



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

“Estudos sobre o uso de NbCl_5 como catalisador em reações de Friedel-Crafts”

Jader da Silva Barbosa

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

2014



Universidade de São Paulo

Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto

Departamento de Química



Programa de Pós-Graduação em Química

“Estudos sobre o uso de NbCl_5 como catalisador em reações de Friedel-Crafts”

Jader da Silva Barbosa

Tese de Doutorado

Orientador: Prof. Dr. Mauricio Gomes Constantino

RIBEIRÃO PRETO-SP

2014

FICHA CATALOGRÁFICA

Barbosa, Jader da Silva
Estudos sobre o uso de NbCl_5 como catalisador em reações de
Friedel-Crafts. Ribeirão Preto, 2014.
175 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. Indanonas. 2. Friedel-Crafts. 3. Pentacloroeto de nióbio. 4. Síntese.

Dedicatória

Dedico esta tese de forma especial a minha amada irmã Josiane Barbosa Andrade Alves e meu cunhado Andrew Lemos de Andrade P. Alves que vieram a falecer em 15/12/2013 em um acidente provocado por um cidadão alcoolizado.

Minha Irmã amada, todos os dias lembro-me de você, de como era uma pessoa feliz de bem com a vida, sempre brincalhona, animada e de como sua felicidade contagiava a nossa família com a sua chegada, todo final de ano. Era de fácil percepção o amor que você sentia por nos e de como você estava com saudades de sua família, você sempre foi uma ótima irmã, excelente filha e uma pessoa especial que levava amor e felicidade a todos ao seu redor. Sinto muita dor em saber que nunca mais vou poder te dizer o tanto que eu te amo, como eu sempre fazia.

O conforto que tenho são as lembranças.

Te amo Josi !!!!!!!!!!!

Dedicatória

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

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

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

Dedico esta tese a uma pessoinha iluminada que esta para chegar e veio em uma hora de grande tristeza da nossa família para trazer felicidade e paz; serei um ótimo pai para você.

Papai te ama !!!!!!!!

Agradecimentos

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

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

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

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

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

Aos meus amigos Rodrigo Rotta, Daiane Sass, Edilene, Marcelo (francano).

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

Ao meu amigo Vinicius Palarete pela excelente obtenção dos espectros de RMN.

Aos colegas de laboratório: Daiane, Shirley, Viviane, Aline, Pedro, Eduardo (Chico Lopes), Eduardo, Marcão, Vitor, Miro, Daniel (Tião) e a todos os colegas que passaram pelo laboratório.

Aos colegas da FFCLRP: Dijalma, Ricardo, Ali, André, Vinicius Banhos, Renato, Leandro, Rjul, Lindomar, Zanato e Thiago.

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

A todos os docentes do Departamento de Química.

Agradeço a todos, muito obrigado!

Índice

Abreviações	i
Resumo	ii
Summary	iv

Projeto 1 - Estudos sobre o uso de NbCl₅ em reações de Friedel-Crafts

1.0 Introdução	
1.1 Indanonas	5
1.2 Sobre o Nióbio	8
1.3 Uso de NbCl ₅ em reações Orgânicas	11
1.4 Reações de Friedel-Crafts	16
1.5 Reatividade dos aromáticos	18
2. Objetivo	21
3. Planejamento sintético	23
4. Discussão dos Resultados	25
5. Síntese de Quinonas	37
6. Síntese de Lactonas	40

Projeto 2 – Síntese total de Furanoeliangolidos

7. Síntese de Furanoeliangolidos	
7.1 Introdução Síntese de Furanoeliangolidos	43
7.2 Discussão dos resultados	50
8. Conclusão Geral	53

9. Parte Experimental	
9.1. Introdução	57
9.2. Procedimento Experimental	
9.2.1 <i>Preparação de indanona e composto alquilado</i>	59
9.2.2 <i>Preparação de indanonas</i>	61
9.2.3 <i>Preparação de ácidos</i>	67
9.2.4 <i>Esterificação de ácidos</i>	69
9.2.5 <i>Preparação de lactonas</i>	71
10. Seção de Espectros de RMN	
10.1 Introdução	74
10.2 Índice dos espectros das Indanonas, Quinonas e Lactonas	75
10.3 Índice de Espectros dos Furanoeliangolidos	136
11. Referências Bibliográficas	160

Abreviações

AcOH – Ácido acético

Ac₂O – Anidrido acético

¹³C{H} – Carbono Totalmente Desacoplado de Hidrogênio

DMF – *N,N*-dimetilformamida

DMSO – Dimetilsulfóxido

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

gCOSY – Correlation Spectroscopy

gHMBC – Heteronuclear Multiple-Bond Correlation

gHMQC – Heteronuclear Multiple-Quantum Correlation

gJres – J resolved

LDA – Di-isopropilamido de lítio

MsCl – Cloreto de metanossulfonila (cloreto de mesila)

NBS – *N*-bromossuccinimida

NOE – Nuclear Overhauser Effect

G_D – Grupo Doador de elétrons

G_C – Grupo Captor de elétrons

PPTS – *p*-Toluenosulfonato de piridínio

PTSA – Ácido *p*-toluenosulfônico

TBSCl – Cloreto de *t*-butildimetilsilila

t-BuOK – *t*-butóxido de potássio

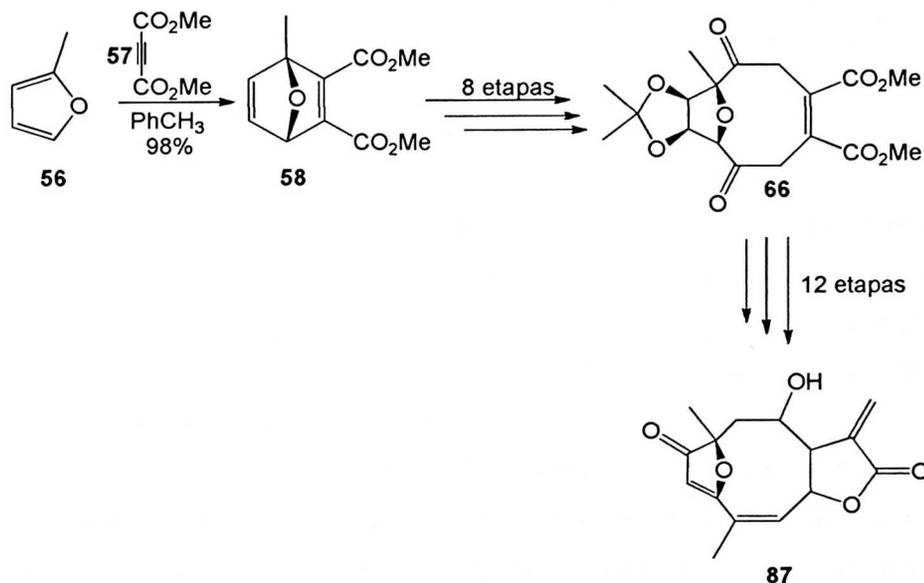
TsCl – Cloreto de *p*-toluenossulfonila

THF – Tetraidrofurano

NbCl₅ – pentacloro de nióbio

Resumo

Inicialmente o projeto principal era síntese de furanoelíngolidos **87** pela reação de Diels-Alder dando continuidade ao trabalho de mestrado onde foi sintetizado o núcleo estrutural **66**, mas durante o desenvolvimento do projeto algumas dificuldades foram encontradas, tornando o projeto inviável (*esquema 1*) e por esse motivo iniciamos o trabalho de acilação de Friedel-Crafts catalisado por NbCl_5 .

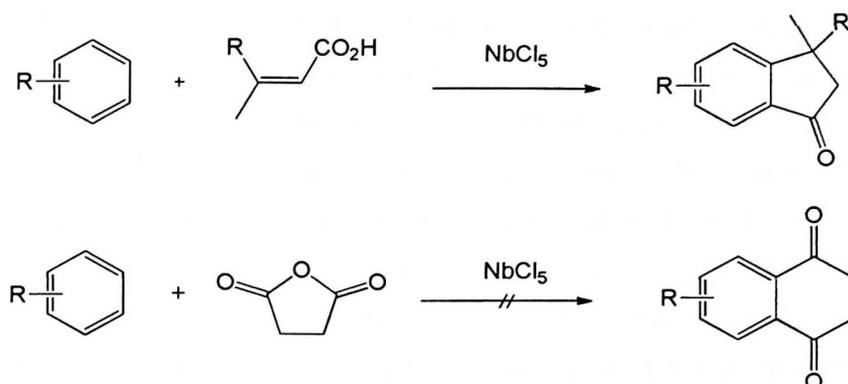


Esquema 1

Neste projeto estudamos o uso do NbCl_5 como ácido de Lewis em reações do tipo Friedel-Crafts para obtenção de indanonas e quinonas em uma única etapa (*esquema 2*). Já que o pentacloroeto de nióbio é um poderoso agente ativante e também altamente oxofílico, promovendo assim duas reações de Friedel-Crafts inter e intramolecular.

Durante o desenvolvimento do projeto realizamos testes com objetivo de encontrar as condições ideais variando a temperatura (Refluxo, 25°C e 0°C), concentração do NbCl_5 (2,0, 1,0 e 0,5 mmol) e o tempo reacional. As reações de Friedel-Crafts foram realizadas entre sistemas aromáticos e ácidos carboxílicos variando suas concentrações. Inicialmente observamos a formação de produtos alquilados que interferiam no rendimento da reação, mas modificações na adição dos

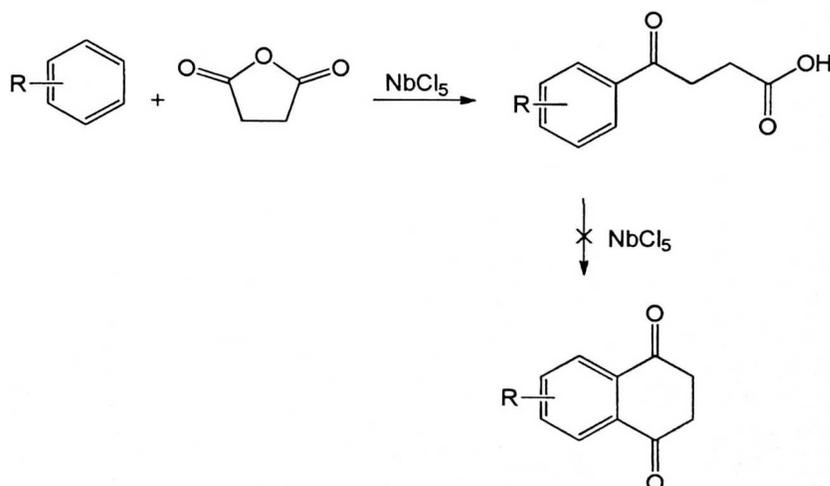
reagentes no meio reacional forneceram somente as indanonas desejadas (*esquema 2*).



Esquema 2

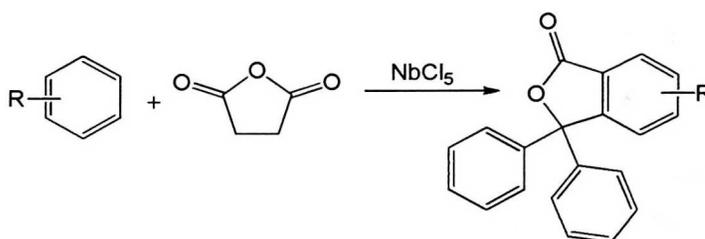
Nas reações de Friedel-Crafts catalisadas com NbCl_5 foi possível obter as indanonas de forma rápida e em condições brandas com bons rendimentos. Diferente das reações encontradas na literatura que são feitas em condições extremas com altas temperaturas, ácidos concentrados e tempo reacional elevado.

No desenvolvimento do trabalho não observamos a formação das quinonas mesmo variando a condição reacional. Este resultado está ligado à baixa reatividade do anel após a primeira acilação de Friedel-Crafts, onde a carbonila diminui a reatividade dificultando assim a ciclização para formação das quinonas (*esquema 3*).



Esquema 3

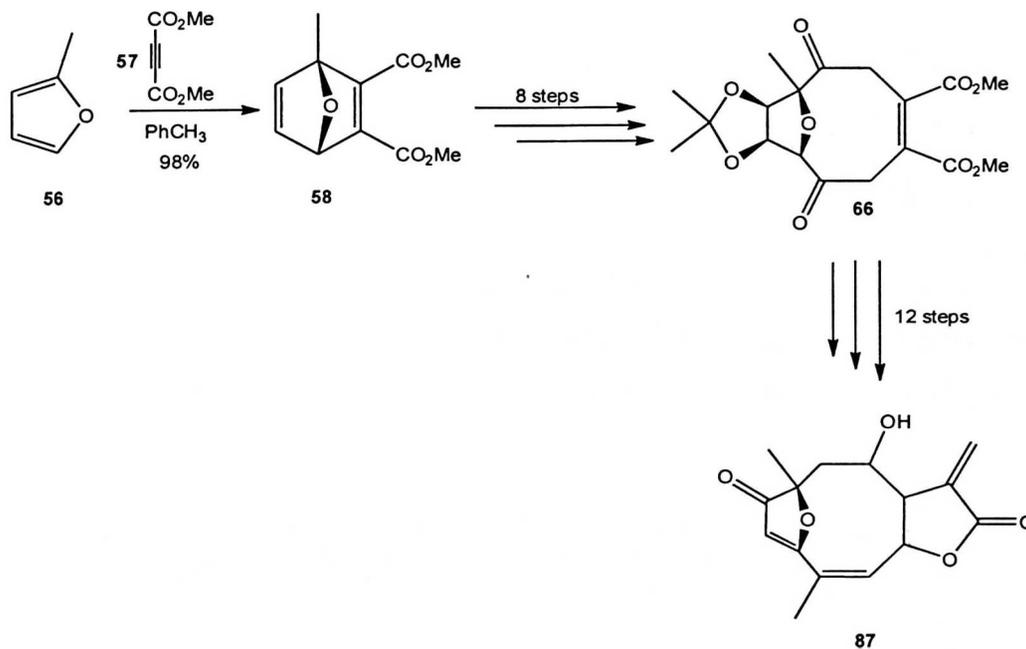
Durante o desenvolvimento do trabalho de síntese das estruturas do tipo quinona observamos que a reação do aromático com anidrido levou a formação de lactonas (*esquema 4*), este foi um ótimo resultado considerando a importância da atividade biológica das lactonas e a síntese destas estruturas em uma única etapa. Inicialmente obtivemos ótimos resultados quando usamos o anisol, mas no desenvolvimento do projeto quando diminuimos a reatividade dos aromáticos usando tolueno e benzeno os rendimentos caíram drasticamente de 95% com um grupo reativo para 10% com tolueno. Este projeto é promissor e novos testes terão que ser feitos para encontrar a condição para cada substrato.



Esquema 4

Summary

Initially the main Project (Scheme 1) was the synthesis of furanoheliangolides **87** using the Diels-Alder reaction, as a continuation of the M. Sc. Work in which the structural core **66** had been synthesized. However, during the development of the experimental work, some unexpected results have shown this project to be unfeasible.



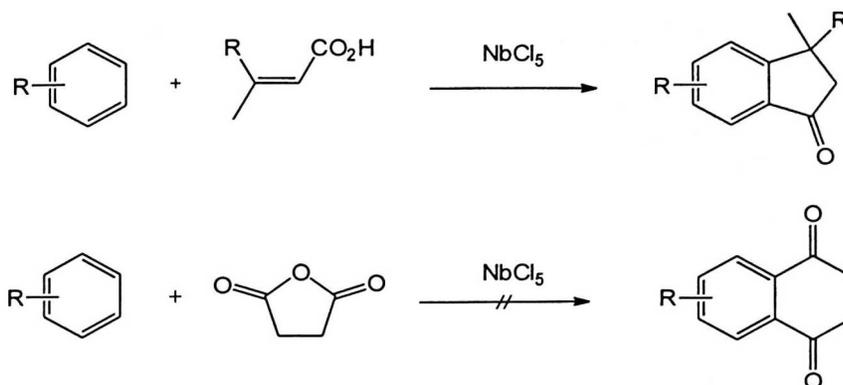
Scheme 1

We decided then to start an alternative project, studying the NbCl_5 – catalyzed Friedel-Crafts reaction.

In this project the use of NbCl_5 as Lewis acid in Friedel-Crafts reactions type to obtain indanones and quinones in one step was studied (Scheme 2). NbCl_5 is a powerful Lewis acid and is also a highly oxophilic agent that catalyzes two Friedel-Crafts reactions, inter and intramolecular.

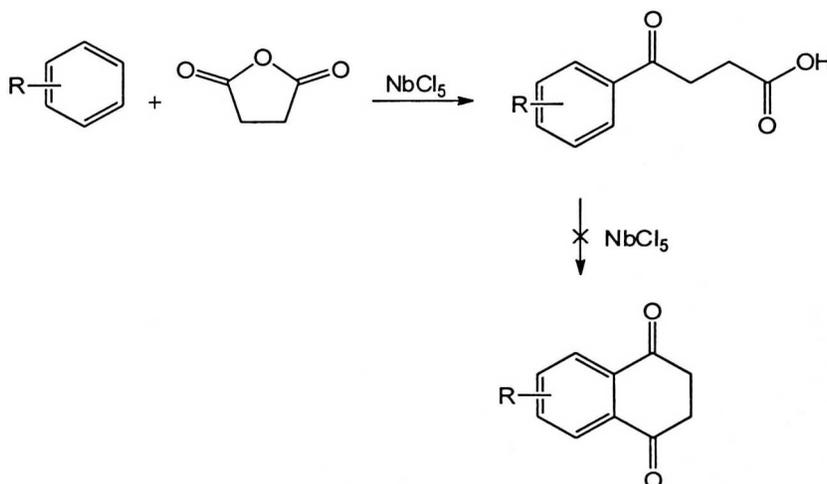
During the development of this project some tests were performed in order to find appropriate conditions changing temperature (reflux, 25 °C and 0 °C), concentration of NbCl_5 (2.0, 1.0 and 0.5 mmol) and reaction time. The Friedel-Crafts reactions were performed between aromatic systems and carboxylic acids changing concentrations. Initially we observed the formation of alkylated by-products that

lowered the desired reaction yield, but changing the procedure regarding the reagents addition we could find appropriate conditions to obtain only indanones (Scheme 2).



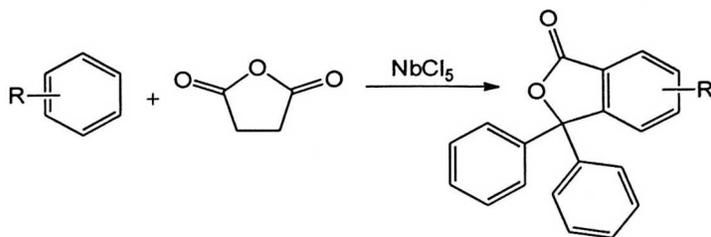
Scheme 2

In these reactions using NbCl_5 it was possible to obtain indanones under mild conditions, in short reaction times and in good yields, contrasting with other procedures described in the literature that use extreme conditions (high temperatures, high acids concentration and longer reaction times).



Scheme 3

In the course of the work to synthesize quinones (Scheme 3), however, we have found that, instead of quinones, more complicated lactones were formed (Scheme 4). This was an interesting result, considering the importance of several lactones due to their biological activity. Initially we obtained excellent results using anisole, but with toluene and benzene the yields decreased from 95 % to 10 %. This project is promising and further tests must be done to find ideal ideal conditions for each substrate.



Scheme 4

1. Introdução Indanonas

1. Introdução - Indanonas

1.1 Indanonas - O esqueleto indânico consiste em um anel benzênico fundido a um anel ciclopentânico podendo ser substituído tanto no anel aromático quanto no alifático (*figura 1*).

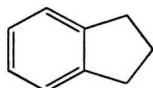


Figura 1

Estes anéis indânicos estão presentes em uma série de produtos naturais e fármacos com atividade biológica incluindo fármacos em comercialização.¹ Podemos citar o Indivanir® –um inibidor da HIV-protease,² Aricept® usado no tratamento do mal de Alzheimer,³ Multisiantol⁴ e (+)-indacrinona- fármaco contra hipertensão⁵ (*figura 2*).

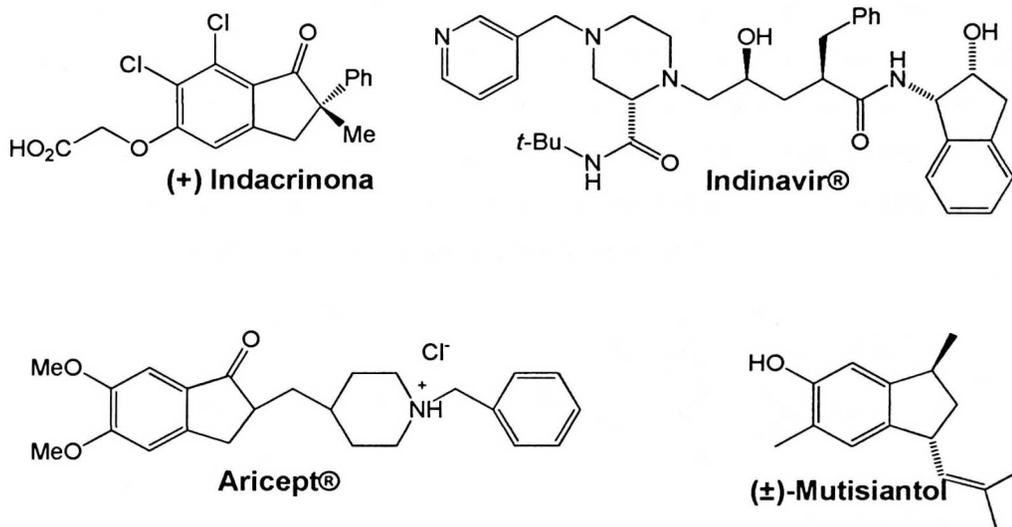
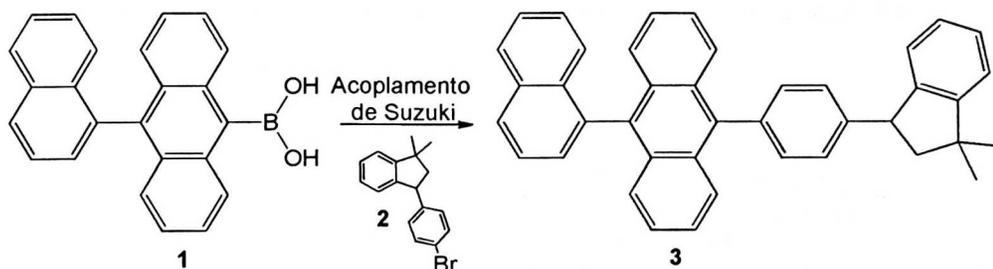


Figura 2

Estes anéis indânicos também vêm sendo estudados na química de materiais mais especificamente na síntese de compostos orgânicos emissores de luz, por esse motivo trabalhos atuais vem citando a importância e pouco uso destas indanonas na síntese de novos materiais.^{6,7}

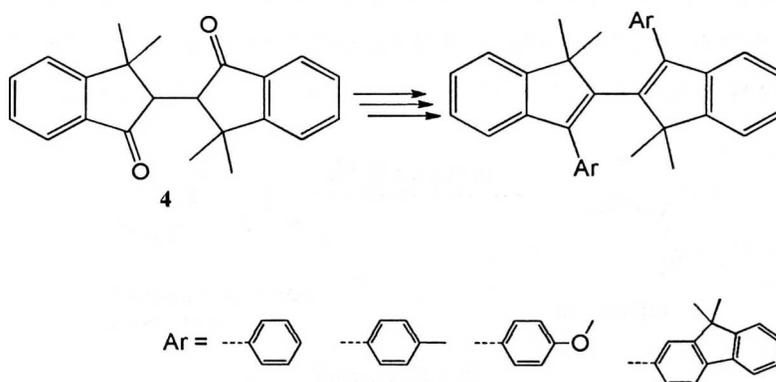
Recentemente Chin H. Chen e colaboradores relataram o uso de anéis indânicos como substituintes nos cromóforos antracenos

clássicos. Um acoplamento de Suzuki entre o antraceno **1** e a indanona **2** forneceu o composto **3**, que possui uma eficiente transferência de energia de Förster garantindo o excelente desempenho do dispositivo em várias concentrações de dopagem (*esquema 5*).⁶



Esquema 5

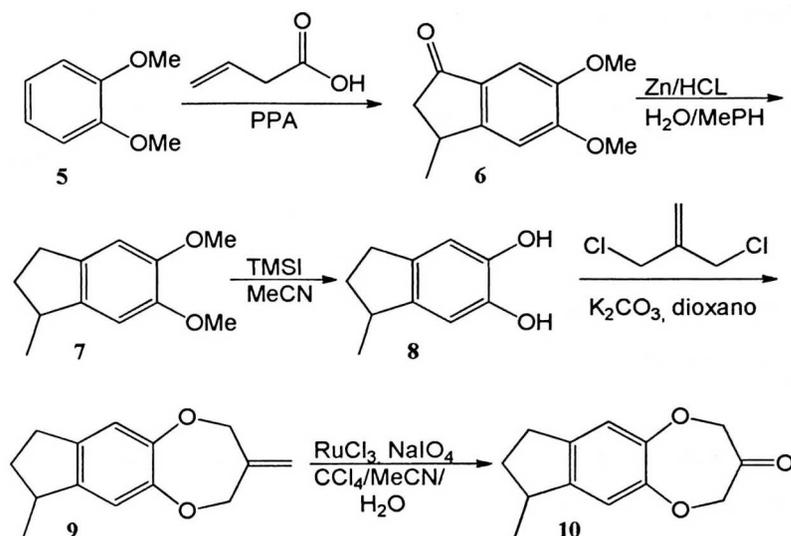
Também podemos citar o trabalho de He Tian e colaboradores que utilizou duas unidades indanônicas ligadas **4** como núcleo e uma variedade de grupos substituintes aromáticos para síntese de novos compostos emissores de luz. No trabalho foi sintetizada uma série de novas biindanonas e observou-se que do azul ao vermelho as cores podem ser modificadas variando os substituintes das biindanonas. Estes resultados foram altamente valiosos para posterior síntese de uma variedade de novos compostos (*esquema 6*).⁷



Esquema 6

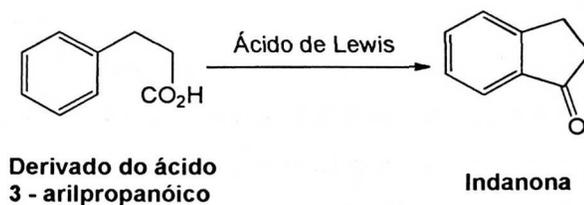
Os esqueletos indânicos também podem ser usados na síntese de fragrâncias com objetivo de melhorar ou modificar a eficácia das formulações. A síntese do composto **10** (*esquema 7*) teve início com uma acilação de Friedel-Crafts do veratrol (**5**) com ácido vinil acético para

obtenção do composto **6**. Após uma redução de Clemmensen foi obtida a indanona **7**. Posterior desmetilação com TMSI levou-a formação do composto **8** que foi submetida a uma reação de Williamson seguida de uma oxidação in-situ com tetróxido de rutênio para obtenção do composto **10** e com isso a descoberta de uma nova fragrância extremamente forte (*esquema 7*).⁸



Esquema 7

Uma maneira clássica de realizar a síntese de indanonas é o tratamento de um haleto de acilo ou um ácido carboxílico contendo um anel benzênico com um ácido de Lewis ou de Brønsted (*esquema 8*).



Esquema 8

Na literatura encontramos alguns métodos para reações de Friedel-Crafts inter e intramolecular, mas em sua grande maioria são métodos em condições extremas usando ácidos como polifosfórico, superácido trifluorometanosulfônico e também o cloreto de alumínio. Estas reações usam em sua grande maioria altas temperaturas e o tempo reacional é

muito longo chegando a 24 horas de reação e por isso não são comumente aplicados.^{9,10}

1.2 Sobre o Nióbio - O Brasil é o detentor das maiores reservas mundiais de nióbio, além de ser o maior produtor mundial desse elemento,¹¹ possuindo 86% das reservas mundiais, o que corresponde a cerca de 60% da produção total.^{12,13}

As reservas nacionais de Nióbio estão localizadas em 4 estados: ¹²

Amazonas (São Gabriel da Cachoeira),

Roraima (na área da reserva indígena “Raposa Serra do Sol”),

Minas Gerais (Araxá e Tapira)

Goiás (Ouvidor e Catalão)

Outros países produtores de nióbio são Canadá, Austrália, Nigéria, Ruanda, Moçambique, República Democrática do Congo e Etiópia.^{12,13} Estes dados mostram uma extraordinária supremacia do Brasil nesses aspectos.¹²

Primeiramente chamado Columbium (Cb) por Hatchet¹⁴ em 1802, foi renomeado para Niobium por Rose¹⁵ em 1844, depois Niobe. Finalmente, mais de um século depois, em 1949, a IUPAC adotou oficialmente o nome Niobium.¹⁶

O nióbio é um metal de número atômico 41, massa atômica relativa 92,906, pertencendo ao mesmo grupo, na tabela periódica, do tântalo e do vanádio, este último com tantas aplicações bem conhecidas em Síntese Orgânica.¹⁷

O nióbio pode facilmente acomodar um grande número de ligantes apresentando diferentes números de coordenação.^{18,19} Por esta razão sua química de organometálicos é muito rica²⁰ e um grande número de novos complexos de nióbio tem sido relatado em várias publicações.^{20,21} O nióbio apresenta diferentes números de oxidação que variam de + 5 até - 3, sendo que sua química é dominada pelos estados de oxidação maiores, especialmente + 5.¹⁸

O nióbio nunca ocorre na natureza na sua forma livre de metal,^{11c} e sim como uma mistura de óxidos metálicos como as columbitas (Fe/Mn)(Nb/Ta)₂O₆ e o pirocloro NaCaNb₂O₆F. Já o NbCl₅ que é usado

em nosso trabalho pode ser preparado de várias maneiras diferentes, mas a mais fácil é a cloração direta do nióbio metálico a 300-350°C.^{11c} Este composto é disponível comercialmente.

Usamos em nosso trabalho o pentacloreto de nióbio (NbCl_5) que é um sólido amarelo e se hidroliza rapidamente transformando em HCl e NbOCl_3 ou $\text{Nb}_2\text{O}_5 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ (ácido nióbico). Ele se dissolve em solventes não aquosos como alcoóis e acetonitrila e forma complexos estáveis, na proporção de 1:1 com uma variedade de ligantes doadores, incluindo ésteres, tioésteres, aminas terciárias, nitrilas, etc.²²

O NbCl_5 existe como unidades diméricas no estado sólido, nas quais o metal está circundado por um octaedro distorcido de átomos de cloro.¹⁹ Este dímero pode ser visto como dois octaedros partilhando um lado (figura 3).

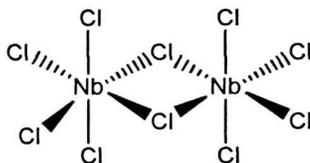


Figura 3 – Estrutura dimérica do $\text{Nb}_2\text{Cl}_{10}$

Muitos pesquisadores concentram suas atenções nas aplicações industriais de nióbio e seus compostos, para produção de catalisadores industriais^{11b,23} e muitas outras. Devido à sua alta resistência à corrosão e alta condutividade elétrica, o nióbio é ideal para aplicações químicas e metalúrgicas.^{11c}

Entre estas aplicações podemos destacar:

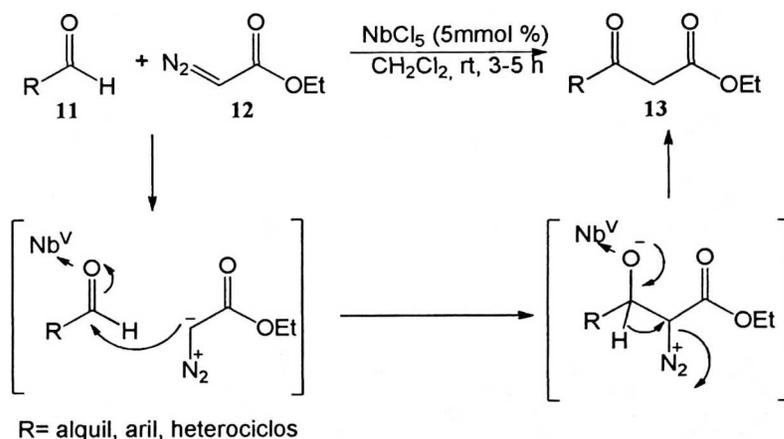
- 1 - Catálise Heterogênea – componentes de catalisadores ou adicionados em pequenas quantidades a catalisadores;
- 2 - Tecnologia Nuclear – indústria espacial e aeronáutica (liga nióbio-alumínio-titânio);
- 3 - Supercondutividade – magnetos (liga nióbio-estanho);
- 4 - Indústria Eletrônica – capacitores;
- 5 - Cerâmicas;
- 6 - Implante ósseo e suturas internas – é completamente inerte aos fluidos corpóreos; e

7 - Indústria ótica.

O nióbio vem sendo pouco estudado como catalisador em síntese orgânica e sua grande capacidade de formar complexos vem sendo pouco aproveitada. O grande uso do nióbio cerca de 85-90% da produção mundial é aplicada na indústria do aço na forma de ligas de ferro-nióbio, que podem conter de 40 a 50 % de nióbio.²⁴

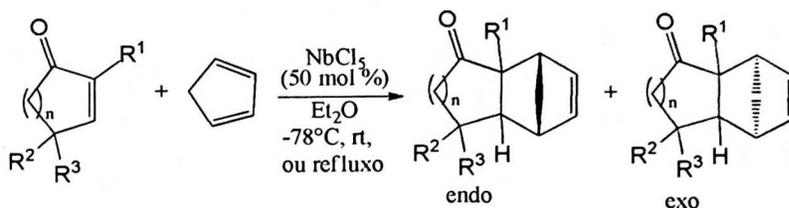
1.3 O uso de NbCl_5 em reações orgânicas²⁵ – o pentacloreto de nióbio é um eletrófilo forte podendo agir como ácido de Lewis e por esse motivo pode ser utilizado em uma grande variedade de reações orgânicas. Podemos citar reações do tipo: alilação de aldeídos e iminas, adições nucleofílicas a íons N-acil-ésteres, reações aldólicas e aza-aldólicas, reação de Sakurai, síntese de γ -ceto-ésteres, reações de acoplamento cruzado, reações de acoplamento de compostos carboxílicos, reações de redução, entre outras.^{26,27} Vejamos abaixo alguns exemplos de reações catalisadas por NbCl_5 ;

Reação aldólica descrita por Yadav e colaboradores usa o NbCl_5 como catalisador para preparação de β -ceto-éster (**13**) através da inserção de diazoacetato de etilo (EDA) (**12**) na ligação carbono hidrogênio de vários aldeídos **11** (esquema 9).²⁸

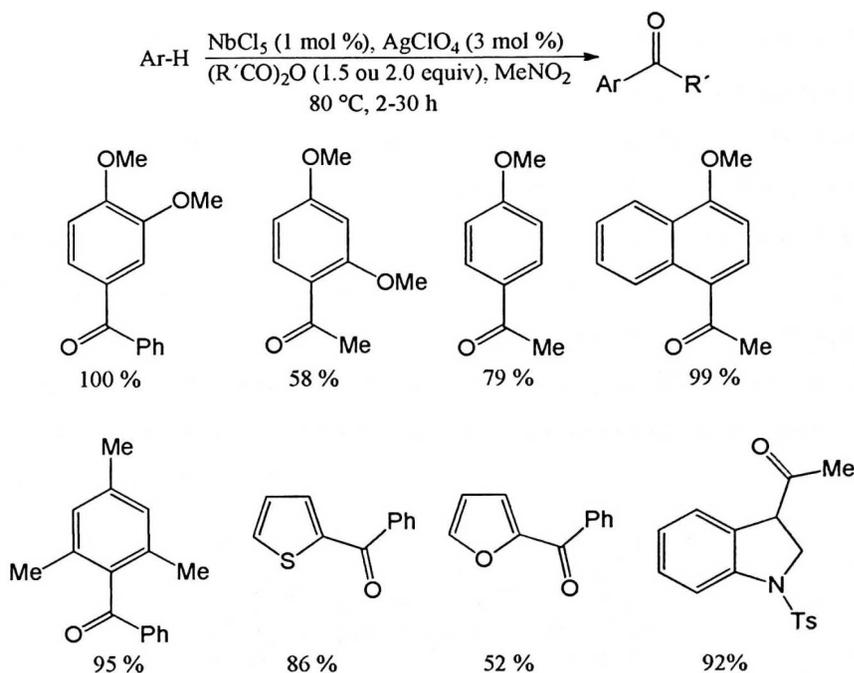


Esquema 9

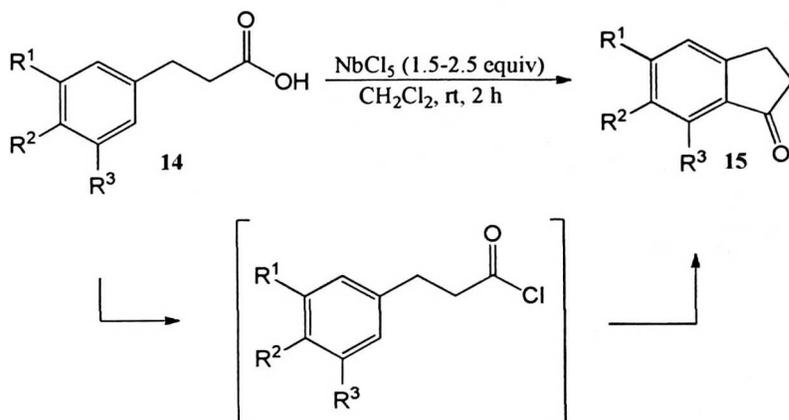
O NbCl_5 pode ser usado nas reações de Diels-Alder, onde dienófilos fracos (por exemplo, 2-cicloenonas) podem sofrer ciclo adição com uma elevada estereosseletividade na presença de NbCl_5 como ácido de Lewis. O NbCl_5 eleva a energia do LUMO do substrato da carbonila devido à formação do complexo com o oxigênio da carbonila, reduzindo assim a densidade de elétrons da dupla (esquema 10).²⁹

**Esquema 10**

Reações de Friedel-Crafts também já foram catalisadas usando NbCl_5 resultando em uma eficiente catálise.^{30,31} Arai e colaboradores relataram que o uso de Ac_2O e Bz_2O ajuda na catálise do NbCl_5 para formar cetonas com excelentes rendimentos (*esquema 11*).³⁰

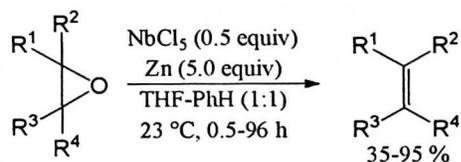
**Esquema 11**

Nosso grupo de pesquisa já publicou trabalhos de acilação de Friedel-Crafts catalisado por nióbio em reações intramoleculares convertendo ácidos 3-aryl-propiónico (**14**) em 1-indanonas com bons rendimentos e condições brandas.³¹ No trabalho foram feitos estudos de RMN, mostrando que a reação com NbCl_5 converte o ácido em cloreto de acilo para depois ocorrer a ciclização e formação da 1-indanona (*esquema 12*).

**Esquema 12**

Abertura de epóxidos é uma das aplicações mais estudadas do NbCl_5 como catalisador. Estudos mostram que pequenas modificações nas condições das reações podem resultar em diferentes produtos formados. Uma pesquisa publicada mostrou que uma série de óxidos de ciclo-hexeno reagiu rapidamente com NbCl_5 , resultando em boas conversões, mas levou a mistura de cloridrinas.³²

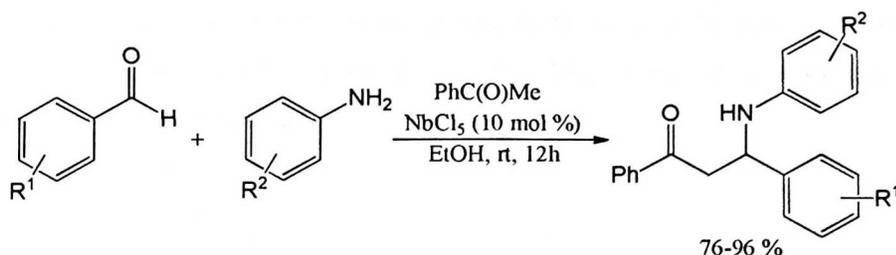
Oh e Knabe reportaram a adição de zinco metálico na reação com o epóxido e NbCl_5 , isso promoveu a desoxigenação dos correspondentes E alcenos em condições brandas, bons rendimentos e curto tempo reacional (*esquema 13*).³³



$\text{R}^X = \text{alquil, aril, CO}$

Esquema 13

Reações multicomponetes (MCR) são definidas como um processo no qual três ou mais reagentes são combinados em um balão reacional para formar estruturas complexas que incorpora elementos estruturais de cada reagente. Um exemplo é de Lu e colaboradores nos quais compostos carbonílicos β -amino foram sintetizados com altos rendimentos catalisados por NbCl_5 em uma reação do tipo Mannich entre acetofenonas, benzaldeídos e anilinas (*esquema 14*).³⁴

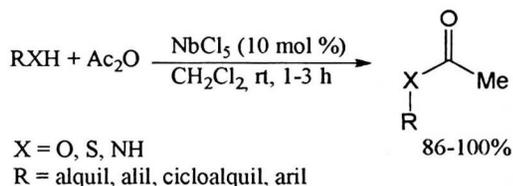


R¹ = H, 4-Me, 4-NO₂

R² = H, 4-Me, 3,4-Me₂, 4-MeO, 3-Cl, 4-Cl, 4-NO₂, 3-CO₂H, 4-CO₂H

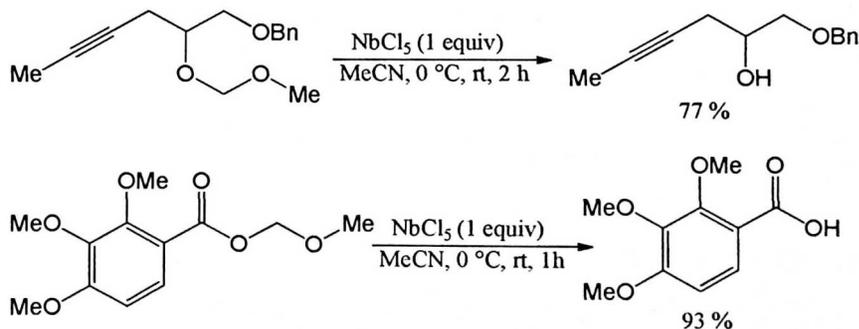
Esquema 14

Reações de proteção e desproteção em grupos funcionais são um dos maiores desafios na síntese total. Baixas concentrações de NbCl₅ catalisam a acetilação de alcoóis, fenóis, aminas, tiois e sob condições suaves. Podemos destacar nestas reações baixo tempo reacional, produtos puros e altos rendimentos (*esquema 15*).³⁵



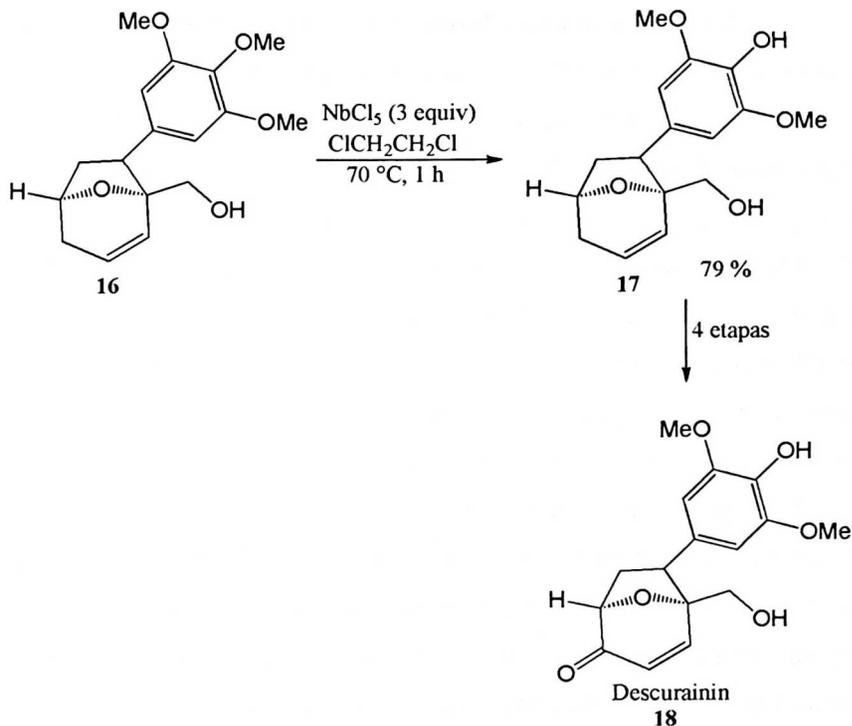
Esquema 15

O NbCl₅ também é usado para desproteção de grupos funcionais tais como éteres de metoxi metil (MOMS) de alquilo, alilo, propargilo e álcoois benzílicos; MOMS de fenóis e a clivagem de MOMS de ésteres (*esquema 16*).³⁶



Esquema 16

Hashimoto e colaboradores usaram o NbCl_5 em reações de desmetilação regioseletiva do composto **16**, sendo etapa chave para síntese do descurainin **18** (esquema 17).³⁷

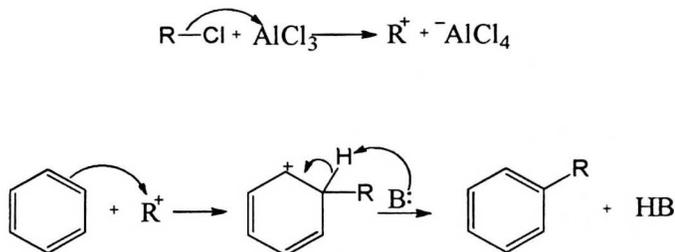


Esquema 17

O nióbio vem sendo usado em outros tipos de catalises no mundo todo e também novos catalisadores (complexos de nióbio) vêm sendo desenvolvidos por pesquisadores.²⁵

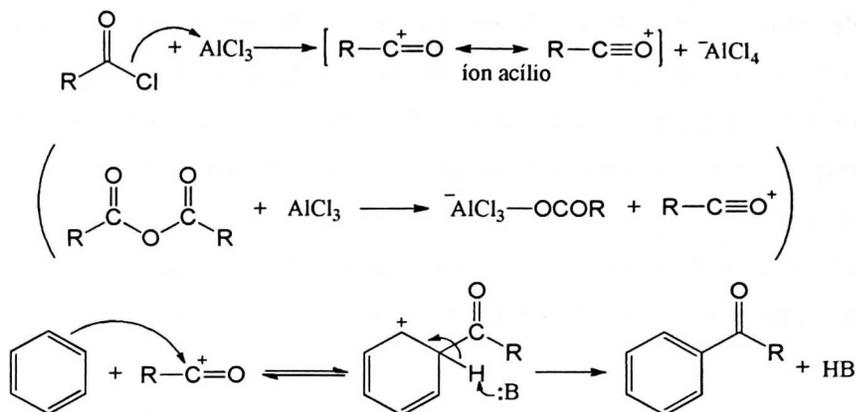
1.4 Reação de Friedel-Crafts³⁸ - As reações de acilação ou alquilação de Friedel-Crafts são um conjunto de reações de substituição nucleofílica descoberta no ano de 1877 pelo químico Francês Charles Friedel e pelo químico norte-americano James Mason Crafts.

A reação de alquilação de Friedel-Crafts é conhecida como uma reação de um haleto de alquila com aromáticos na presença de um ácido de Lewis forte que reage como catalisador ativando o eletrófilo que gera um carbocátion (*esquema 18*). Na reação de alquilação podem ser usados fluoretos de alquila, cloretos de alquila, brometos de alquila e iodetos de alquila, já haletos que podem formar carbocátions instáveis como haletos de vinila e haletos arila não podem ser usados. As reações de alquilação de Friedel-Crafts apesar de sua enorme importância histórica e de grande aplicação industrial, tem pequeno valor preparativo para trabalhos em laboratório. Isso porque o benzeno alquilsustituído é mais reativo que o próprio benzeno facilitando novas alquilações. Também devemos pensar no carbocátion formado, que pode sofrer rearranjo e por esse motivo a quantidade de produto rearranjado e não rearranjado vai depender da estabilidade do carbocátion (*esquema 18*).



Esquema 18

Na reação de acilação de Friedel-Crafts é utilizado um haleto de acilo ou anidrido ácido na presença de anéis aromáticos e um ácido de Lewis. Na reação do haleto de acila com ácido de Lewis temos a formação do íon acílio que é o eletrófilo necessário para que a reação de acilação de Friedel-Crafts ocorra. O íon acílio é extremamente estável, pois é estabilizado por ressonância (*esquema 19*).

**Esquema 19**

É possível um grande número de variações da reação de Friedel-Crafts. Podendo servir anidridos ácidos como agente de acilação no lugar de cloreto de acilo e o ácido carboxílico pode ser usado diretamente, em combinação com ácidos fortes. Um exemplo é a mistura de ácidos carboxílicos com ácido fosfórico no qual são formados anidridos mistos e presumidamente formados *in situ*, são agentes de acilação reativos. Da mesma forma, ácido carboxílico dissolvido em ácido trifluorometanossulfônico pode realizar uma acilação de Friedel-Crafts.³⁹

1.5 Reatividade dos Aromáticos³⁸ – A reatividade de um composto aromático esta diretamente relacionado ao substituinte ligado no anel aromático (hidrogênio é referência, qualquer grupo diferente do hidrogênio é considerado um substituinte). Como exemplo podemos citar o tolueno e o fenol que são mais reativos que o benzeno. Os grupos substituintes ligados a um anel aromático podem ser ativantes ou desativantes interferindo na substituição eletrofilica. Os substituintes então são divididos em dois grupos;

1. Ativante

Exemplos: -R, -OR, -NR₂, -Ar, -NHAc

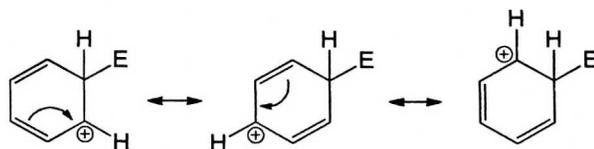
2. Desativante

Exemplos: -NO₂, -CN, -COOH, -CHO, NR₃⁺, -Hal

Os substituintes aumentam a reatividade em relação ao hidrogênio no caso dos ativantes e diminuem a reatividade em relação ao hidrogênio no caso dos desativantes.

Para entender como esses grupos substituintes promovem a ativação do anel aromático, vamos entender inicialmente como a reação ocorre.

A primeira etapa da substituição eletrofilica em aromáticos é a adição que produz um carbocátion, e é a etapa determinante da velocidade (a etapa mais lenta) e o efeito desses grupos é estabilizar ou desestabilizar o carbocátion formado pelo efeito indutivo ou mesomérico. A ressonância nos anéis aromáticos estabiliza o carbocátion por espalhamento da carga elétrica e quando examinamos as formas canônicas verificamos que a carga positiva esta preferencialmente localizada em determinados carbonos do anel (*esquema 20*).



Esquema 20

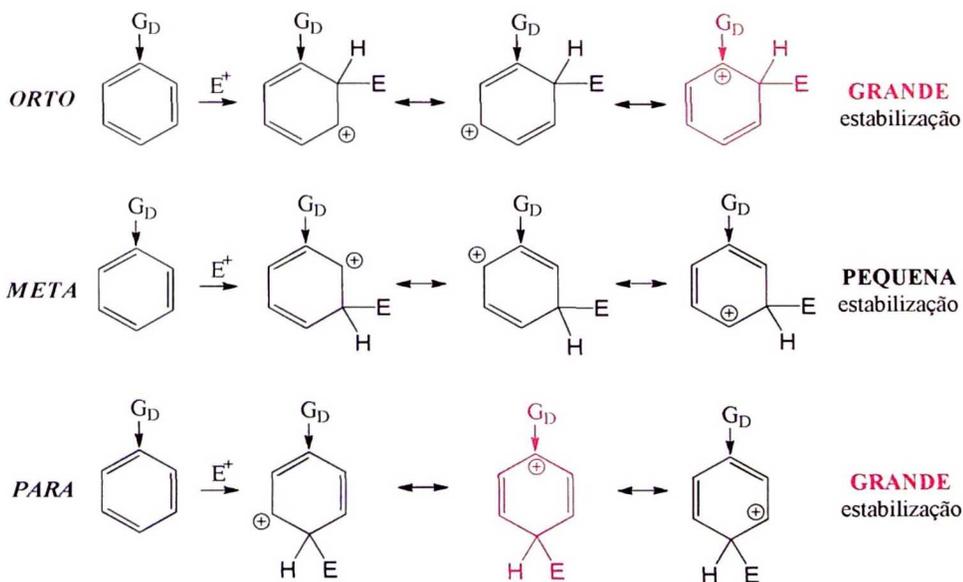
Analisando o *esquema 20* a carga positiva fica localizada principalmente em três dos carbonos do anel aromático que estão em

orto e *para* em relação ao eletrófilo. Portanto é de se esperar que grupos ativantes e desativantes produzam efeitos mais evidentes. O resultado disso é:

Grupos ativantes são geralmente ***orto-para* dirigentes**.

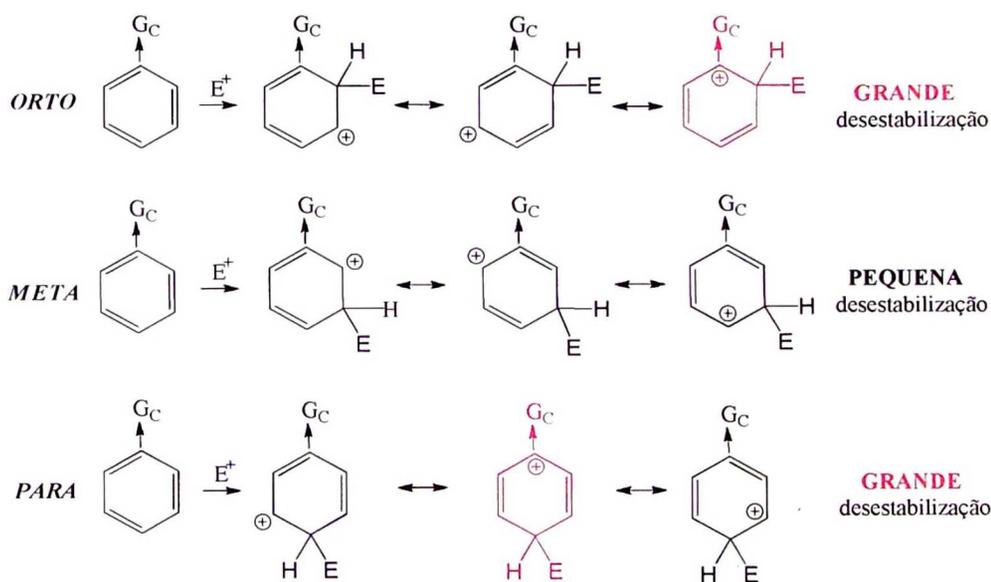
Grupos desativantes são geralmente ***meta* dirigentes**.

Grupos ativantes: são doadores de elétrons e por esse motivo são ativantes; seu efeito de ativação é maior quando eletrófilo entra nas posições *orto* ou *para*, porque como mostra o esquema 21 a carga positiva fica próxima ao grupo doador de elétrons estabilizando assim a carga positiva; então o grupo dirige a substituição preferencialmente para essas posições.



Esquema 21

Grupos desativantes: São grupos captadores de elétrons e sua desativação é maior quando o eletrófilo entra nas posições *orto* ou *para*, porque na posição *meta* a carga positiva fica longe do grupo captor e as duplas ligações (ricas em elétrons) ficam próximas, levando assim a uma maior estabilização (esquema 22).

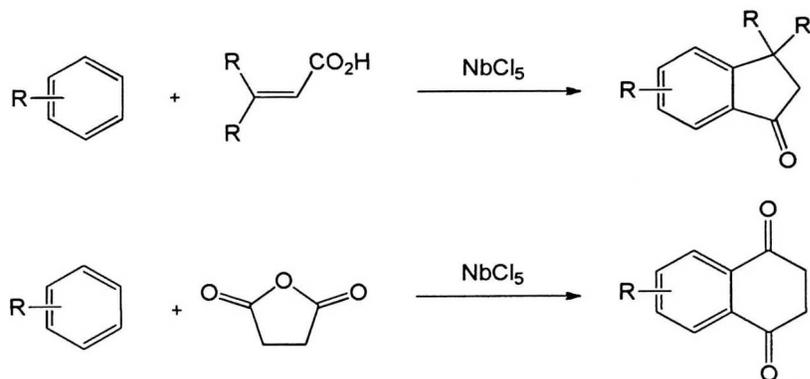


Esquema 22

2. Objetivo

2. Objetivo

O objetivo deste trabalho é investigar o uso de NbCl_5 como ácido de Lewis em reações de Friedel-Crafts inter e intramolecular fornecendo indanonas e quinonas como produto destas reações.



Esquema 23

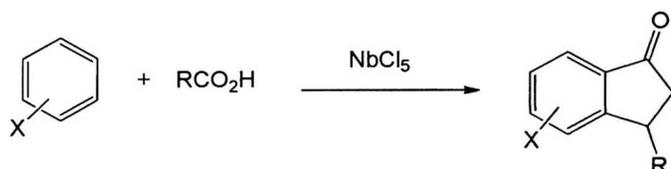
3. Planejamento Sintético.

3. Planejamento Sintético.

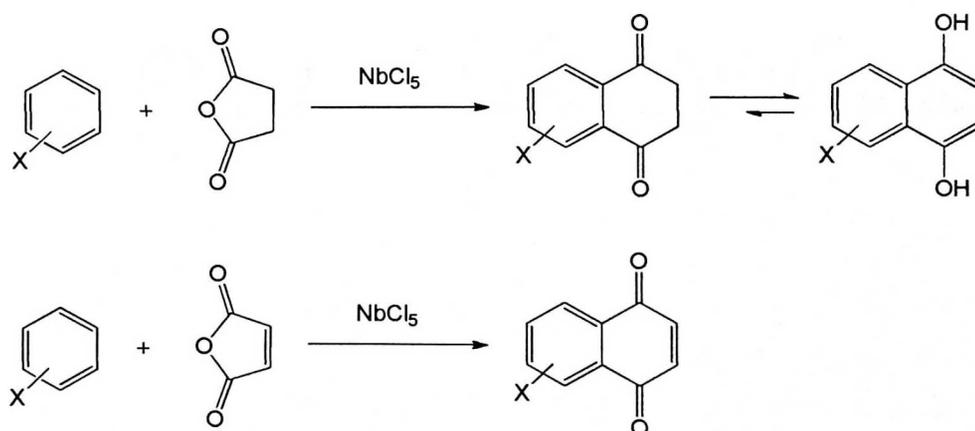
Realizaremos um estudo sobre o efeito da temperatura e concentração molar do NbCl_5 nestas reações; realizando experimentos a temperaturas variadas (Refluxo, 0° e 25°C) e em diferentes concentrações dos compostos de nióbio, comparando os rendimentos, produtos formados e tempo de reação com NbCl_5 nas reações orgânicas.

Já realizamos e publicamos anteriormente alguns estudos de acilação de Friedel-Crafts intramolecular.³¹ Agora estamos propondo a complementação, um estudo de reações de Friedel-Crafts intermoleculares, a partir de anéis aromáticos substituídos, utilizando vários agentes acilantes, como por exemplo:

- Ácidos carboxílicos



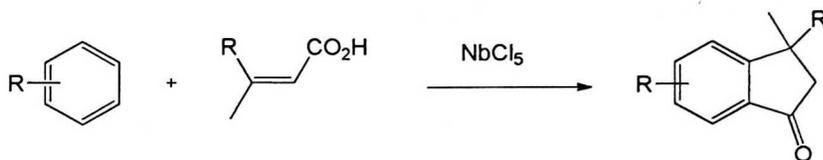
- Anidrido succínico, maleico e ftálico



4. Discussão dos Resultados

4. Discussão dos Resultados

Iniciamos nosso trabalho estudando as reações do tipo Friedel-Crafts intermolecular e intramolecular para obtenção de indanonas, como mostrado no *esquema 24*.



Esquema 24

Sendo o objetivo de nosso estudo o de comparar os resultados obtidos resolvemos inicialmente usar o *o*-xileno (**19**) e os ácidos carboxílicos: ácido acrílico (**20**) e ácido 3,3 dimetil acrílico (**21**) (*figura 4*).

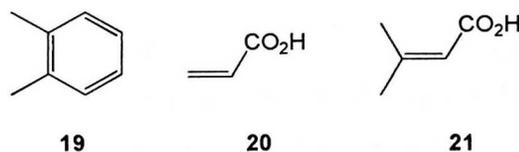
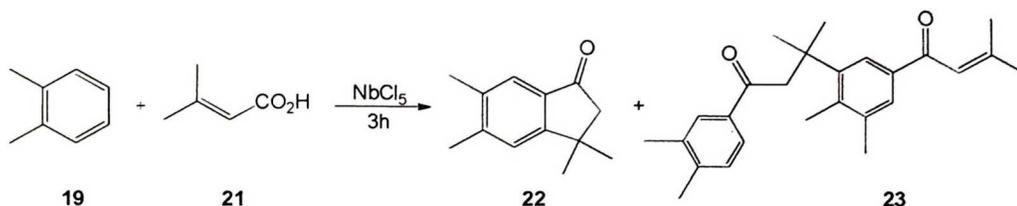


Figura 4: Materiais de partida

As reações foram realizadas sob atmosfera de Nitrogênio e com solvente anidro (diclorometano), à temperatura ambiente, refluxo e 0°C . Variamos as concentrações de NbCl_5 usando 2,0, 1,0 e 0,5 mmol. Para os ácidos 3,3 dimetil acrílico (**21**) ou acrílico (**20**) foram usados 1,0, 0,5 mmol e para os aromáticos usamos 1,0 mmol.

Realizamos então primeiramente as reações com *o*-xileno (**19**) utilizando o ácido (**21**) mantendo o tempo de três horas e usando 2 mmol de NbCl_5 (*esquema 25*). No balão reacional sob atmosfera de nitrogênio com uma solução de NbCl_5 (2 mmol) e o ácido 3,3 dimetil acrílico (**21**) (1 mmol) em 5 ml de dicloro metano anidro, adicionamos o *o*-xileno (**19**) (1 mmol). Observamos nas reações iniciais a formação do indano **22** e também a formação do dímero **23** (*esquema 25*).

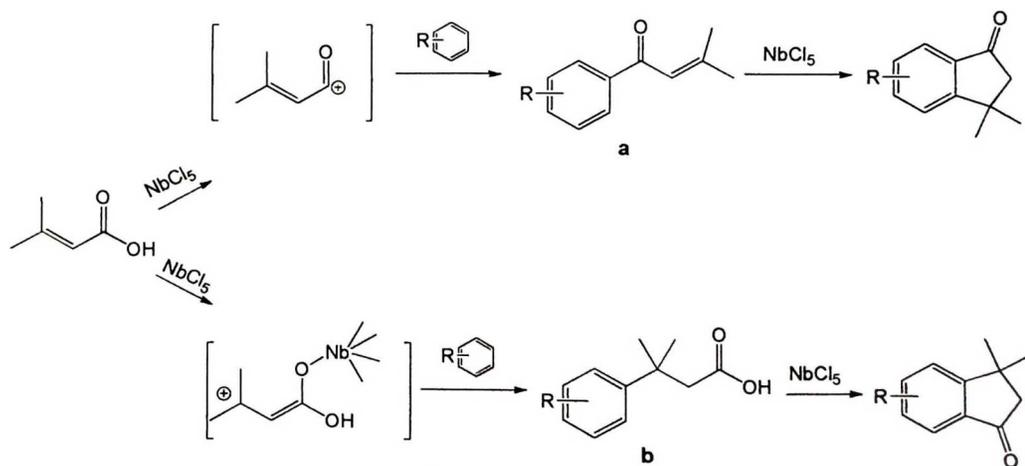
A melhor condição para síntese da indanona **22** foi a refluxo, onde obtivemos a formação da indanona **22** com 36% de rendimento e a formação do dímero **23** formado pela alquilação entre duas moléculas já aciladas, indicando o porquê dos baixos rendimentos.



NbCl_5	Temp.	Indanona 22	Produto 23
2 mmol	Refluxo	36 %	5 %
	25 °C	30 %	29 %
	0 °C	13 %	11 %

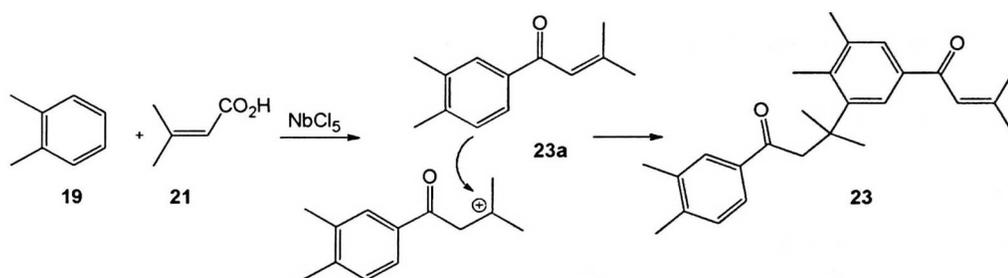
Esquema 25

Para a formação do indano **22** as reações de Friedel-Crafts catalisadas por NbCl_5 poderiam ocorrer de duas formas possíveis conforme mostrado no *esquema 26*. Inicialmente poderíamos ter uma acilação de Friedel-Crafts levando ao composto A para posteriormente termos uma alquilação para obtenção da indanona ou inicialmente uma alquilação para obtenção do composto b seguida de uma acilação para obtenção da indanona.



Esquema 26

O composto **23** provavelmente é formado pelas moléculas aciladas **23a**, para em seguida ocorrer uma alquilação entre essas moléculas, conforme mostrado no *esquema 27*. Isso explica os baixos rendimentos nas reações já que o alquilaromático se torna menos reativo quando o grupo acila é introduzido, pois o efeito retirador de elétrons pelo grupo carbonila desativa o anel aromático para a reação com eletrófilos.⁴⁰



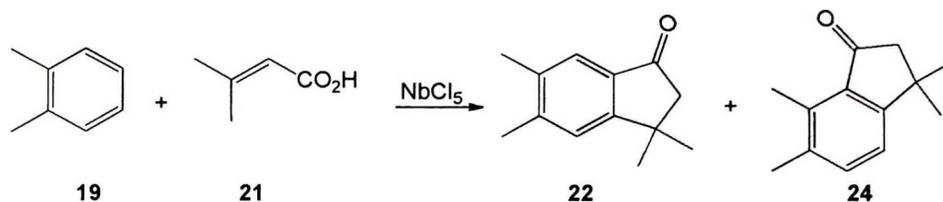
Esquema 27

Após propormos o mecanismo, observamos que a maneira em que a reação era feita favorecia a formação do composto **23**, não desejado. Pois anteriormente o *o*-xileno (**19**) era adicionado sem diluição com os outros reagentes, aumentando a concentração do composto **23a** (*esquema 27*) e facilitando assim a reação entre estas moléculas. Com objetivo de evitar a formação do composto **23**, o *o*-xileno (**19**) foi diluído em outro balão sob atmosfera de nitrogênio e depois adicionado lentamente no meio reacional, diminuindo assim a concentração do composto **23a**.

Nas reações do *esquema 25* usamos 1 mmol do ácido **21** e observamos que uma grande parte do ácido não reagia dificultando assim o processo de purificação e após vários testes a quantidade ideal de ácido para as reações foi de 0,5 mmol.

Após estas modificações obtivemos a formação das indanonas **22** e **24** (*tabela 1*).

Tabela 1. Reações usando *o*-xileno **19** e o ácido **21** feita em 5 ml de CH₂Cl₂.

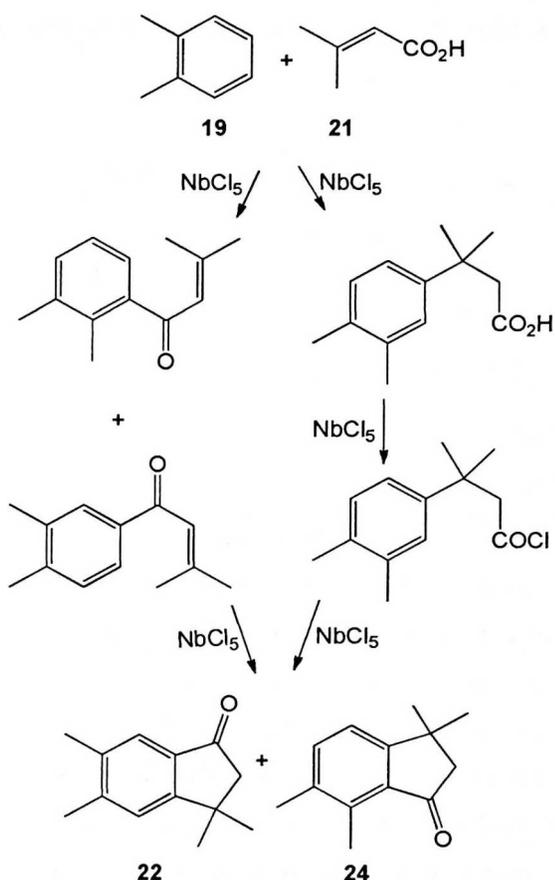


NbCl ₅ (mmol)	Tempo (min)	Temp.	Indanona 22	Indanona 24
2	50	Refluxo	38 %	36 %
	80	25°C	38 %	31 %
	120	0°C	37 %	27 %
1	50	Refluxo	37 %	35 %
	80	25°C	36 %	33 %
	120	0°C	35 %	26 %
0,5	50	Refluxo	2 %	3 %
	80	25°C	2 %	3 %
	120	0°C	7 %	6 %

Verificamos que as acilações inter e intramoleculares catalisadas com Pentacloroeto de Nióbio foram obtidas com bons rendimentos usando 2 mmol. Por esse motivo iniciamos novos testes com o aromático **19** e o ácido **21** diminuindo a quantidade de nióbio para 1 mmol e 0,5 mmol no meio reacional (*tabela 1*). A reação com 1mmol de NbCl₅ mostrou rendimentos semelhantes à reação com 2 mmol, os tempos reacionais foram os mesmos. Já as reações com 0,5 mmol não obtivemos o resultado desejado.

As modificações nos levaram a obter um aumento significativo no rendimento das reações passando de 36% (*esquema 25*) para 74% de rendimento somando as indanonas **22** e **24** (*tabela 1*).

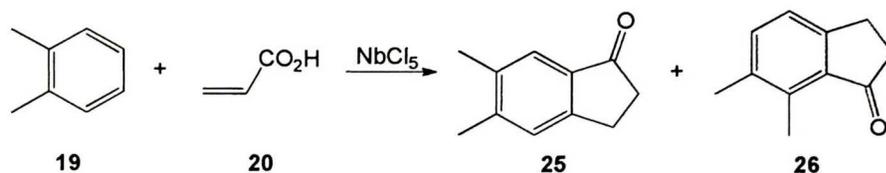
Para grupos *orto* e *para* dirigentes a posição *meta* é menos reativa, mas no caso do *o*-xileno (**19**) a posição *meta* é um pouco mais reativa facilitando a substituição eletrofílica, porque as posições *meta* sempre estão em *orto* ou *para* da outra metila, por esse motivo qualquer seqüência poderia resultar nos produtos obtidos (*esquema 28*).



Esquema 28

Após testes com o *o*-xileno (**19**) e o ácido (**21**), resolvemos realizar alguns testes com o ácido acrílico (**20**). Como podemos verificar no *esquema 29*, foram obtidos produtos semelhantes aos formados na reação com o ácido (**21**), provenientes da reação de Friedel-Crafts intermolecular seguida de outra intramolecular, formando assim as indanonas **25** e **26**. Nossa melhor condição para obtenção destas indanonas foi a refluxo onde obtivemos um rendimento de 56% somando as duas indanonas. As indanonas **25** e **26** foram obtidas com rendimentos moderados (*esquema 29*), porque como já citado por Olah e colaboradores¹⁰ o rendimento da indanona aumenta de acordo com a estabilidade do carbocátion formado no alceno, no caso das indanonas **25** e **26** para que ocorra a reação de alquilação precisamos ter a formação de um carbocátion primário, esta diferença de rendimento

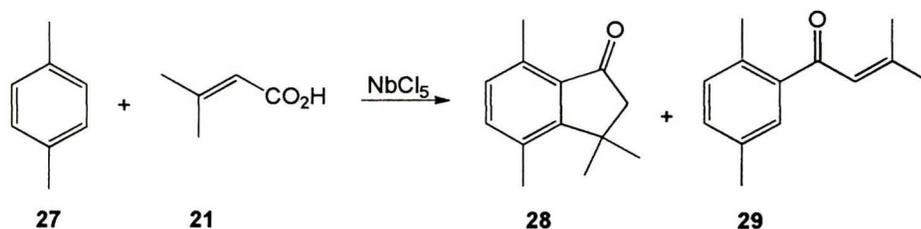
pode ser vista comparando os resultados da *tabela 1* com o *esquema 29*.



NbCl ₅	Temp.	Indanona 25	Indanona 26
2 mmol	Refluxo	36 %	20 %
	25 °C	32 %	16 %
	0 °C	30 %	5 %

Esquema 29

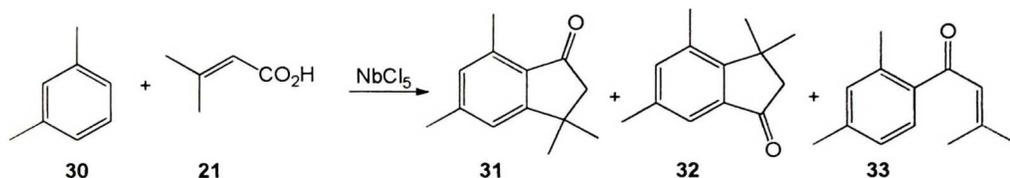
Dando continuidade aos nossos estudos reagimos o *p*-xileno (27) com o ácido 21 (*esquema 30*) sempre aplicando o aromático diluído e lentamente no meio reacional, observamos que a 0°C e 25°C o rendimento do composto desejado 28 foi bom, quando comparado a refluxo com 37%. A reação de ciclização neste caso é desfavorecida, após a acilação em orto de uma metila do *p*-xileno (27) a carbolina deixa a posição orto menos reativa, dificultando assim a ciclização para formação das indanona afetando o rendimento da reação (*esquema 30*).



NbCl ₅ (mmol)	Tempo (min)	Temp.	Indanona 28	Composto 29
2	180	Refluxo	37%	27%
		25°C	47%	16%
		0°C	45%	20%

Esquema 30

Na reação do *m*-xileno (**30**) com o ácido **21** (*esquema 31*), observamos a formação das indanonas **31** e **32** a 25°C, totalizando um rendimento de 62%, já a refluxo obtivemos a formação das indanonas **31** e **32** com o rendimento de 65%. A 0°C o rendimento foi de 31% com a formação da indanona **32**. Os resultados da *esquema 31* mostram o ótimo poder catalítico do NbCl₅, porque o *m*-xileno possui uma ótima posição para acilação que fica em *orto* e *para* das metilas, mas a reação intramolecular (formação da indanona) ocorre na posição *meta* referente as duas metilas, uma posição que é muito pouco reativa.

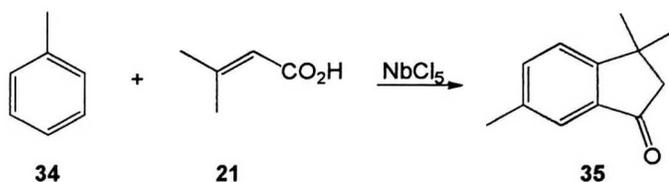


NbCl ₅	Temp.	Indanona 31	Indanona 32	Composto 33
2 mmol	Refluxo	60 %	5 %	0 %
	25 °C	28 %	34 %	0 %
	0 °C	0 %	31 %	34 %

Esquema 31

Dando prosseguimento aos testes reagimos o tolueno (**34**) com o ácido **21** e obtivemos a formação da indanona **35** com o melhor rendimento de 78% a 25°C, refluxo 70% e a 0°C 25% (*esquema 32*).

A formação da indanona **35** usando tolueno **34** mostrou a possibilidade de ocorrer inicialmente uma alquilação seguida de uma acilação (*esquema 26*), considerando que a reação de Friedel-Crafts inicialmente ocorreu na posição *para* do tolueno **34** que é mais reativa (*esquema 32*).



NbCl ₅ (mmol)	Tempo (min)	Temp.	Indanona 35
2	50	Refluxo	70%
	80	25°C	78%
	120	0°C	25%

Esquema 32

Durante o desenvolvimento do trabalho foram feitas análises bidimensionais para determinação da indanona **35** e com isso confirmar a alquilação em *para* a metila do tolueno **34**. Na análise bidimensional HMBC vemos claramente o acoplamento do hidrogênio 8 (único singlete entre 7 e 8 ppm) com a carbonila 1, indicando a estrutura da indanona **35** (figura 5).

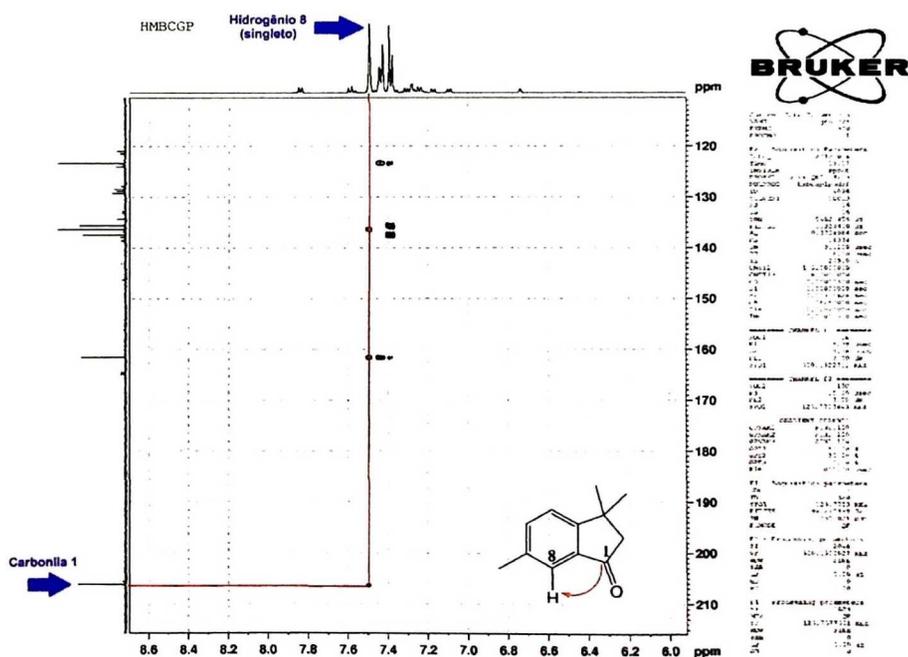


Figura 5

Para confirmar a estrutura da indanona **35** realizamos o experimento bidimensional NOE da amostra, observamos que as duas metilas 10 e 11 possuem o mesmo deslocamento de 1.40 ppm no espectro de ^1H (figura 6) e quando são irradiadas pelo experimento apresentam efeito Noe com hidrogênio 5 e 2 (figura 6). O efeito NOE apresentado no hidrogênio 5 confirma que a indanona **35** possui as duas metilas 10 e 11 voltadas para o lado dos hidrogênios 5 e 6, confirmando que inicialmente tivemos um alquilação em *para* ao tolueno **34** (figura 6).

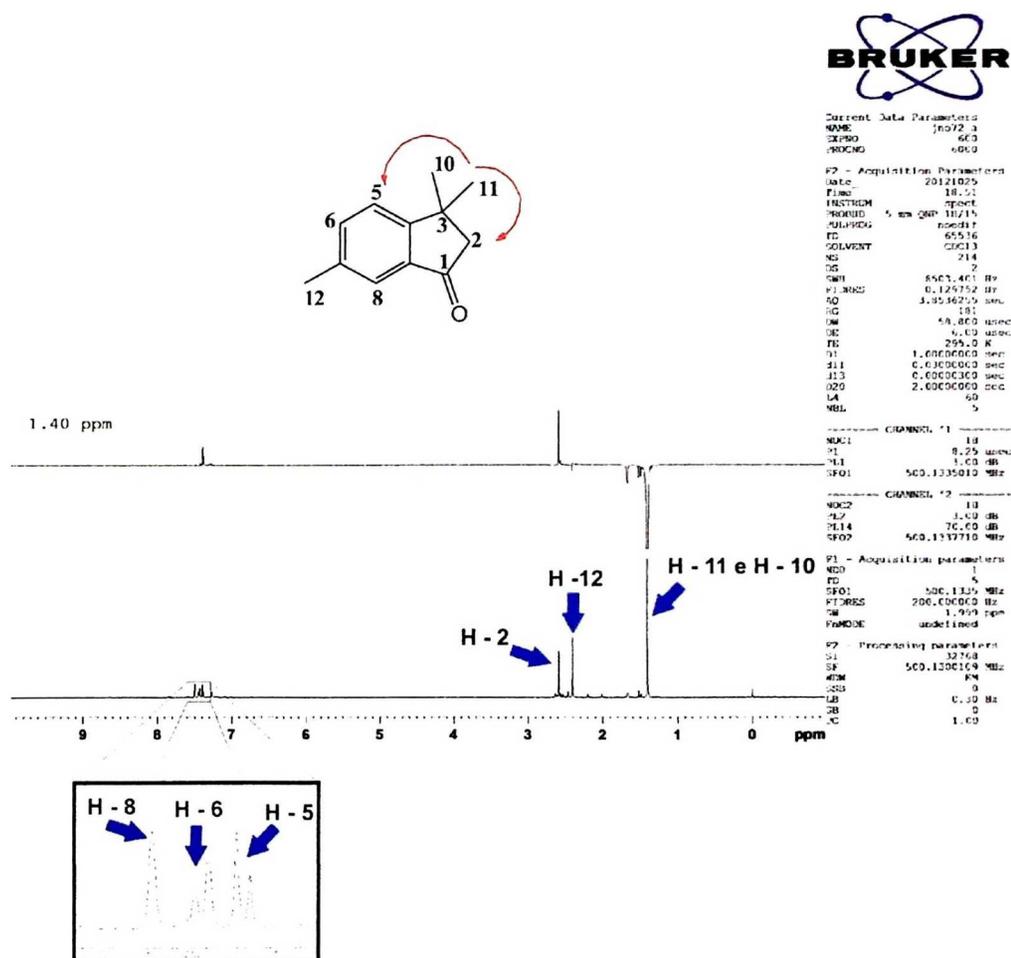
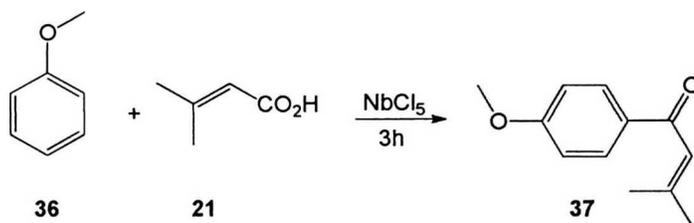


Figura 6

As reações com o aromático **36** resultaram na formação de apenas um composto **37** proveniente de uma reação de Friedel-Crafts intermolecular (*esquema 33*). Provavelmente pelo fato do grupo metóxi ser ativante nas posições *orto* e *para* e a carbonila cetônica ser *meta* dirigente a posição *meta* do anisol **36** é menos reativa evitando assim a ciclização para formação da indanona.

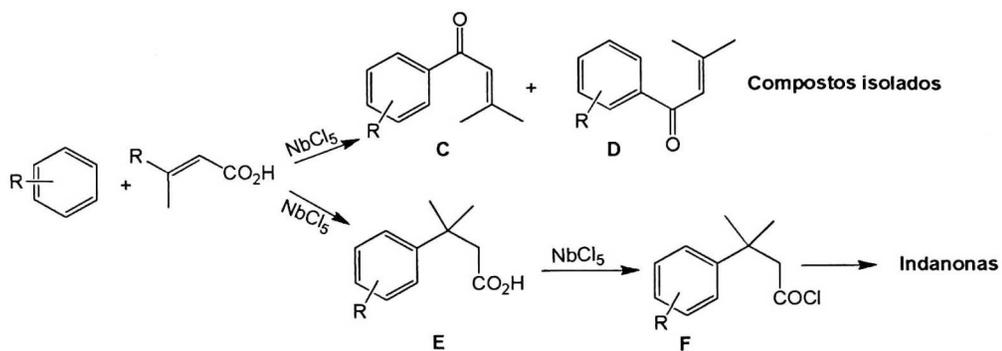


NbCl ₅ (mmol)	Tempo (min)	Temp.	Composto 37
2	180	Refluxo	72%
		25°C	90%
		0°C	73%

Esquema 33

As estruturas das indanonas foram determinadas por RMN de ¹H, ¹³C e outras análises bidimensionais como COSY, NOE, HMBC e HMQC.

Estudos feitos anteriormente pelo nosso grupo de pesquisa³¹ mostram que é possível que o NbCl₅ primeiramente atue transformando os ácidos em cloreto de acilo, para posteriormente agir como ácido de Lewis na acilação de Friedel-Crafts. Com isso provavelmente temos durante a reação a formação do cloreto de acilo **F** (*esquema 34*). Este estudo se completa com o nosso trabalho para explicar porque isolamos somente os compostos de acilação de Friedel-Crafts **C**, **D** e não isolamos o ácido **E**. Já que o cloreto de acilo é muito reativo e provavelmente todo cloreto de acilo formado reage para formação das indanonas (*esquema 34*).



Esquema 34

5. Quinonas

Como nosso trabalho também tem o objetivo de sintetizar estruturas do tipo quinona, devido às interessantes propriedades farmacológicas incluindo, tripanocida, antitumoral, bactericida, antiviral dentre outras (figura 7).⁴¹ Vamos usar o NbCl_5 como catalisador em reações de Friedel-Crafts inter e intramolecular para obtenção das indanonas em uma única etapa.

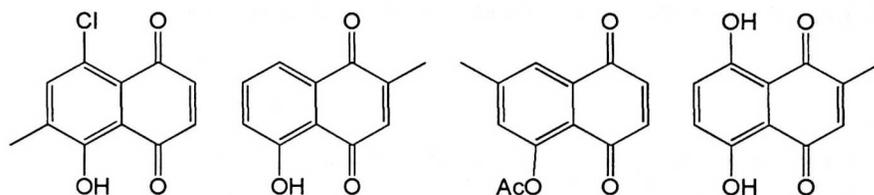
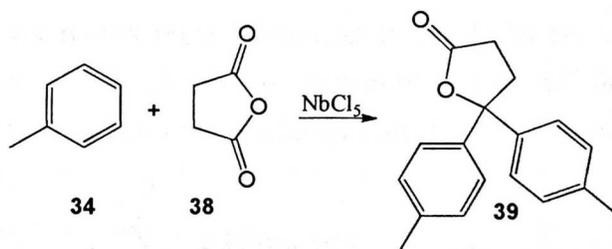


Figura 7 - Quinonas

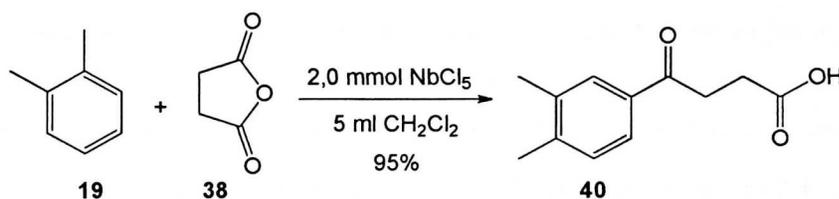
Iniciamos a preparação das estruturas do tipo quinona mostrada na figura 7, o nosso objetivo foi preparar essas estruturas em uma única etapa (esquema 23). Começamos usando o tolueno **34** e o anidrido succínico **38** e não obtivemos a formação da quinona, mas obtivemos a formação da lactona **39** após 24 de reação (esquema 35). A formação desta lactona **39** é de grande interesse, pois estas estruturas são de grande importância na área farmacêutica, agroquímica, componentes de aroma, produção de materiais e polímeros.⁴²



Esquema 35

A lactona **39** possivelmente foi formada pela abertura do anidrido **38** onde tivemos uma acilção de Friedel-Crafts intermolecular tendo seu intermediário com a carbonila cetônica ativada, facilitando assim a adição de outra molécula de tolueno **34** seguida de uma ciclização (esquema 38).

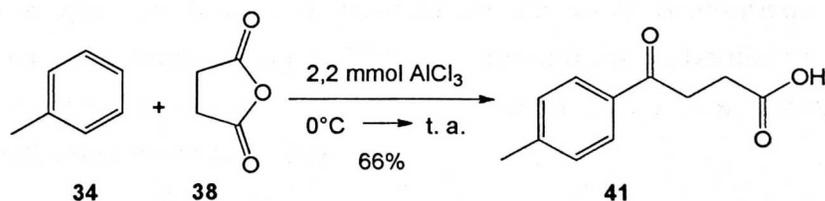
Com objetivo de não formar a lactona **39** decidimos usar o *o*-xileno **19** que possui dois grupos ativantes o que facilitaria a reação de Friedel-Crafts inter e intramolecular, e mudamos o procedimento da reação diluindo o *o*-xileno **19** em outro balão sob atmosfera N_2 , adicionando diluído no meio reacional já contendo 2 mmol de $NbCl_5$ e 2 mmol de anidrido succínico **38**. Após estas mudanças obtivemos a formação do ácido **40** com 95% após 12 horas de reação (*esquema 36*). Este também foi um bom resultado porque não foi encontrado na literatura reações de acilação de Friedel-Crafts catalisadas com $NbCl_5$ com bons rendimentos.



Esquema 36

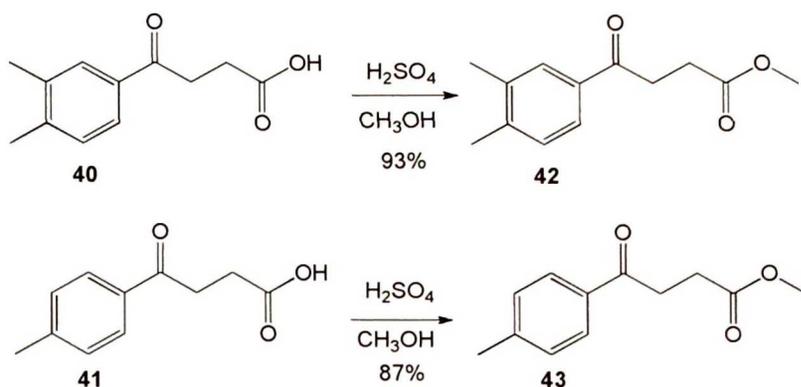
A partir dos resultados obtidos, provavelmente a reação do *esquema 35* não ocorreu devido à função cetona, que desativa o anel aromático na posição *orto*, onde ocorreria a reação de ciclização para obtenção da quinona.

Com objetivo de realizar a reação intramolecular para promover a ciclização e obtenção da quinona, sintetizamos o ácido **41** com objetivo de realizar alguns testes para encontrar a condição reacional ideal e com isso promover a ciclização intramolecular. O ácido **41** foi preparado com $AlCl_3$ como já descrito na literatura (*esquema 37*).⁴³



Esquema 37

Os ácidos também foram submetidos a reações de esterificação para novos testes de ciclização (*esquema 38*).⁴³



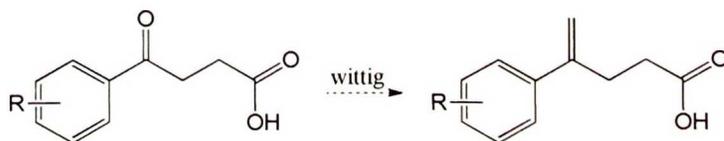
Esquema 38

Após a obtenção dos ácidos e ésteres eles foram submetidos a vários testes com NbCl_5 variando tempo reacional e temperatura, mas em nenhum dos testes obtivemos a formação das quinonas (*tabela 2*).

Tabela 2 – Reação usando 2 mmol de NbCl_5 com o tempo de 24 horas.

Material de Partida	Condições (Temp, solvente)	Produto
40	25°C, CH_2Cl_2	
41	25°C, CH_2Cl_2	
42	25°C, CH_2Cl_2	Material de Partida
43	25°C, CH_2Cl_2	
42	Refluxo, CH_2Cl_2	

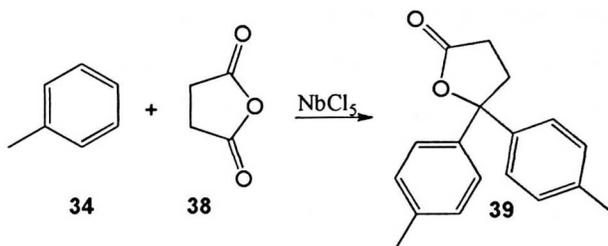
Os resultados da *tabela 2* comprovam que a reação de ciclização não ocorreu provavelmente devido a função cetona presente nos compostos que diminuem a reatividade do anel aromático. Uma alternativa seria uma reação de Wittig reduzindo a carbonila cetônica para posteriores testes de ciclização (*esquema 39*). Estes testes não foram realizados neste trabalho.



Esquema 39

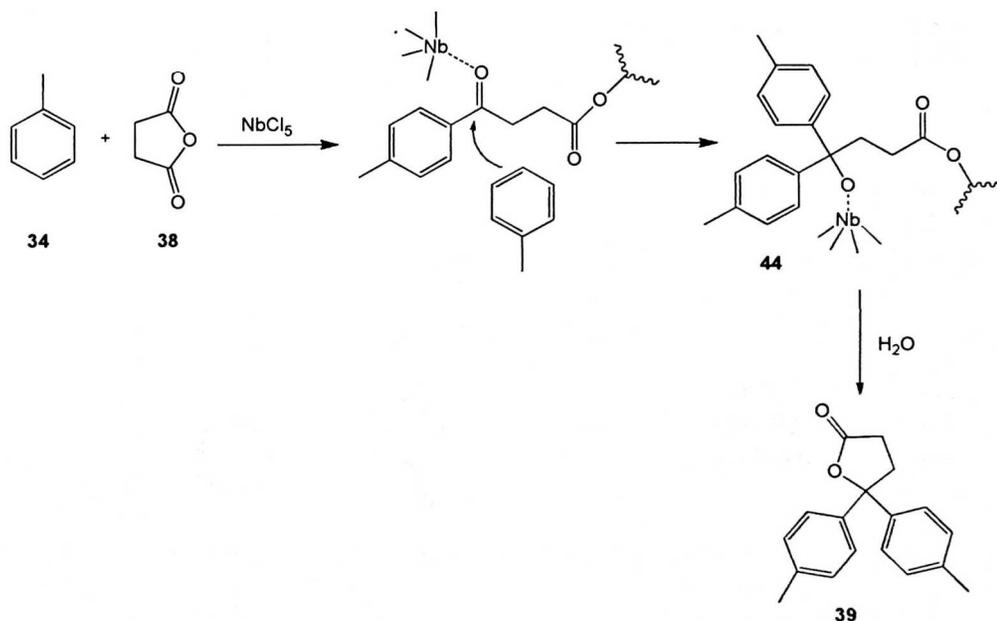
6. Lactonas

Durante o trabalho objetivando a síntese de quinonas obtivemos a lactona **39** (esquema 40).



Esquema 40

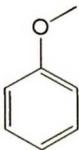
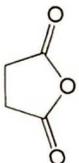
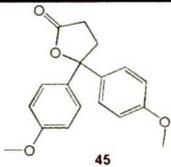
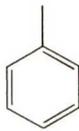
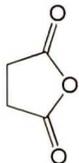
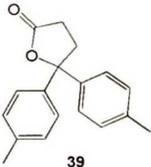
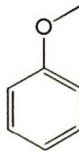
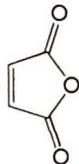
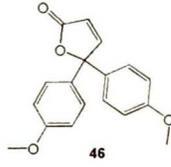
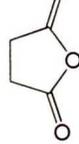
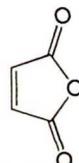
A lactona **39** possivelmente foi formada pela abertura do anidrido **38** onde tivemos uma acilação de Friedel-Crafts intermolecular tendo seu intermediário com a carbonila cetônica ativada (esquema 39), facilitando assim a adição de outra molécula de tolueno nesta carbonila, formando o intermediário **44**, que sofre a ciclização para formação da lactona **39** (esquema 41).



Esquema 41

As lactonas possuem um grande interesse na área farmacêutica, agroquímica, produção de materiais e polímeros dentre outras.⁴³ Por esse motivo iniciamos novos estudos usando 2 mmol de NbCl_5 como catalisador nessas reações orgânicas (tabela 3). Em todas as reações (tabela 3) são usados 2 mmol do aromático para 1 mmol do anidrido, 5 ml de CH_2Cl_2 variando a temperatura e o tempo reacional é de 24 horas.

Tabela 3. Reação de aromáticos com anidrido succínico e anidrido maleico.

Reação	Aromático	Anidrido	Produto	Tempo	Rendimento
1			 45	25°C	97%
2			 39	0°C 25°C Reflux	10% 15% 18%
3			 46	0°C 25°C Refluxo	10 % 11 % 16 %
4			---	0 °C 25 °C Refluxo	--- --- ---
5			---	0°C 25°C Refluxo	--- --- ---

Inicialmente obtivemos um ótimo resultado na reação 1 da tabela 3, onde o grupo metóxi do anisol ativa a posição *para* facilitando a reação para obtenção da lactona **44** com ótimo rendimento de 97%. Posteriormente realizamos alguns testes com o tolueno como mostrado na tabela 3 reação 2 e os resultados foram baixos com o melhor rendimento de 18 % em refluxo. As reações 4 e 5 da tabela 3 não observamos a formação das estruturas do tipo lactona.

Os resultados obtidos neste trabalho mostram que quando diminuimos a reatividade do aromático se torna mais difícil a síntese das lactonas.

7. Introdução - Síntese de Furanoelíngolidos

7. Síntese de Furanoeliangólidos

O projeto tinha como objetivo a síntese do Furaoeliangólido que são lactonas sesquiterpênicas, isoladas principalmente da família *Compositae* e apresentam propriedades citotóxica, antitumoral, bactericida, fungicida entre outras.^{44,45,46} Elas podem ser classificadas, segundo o seu esqueleto carbocíclico, em quatro grupos principais: **germacranólido** (com um anel de 10 membros), eudesmanólido, guaianólido e pseudoguaianólido (*Figura 8*).

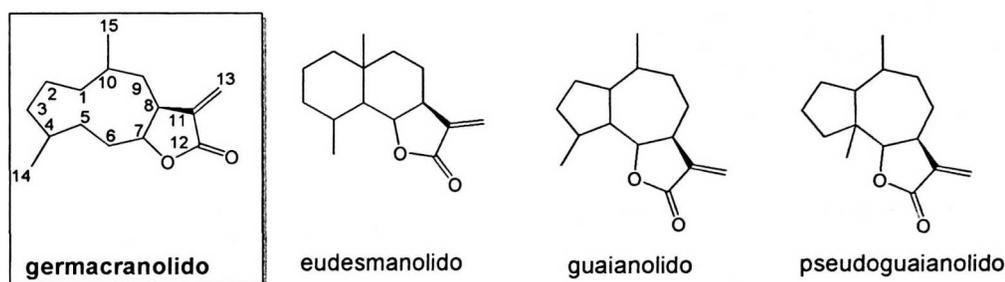


Fig.8. Principais classes de lactonas sesquiterpênicas

Os germacranólidos são classificados em quatro subgrupos com base na configuração das duplas ligações do ciclodecaedeno: germacrolido com um esqueleto *trans-trans* ciclodecaedeno; melampolido 1(10)-*cis*,4-*trans*; **heliangólido** 1(10)-*trans*,4-*cis* e *cis,cis*-germacranólido (*Figura 9*).^{46,47,48}

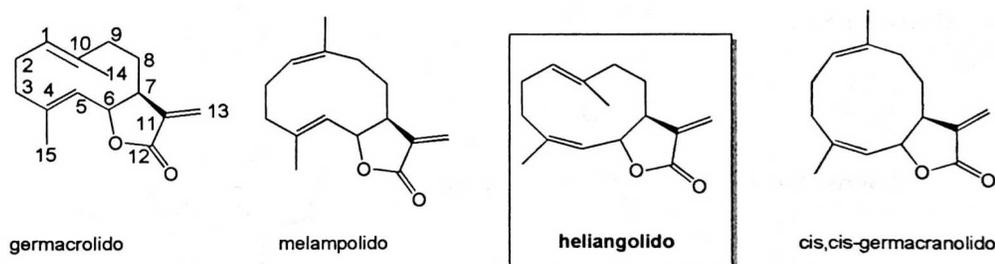


Fig.9. Subgrupos dos germacranólidos

Heliangólidos que possuem um átomo de oxigênio ligando C-3 e C-10 são denominados furanoeliangólidos, como por exemplo, o goiazensólido (**47**) (*Figura 10*). Este produto natural é isolado de

Eremanthus goyazensis e de outras plantas e possui propriedades esquistossomícida e citotóxica.^{49,50}

Outro exemplo de furanoeliangólido é o Eremantolido A (**50**) (figura 10) que têm sido intensamente estudadas por diversos grupos de pesquisas,^{51,52} principalmente devido à sua potente atividade antitumoral.

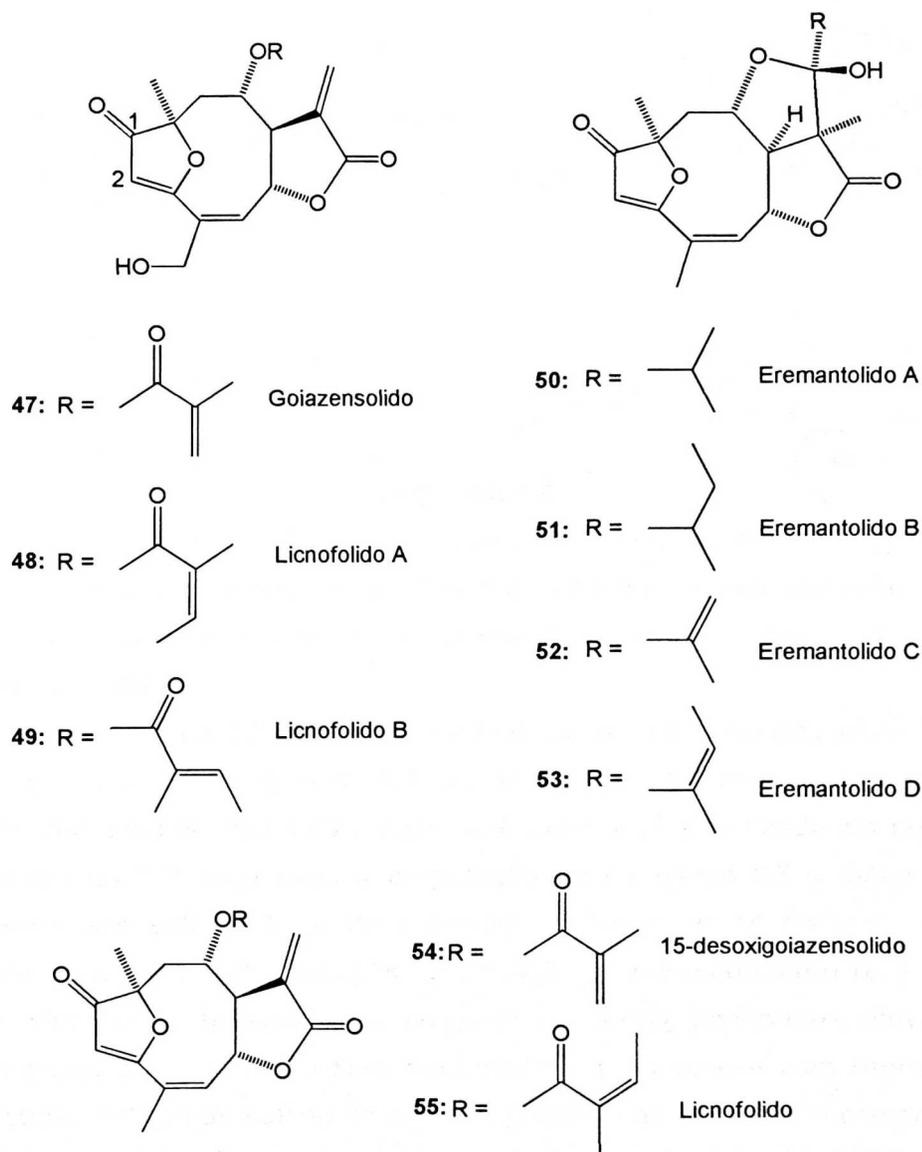
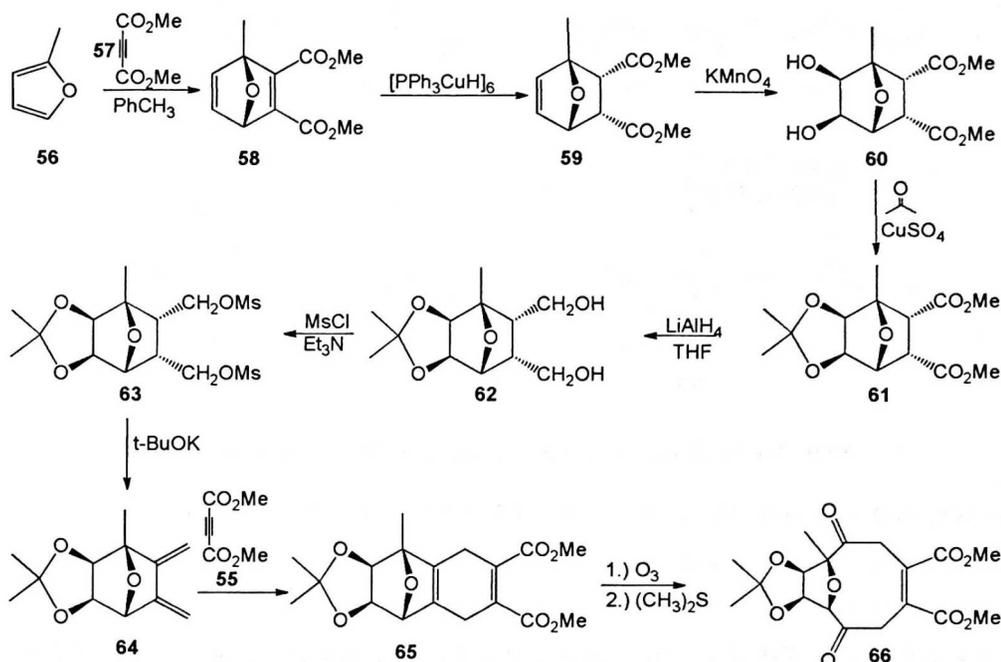


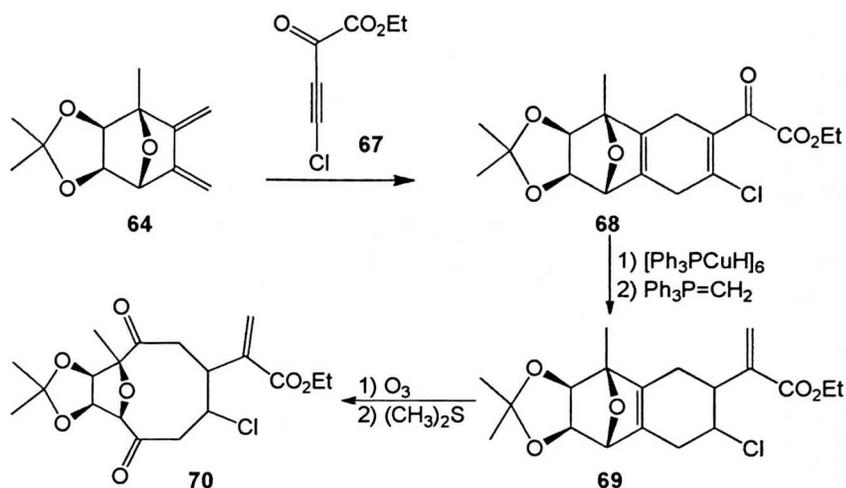
Figura 10

Durante o desenvolvimento do projeto do mestrado sintetizamos o núcleo estrutural **66** (esquema 42).



Realizando estudos para propor a síntese do Furanoeliangólido, constatamos a escassez de métodos, reações e discussões com relação à formação da lactona partindo de intermediários com funções similares à do diéster **57**.

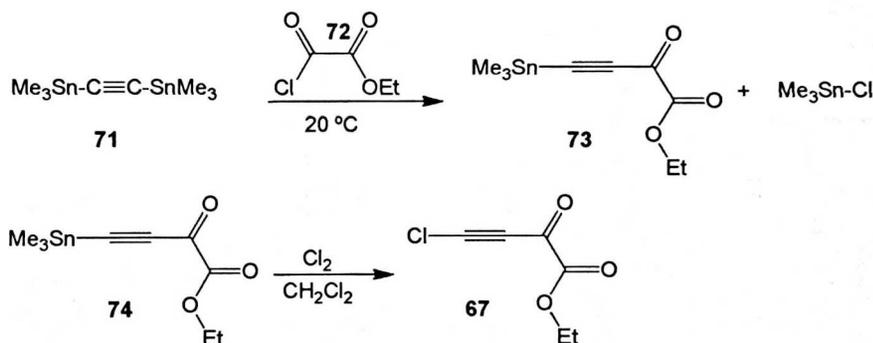
Por esse motivo propomos a modificação do acetilenodicarboxilato de dimetila **57** (esquema 42) na última Diels-Alder da proposta sintética, pelo acetileno **67** (esquema 43) que será sintetizado em nosso laboratório.^{53,54} Logo após a preparação do composto **67** o dieno **64** poderá ser submetido a uma reação de Diels-Alder podendo nos fornecer o aduto **68**, que após uma reação de redução com o reagente de Stryker⁵⁵ e utilização do reagente de Wittig poderemos obter o composto **69**, que então será submetido a uma reação com ozônio e posterior adição de sulfeto de dimetila podendo nos fornecer o composto **70**, o que facilitaria a posterior síntese da lactona (esquema 43).



Esquema 43- Modificação na última Diels-Alder

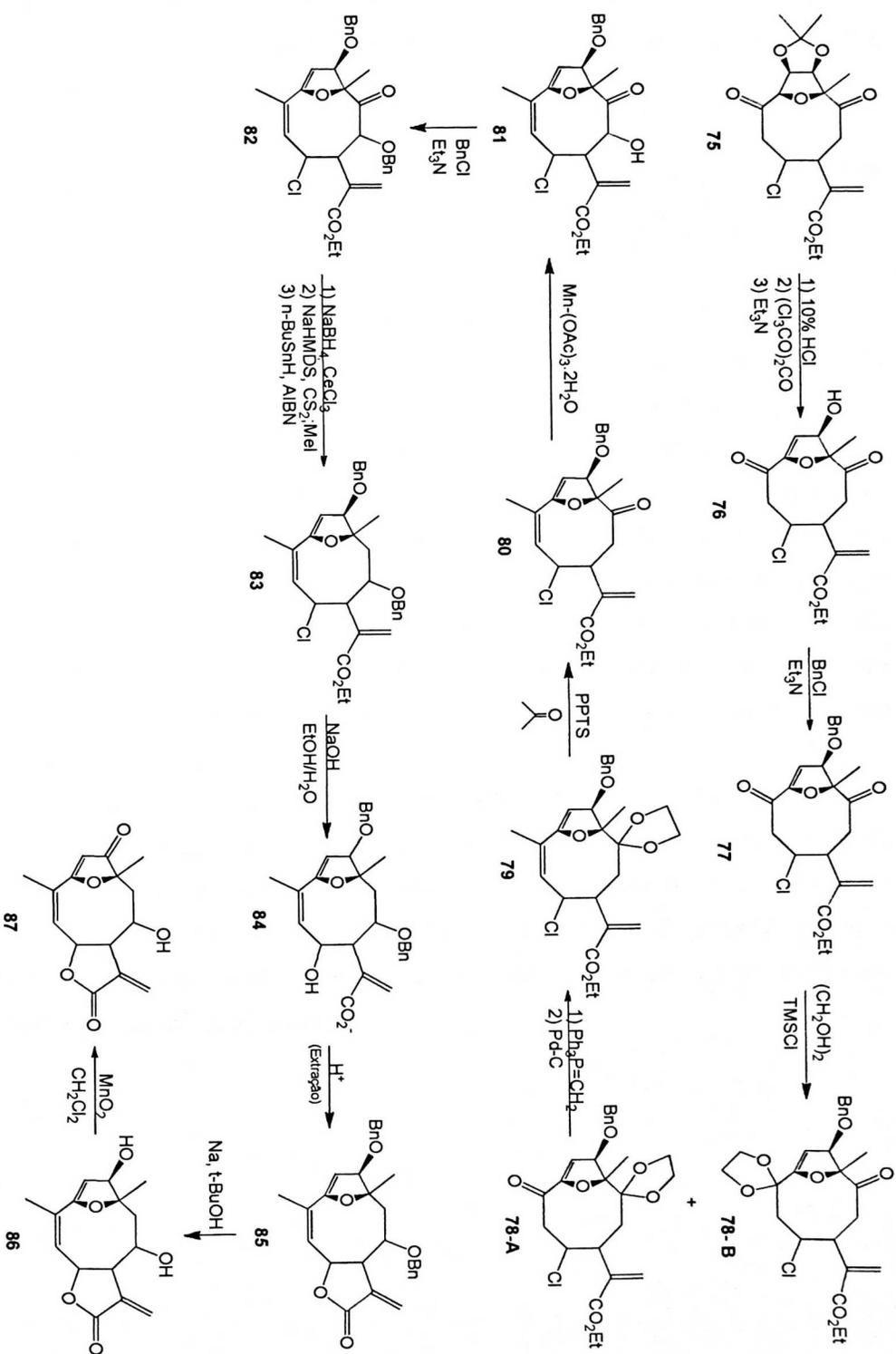
A preparação do acetileno **67** será iniciada com o composto comercial bis- (trimetilestanil)-acetileno **71** que na presença de **72** em temperatura ambiente resultará no composto **73**. O intermediário **74** será halogenado para formação do composto clorado **67** (esquema 44).

53,54

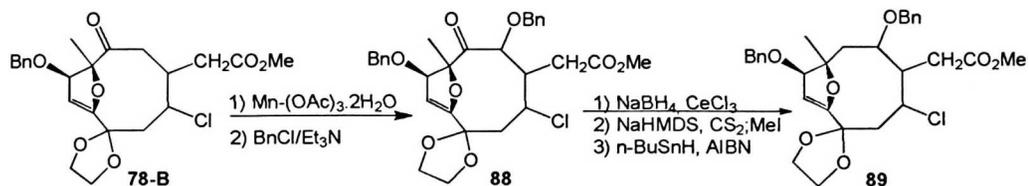


Esquema 44- Preparação do composto 67

Em seguida, como mostrado no *esquema 43*, seria realizada a desproteção do cetal **75**⁵⁶ possibilitando assim a formação do composto **76**, que poderá ser protegido com cloreto de benzilo formando **77**, evitando assim possíveis interferências no decorrer da rota sintética. Como o possível composto **77** possui duas cetonas poderá ser realizada uma proteção seletiva com glicol resultando nos compostos **78-A** e **78-B** com as cetonas devidamente protegidas (*esquema 45*).^{57,58}



Como poderemos obter a proteção nas cetonas de forma desigual fornecendo os dois compostos **78-A** e **78-B**, propomos uma rota paralela para o uso do composto **78-B**, possibilitando assim um maior aproveitamento no projeto (*esquema 46*).



Esquema 46

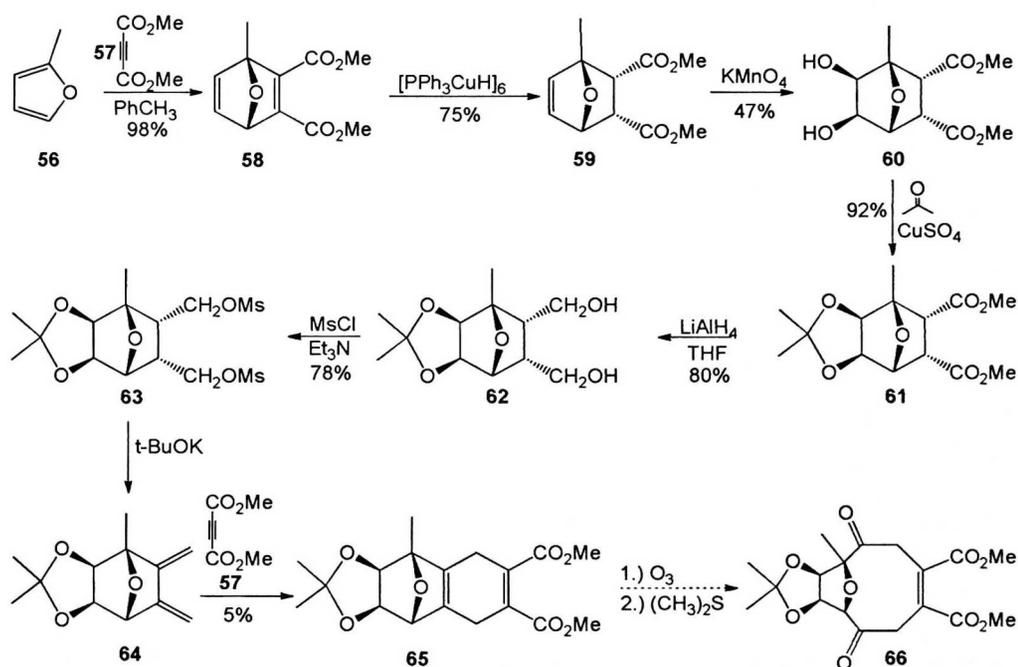
Dando continuidade a proposta sintética, a cetona desprotegida do composto **78-A** poderá então ser transformada em olefina, para isso usaremos o reagente de Wittig, que na próxima etapa poderemos submeter o composto intermediário a uma reação com Pd-C em etanol possibilitando assim a origem do composto **79** (*esquema 45*).⁵⁹ No composto **79** poderemos realizar a desproteção da cetona para a obtenção do composto **80**, que propomos uma adição em α a carbonila para obtenção do álcool **81**,^{60,61} que poderá ser então protegido possibilitando assim a redução da cetona para formação do composto **83** (*esquema 45*).^{62,63}

Observando que para a posterior obtenção da lactona **85** propomos a conversão do intermediário **83** com hidróxido de sódio em etanol no álcool **84**⁶⁴ possibilitando a formação da lactona **85**⁶⁵, que poderá ser desprotegida com sódio em terc-butanol possibilitando a formação do composto **86** e com isso a oxidação seletiva para formação do composto **87** (*esquema 45*).

7.2. Discussão dos Resultados Síntese de Furanoelíngulos

7.2. Discussão dos Resultados

Para a síntese total do Furanoelíngolido (*esquema 45*) demos início a síntese do núcleo estrutural **66** (*esquema 47*) iniciando com uma reação de Diels-Alder para obtenção do composto **58** com 75 % (*esquema 47*).^{66,67} Reduzimos a dupla conjugada do composto **58** com reagente de Stryker levando a formação do composto **59**.⁵⁵ Sintetizamos o diol **60** com 47 % de rendimento usando KMnO_4 e para evitar posteriores interferências protegemos o diol **60** com acetona e sulfato de cobre anidro para obtenção do cetal **61**⁶⁸ com 92% (*esquema 47*).



Esquema 47

O cetal **61** foi submetido a uma redução com LiAlH_4 em THF para obtenção do composto **62** com 80%.⁶⁹ A reação do diol **62** com cloreto de mesila e trietil amina forneceu o composto mesilado **63** com 78 % de rendimento, que após a eliminação do grupo mesila com t-BuOK forneceu o dieno **64** que já foi levado a uma nova reação de Diels-Alder para obtenção do composto **65** com o baixo rendimento bruto de 5%.

Primeiramente o alto custo do reagente **71** para síntese do novo dienófilo **67** (*esquema 44*) e algumas reações da rota sintética para

obtenção dos compostos **60** e **65** possuem um baixo rendimento (*esquema 47*), o que dificultava a síntese de uma grande quantidade do núcleo estrutural **66** dificultando a síntese do *esquema 47*, já que seria necessário o contínuo retorno ao início da síntese (*esquema 47*). Durante o desenvolvimento do projeto a reforma do nosso laboratório prejudicaria o desenvolvimento do trabalho, já que o término do projeto envolvia uma quantidade razoável de reações. Os argumentos apresentados nos levaram a proposta de um novo projeto.

8. Conclusão Geral

8. Conclusão Geral

Durante o desenvolvimento do trabalho de síntese de Furanoeliangolidos encontramos várias dificuldades que prejudicariam o desenvolvimento do trabalho. Primeiramente o alto custo do reagente **71** para síntese do novo dienófilo **67** (*esquema 44, página 46*). Algumas reações da rota sintética para síntese do núcleo estrutural **66** possuíam baixo rendimento (*esquema 47, página 49*), o que dificultava a síntese de uma grande quantidade do núcleo estrutural **66** dificultando a síntese do *esquema 45* (*página 47*), já que seria necessário o contínuo retorno ao início da síntese do *esquema 47*. Durante o desenvolvimento do projeto a reforma do nosso laboratório prejudicaria o desenvolvimento do trabalho, já que o término do projeto envolvia uma quantidade razoável de reações. Os argumentos apresentados nos levaram a proposta de um novo projeto.

Com os argumentos apresentados iniciamos um novo trabalho, que era o uso do NbCl_5 como catalisador em reações de Friedel-Crafts, para síntese das indanonas e os resultados foram bem promissores após uma série de testes com objetivo de encontrar as condições ideais. Os rendimentos obtidos nessas reações foram bons considerando que usamos somente o ácido 3,3 dimetil acrílico (**21**) e poderíamos usar outro ácido que deixasse mais estável o carbocation formado na reação. Mesmo usando o ácido acrílico (**20**) que durante a reação forma um carbocátion primário obtivemos o rendimento de 50% mostrando o ótimo pode catalítico do NbCl_5 . O tempo reacional foi baixo variando de 50 minutos a 2 horas e na literatura são encontrados tempos superiores a 24 horas.

No trabalho nosso segundo objetivo era síntese das quinonas e o objetivo de sintetizar essas estruturas em uma única etapa não foi bem sucedido, mas esse trabalho nos forneceu bons resultados onde obtivemos a formação de lactonas em uma única etapa, o que possibilitou a abertura de uma nova linha de pesquisa.

A síntese de lactonas inicialmente mostrou ser uma linha de pesquisa promissora quando sintetizamos a lactona **44** com 97 % de rendimento usando o anisol **36**, mas conforme reagimos com os aromáticos com uma menor reatividade (Tolueno, Benzeno) observamos que os rendimentos caíram. Este trabalho se mostra promissor já que ainda é necessário mais testes.

9. Parte Experimental

9. Parte Experimental

9.1. Introdução

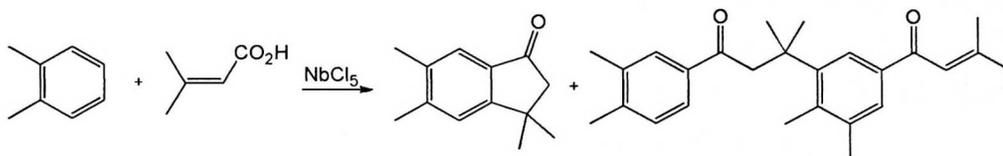
- Todas as substâncias dotadas de assimetria foram sintetizadas na forma racêmica.
- Nesta seção, os compostos foram nomeados conforme recomendações oficiais da *International Union of Pure and Applied Chemistry* (IUPAC) para nomenclatura de compostos orgânicos.
- Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN ^1H , 300 ou 500 MHz) foram obtidos em um espectrômetro Bruker DRX-300 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, d = dubleto, t = tripleto, dd = duplo dubleto, ddd = duplo duplo dubleto, m = multipletto), a constante de acoplamento (J) em Hertz (Hz) e o número de hidrogênios foi deduzido da integral relativa.
- Os espectros de ressonância magnética nuclear de carbono-13 (RMN ^{13}C , 100 ou 125 MHz) foram obtidos em um espectrômetro Bruker DRX-300 ou Bruker DRX-500 e foram traçados de acordo com a conveniência, utilizando-se as seguintes técnicas:
 - $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ - *Carbono Totalmente Desacoplado de Hidrogênio*;
 - DEPT-135-*Distortionless Enhancement by Polarization transfer*.

- 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 Kugelrohrfen 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.^{xxx}

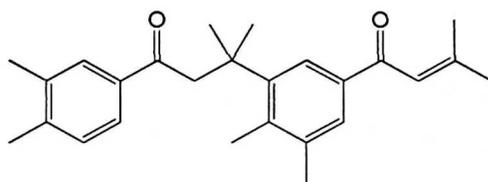
9.2. Procedimento Experimental

Procedimento

9.2.1. Procedimento geral para a preparação 1- Indanonas.

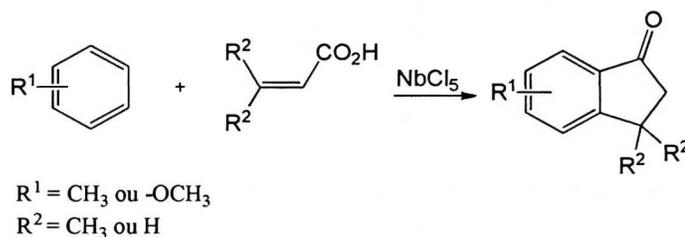


Procedimento: A uma solução de NbCl₅ (2,0 mmol) em diclorometano anidro (3,0 mL) foi adicionada uma solução do ácido carboxílico (1,0 mmol) em diclorometano anidro (1,0 mL). Em seguida foi adicionado 1,0 mmol do alquilaromático. Variamos as condições reacionais refluxo, 25°C e 0°C e o tempo reacional em 50, 80 ou 120 minutos, após foi adicionado água destilada (15,0 mL) à mistura e deixou-se agitando por mais 30 minutos. A solução resultante foi extraída com duas porções de diclorometano (10,0 mL), sendo que a fase orgânica foi lavada com duas porções de água destilada (5,0 mL) e duas de solução saturada de cloreto de sódio (5,0 mL). Em seguida secou-se com sulfato de magnésio e o solvente foi removido à pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica gel, utilizando-se como eluente hexano/acetato de etila.

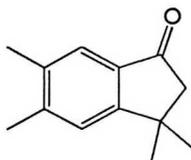
-Composto 23

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz), δ (ppm): 1,29 (s, 6H); 1,93 (s, 3H); 2,11 (s, 3H); 2,21 (s, 3H); 2,22 (s, 3H); 2,23 (s, 3H); 2,48 (s, 2H); 2,50 (s, 3H); 6,65 (s, 1H); 7,12 (d, 1H, $J_1 = 7,78$ Hz); 7,21 (d, 1H, $J_1 = 7,78$ Hz); 7,28 (d, 1H, $J = 7,79$ Hz); 7,59 (d, 1H, $J_1 = 7,78$ Hz); 7,64 (s, 1H).

¹³C RMN (CDCl₃, 500 MHz), δ (ppm): 18,90 (CH₃); 19,70 (CH₃); 19,86 (CH₃); 21,01 (CH₃); 21,01 (C); 27,80 (CH₃); 30,12 (CH₃); 30,12 (CH₃); 32,47 (CH₃); 36,77 (C); 53,95 (CH₂); 120,19 (CH); 121,39 (CH); 125,88 (CH); 129,37 (CH); 132,61 (C); 135,91 (CH); 136,11 (C); 136,65 (C); 136,78 (C); 137,10 (C); 137,10 (CH); 141,58 (C); 155,42 (C); 162,56 (C); 191,43 (C=O); 207,08 (C=O).

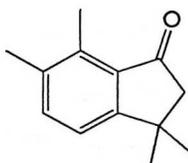
9.2.2. Procedimento geral para a preparação 1- Indanonas.

Procedimento: A uma solução de NbCl_5 (2,0 mmol) em diclorometano anidro (3,0 mL) foi adicionada uma solução do ácido carboxílico (0,5 mmol) em diclorometano anidro (1,0 mL). Em seguida foi adicionada lentamente à mistura, uma solução 1,0 mmol do alquilaromático em diclorometano anidro (1,0 mL). As adições foram feitas nas temperaturas de refluxo, 25°C e 0°C e sob atmosfera de nitrogênio. Variamos o tempo reacional em 50, 80 ou 120 minutos, após foi adicionado água destilada (15,0 mL) à mistura e deixou-se agitando por mais 30 minutos. A solução resultante foi extraída com duas porções de diclorometano (10,0 mL), sendo que a fase orgânica foi lavada com duas porções de água destilada (5,0 mL) e duas de solução saturada de cloreto de sódio (5,0 mL). Em seguida secou-se com sulfato de magnésio e o solvente foi removido à pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica gel, utilizando-se como eluente hexano/acetato de etila.

-3,3,5,6-Tetrametil-1-indanona (22)

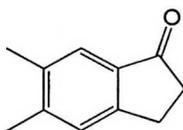
¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz), δ (ppm): 1,38 (s, 6H); 2,28 (s, 3H); 2,35 (s, 3H); 2,54 (s, 2H); 7,23 (s, 1H); 7,45 (s, 1H).

¹³C RMN (CDCl₃, 500MHz), δ (ppm): 19,17 (CH₃); 20,92 (CH₃); 30,01 (CH₃); 30,01 (CH₃); 38,13 (C); 53,18 (CH₂); 123,67 (CH); 124,29 (CH); 133,48 (C); 136,33 (C); 145,16 (C); 152,17 (C); 205,88 (C=O).

-3,3,5,6,7-Tetrametil-1-indanona (24)

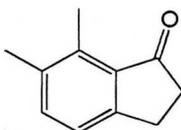
¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz), δ (ppm): 1,36 (s, 6H); 2,29 (s, 3H); 2,55 (s, 2H); 2,57 (s, 3H); 7,19 (s, 1H); 7,35 (s, 1H).

¹³C RMN (CDCl₃, 500 MHz), δ (ppm): 13,62 (CH₃); 18,93 (CH₃); 30,15 (CH₃); 30,15 (CH₃); 36,81 (C); 53,98 (CH₂); 120,22 (CH); 132,65 (C); 135,94 (C); 136,14 (C); 136,82 (C); 162,59 (C); 207,10 (C=O).

-5,6-Dimetil-1-indanona (25)

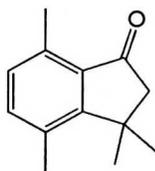
¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz), δ (ppm): 2,30 (s, 3H); 2,34 (s, 3H); 2,65 (t, 2H, $J_1=J_2 = 5,93$ Hz); 3,05 (t, 2H, $J_1=J_2 = 5,92$ Hz); 7,24 (s, 1H); 7,52 (s, 1H).

¹³C RMN (CDCl₃, 500 MHz), δ (ppm): 19,71 (CH₃); 20,68 (CH₃); 25,31 (CH₂); 36,46 (CH₂); 124,01 (CH); 127,37 (CH); 135,24 (C); 136,14 (C); 144,77 (C); 153,35 (C); 206,90 (C=O).

-6,7-Dimetil-1-indanona (26)

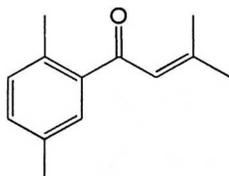
¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz), δ (ppm): 2,29 (s, 3H); 2,59 (s, 3H); 2,65 (t, 2H, $J_1 = J_2 = 5,92$ Hz); 3,01 (t, 2H, $J_1 = J_2 = 5,92$ Hz); 7,17 (d, 1H, $J = 7,47$ Hz); 7,33 (d, 1H, $J = 7,48$ Hz).

¹³C RMN (CDCl₃, 500 MHz), δ (ppm): 13,56 (CH₃); 18,95 (CH₃); 24,64 (CH₂); 37,28 (CH₂); 123,44 (CH); 134,29 (C); 135,75 (CH); 136,09 (C); 137,27 (C); 153,73 (C); 208,37 (C=O).

-3,3,4,7-tetrametil-1-indanona (28)

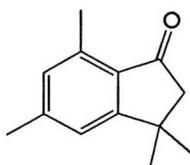
¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz), δ (ppm): 1,47 (s, 6H); 2,40 (s, 3H); 2,50 (s, 2H); 2,51 (s, 3H); 6,93 (d, 1H, *J* = 7,52 Hz); 7,12 (d, 1H, *J* = 7,52 Hz).

¹³C RMN (CDCl₃, 500 MHz), δ (ppm): 18,38 (CH₃); 19,38 (CH₃); 28,07 (CH₃); 28,07 (CH₃); 38,87 (C); 55,38 (CH₂); 123,30 (C); 129,70 (CH); 133,50 (C); 136,3 (C); 137,0 (CH); 160,54 (C); 217,10 (C=O).

-Composto (29)

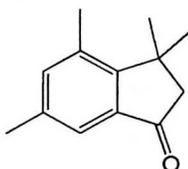
¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz), δ (ppm): 1,97 (s, 3H); 2,16 (s, 3H); 2,33 (s, 2H); 2,40 (s, 3H); 6,42 (s, 1H); 7,08 (d, 1H, *J* = 7,58 Hz); 7,12 (d, 1H, *J* = 7,83 Hz).

¹³C RMN (CDCl₃, 500 MHz), δ (ppm): 19,94; 20,93; 27,86; 124,80; 128,66; 131,08; 131,27; 133,77; 135,00; 140,49; 155,56; 196,16.

-3,3,5,7-Tetrametil-1-indanona (31)

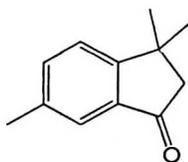
¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz), δ (ppm): 1,36 (s, 6H); 2,38 (s, 3H); 2,52 (s, 2H); 2,57 (s, 3H); 6,89 (s, 1H); 7,07 (s, 1H).

¹³C RMN (CDCl₃, 500 MHz), δ (ppm): 18,24 (CH₃); 21,95 (CH₃); 30,04 (CH₃); 30,04 (CH₃); 37,45 (C); 53,63 (CH₂); 121,23 (CH); 130,35 (CH); 130,55 (C); 138,16 (C); 145,14 (C); 165,17 (C); 206,22 (C=O).

-3,3,5,7 - Indanona (32)

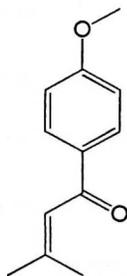
¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz), δ (ppm): 1,48 (s, 6H); 2,33 (s, 3H); 2,47 (s, 3H); 2,54 (s, 2H); 7,18 (s, 1H); 7,36 (s, 1H).

¹³C RMN (CDCl₃, 500 MHz), δ (ppm): 19,43 (CH₃); 28,07 (CH₃); 28,07 (CH₃); 20,74 (CH₃); 39,48 (C); 54,98 (CH₂); 121,31 (CH); 135,01 (C); 136,51 (C); 137,58 (C); 138,88 (CH); 157,43 (C); 206,40 (C=O).

-4-Metil-1-Indanona (35)

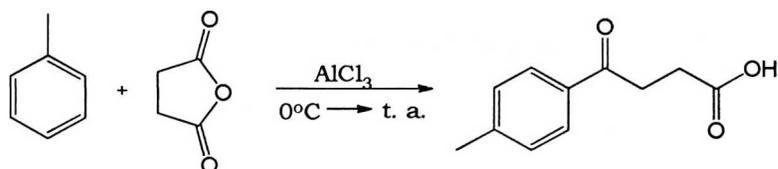
¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz), δ (ppm): 1,40 (s, 6H); 2,40 (s, 3H); 2,58 (s, 2H); 7,38 (d, 1H, *J* = 7,78 Hz); 7,43 (d, 1H, *J* = 8,05 Hz); 7,49 (s, 1H).

¹³C RMN (CDCl₃, 500 MHz), δ (ppm): 29,95 (CH₃); 29,95 (CH₃); 29,95 (CH₃); 38,13 (C); 53,16 (CH); 123,15 (CH); 123,18 (CH); 136,11 (CH); 135,39 (C); 137,24 (C); 161,30 (C); 206,05 (C=O).

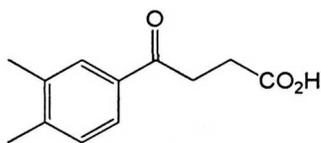
-Composto (37)

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz), δ (ppm): 1,98 (s, 3H); 2,16 (s, 3H); 3,84 (s, 3H); 6,69 (s, 1H); 6,89 (d, 2H, *J* = 8,84 Hz); 7,90 (d, 2H, *J* = 8,85 Hz).

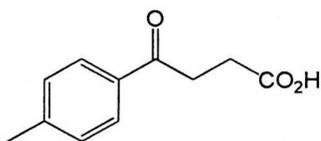
¹³C RMN (CDCl₃, 500 MHz), δ (ppm): 21,00; 27,83; 55,36; 113,52; 121,12; 130,40; 132,06; 155,25; 162,87; 190,29.

9.2.3.- Procedimento para preparação do ácido.

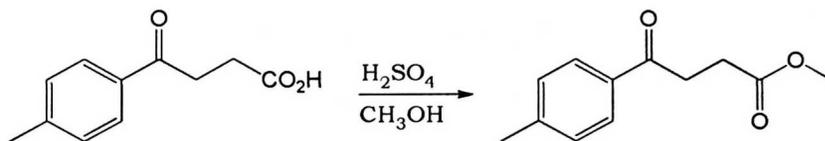
Procedimento: A uma solução de AlCl_3 (2.2 eq.) em diclorometano anidro (10,0 mL) foi adicionada uma solução de anidro succínico (1,4 mmol) em diclorometano anidro (2,0 mL) a um balão de fundo redondo equipado com termômetro. Essa mistura foi resfriada sob agitação para 0°C . Em seguida o composto aromático anidro foi adicionado à mistura, gota a gota mantendo se a mesma temperatura. A mistura reacional foi agitada por 4 horas a temperatura ambiente. Decorrido o tempo reacional, foi adicionado 100g de gelo e 10 ml de ácido clorídrico à mistura e deixou-se agitando por mais 30 minutos. O precipitado resultante foi filtrado e lavado com 4 porções de éter de petróleo (20,0 ml). O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica gel, utilizando-se como eluente hexano/acetato de etila.

- Ácido (40)

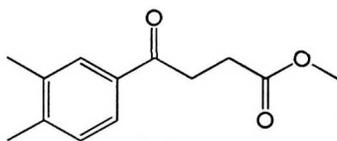
^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz), δ (ppm): 2,30 (s, 3H); 2,78 (t, 2H, $J_1 = 6,75$ Hz, $J_2 = 6,49$ Hz); 3,27 (t, 2H, $J_1 = 6,49$ Hz, $J_2 = 6,75$ Hz); 7,19 (d, 1H, $J = 7,78$ Hz); 7,69 (d, 1H, $J = 8,05$ Hz); 7,74 (s, 1H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 500 MHz), δ (ppm): 19,76; 20,02; 28,08; 33,01; 125,75; 129,15; 129,82; 134,24; 136,95; 142,89; 178,77; 197,77.

- Ácido (41)

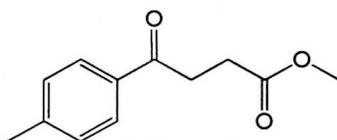
^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz), δ (ppm): 2,39 (s, 3H); 2,78 (t, 2H, $J_1 = 6,50$ Hz, $J_2 = 6,50$ Hz); 3,28 (t, 2H, $J_1 = 6,88$ Hz, $J_2 = 6,51$ Hz); 7,23 (d, 2H, $J_1 = 8,04$ Hz); 7,85 (d, 2H, $J = 8,03$ Hz).

9.2.4. Procedimento para preparação do Ester.

Procedimento: Em um balão de 25 ml foi adicionado o ácido **11** (1,0 mmol) em metanol (3,0 ml). Após 5 minutos de agitação foi adicionado gota a gota 0,23ml de ácido sulfúrico concentrado. As adições foram feitas a temperatura de 0°C. Decorrido o tempo reacional de 2 horas a temperatura ambiente, foi adicionado água destilada (30,0 mL) à mistura e deixou-se agitando por mais 30 minutos. A solução resultante foi extraída com quatro porções de éter (20,0 mL), sendo que a fase orgânica foi lavada com duas porções de água destilada (5,0 mL) e duas de solução saturada de cloreto de sódio (5,0 mL). Em seguida secou-se com sulfato de magnésio e o solvente foi removido à pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica gel, utilizando-se como eluente hexano/acetato de etila.

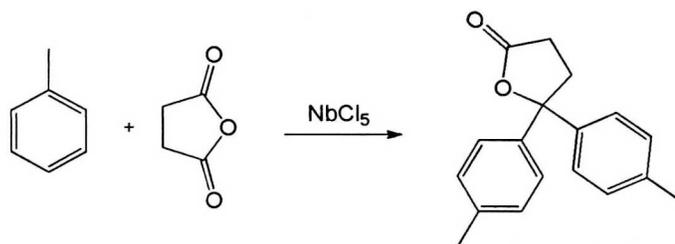
- Ester (42)

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz), δ (ppm): 2,30 (s, 3H); 2,78 (t, 2H, $J_1 = 6,71$ Hz, $J_2 = 6,55$ Hz); 3,27 (t, 2H, $J_1 = 6,70$ Hz, $J_2 = 6,71$ Hz); 7,19 (d, 1H, $J = 7,80$ Hz); 7,68 (d, 1H, $J = 7,96$ Hz) ; 7,74 (s, 1H).

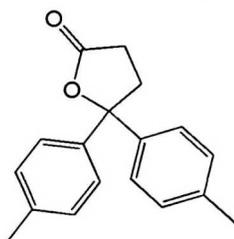
- Ester (43)

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz), δ (ppm): 2,30 (s, 3H); 2,78 (t, 2H, $J_1 = 6,71$ Hz, $J_2 = 6,55$ Hz); 3,27 (t, 2H, $J_1 = 6,70$ Hz, $J_2 = 6,71$ Hz); 7,19 (d, 1H, $J = 7,80$ Hz); 7,68 (d, 1H, $J = 7,96$ Hz) ; 7,74 (s, 1H).

9.2.5. Procedimento para preparação das Lactonas

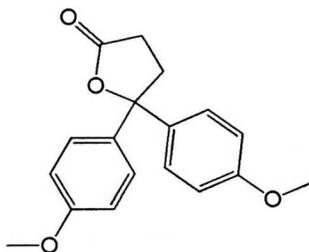


Procedimento: A uma solução de NbCl_5 (2,0 mmol) em diclorometano anidro (5,0 mL) foi adicionada uma solução do anidrido (1,0 mmol) em diclorometano anidro (1,0 mL). Em seguida foi adicionada à mistura, uma solução 1,0 mmol/L do alquilaromático. As adições foram feitas a 0°C , temperatura ambiente e 40°C , todas sob atmosfera de nitrogênio. Decorrido o tempo reacional de 24 horas foi adicionado água destilada (15,0 mL) à mistura e deixou-se agitando por mais 30 minutos. A solução resultante foi extraída com quatro porções de diclorometano (10,0 mL), sendo que a fase orgânica foi lavada com duas porções de água destilada (5,0 mL) e duas de solução saturada de cloreto de sódio (5,0 mL). Em seguida secou-se com sulfato de magnésio e o solvente foi removido à pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica gel, utilizando-se como eluente hexano/acetato de etila.

- Lactona (39)

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz), δ (ppm): 2,31 (s, 6H); 2,56 (t, 2H, $J_1 = J_2$ 7,67 Hz); 2,86 (t, 2H, $J_1 = J_2$ 2,79 Hz); 7,14 (d, 4H, $J = 8,02$); 7,28 (d, 4H, $J = 8,02$).

¹³C RMN (CDCl₃, 500 MHz), δ (ppm): 20,95 (CH₃); 20,95 (CH₃); 29,16 (CH₂); 35,70 (CH₂); 89,82 (C); 125,36 (CH); 125,36 (CH); 125,36 (CH); 125,36 (CH); 129,20 (CH); 129,20 (CH); 129,20 (CH); 129,20 (CH); 129,20 (CH); 137,60 (C); 137,60 (C); 140,35 (C); 140,35 (C); 176,22 (C=O).

- Lactona (45)

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz), δ (ppm): 2,56 (t, 2H, $J_1 = J_2$ 7,57 Hz); 2,83 (t, 2H, $J_1 = J_2$ 7,73 Hz); 6,85 (d, 4H 2,56, $J_1 = J_2$ 8,90 Hz); 7,29 (d, 4H, $J_1 = J_2$ 8,89 Hz).

¹³C RMN (CDCl₃, 500 MHz), δ (ppm): 29,30 (CH₂); 35,82 (CH₂); 55,29 (CH₃); 55,29 (CH₃); 89,69 (C); 113,86 (CH); 113,86 (CH); 113,86 (CH); 113,86 (CH); 126,83 (CH); 126,83 (CH); 126,83 (CH); 126,83 (CH); 135,39 (C); 135,39 (C); 159,14 (C); 159,14 (C); 176,26 (C=O).

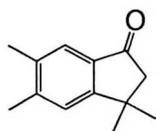
7. Seção de Espectros de RMN

7. Seção de Espectros de RMN

7.1. Introdução

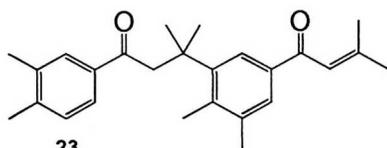
Nesta seção serão apresentados os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C dos compostos deste trabalho. Também serão incluídas algumas tabelas de atribuição contendo dados obtidos. Todos os espectros foram visualizados pelo “*software*” da ACD Labs versão 6.0.

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

6.2. Índice dos Espectros de RMN – Reações com NbCl₅**Índice das Estruturas**

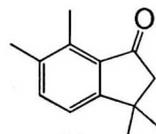
22

78



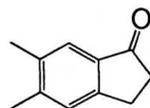
23

82



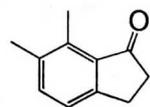
24

86



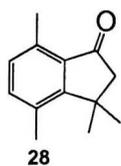
25

90

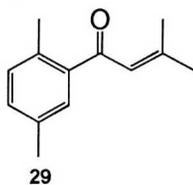


26

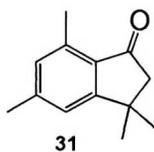
94



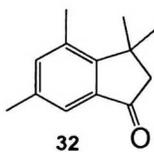
98



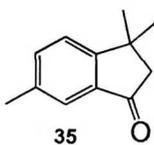
102



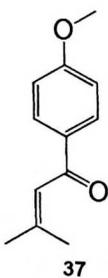
106



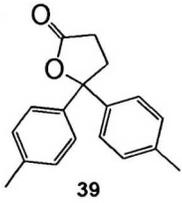
110



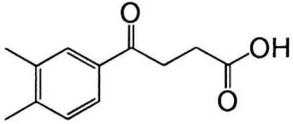
114



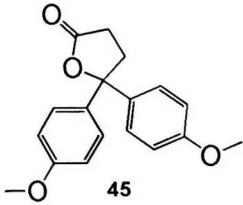
119



123

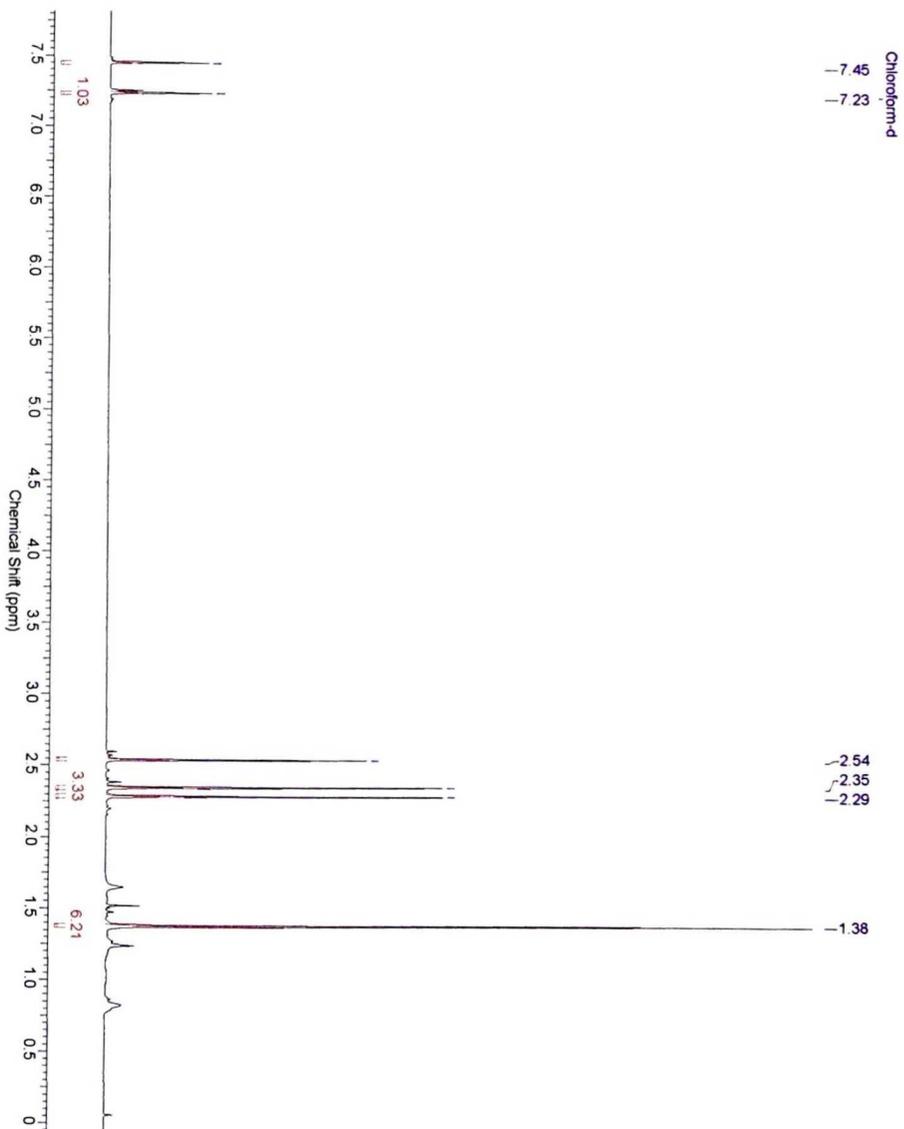


127

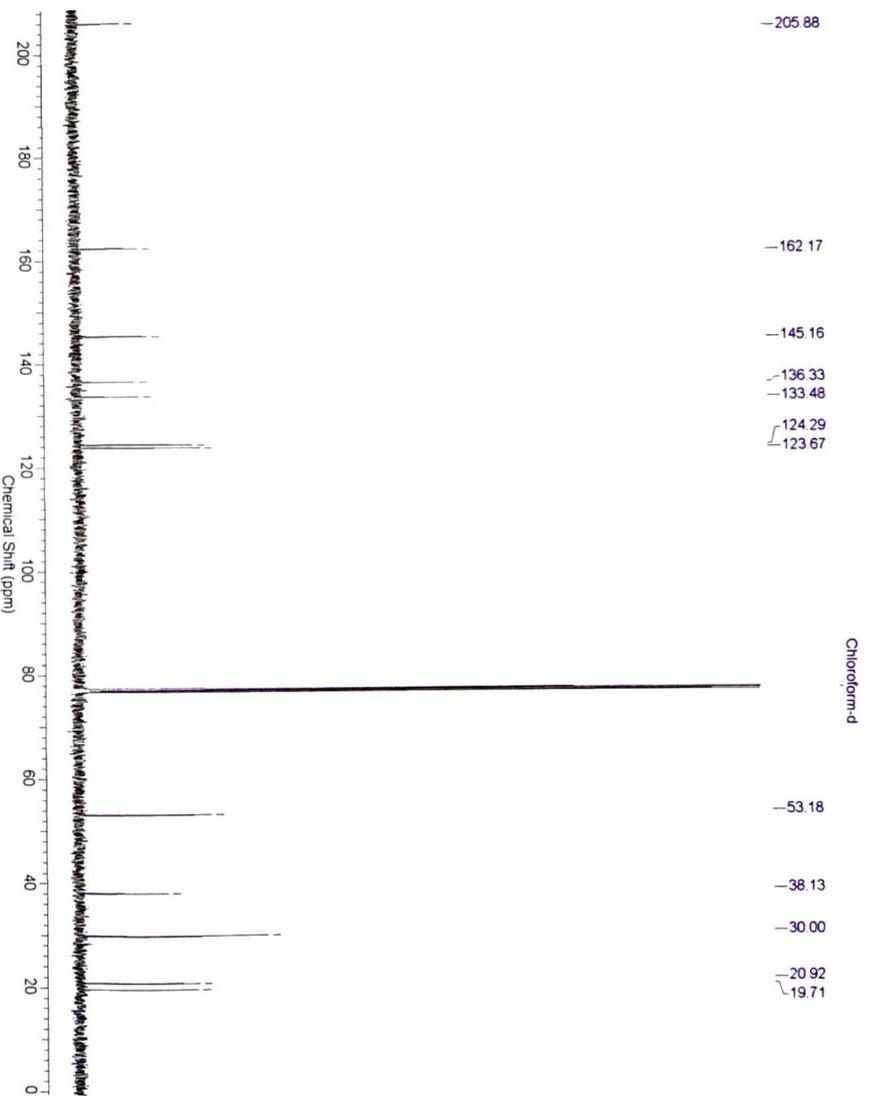


131

Indanona 22: Espectro de RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃).



Indanona 22: Espectro de RMN-¹³C (300 MHz, CDCl₃).



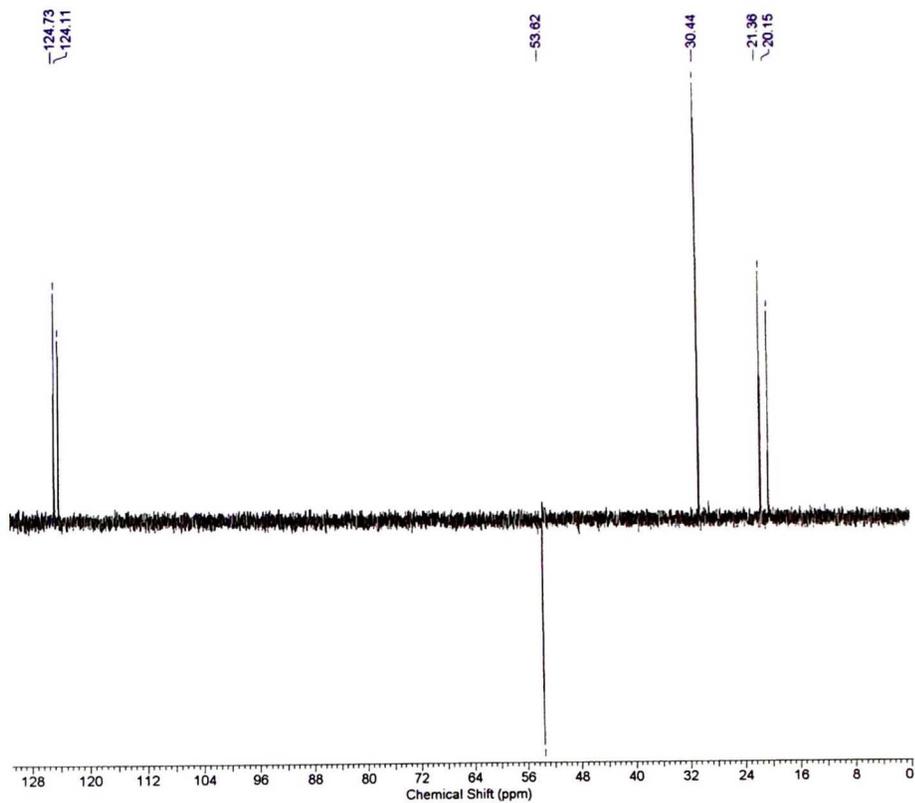
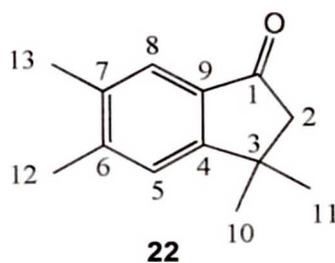
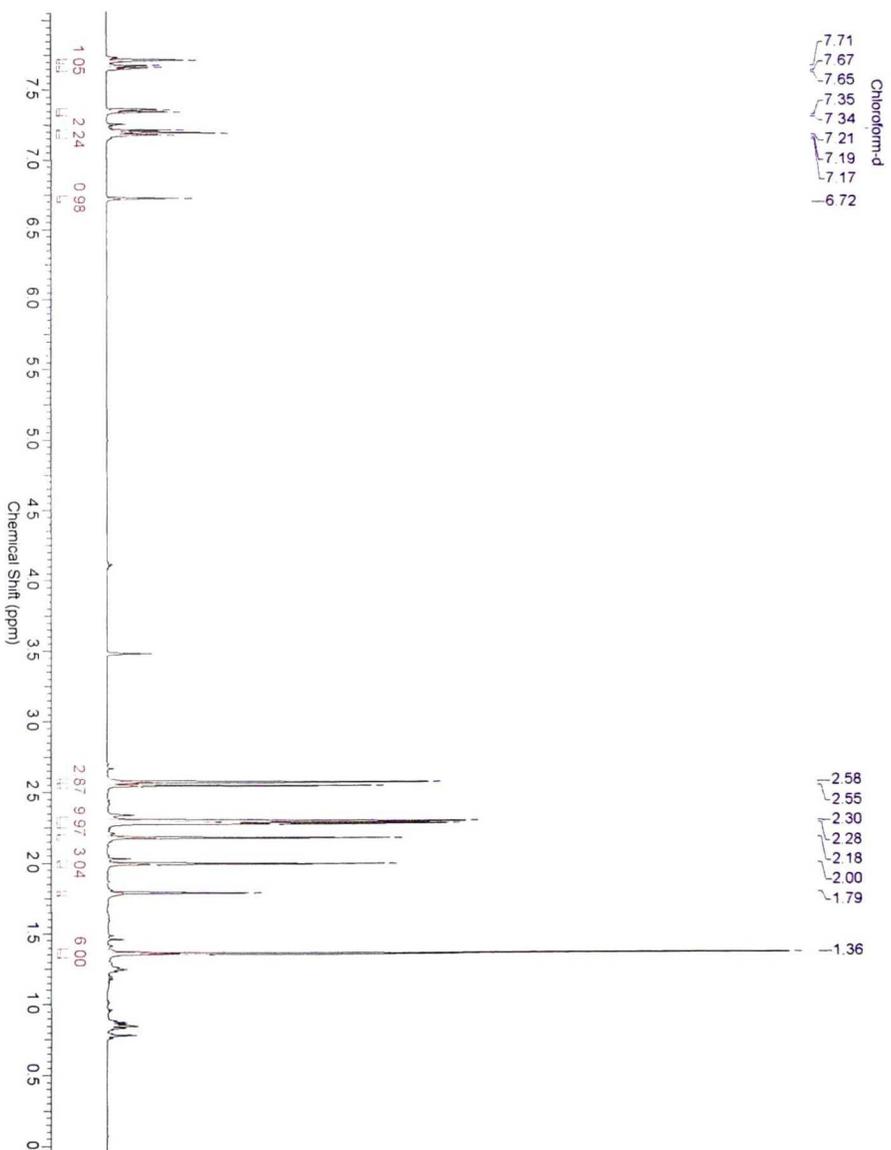
Espectro de RMN de ^{13}C da Indanona (22) DEPT-135

Tabela 4: Dados espectroscópicos da Indanona **22**.

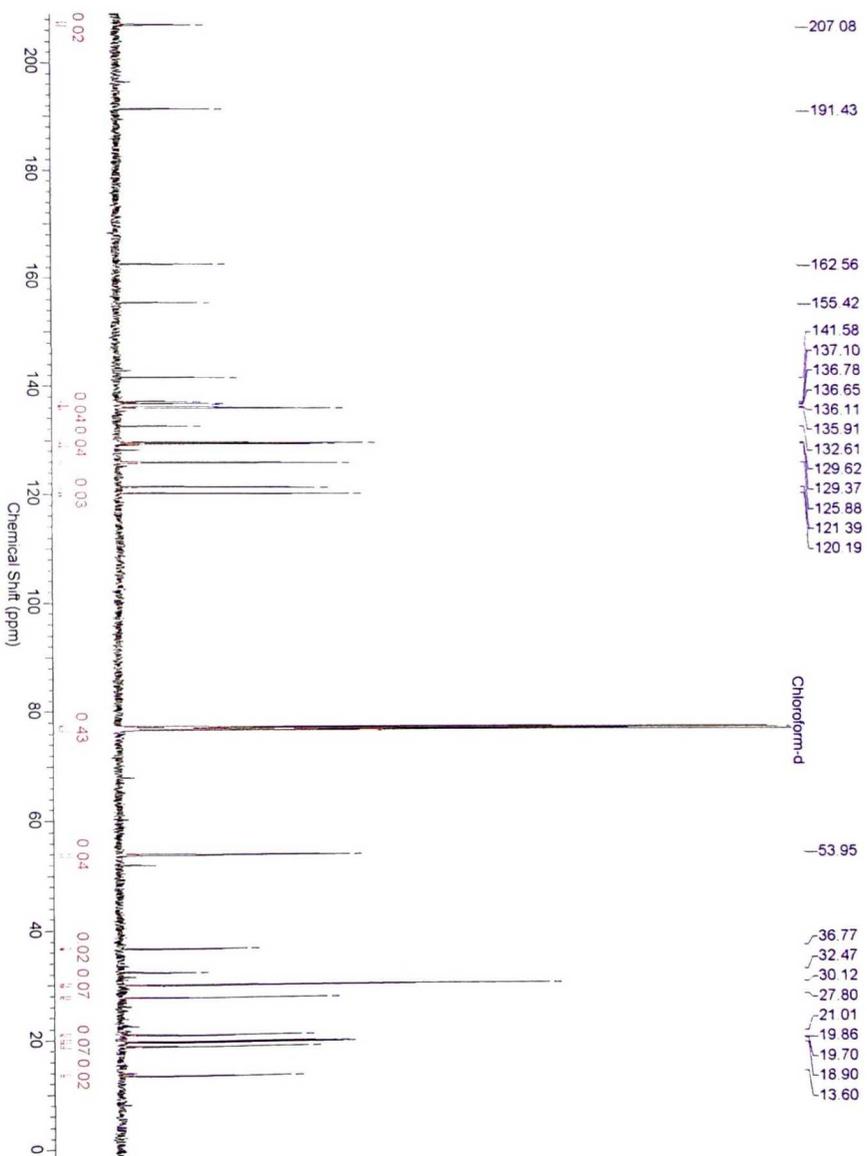
C	δC (ppm)	H	δH (ppm)	Mult.	J (Hz)
1	205,88	---	---	---	---
2	53,18	2	2,54	(s)	---
3	38,13	---	---	---	---
4	162,17	---	---	---	---
5	124,29	5	7,23	(s)	---
6	136,33	---	---	---	---
7	145,16	---	---	---	---
8	123,67	8	7,45	(s)	---
9	133,48	---	---	---	---
10	30,00	10	1,38	(s)	---
11	30,00	11	1,38	(s)	---
12	20,92	12	2,35	(s)	---
13	19,17	13	2,28	(s)	---



Composto 23: Espectro de RMN^1H (400 MHz, C_6D_6).



Composto 23: Espectro de RMN-¹H (400 MHz, C₆D₆).



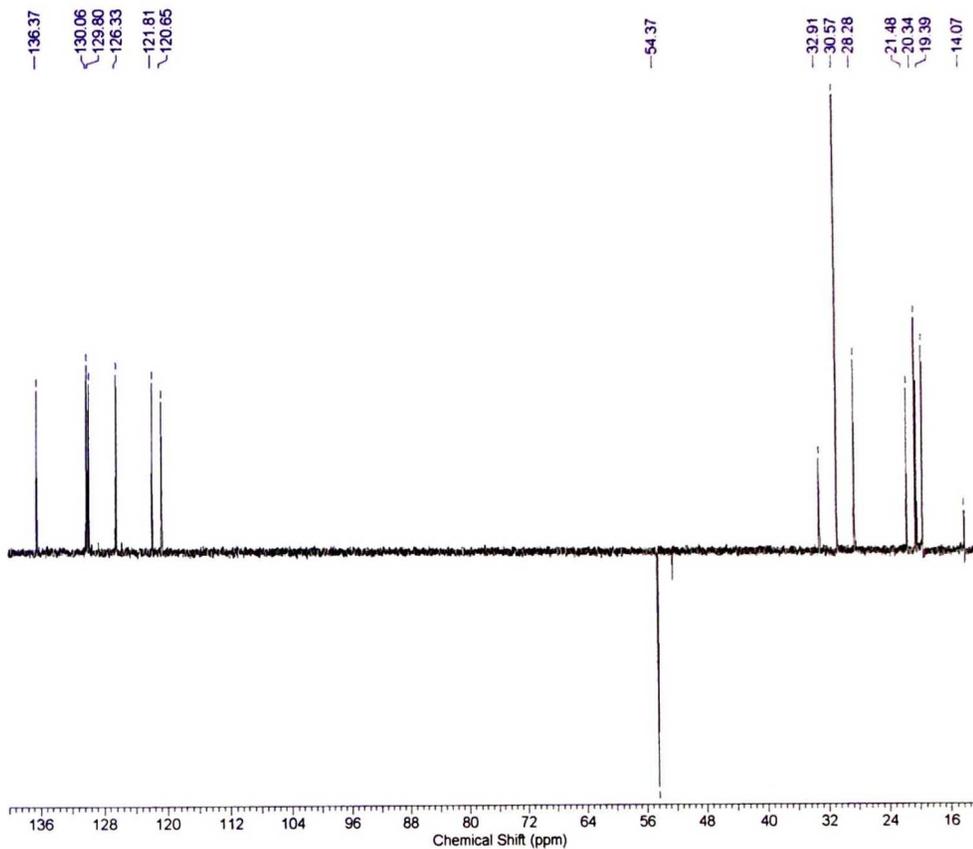
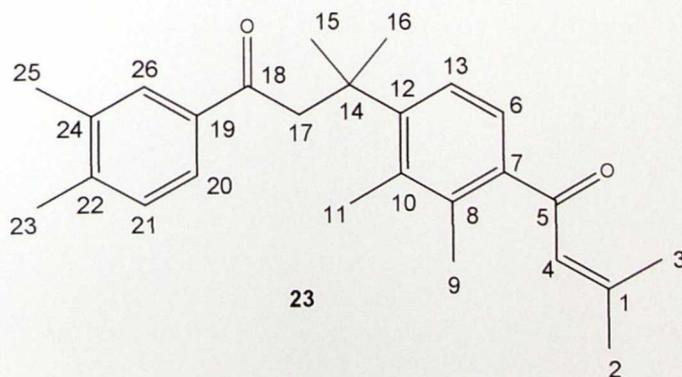
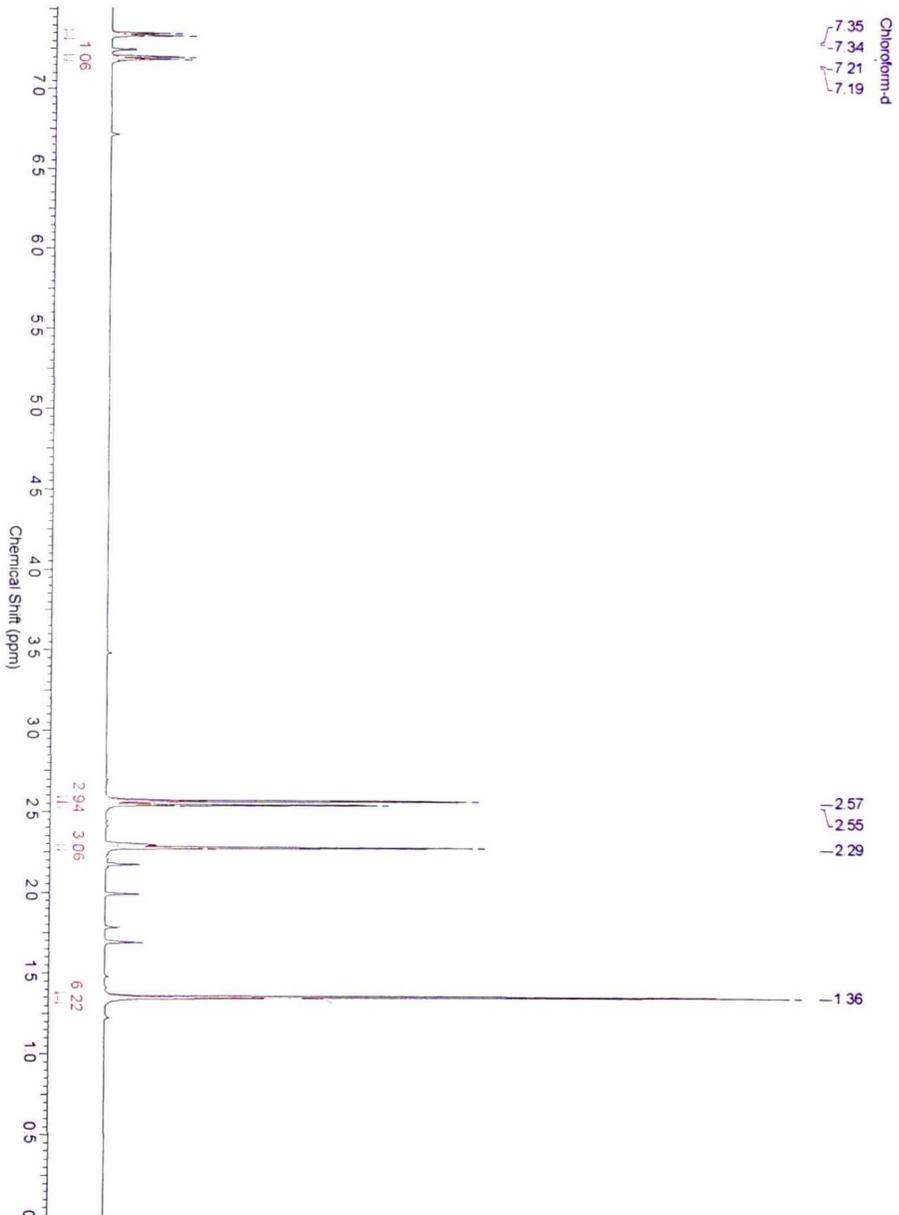
Espectro de RMN de ^{13}C do composto (23) DEPT-135

Tabela 5: Dados espectroscópicos do Composto **23**.

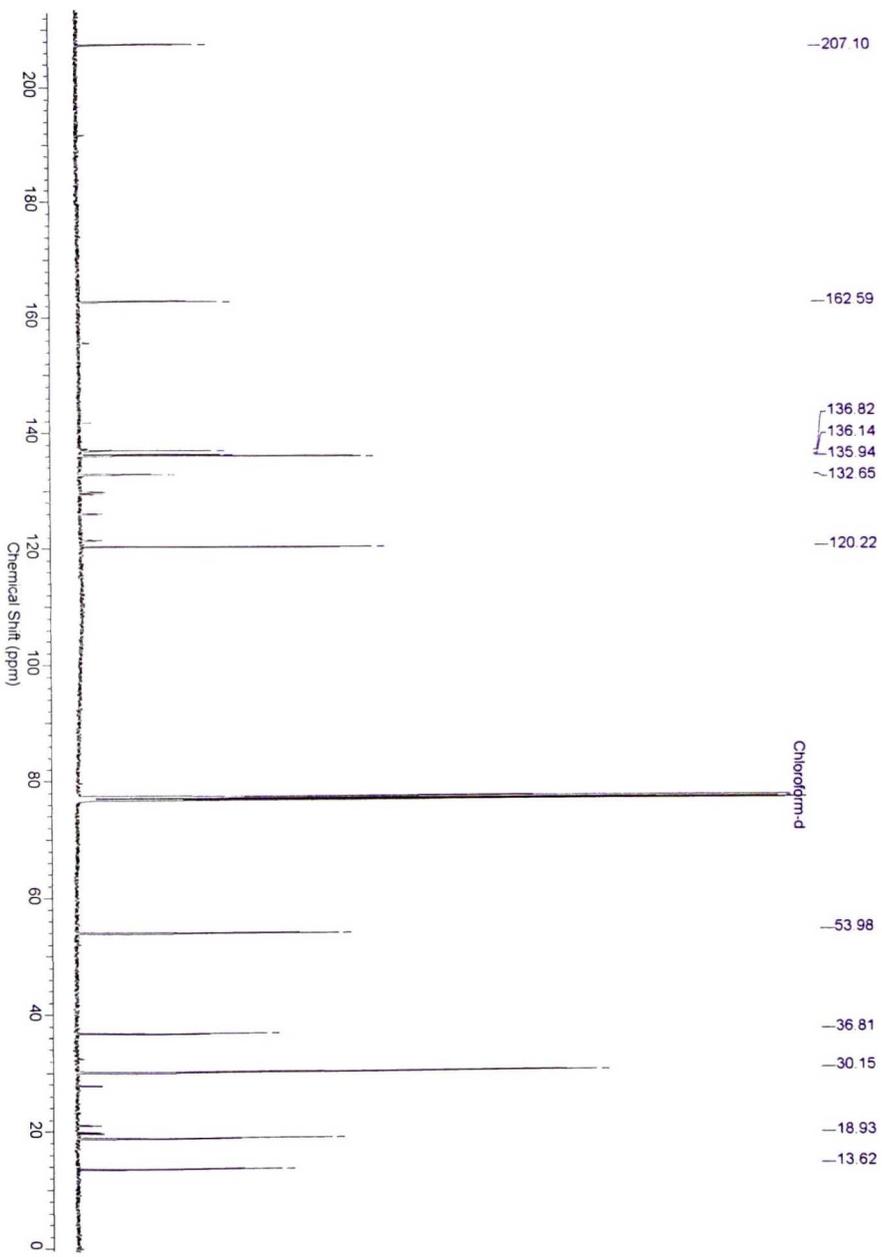
C	δC (ppm)	H	δH (ppm)	Mult.	J (Hz)
1	162,56	---	---	---	---
2	30,12	2	1,29	(s)	---
3	30,12	3	1,29	(s)	---
4	120,19	4	6,65	(s)	---
5	191,43	---	---	---	---
6	121,39	6	7,59	(d)	$J_1 = 7,78$
7	141,58	---	---	---	---
8	136,11	---	---	---	---
9	18,90	9	2,50	(s)	---
10	132,61	---	---	---	---
11	19,70	11	2,21	(s)	---
12	155,42	---	---	---	---
13	129,37	13	7,28	(d)	$J_1 = 7,79$
14	36,77	---	---	---	---
15	32,47	15	2,11	(s)	---
16	27,80	16	1,93	(s)	---
17	53,95	17	2,48	(s)	---
18	207,08	---	---	---	---
19	136,78	---	---	---	---
20	125,88	20	7,12	(d)	$J_1 = 7,78$
21	135,91	21	7,21	(d)	$J_1 = 7,78$
22	137,10	---	---	---	---
23	19,86	23	2,22	(s)	---
24	136,65	---	---	---	---
25	21,01	25	2,23	(s)	---
26	137,10	26	7,64	(s)	---



Indanona 24: Espectro de RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃).



Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ da Indanona (24)



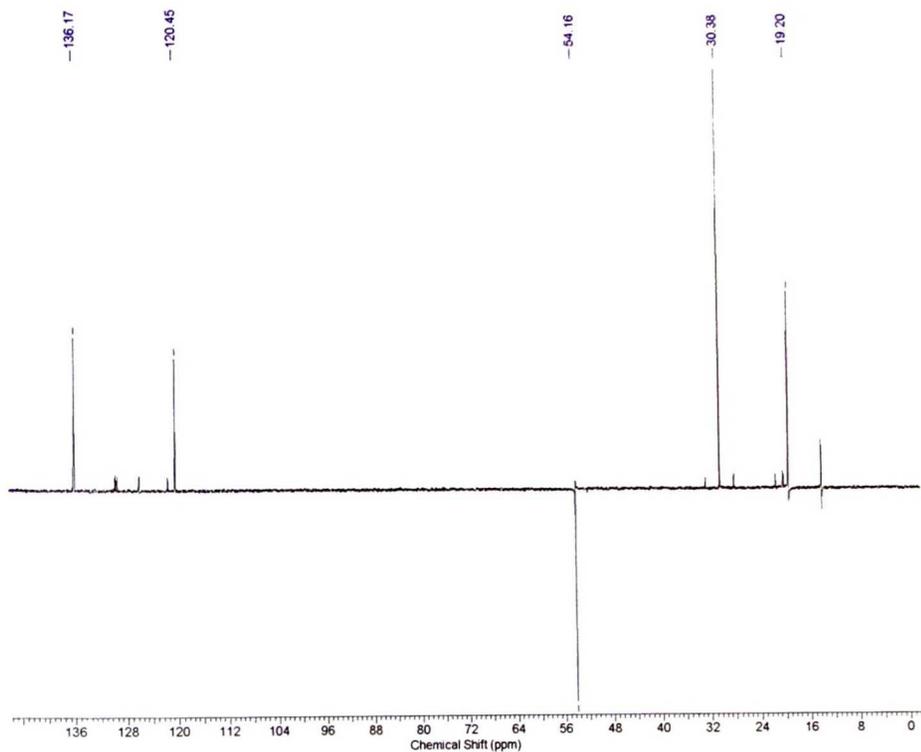
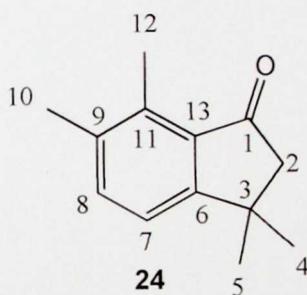
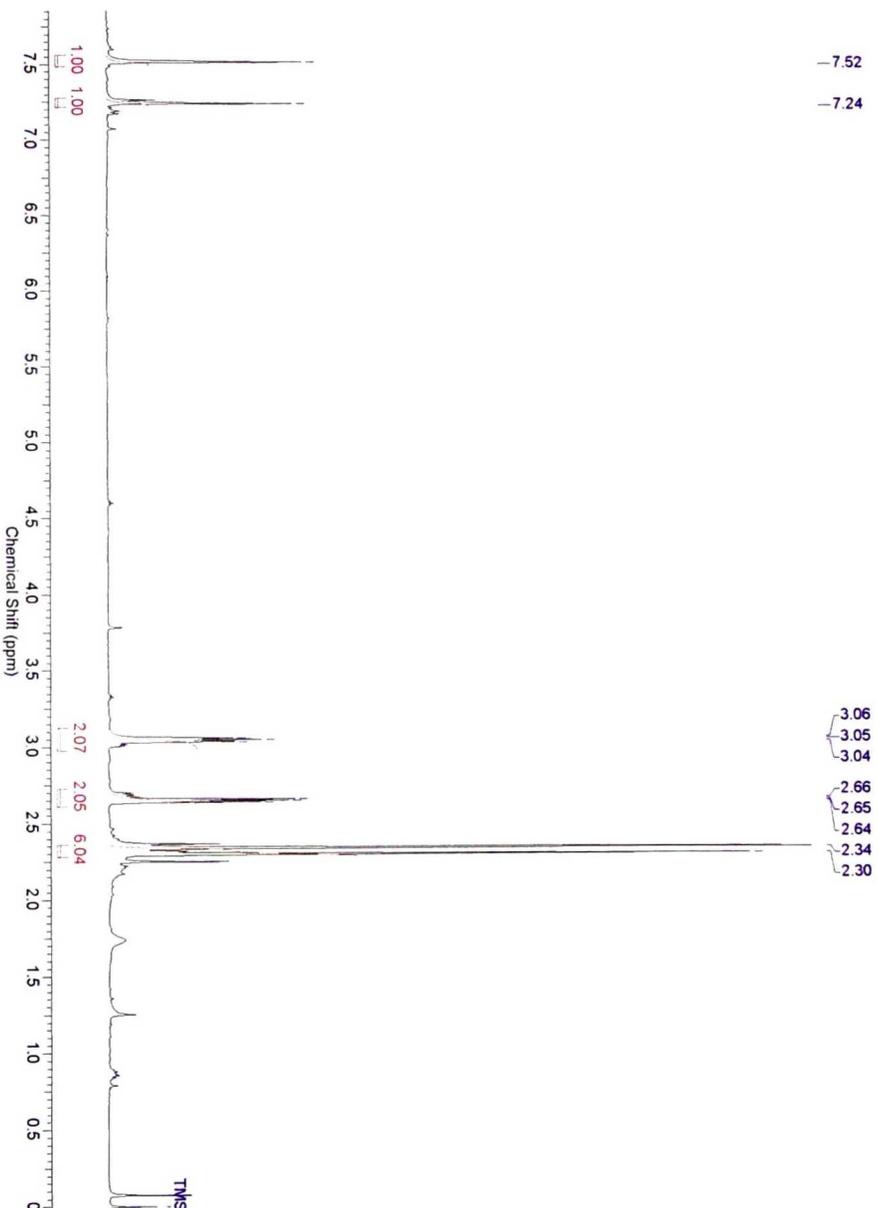
Espectro de RMN de ^{13}C da Indanona (24) DEPT-135

Tabela 6: Dados espectroscópicos da Indanona **24**.

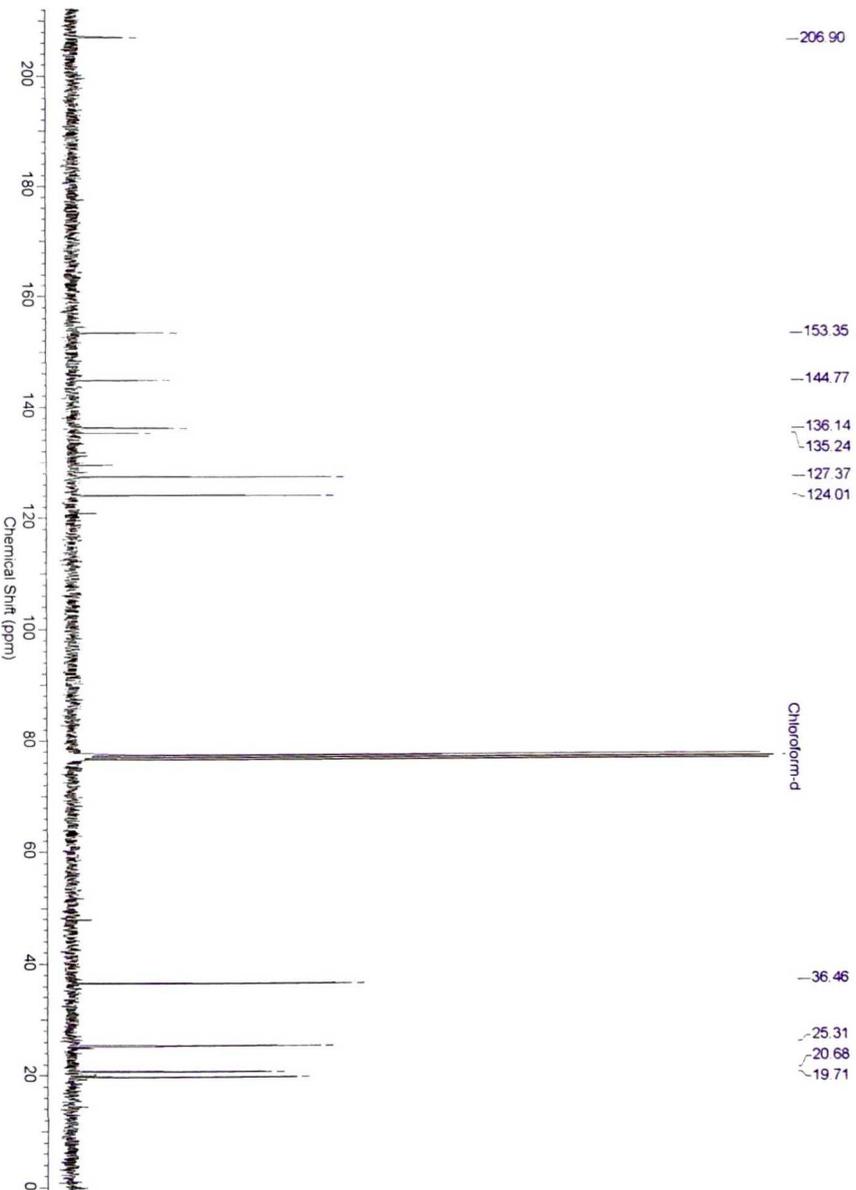
C	δC (ppm)	H	δH (ppm)	mult.	J (Hz)
1	207,10	---	---	---	---
2	53,98	2	2,55	(s)	---
3	36,81	---	---	---	---
4	30,15	4	1,36	(s)	---
5	30,15	5	1,36	(s)	---
6	162,59	---	---	---	---
7	120,22	7	7,19	(d)	$J_1 = 7,93$
8	135,94	8	7,35	(d)	$J_1 = 7,63$
9	136,82	---	---	---	---
10	18,93	10	2,29	(s)	---
11	136,14	---	---	---	---
12	13,62	12	2,57	(s)	---
13	132,65	---	---	---	---



Indanona 25: Espectro de RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃).



Espectro de RMN de ^{13}C (^1H) da Indanona (25)



Espectro de RMN de ^{13}C da Indanona (25) DEPT-135

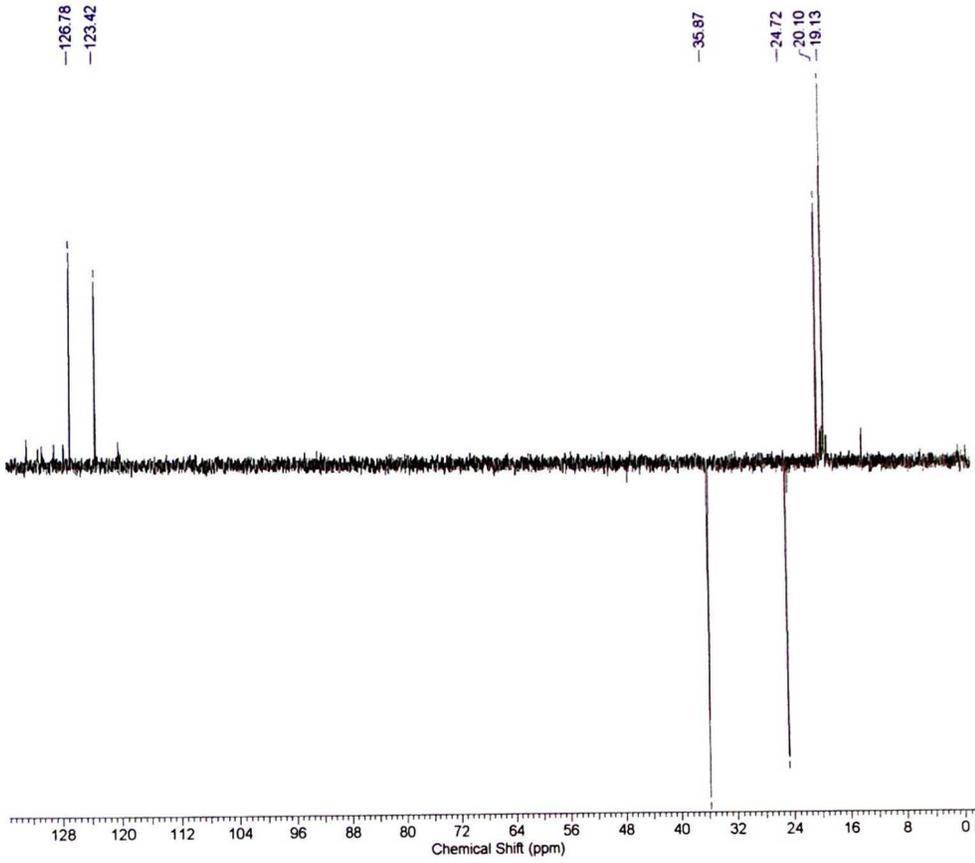
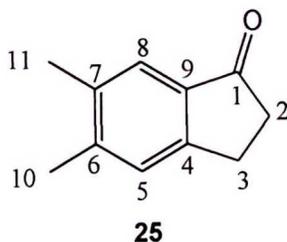
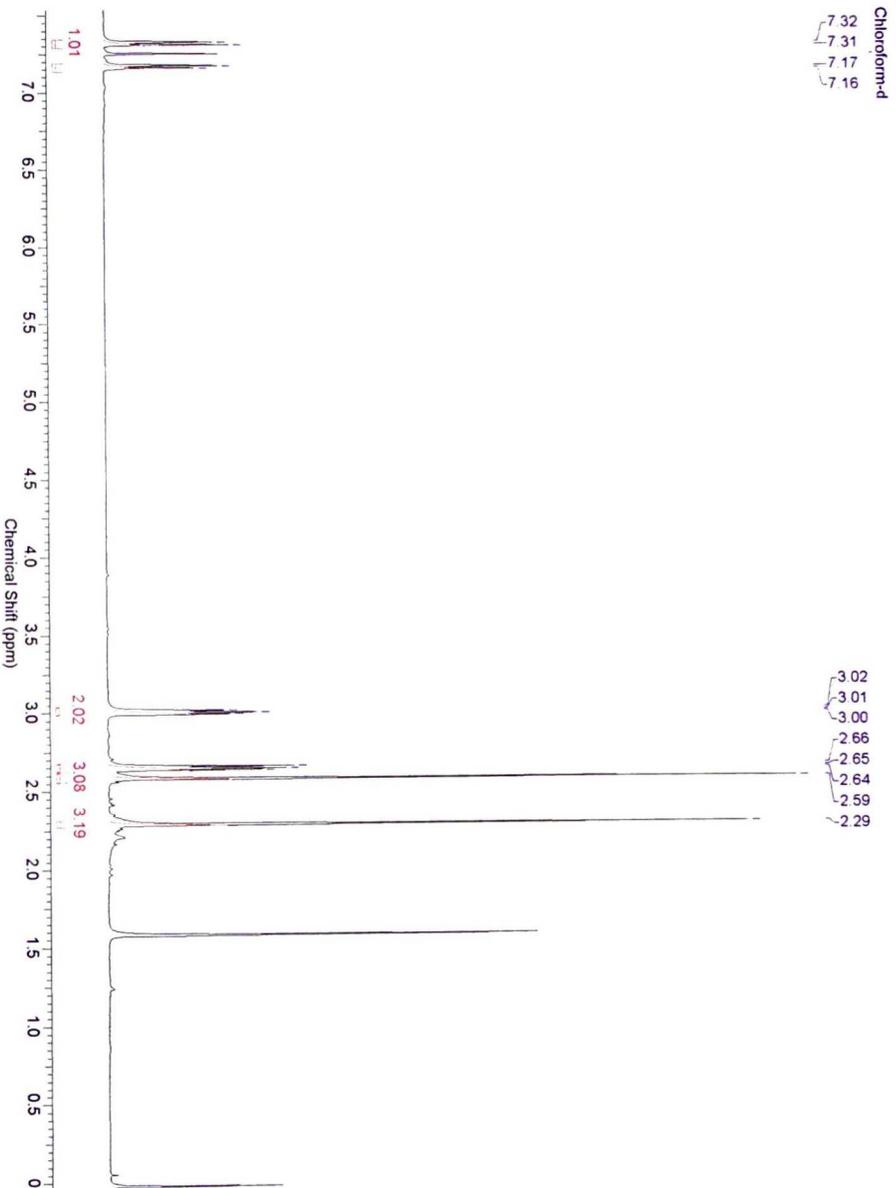


Tabela 7: Dados espectroscópicos da Indanona **25**.

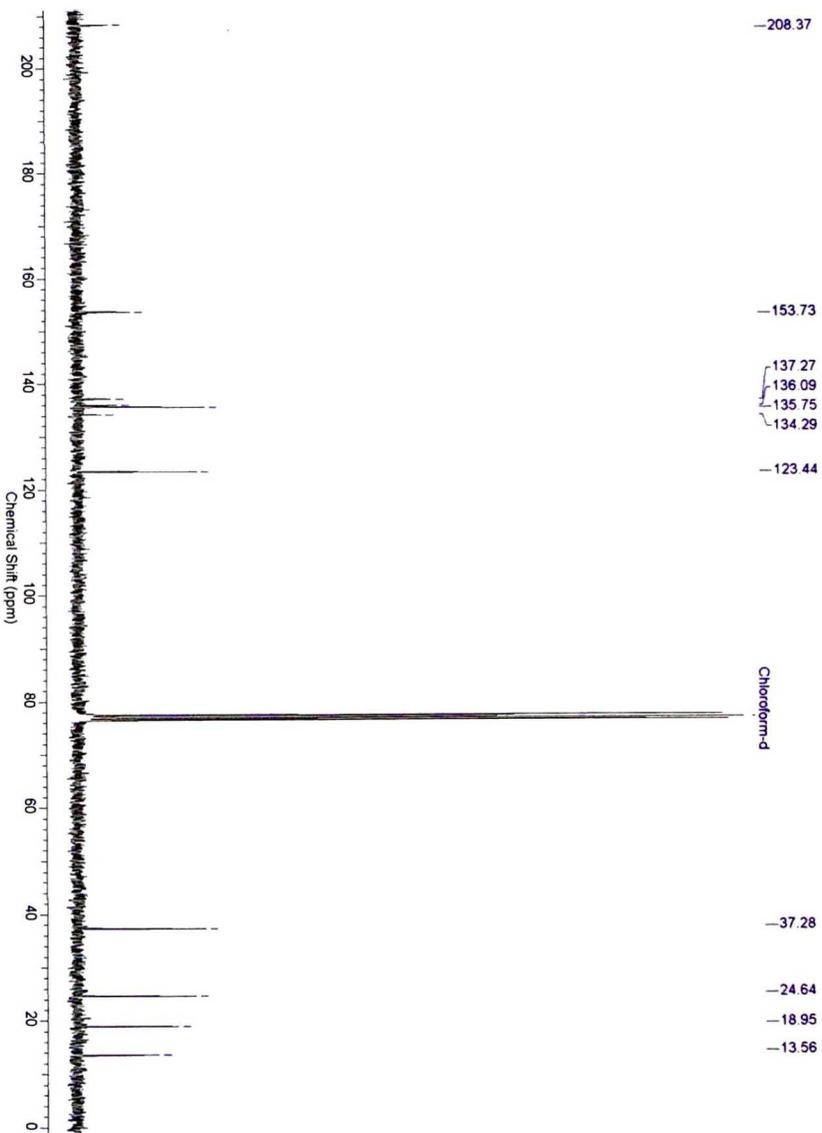
C	δC (ppm)	H	δH (ppm)	mult.	J (Hz)
1	206,90	---	---	---	
2	36,46	2	2,65	(t)	$J_1 = J_2 = 5,93$
3	25,31	3	3,05	(t)	$J_1 = J_2 = 5,67$
4	144,77	---	---	---	
5	127,37	5	7,24	(s)	
6	153,35	---	---	---	
7	136,14	---	---	---	
8	124,01	8	7,52	(s)	
9	135,24	---	3,69	---	
10	20,68	10	2,34	(s)	
11	19,71	11	2,30	(s)	



Indanona 26: Espectro de $\text{RMN-}^1\text{H}$ (500 MHz, CDCl_3).



Espectro de RMN de ^{13}C (^1H) da Indanona (26)



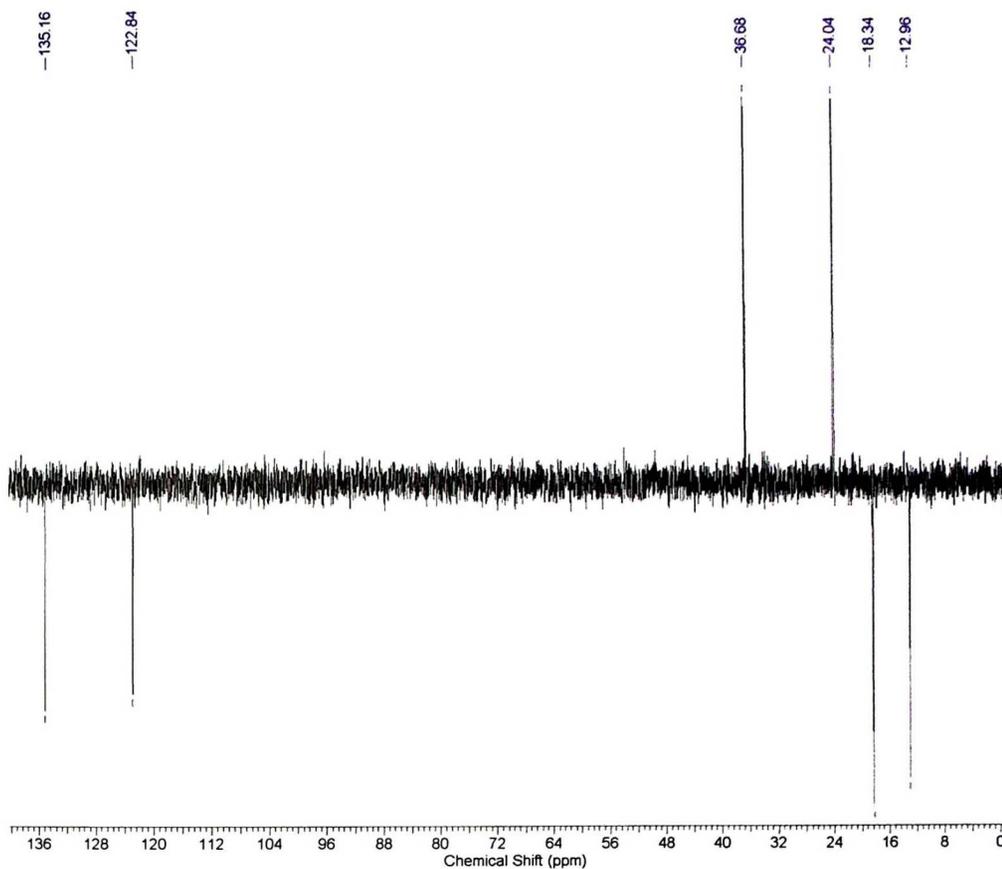
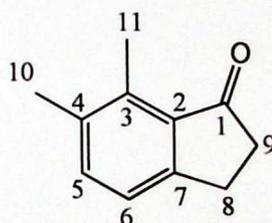
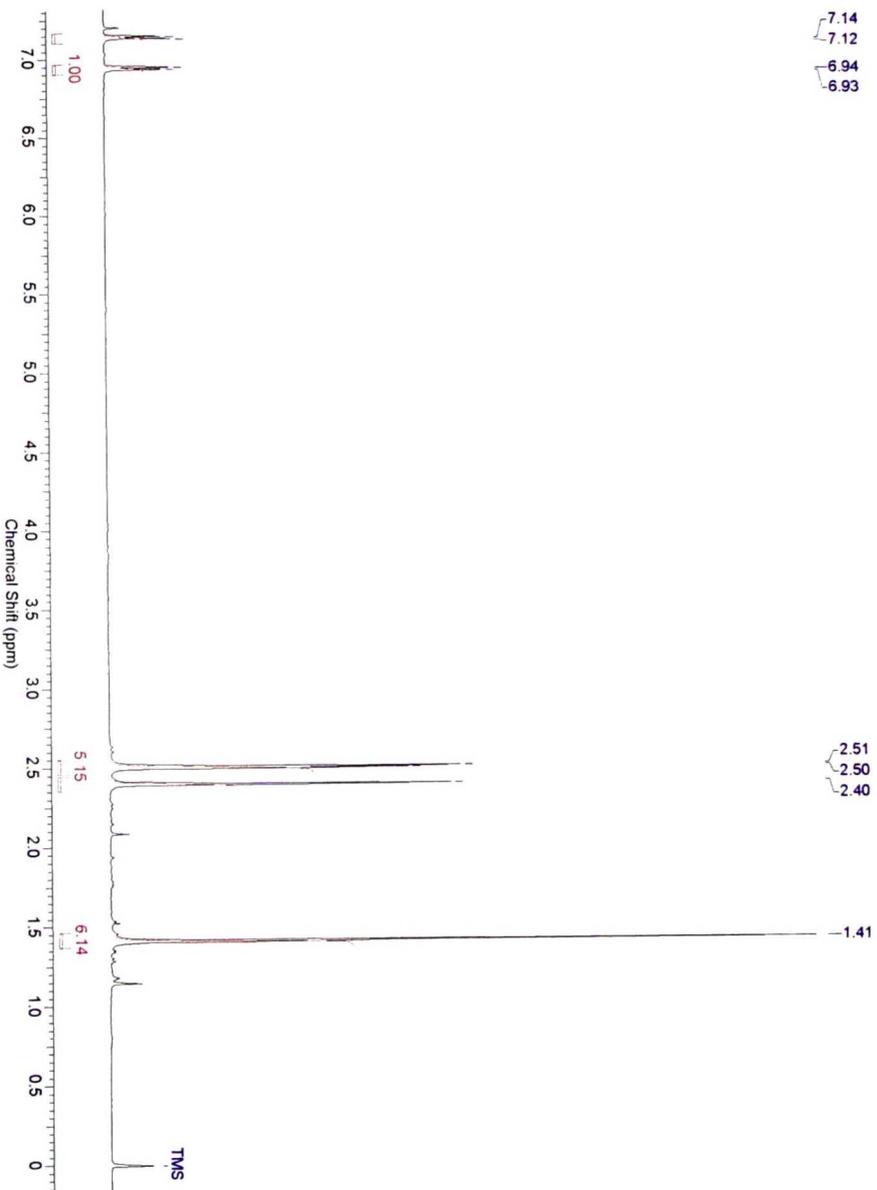
Espectro de RMN de ^{13}C da Indanona (26) DEPT-135

Tabela 8: Dados espectroscópicos da Indanona **26**.

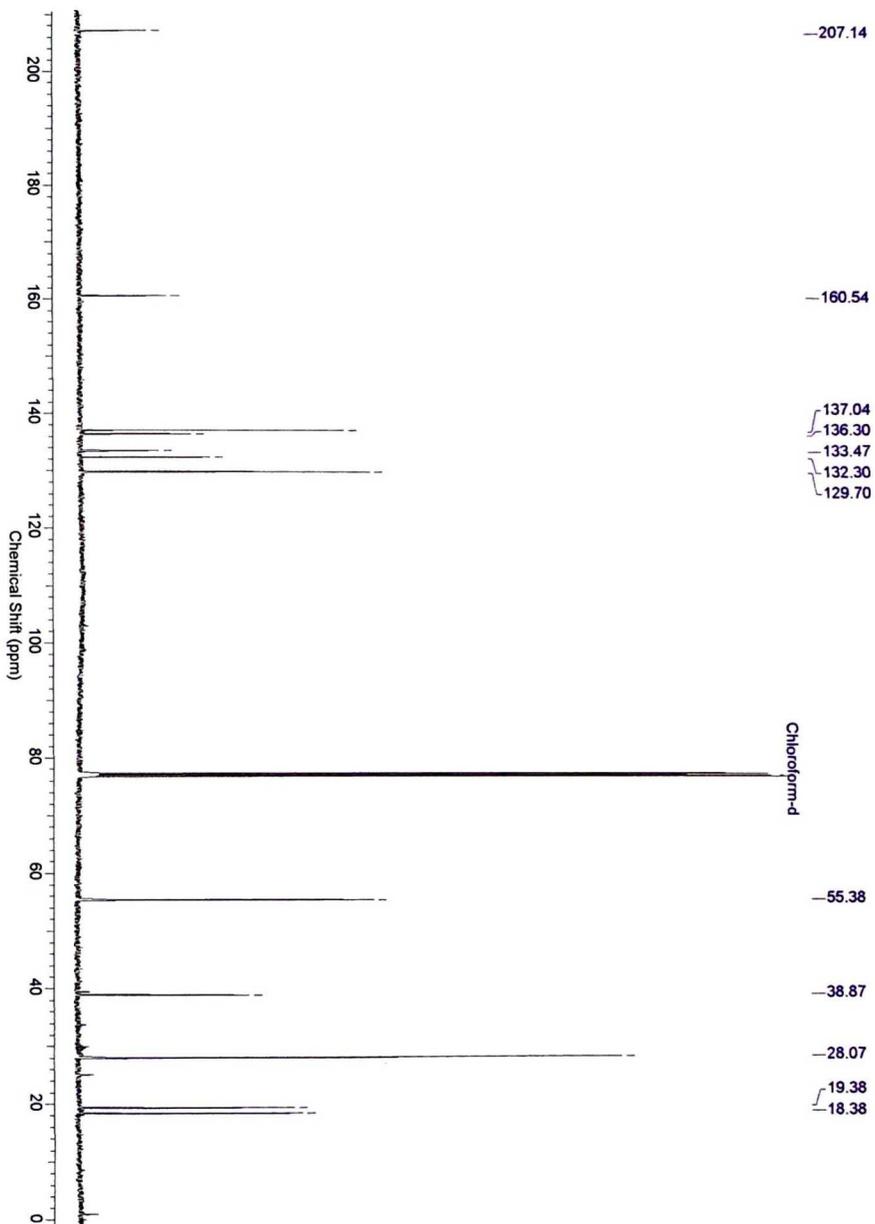
C	δC (ppm)	H	δH (ppm)	mult.	J (Hz)
1	208,37	---	---	---	
2	153,73	---	---	---	
3	134,29	---	---	---	
4	136,09	4	---	---	
5	123,44	5	7,17	(d)	$J_1 = 7,48$
6	135,75	6	7,32	(d)	$J_1 = 7,47$
7	137,27	---	---	---	
8	24,64	8	3,02	(t)	$J_1 = J_2 = 5,92$
9	37,28	9	2,65	(t)	$J_1 = J_2 = 5,99$
10	13,56	10	2,59	(s)	
11	18,95	11	2,29	(s)	

**26**

Indanona 28: Espectro de RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃).



Espectro de RMN de ^{13}C (^1H) do Indanona (28)



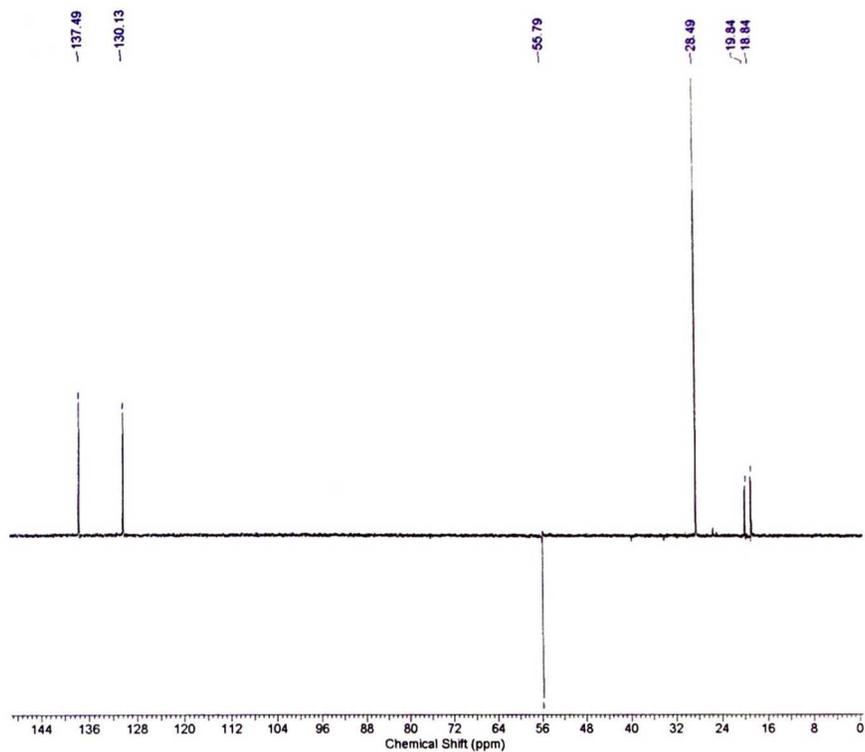
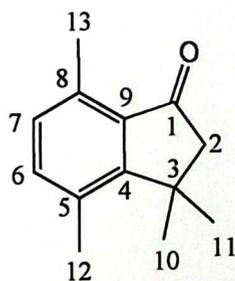
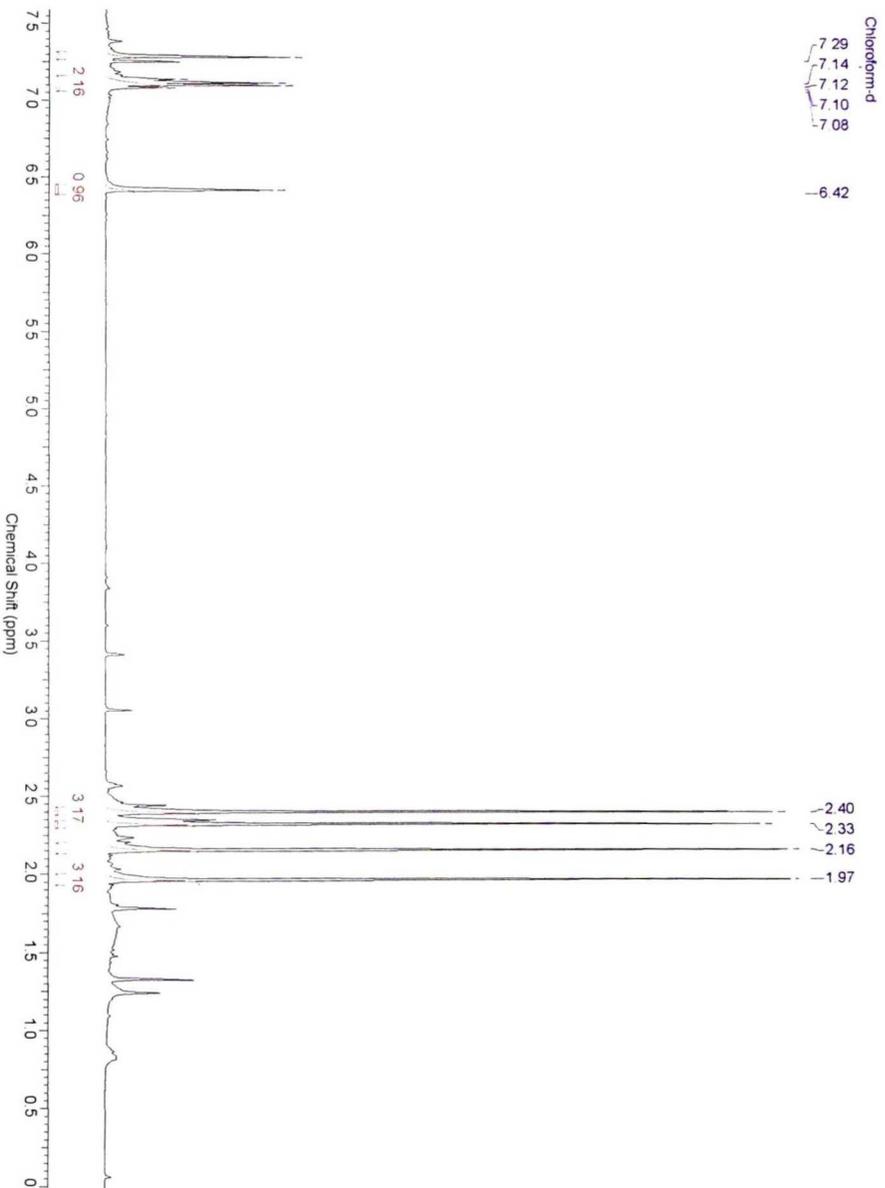
Espectro de RMN de ^{13}C da Indanona (28) DEPT-135

Tabela 9: Dados espectroscópicos da Indanona **28**.

C	δC (ppm)	H	δH (ppm)	mult.	J (Hz)
1	207,10	---	---	---	---
2	55,38	2	2,50	(s)	---
3	38,87	---	---	---	---
4	160,54	---	---	---	---
5	123,30	---	---	---	---
6	137,00	6	7,12	(d)	$J_1 = 7,52$
7	129,70	7	6,93	(d)	$J_1 = 7,52$
8	136,30	---	---	---	---
9	133,50	---	---	---	---
10	28,07	10	1,47	(s)	---
11	28,07	11	1,47	(s)	---
12	19,38	12	2,40	(s)	---
13	18,38	13	2,51	(s)	---

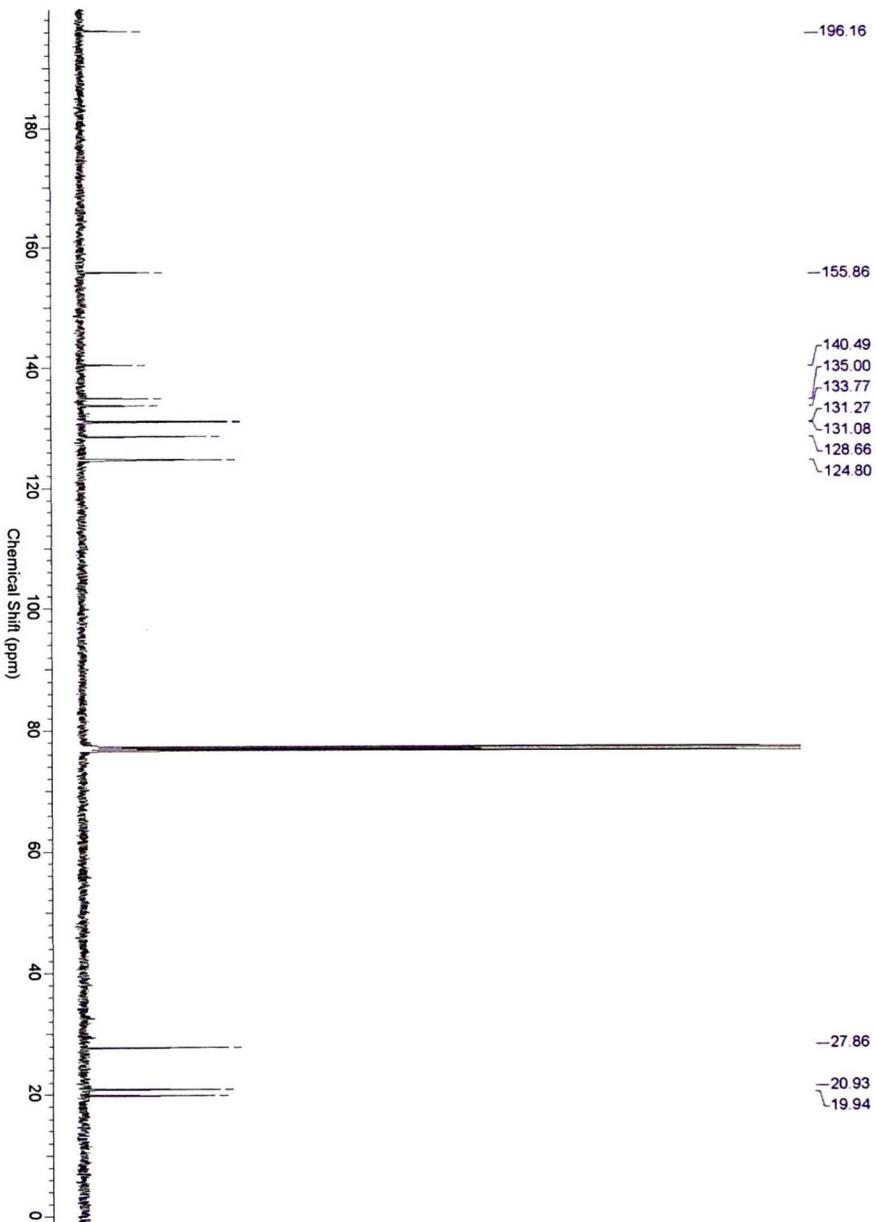
**28**

Composto 29: Espectro de RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃).



Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ do composto (29)

Chloroform-d



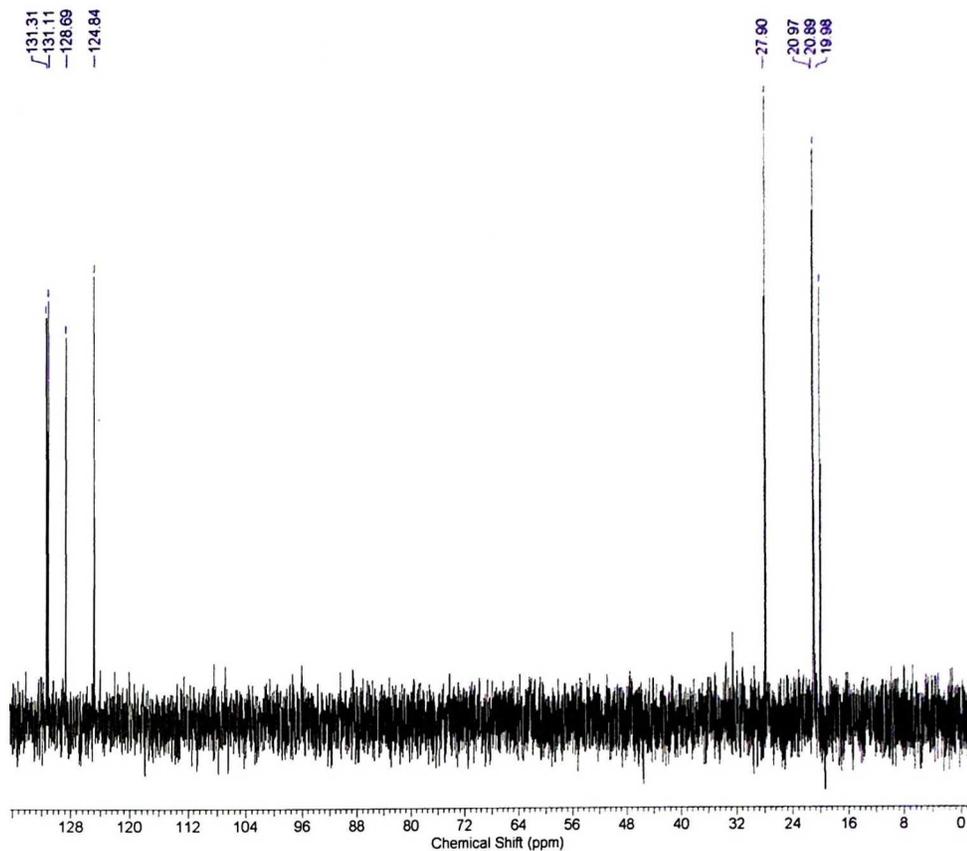
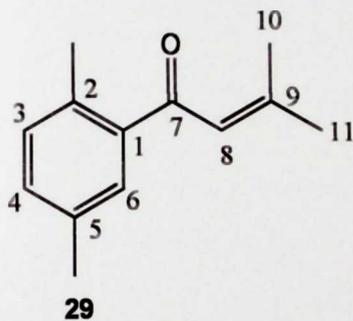
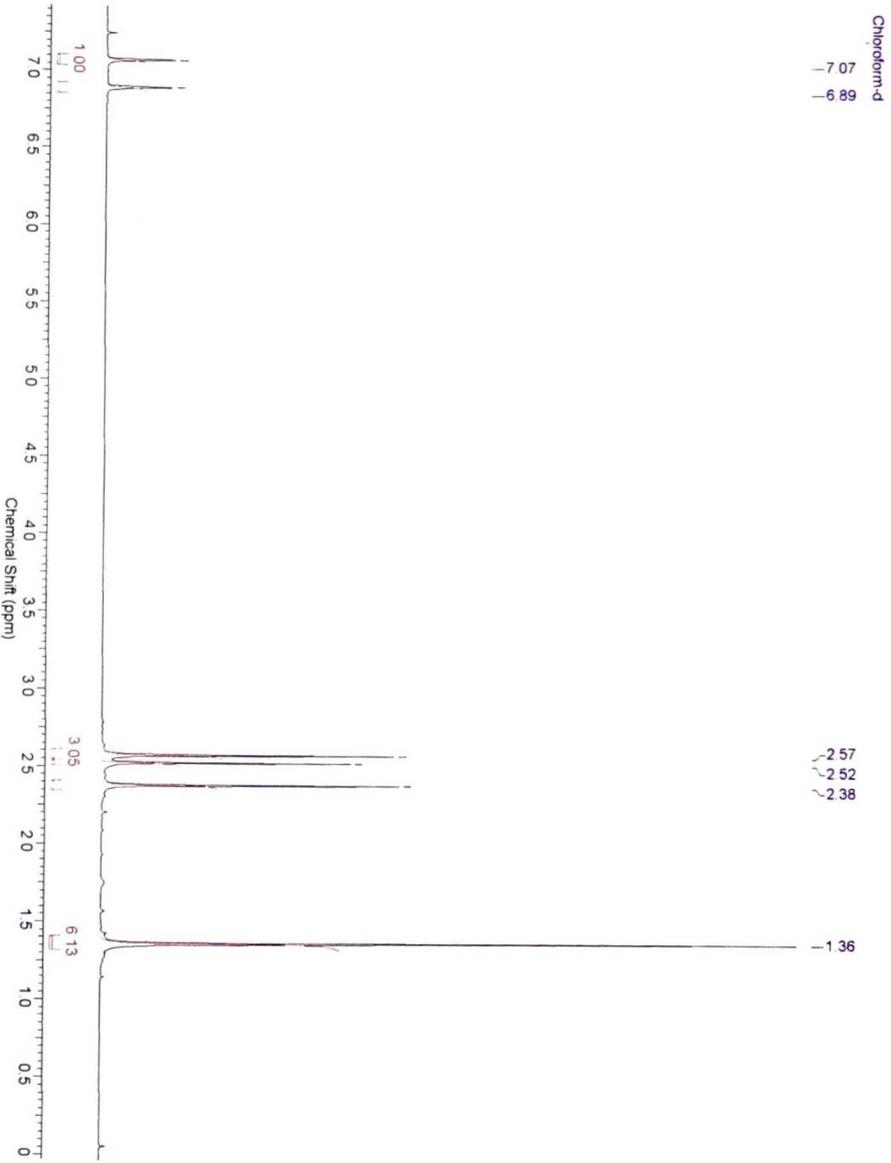
Espectro de RMN de ^{13}C do composto (29) DEPT-135

Tabela 10: Dados espectroscópicos do composto **29**.

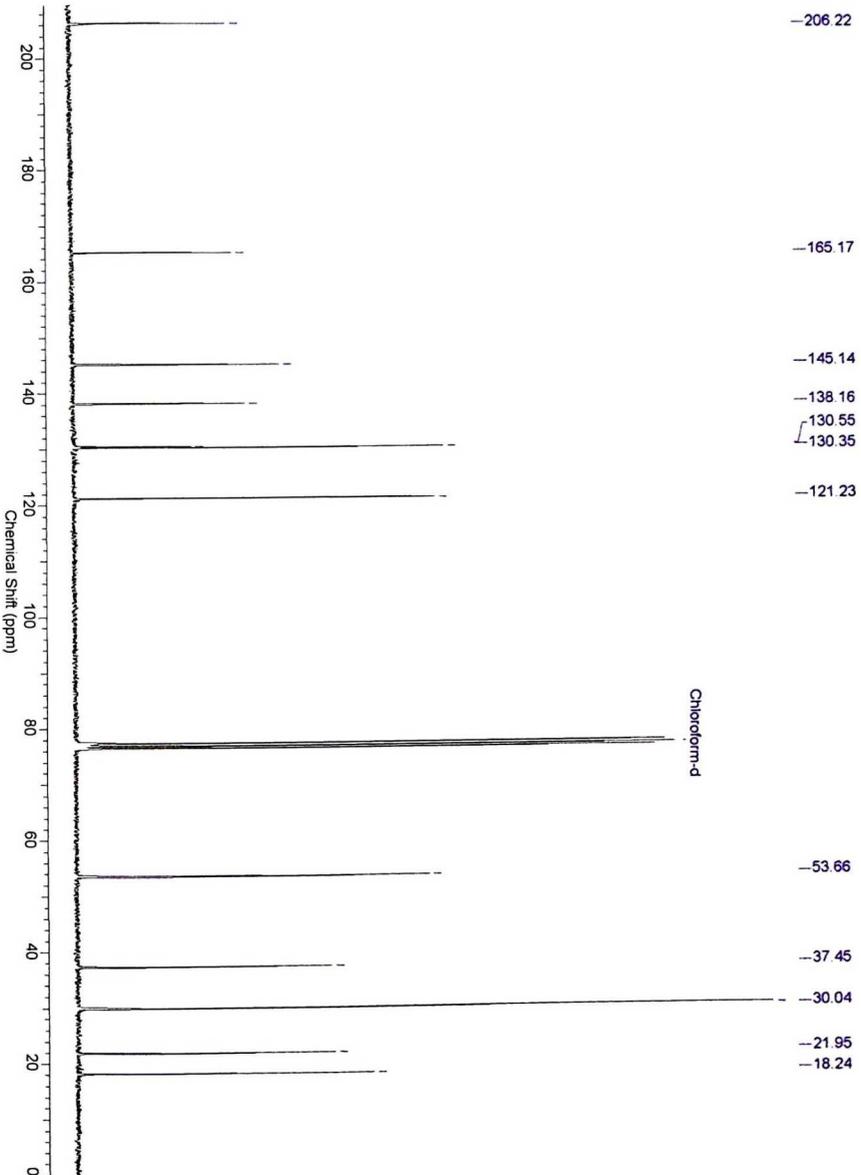
C	δC (ppm)	H	δH (ppm)	mult.	J (Hz)
	19,94		1,97	(s)	
	20,85		2,16	(s)	
	20,93		2,33	(s)	
	27,86		2,40	(s)	
	124,80		6,42	(s)	
	128,66		7,08	(d)	$J_1 = 7,83$
	131,08		7,12	(d)	$J_1 = 7,58$
	131,27		7,29	(s)	
	133,77		---	---	
	135,00		---	---	
	140,49		---	---	
	196,16		---	---	



Indanona 31: Espectro de RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃).



Espectro de RMN de ^{13}C (^1H) da Indanona (31)



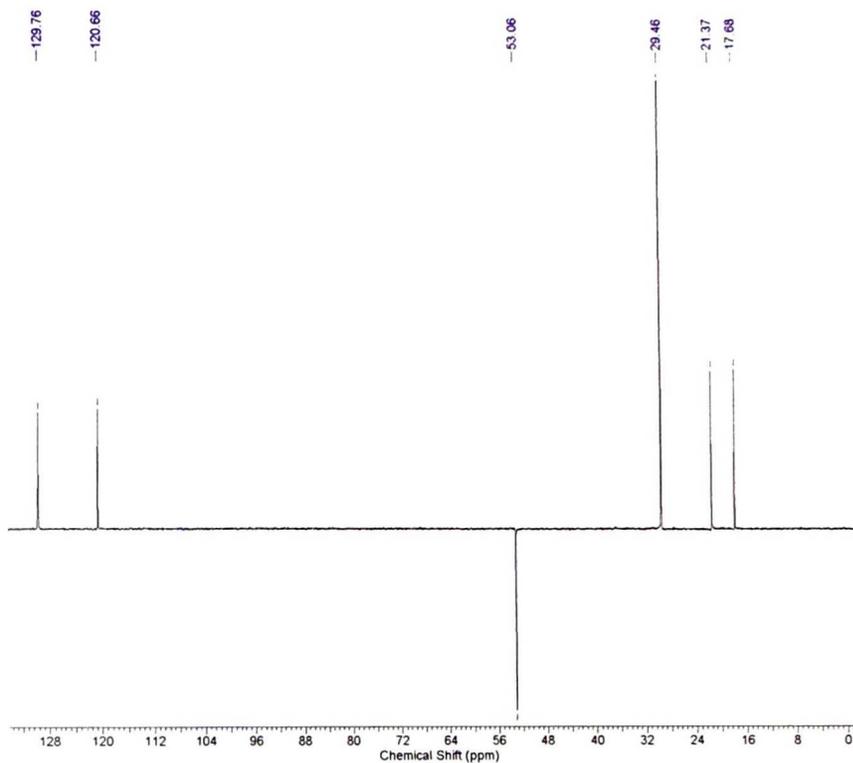
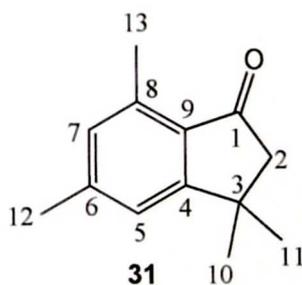
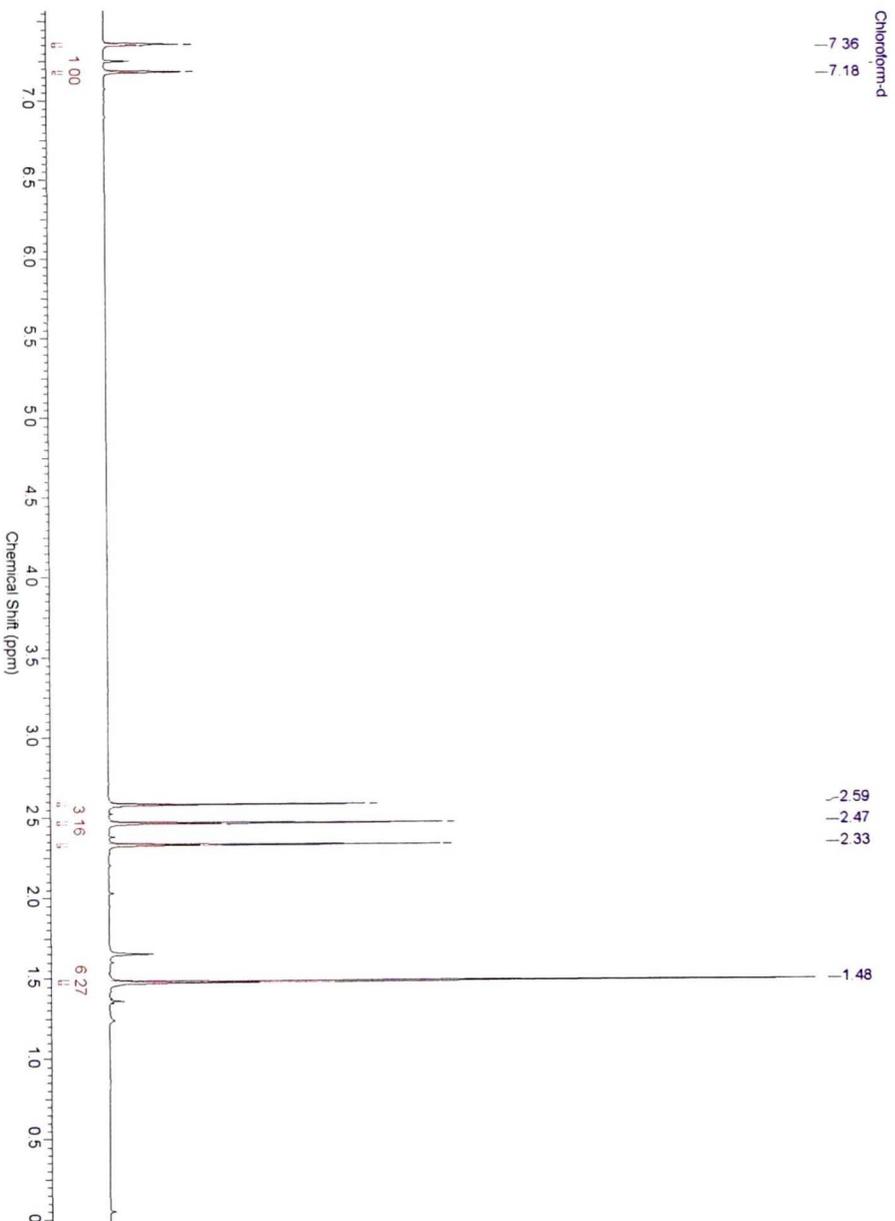
Espectro de RMN de ^{13}C da Indanona (31) DEPT-135

Tabela 11: Dados espectroscópicos da Indanona **31**.

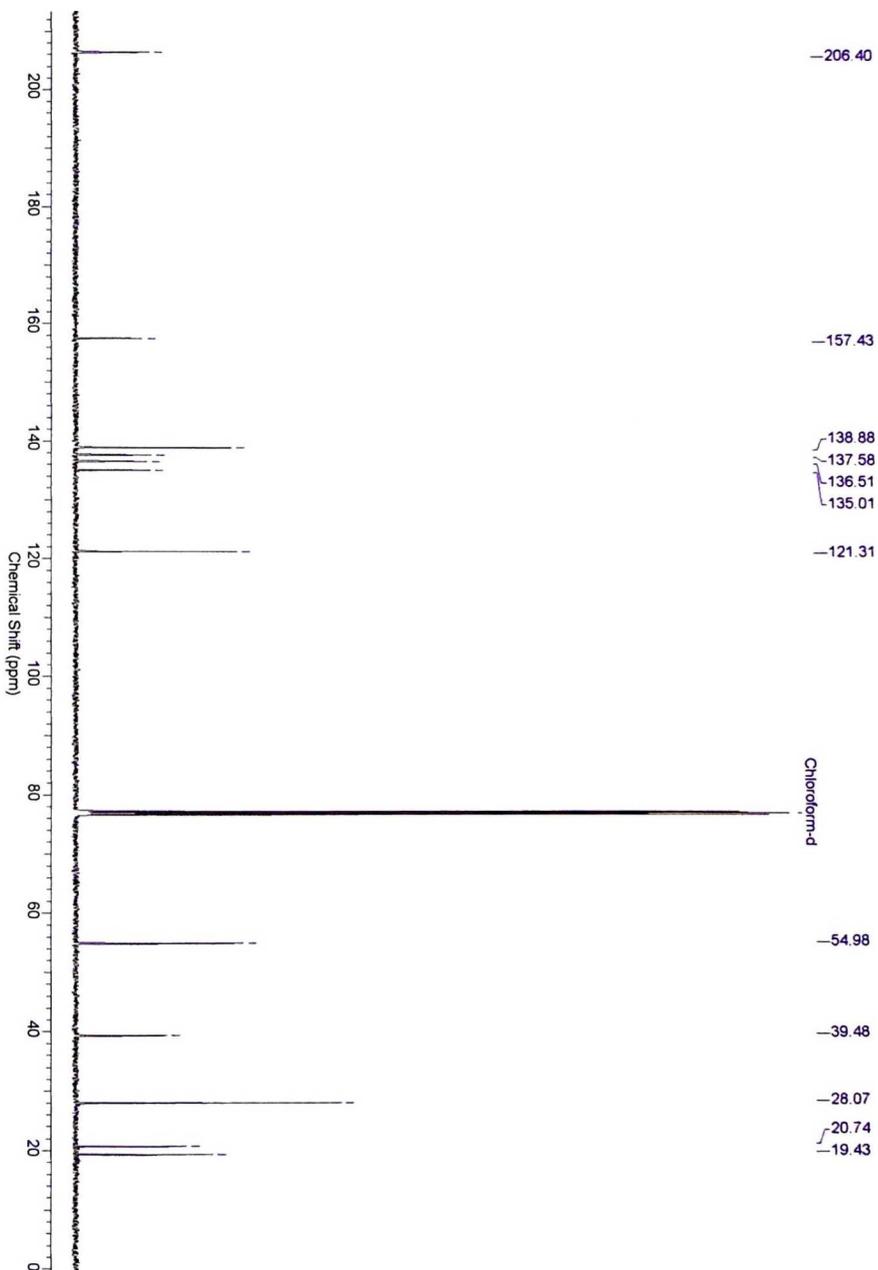
C	δC (ppm)	H	δH (ppm)	mult.	J (Hz)
1	206,22	---	---	---	---
2	53,66	2	2,52	(s)	---
3	37,45	3	---	---	---
4	165,17	4	---	---	---
5	121,23	5	7,07	(s)	---
6	145,14	6	---	---	---
7	130,35	---	6,89	(s)	---
8	138,16	8	---	---	---
9	130,55	9	---	---	---
10	30,04	10	1,36	(s)	---
11	30,04	11	1,36	(s)	---
12	21,95	12	2,38	(s)	---
13	18,24	13	2,57	(s)	---



Indanona 32: Espectro de RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃).



Espectro de RMN de ^{13}C (^1H) da Indanona (32)



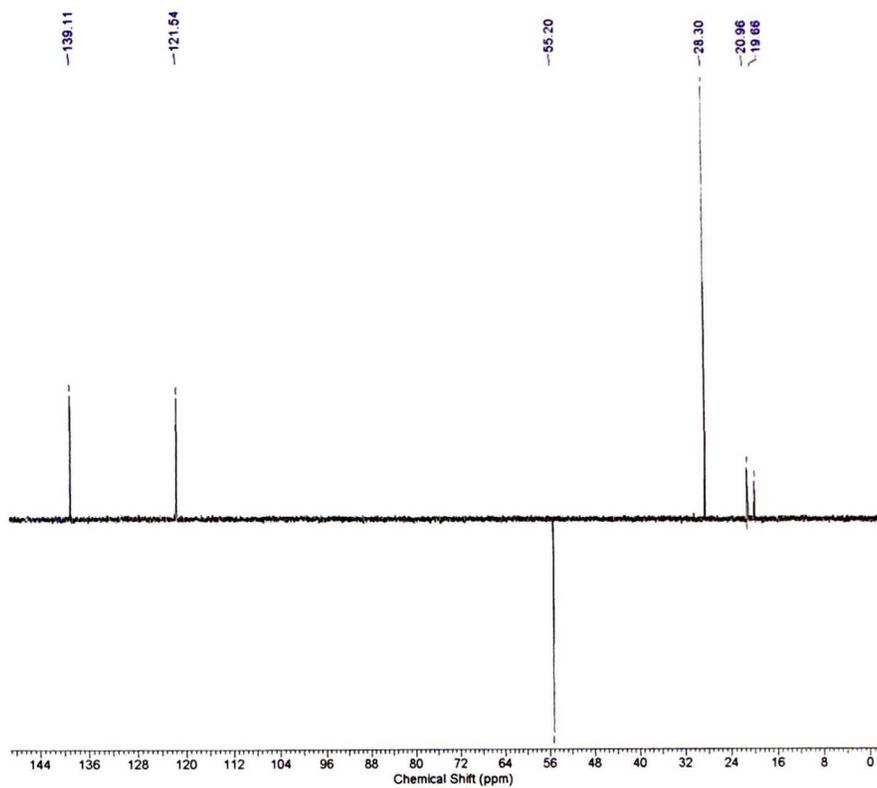
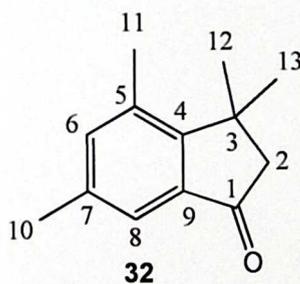
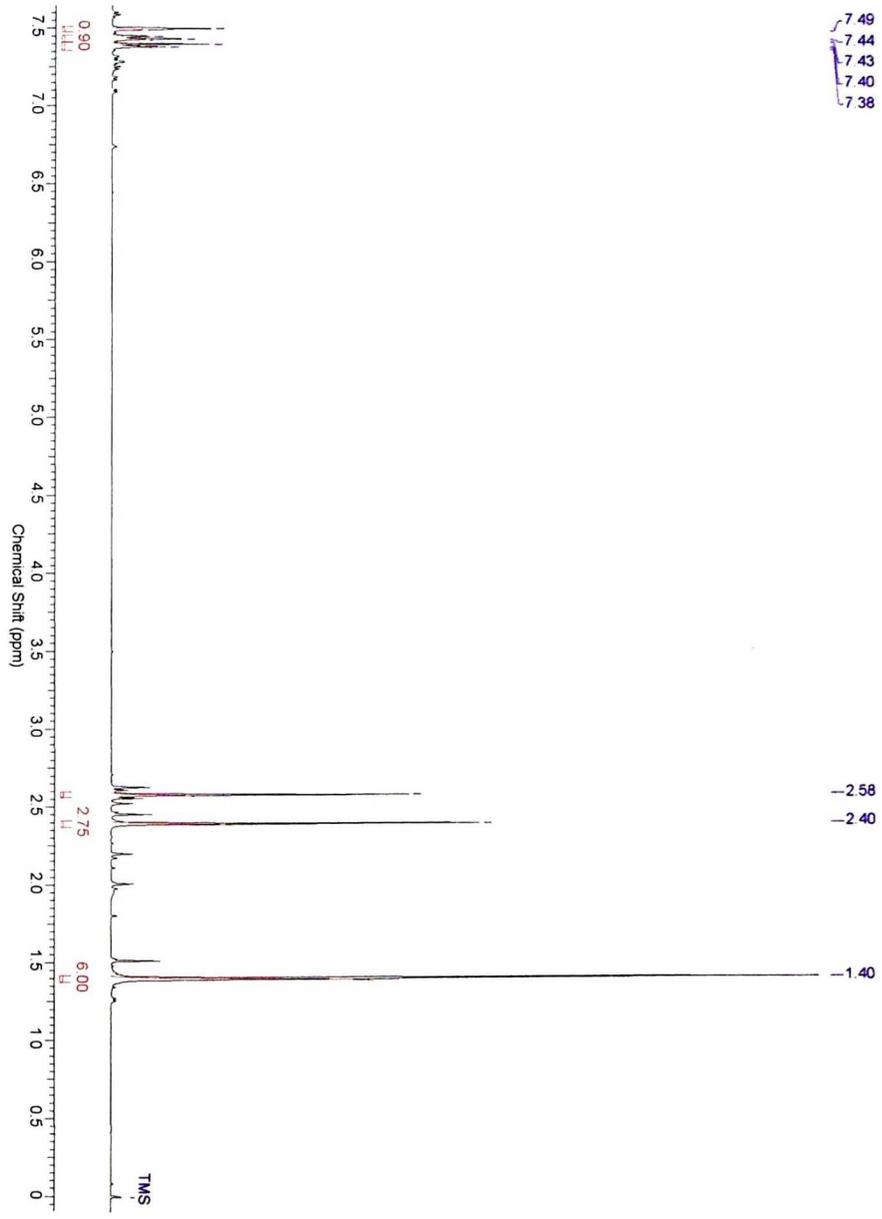
Espectro de RMN de ^{13}C da Indanona (32) DEPT-135

Tabela 12: Dados espectroscópicos da Indanona **32**.

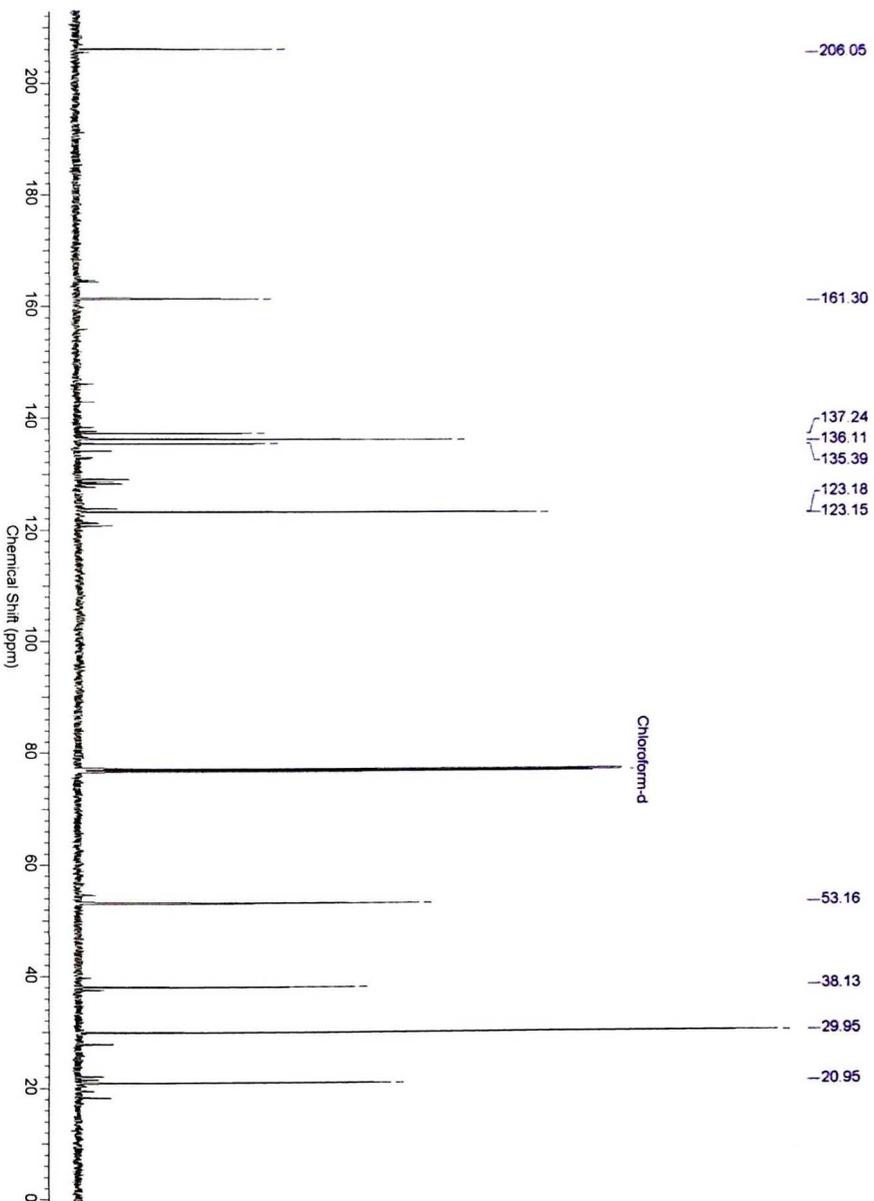
C	δC (ppm)	H	δH (ppm)	mult.	J (Hz)
1	206,40	---	---	---	---
2	54,98	2	2,54	(s)	---
3	39,48	---	---	---	---
4	157,43	---	---	---	---
5	135,01	---	---	---	---
6	138,88	6	7,18	(s)	---
7	137,58	---	---	---	---
8	121,31	8	7,36	(s)	---
9	136,51	---	---	---	---
10	20,74	10	2,33	(s)	---
11	19,43	11	2,47	(s)	---
12	28,07	12	1,48	(s)	---
13	28,07	13	1,48	(s)	---



Indanona 35: Espectro de RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃).



Indanona 35: Espectro de RMN^1H (300 MHz, CDCl_3).



Espectro de NOE da Indanona (35)



Current Data Parameters
 NAME: jmr72_4
 SAMPLE: 6000
 PROBNM: 6000

F2 - Acquisition Parameters
 Date_: 20121025

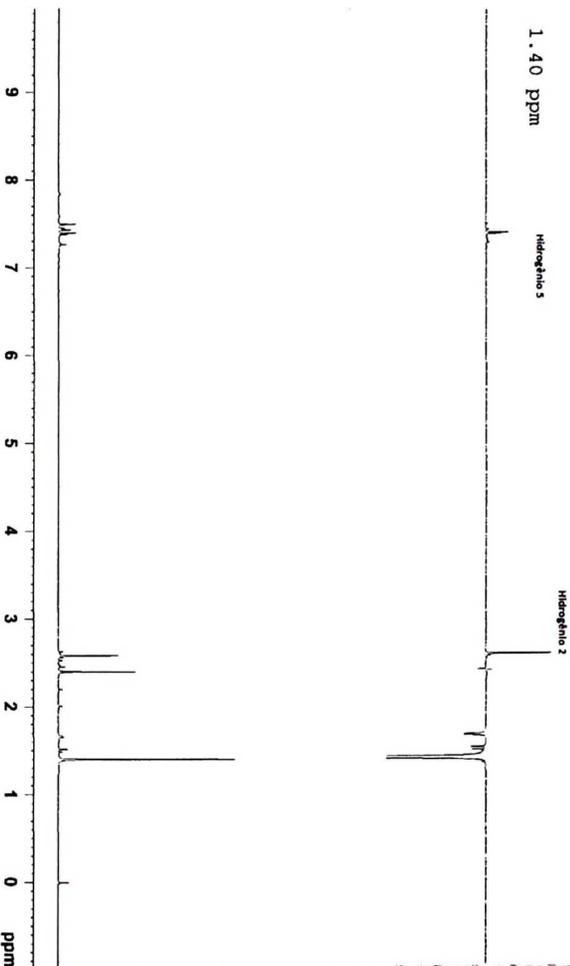
Time: 18.31
 F1FREQ: 500.135010 MHz
 PULPROG: zgpg30
 FREQ: 500.135010 MHz
 CHANNEL: zgpg30
 SOLVENT: CDCl3
 NS: 2
 DS: 2
 SWH: 8503.401 Hz
 FIDRES: 0.129752 Hz
 AQ: 3.8536233 sec
 RG: 65536
 FM: 58.800 umeg
 DE: 6.00 umeg
 TE: 300.2 K
 RF1: 1.00000000 sec
 RF2: 0.01000000 sec
 RF3: 0.00003000 sec
 D7: 2.00000000 sec
 V4: 90
 V5: 90

CHANNEL: f1
 NUCL1: 1H
 E1: 0.25 ugeg
 SFO1: 500.135010 MHz

CHANNEL: f2
 NUCL2: 1H
 E2: 0.10 ugeg
 SFO2: 500.1337710 MHz

Acquisition parameters
 WDW: EM
 SFO1: 500.1335 MHz
 FIDRES: 200.000000 Hz
 SW: 1.999 ppm
 FWHM: undefined

Processing parameters
 SF: 500.1300109 MHz
 EQ: EM
 SSB: 0
 LB: 0
 GB: 0
 PC: 1.00



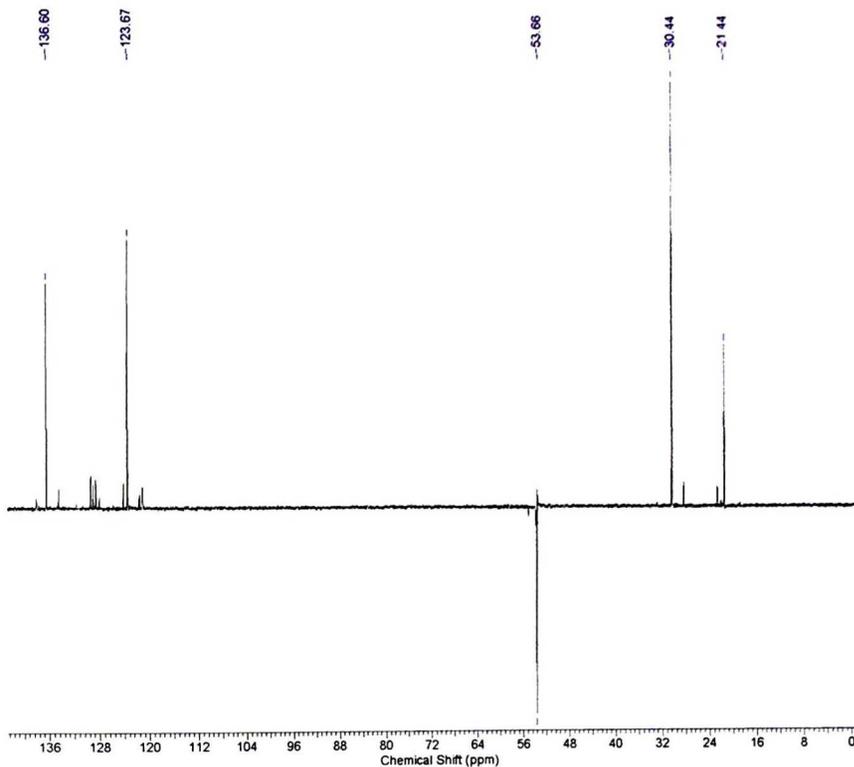
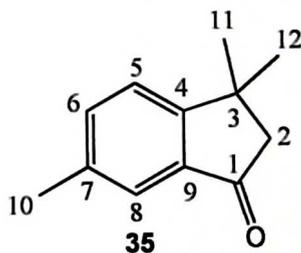
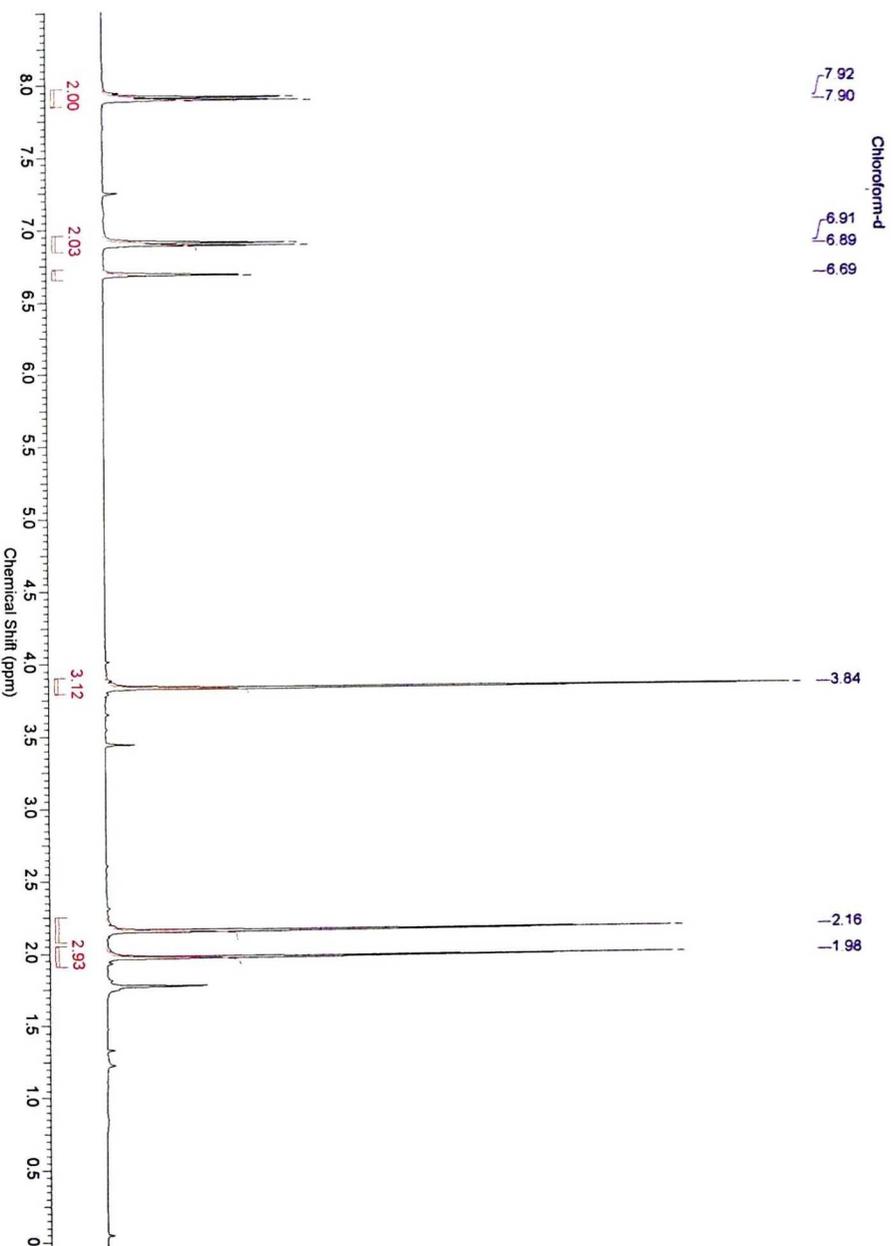
Espectro de RMN de ^{13}C da Indanona (35) DEPT-135

Tabela 13: Dados espectroscópicos da Indanona **35**.

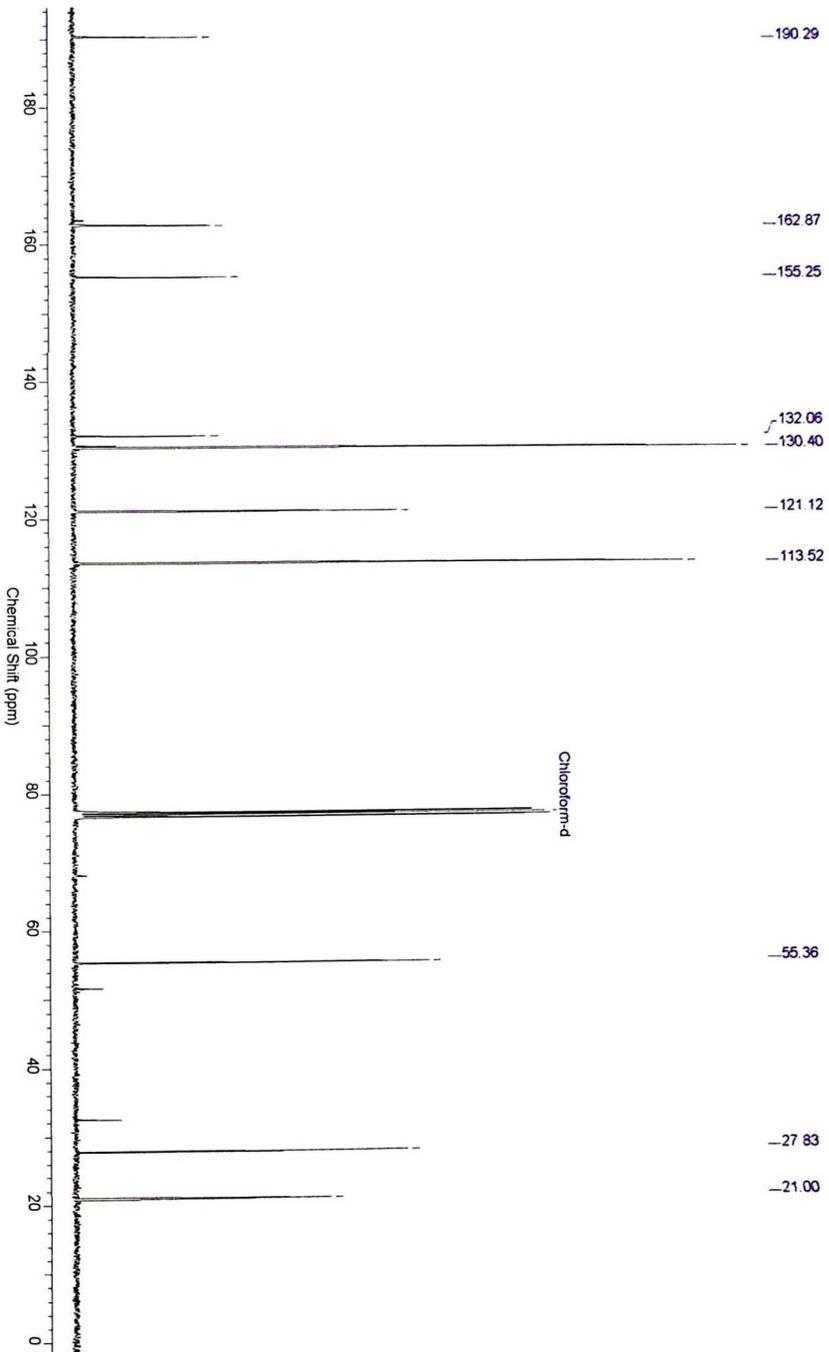
C	δC (ppm)	H	δH (ppm)	mult.	J (Hz)
1	206,05	---	---	---	
2	53,16	2	2,58	(s)	
3	38,13	---	---	---	
4	161,30	---	---	---	
5	123,18	5	7,38	(d)	$J_1 = 7,78$
6	136,11	6	7,43	(d)	$J_1 = 8,05$
7	137,24	---	---	---	
8	123,15	8	7,49	(s)	
9	135,39	9	---	---	
10	20,95	10	2,40	(s)	
11	29,95	11	1,40	(s)	
12	29,95	12	1,40	(s)	



Composto 37: Espectro de RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃).



Espectro de RMN de ^{13}C (^1H) do composto (37)



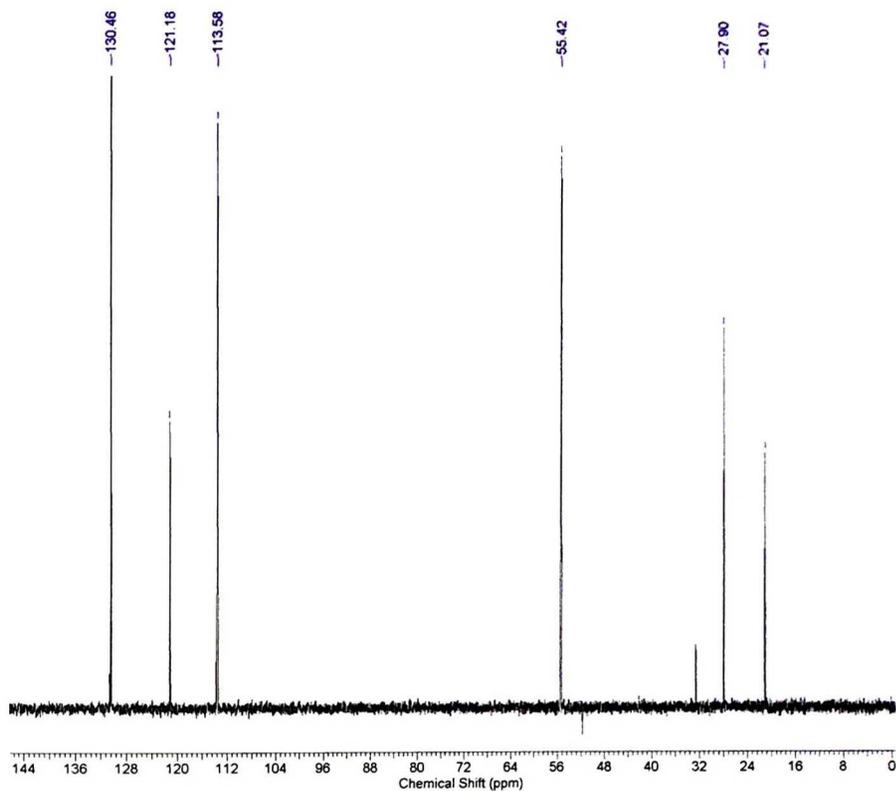
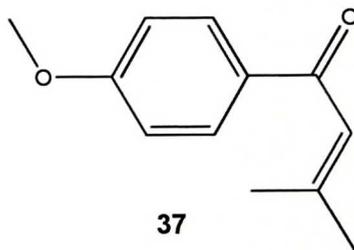
Espectro de RMN de ^{13}C do composto (37) DEPT-135

Tabela 14: Dados espectroscópicos do composto **37**.

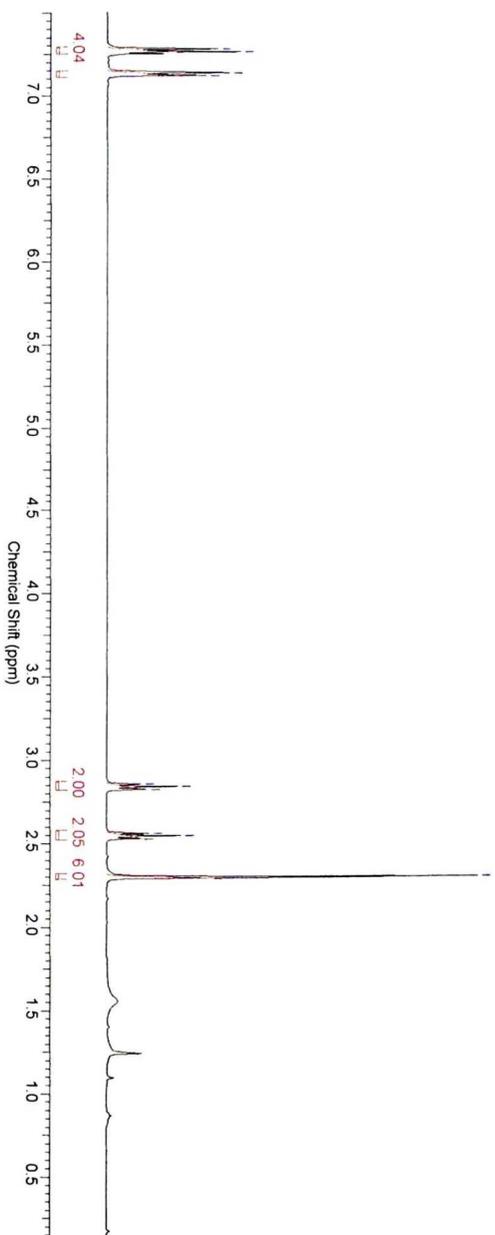
C	δC (ppm)	H	δH (ppm)	mult.	J (Hz)
	21,00		1,98	(s)	
	27,83		2,16	(s)	
	55,36		3,84	(s)	
	113,52		6,69	(s)	
	121,12		6,89	(d)	$J_1 = 8,84$
	130,40		7,90	(d)	$J_1 = 8,85$
	132,06		---	---	
	155,25		---	---	
	162,87		---	---	
	190,29		---	---	
	---		---	---	
	---		---	---	



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

Chloroform-d
 7.28
 7.26
 7.14
 7.12

2.87
 2.85
 2.84
 2.57
 2.55
 2.54
 2.31



Espectro de RMN de ^{13}C da Lactona (39) DEPT-135

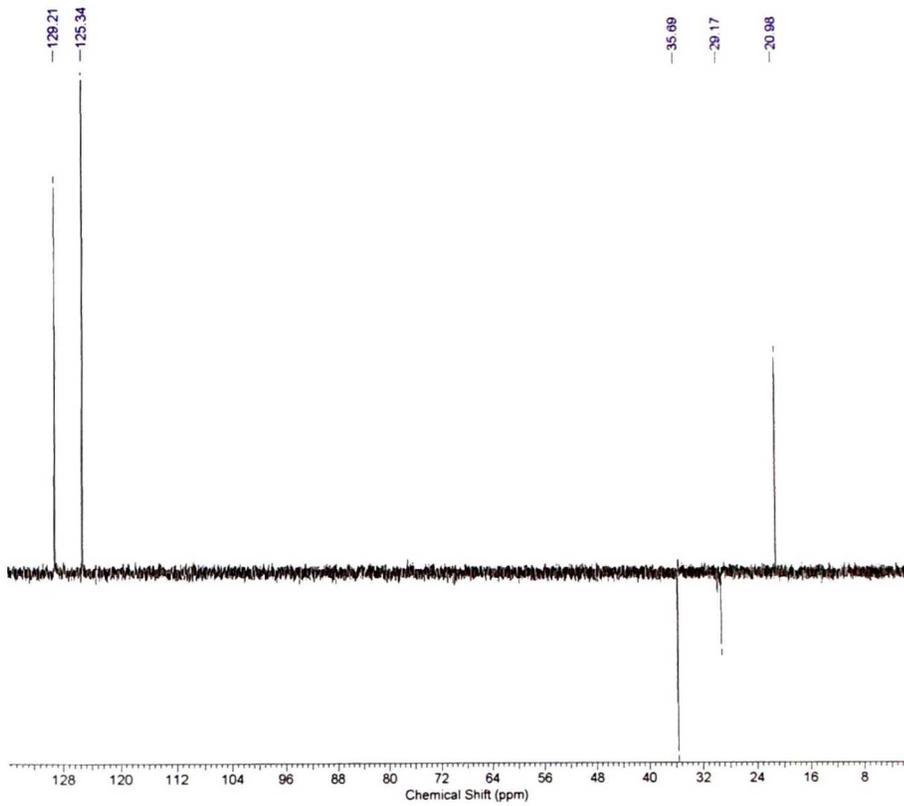
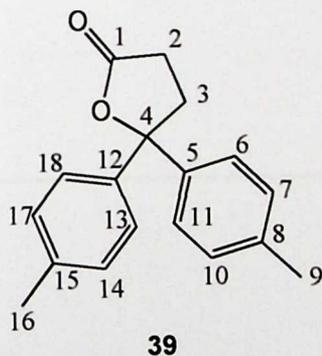
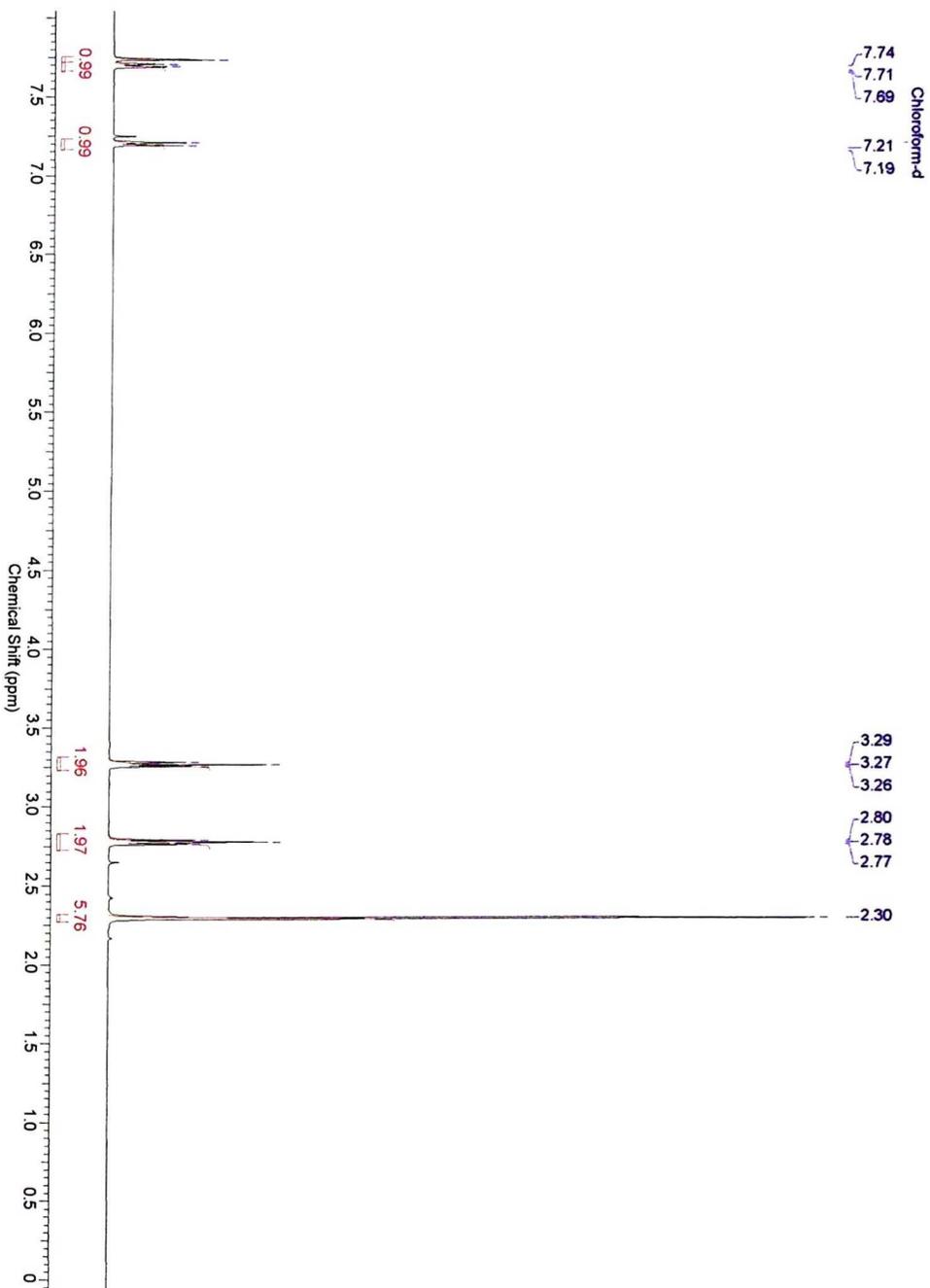
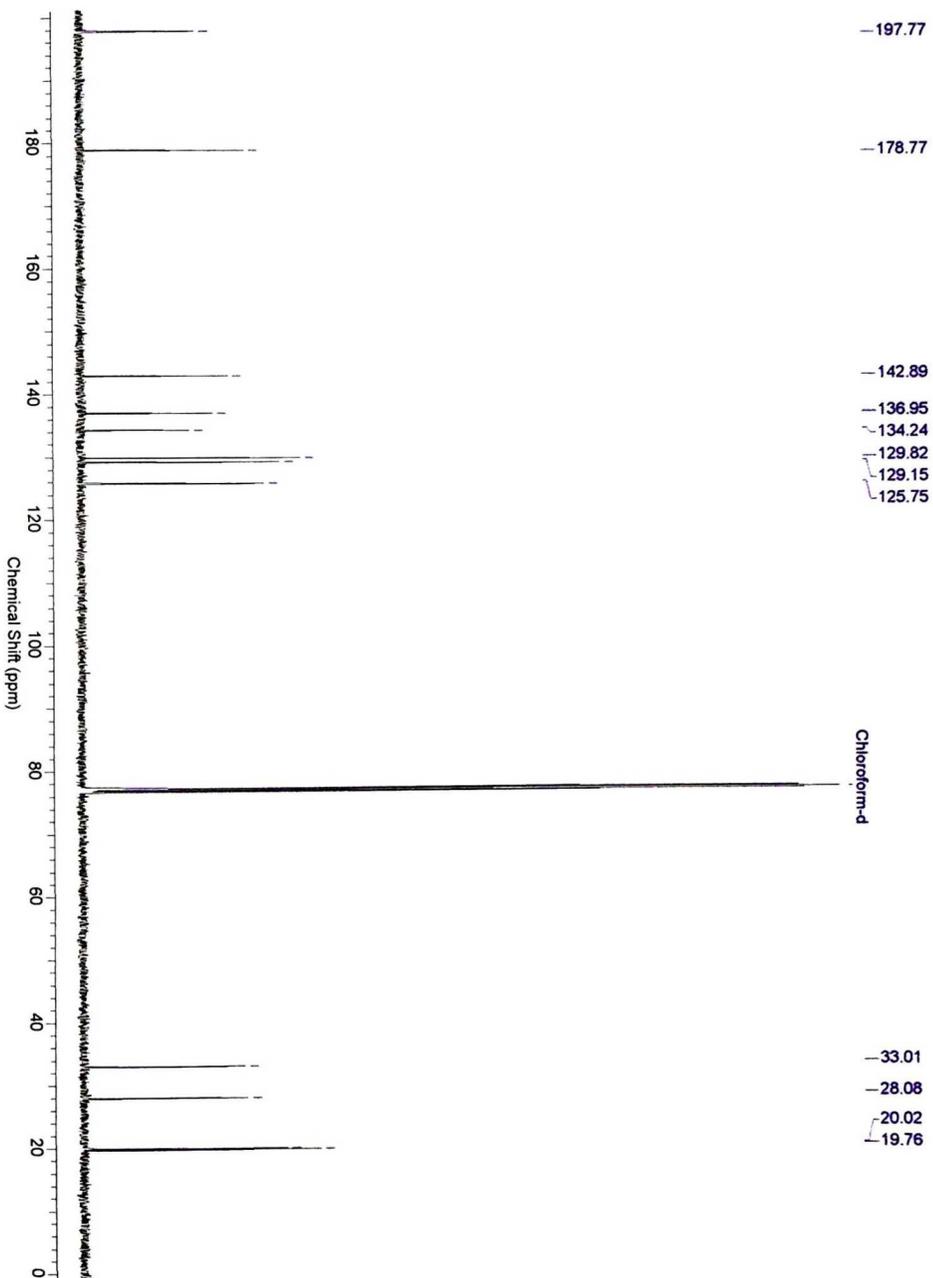


Tabela 15: Dados espectroscópicos da Lactona **39**.

C	δC (ppm)	H	δH (ppm)	mult.	J (Hz)
1	176,22	---	---	---	
2	35,70	2	2,56	(t)	$J_1 = J_2 = 7,67$
3	29,16	3	2,86	(t)	$J_1 = J_2 = 7,79$
4	89,82	---	---	---	
5	140,35	---	---	---	
6	129,20	6	7,28	(d)	$J_1 = 8,02$
7	125,36	7	7,14	---	
8	137,60	---	---	---	
9	20,95	9	2,31	(s)	
10	125,36	10	7,14	(d)	$J_1 = 8,02$
11	129,20	11	7,28	(d)	$J_1 = 8,02$
12	140,35	---	---	---	
13	129,20	13	7,28	(d)	$J_1 = 8,02$
14	125,36	14	7,14	(d)	$J_1 = 8,02$
15	137,60	---	---	---	
16	20,95	16	2,31	(s)	
17	125,36	17	7,14	(d)	$J_1 = 8,02$
18	129,20	18	7,28	(d)	$J_1 = 8,02$



Composto 40: Espectro de RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃).

Composto 40: Espectro de RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃).

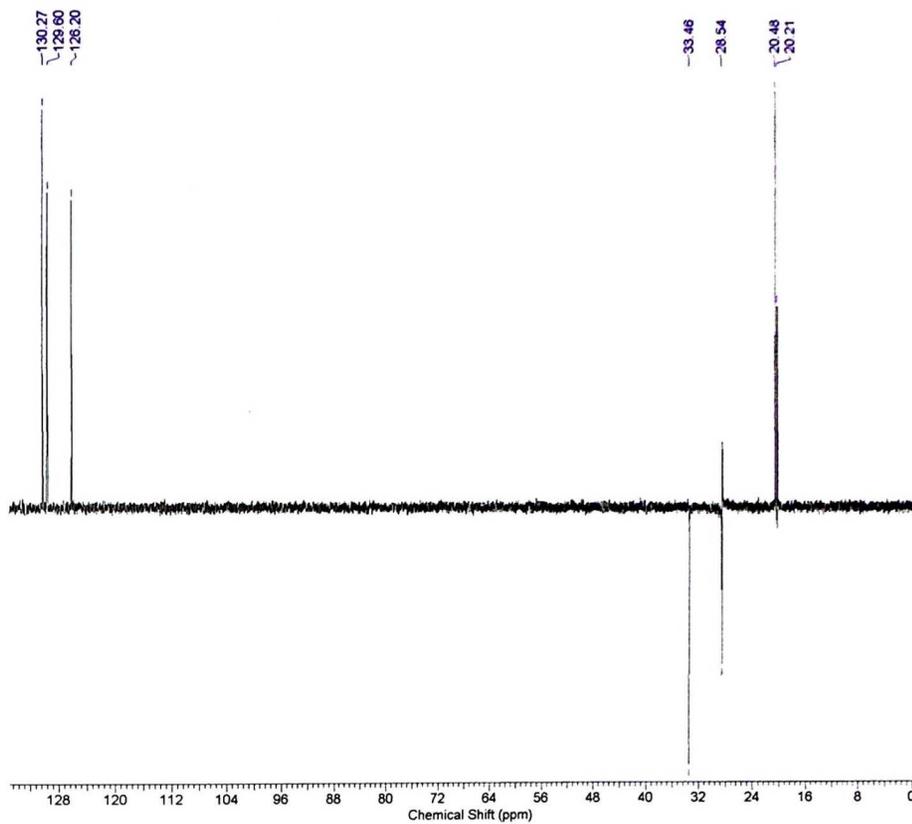
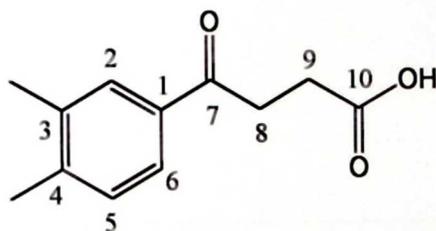
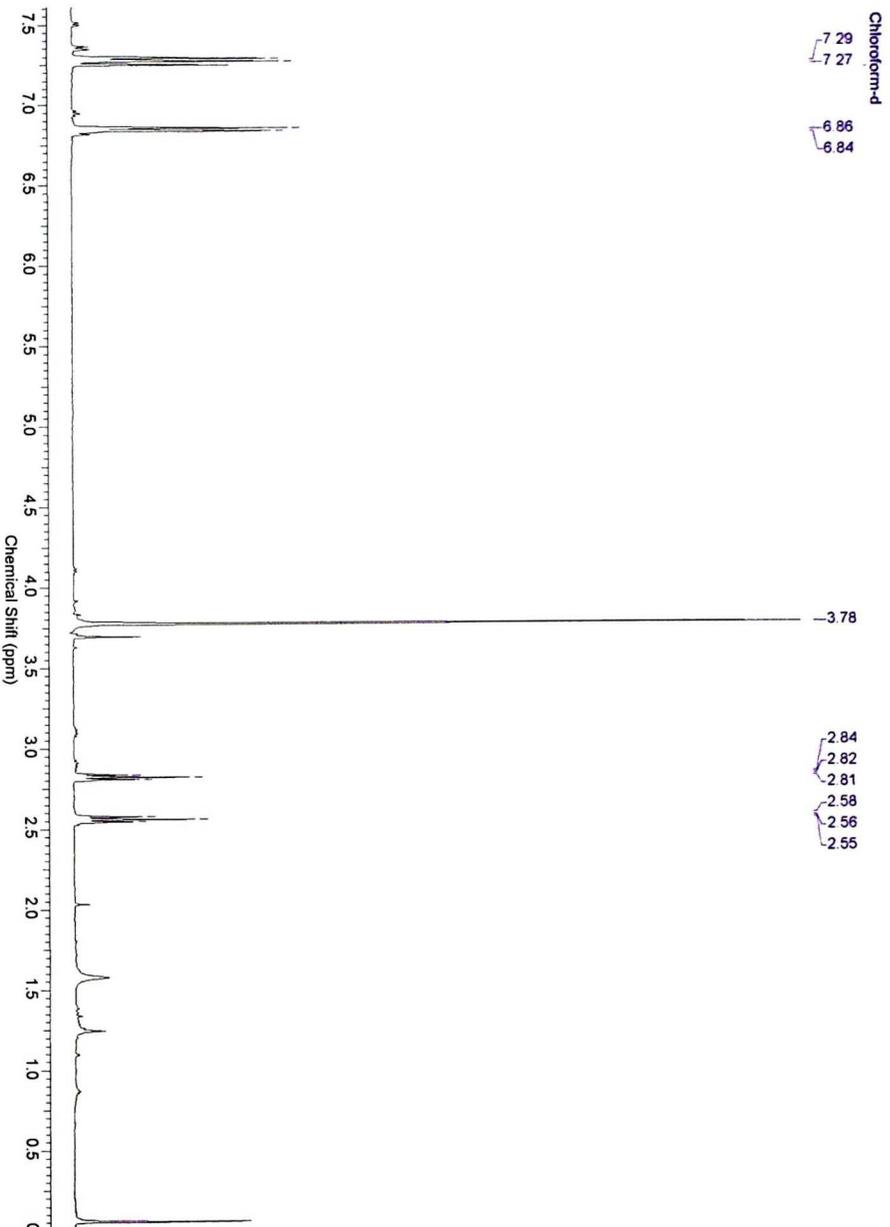
Espectro de RMN de ^{13}C do composto (40) DEPT-135

Tabela 15: Dados espectroscópicos do composto **40**.

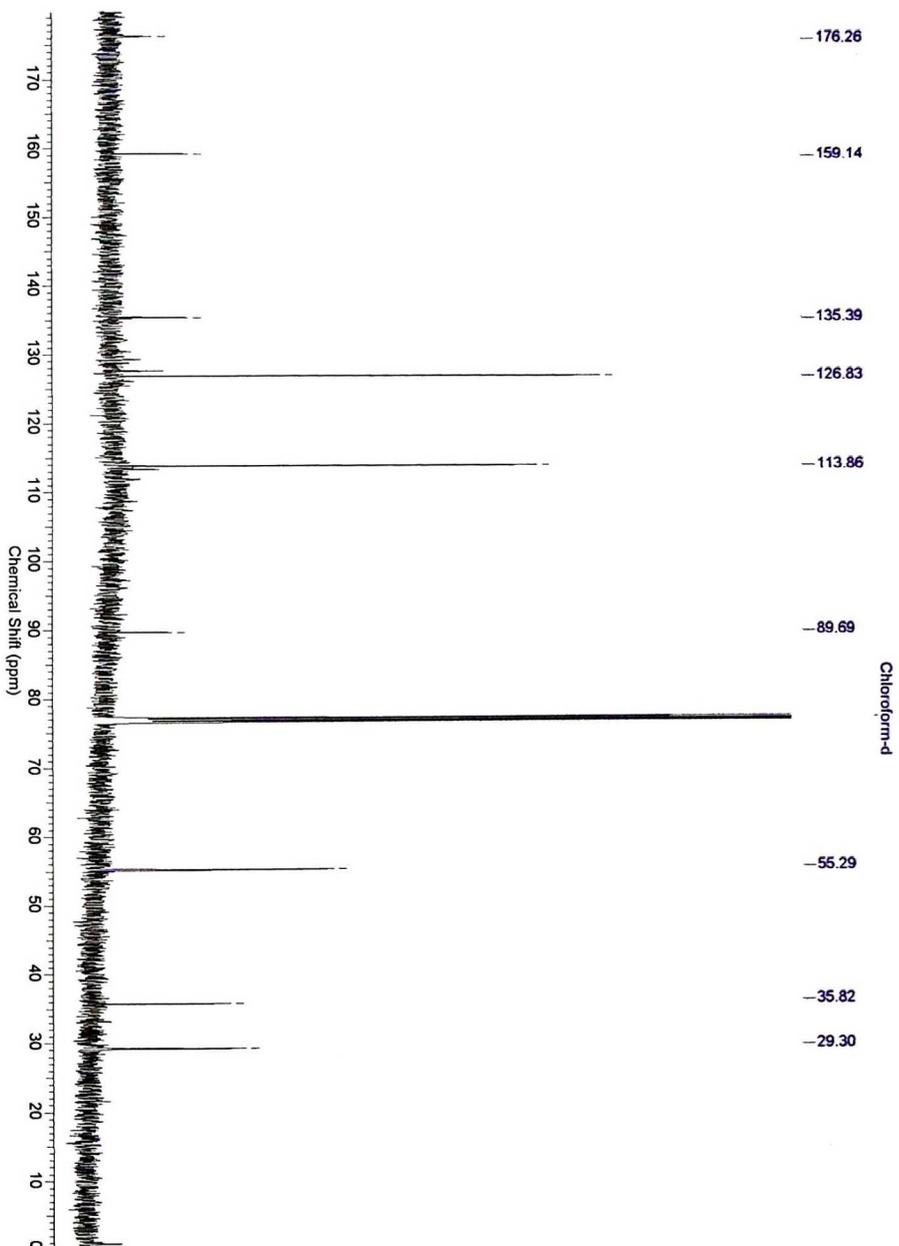
C	δC (ppm)	H	δH (ppm)	mult.	J (Hz)
---	19,76	---	2,30	(s)	---
---	20,02	---	2,77	(t)	$J_1 = 6,49$ e $J_2 = 6,75$
---	28,08	---	3,26	(t)	$J_1 = 6,49$ e $J_2 = 6,75$
---	33,01	---	7,19	(d)	$J_1 = 7,78$
---	125,75	---	7,69	(d)	$J_1 = 8,05$
---	129,15	---	7,74	(s)	---
---	129,82	---	---	---	---
---	134,24	---	---	---	---
---	136,95	---	---	---	---
---	142,89	---	---	---	---
---	178,77	---	---	---	---
---	197,77	---	---	---	---

**40**

Lactona 45: Espectro de RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃).



Lactona 45: Espectro de RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃).



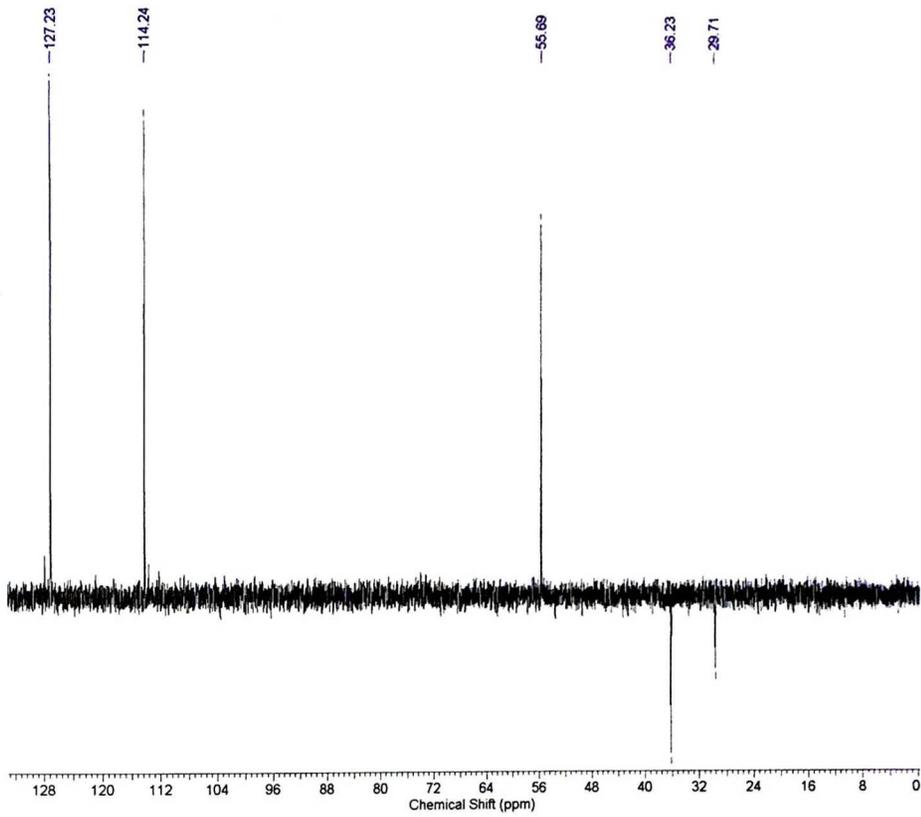
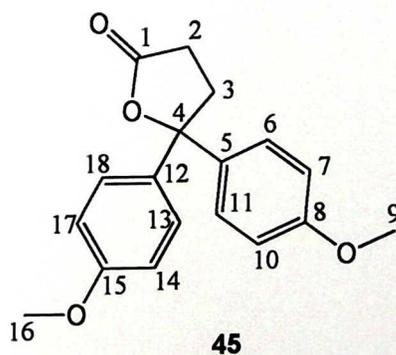
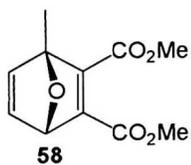
Espectro de RMN de ^{13}C da Lactona (45) DEPT-135

Tabela 15: Dados espectroscópicos da Lactona **45**.

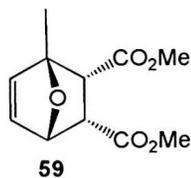
C	δC (ppm)	H	δH (ppm)	mult.	J (Hz)
1	176,26	---	---	---	
2	35,82	2	2,56	(t)	$J_1 = J_2 = 7,57$
3	29,30	3	2,83	(t)	$J_1 = J_2 = 7,73$
4	89,69	---	---	---	
5	135,39	---	---	---	
6	126,83	6	6,85	(d)	$J_1 = 8,90$
7	113,86	7	7,29	(d)	$J_1 = 8,89$
8	159,14	---	---	---	
9	55,29	9	3,78	(s)	
10	113,86	10	7,29	(d)	$J_1 = 8,89$
11	126,86	11	6,85	(d)	$J_1 = 8,90$
12	135,39	---	---	---	
13	126,83	13	6,85	(d)	$J_1 = 8,90$
14	113,86	14	7,29	(d)	$J_1 = 8,89$
15	159,14	---	---	---	
16	55,29	16	3,78	(s)	
17	113,86	17	7,29	(d)	$J_1 = 8,89$
18	126,83	18	6,85	(d)	$J_1 = 8,90$



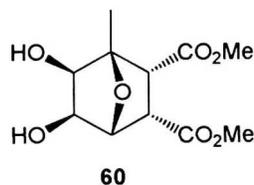
7. Espectros de RMN Furanoelíngoligos

6.2. Índice dos Espectros de RMN - Furanoeliangólidos**Índice das Estruturas**

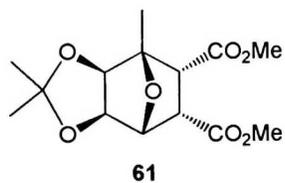
138



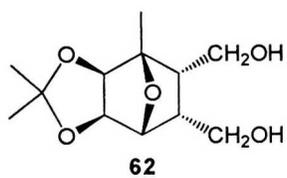
141



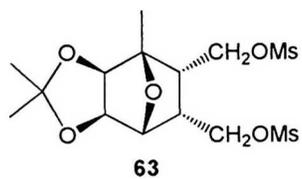
144



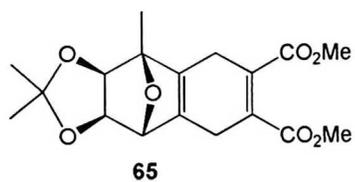
147



150

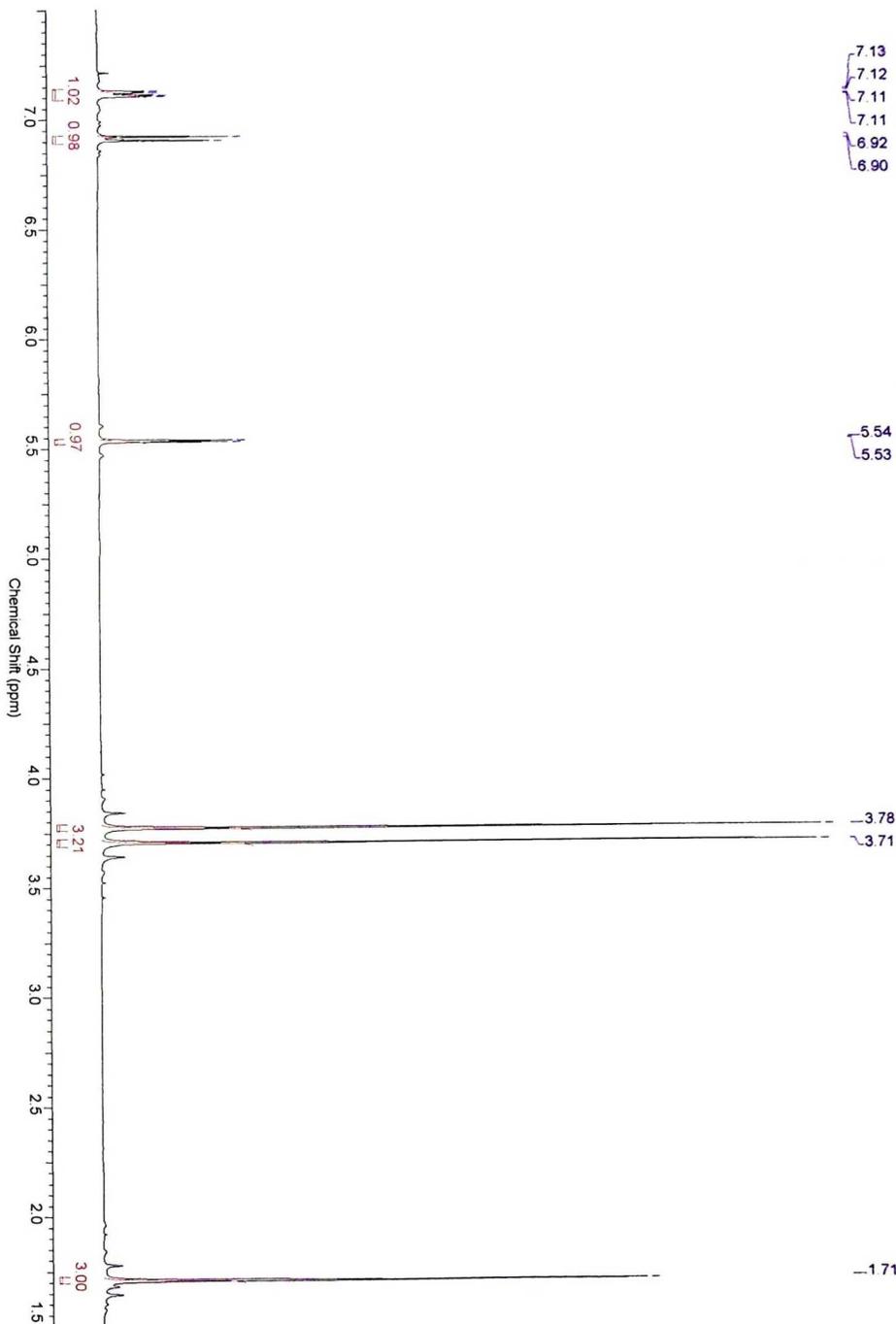


153



156

Composto 58: Espectro de RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃)



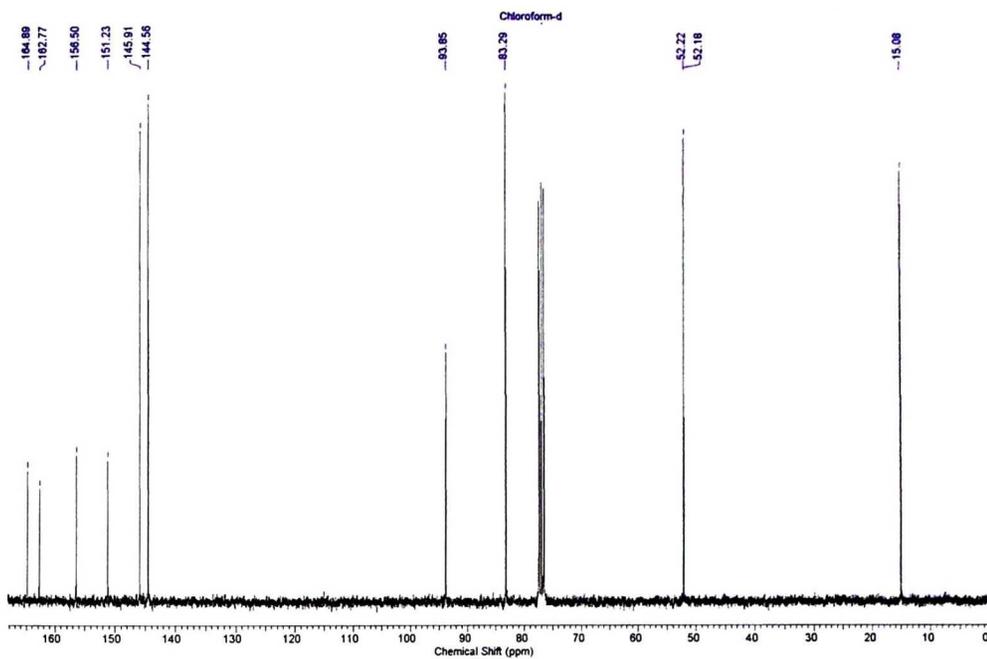
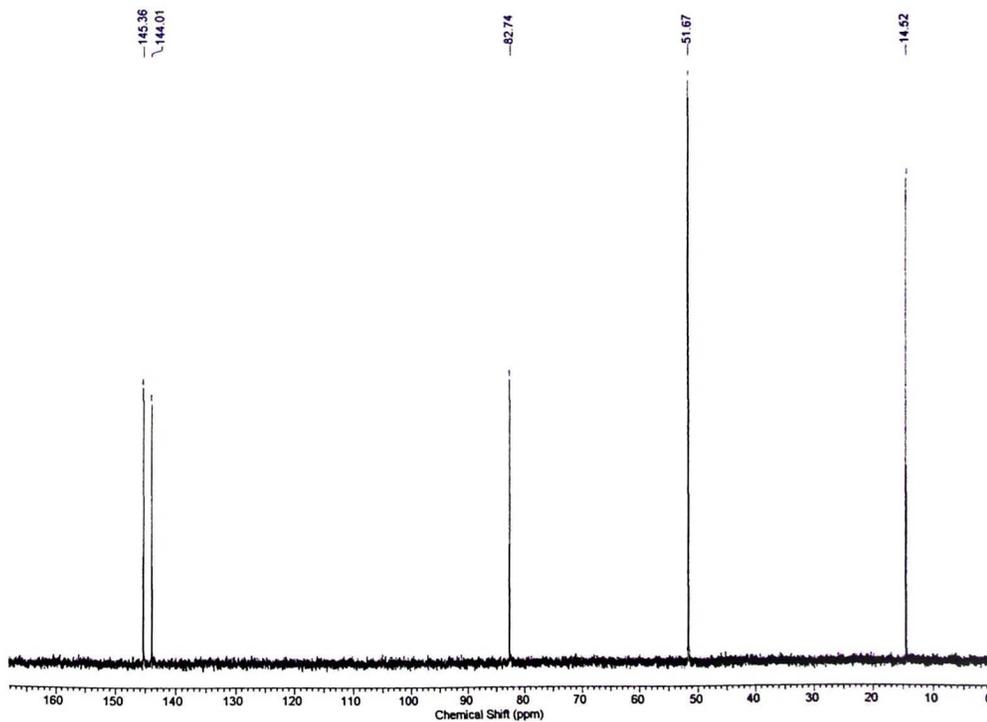
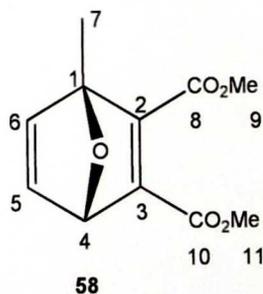
Espectro de RMN de ^{13}C { ^1H } do composto (58)**Espectro de RMN de ^{13}C do composto (58) DEPT-135**

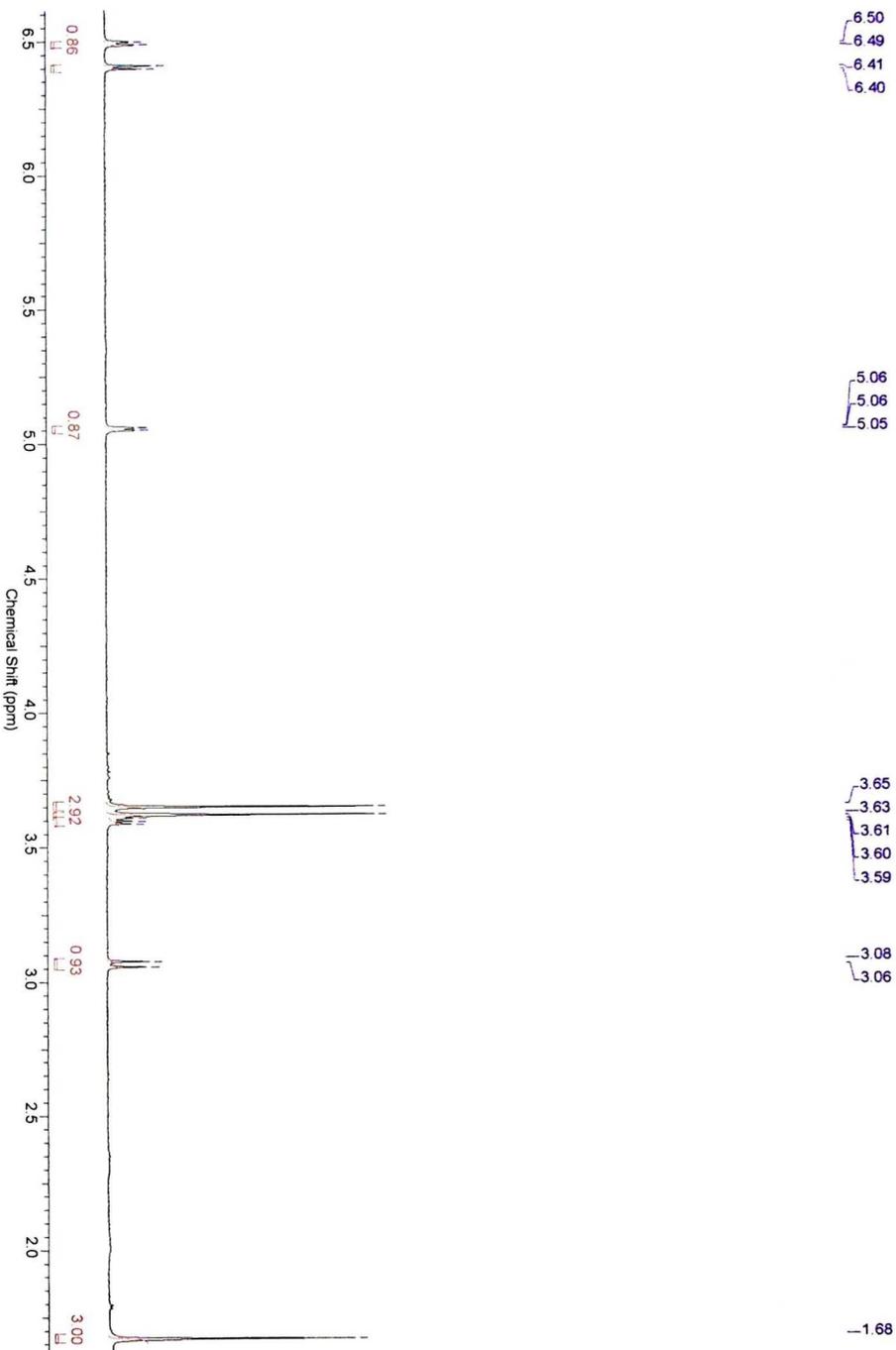
Tabela 4: Dados espectroscópicos do composto **58**.

C	δC (ppm)	H	δH (ppm)	mult.	J (Hz)
1	93,85	---	---	---	
2	156,50	---	---	---	
3	151,23	---	---	---	
4	83,29	4	5,54	(d)	$J_{4,5} = 1,9$
5	144,56	5	7,13	(dd)	$J_{5,6} = 5,2; J_{5,4} = 1,9$
6	145,91	6	6,92	(d)	$J_{6,5} = 5,2$
7	15,08	7	1,71	(s)	
8	162,77	---	---	---	
9*	52,22	9	3,71	(s)	
10	164,89	---	---	---	
11*	52,18	11	3,78	(s)	

Podem estar trocados C; *.



Composto 59: Espectro de RMN^1H (500 MHz, CDCl_3).



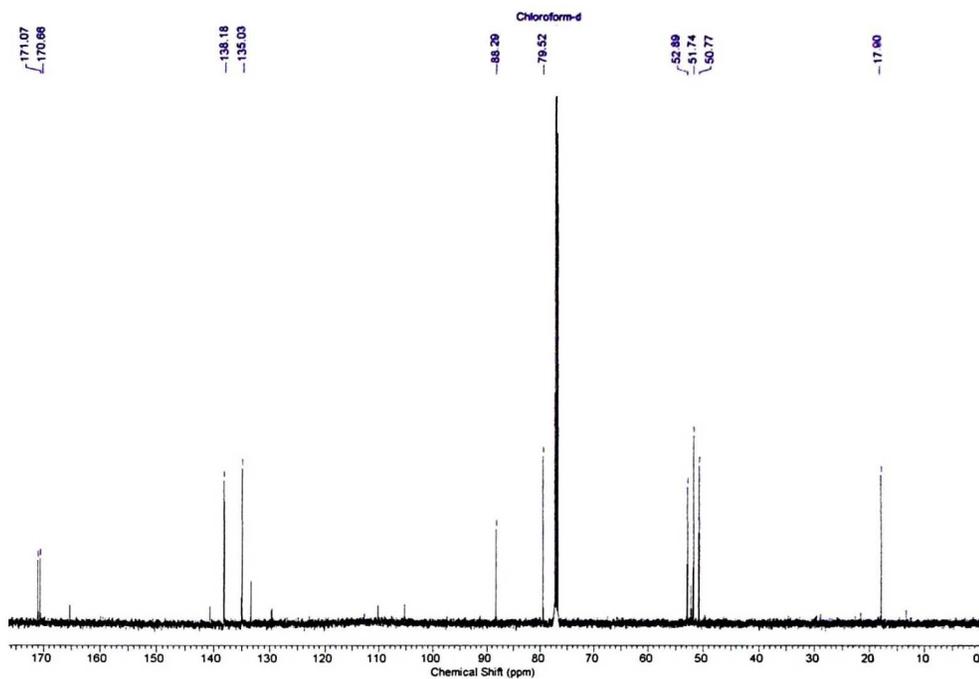
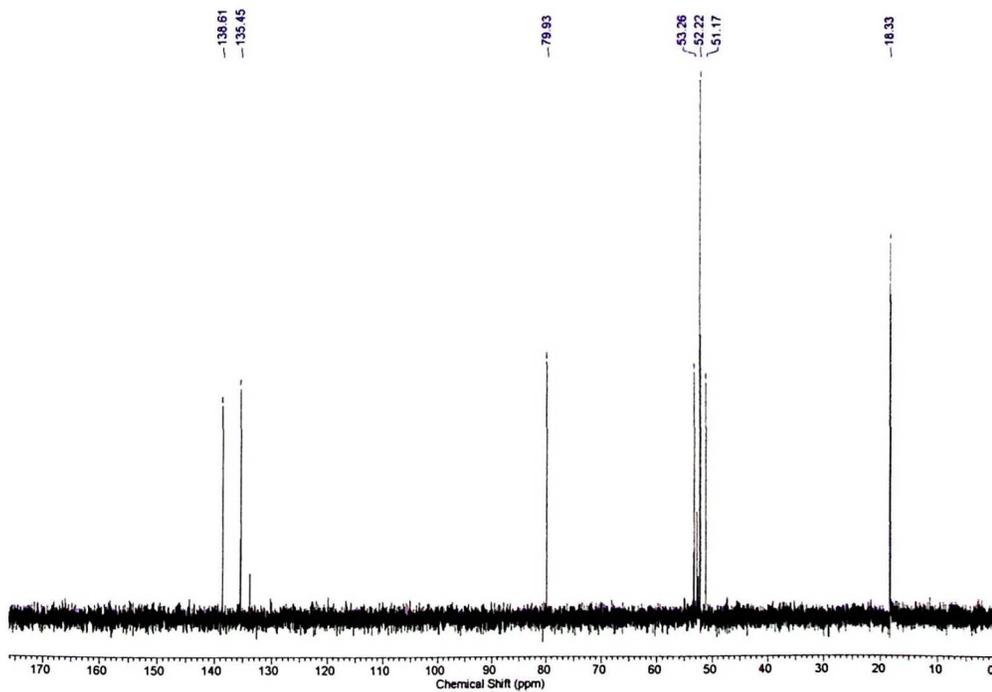
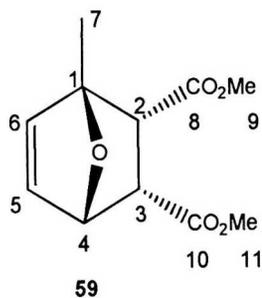
Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ do composto (59)**Espectro de RMN de ^{13}C do composto (59) DEPT-135**

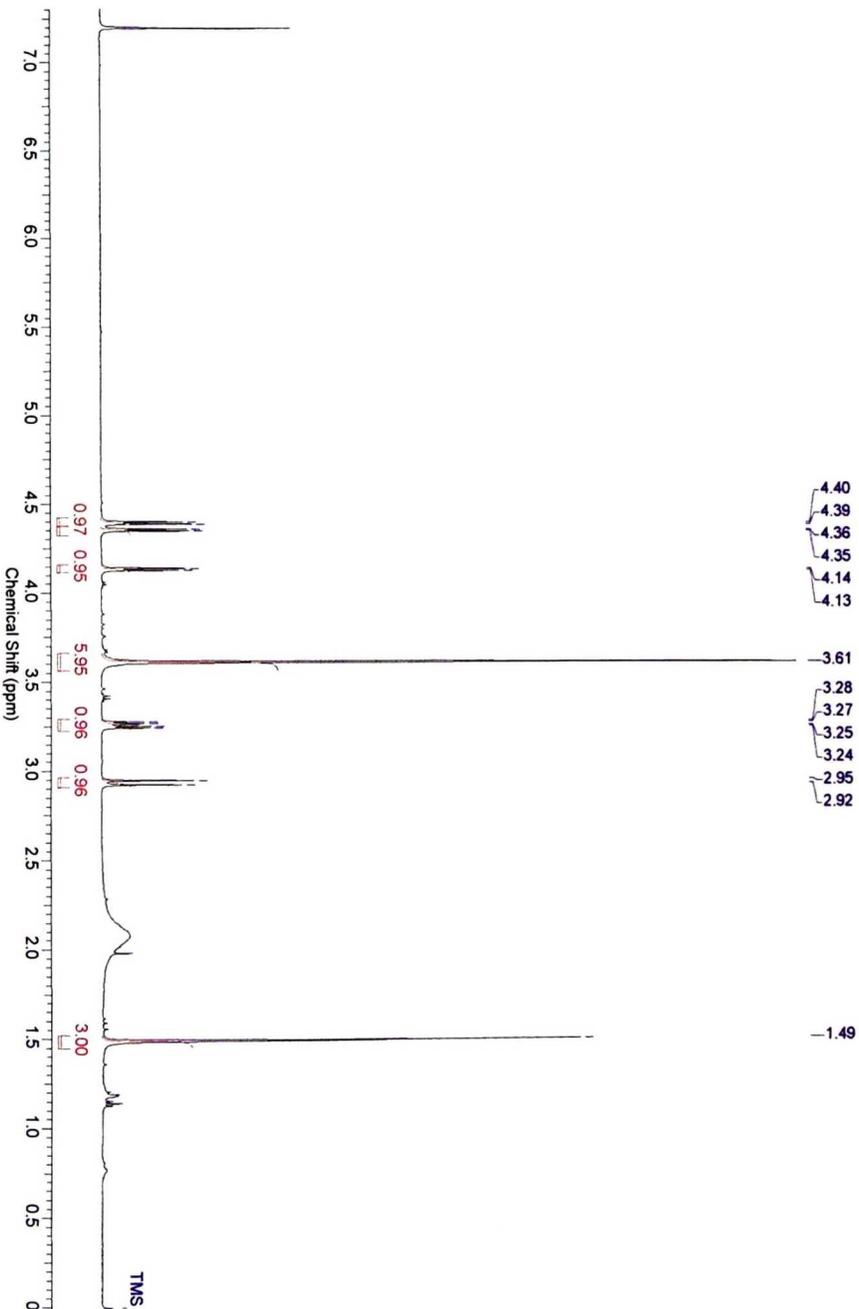
Tabela 6: Dados espectroscópicos do composto **59**.

C	δC (ppm)	H	δH (ppm)	mult.	J (Hz)
1	88,29	---	---	---	
2	52,89	2	3,06	(d)	$J_{2,3} = 10,14$
3	50,77	3	3,61	(dd)	$J_{3,2} = 10,14; J_{3,4} = 4,52$
4	79,52	4	5,06	(dd)	$J_{4,3} = 4,52; J_{4,5} = 1,72$
5	135,03	5	6,49	(dd)	$J_{5,4} = 1,72; J_{5,6} = 5,61$
6	138,18	6	6,40	(d)	$J_{6,5} = 5,77$
7	17,90	7	1,68	(s)	
8	171,66	---	---	---	
9	51,74	9*	3,63	(s)	
10	171,07	---	---	---	
11	51,74	11*	3,65	(s)	

Podem estar trocados 1H : *.



Composto 60: Espectro de RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃).



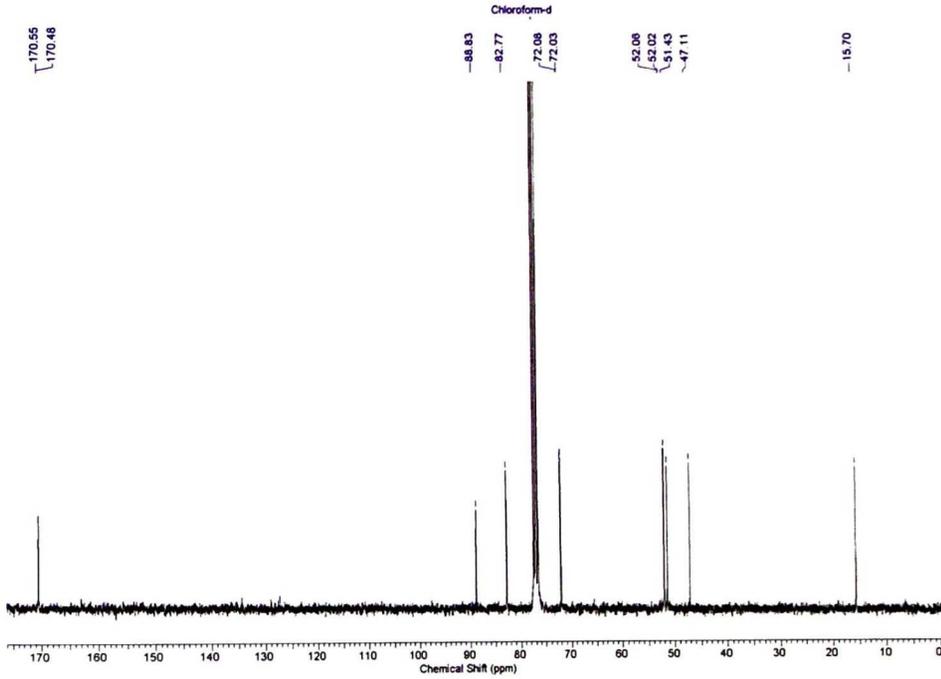
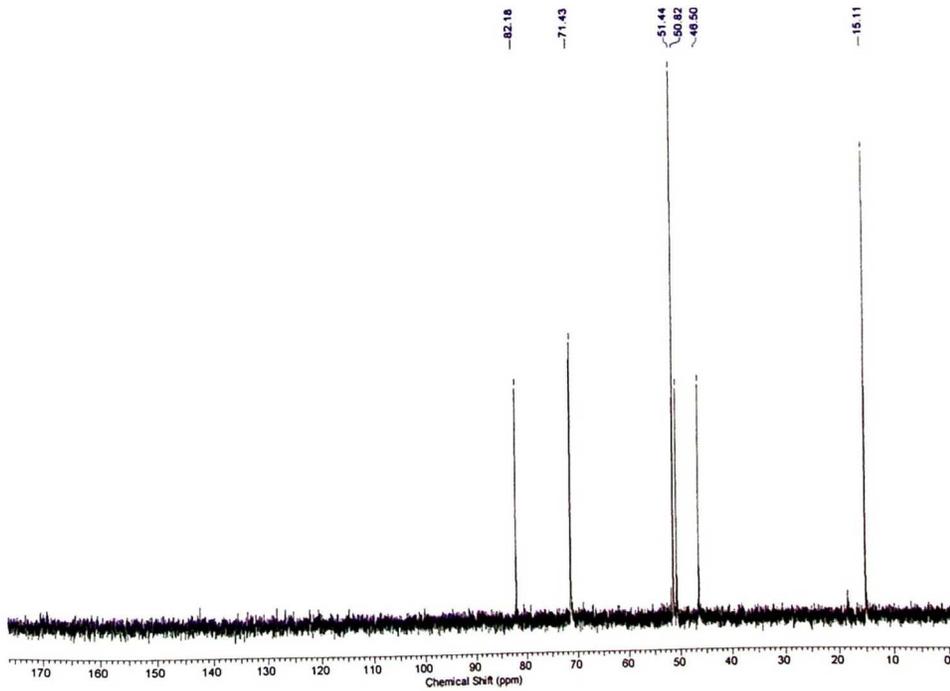
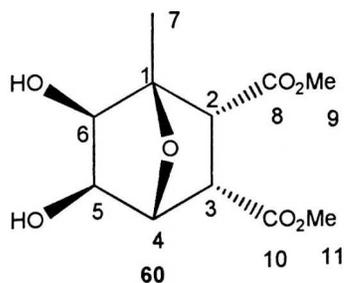
Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ do composto (60)**Espectro de RMN de ^{13}C do composto (60) DEPT-135**

Tabela 9: Dados espectroscópicos do composto **60**.

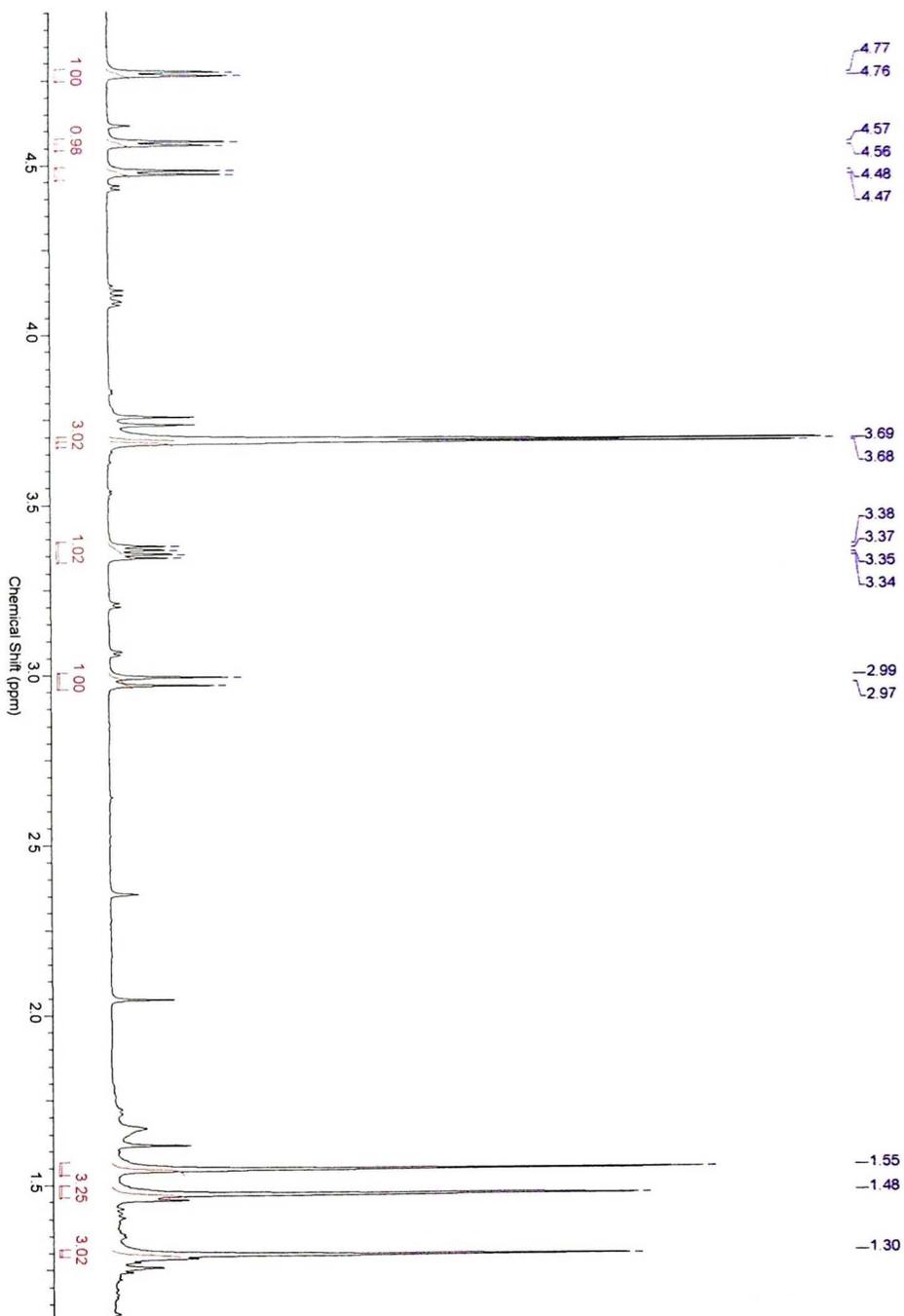
C	δC (ppm)	H	δH (ppm)	mult.	J (Hz)
1	88,8	---	---	---	
2****	51,4	2	2,95	(d)	$J_1 = 11,7$
3****	47,1	3	3,29	(dd)	$J_1 = 5,4; J_2 = 11,7$
4	82,7	4	4,37	(d)	$J_1 = 5,1$
5*	72,0	5**	4,39	(m)	$J_1 = 5,1$
6*	72,1	6**	4,14	(d)	$J_1 = 4,4$
7	15,7	7	1,49	(s)	
8**	170,5	---	---	---	
9***	71,4	9*	3,61	(s)	
10**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

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

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



Composto 61: Espectro de RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃).



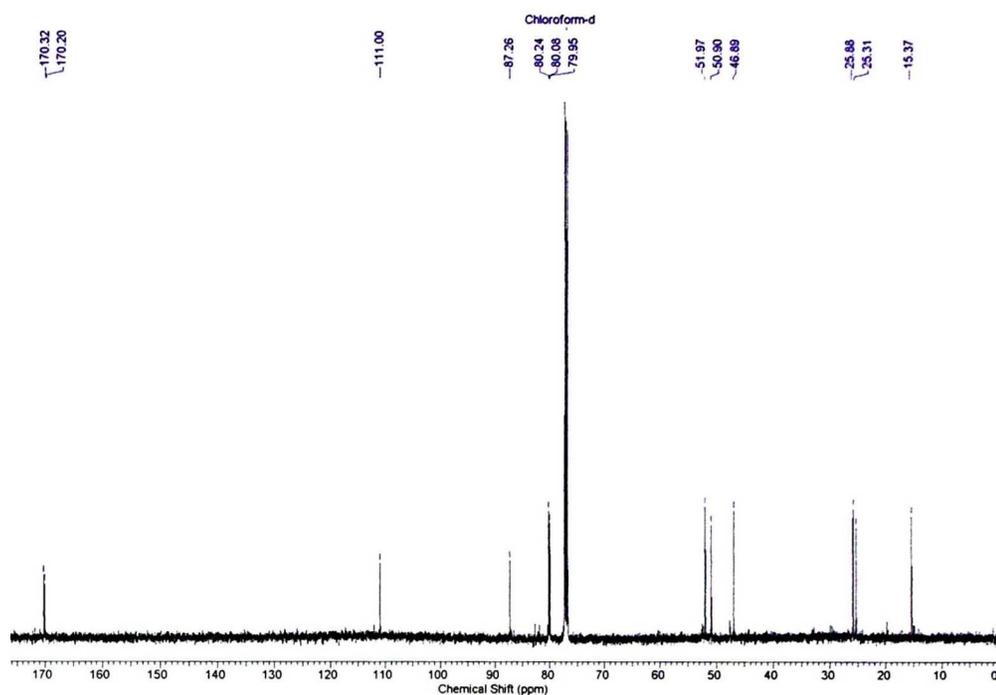
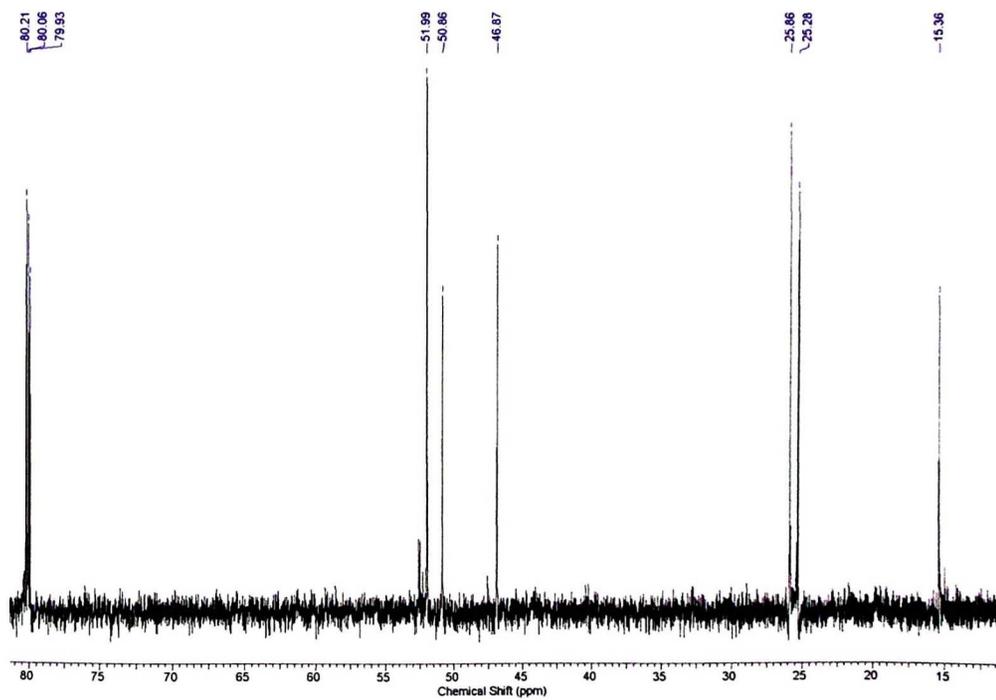
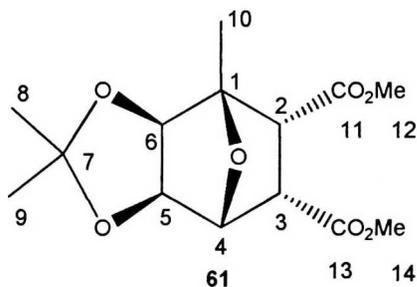
Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ do composto (61)Espectro de RMN de ^{13}C do composto (61) DEPT-135

Tabela 10: Dados espectroscópicos do composto **61**.

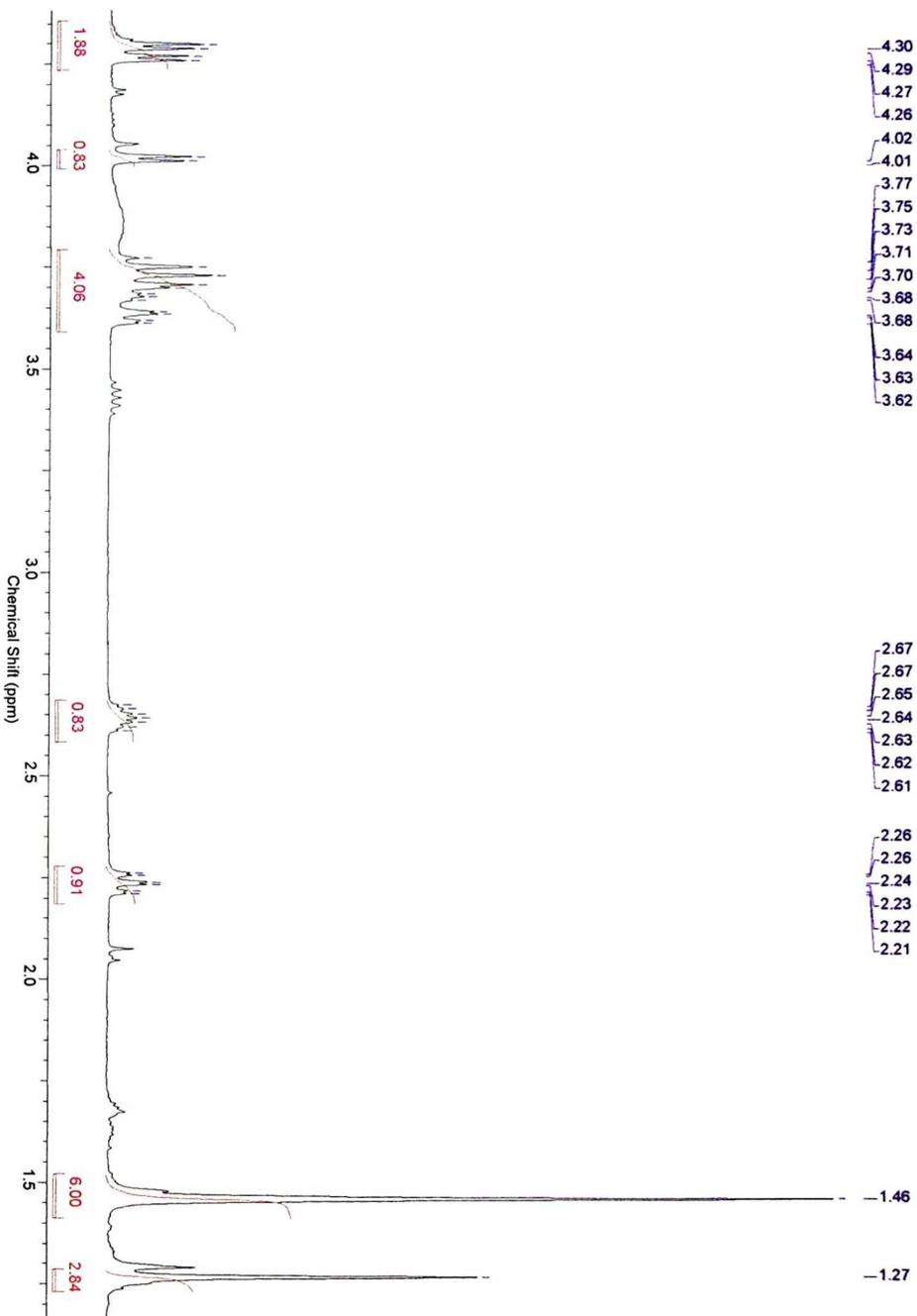
C	δC (ppm)	H	δH (ppm)	mult.	J (Hz)
1	87,26	---	---	---	
2	50,90	2	2,97	(d)	$J_1 = 12,1$
3	46,89	3	3,29	(dd)	$J_1 = 11,9; J_2 = 5,5$
4*	79,95	4*	4,47	(d)	$J_1 = 5,5$
5*	80,08	5*	4,57	(d)	$J_1 = 5,6$
6*	80,24	6*	4,77	(d)	$J_1 = 5,5$
7	111,00	---	---	---	
8**	25,28	8**	1,55	(s)	
9**	25,86	9**	1,48	(s)	
10	15,36	10	1,30	(s)	
11***	170,20	---	---	---	
12	51,97	12	3,68	(s)	
13***	170,32	---	---	---	
14	51,97	14	3,69	(s)	

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

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



Composto 62: Espectro de RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃).



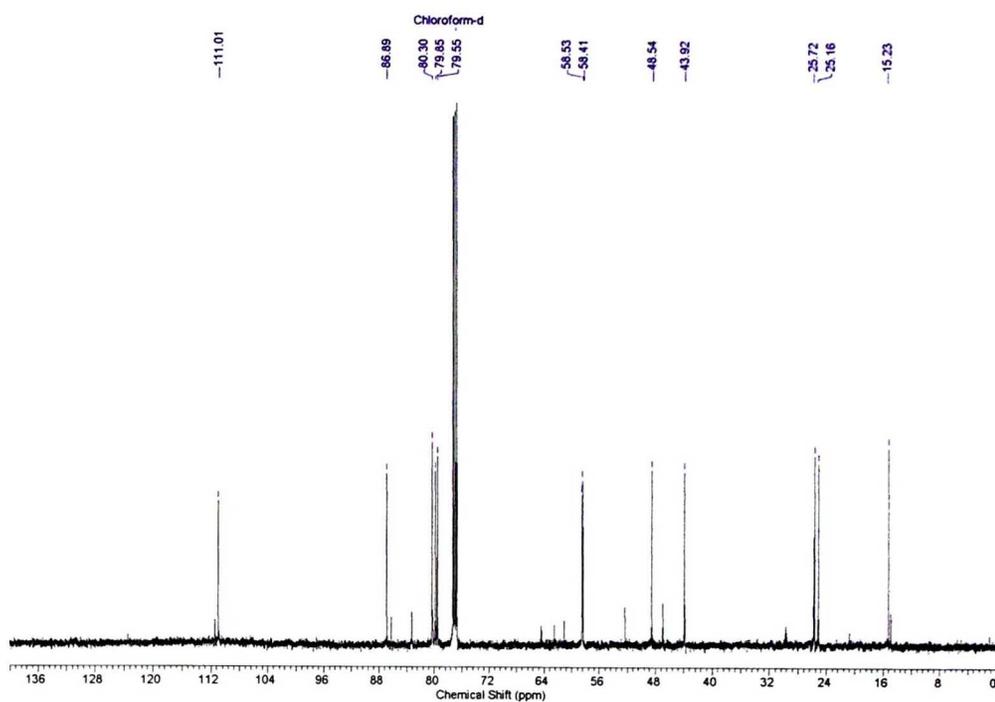
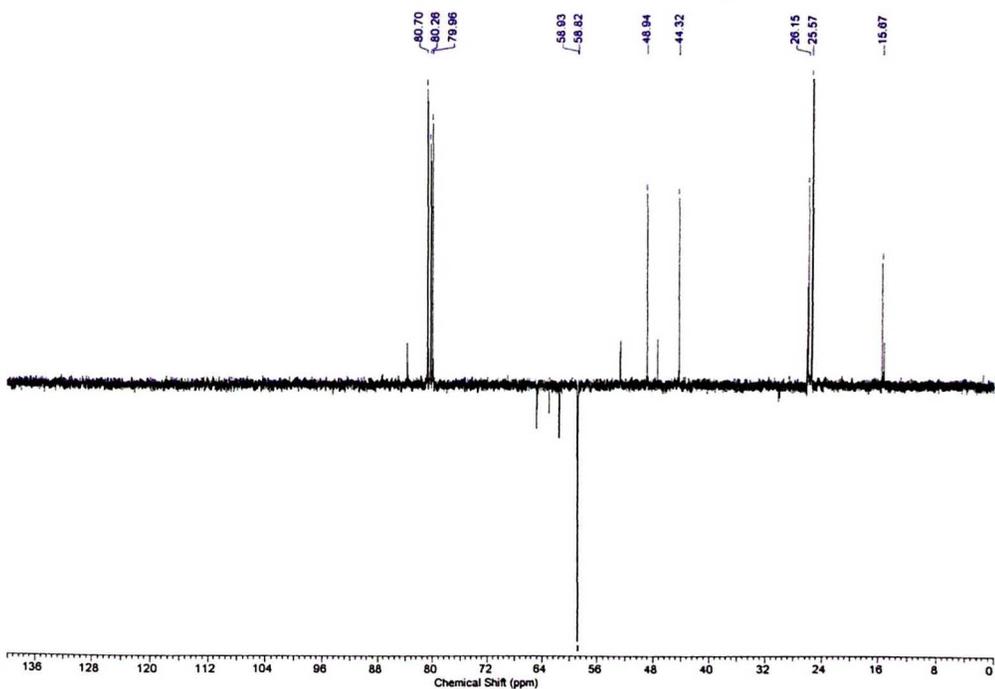
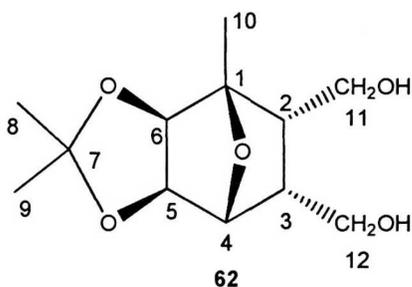
Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ do composto (62)**Espectro de RMN de ^{13}C do composto (62) DEPT-135**

Tabela 11: Dados espectroscópicos do composto **62**.

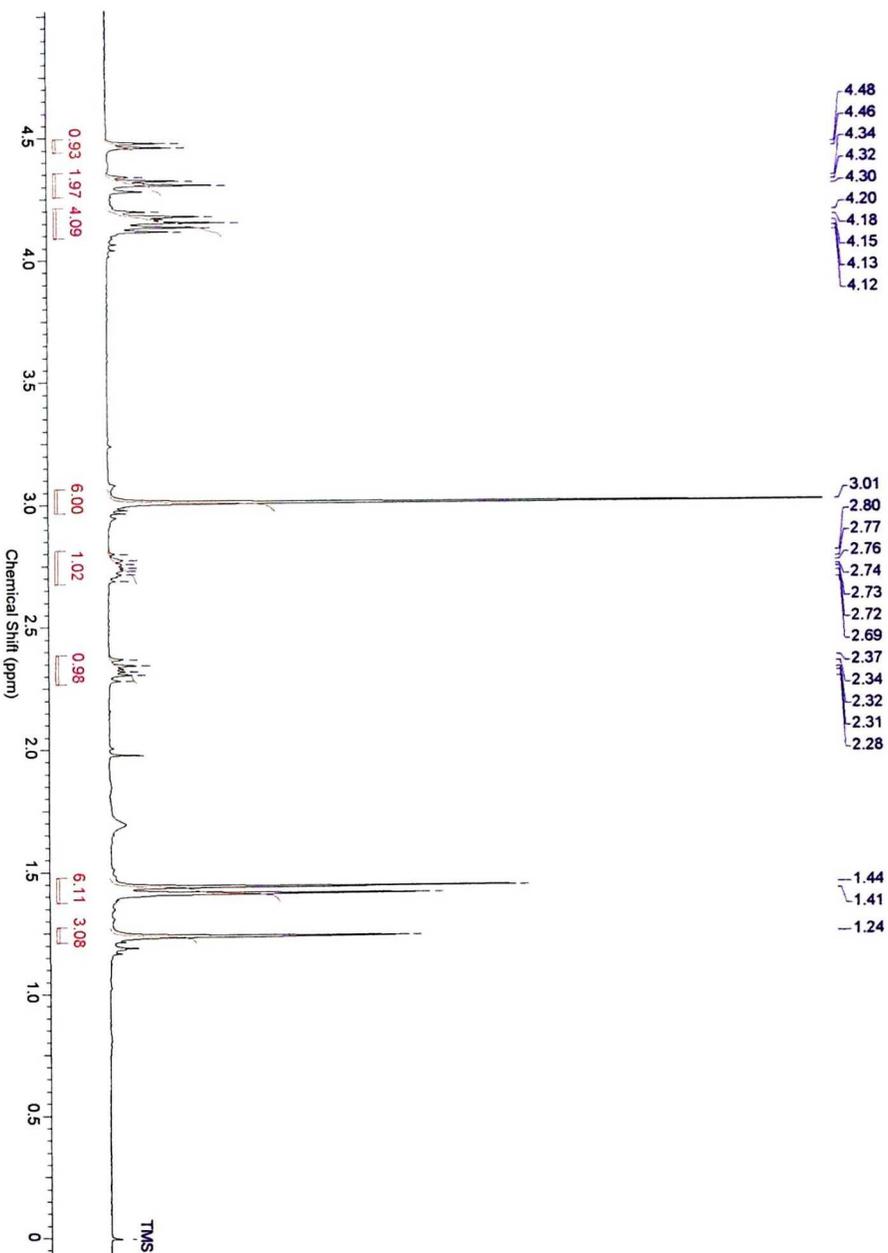
C	δC (ppm)	H	δH (ppm)	mult.	J (Hz)
1	86,9	---	---	---	
2**	48,5	2	2,26	(dt)	$J_1 = 3,2; J_2 = 11,1$
3**	43,9	3	2,67	(m)	$J_1 = 5,5; J_2 = 10,9$
4*	80,3	4**	4,26	(d)	$J_1 = 5,7$
5*	79,5	5**	4,31	(d)	$J_1 = 5,6$
6*	79,8	6	4,05	(d)	$J_1 = 5,7$
7	111,0	---	---	---	
8****	25,7	8*	1,46	(s)	
9****	25,2	9	1,27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

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

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



Composto 63: Espectro de RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃).



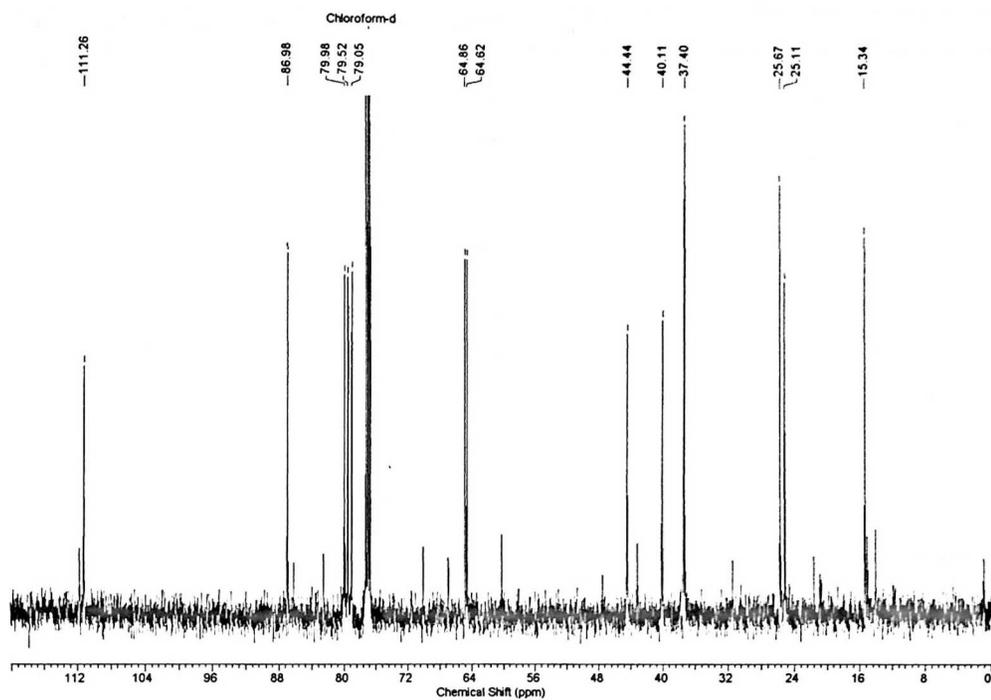
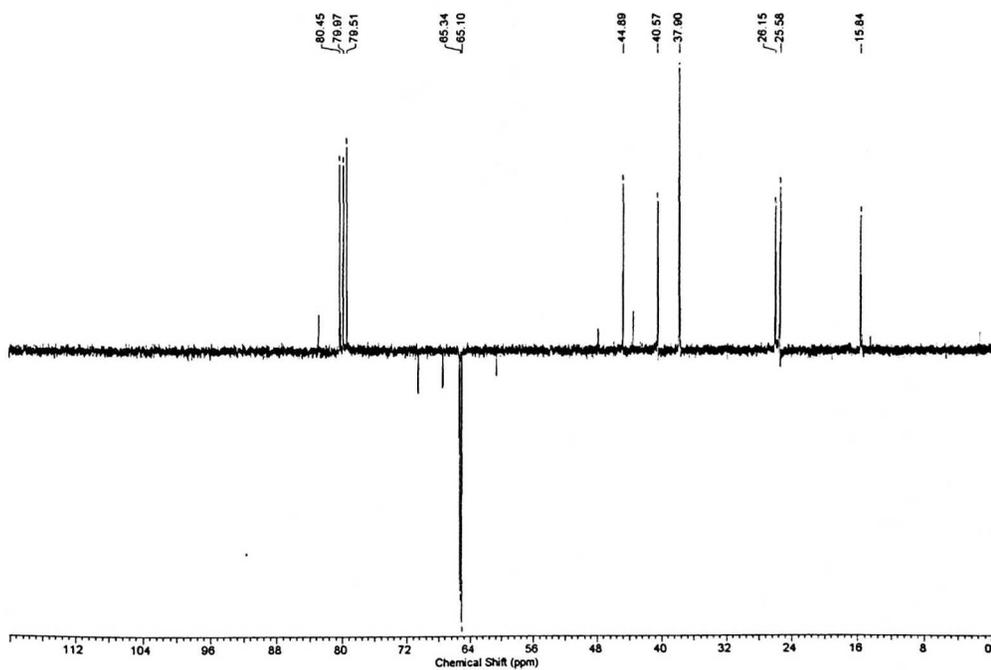
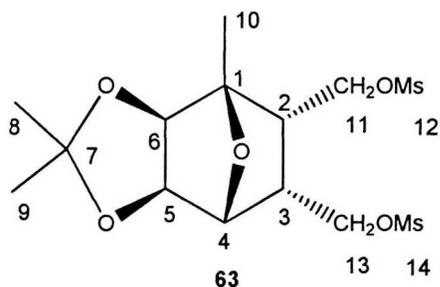
Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ do composto (63)Espectro de RMN de ^{13}C do composto (63) DEPT-135

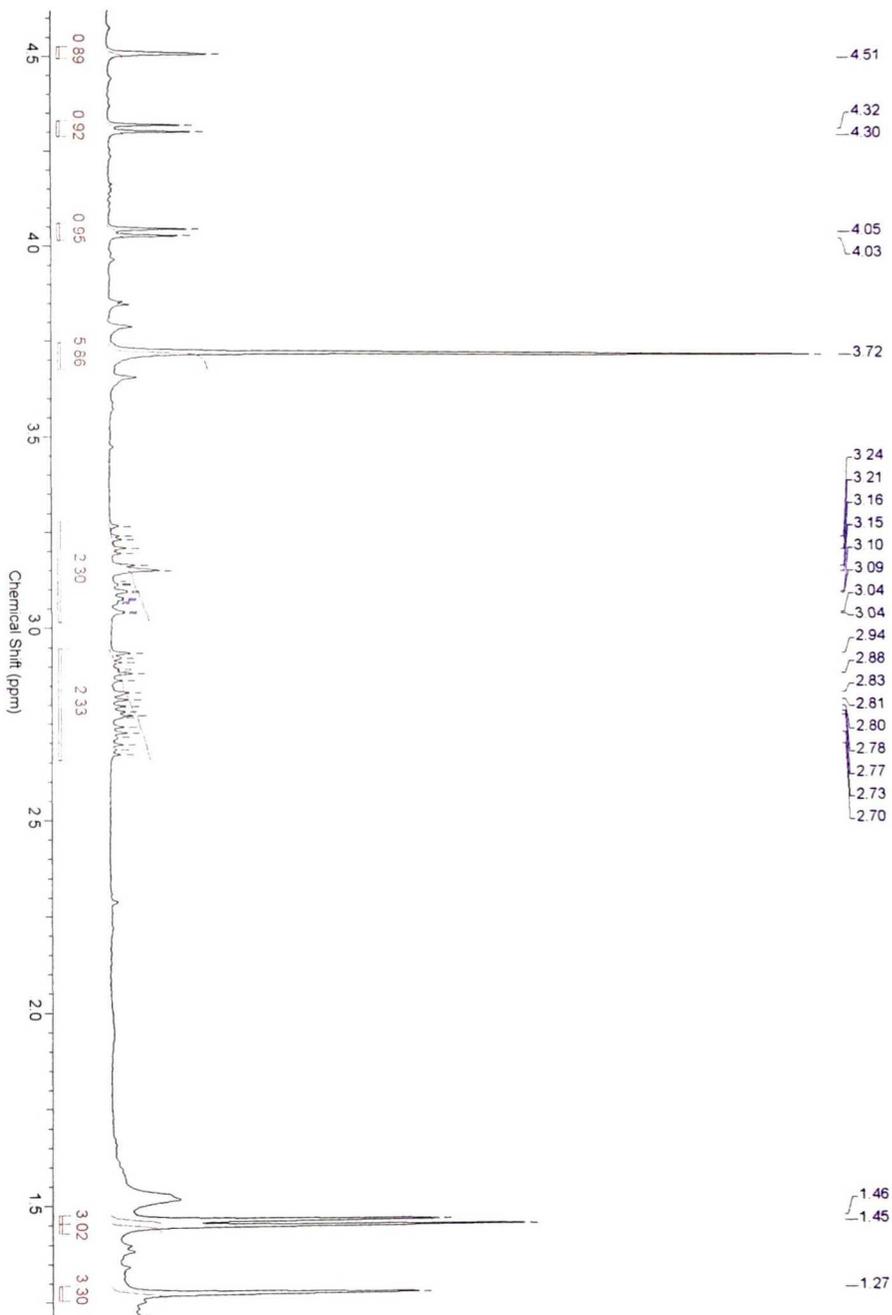
Tabela 12: Dados espectroscópicos do composto **63**.

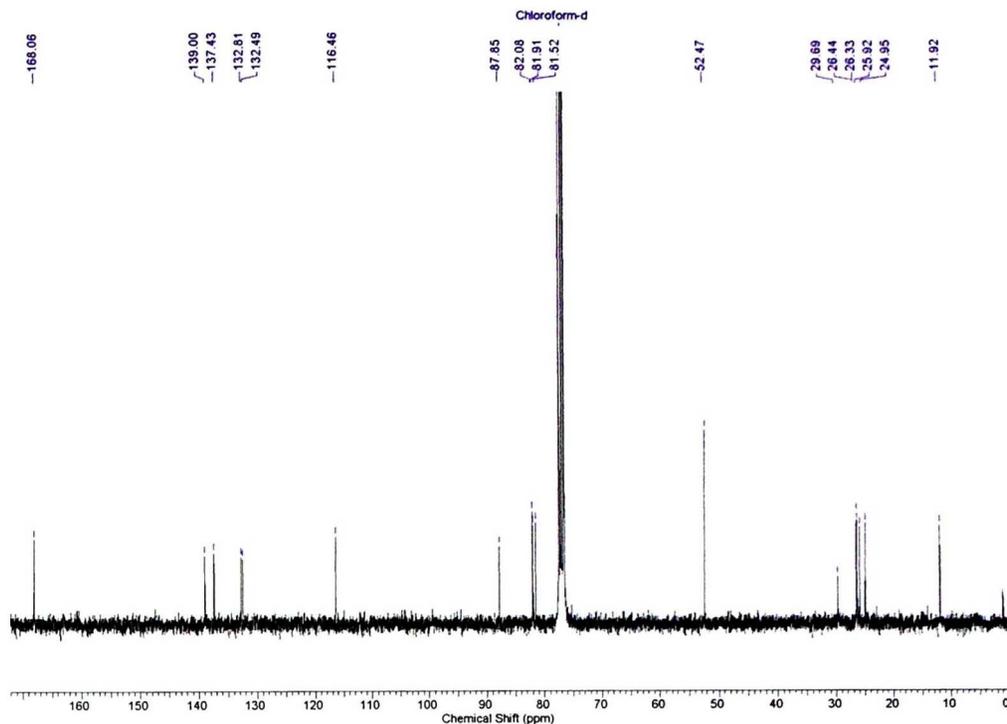
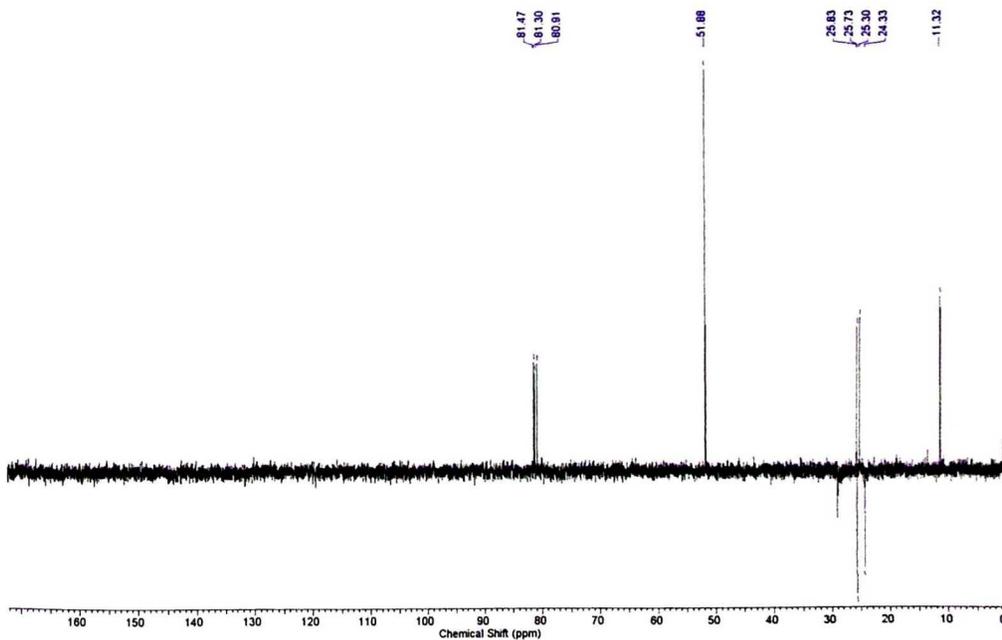
C	δC (ppm)	H	δH (ppm)	mult.	J (Hz)
1	86,9	---	---	---	
2***	44,4	2	2,34	(m)	
3***	40,1	3	2,73	(m)	
4*****	79,9	4****	4,34	(m)	
5*****	79,0	5****	4,30	(m)	
6*****	79,5	6	4,48	(d)	$J = 5.46$
7	111,2	---	---	---	
8*	25,6	8**	1,44	(s)	
9*	25,1	9**	1,41	(s)	
10	15,3	10	1,24	(s)	
11****	64,8	11*	4,04	(m)	
12**	37,4	12*	4,19	(m)	
13****	64,6	13****	3,01	(s)	
14**	37,4	14****	3,01	(s)	

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

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



Composto 65: Espectro de RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃).

Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ do composto (65)Espectro de RMN de ^{13}C do composto (65) DEPT-135

8. Referências Bibliográficas

8. Referências Bibliográficas

- ¹ Ferraz, H. M. C.; Aguilar, A. M.; Silva Jr., L. F.; Craveiro, M. V. *Quim. Nova*, **2005**, 28, 703. Olah, G. A.; Friedel-Crafts Chemistry, John Wiley and Sons, *New York*, **1973**.
- ² Ghosh, A. K.; Bilcer, G.; Schiltz, G.; *Synthesis*, **2001**, 2203.
- ³ Sugimoto, H.; *Pure Appl. Chem.* **1999**, 71, 2031.
- ⁴ Ho, T-L.; Lee, K.-Y.; Chen, C.-K.; *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 3365.
- ⁵ Jain, A. K.; Michael, R.; Ryan, J. R.; McMahon, F. G. *Pharmacotherapy*, **1984**, 4, 278. Dolling U.-H.; Davis, P.; Grabowski, E. J. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 446.
- ⁶ Xia Z.-Y.; Zhang Z.-Y.; Su J.-H.; Fung K.-M.; Lam M.-K.; Li K.-F.; Wong W.-Y.; Cheah K.-W.; Tiam H.; Chen C. H.; *Journal of Materials Chemistry* **2010**, 20 3768 - 3774.
- ⁷ Zhang Z.; Xu B.; Su J.; Shen L.; Xie Y.; Tian.; *Angew. Chem.* **2011**, 50, 11654 – 11657.
- ⁸ Eichenberger W.; Kraft P.; *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3735 – 3743.
- ⁹ Koelsch C. F.; Hochmann H.; Claire C. D. L.; *J. Am. Chem.* **1943**, 65, 59. Hart R. T.; Tebbe R. F.; *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, 72, 3286.
- ¹⁰ Prakash G. K. S.; Török B.; Olah G. A.; *Catalysis letters* **2003**, 87, 109 – 112.
- ¹¹ a) Payton, P. H. in Kirk Othmer *Encyclopedia of Chemical Technology* Vol. **15** (Wiley-Interscience, New York, 3rd ed., 1981) pp 820-840; em especial, pg 827. b) For a review on niobium compounds, see: Nowak, I.; Ziolk, M. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 3603-3624. c) Schlewitz, J. H. In “*Niobium and Niobium Compounds*”, *Encyclopedia of Chemical Technology*, vol. 17, p. 43, **1996**.
- ¹² For a review of niobium compounds, see Nowak, I.; Ziolk, M. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 3603.
- ¹³ Schlewitz, J. H. Niobium and Niobium Compounds. In *Encyclopedia of Chemical Technology*; Kirk, R. E., Kroschwitz, J. I., Othmer, D. F., Howe-Grant, M., Eds.; Wiley, **1996**; Vol. 17, p 43.
- ¹⁴ Hatchett, C. *Phil. Trans.* **1802**, 49.

- ¹⁵ Rose, H. *Pogg. Ann.* **1844**, 63, 317.
- ¹⁶ Greenwood, N. N. *Catalysis Today* **2003**, 78, 5.
- ¹⁷ Hirao, T. *Chem. Rev.* **1997**, 97, 2707-2724.
- ¹⁸ Brown, D. In “*The Chemistry of Niobium and Tantalum*”, *Comprehensive Inorganic Chemistry*, vol. 3, p. 553, **1973**.
- ¹⁹ Hubert-Pfalzgraf, L. G. In “*Niobium and Tantalum: Inorganic and Coordination Chemistry*”, *Encyclopedia of Inorganic Chemistry*, vol. 3 p. 2444, **1996**.
- ²⁰ Wigley, D. E. In “*Niobium and Tantalum: Organometallic Chemistry*”, *Encyclopedia of Inorganic Chemistry*, vol. 3, p. 2462, **1996**.
- ²¹ Cardin, D. J. In “*Niobium*”, *Dictionary of Organometallic Compounds*, 2nd Ed., vol. 3, Chapman and Hall, **1995**.
- ²² Fairbrother, F. *The Chemistry of Niobium and Tantalum*, Elsevier Publishing Company: Amsterdam, London, New York, **1967**.
- ²³ a) Tanabe, K.; Okazaki, S. *Applied Catalysis A: General* **1995**, 133, 191-218. b) da Silva, C. L. T. , “*Síntese e Caracterização de Óxido de Nióbio Ancorado Sobre Alumina e Avaliação de suas Propriedades como Suporte de Catalisadores de HDT*”, Tese de Mestrado, UFRJ, Rio de Janeiro, **1997** (orientador: Prof. Dr. Arnaldo C. Faro Jr.).
- ²⁴ Eckert, J.; Starck, H. C. In “*Niobium and Niobium Compounds*”, *Ullmanns Encyclopedia of Industrial Chemistry*, 5th Ed., vol A17, p. 251, **1996**.
- ²⁵ Valdemar L. Jr.; Deborah A. S.; Luiz Carlos S. F.; Sandro J. G.; Reginaldo B. S.; *Aldrichimica Acta* **2012**, 45, 19 – 27.
- ²⁶ Andrade, C. K. Z. *Curr. Org. Synth.* **2004**, 1, 333.
- ²⁷ Alilação de Aldeídos e Iminas a) Azevedo, N. R.; Andrade, C. K. Z. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 6473-6476. b) Andrade, C. K. Z.; Oliveira, G.; Azevedo, N. R. *Synthesis* **2002**, 928-936. c) Kobayashi, S.; Busujima, T.; Nagayama, S. *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 3491. Reações Aldólicas e Aza-aldólicas a) Andrade, C. K. Z.; Rocha, R. O.; Magalhães, L. A.; Panisset, C. M. A. *Lett. Org. Chem.* **2004**, 1, 109-111. Síntese de γ -ceto-ésteres a) Yamamoto, M.; Nakazawa, M.; Kishikawa, K.;

- Kohmoto, S. *Chem. Comm.* **1996**, 20, 2353-2354. Reações de Acoplamento Cruzado a) (Síntese de 2-amino-álcoois) Roskamp, E. J.; Pedersen, S. F. *J. A. Chem. Soc.* **1987**, 109, 6551-6553. b) (Síntese de Pirróis) Roskamp, E. J.; Pedersen, S. F.; Dragovich, P. S.; Hartung, J. B. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 4736-4737. c) (Síntese de Naftóis) Hartung, J. B.; Pedersen, S. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 5468-5469. Reações de Acoplamento de Compostos Carbonílicos a) (Síntese de Indóis) Furstner, A.; Hupperts, A.; Ptock, A.; Janssen, E. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 5215-5229. b) (Variações das reações de McMurry) b-1) Szymoniak, J.; Besançon, J.; Moise, C. *Tetrahedron* **1992**, 48, 3867- 3876. b-2) Szymoniak, J.; Besançon, J.; Moise, C. *Tetrahedron* **1994**, 50, 2841-2848. Reações de Redução a) Sato, M.; Oshima, K. *Chem. Lett.* **1992**, 5, 157-160. b) Kauffmann, T.; Kallweit, H. *Chem. Ber.* **1992**, 125, 149-151. c) Kataoka, Y.; Takai, K.; Oshima, K.; Utimoto, K. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 365-368. Adições nucleofílicas a íons N-acil-imínio a) Andrade, C. K. Z.; Matos, R. A. F. *Synlett* **2003**, 8, 1189- 1191. Reação de Sakurai a) Maeta, H.; Nagasawa, T.; Handa, Y.; Takei, T. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 899-902. Reações de Diels-Alder a) Howarth, J.; Gillespie, K. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 6011-6012; b) Howarth, J.; Gillespie, K. *Molecules* **2000**, 5, 993-997. Síntese de Óxidos de Fosfina a) Hashimoto, T.; Maeta, H.; Matsumoto, T.; Morooka, M.; Ohba, S.; Suzuki, K. *Synlett.*, **1992**, 4, 340-342.
- ²⁸ Yadav, J. S.; Subba Reddy, B. V.; Eeshwaraiyah, B.; Reddy, P. N. *Tetrahedron* **2005**, 61, 875.
- ²⁹ Da Silva-Filho, L. C.; Lacerda, V., Jr.; Constantino, M. G.; da Silva, G. V. J.; Invernize, P. R. *Beil. J. Org. Chem.* **2005**, 1, 14.
- ³⁰ Arai, S.; Sudo, Y.; Nishida, A. *Tetrahedron* **2005**, 61, 4639.
- ³¹ Polo, E. C.; da Silva-Filho, L. C.; da Silva, G. V. J.; Constantino, M. G. *Quim. Nova* **2008**, 31, 763.
- ³² Constantino, M. G.; Lacerda, V., Jr.; Invernize, P. R.; da Silva-Filho, L. C.; da Silva, G. V. J. *Synth. Commun.* **2007**, 37, 3529.
- ³³ Oh, K.; Knabe, W. E. *Tetrahedron* **2009**, 65, 2966.

- ³⁴ Wang, R.; Li, B.-g.; Huang, T.-k.; Shi, L.; Lu, X.-x. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 2071.
- ³⁵ (a) Yadav, J. S.; Narsaiah, A. V.; Reddy, B. V. S.; Basak, A. K.; Nagaiah, K. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2005**, 230, 107. (b) Yadav, J. S.; Narsaiah, A. V.; Basak, A. K.; Goud, P. R.; Sreenu, D.; Nagaiah, K. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2006**, 255, 78.
- ³⁶ Yadav, J. S.; Ganganna, B.; Bhunia, D. C.; Srihari, P. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 4318.
- ³⁷ (a) Shimada, N.; Hanari, T.; Kurosaki, Y.; Anada, M.; Nambu, H.; Hashimoto, S. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 6572. (b) Sudo, Y.; Arai, S.; Nishida, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 752. (c) Arai, S.; Sudo, Y.; Nishida, A. *Synlett* **2004**, 1104.
- ³⁸ Constantino, M. G. *Química Orgânica 1*, **2004**.
- ³⁹ Carey, F.; Sudberg, R. J. *Advanced Organic Chemistry, Part A*, 4th ed., Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York, **2001**.
- ⁴⁰ Badri, R.; Tavakoli, L. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry* **2003**, 45, 41.
- ⁴¹ a) Mahapatra, A.; Mativandlela, S. P. N.; Binneman, B.; Fourie, P. B.; Hamilton, C.; Meyer, J. J. M.; Van der Kooy, F.; Houghton, P.; Lall, N. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 15, 7638-7656. b) Kang J.J.; Lee, P. J.; Chen, Y. J.; Lee, C. C.; Li, C.H.; Cheng, H. W.; Cheng Y. W. *Toxicology in vitro* **2006**, 20, 43-51. c) Khan, A.; Nasr, M.; Araujo, F. G. *Antimicrob. Agents Chemther.* **1998**, 42, 2284-2289.
- ⁴² Dohi, T.; Takenaga, N.; Goto, A.; Maruyama, A.; Kita, Y.; *Organic Letters* **2007**, 9, 3129-3132.
- ⁴³ a) Xing-Xiang Xu, Han-Qing Dong *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 3039-3044. b) McGahey, L. *J. Chem. Educ.* **1986**, 63, 1101.
- ⁴⁴ Schmidt, T. J. *Curr. Org. Chem.* **1999**, 3, 577-608
- ⁴⁵ Wagner, S.; Hofmann, A.; Siedle, B.; Terfloth, L.; Merfort, I.; Gasteiger, J. *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 2241.
- ⁴⁶ Fischer, N. H. *Recent Advances in Phytochemistry* **1991**, 24, 161.

- ⁴⁷ Rüngeler, P.; Castro, V.; Mora, G.; Gören, N.; Vichnewski, W.; Pahl, H. L.; Merfort, I.; Schmidt, T. J. *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, *7*, 2343.
- ⁴⁸ Graef, C. F. F.; Vichnewski, W.; De Souza, G. E. P.; Lopes, J. L. C.; Albuquerque, S.; Cunha, W. R. *Phytother. Res.* **2000**, *14*, 203.
- ⁴⁹ Barrero, A. F.; Oltra, J. E.; Alvarez, M.; Raslan, D. S.; Saúde, D. A.; Akssira, M. *Fitoterapia* **2000**, *71*, 60.
- ⁵⁰ Raffauf R. F.; Huang, P. C.; Le Quesne, P. W.; Levery, S. B.; Brennan, T. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 6884.
- ⁵¹ Picman, A. K. *Biochem. Syst. Ecol.* **1986**, *14*, 255.
- ⁵² Minnaard, A. J.; Wijnberg, J. B. P. A.; de Groot, A. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 2115.
- ⁵³ Andrey B. Koldobskii, Ekaterina V. Solodova, Ivan A. Godovikov, Valery N. Kalinin. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 9555.
- ⁵⁴ Conchon E.; Anizon F.; Aboab B.; Golsteyn R. M.; Léonce S.; Pfeiffer B.; Prudhomme M.; *European journal of Medicinal Chemistry* **2008**, *43*, 282.
- ⁵⁵ a) Beatriz, A. estudos Sobre a Síntese de Heliangolidos através da Reação de Diels-Alder Tese de doutoramento, FFCLRP/USP, Ribeirão Preto, **2001**. b) Pedersoli, S. Estudos Sobre a Síntese de Furanoeliangolidos a partir da Reação de Diels-Alder Tese de doutoramento, FFCLRP/USP, Ribeirão Preto, 2006.
- ⁵⁶ Shan M.; O'Doherty G. A.; *Synthesis* **2008**, *19*, 3171.
- ⁵⁷ Lachance H.; St-Onge M.; G. Hall D.; *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4180.
- ⁵⁸ Kinoshita T.; Haga K.; IKai K.; Takeuchi K.; Okamoto K.; *Tetrahedron Letters* **1990**, *28*, 4057.
- ⁵⁹ Högenauer K.; Baumann K.; Mulzer J.; *Tetrahedron Letters* **2000**, *41*, 9229.
- ⁶⁰ T. K. M. Shing, Y. -Y. Yeung. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 8367.
- ⁶¹ Zhu C.; Tang P.; Yu B.; *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5872.
- ⁶² Fairweather K. A.; Mander L. N. *Organic Letters* **2006**, *8*, 3395.
- ⁶³ Li J.; Chen S.; Zhao Y.; Li J.; **2009**, *344*, 599.
- ⁶⁴ Zhao K.; Wang Y.; Billington D. C.; **2001**, *31*, 2624.

-
- ⁶⁵ Kuroda C.; Ito K.; **1996**, *69*, 2297.
- ⁶⁶ Carruthers, W. *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*, vol. 8, Pergamon Press, Oxford, **1990**.
- ⁶⁷ a) Martin, J. G.; Hill, R. K. *Chem. Rev.* **1961**, *61*, 537. b) Barluenga, j., Suárez-Sobrinho, A.; López, L. A. *Aldrichimica Acta* **1999**, *32*, 4.
- ⁶⁸ Goldsmith, D. J.; Sakano, I. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 2095.
- ⁶⁹ Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4156.