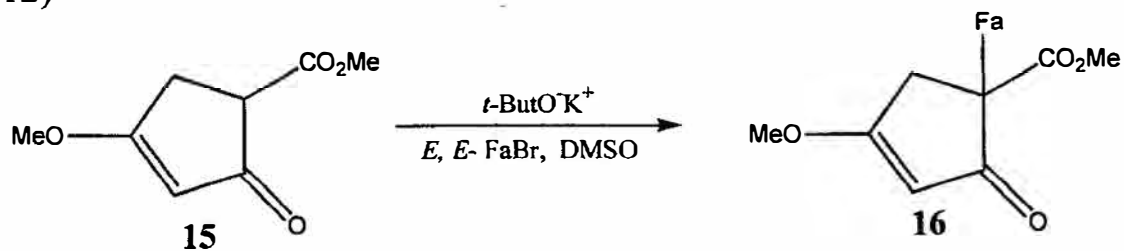
10)



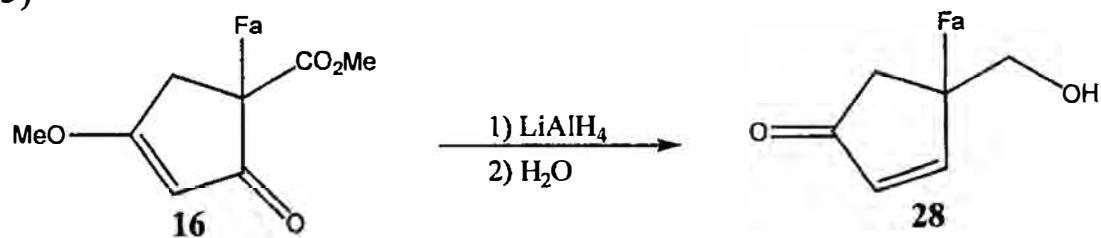
11)



12)



13)



## Procedimento Experimental

### A-Preparação de reagentes:

#### 1) Metóxido de sódio

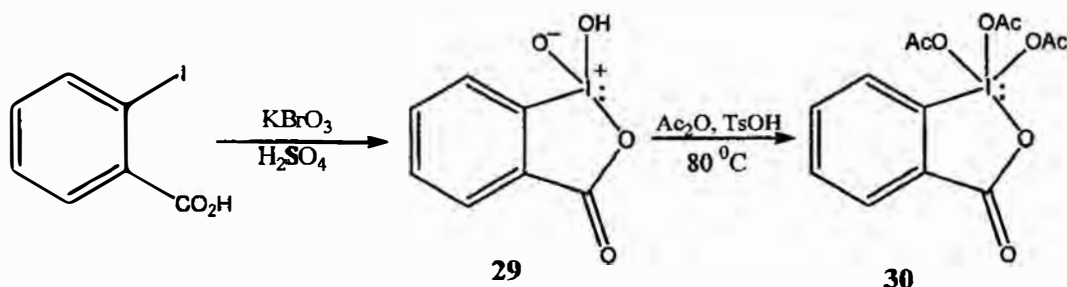
A um balão adaptado com um condensador de refluxo, contendo metanol anidro (60 mL) sob agitação e atmosfera de nitrogênio, foi adicionado sódio metálico (6,90 g, 300 mmol) em pequenas porções. Após todo o sódio ser dissolvido, o metanol foi destilado, primeiro sob pressão atmosférica, e em seguida a vácuo (~30 mmHg). A massa de metóxido de sódio resultante foi então pulverizada e seca sob vácuo a aproximadamente 150 °C por 8 horas.

Rendimento: 15 g (278 mmol, 93 %)

## 2) Zinco para Reformatsky

Zinco metálico pulverizado foi adicionado a um béquer contendo ácido sulfúrico concentrado quente ( $\sim 100\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) e algumas gotas de ácido nítrico concentrado. Após o zinco se tornar brilhante (cerca de 15 minutos) o ácido foi então decantado e água destilada foi adicionada. Deixou-se a reação do metal com o ácido diluído ocorrer por cerca de três minutos. Lavou-se o zinco exaustivamente com água e em seguida com acetona e secou-se.

## 3) Periodinana de Dess-Martin



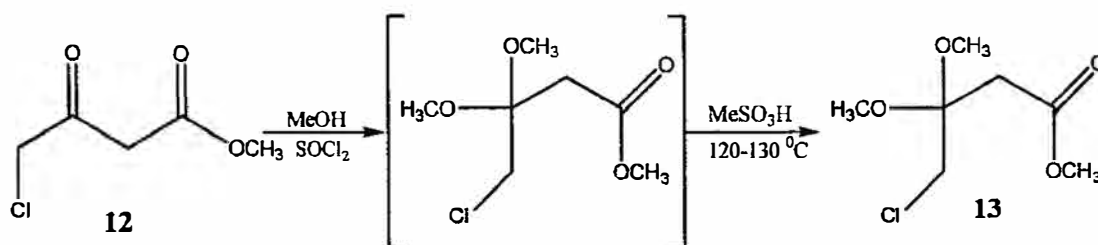
Adicionou-se bromato de potássio (5,41 g, 32 mmol) sobre uma solução fortemente agitada de ácido 2-iodobenzóico (6 g; 24 mmol) em ácido sulfúrico 0,73M (52 mL) durante 30 minutos à temperatura de 55

<sup>0</sup>C. Após a adição agitou-se a mistura por 3,5 horas a 68 <sup>0</sup>C e então resfriou-se com um banho de gelo. O sólido formado foi filtrado e lavado com água e etanol gelado.

Rendimento : 5,6 g (20 mmol; 83 %).

O óxido de hidroxiiodinana (4,6 g, 20 mmol) foi colocado em um balão contendo anidrido acético (18,5 mL) e ácido *p*-toluenossulfônico (23 mg) sob agitação magnética. O balão foi equipado com um tubo secante e imerso em banho de óleo a 80 <sup>0</sup>C durante 2 horas e então foi colocado em um banho de gelo. Retirou-se o solvente com uma seringa sob corrente de nitrogênio, e lavou-se com éter anidro, rendendo cristais incolores.

Rendimento: 6,4g (15 mmol; 75%).

**B-Preparação dos intermediários sintéticos:****4) (E) – 4 – cloro – 3 metóxi – 2 – butenoato de metila (13)**

Preparou-se uma solução reagente adicionando-se cloreto de tionila (6,54 g; 55 mmol) a metanol (4,81 g; 150 mmol), sob atmosfera de nitrogênio, mantendo-se a temperatura entre  $-5$  e  $-10$  °C durante a adição (4 minutos). Agitou-se por mais 10 minutos e adicionou-se o composto 4-cloro acetoacetato de metila (7,53 g; 50 mmol) em aproximadamente 4 minutos. Agitou-se à temperatura ambiente por 3 horas. O solvente foi removido por evaporação a vácuo ( $\sim 30$  mmHg).

Adicionou-se ácido metanossulfônico ( $\sim 50$  mg) e aqueceu-se a uma temperatura entre  $125$  e  $130$  °C sob vácuo (75 mmHg) destilando o metanol à medida em que era formado. Essa operação levou 2,5 horas para se completar.

Conectou-se então a trompa de água diretamente ao balão da reação, continuando a agitação sob vácuo por cerca de 1 hora, até remover todo o metanol.

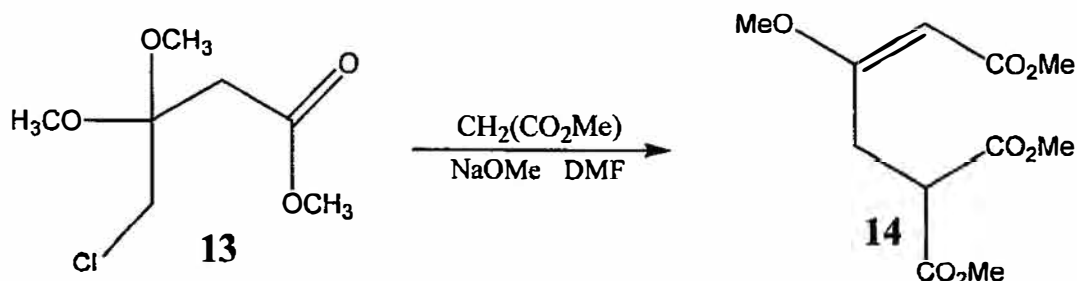
O resíduo foi destilado horizontalmente obtendo-se um líquido incolor à temperatura ambiente.

Rendimento: 7,92 g (48 mmol, 87 %).

Dados espectroscópicos:

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,72 (s, 6 H); 4,65 (s, 2 H); 5,15 (s, 1 H).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  39,4 ( $\text{CH}_2$ ); 51,3 ( $\text{OCH}_3$ ); 56,2 ( $\text{OCH}_3$ ); 93,3 ( $\text{CH}$ ); 166,7 (C); 168,8 ( $\text{C}=\text{O}$ ).

**5) 3 - Metóxi- 3 - buteno - 1,1,4 - tricarboxilato de trimetila (14)**

Preparou-se uma solução reagente adicionando-se malonato de dimetila (8,0 g, 61 mmol) em N,N - dimetilformamida (DMF) seca (30,0 mL;) sob atmosfera de nitrogênio, mantendo-se a temperatura abaixo de 25 °C. Adicionou-se metóxido de sódio (3,38 g, 61 mmol), e após 10 minutos, o composto **13** (5,0 g; 30 mmol). Agitou-se a mistura resultante à temperatura ambiente por 2 horas. O solvente (DMF) foi removido do balão por destilação (45 °C; 15 mmHg).

Ao resíduo adicionou-se então diclorometano (12 mL) e água (15 mL). Separou-se a fase orgânica, neutralizou-se com ácido clorídrico concentrado, e removeu-se o solvente a vácuo.

O resíduo, um sólido escuro, foi recristalizado com éter dietílico fornecendo cristais incolores.

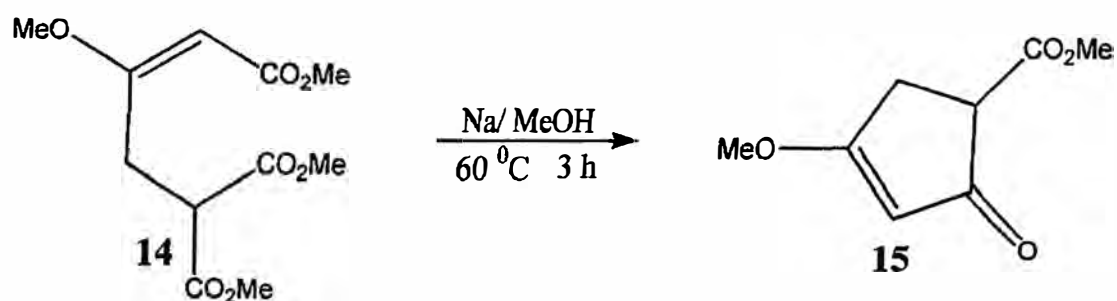
Rendimento: 4,42 g ( 17 mmol; 56 %).

Dados espectroscópicos:

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,41 (d, 2 H  $J=7,6$  Hz); 3,61 (s, 3 H); 3,68 (s, 6 H); 3,75 (t, 1 H,  $J = 7,6$  Hz); 5,08 (s, 1 H).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  31,3 ( $\text{CH}_2$ ); 49,2 (CH); 50,9 ( $\text{OCH}_3$ ); 52,6 ( $\text{OCH}_3$ ); 56,0 ( $\text{OCH}_3$ ); 91,9 (CH); 167,6 (CH); 169,2 (C=O); 171,8 (C=O).



**6) 4 - Metóxi - 2 - oxo -3- ciclopenteno - 1 - carboxilato de metila (15)**

A um balão adaptado com um condensador de refluxo, sob agitação magnética e atmosfera de nitrogênio contendo metanol (36 mL), foi adicionado sódio metálico (0,72 g; 31,5 mmol) em pequenas porções, até total dissolução.

A solução reagente foi aquecida a 60 °C e o composto **14** (4,00 g 15,4 mmol) em metanol anidro foi adicionado lentamente.

Após completar a adição, a mistura reacional foi mantida sob agitação a 60 °C por mais três horas. Adicionou-se então ácido acético glacial (1,8 mL) e agitou-se por 20 minutos.

Resfriou-se a mistura à temperatura ambiente e retirou-se o solvente a vácuo. Ao resíduo adicionou-se diclorometano (15 mL) e água (20 mL) e agitou-se por 5 minutos. Transferiu-se a mistura para um funil de separação, extraiu-se com diclorometano, secou-se com sulfato de magnésio anidro, filtrou-se e removeu-se o solvente a vácuo.

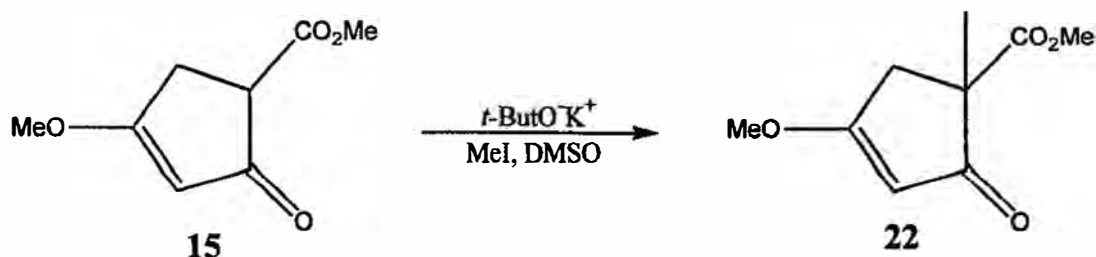
Rendimento : 2,10 g (12,3 mmol; 80 %).

Dados espectroscópicos:

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,79 (ddd, 1H,  $J_1=17,7$  Hz,  $J_2=7,6$  Hz,  $J_3=1,2$  Hz); 3,06 (ddd, 1H,  $J_1=17,7$  Hz,  $J_2=3,0$  Hz,  $J_3=1,0$  Hz); 3,55 (dd, 1H,  $J_1=7,6$  Hz,  $J_2=3,0$  Hz); 3,78 (s, 3H); 3,89 (s, 3H) e 5,30 (s, 1H).

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  32,1 ( $\text{CH}_2$ ); 51,4 (CH); 52,8 ( $\text{OCH}_3$ ); 59,2 ( $\text{OCH}_3$ ); 102,7 (CH); 169,5 (C=O); 190,8 (C); 198,0 (C=O).

7) 4 – Metóxi – 1 – metil – 2 – oxo – 3 -ciclopenteno –1 - carboxilato de metila (22)



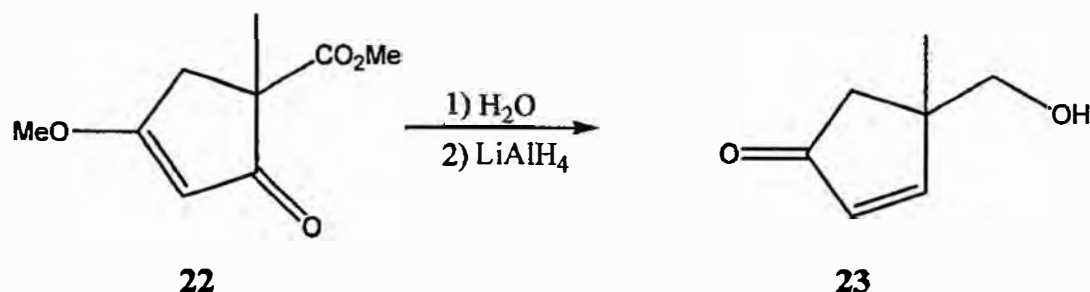
A uma solução do composto **15** (86,4 mg, 0,50 mmol) e *tert*-butóxido de potássio (55 mg, 50 mmol) em dimetilsulfóxido (DMSO) seco, mantida sob agitação à temperatura ambiente em atmosfera de nitrogênio, adicionou-se iodeto de metila (71 mg, 0,50 mmol). Acompanhou-se o desenrolar da reação por cromatografia em camada delgada retirando-se periodicamente alíquotas do balão, neutralizando-se cada uma com ácido clorídrico diluído e extraíndo-se com éter. Após a reação ter-se completado (1,5 horas) adicionou-se gelo picado e água. Extraíu-se com éter, lavou-se a fase orgânica com solução saturada de cloreto de sódio, secou-se com sulfato de magnésio anidro, e removeu-se o solvente a vácuo..

Rendimento: 64,1 mg (0,35 mmol; 70 %).

Dados espectroscópicos:

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,46 (s, 3 H); 2,46 (dd, 1 H  $J_1=17,5$  Hz,  $J_2=1,0$  Hz); 3,20 (dd, 1 H,  $J_1=1,0$  Hz,  $J_2=17,5$  Hz); 3,71 (s, 3 H); 3,90 (s, 3 H); 5,28 (t, 1 H,  $J_1=J_2=1,0$  Hz).

RMN  $^{13}\text{C}$ , ( 75 MHz  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ; 20,6 ( $\text{CH}_3$ ); 40,8 ( $\text{CH}_2$ ); 52,3 ( $\text{OCH}_3$ ); 54,3 (C); 59,8 ( $\text{OCH}_3$ ); 101,2 (CH); 171,8 (C=O); 189,4 (C); 201,8 (C=O).

**8) 4 – Hidroximetil – 4 –metil – 2 –ciclopentenona (23)**

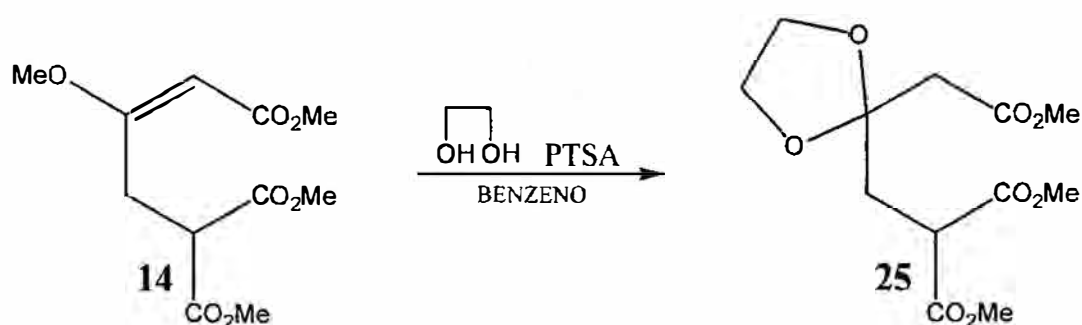
A uma solução de hidreto de lítio e alumínio (76,3 mg 200 mmol) em éter anidro e sob atmosfera de nitrogênio à temperatura de 0 °C, adicionou-se o composto **22** (101 mg; 0,500 mmol). Deixou-se agitando a esta temperatura por 15 minutos e depois à temperatura ambiente por mais 1,5 horas. Após esse tempo adicionou-se à temperatura de 0 °C, água (76 μL), solução de hidróxido de sódio a 15% (76 μL) e água (228 μL). Agitou-se por alguns minutos até formação de um precipitado branco, que foi separado por filtração. O filtrado foi extraído com éter, secado com sulfato de magnésio anidro e o solvente foi removido a vácuo. O óleo obtido foi cromatografado em coluna “flash”, eluindo-se com com uma mistura de hexano/acetato de etila na proporção de 7:3.

Rendimento : 20 mg (0,16 mmol; 32%).

Dados espectroscópicos:

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,22 (s, 3 H); 2,08 (d, 1 H,  $J = 18,6$  Hz); 2,44 (d, 1 H,  $J = 18,6$  Hz); 3,53 (d, 1 H,  $J = 10,7$  Hz); 3,58 (d, 1 H,  $J = 10,7$  Hz); 6,12 (d, 1 H,  $J = 5,5$  Hz); 7,51 (d, 1 H,  $J = 5,5$  Hz).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  22,4 ( $\text{CH}_3$ ); 45,2 ( $\text{CH}_2$ ); 47,6 (C); 68,5 ( $\text{CH}_2$ ); 133,4 (CH); 171,0 (CH); 210,6 (C=O).

**9) 2 – Carbometóxi – 4, 4 – dioxolana – adipato de dimetila (25)**

Em um balão adaptado com um trap “Dean-Stark” adicionou-se benzeno (3 mL), etilenoglicol (0,5 mL), ácido *p*-toluenossulfônico (20 mg), e aqueceu-se a refluxo até parar de sair água. Esfriou-se à temperatura ambiente, trocou-se o trap “Dean-Stark” por um destilador e adicionou-se o composto **14** (50,2 mg, 0,2 mmol) ao balão de reação. Destilou-se o benzeno lentamente até cerca de metade do volume inicial. Esperou-se esfriar e adicionou-se uma pastilha de hidróxido de potássio, agitando-se por alguns minutos. Diluiu-se com água, extraiu-se com éter, e secou-se com sulfato de magnésio anidro. Removeu-se o solvente a vácuo, obtendo-se um óleo incolor.

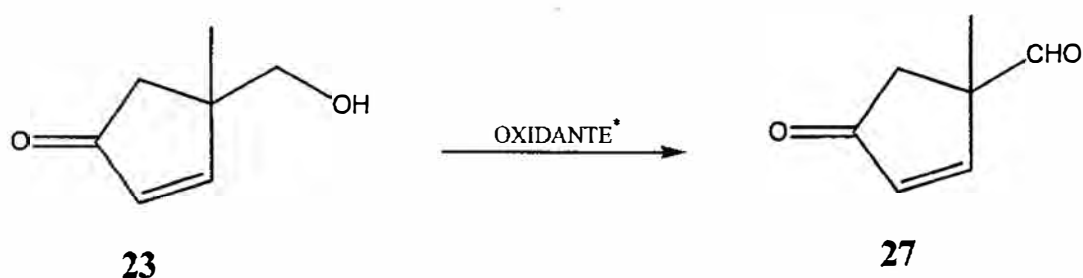
Rendimento: 35,1 mg (0,12 mmol; 60 %).

Dados espectroscópicos:

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,62 (d, 2 H,  $J = 6,9$  Hz); 2,67 (s, 2 H); 3,57 (t, 1 H,  $J = 6,9$  Hz); 3,70 (s, 3 H); 3,73 (s, 6 H); 3,98 (m, 4 H).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  36,3 ( $\text{CH}_2$ ); 42,8 ( $\text{CH}_2$ ); 47,0 (CH); 51,9 ( $\text{OCH}_3$ ); 52,6 ( $\text{OCH}_3$ ); 65,2 ( $\text{OCH}_2$ ); 107,7 (C); 169,4 (C=O); 169,7 (C=O).



**10) 1 Metil-4-oxo-ciclopent-2-enocarbaldeído (27)**

PDC\*: Dissolveu-se o ceto-álcool **23** (50,0 mg, 0,4 mmol) em diclorometano seco (5 mL) e em seguida adicionou-se PDC (320,3 mg, 0,85 mmol) e manteve-se sob agitação por 48 horas à temperatura ambiente. A mistura foi então filtrada em sílica eluindo-se com diclorometano. O eluido foi secado com sulfato de magnésio anidro, filtrado e o solvente retirado a vácuo, rendendo um óleo amarelado.

Rendimento : 4,9 mg (0,04 mmol; 10 %).

PCC\*: Dilui-se o ceto-álcool **23** (60,1 mg ;0,48 mmol) em diclorometano seco (2,5 mL) e em seguida adicionou-se rapidamente o PCC. Deixou-se agitar por 24 horas. Filtrou-se em sílica eluindo-se com diclorometano e secou-se com sulfato de magnésio anidro, removeu-se o solvente a vácuo.

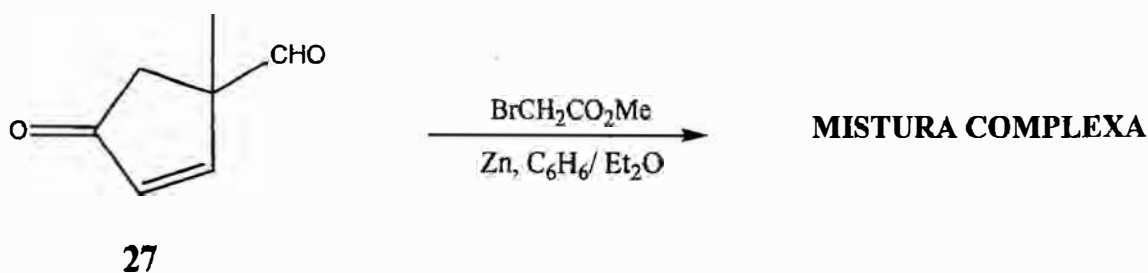
Rendimento: 60 mg (0,16 mmol; 33%).

Dados espectroscópicos:

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,45 (s, 3 H); 2,21 (d, 1 H,  $J = 18,8$  Hz); 2,83 (d, 1 H,  $J = 18,8$  Hz); 6,30 (d, 1 H,  $J = 5,6$  Hz); 7,47 (d, 1 H,  $J = 5,6$  Hz); 9,50 (s, 1 H).

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  20,0 ( $\text{CH}_3$ ); 42,4 ( $\text{CH}_2$ ); 57,0 (C); 135,5 (CH); 163,5 (CH); 198,7 (C=O); 207,0 (C=O).

## 11) Reação de Reformatsky



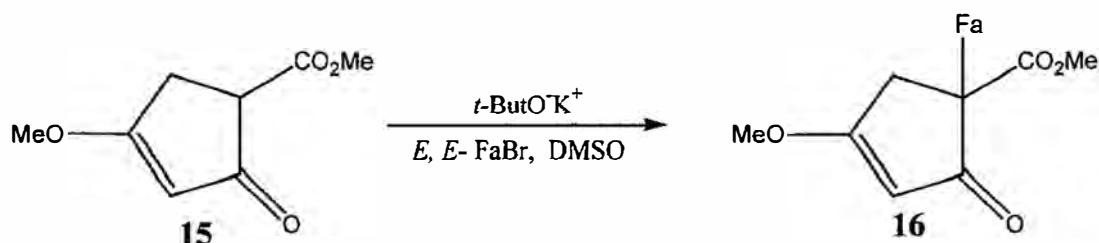
Em um balão sob corrente de nitrogênio e com um condensador de refluxo acoplado, contendo zinco ativado (22,9 mg; 0,33 mmol), adicionou-se 0,5 mL de uma solução contendo o aldeído **27** (41,3 mg; 0,33 mmol), bromoacetato de metila (0,0275 mL) e um cristal de iodo em benzeno seco (1,65 mL) e éter seco (1,1 mL).

Aqueceu-se sob agitação magnética e adicionou-se aos poucos o restante da solução. Manteve-se o refluxo por cerca de 30 minutos.

Esfriou-se a mistura e em seguida derramou-se em um béquer contendo gelo e água, agitando-se por alguns instantes. A fase aquosa foi extraída com acetato de etila. Secou-se com sulfato de magnésio anidro e removeu-se o solvente a vácuo.

A cromatografia em camada delgada do produto bruto mostrou tratar-se de mistura extremamente complexa.

**12) 4 - Metóxi - 2 - oxo- 1 farnesil - 3 -ciclopenteno - 1 - carboxilato de metila (16)**



O procedimento foi idêntico ao descrito em (7), usando-se *E,E*-brometo de farnesila em lugar de iodeto de metila , nas quantidades:

Composto **12** (85 mg, 0,5 mmol), *tert*-butóxido de potássio (55,6 mg, 50 mmol), *E,E*- brometo de farnesila (126 mg, 0,50 mmol).

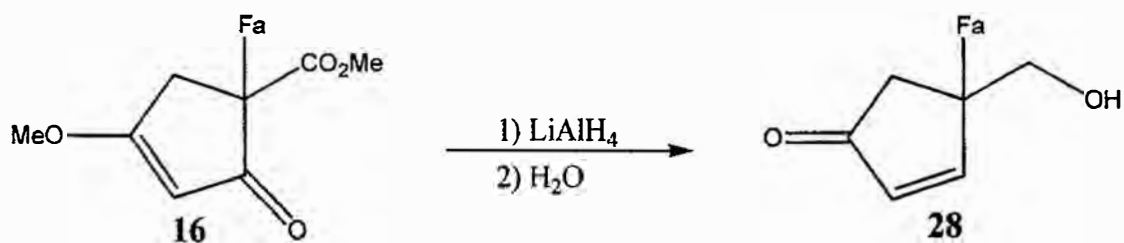
Rendimento : 155 mg (0,41 mmol; 82 %).

Dados espectroscópicos:

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,58 (s, 3 H); 1,60 (s, 3 H); 1,63 (s, 3 H); 1,67 (s, 3 H), 1,90-2,10 (m, 8 H); 2,48 (dd, 1 H, J<sub>1</sub> = 17,7 Hz, J<sub>2</sub> = 1,1 Hz); 2,50 (dd, 1 H, J<sub>1</sub> = 14,5 Hz, J<sub>2</sub> = 6,8 Hz); 2,75 (dd, 1 H, J<sub>1</sub> = 14,5 Hz, J<sub>2</sub> = 7,9 Hz); 3,12 (dd, 1 H, J<sub>1</sub> = 17,7 Hz, J<sub>2</sub> = 1,1 Hz); 3,71 (s, 3 H), 3,87 (s, 3 H); 4,98 (t, 1 H, J ≈ 7 Hz).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  16,0 ( $\text{CH}_3$ ); 16,3 ( $\text{CH}_3$ ); 17,7 ( $\text{CH}_3$ ); 25,7 ( $\text{CH}_3$ ); 26,6 ( $\text{CH}_2$ ); 26,8 ( $\text{CH}_2$ ); 32,5 ( $\text{CH}_2$ ); 37,3 ( $\text{CH}_2$ ); 39,7 ( $\text{CH}_2$ ); 39,9 ( $\text{CH}_2$ ); 52,7 ( $\text{OCH}_3$ ); 59,0 ( $\text{OCH}_3$ ); 59,3 (C); 102,2 (CH); 118,2 (CH); 123,9 (CH); 124,4 (CH); 131,2 (C); 135,1 (C); 139,5 (C); 171,3 (C=O); 190,3 (C); 200,9 (C=O).

### 13) 4 - Hidroximetil – 4 –farnesil– 2 –ciclopentenona (28)



Utilizou-se nesta preparação o mesmo procedimento descrito em (8), reagindo-se o composto **16** (100 mg, 0,30 mmol) e hidreto de lítio e alumínio (37,9 mg, 1,00 mmol).

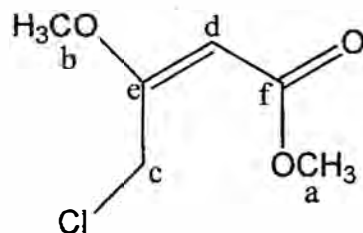
Rendimento: 42,1 mg (0,13 mmol; 50 %).

Dados espectroscópicos:

RMN  $^1\text{H}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,59 (s, 3 H); 1,60 (s, 3 H); 1,61 (s, 3 H); 1,67 (s, 3 H); 1,90 – 2,35 (m, 10 H); 2,15 (d,  $J = 18,5$  Hz); 2,31 (d,  $J = 18,5$  Hz); 3,59 (d,  $J = 10,5$  Hz); 3,64 (d,  $J = 10,5$  Hz); 5,0 – 5,1 (m, 3 H); 6,16 (d, 1H,  $J=5,6$  Hz); 7,49 (d, 1 H,  $J = 5,6$  Hz).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  16,0 ( $\text{CH}_3$ ); 16,3 ( $\text{CH}_3$ ); 17,7 ( $\text{CH}_3$ ); 25,7 ( $\text{CH}_3$ ); 26,6 ( $\text{CH}_2$ ); 26,8 ( $\text{CH}_2$ ); 33,4 ( $\text{CH}_2$ ); 39,7 ( $\text{CH}_2$ ); 39,9 ( $\text{CH}_2$ ); 42,9 ( $\text{CH}_2$ ); 51,8 (C); 67,4 ( $\text{CH}_2$ ); 118,3 (CH); 123,9 (CH); 124,3 (CH); 131,2 (C); 134,3 (CH); 135,3 (C); 139,2 (C); 169,6 (CH); 210,3 (C=O).

# Espectros



Composto 13

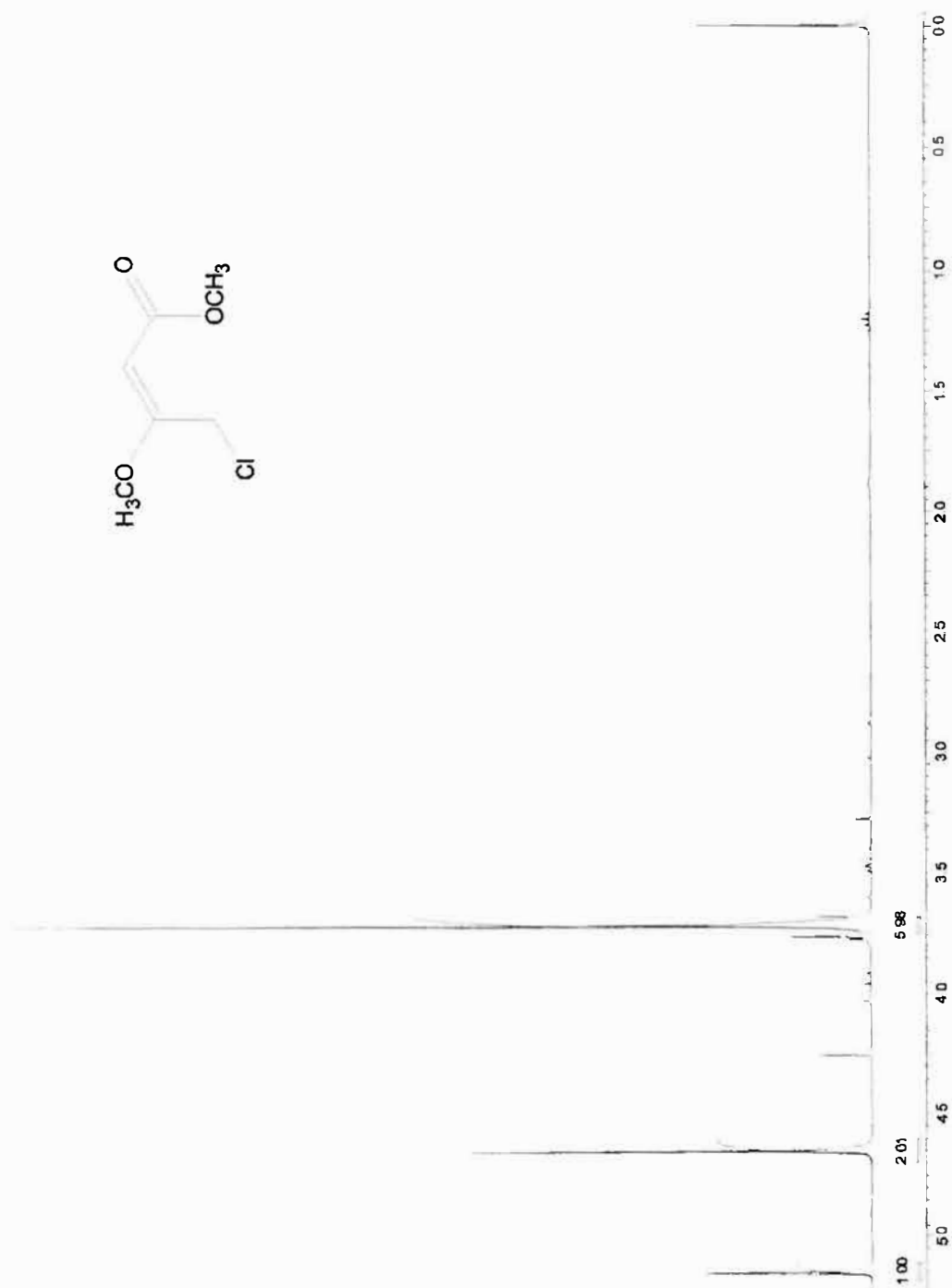
**Tabela 1.** Atribuição dos deslocamentos químicos dos hidrogênios do composto 13.

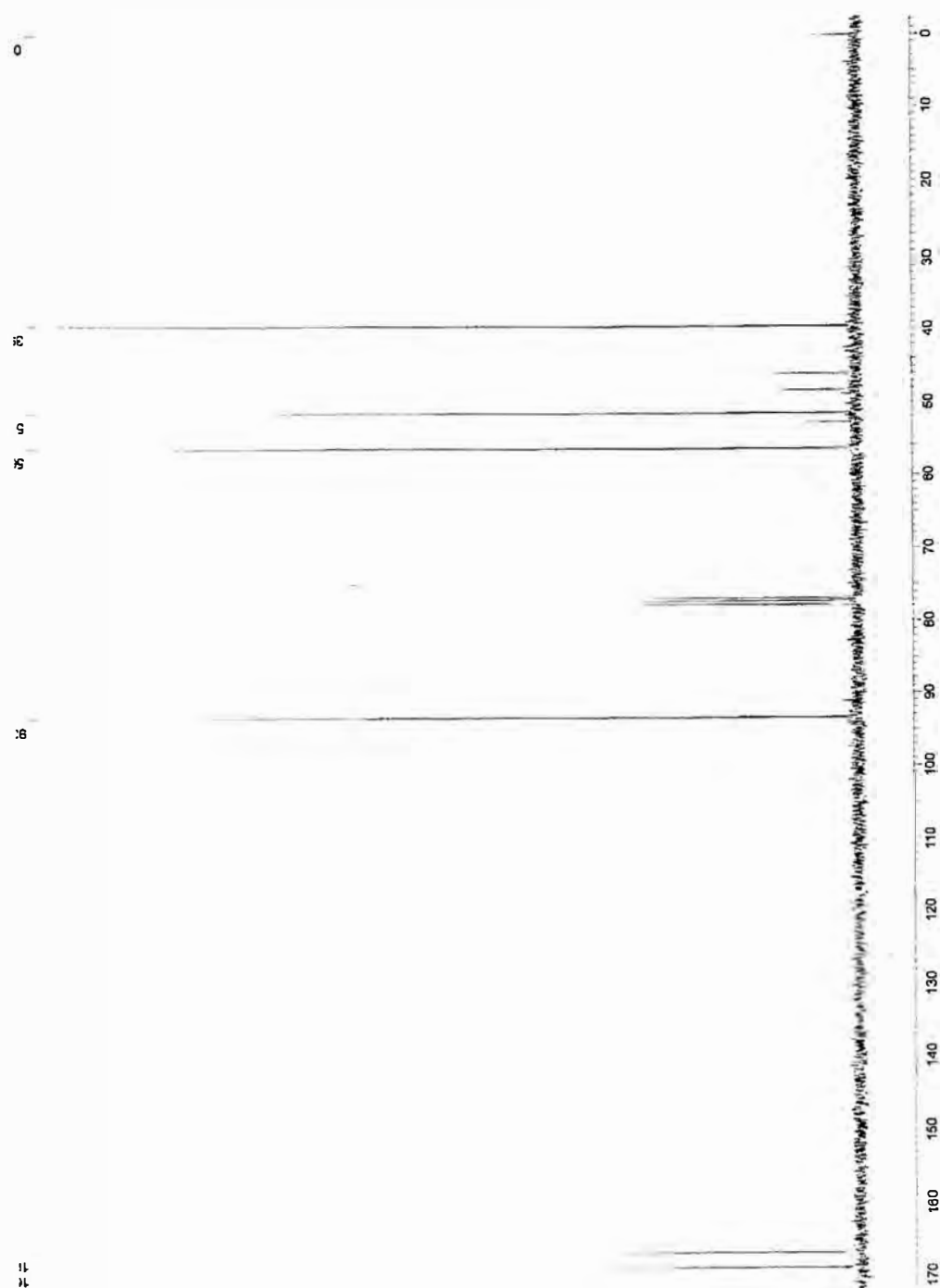
H	$\delta$ (ppm)	multiplicidade
a, b	3,72	s
c	4,66	s
d	5,15	s

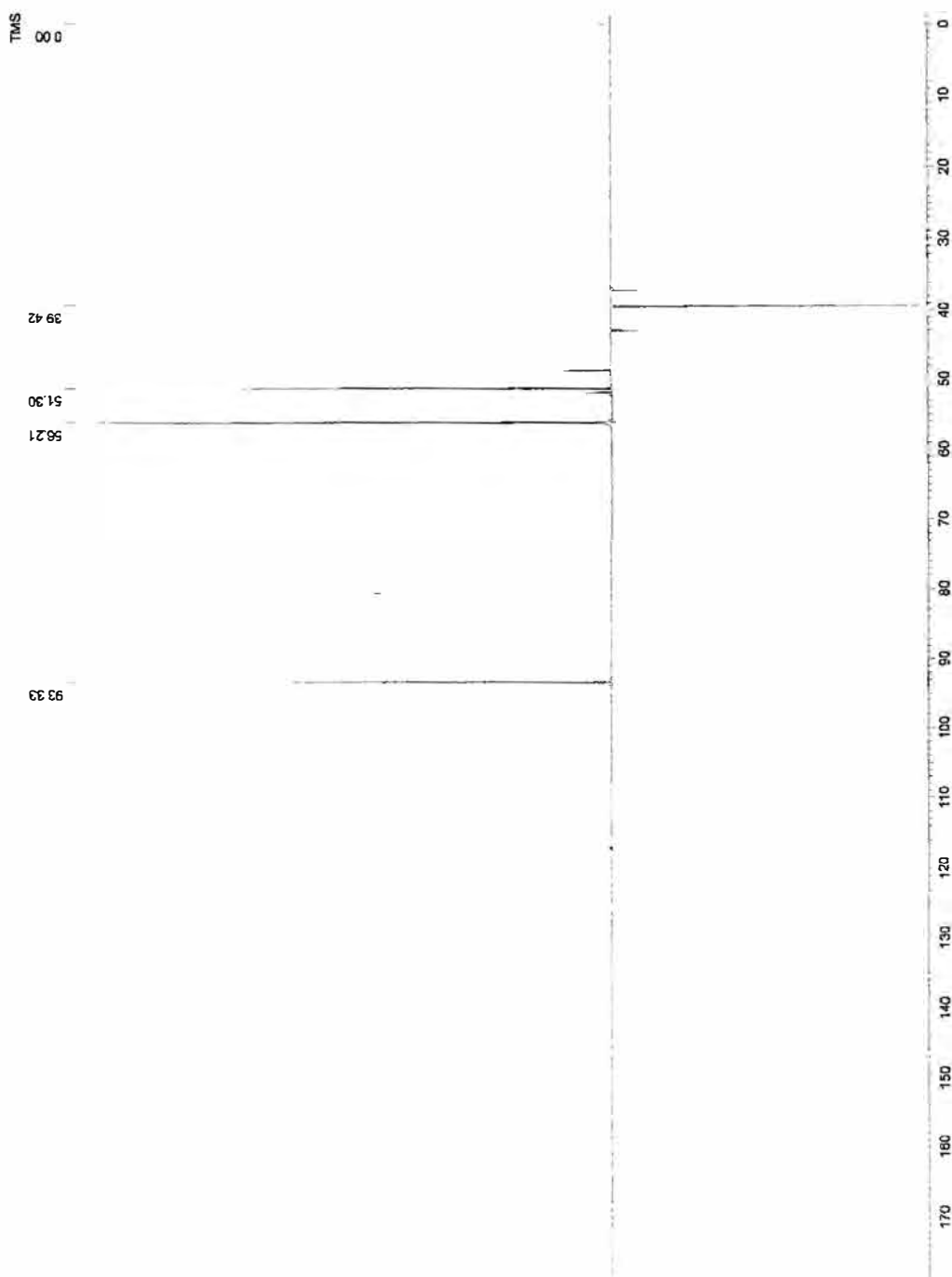
**Tabela 2.** Atribuição dos deslocamentos químicos dos carbonos do composto 13.

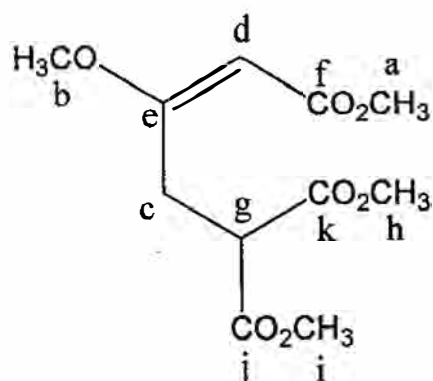
C	$\delta$ (ppm)
a	51,3
b	56,2
c	39,4
d	93,3
e	168,8
f	166,8



Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do Composto 13

Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (BB) do Composto 13

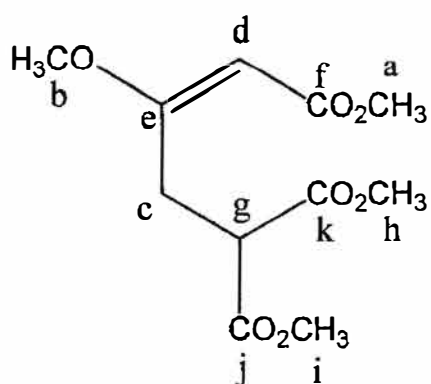
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (DEPT-135) do Composto 13



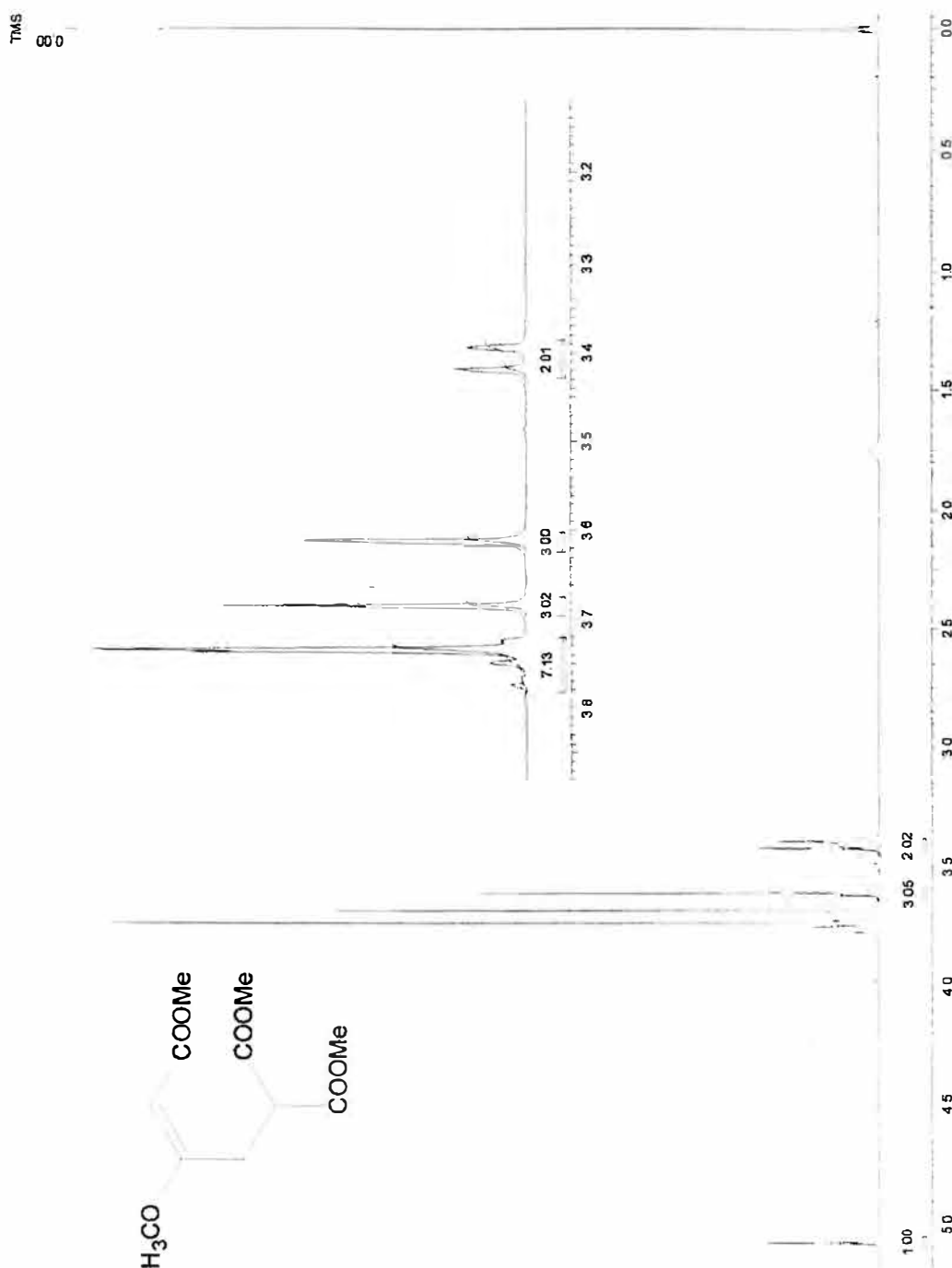
### Composto 14

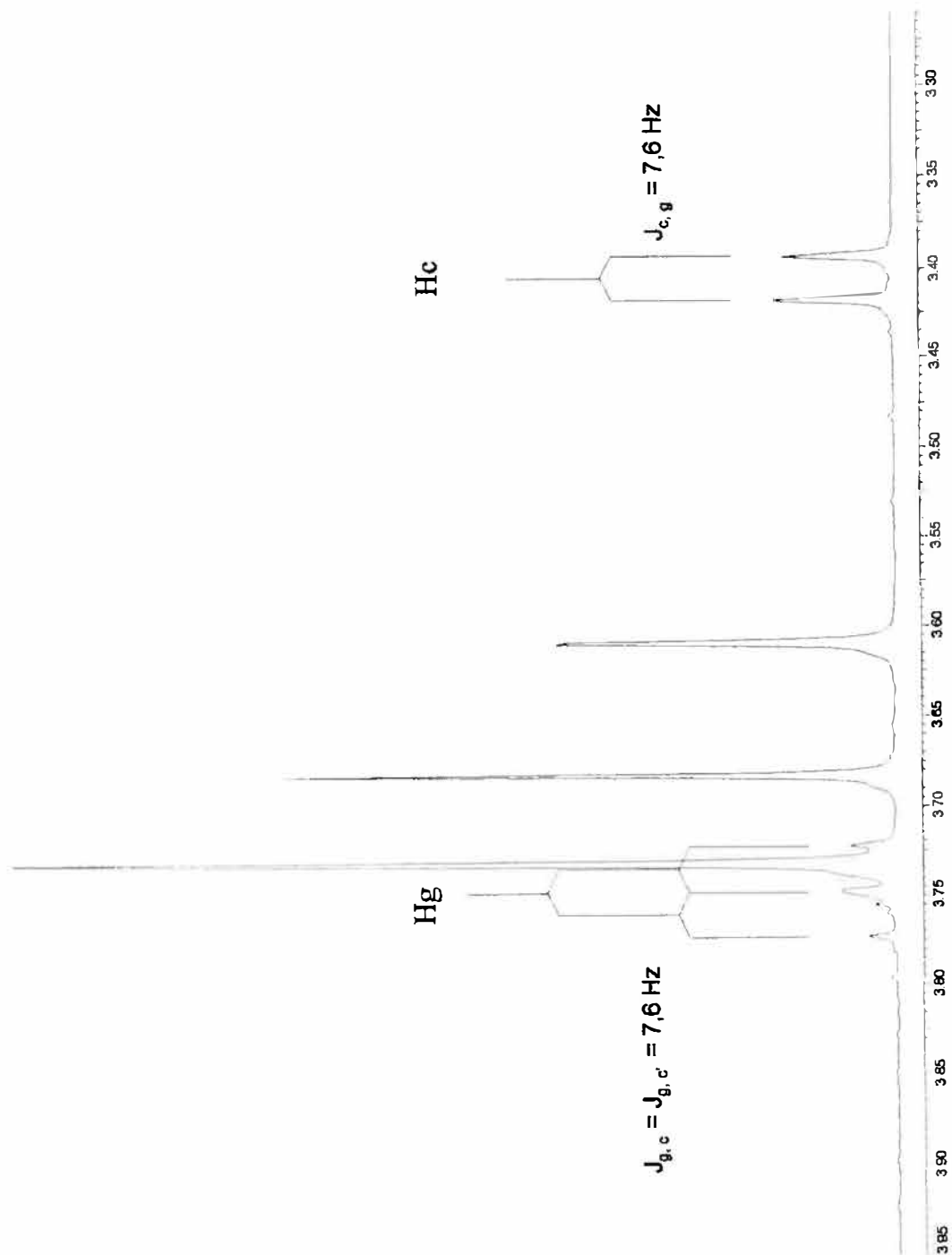
**Tabela 3.** Deslocamentos químicos ( $\delta$ ) e constantes de acoplamento ( $J$ ) dos hidrogênios do composto 14.

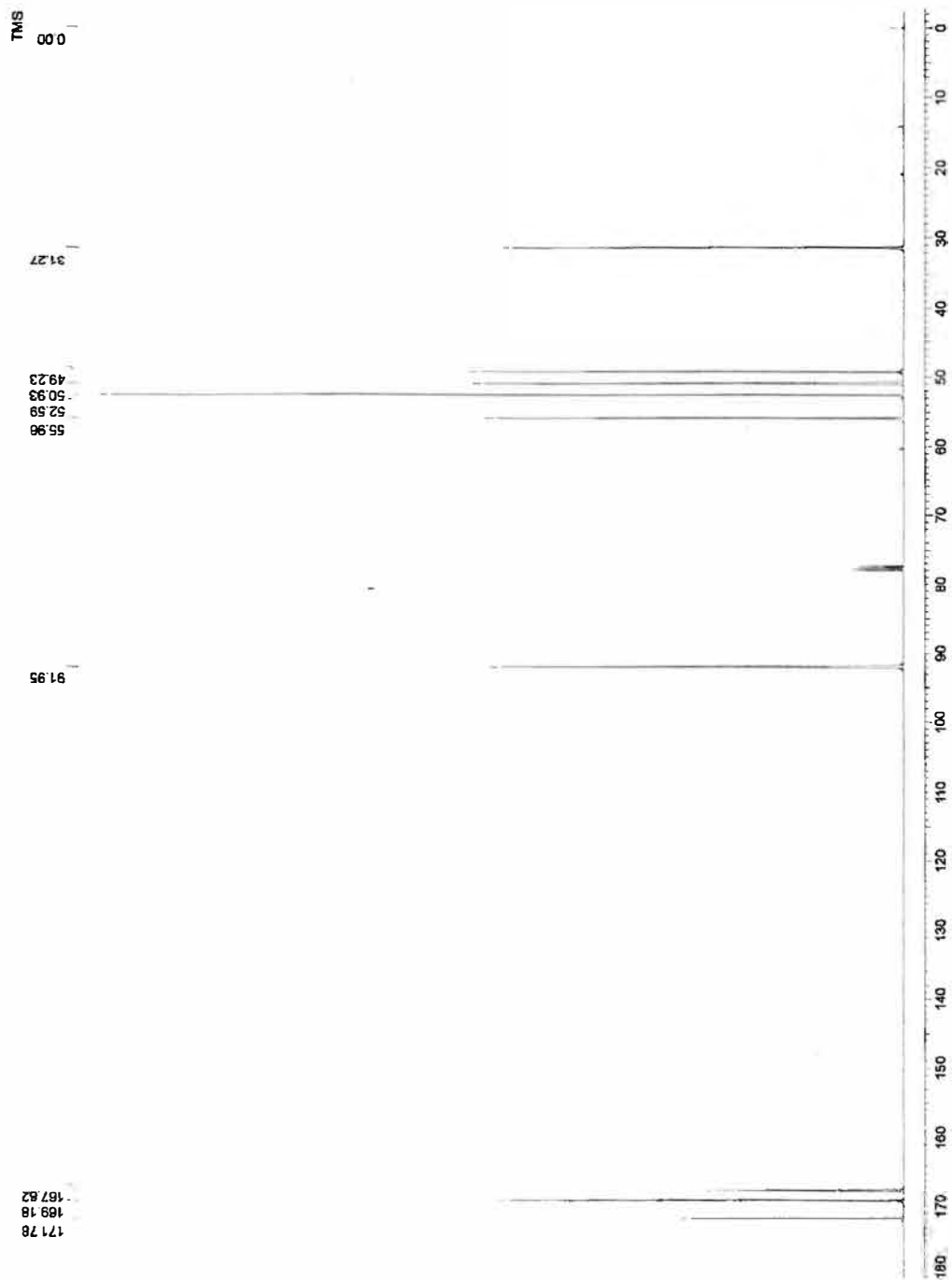
H	$\delta$ (ppm)	multiplicidade	J	valor (Hertz)
a	3,68	s	-	-
b	3,61	s	-	-
c	3,41	d	$J_{cg}$	7,6
d	5,08	s	-	-
g	3,75	t	$J_{gc} = J_{gc'}$	7,6
h, i	3,73	s	-	-

**Composto 14****Tabela 4.** Atribuição dos deslocamentos químicos dos carbonos do composto 14.

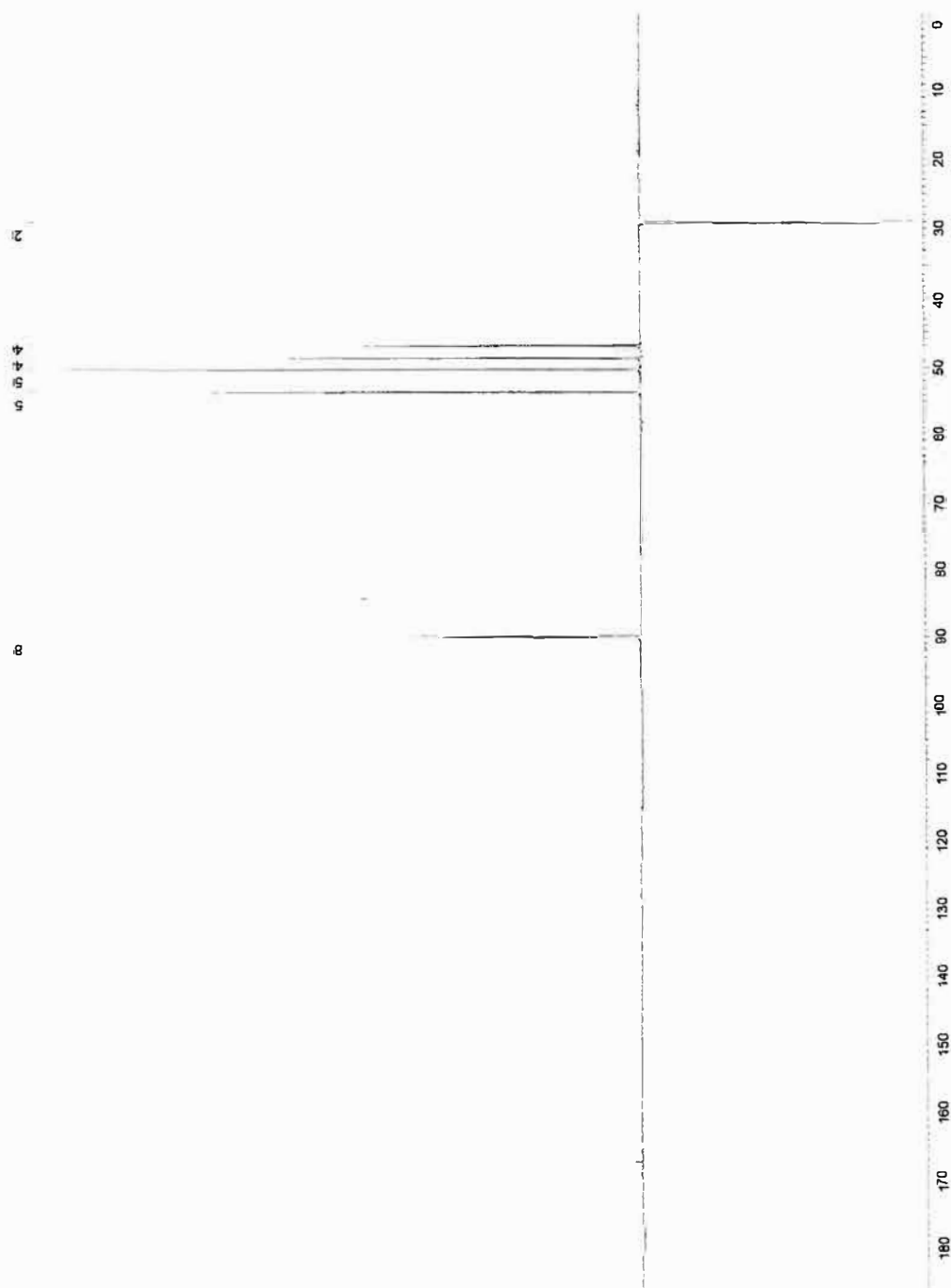
C	$\delta$ (ppm)
a	50,9
b	56,0
c	31,3
d	91,9
e	167,6
f	171,8
g	49,2
h	52,6
i	52,6
j	169,2
k	169,2

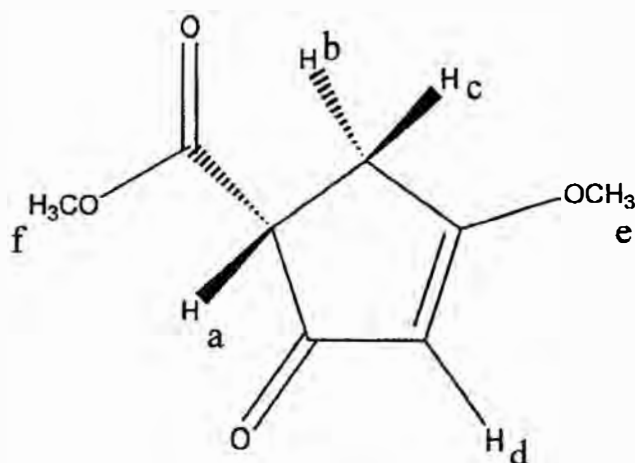
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do Composto 14

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do Composto **14**

Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (BB) do composto **14**



Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (DEPT-135) do composto **14**



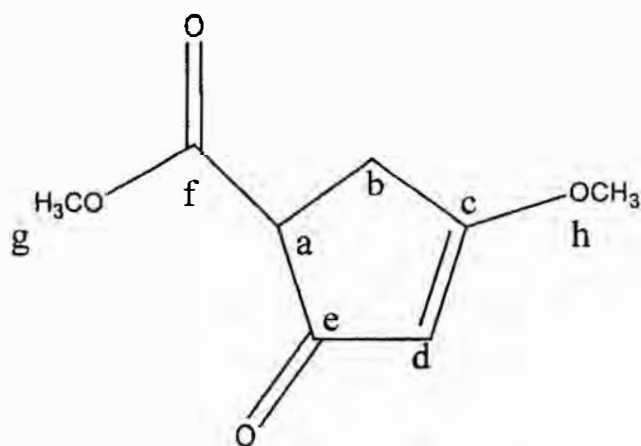
Composto 15

**Tabela 5.** Deslocamentos químicos ( $\delta$ ) e constantes de acoplamento ( $J$ ) dos hidrogênios do composto 15.

H	$\delta$ (ppm)	multiplicidade	J	valor (Hertz)
a	3,55	dd	$J_{ab}; J_{ac}$	3,0; 7,6
b	3,06	ddd	$J_{bc}; J_{ab}; J_{bd}$	17,7; 3,0; 1,0
c	2,79	ddd	$J_{bc}; J_{ac}; J_{cd}$	17,7; 3,0; 1,0
d	5,30	t	$J_{cd}=J_{bd}$	1,0
e	3,89	s	-	-
f	3,78	s	-	-

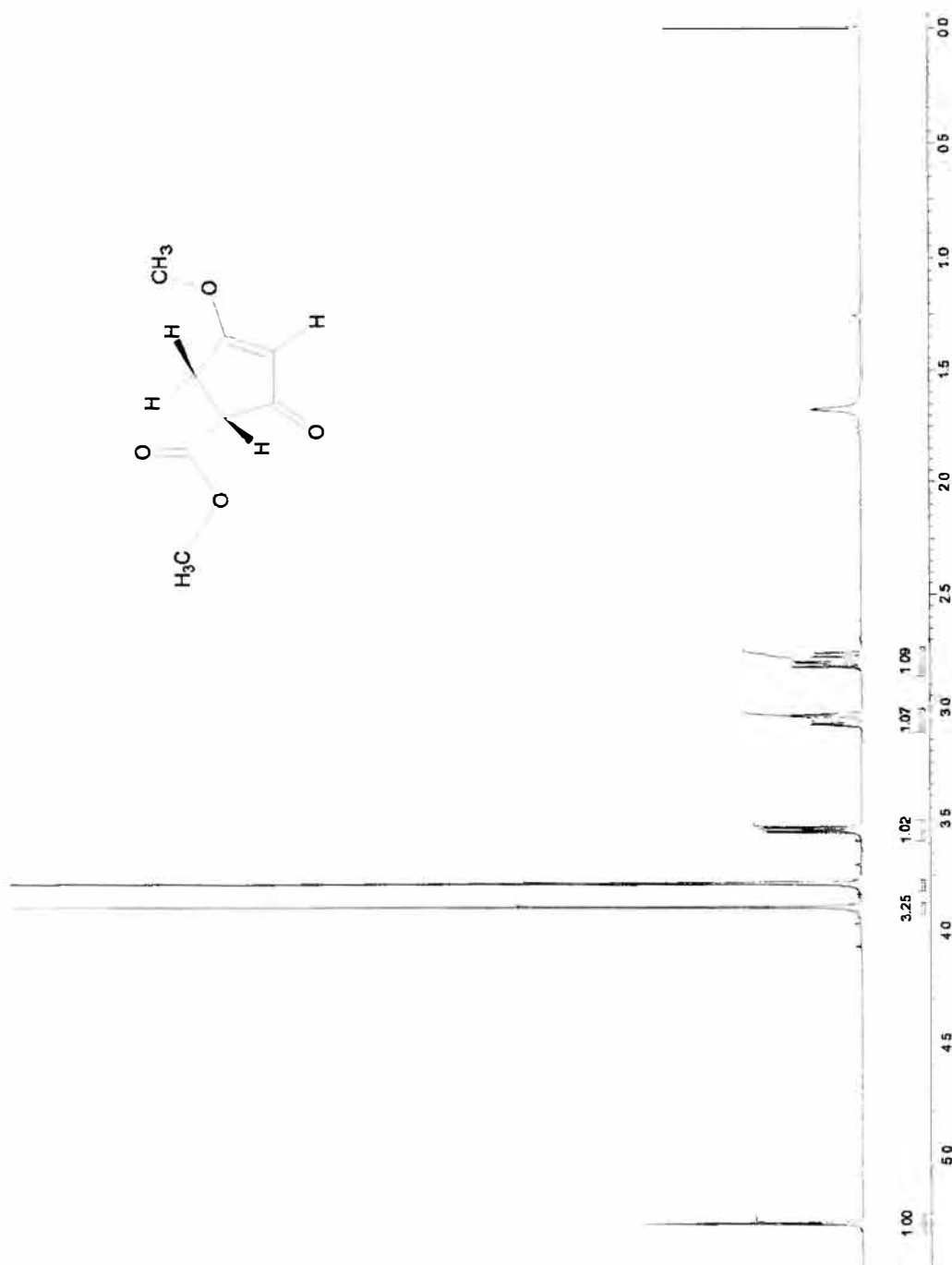
Diferentemente dos anteriores, o espectro deste composto é um pouco mais complicado e exigiu maior elaboração para fazer as atribuições. As metoxilas foram atribuídas com base em simulações e na comparação com os precedentes. A atribuição do hidrogênio olefínico e de  $H_a$  é bem

óbvia. Já para decidir qual é o hidrogênio  $H_b$  e qual é o  $H_c$ , temos que recorrer a métodos mais elaborados. Conforme observado por Constantino e da Silva<sup>18</sup>, em anéis ciclopentanos a constante de acoplamento entre hidrogênios vicinais em *cis* nunca é menor do que 5 Hz, enquanto que para hidrogênios vicinais em *trans*  $J$  pode variar de 0,3 a 13 Hz. Vemos que  $J_{ab} = 3,0$  Hz e  $J_{ac} = 7,6$  Hz, o que conduz a conclusão de que  $H_b$  está em *trans* com  $H_a$ .

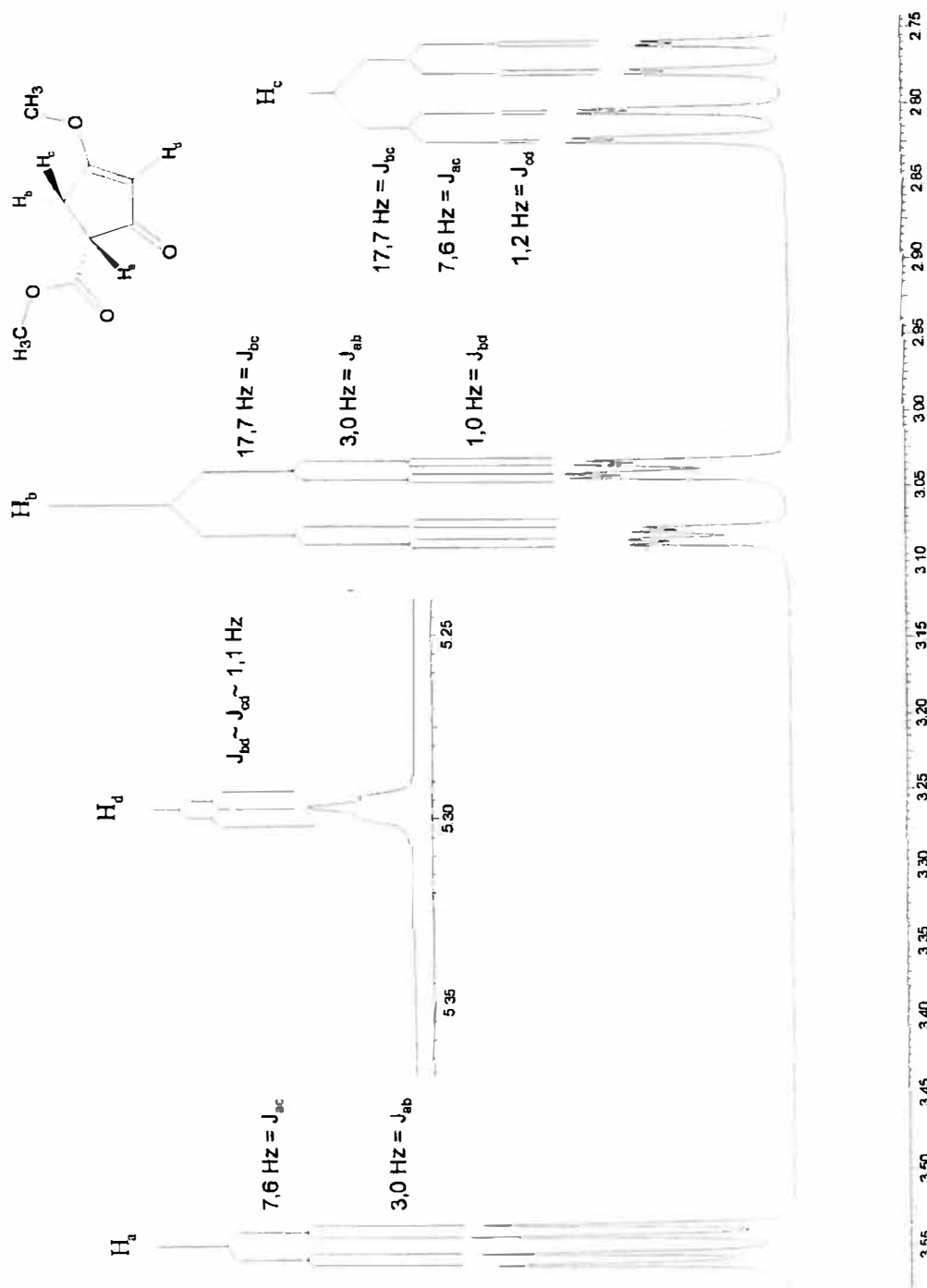
**Composto 15**

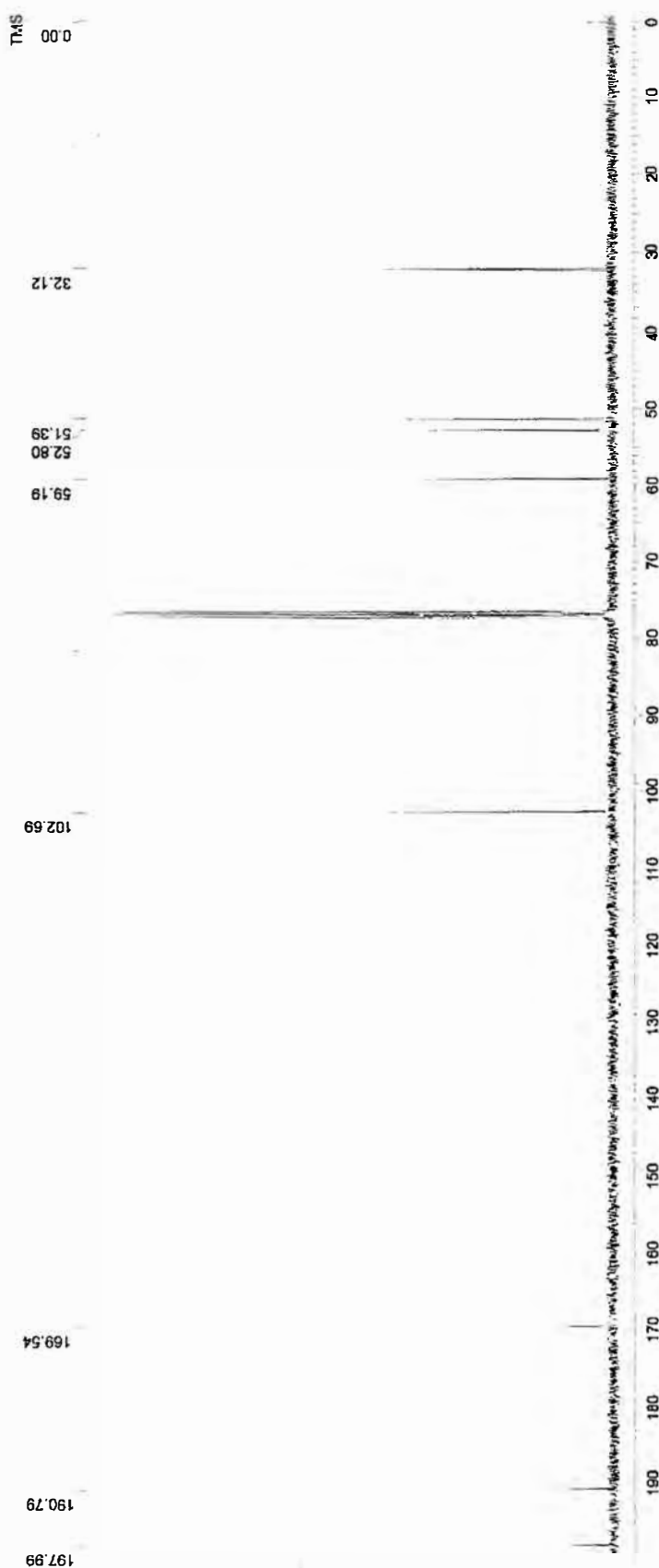
**Tabela 6.** Atribuições dos deslocamentos químicos dos carbonos do composto 15.

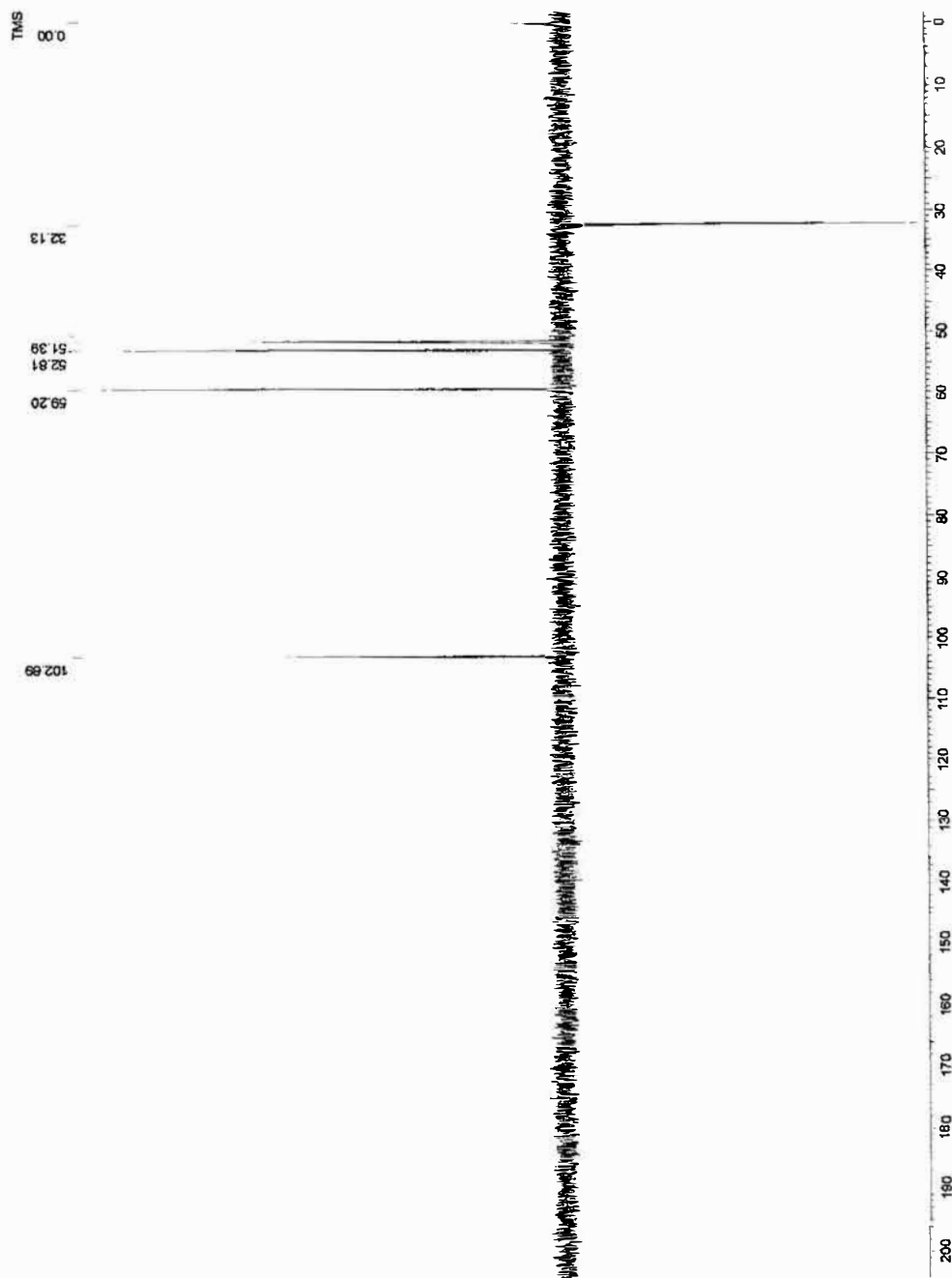
C	$\delta$ (ppm)
a	59,2
b	32,1
c	190,8
d	102,7
e	198,0
f	169,5
g	52,8
h	51,4

Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **15**

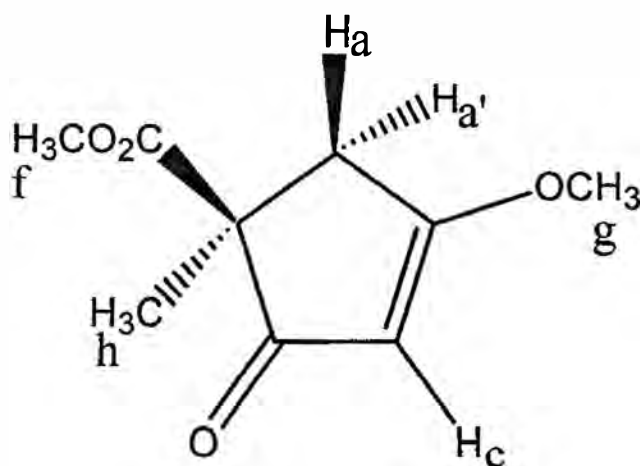
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **15**



Espectro de  $^{13}\text{C}$  (BB) do composto **15**

Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (DEPT-135) do composto **15**





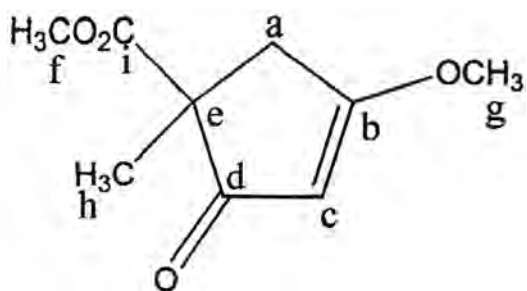
Composto 22

**Tabela 7.** Deslocamentos químicos ( $\delta$ ) e constantes de acoplamento ( $J$ ) dos hidrogênios do composto 22.

H	$\delta$ (ppm)	multiplicidade	J	valor (Hz)
a'	2,46	dd	$J_{aa'}$ ; $J_{a'c}$	17,5; 1,0
a	3,20	dd	$J_{aa'}$ ; $J_{ac}$	17,5; 1,0
c	5,08	t	$J_{ca} = J_{ca'}$	1,0
g	3,90	s	-	-
h	1,46	s	-	-

Novamente as atribuições de  $H_c$  e  $H_h$  são óbvias; as metoxilas foram, como anteriormente, atribuídas com base em simulações e em comparações com os precedentes. Para decidir qual sinal corresponde a  $H_a$  e qual corresponde a  $H_{a'}$ , porém, não contamos mais os valores de  $J_{vic}$ . Exemplos da literatura<sup>19</sup> mostram que em anéis ciclopentênicos muito

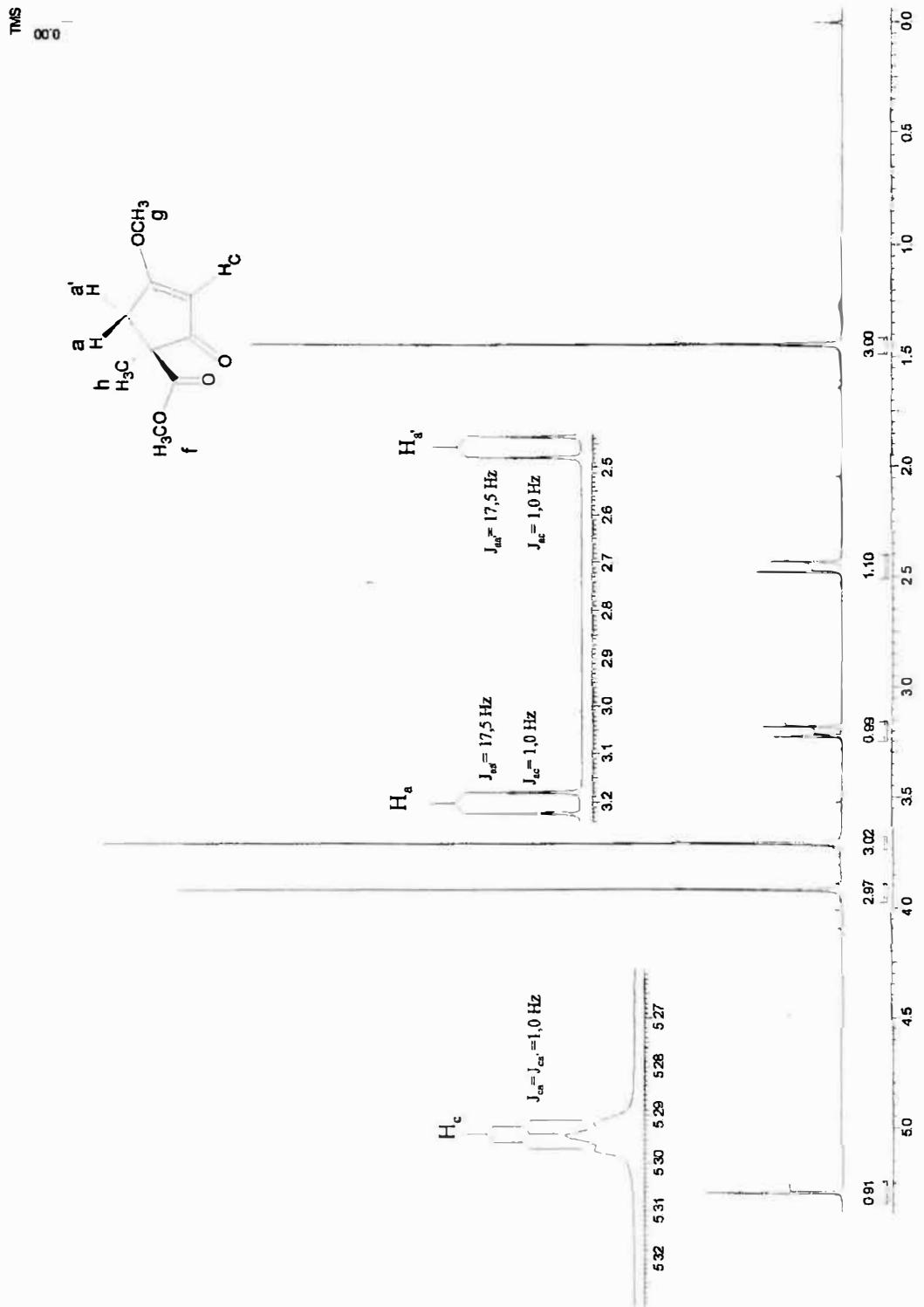
similares ao de **22**, o hidrogênio em *cis* com a carbometoxila absorve em campo mais baixo do que aquele que está em *cis* com o grupo metila; fizemos nossa atribuição baseados nesta diferença.

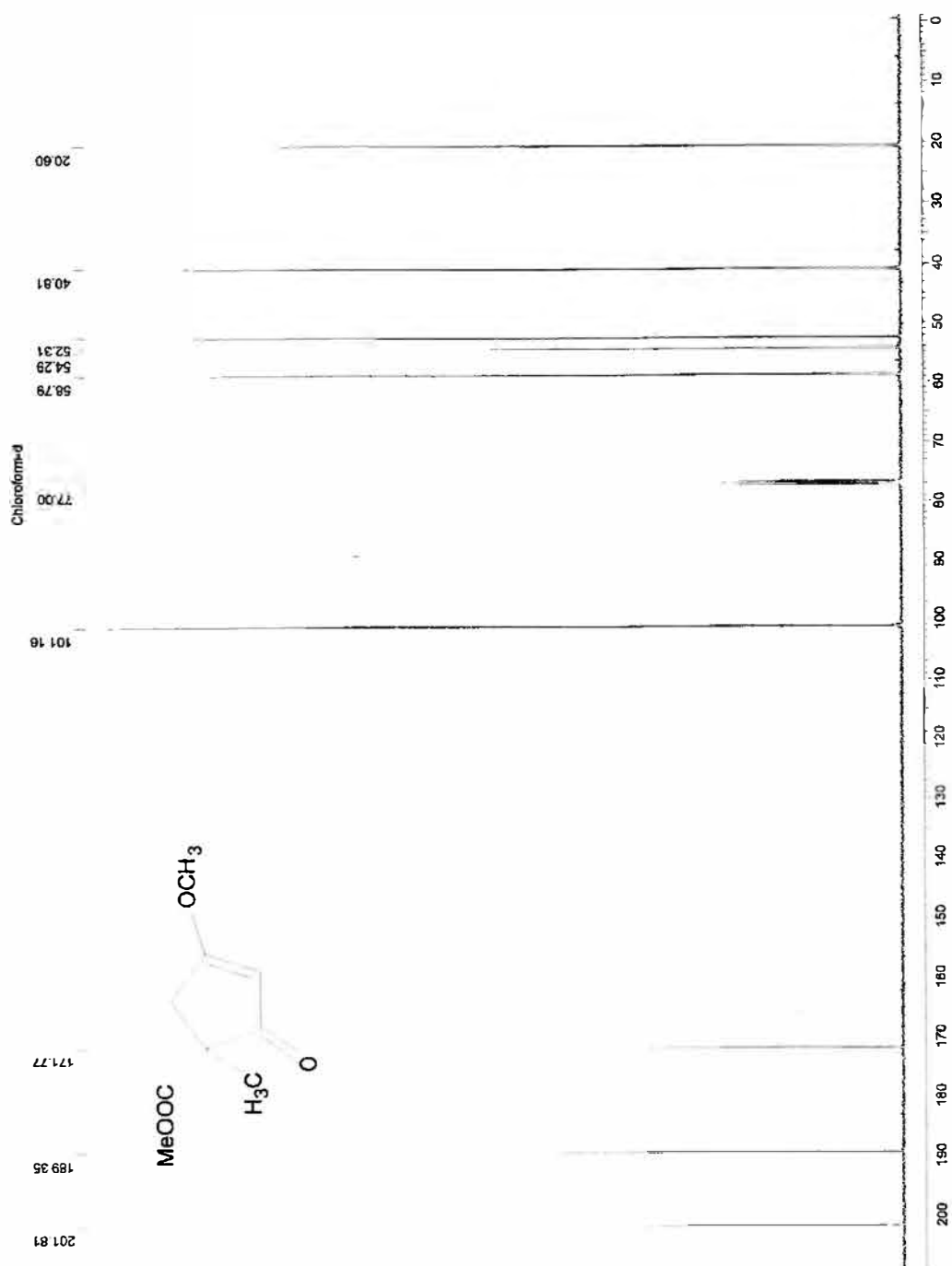
**Composto 22**

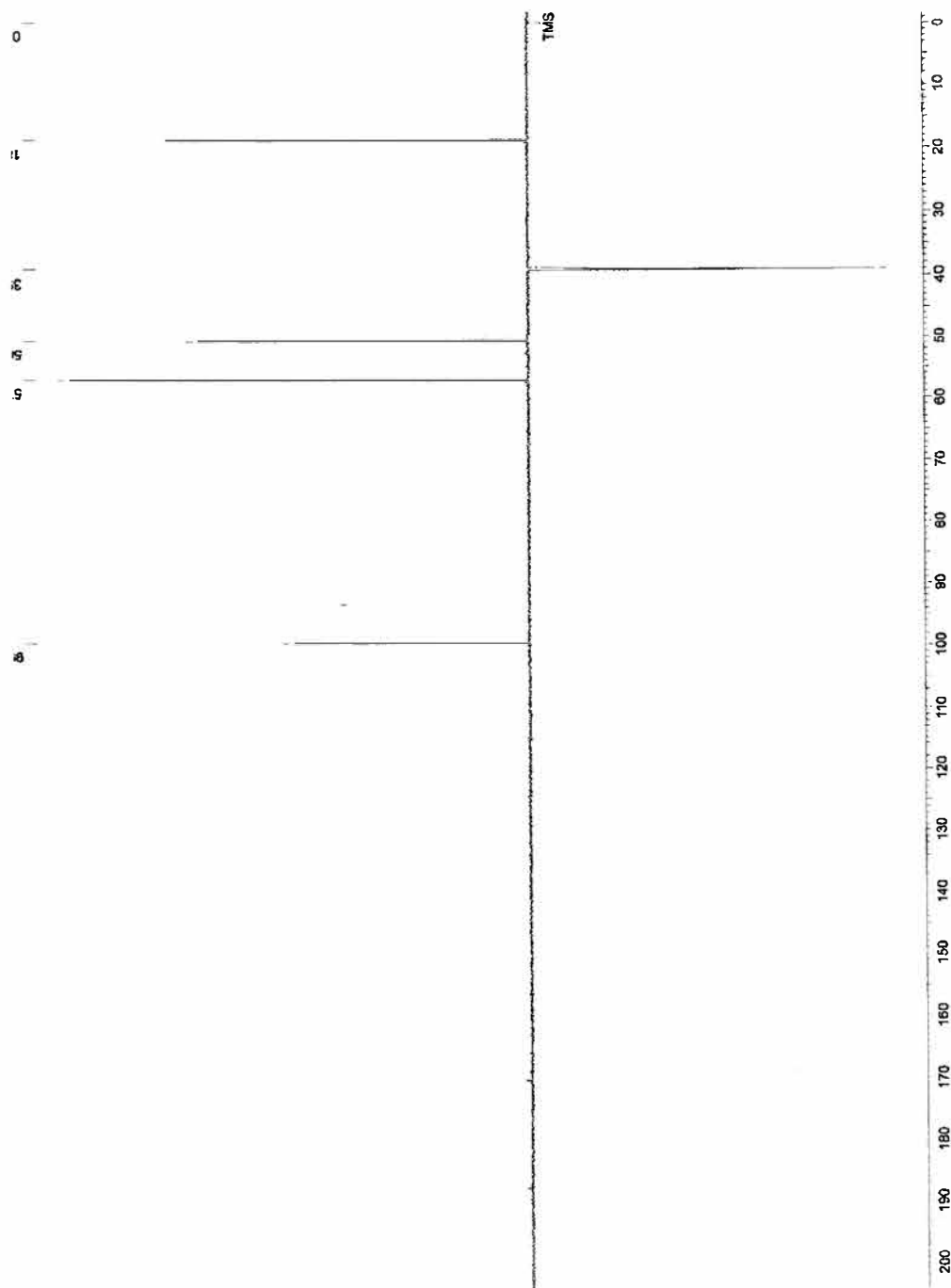
**Tabela 8.** Atribuição dos deslocamentos químicos dos carbonos do composto 22.

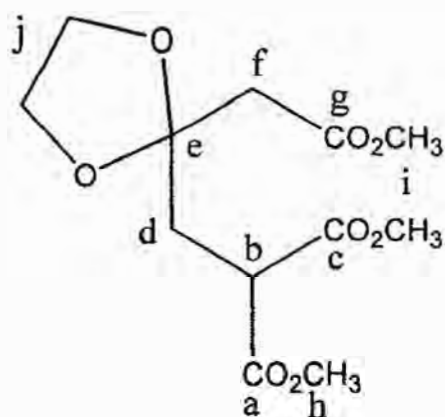
C	$\delta$ (ppm)
a	40,8
b	189,4
c	101,2
d	201,8
e	54,3
f	52,3
g	58,8
h	20,6
i	171,8

Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 22



Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (BB) do composto **22**

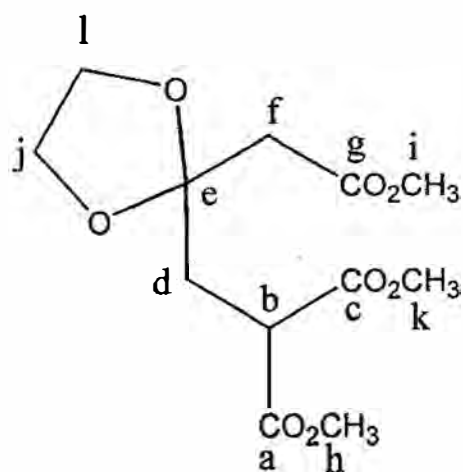
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (DEPT-135) do composto **22**



### Composto 25

**Tabela 9.** Deslocamentos químicos ( $\delta$ ) e constantes de acoplamento (J) dos hidrogênios do composto 25.

H	$\delta$ (ppm)	multiplicidade	J	valor (Hz)
b	3,57	t	$J_{bd}$	6,9
d	2,62	d	$J_{bd}$	6,9
f	2,67	s	-	-
h	3,73	s	-	-
i	3,70	s	-	-
j	3,97	m	-	-

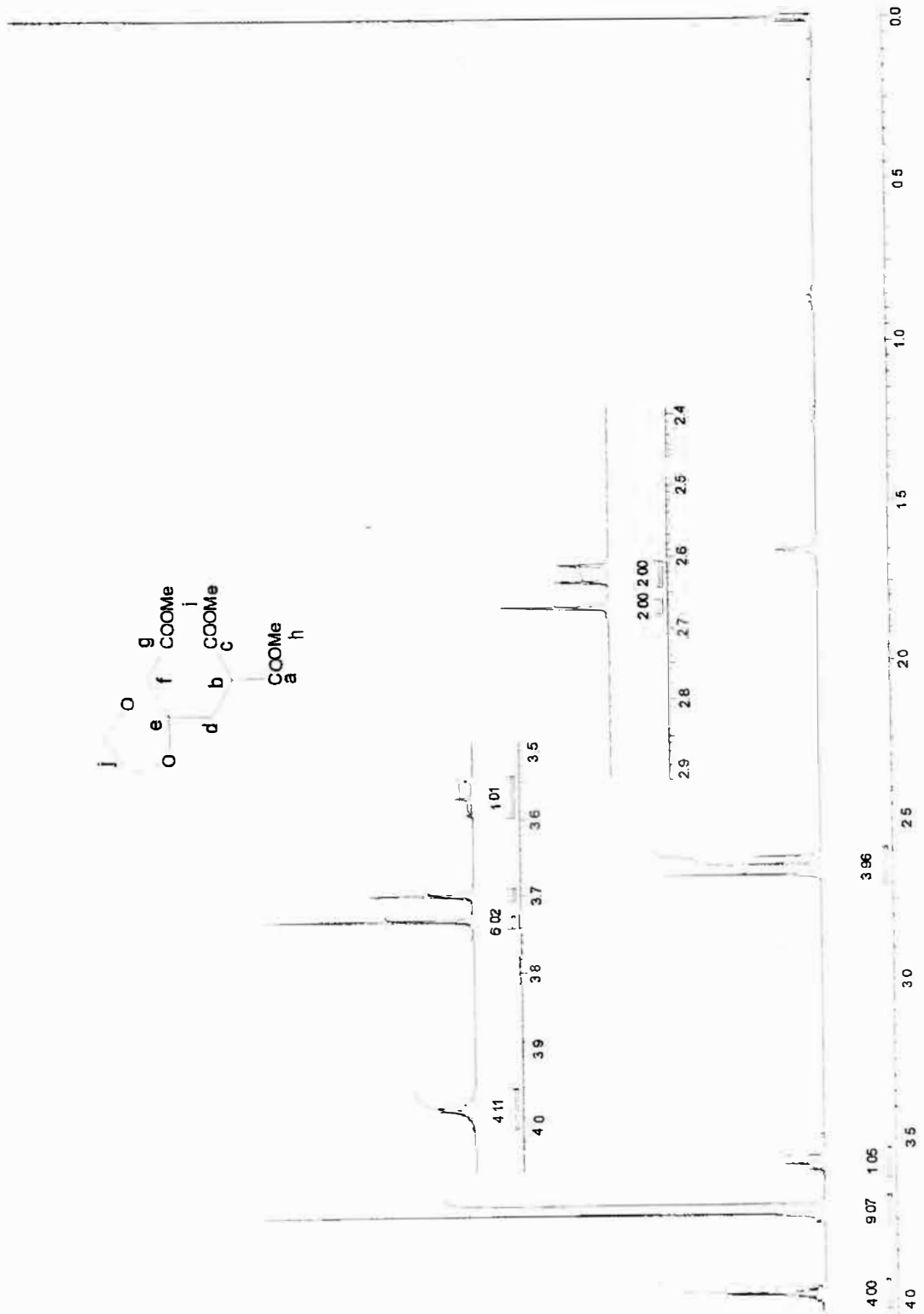


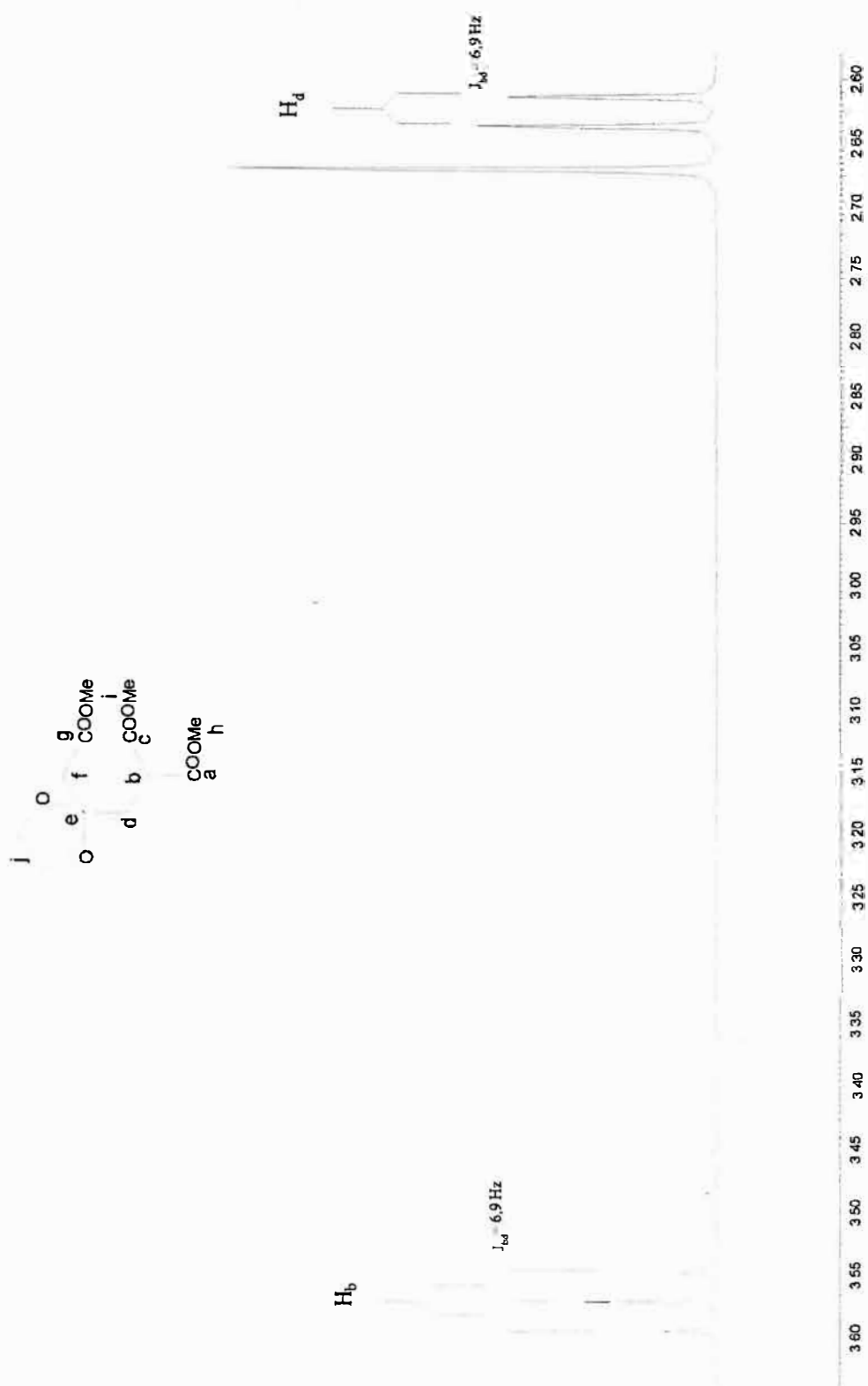
### Composto 25

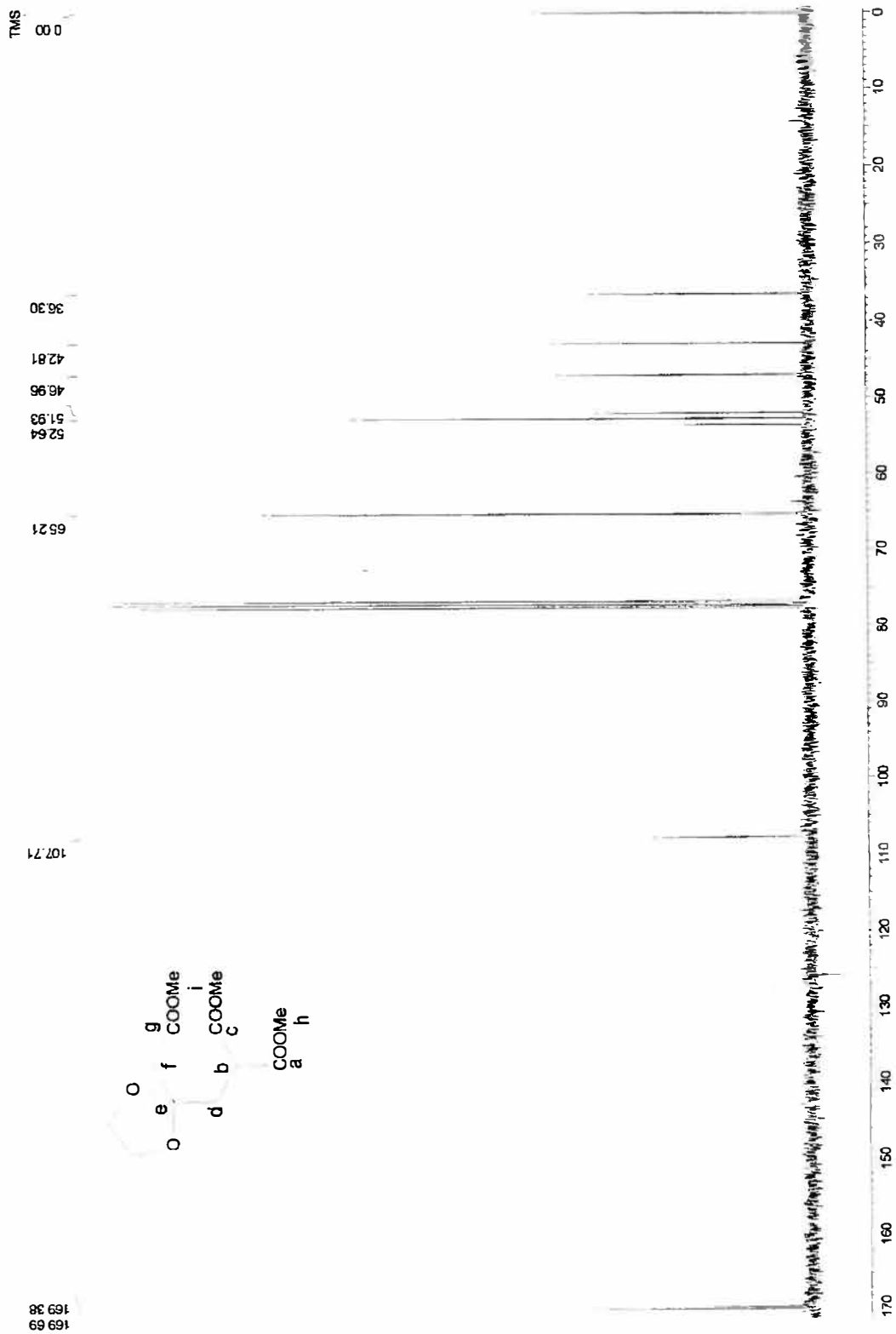
**Tabela 10.** Atribuição dos deslocamentos químicos dos carbonos do composto 25.

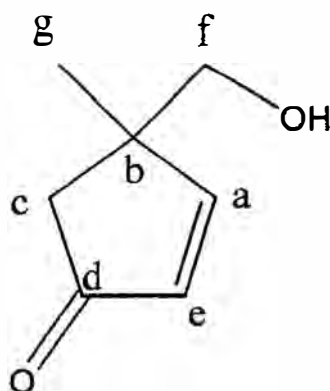
C	$\delta$ (ppm)
c	169,7
b	47,0
c	169,7
d	36,3
e	107,7
f	42,8
g	169,4
h, k	52,6
i	51,9
j, l	65,2



Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **25**

Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **25**

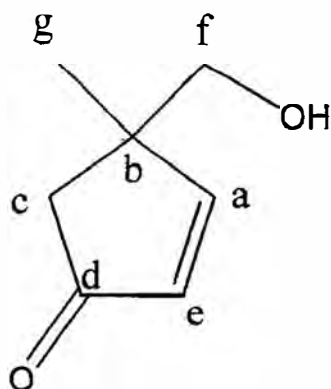
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (BB) do composto **25**

**Composto 23**

**Tabela 11.** Deslocamentos químicos ( $\delta$ ) e constantes de acoplamento ( $J$ ) dos hidrogênios do composto 23.

H	$\delta$ (ppm)	multiplicidade	J	valor (Hz)
a	7,51	d	$J_{ae}$	5,5
c	2,08	d	$J_{cc'}$	18,6
c'	2,44	d	$J_{cc'}$	18,6
e	6,12	d	$J_{ae}$	5,5
f	3,53	d	$J_{ff'}$	10,7
f'	3,58	d	$J_{ff'}$	10,7
g	1,22	s		-

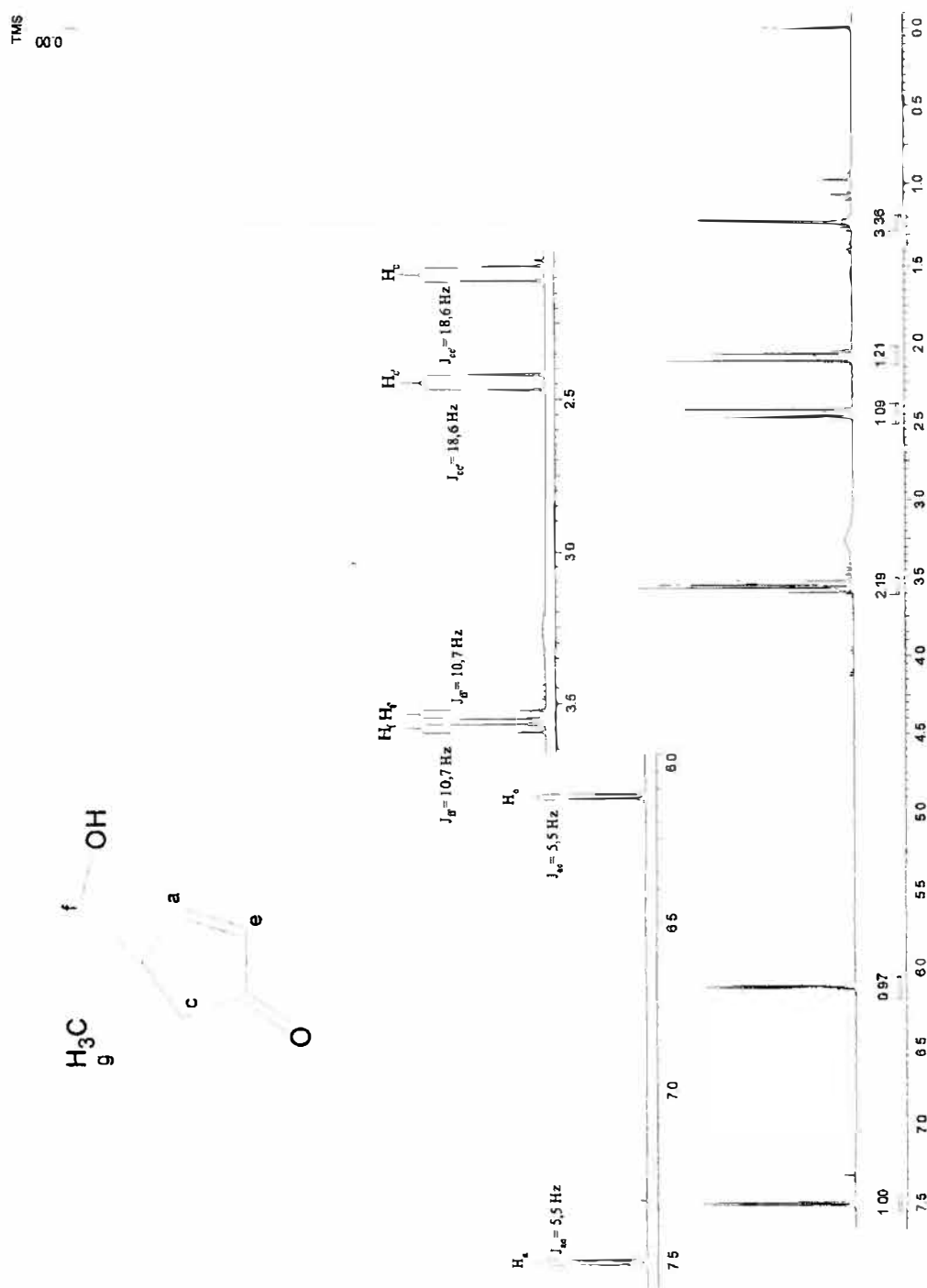
O espectro deste composto é notável por sua simplicidade e por seu valor como exemplo didático: além do singlete correspondente ao grupo  $\text{CH}_3$ , todos os demais sinais correspondem a três sistemas AB, cada um com valor bem diferente de  $\Delta\nu/J$ .

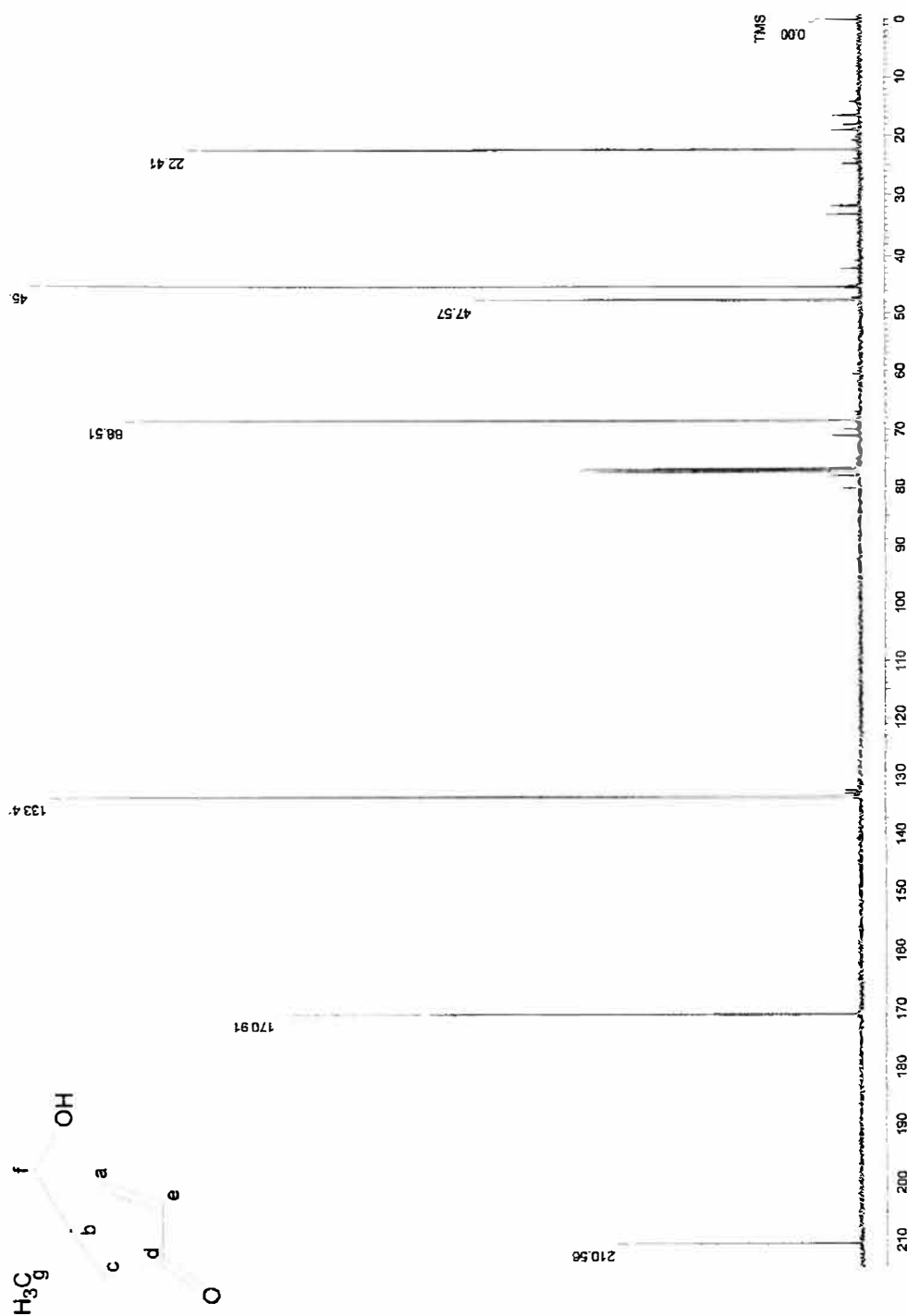


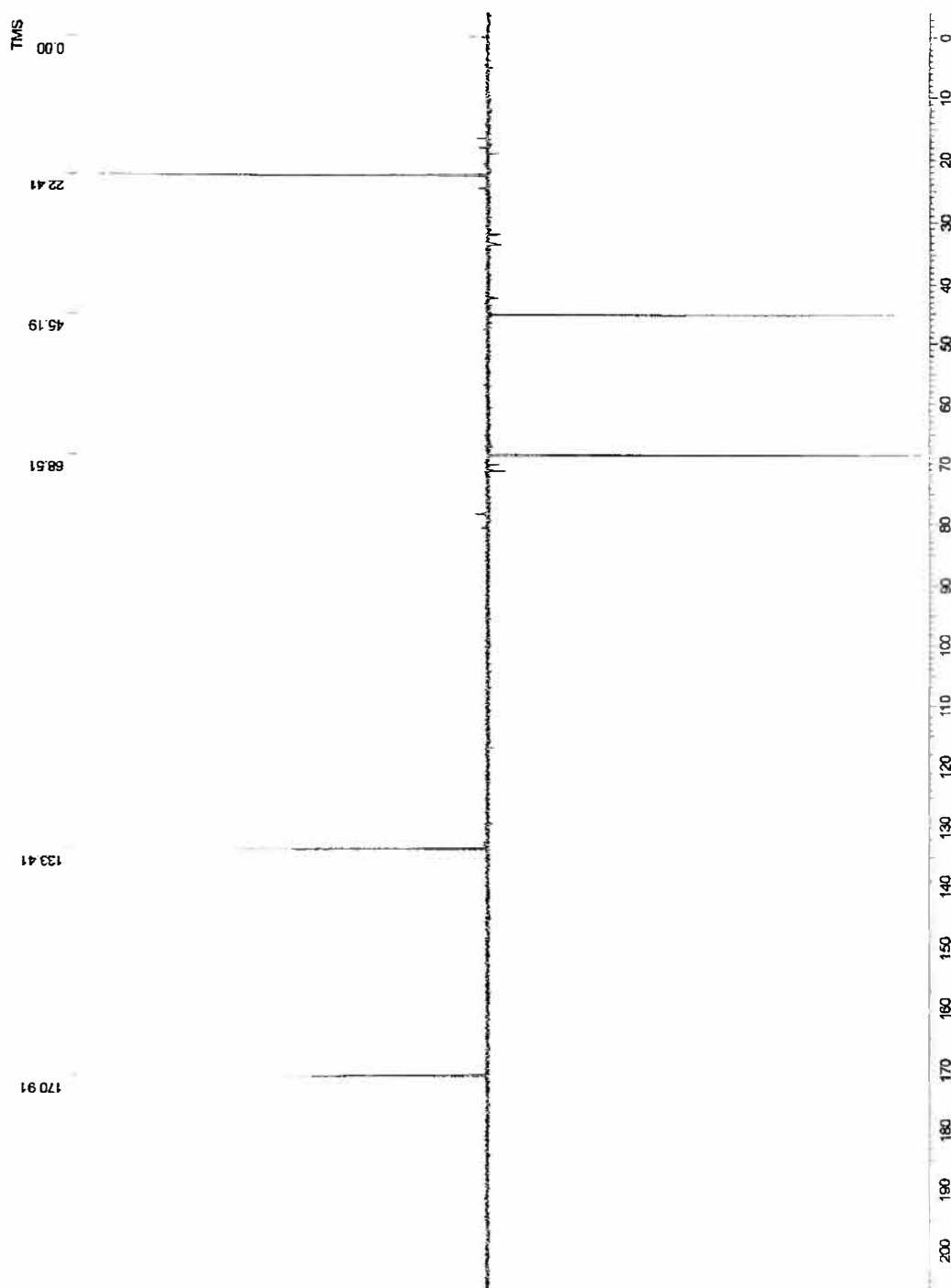
### Composto 23

**Tabela 12.** Atribuição dos deslocamentos químicos dos carbonos do composto 23.

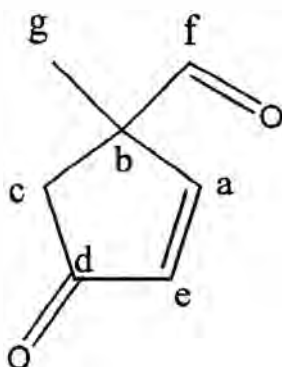
C	$\delta$ (ppm)
a	170,9
b	47,6
c	45,2
d	210,6
e	133,4
f	68,5
g	22,4

Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 23

Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (BB) do composto **23**

Espectros de  $^{13}\text{C}$  (DEPT-135) do composto 23

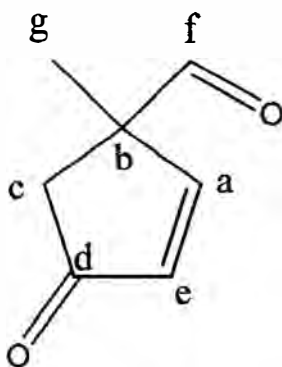




Composto 27

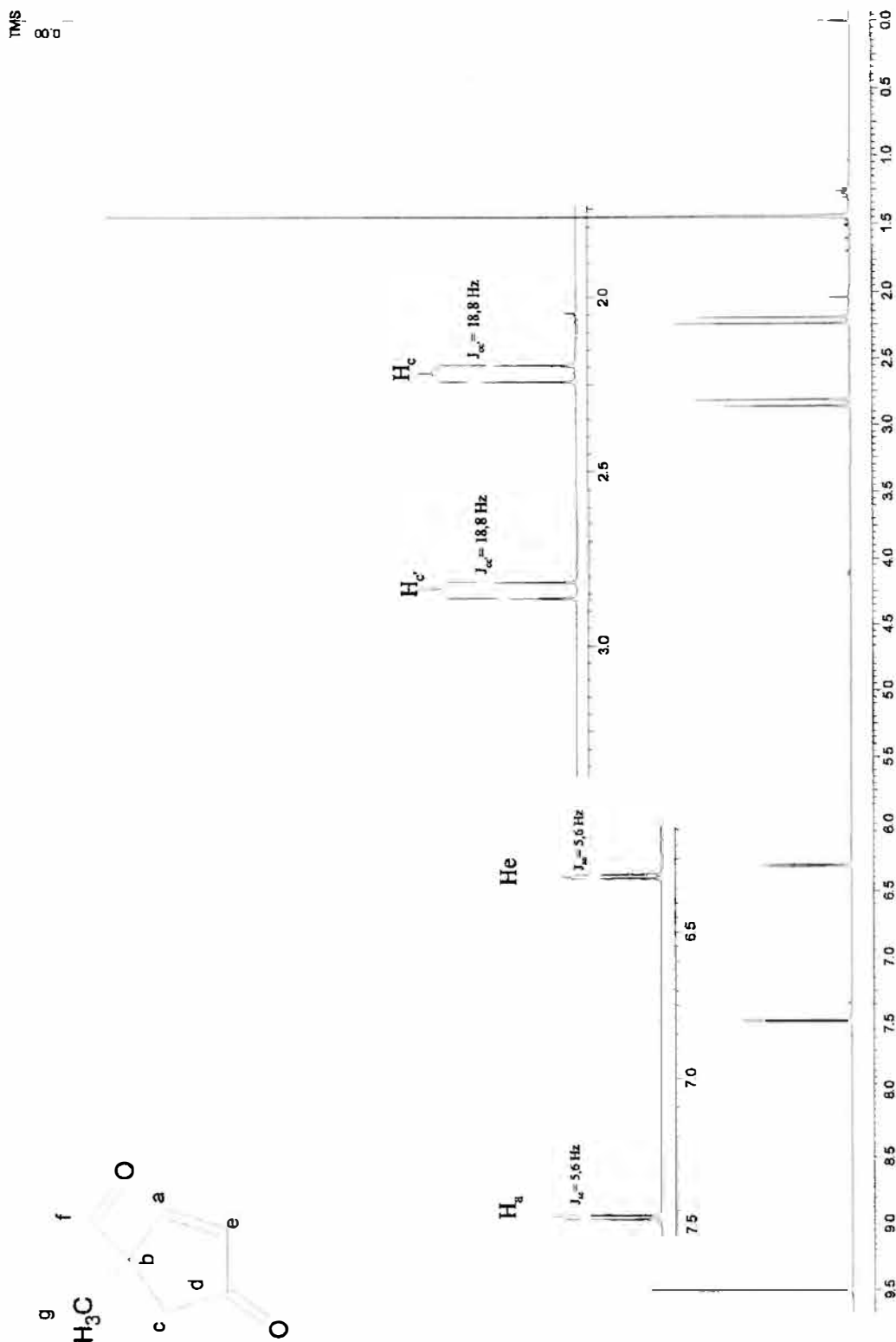
**Tabela 13.** Deslocamentos químicos ( $\delta$ ) e constantes de acoplamento (J) dos hidrogênios do composto 27.

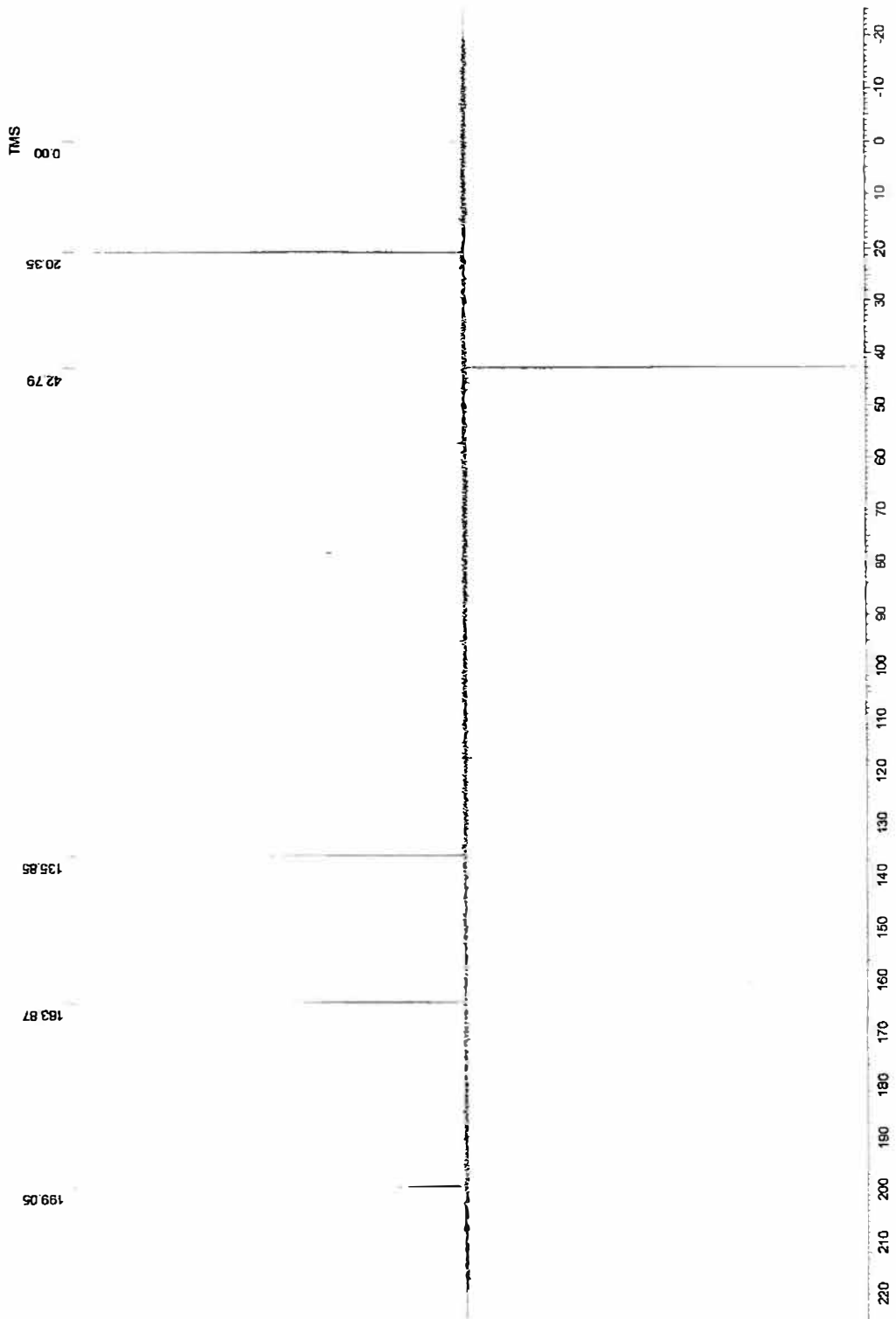
H	$\delta$ (ppm)	multiplicidade	J	valor (Hz)
a	7,47	d	$J_{ae}$	5,6
c	2,21	d	$J_{cc'}$	18,8
c'	2,83	d	$J_{cc'}$	18,8
e	6,30	d	$J_{ae}$	5,6
f	9,50	s	-	-
g	1,45	s	-	-

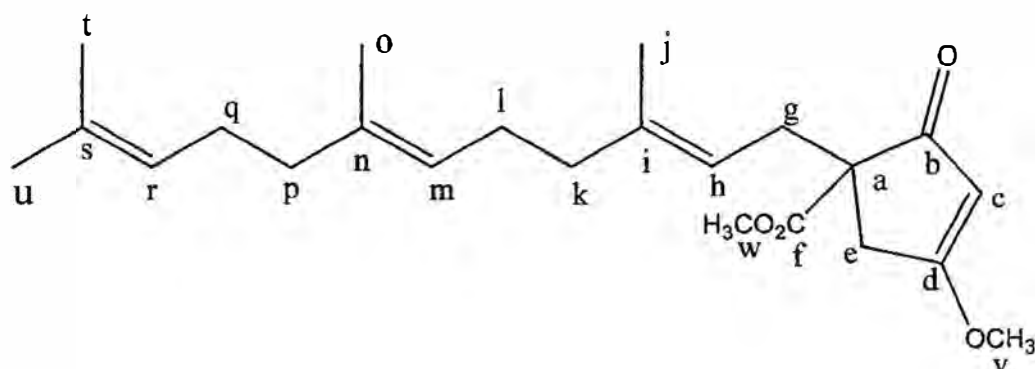
**Composto 27**

**Tabela 14.** Atribuição dos deslocamentos químicos dos carbonos do composto 27.

C	$\delta$ (ppm)
a	163,5
b	57,0
c	42,4
d	207,7
e	135,5
f	198,7
g	20,0

Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 27

Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (DEPT-135) do composto 27



### Composto 16

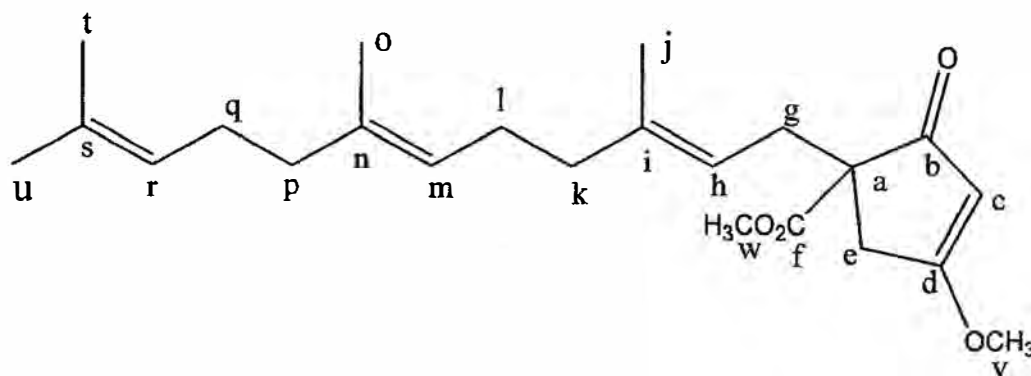
**Tabela 15.** Deslocamentos químicos ( $\delta$ ) e constantes de acoplamento ( $J$ ) dos hidrogênios do composto 16.

H	$\delta$ (ppm)	multiplicidade	J	valor (Hz)
c	5,27	t	$J_{ce} = J_{ce'}$	1,1
e	2,48	dd	$J_{ce}; J_{ee'}$	1,1; 17,7
e'	3,12	dd	$J_{ce'}; J_{ee'}$	1,1; 17,7
g	2,50	dd	$J_{gh}; J_{gg'}$	6,8; 14,5
g'	2,75	dd	$J_{g'h}; J_{gg'}$	7,9; 14,5
h	4,98	t	$J_{hg} \approx J_{hg'}$	7,5
(j+ o+ t+u)	1,58	s	-	-
	1,60	s	-	-
	1,63	s	-	-
	1,67	s	-	-
(k+ l+ p+ q)	(1,90 – 2,10)	m	-	-
m ou r	5,06	t	$J_{mr}$	7,0
m ou r	5,08	t	$J_{mr}$	7,0

Para fazer as atribuições, além de comparar com espectros de farnesol, de brometo de farnesila e com simulações, podemos ainda fazer algumas outras considerações:

1. Os hidrogênios vinílicos podem ser inicialmente divididos em dois grupos:  $H_c$  (que além de estar em  $\alpha$  a uma carbonila, ainda tem apenas acoplamentos com  $J$  pequenos), em  $\delta$  5,27, e os demais; destes,  $H_h$  é o que tem vizinhança estrutural distinta dos outros dois (aparentemente a diferença entre  $H_h$  e os outros dois,  $H_m$  e  $H_r$ , deve-se principalmente à presença da carbometoxila, pois esta diferença desaparece no composto seguinte, composto **28**), e tem deslocamento químico um pouco mais diferenciado.
2. Dos hidrogênios metilênicos,  $H_e$  e  $H_e'$  podem ser reconhecidos por seu acoplamento com  $H_c$ , sendo que  $H_e'$  (que absorve em campo mais baixo) é aquele que está provavelmente em *cis* com a carbometoxila (como já discutido no caso anterior).  $H_g$  e  $H_g'$  também podem ser identificados com facilidade por terem menos acoplamentos do que os demais hidrogênios metilênicos.  $H_k$ ,  $H_l$ ,  $H_p$ ,  $H_q$  dão origem a um sinal muito complexo em torno de  $\delta$  2,0.

Os grupos metila estão muito próximos uns dos outros, e a comparação das simulações com o espectro (da literatura) do farnesol leva a certas contradições, pelo que preferimos não fazer atribuição detalhada.



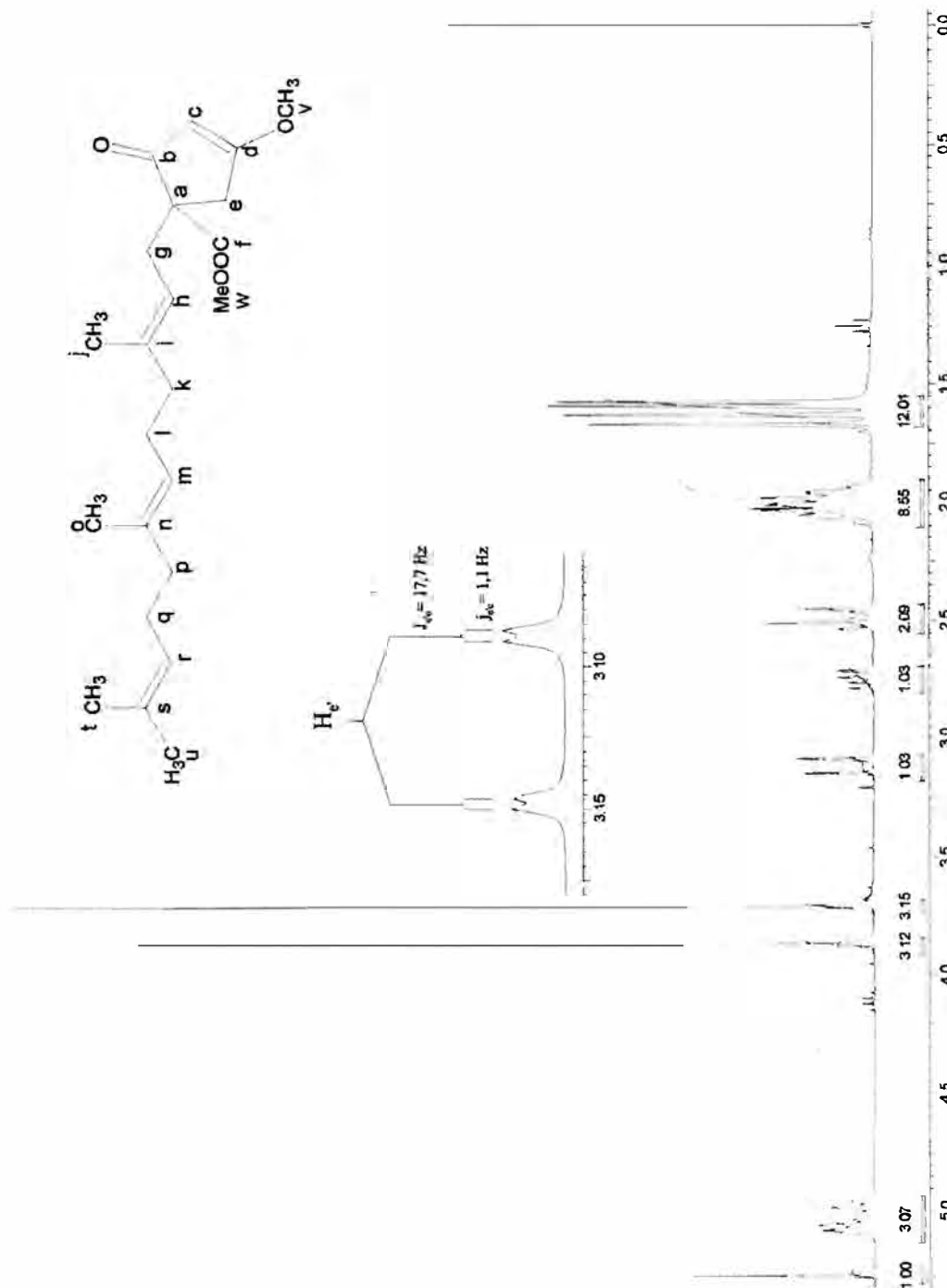
### Composto 16

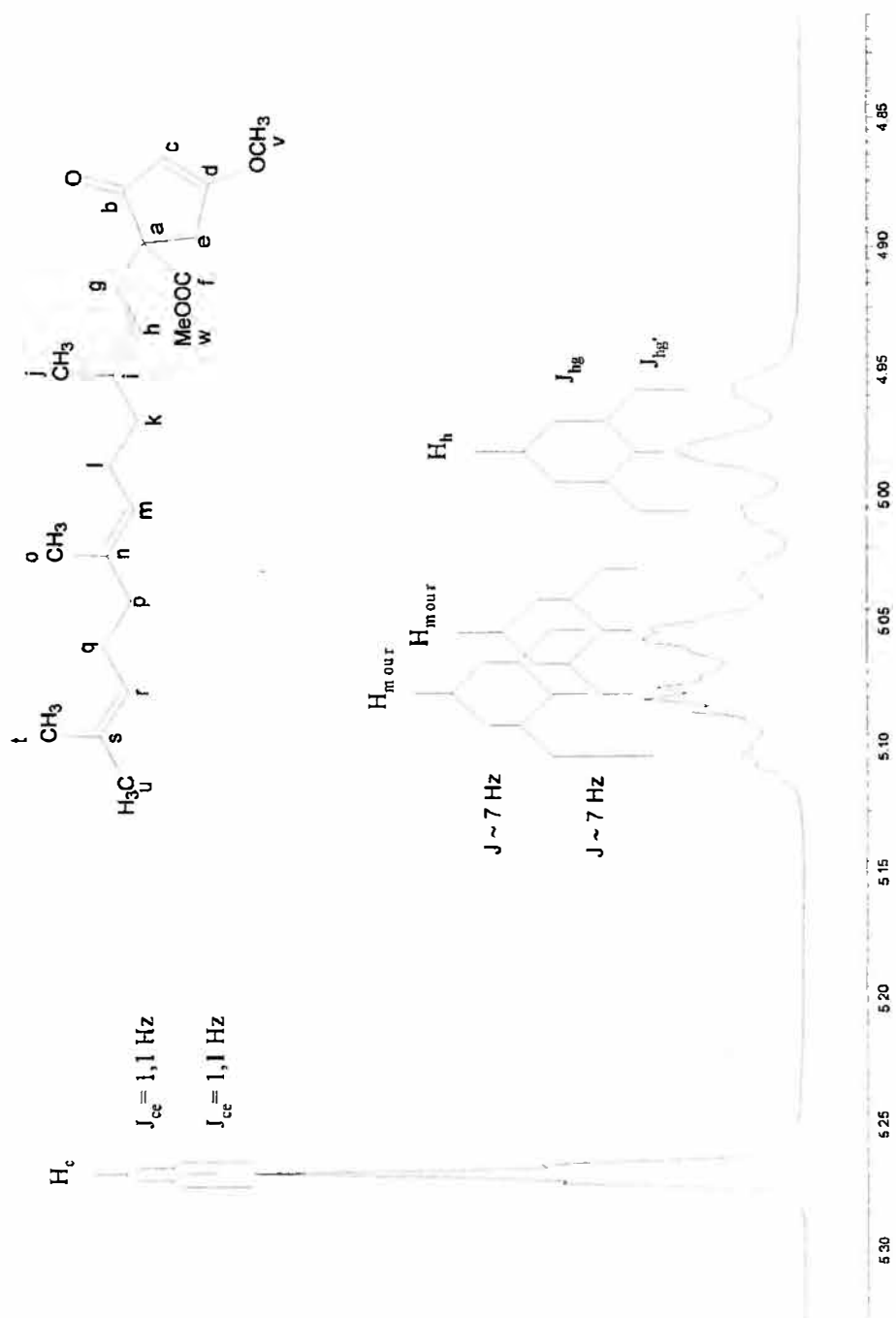
**Tabela 16.** Atribuição dos deslocamentos químicos dos carbonos do composto 16.

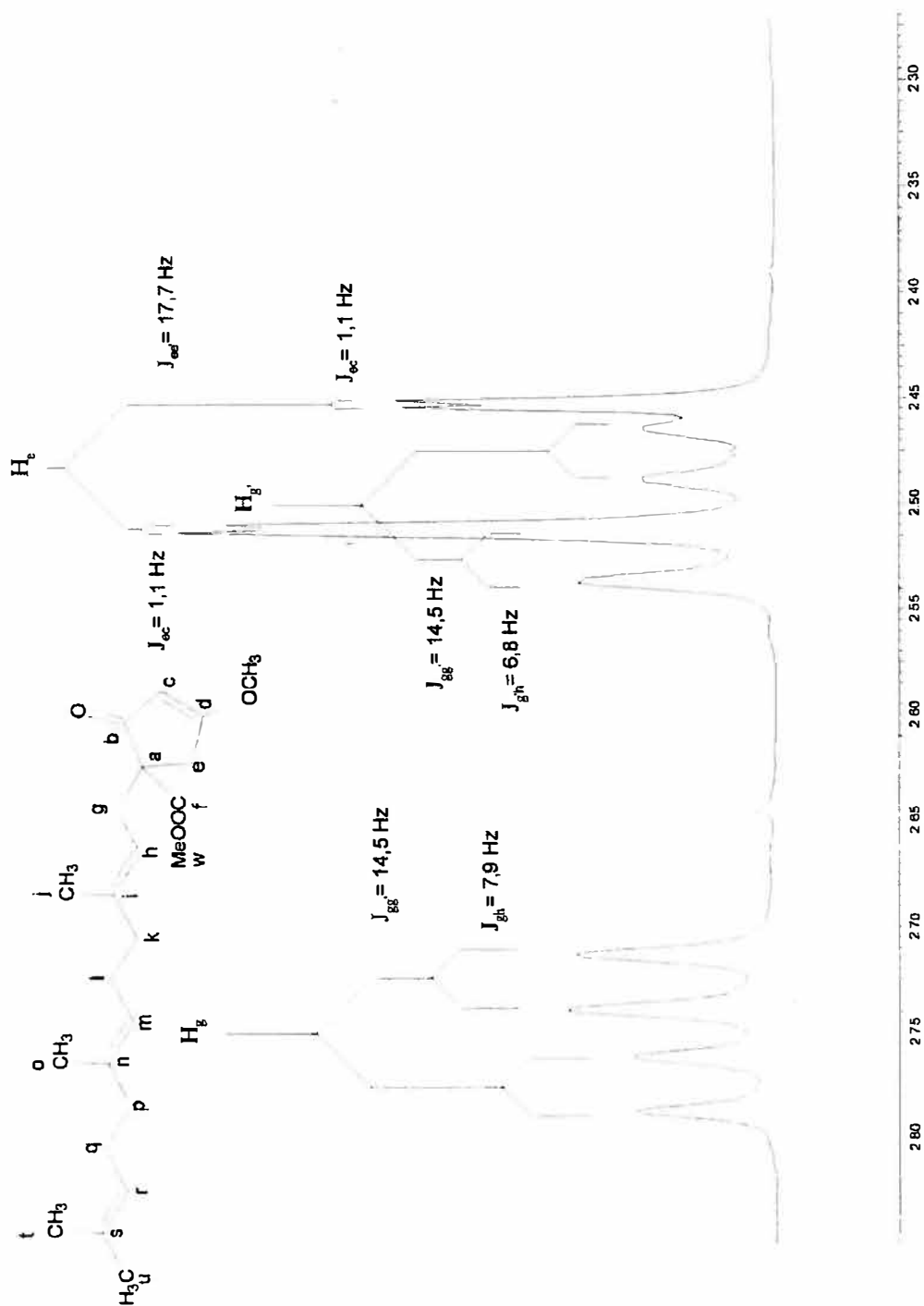
C	$\delta$ (ppm)
a	59,3
b	200,9
c	102,9
d	190,3
f	171,3
v	59,0
n+ i+ s	139,5 135,1 131,2
w	52,7
m+ r+ h	124,4 123,9 118,2
g+ k+ l+ p+ q+ e	39,9 39,7 37,3 32,5 26,8 26,6
j+ o+ t+ u	25,7 17,7 16,3 16,0

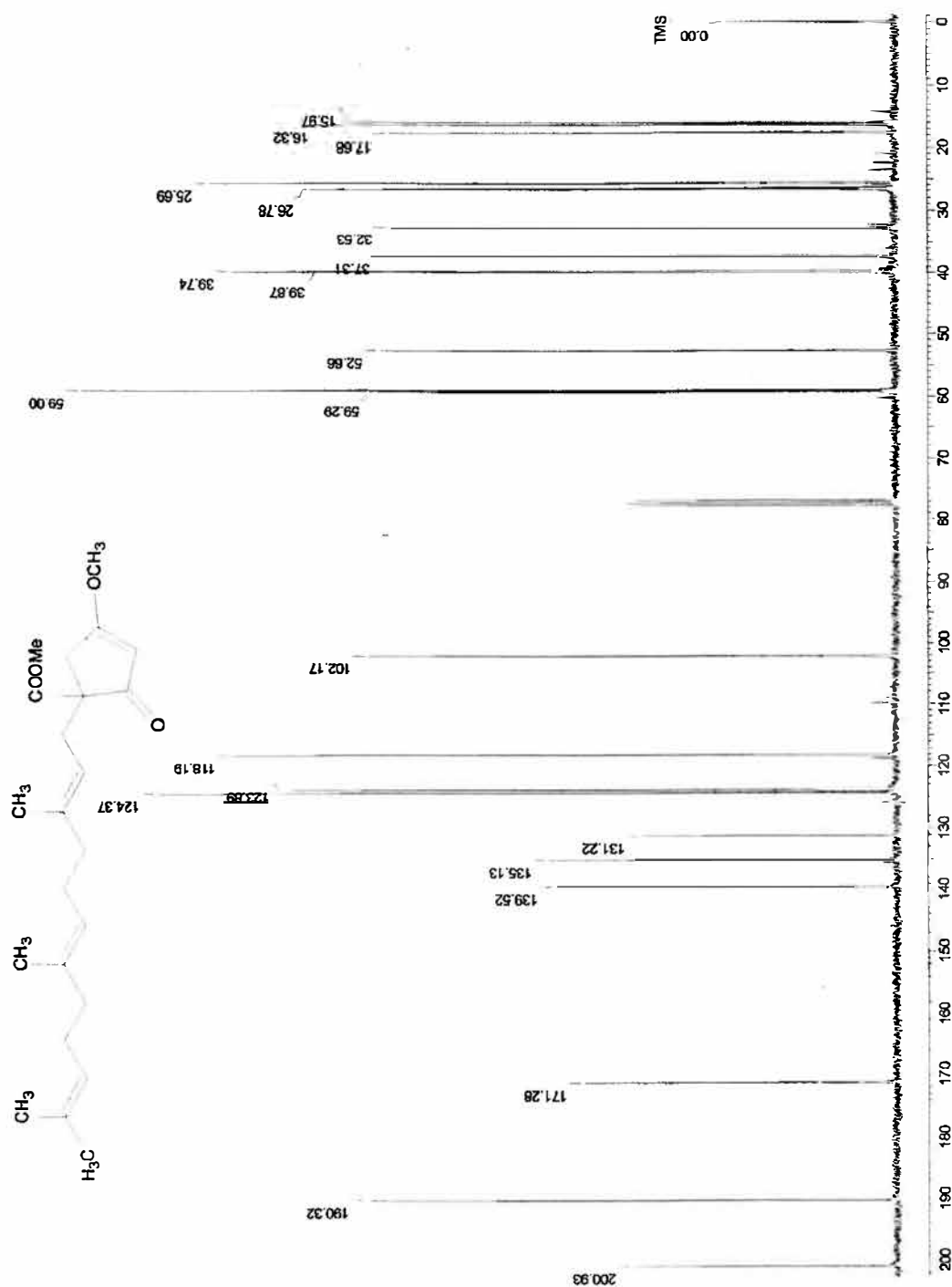


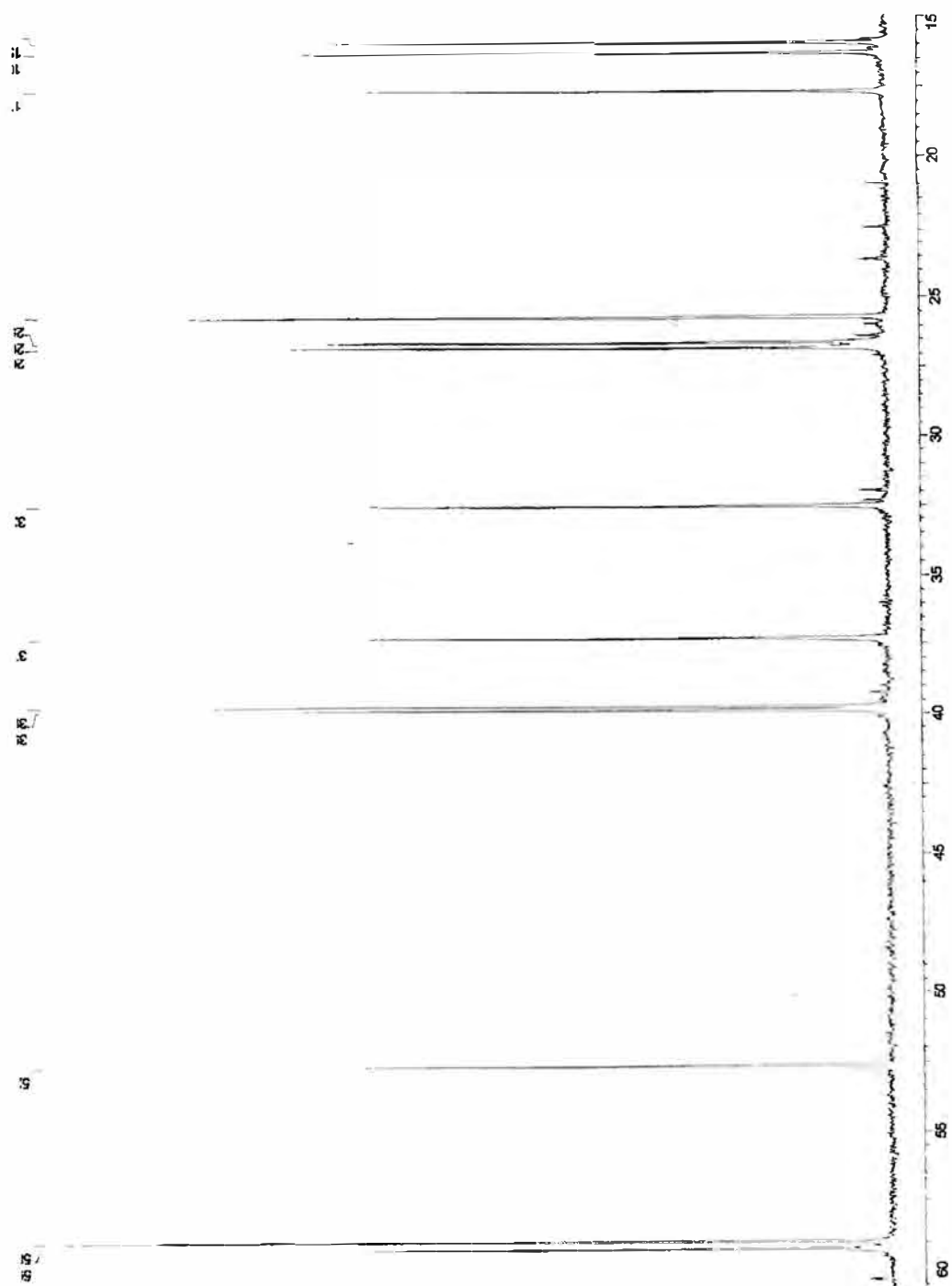
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 16

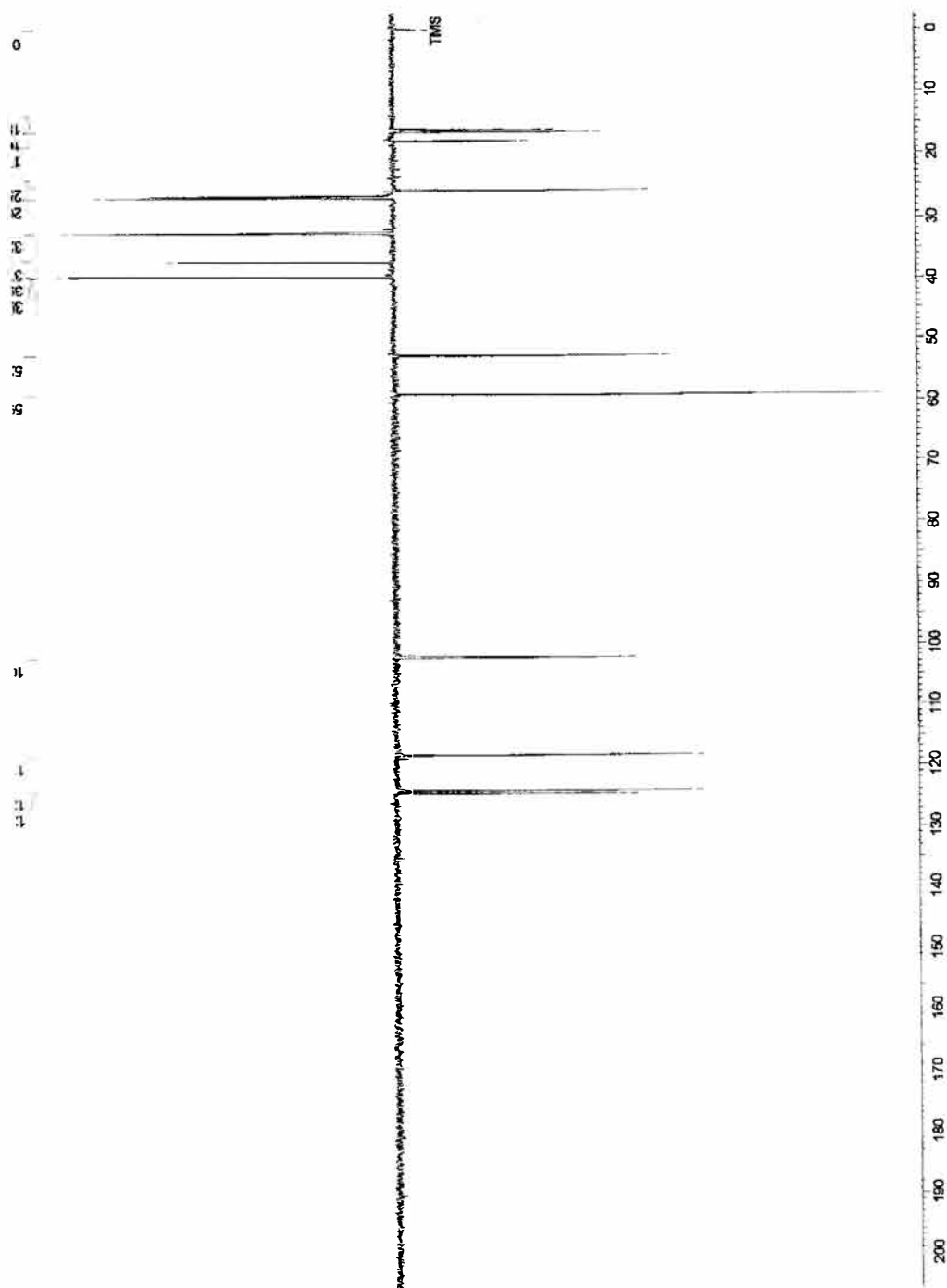


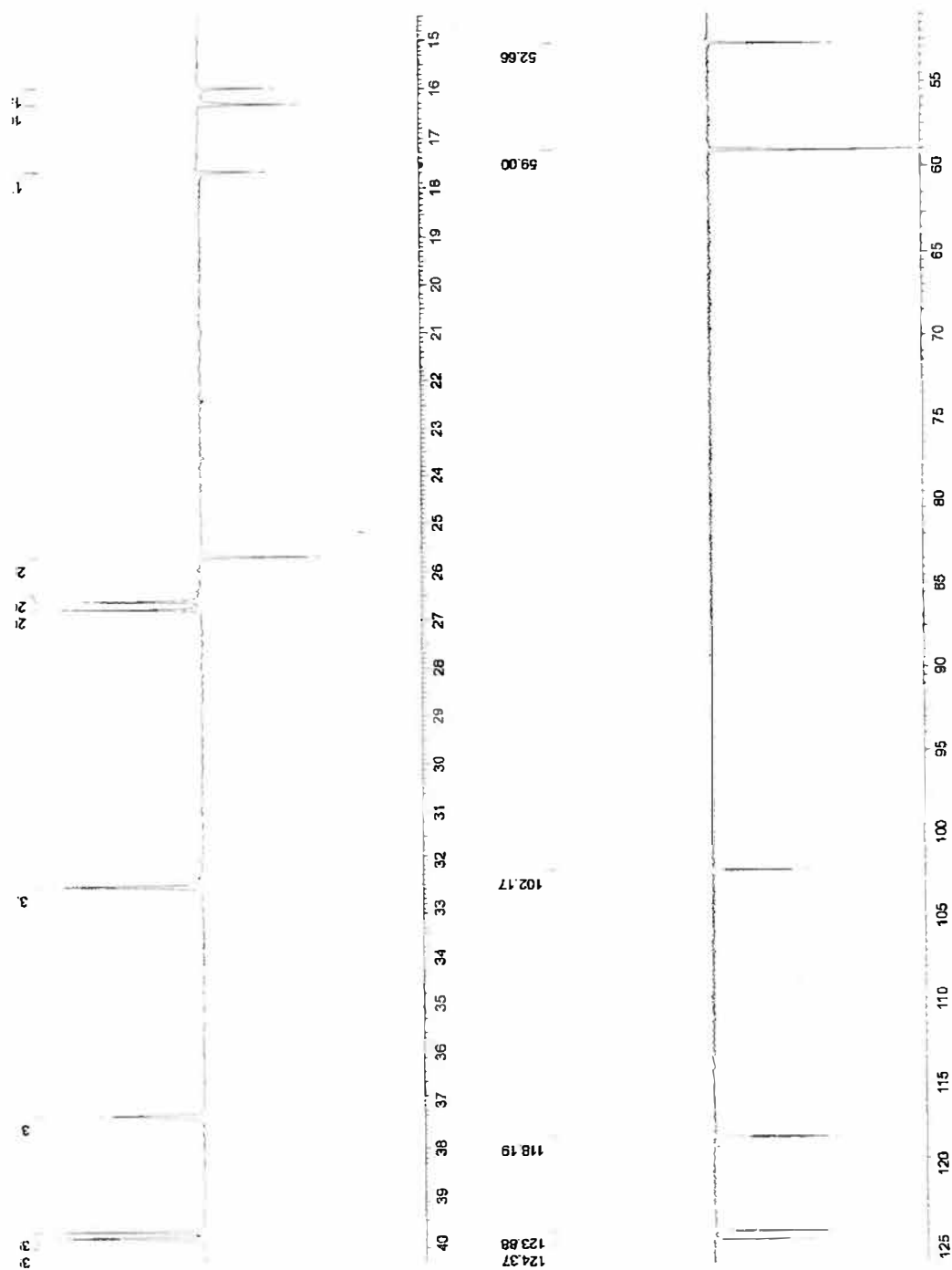
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 16

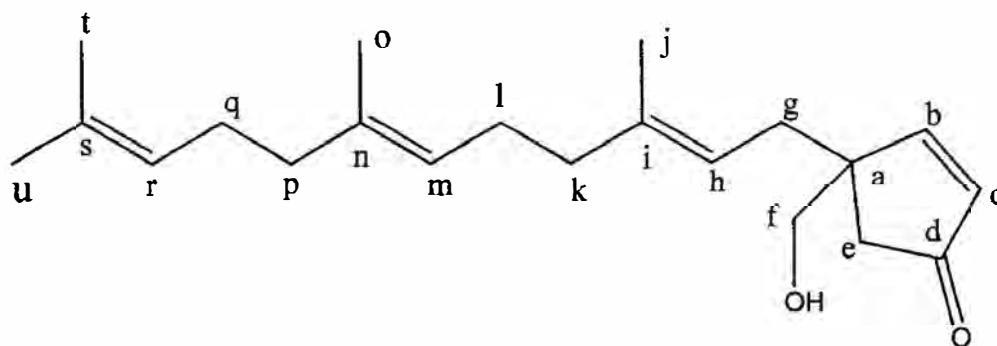
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 16

Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (BB) do composto 16

Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (BB) do composto 16

Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (DEPT-135) do composto 16

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



Composto 28

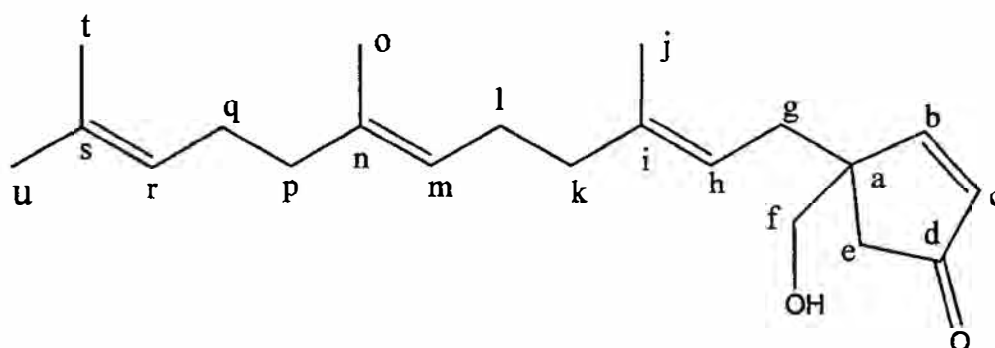
**Tabela 17.** Deslocamentos químicos ( $\delta$ ) e constantes de acoplamento (J) dos hidrogênios do composto 28.

H	$\delta$ (ppm)	multiplicidade	J	valor (Hz)
b	7,0	d	$J_{bc}$	5,6
c	6,16	d	$J_{bc}$	5,6
h+ m+ r	5,0 – 5,1	m	-	-
f	3,64	d	$J_{ff'}$	10,5
f	3,59	d	$J_{ff'}$	10,5
e	2,31	d	$J_{ee'}$	18,5
e	2,15	d	$J_{ee'}$	18,5
g+ k+ l+p+q	1,90 – 2,35	m	-	-
j+ o+ t+u	1,67	s	-	-
	1,61	s	-	-
	1,60	s	-	-
	1,59	s	-	-

Talvez seja interessante observar que, além da anteriormente mencionada fusão dos sinais de  $H_h$  com  $H_m$  e  $H_r$  (em comparação deste com o espectro anterior, do composto 16), ocorreu, comparando os mesmos dois espectros, um deslocamento para campo mais alto dos hidrogênios  $H_e$ ,



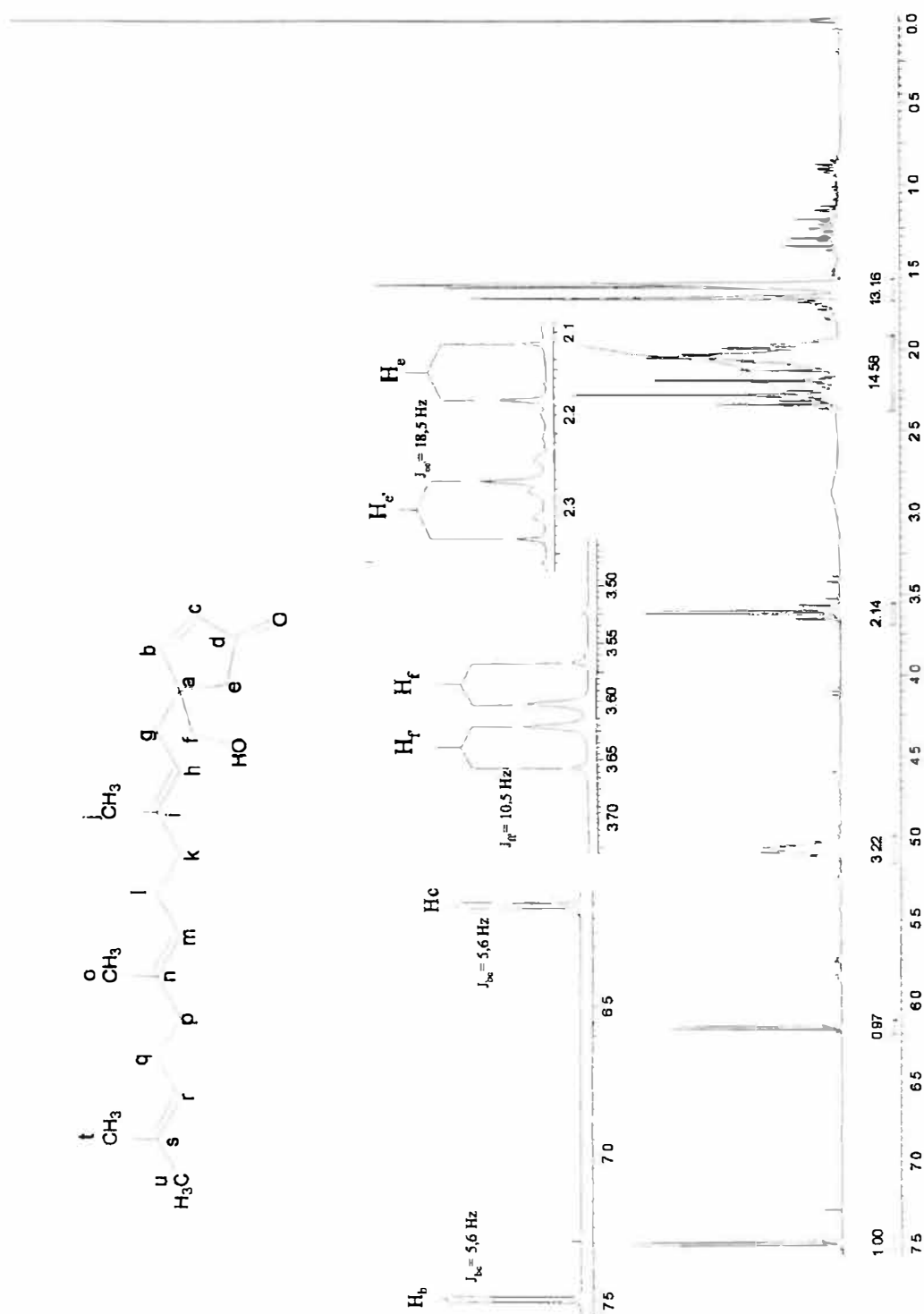
$H_c$ ,  $H_g$ ,  $H_g'$ , os primeiros como consequência das mudanças no anel e os últimos como consequência da redução da carbometoxila.



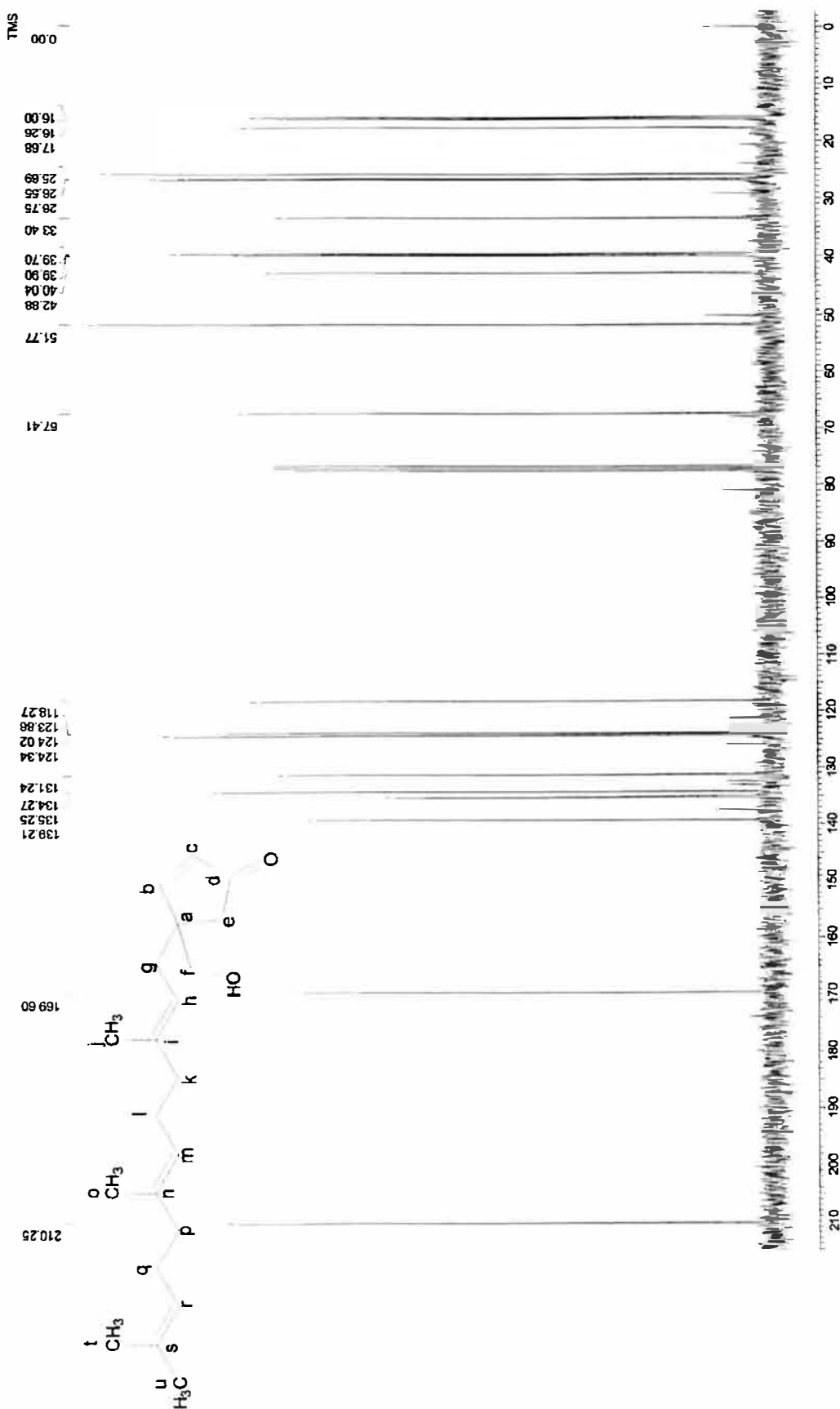
### Composto 28

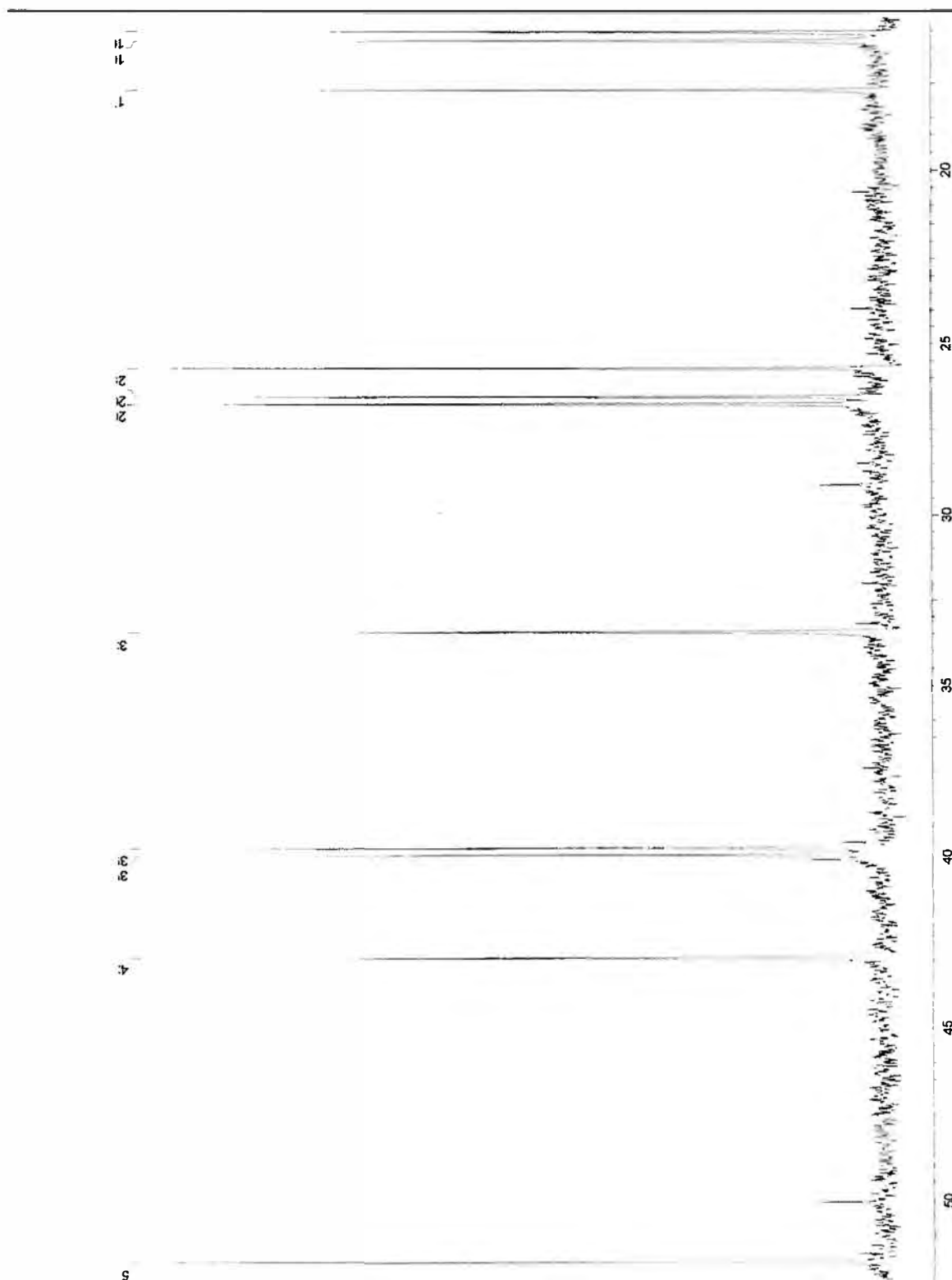
**Tabela 18.** Atribuição dos deslocamentos químicos dos carbonos do composto 28.

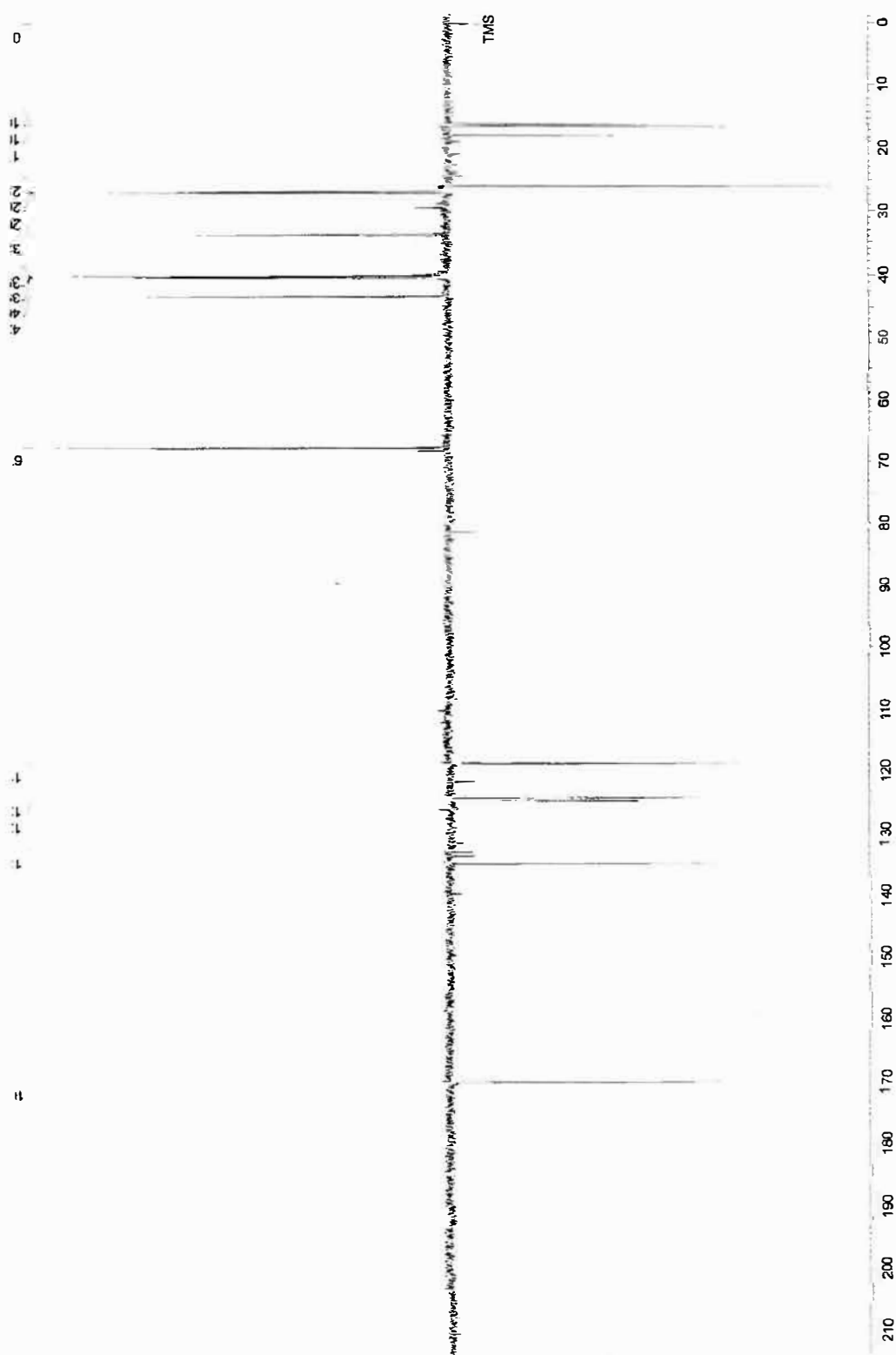
C	$\delta$ (ppm)
a	51,8
b	169,1
c	134,3
d	210,3
f	67,4
i+ n+ s	139,2 135,3 131,2
h+ m+ r	124,3 123,9 118,3
e+ g+ k+ l+ p+ q	42,9 39,9 39,7 33,4 26,8 26,6
j+ o+ t+u	25,7 17,7 16,3 16,0

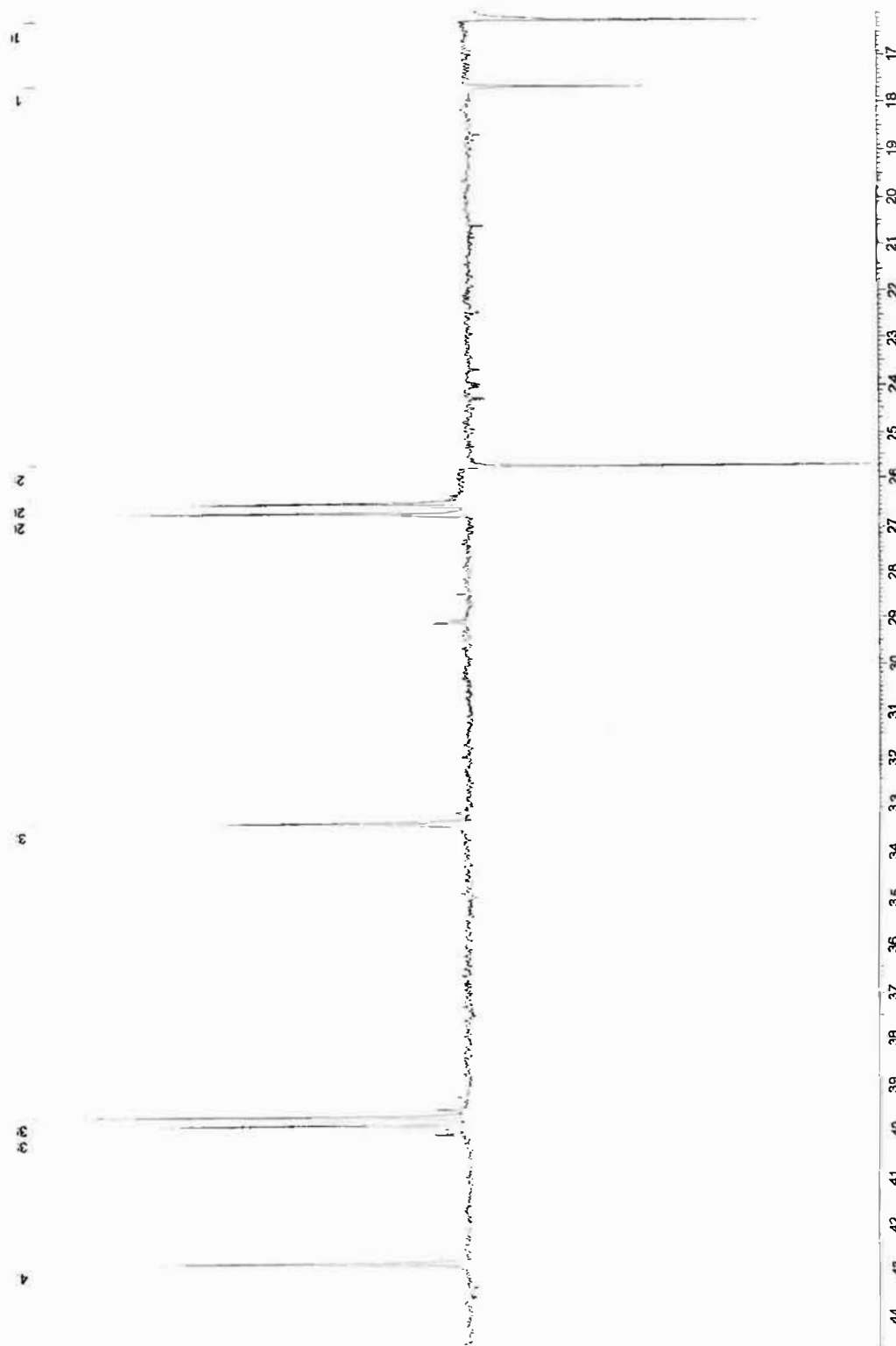
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **28**

Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (BB) do composto **28**



Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (BB) do composto **28**

Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (DEPT-135) do composto **28**

Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (DEPT-135) do composto **28**

# Bibliografia



## VII Bibliografia

1. Ferreira, A. G.; Motidome, M.; Gottlieb, O R.; Fernandes, J. B.; Vieira, P. C.; Cojocar, M.; Gottlieb, H. E. *Phytochemistry*, **1989**, *28*, 579.
2. Donate, P. M.; comunicação pessoal.
3. Ferreira, J. T. B.; Boscaini, R. C.; Marques, F. A.; Zucherman-Schpector, J. *Nat. Prod. Letters*, **1993**, *1*, 305.
4. Ferreira, J. T. B.; Boscaini, R. C.; Marques, F. A. *Nat. Prod. Letters*, **1993**, *2*, 313.
5. Ferreira, A.G.; Fernandes, J. B.; Vieira, P. C.; Gottlieb, O. R.; Gottlieb, H. E. *Phytochemistry*, **1995**, *40*, 1723.
6. Carvalho, I “Estudos Sobre a Síntese de Compostos de *Otoba parvifolia*”, tese de doutoramento, Universidade de São Paulo, São Paulo, **1991**.
7. Constantino, M. G.; Carvalho, I; Archanjo, F. C. *Molecules*, **1996**, *1*, 72.
8. Matias, L. G. O. “Síntese de  $\beta$ - hidróxi e  $\beta$ - etóxi-  $\delta$ - lactonas” tese de doutoramento, Universidade de São Paulo, 1995.
9. Constantino, M. G.; Matias, L. G. O.; Silva, G. V. J.; Heleno, V. C. G.; Gambardella, M. T. P. *Synth. Commun.*, **1997**, *27*, 4285.
10. Duc, L.; McGarrity, J. F.; Meul, T. *Synthesis*, **1992**, 391.
11. Fuchs, R.; McGarrity, J. F. *Synthesis*, **1992**, 373.

12. Torii, H.; Tanaka, H.; Mandai, T. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2221.
13. House, H. O., "Modern Synthetic Reactions", pag. 45, Benjamin/Cummings, Menlo Park, **1972**.
14. Constantino, M. G.; Matias, L. G. O.; Silva, G. V. J.; Heleno, V. C. G.; Gambardella, M. T. P. *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 4285.
15. Dess, D.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 4155.
16. Ireland, R. E.; Liu, L. *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 2899.
17. Meyer, J. D.; Schreiber, S. L. *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 7549.
18. Constantino, M. G.; da Silva, G. V. J. *Tetrahedron* **1998** *54*, 11363.
19. Jackman, L. M.; Sternhell, S. "Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry", Pergamon Press, Oxford, **1969**.