

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS  
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DE TECNOLOGIA  
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

*Estudo de formação de tris-acetal interno  
e espiro-carbocíclicos a partir de (R)-(-)-  
carvona*

**André Luiz Desiderá\***

Tese apresentada como parte dos requisitos para obtenção do título de DOUTOR EM QUÍMICA, área de concentração: QUÍMICA ORGÂNICA.

**Orientador:** Prof. Dr. Timothy John Brocksom

\* bolsista CAPES

**São Carlos - SP  
2016**



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS


Centro de Ciências Exatas e de Tecnologia  
Programa de Pós-Graduação em Química

---

Folha de Aprovação


---

Assinaturas dos membros da comissão examinadora que avaliou e aprovou a Defesa de Tese de Doutorado do candidato André Luiz Desiderá, realizada em 07/11/2016:

  
Prof. Dr. Timothy John Brocksom  
UFSCar

  
Prof. Dr. Ricardo Samuel Schwab  
UFSCar

  
Prof. Dr. Luiz Carlos da Silva Filho  
UNESP

  
Prof. Dr. Rodrigo Luiz Oliveira Rodrigues Cunha  
UFABC

  
Prof. Dr. Kleber Thiago de Oliveira  
UFSCar



## **Agradecimento**

Primeiramente, à minha família, em especial meus pais que estão sempre do meu lado me incentivando, apoiando, puxando minha orelha e compartilhando os bons e maus momentos. À minha companheira Rubia C. Franco que sempre esteve ao meu lado com todo o seu carinho, apoio e paciência. À minha filhota Sofia que, hoje, é meu motor propulsor para remover pedras e troncos do caminho.

Ao Prof. Dr. Timothy J. Brocksom que, com a orientação e altíssimas doses de paciência, proporcionou o desenvolvimento deste trabalho.

Aos Profs. Dr. Kleber T. de Oliveira e Dr. Marco Antonio B. Ferreira pelos conselhos, discussões e amizade.

A todos meus amigos do Laboratório de Química Bioorgânica (LQBO-UFSCar) que estão ou passaram por lá durante todo o tempo que desenvolvi este trabalho.

Ao corpo docente, técnico e administrativo do DQ-UFSCar; ao Ademir Sertori e Luciana Vizotto, pela amizade e por estarem sempre prontos a nós ajudar.

A todos aqueles que de alguma forma contribuíram para a concretização deste trabalho.

Ao CAPES pelo apoio financeiro concedido.

## Lista de Abreviaturas

Ac	acetila
Bu	butila
CCD	cromatografia em camada delgada
CG	cromatografia gasosa
CG-MS	cromatografia gasosa acoplada ao espectrômetro de massas
DCE	1,2-dicloroetano
DCM	diclorometano
DMSO	dimetilsulfóxido
equiv.	equivalente(s)
ESI+	ionização por <i>electrospray</i> no modo positivo
Et	etila
h	hora(s)
HRMS	espectrometria de massas de alta resolução
IV	espectroscopia no infravermelho
LRMS	espectrometria de massas de baixa resolução
Me	metila
min	minuto(s)
<i>n</i> -	primário
<i>n</i> Oe	efeito nuclear Overhauser
Ox	oxidação
Ph	fenila
ppm	partes por milhão
RCM	metátese de fechamento de anel
<i>R<sub>f</sub></i>	fator de retenção
RMN	ressonância magnética nuclear
sat.	solução saturada
<i>t</i> -	terciário
t.a.	temperatura ambiente
THF	tetraidrofurano

## Lista de Tabelas

Tabela 1 – Deslocamentos químicos de $^1\text{H}$ -RMN de 13, 9 e 10.....	22
Tabela 2 – Deslocamentos químicos de $^{13}\text{C}$ -RMN de 13, 9 e 10. ....	22
Tabela 3 – Deslocamentos químicos de $^1\text{H}$ -RMN e $^{13}\text{C}$ -RMN de 14, 11 e 12. ....	23
Tabela 4 – Aumento dos equivalentes de $\text{H}_2\text{O}$ na formação de 6. ....	24
Tabela 5– Teste de diferentes solventes para formação de 6. ....	24
Tabela 6 – Testes de catalisadores para formação de 6. ....	25
Tabela 7 – Dados de $^{13}\text{C}$ -RMN e $^1\text{H}$ -RMN do <i>tris</i> -acetal 6. ....	26
Tabela 8 – Dados de $^{13}\text{C}$ -RMN e $^1\text{H}$ -RMN de 15. ....	26
Tabela 9 – Dados de $^{13}\text{C}$ -RMN e $^1\text{H}$ -RMN de 16. ....	26
Tabela 10 – Dados de $^{13}\text{C}$ -RMN e $^1\text{H}$ -RMN da cicloeptenona 7. ....	27
Tabela 11 – Dados de $^{13}\text{C}$ -RMN e $^1\text{H}$ -RMN de 5. ....	27
Tabela 12 – Dados de $^{13}\text{C}$ -RMN e $^1\text{H}$ -RMN de 17. ....	28
Tabela 13 – Dados de $^{13}\text{C}$ -RMN e $^1\text{H}$ -RMN de 19. ....	28
Tabela 14 – Dados de $^{13}\text{C}$ -RMN e $^1\text{H}$ -RMN de 20, 22 e 23. ....	31
Tabela 15 – Dados de $^{13}\text{C}$ -RMN e $^1\text{H}$ -RMN de 29 e 31. ....	32
Tabela 16 – Dados de $^{13}\text{C}$ -RMN e $^1\text{H}$ -RMN de 32. ....	33
Tabela 17 – Dados de $^{13}\text{C}$ -RMN e $^1\text{H}$ -RMN das cicloeptanonas 28 a 30. ....	35
Tabela 18 – Dados de $^{13}\text{C}$ -RMN e $^1\text{H}$ -RMN das cicloeptanonas 31 a 33. ....	35
Tabela 19 – Condições reacionais testadas para formação de 33. ....	37
Tabela 20 – Resultados obtidos a partir da catálise das cicloeptanonas 31 a 33. ....	38
Tabela 21 – Dados de $^{13}\text{C}$ -RMN e $^1\text{H}$ -RMN da espiro-di-cetona 34. ....	39
Tabela 22 – Dados de $^{13}\text{C}$ -RMN e $^1\text{H}$ -RMN do <i>tris</i> -acetal interno 35. ....	39
Tabela 23 – Dados de $^{13}\text{C}$ -RMN e $^1\text{H}$ -RMN das cicloeptanonas 37 e 38. ....	42
Tabela 24 – Valores dos ângulos de $\theta$ e $\beta$ das cetinas 15, 16, 39, 40 e 41. ....	44
Tabela 25 – Valor das energias das <i>tri</i> -cetonas e <i>tris</i> -acetais. ....	45
Tabela 26 – Dados de $^{13}\text{C}$ -RMN e $^1\text{H}$ -RMN de 42. ....	47
Tabela 27 – Dados de $^{13}\text{C}$ -RMN e $^1\text{H}$ -RMN de 43. ....	47
Tabela 28 – Funcional B3LYP. ....	54
Tabela 29 – Funcional CAM-B3LYP. ....	55
Tabela 30 – Funcional B3PW91. ....	55
Tabela 31 – Resultado da análise estatística de MAD e RSME. ....	56
Tabela 32 – Deslocamento químico (ppm) de $^{13}\text{C}$ -RMN dos compostos 45-52. ....	59
Tabela 33 – Deslocamento químico (ppm) de $^1\text{H}$ -RMN dos compostos 45-52. ....	59
Tabela 34 – Estiramento de carbonila dos compostos 45-52. ....	60
Tabela 35 – Deslocamento químico (ppm) de $^{13}\text{C}$ -RMN dos compostos 53 e 58. ....	62
Tabela 36 – Deslocamento químico (ppm) de $^1\text{H}$ -RMN dos compostos 53 e 58. ....	63
Tabela 37 – Estiramento de carbonila dos compostos 53 e 58. ....	63
Tabela 38 – Deslocamento químico (ppm) de $^{13}\text{C}$ -RMN das cicloalcanonas 59-61. ....	65
Tabela 39 – Deslocamento químico (ppm) de $^1\text{H}$ -RMN das cicloalcanonas 59-61. ....	65
Tabela 40 – Estiramento de carbonila das cicloalcanonas 59-61. ....	65
Tabela 41 – Deslocamento químico (ppm) de $^{13}\text{C}$ -RMN das cicloeptanonas 62 e 63. ...	69
Tabela 42 – Deslocamento químico (ppm) de $^1\text{H}$ -RMN das cicloeptanonas 62 e 63. ...	69

Tabela 43 – Estiramento de carbonila das cicloeptanonas 64 e 65.....	70
Tabela 44 – Rendimentos obtidos para formação de 66 a 71. ....	72
Tabela 45 – Deslocamento químico (ppm) de <sup>13</sup> C-RMN dos espirros-biciclícos 66-71. ....	73
Tabela 46 – Deslocamento químico (ppm) de <sup>1</sup> H-RMN dos espirros-biciclícos 66-71. ....	73
Tabela 47 – Estiramento de carbonila dos espirros-biciclícos 66-71.....	73
Tabela 48 – Condições reacionais testadas para formação dos espiro-bicíclico halogênado.....	76
Tabela 49 – Condições reacionais testadas para formação dos espiro-bicíclico halogênado.....	77
Tabela 50 – Deslocamento químico (ppm) de <sup>13</sup> C-RMN das cicloeptenonas 77 e 79. ....	78
Tabela 51 – Deslocamento químico (ppm) de <sup>1</sup> H-RMN das cicloeptenonas 77 e 79. ....	78
Tabela 52 – Deslocamento químico (ppm) de <sup>13</sup> C-RMN das cicloeptenonas 78 e 80. ....	79
Tabela 53 – Deslocamento químico (ppm) de <sup>1</sup> H-RMN das cicloeptenonas 78 e 80. ....	79
Tabela 54 – Deslocamento químico (ppm) de <sup>13</sup> C-RMN e <sup>1</sup> H-RMN da cicloeptenona 83. ....	81
Tabela 55 – Deslocamento químico (ppm) de <sup>13</sup> C-RMN e <sup>1</sup> H-RMN da cicloeptenona 84. ....	82
Tabela 56 – Deslocamento químico (ppm) de <sup>13</sup> C-RMN e <sup>1</sup> H-RMN da cicloeptenona 85. ....	83
Tabela 57 – Deslocamento químico (ppm) de <sup>13</sup> C-RMN e <sup>1</sup> H-RMN da cicloeptenona 86a. ....	86
Tabela 58 – Deslocamento químico (ppm) de <sup>13</sup> C-RMN e <sup>1</sup> H-RMN da cicloeptenona 87. ....	87
Tabela 59 – Condições testas para formação do cloro-espiro-biciclo 88. ....	87

## Lista de Figuras

Figura 1 – Estrutura do <i>tris</i> -acetal interno obtido em 1988.....	1
Figura 2 – Estrutura cíclica do <i>tris</i> -acetal interno.....	4
Figura 3 – <i>Tris</i> -acetais obtidos pelo grupo. ....	4
Figura 4 – Efeito relativístico sobre os orbitais da camada de valência do átomo de Au.6	
Figura 5 – Carbeno de Fischer (A) e carbeno de Schrock (B).....	7
Figura 6 – Efeito de retrodoação nas ligações $\sigma$ e $\pi$ .....	8
Figura 7 – O efeito da retrodoação na formação dos carbenos.....	8
Figura 8 – Exemplos de peristilanos.....	9
Figura 9 – Acetais contidos em produtos naturais.....	10
Figura 10 – Variantes da reação de metátese.....	11
Figura 11 – Esqueleto carbônico de produtos naturais com sistemas espiro.....	12
Figura 12 – Abordagens sintéticas para síntese de sistema de anéis espiro. ....	13
Figura 13 – Catalisadores utilizados em reação de RCM disponíveis em nosso laboratório.....	13
Figura 14 – Em destaque anéis de 7 membros dos <i>tris</i> -acetais internos obtidos.....	20
Figura 15 – CCD da mistura reacional da reação de formação de 11 com e sem LiBr. 23	
Figura 16 – Numeração do acetal 20 e das cicloeptanonas 22 e 23. ....	31
Figura 17 – Numeração do acetal 24 e da cicloeptanona 26. ....	32
Figura 18 – Cicloeptanonas submetidas à reação de catálise com $\text{HAuCl}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ . ....	34
Figura 19 – Numeração das cicloeptanonas 28 a 30. ....	35
Figura 20 – Numeração das cicloeptanonas 31 a 33. ....	35
Figura 21 – CCD de formação da cicloeptanona 33.....	36
Figura 22 – Cicloeptanonas possivelmente formadas na reação de propargilação.....	36
Figura 23 – Foto dos cristais obtidos do hemicetal 36 (A) e raios-X da estrutura (B)...	40
Figura 24 – Numeração das cicloeptanonas ariladas 37 e 38. ....	42
Figura 25 – Estrutura dos compostos utilizados no estudo teórico.....	43
Figura 26 – Estrutura das <i>tri</i> -cetonas estudadas. ....	44
Figura 27 – Ângulos $\beta$ e $\theta$ das <i>tri</i> -cetonas. ....	44
Figura 28 – Exemplos de estudos sobre o efeito Thorpe-Ingold. ....	45
Figura 29 – Foto do espectrômetro FTIR In Situ ReactIR 45m (Mettler Toledo). ....	48
Figura 30 – Curso monitorado da reação para formação do <i>tris</i> -acetal interno 6.....	48
Figura 31 – Curso da reação para formação do <i>tris</i> -acetal interno 6.....	49
Figura 32 – Espectro de IV do intermediário observado na reação do <i>tris</i> -acetal interno 6. ....	49
Figura 33 – Estrutura dos <i>tris</i> -acetais interno obtidos neste trabalho.....	51
Figura 34 – Exemplo representativo de PCM do <i>tris</i> -acetal interno 6.....	53
Figura 35 – Numeração do <i>tris</i> -acetal interno 6.....	54
Figura 36 – Gráfico dos valores teóricos x experimentais para B3PW91.....	57
Figura 37 – Cicloalcanonas <i>mono</i> -alílicas sintetizadas.....	58
Figura 38 – Cicloalcanonas 2,2- <i>bis</i> -alílicas sintetizadas. ....	60
Figura 39 – Posições para $\alpha$ -alilação. ....	61
Figura 40 – Cicloalcanonas <i>bis</i> -alílicas, isômeros de posição de cadeia alílica. ....	63
Figura 41 – Expansão do espectro de $^1\text{H}$ -RMN de 57/57a.....	64



Figura 42 – Cicloalcanonas <i>bis</i> -alílicas utilizadas na reação de RCM. ....	64
Figura 43 – Expansão do espectro de <sup>1</sup> H-RMN da mistura de 61/61a. ....	66
Figura 44 – Expansão do espectro de <sup>13</sup> C-RMN da mistura de 61/61a. ....	66
Figura 45 – Cetonas <i>bis</i> -alílicos-halogenadas 62-65. ....	67
Figura 46 – Cetonas submetidas à reação de RCM. ....	70
Figura 47 – Estruturas químicas dos catalisadores disponíveis em nosso laboratório. .	71
Figura 48 – Produtos obtidos pela espiro-anelação. ....	71
Figura 49 – Ciclo catalítico para RCM. ....	75
Figura 50 – CCD da formação do espiro-bicíclico clorado. ....	76
Figura 51 – CCD referente à entrada 6 da Tabela 48. ....	77
Figura 52 – Espectro de <sup>1</sup> H-RMN da mistura de isômeros de 83. ....	80
Figura 53 – Espectro de <sup>1</sup> H-RMN da mistura de isômeros de 83. ....	80
Figura 54 – Espectro de <sup>1</sup> H-RMN da mistura de isômeros do espiro-biciclo 86. ....	83
Figura 55 – Estrutura do espiro-biciclo 86a e os efeitos nOe observados. ....	84
Figura 56 – Espectro de <sup>1</sup> H-RMN da mistura de isômeros do espiro-biciclo 86. ....	85
Figura 57 – Estrutura do espiro-biciclo 86b e os efeitos nOe observados. ....	85
Figura 58 – Face preferencial para adição do grupo alila. ....	86
Figura 59 – Produtos obtidos da reação de catálise com complexos de ouro. ....	88

## Lista de Esquemas

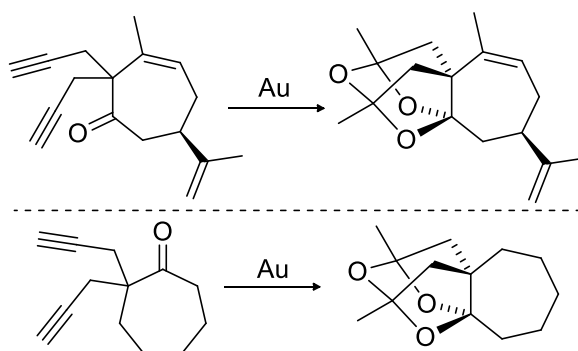
Esquema 1 – Formação do nor-guaiano diidroxilado. ....	1
Esquema 2 – Produtos obtidos das condições de uma reação de Wacker. ....	2
Esquema 3 – Mecanismo da reação de oxidação de Wacker. ....	2
Esquema 4 – Formação do <i>tris</i> -acetal interno 5 e do benzeno substituído 8. ....	3
Esquema 5 – Formação do composto 5 catalisada por H <sub>Au</sub> Cl <sub>4</sub> .3H <sub>2</sub> O. ....	3
Esquema 6 – Síntese do composto 5 em diferentes condições. ....	4
Esquema 7 – Catálise do fenilacetileno por H <sub>Au</sub> Cl <sub>4</sub> . ....	5
Esquema 8 – Mecanismo geral de adição nucleofílica a tripla ligação. ....	6
Esquema 9 – Versatilidade do ouro em formar diferentes compostos. ....	7
Esquema 10 – Formação do sistema dioxibiciclos. ....	9
Esquema 11 – Formação do <i>bis</i> -acetal. ....	9
Esquema 12 – [ <i>n</i> ]-oxo-peristilano. ....	9
Esquema 13 – Primeiro exemplo de “metátese cruzada”. ....	10
Esquema 14 – Exemplo do empenho da indústria em desenvolver a reação de metátese de olefinas. ....	10
Esquema 15 – Ciclo catalítico da metátese por fechamento de anel. ....	12
Esquema 16 – Rota sintética para formação dos esqueletos de sesquiterpeno e espiro. ....	14
Esquema 17 – Síntese do sesquiterpeno elisabethano. ....	14
Esquema 18 – Síntese total da <i>ent</i> -acorenona. ....	14
Esquema 19 – Síntese total da espirocurcasona. ....	15
Esquema 20 – Síntese total assimétrica do elatol. ....	15
Esquema 21 – Formação dos anéis espiros. ....	16
Esquema 22 – Formação dos sistemas cíclicos via RCM. ....	16
Esquema 23 – Emprego de solvente deuterado na RCM. ....	17
Esquema 24 – Ciclo catalítico proposto para RCM das ligações alílicas bromadas. ....	17
Esquema 25 – Estudo desenvolvido para formação dos <i>tris</i> -acetais internos. ....	18
Esquema 26 – Síntese dos espiro substituídos. ....	19
Esquema 27 – Formação dos espiro-ciclos. ....	19
Esquema 28 – Diferentes produtos obtidos a partir de cetonas de diferentes tamanhos. ....	20
Esquema 29 – Síntese dos cicloalcanonas 2,2- <i>bis</i> -propargílicas 11 e 12. ....	20
Esquema 30 – Síntese das 2,2- <i>bis</i> -propargil-cicloalcanonas. ....	21
Esquema 31 – Formação de espiro-dienos. ....	21
Esquema 32 – Cicloalcanonas obtidas após a segunda propargilação. ....	22
Esquema 33 – Testes para formação do <i>tris</i> -acetal interno 5 por catálise de Au e Ag. ....	24
Esquema 34 – Catálise das cetonas 2,2- <i>bis</i> -propargílicas 14, 11 e 12 com H <sub>Au</sub> Cl <sub>4</sub> .3H <sub>2</sub> O. ....	25
Esquema 35 – Síntese da cicloptenona <i>bis</i> -propargilada 7. ....	26
Esquema 36 – Formação do <i>tris</i> -acetal interno 7 catalisada por H <sub>Au</sub> Cl <sub>4</sub> .3H <sub>2</sub> O. ....	27
Esquema 37 – Catálise para formação da di-cetona 17 a partir de 13. ....	28
Esquema 38 – Sequência reacional para obtenção da heptanona 19. ....	28
Esquema 39 – Reação de catálise com H <sub>Au</sub> Cl <sub>4</sub> .3H <sub>2</sub> O da cetona acíclica 19. ....	29

Esquema 40 – Resumo esquemático dos resultados discutidos até este ponto. ....	29
Esquema 41 – Rota sintética para formação da cicloeptanona 23. ....	30
Esquema 42 – Desproteção do acetal 21 com FeCl <sub>3</sub> . ....	30
Esquema 43 – Síntese do <i>tris</i> -acetal interno 6 a partir da catálise com FeCl <sub>3</sub> . ....	31
Esquema 44 – Rota sintética para formação da cicloeptanona 31. ....	32
Esquema 45 – Formação do inédito <i>tris</i> -acetal interno 27. ....	33
Esquema 46 – Cicloeptanonas obtidas a partir das reações de Sonogashira e propargilação. ....	34
Esquema 47 – Formação da espiro-di-cetona 34. ....	39
Esquema 48 – Síntese das cicloeptanonas 42 e 43 a partir da reação de Sonogashira. ....	40
Esquema 49 – Reação de catálise das cicloeptanonas ariladas 37 e 38. ....	42
Esquema 50 – Rota sintética alternativa para formação do <i>tris</i> -acetal interno 6. ....	46
Esquema 51 – Formação do <i>tris</i> -acetal interno 6 a partir das condições da reação de oxidação de Wacker. ....	47
Esquema 52 – Reação de formação do <i>tris</i> -acetal 6 monitorado por sonda. ....	48
Esquema 53 – Mecanismo proposto para formação do intermediário tri-cetônico 44. ..	50
Esquema 54 – Mecanismo proposto para formação do <i>tris</i> -acetal 6. ....	50
Esquema 55 – Mecanismo proposto para formação do intermediário (I). ....	51
Esquema 56 – Mecanismo proposto para formação do hemiacetal 36. ....	51
Esquema 57 – Formação da espiro-cicloeptanona 34. ....	52
Esquema 58 – Proposta de mecanismo para formação do espiro-di-cetona 34. ....	53
Esquema 59 – Condição reacional para síntese das cicloalcanonas 45, 49, 50 e 51. ..	58
Esquema 60 – Síntese das cicloalcanonas <i>mono</i> -aliladas 46, 48, 49, e 52. ....	59
Esquema 61 – Condição reacional para síntese das cicloalcanonas 53 a 58. ....	60
Esquema 62 – Síntese das cicloalcanonas <i>bis</i> -aliadas 59 a 61. ....	64
Esquema 63 – Tentativa de síntese das cetonas 62 a 65. ....	67
Esquema 64 – Tentativa da síntese das cetonas 62 e 63. ....	67
Esquema 65 – Cicloeptanonas <i>bis</i> -alilada. ....	68
Esquema 66 – Reação de formação das cetonas <i>bis</i> -alquilados 62 e 63. ....	70
Esquema 67 – Condição reacional para formação dos espiro-bicíclico. ....	71
Esquema 68 – Formação dos espiro-cíclicos tetra-substituído. ....	74
Esquema 69 – RCM para formação dos espiro-ciclos halogênados. ....	75
Esquema 70 – RCM para formação do espiro-bicíclico clorado. ....	76
Esquema 71 – Síntese das cicloeptenonas <i>mono</i> -aliladas e <i>bis</i> -aliadas. ....	78
Esquema 72 – Síntese da cicloeptenona 83 a partir de 79. ....	79
Esquema 73 – Síntese da cicloeptenona 81 a partir de 80. ....	80
Esquema 74 – Síntese da cicloeptenona clorada 84 e do enino 85. ....	81
Esquema 75 – Síntese da cicloeptenona clorada 84. ....	82
Esquema 76 – Reação de metátese para formação do sistema biciclo de 85. ....	82
Esquema 77 – Sequencia reacional para síntese dos espiro-biciclos 86a e 86b. ....	83
Esquema 78 – Sequencia reacional para síntese dos espiro-biciclos 86a e 86b. ....	84
Esquema 79 – Formação do espiro tetra-substituído 87. ....	86

## Resumo

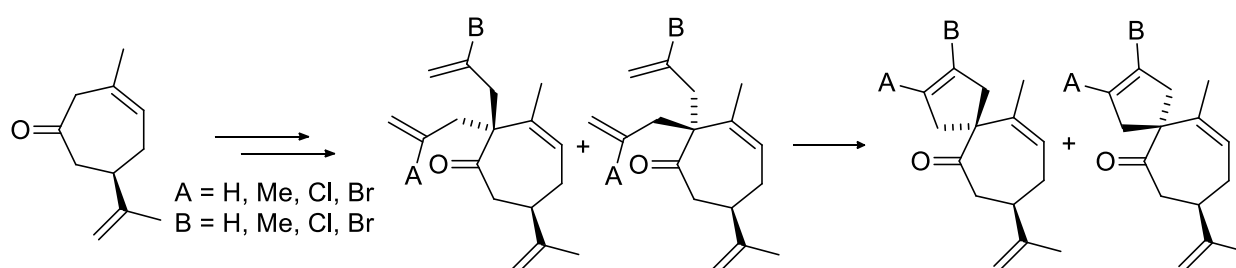
### *Estudo de formação de tris-acetal interno e espiro-carbocíclicos a partir de (R)-(-)-carvona*

Neste trabalho estudou-se, inicialmente, a formação dos *tris*-acetais interno derivados das suas respectivas ciclocetonas 2,2-*bis*-propargiladas a partir da catálise por complexos de ouro.

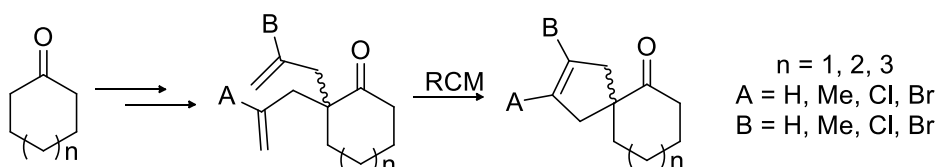


Foram estudadas as condições reacionais para formação desta classe de compostos, variação de catalisadores com e sem adição de co-catalisadores, o efeito de substituintes no carbono propargílico, cálculo teórico sobre a estabilidade termodinâmica da forma ceto x acetal e cálculo teórico do deslocamento químico versus o resultado empírico para confirmação estrutural. Com base nos resultados e relatos da literatura foram propostos mecanismos para justificar a formação dos produtos obtidos.

Numa segunda etapa do trabalho, estudou-se a 2,2-*bis*-alilação diastereosseletiva da cicloeptenona e posterior formação do sistema espiro[6.4]biciclo a partir da reação de metátese de fechamento de anel (RCM).



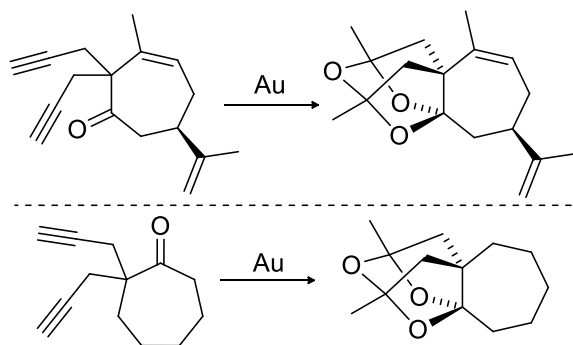
O escopo do trabalho foi preparado a partir das cicloalcanonas 2,2-*bis*-aliladas e posterior RCM utilizando-se 5 diferentes catalisadores de rutênio, variando-se solventes e temperatura reacional.



## Abstract

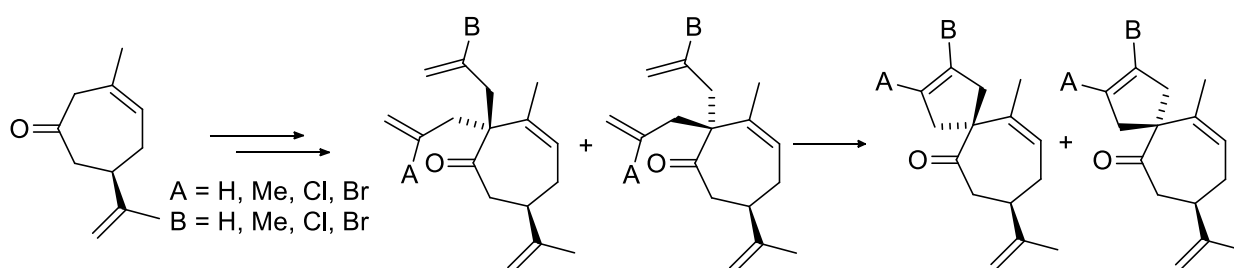
### *Study of formation of internal tris-ketals and spiro-carbocyclics from (R)-(-)-carvone*

In this work we studied, initially, the formation of the internal *tris*-ketals derivatives from their respective 2,2-*bis*-propargyl cyclic ketones from catalysis by gold complexes.

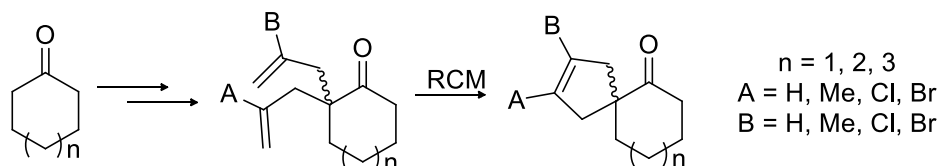


The reaction conditions were studied for synthesis of this class of compounds, variations of catalysts with and without addition of co-catalysts, the substituents effect on propargylic carbon, theoretical calculation of the thermodynamic stability of the keto x acetal form and theoretical calculation of chemical shift versus the empirical results for structural confirmation. Based on these results and published reports, mechanisms have been proposed to explain the formation of the obtained products.

In a second stage of this work, we studied the diastereoselective 2,2-*bis*-allylation of cicloheptenona and further formation of spiro [6.4] bicyclo system from the ring closure metathesis reaction (RCM).



The scope of this work was prepared from 2,2-*bis*-allyl-cycloalkanones and subsequent RCM using 5 different ruthenium catalysts, varying the solvent and reaction temperature.



## Sumário

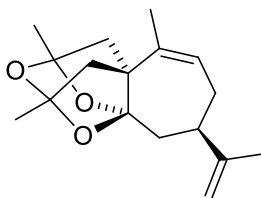
Lista de Abreviaturas .....	v
Lista de Tabelas .....	i
Lista de Figuras .....	iii
Lista de Esquemas .....	v
Resumo .....	vii
Abstract .....	viii
Sumário .....	ix
1. Introdução .....	1
1.1. Estudo de formação dos <i>tris</i> -acetais internos.....	1
1.2. Sobre a reação de metátese de olefinas. ....	10
1.3. Estudo de formação dos espiro-carbocíclicos. ....	12
2. Objetivos .....	18
2.1. Estudo de formação dos <i>tris</i> -acetais internos.....	18
2.2. Estudo de formação dos espiros-carbocíclicos. ....	19
3. Resultados e discussões .....	20
3.1. Estudo de formação dos <i>tris</i> -acetais internos.....	20
3.1.1. Síntese das cetonas 2,2-bis-propargiladas.....	20
3.1.2. Testes de catálise com complexos de ouro (I) e (III). ....	23
3.1.3. Primeira proposta de mecanismo para formação dos <i>tris</i> -acetais interno. ....	29
3.1.4. Síntese e catálise de cicloeptanonas 2,2- <i>bis</i> -propargiladas substituídas. ....	29
3.1.5. Estudo teórico sobre a formação dos <i>tris</i> -acetais interno. ....	42
3.1.6. Segunda proposta de mecanismo para formação dos <i>tris</i> -acetais interno.....	42
3.1.7. Calculo do deslocamento químico do <i>tris</i> -acetal interno 6.....	53
3.2. Estudo de formação dos espiro-carbocíclicos. ....	58
3.2.1. Síntese das cetonas 2,2- <i>bis</i> -alílicas. ....	58
3.2.2. Estudo de formação dos espiro-carbocíclicos.....	70
3.2.3. Síntese das cicloeptenonas 2,2- <i>bis</i> -alílicas.....	77
3.2.4. Estudo de formação dos sistemas espiro-[6.4]-biciclo .....	82
4. Conclusões .....	88
4.1. Estudo de formação dos <i>tris</i> -acetais internos.....	88
4.2. Estudo de formação dos espiro-carbocíclicos. ....	89
5. Parte Experimental.....	90
5.1. Geral.....	90

5.2.	Procedimento geral para síntese das 2-prop-2-inil-cicloalcanonas 9, 10 e 13.	92
5.3.	Procedimento geral para a <i>bis</i> -propargilação.....	93
5.4.	Procedimento geral para catálise com complexos de ouro. ....	96
5.5.	Procedimento para síntese da cicloeptenona <i>bis</i> -alíada 7. ....	100
5.6.	Síntese da 3,3-di(prop-2-in-1-il) eptan-2-one (19) .....	101
5.7.	Síntese do 2-alil-2-(prop-2-in-1-il)cicloeptanone (20) .....	102
5.8.	Síntese do 1,11-dimetil-2,12,14-trioxatetraciclo[7.3.1 <sup>3,11</sup> 0 <sup>3,9</sup> ] tetradecano (6) via condições da reação Wacker. ....	102
5.9.	Síntese da 6-(prop-2-in-1-il)-1,4-dioxaespiro[4.6]undecano (25) and 6,6-di(prop-2-in-1-il)-1,4-dioxaespiro[4.6]undecano (29). ....	103
5.10.	Síntese do 2-(but-2-in-1-il)cicloeptanona (27) e 2,2-di(but-2-in-1-il)cicloeptanona (31) .....	104
5.11.	Procedimento para reação de Sonogashira e síntese das cetonas 33 a 35. 105	
5.12.	Síntese da 2-(3-(4-nitrofenil)prop-2-in-1-il)-2-(prop-2-in-1-il)cicloeptanona (38) 107	
5.13.	Síntese da 2,2-bis(3-fenilprop-2-in-1-il)cicloeptanona (42) and 2,2-bis(3-(4-nitrofenil)prop-2-in-1-il)cicloeptanona (43).....	108
5.14.	Síntese das cicloalcanonas <i>mono</i> -alíadas 48, 50, 53 e 54.....	109
5.15.	Síntese das cicloalcanonas <i>mono</i> -alíadas 49, 51, 52 e 55.....	111
5.16.	Síntese das cicloalcanonas <i>bis</i> -alíadas 56 a 60.....	113
5.17.	Síntese das cicloalcanonas <i>bis</i> -propargiladas 61 a 63. ....	115
5.18.	Síntese das cicloeptanonas <i>bis</i> -alíadas 64 e 65.....	116
5.19.	Procedimento geral para síntese dos espiro-carbocíclicos 68 a 73, 85 e 86a/86b via reação de RCM.....	118
5.20.	Síntese dos espiro-carbocíclicos di-substituídos 74 a 76 e 87.....	121
5.21.	Síntese das cicloeptenonas <i>mono</i> -alíadas 79 e 81, e das cicloeptenonas <i>bis</i> -alíadas 80 e 82. ....	122
5.22.	Síntese da cicloeptenona <i>bis</i> -alíada 83 a partir da cicloeptenona <i>mono</i> -alíada 79.....	124
5.23.	Síntese da cicloeptenona <i>bis</i> -alíada 83 a partir da cicloeptenona <i>mono</i> -alíada 81.....	125
5.24.	Síntese da cicloeptenona <i>bis</i> -alíada 84.....	126
6.	Referências Bibliográficas.....	127
7.	Anexos .....	132

# 1. Introdução

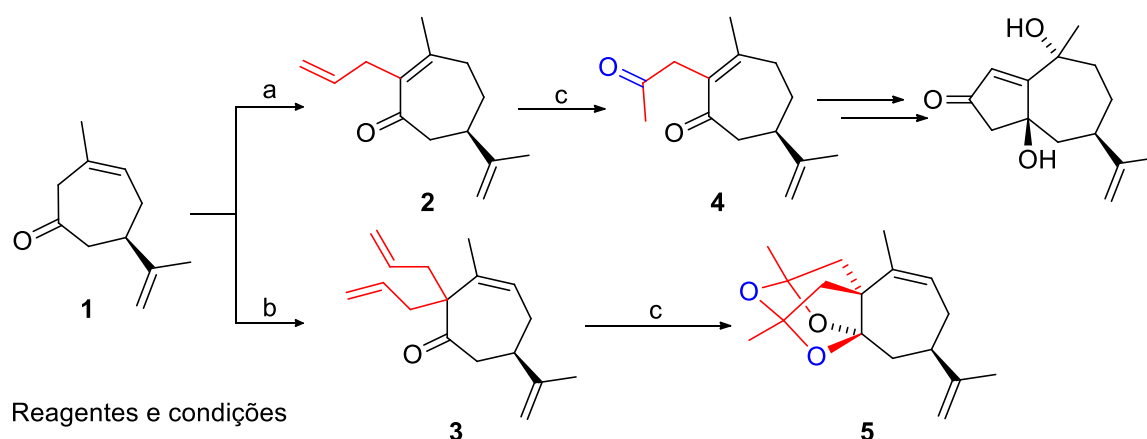
## 1.1. Estudo de formação dos *tris*-acetais internos.

A palavra *serendipismo* se origina da palavra inglesa *serendipity*, criada pelo escritor britânico Horace Walpole em 1754, a partir do conto persa infantil “Os três príncipes de Serendip”. Serendipismo é um anglicismo que se refere às descobertas afortunadas feitas, aparentemente, por acaso. Acreditamos que não há palavra melhor para expressar a descoberta do primeiro *tris*-acetal interno (**Figura 1**) obtido pelo grupo em 1988 pelo, na época, mestrando Fernando C. Silva.<sup>1</sup>



**Figura 1** – Estrutura do *tris*-acetal interno obtido em 1988.

No trabalho de Silva<sup>1</sup> foram sintetizadas as cicloptenonas *mono*- e *bis*-aliladas **2** e **3**, respectivamente, a partir da cicloptenona **1** (**Esquema 1**). Estas cetonas foram submetidas à reação de Wacker, onde a cetona *mono*-alilada **2** forneceu a dicetona **4**, um importante intermediário na síntese do *nor*-guaiano diidroxilado,<sup>2</sup> conforme o **Esquema 1**. Já a cicloptenona *bis*-alilada **3** ao ser submetida às condições da reação de oxidação de Wacker forneceu o *tris*-acetal interno **5**.



Reagentes e condições

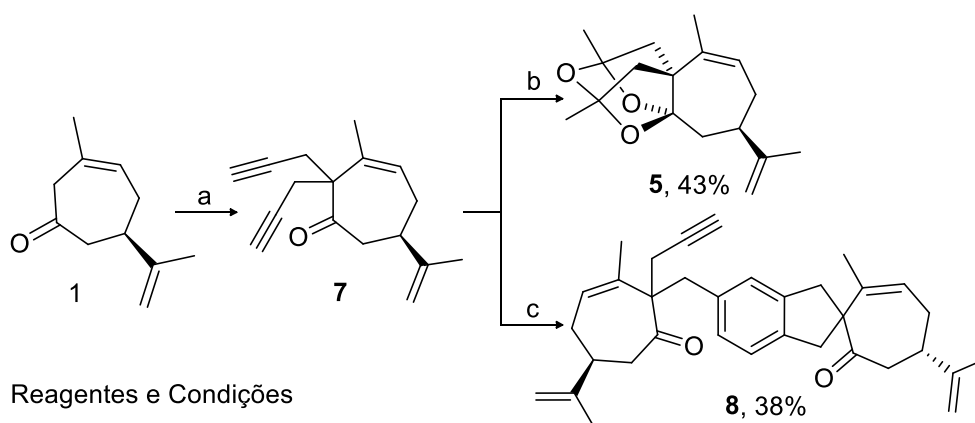
- (a) cloreto de alila, *t*-BuOK, *t*-BuOH, t.a., 2h
- (b) brometo de alila, *t*-BuOK, *t*-BuOH, t.a., 2h
- (c) O<sub>2</sub>, PdCl<sub>2</sub>, CuCl, DMF/H<sub>2</sub>O, t.a.

**Esquema 1** – Formação do *nor*-guaiano diidroxilado.





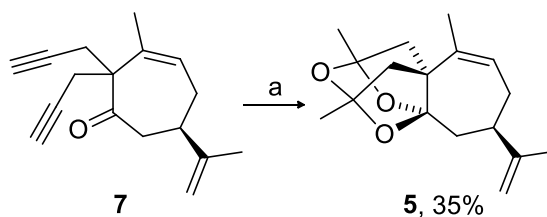
Além da condição reacional anteriormente mostrada, a formação do *tris*-acetal interno **5** foi observada em outras duas condições reacionais. A segunda ocorreu quando a cicloeptenona 2,2-*bis*-propargílica **7** foi submetida ao catalisador de Grubbs de 1ª geração, em um estudo sobre reação de ciclotrimerização (2+2+2) de cetonas cíclicas 2,2-*bis*-propargiladas. Quando foi utilizado o catalisador de Grubbs de 2ª geração foi obtido o benzeno substituído **8** em 38% de rendimento.



- (a) iodeto de propargila, *t*-BuOK, *t*-BuOH, t.a., 1 h  
 (b) Grubbs I (10 mol%), DCM, t.a., 10 dias  
 (c) Grubbs II (3 mol%), DCM, t.a., 7 dias

**Esquema 4** – Formação do *tris*-acetal interno **5** e do benzeno substituído **8**.

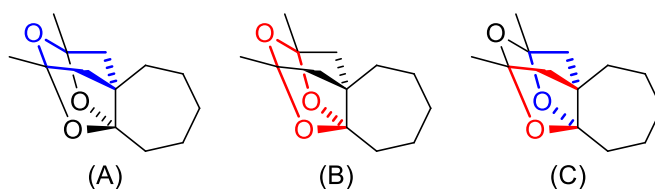
A terceira condição reacional que forneceu o *tris*-acetal interno **5** foi a oxidação do composto **7** catalisada por  $\text{HAuCl}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  em diclorometano anidro (**Esquema 5**).



- (a)  $\text{HAuCl}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ , DCM anidro, 14 dias

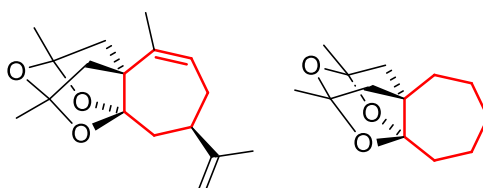
**Esquema 5** – Formação do composto **5** catalisada por  $\text{HAuCl}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ .

O *tris*-acetal interno é sistema policíclico do tipo gaiola composto de dois anéis de 6 membros em conformação de cadeira (**Figura 2 (A)** e **(B)**) e outros dois anéis de 5 membros (**Figura 2 (C)**).



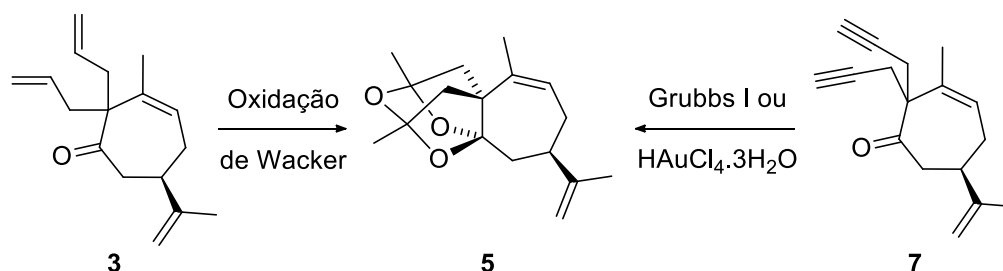
**Figura 2** – Estrutura cíclica do *tris*-acetal interno.

Em resumo, até este momento haviam sido sintetizados dois exemplos de *tris*-acetais e ambos fundidos, necessariamente, à carbocíclios de 7 membros (**Figura 3**).



**Figura 3** – *Tris*-acetais obtidos pelo grupo.

O *tris*-acetal interno **5** foi obtido a partir de dois diferentes substratos, a cetona 2,2-bis-álílica **3** e a cetona 2,2-bis-propargílica **7**, através da catálise com **3** diferentes metais (paládio, rutênio e ouro) (**Esquema 6**).



**Esquema 6** – Síntese do composto **5** em diferentes condições.

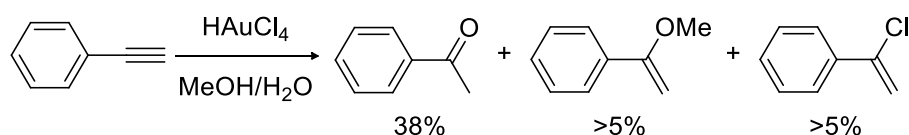
O emprego das condições reacionais da oxidação de Wacker (catalisada por paládio), para formação do *tris*-acetal interno **5**, é seletiva apenas para ligação dupla terminal alílica não substituída, assim limitando a utilização de diferentes substratos. Já a reação utilizando o catalisador de rutênio (Grubbs I) foi considerada ineficiente, pois, o tempo reacional foi de 10 dias.

Para o estudo de formação dos *tris*-acetais interno **5** e **6** optou-se em explorar a utilização dos catalisadores de ouro I e III, e co-catalisadores de prata, devido a sua reatividade tanto com triplas ligações propargílicas substituídas ou terminais.

Foi apenas na década de 1960 que as primeiras tentativas foram feitas para coordenar hidrocarbonetos insaturados (alcenos, alcinos) com cátions de ouro e,

assim, ativar os substratos para novas transformações. Os primeiros relatos de reações entre ouro e olefinas datam de 1964, pelo pesquisador A. J. Chalk<sup>7</sup> da General Electric Company Research Laboratory. Estes resultados incitaram R. Huttel (pesquisador da Universidade de Munchen) acerca do tópico e seus estudos culminaram em um grande número de artigos entre 1965 e 1978.<sup>8</sup> Em 1976 uma revisão publicada por Schmidbaur<sup>9</sup> chamava atenção dos pesquisadores para a importância e aplicação da catálise de ouro frente a compostos orgânicos.

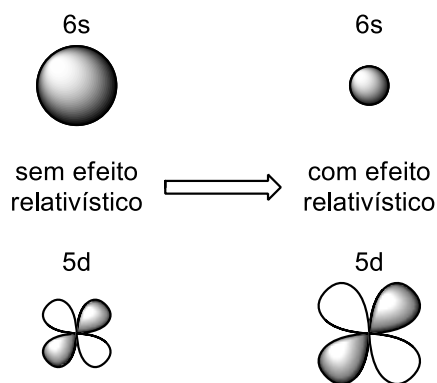
É importante destacar o trabalho publicado pelo grupo do professor Thomas<sup>10</sup> em 1976, onde, utilizou-se  $\text{HAuCl}_4$  para promover a oxidação do fenilacetileno em cetona como produto majoritário, além da obtenção do éter e do aduto vinil-clorado (**Esquema 7**). Já em 1998, Teles e colaboradores<sup>11</sup> reportaram a elevada atividade de complexos catiônicos de Au(I)-fosfinas frente a hidroalcoxilação de alquinos.<sup>12</sup>



**Esquema 7** – Catálise do fenilacetileno por  $\text{HAuCl}_4$ .

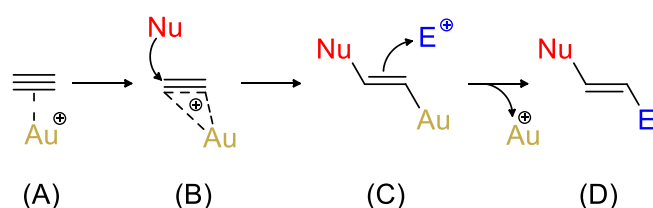
Os sais e complexos de ouro emergiram como catalisadores poderosos para a seletiva ativação eletrofílica de ligações múltiplas frente a uma grande variedade de hetero- e carbo-nucleófilos em brandas condições.<sup>13</sup> A hidroalcoxilação e hidratação intermolecular de alcinos tornaram-se uma das reações de referência em catálise de ouro, bem como uma vasta gama de ciclizações intramolecular, levando a estruturalmente complexos acetais, acetais e espirocetais.<sup>14</sup> Por conseguinte, tem atraído uma atenção particular na construção de complexas estruturas policíclicas presentes em diversos produtos naturais.<sup>15,16</sup>

A seletividade dos complexos de ouro por ligações alquílicas se deve a capacidade do átomo de ouro em acomodar melhor os elétrons  $\pi$  em sua camada de valência.<sup>17</sup> Essa característica é explicada pelo efeito relativístico do ouro, onde o orbital 6s é comprimido e o orbital 5d é expandido (**Figura 4**).



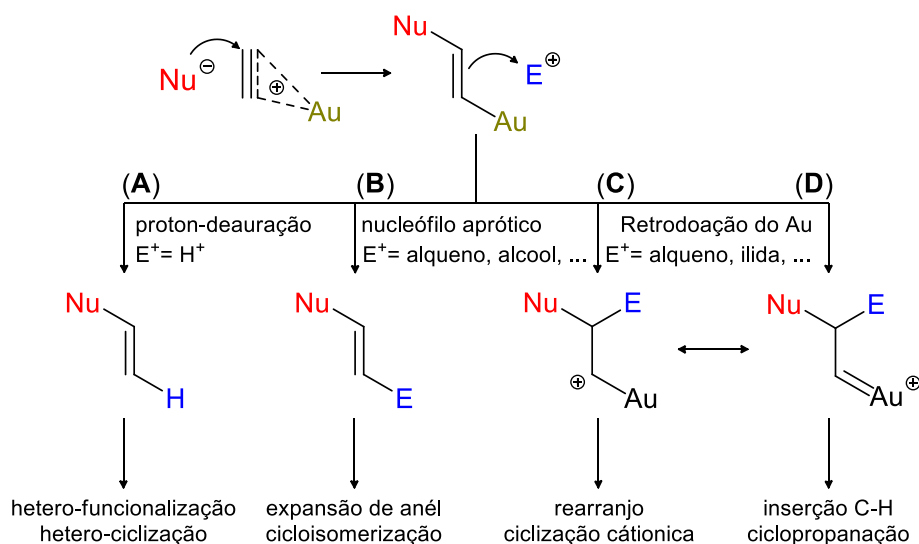
**Figura 4** – Efeito relativístico sobre os orbitais da camada de valência do átomo de Au.

O mecanismo de adição nucleofílica às triplas ligações já foram bastante exploradas. Ele se inicia com a complexação do ouro na ligação  $\pi$  (**A**) tornando-a mais reativa ao ataque do nucleófilo prótico (**B**). Uma vez que, a nova ligação foi formada, ocorre a proto-deauração ou adição do eletrófilo (**C**) com a formação do composto final e regeneração do catalisador (**D**) (**Esquema 8**). Em condições apróticas, outros eletrófilos podem ser usados para fechar o ciclo catalítico.



**Esquema 8** – Mecanismo geral de adição nucleofílica a tripla ligação.

A variação do eletrófilo utilizado na reação para fechar o ciclo catalítico leva a diferentes produtos, como mostrado no **Esquema 9**. Em (**A**), se utilizarmos a água como nucleófilo,  $H^+$  será o eletrófilo levando a hidratação da tripla ligação.<sup>18</sup> Já o uso de nucleófilos apróticos (**B**) pode levar a expansão de anel<sup>19</sup> ou a cicloisomerização.<sup>20,21</sup>

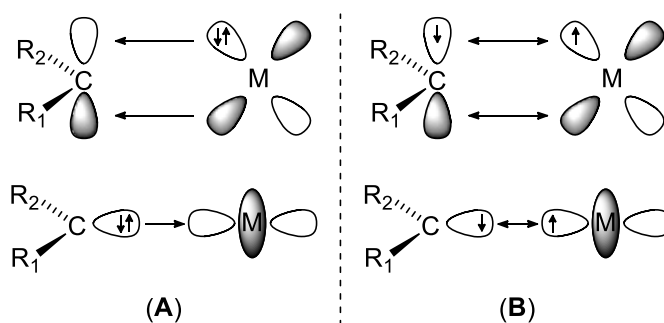


**Esquema 9** – Versatilidade do ouro em formar diferentes compostos.

Dependendo da natureza do eletrófilo, do nucleófilo e dos ligantes do complexo de ouro envolvidos na reação, o efeito de retrodoação do ouro pode levar a formação de um intermediário carbocátion (**C**) e produtos de rearranjo,<sup>22</sup> ao passo que a formação do carbeno de Fischer<sup>24</sup> (**D**) leva a formação de produtos de inserção C-H.<sup>23</sup>

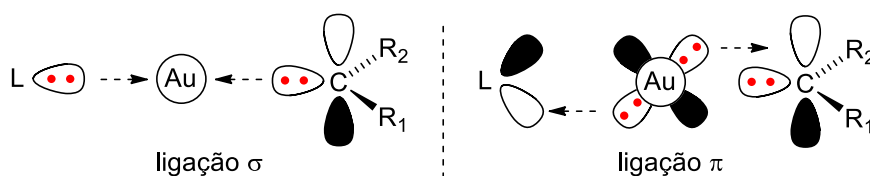
Quando levamos em consideração efeitos relativísticos envolvidos, como a retrodoação, nas reações catalisadas por complexos de ouro, temos que discutir brevemente a formação do *carbeno* de Fischer<sup>24</sup> e *carbeno* de Schrock.<sup>25</sup>

Um complexo metal-carbeno é caracterizado pela coordenação de um metal de transição a um ligante orgânico. O carbeno de Fischer ocorre com metais de baixo estado de oxidação, com maior capacidade de aceitar elétrons  $\pi$  dos ligantes, são eletrofílicos no átomo de carbono do carbeno, além de adotar a hibridização  $sp^2$  (singlete) (**Figura 5 (A)**). Já o carbeno de Schrock é caracterizado por metais de alta valência, maior nucleofilicidade dos carbonos centrais dos carbenos e adotam a hibridização  $sp^3$  (**Figura 5 (B)**)



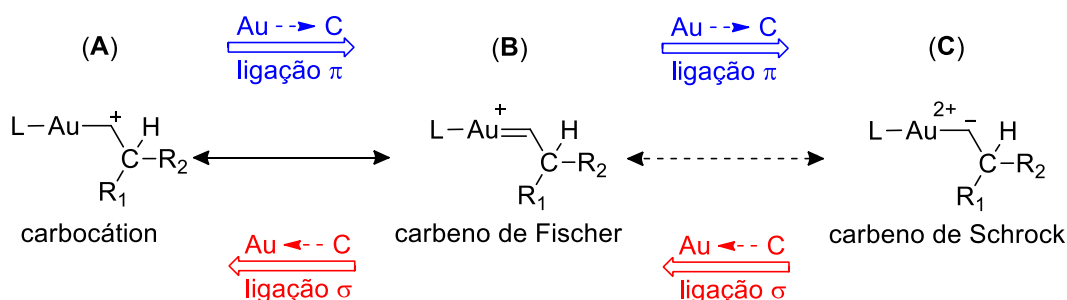
**Figura 5** – Carbeno de Fischer (**A**) e carbeno de Schrock (**B**).

Apesar do seu papel central dentro da catálise por complexos de ouro, especialmente com Au (I), a natureza dos carbenos de ouro permanece em discussão.<sup>26</sup> De acordo com o estudo de Toste,<sup>23a</sup> o ligante L e carbeno C doam um par de elétrons para o ouro, formando assim, uma ligação  $\sigma$  hipervalente, ao passo que a retrodoação de um par de elétrons para os orbitais p vazios do ligante L e do carbeno C formando duas ligações  $\pi$  (**Figura 6**).



**Figura 6** – Efeito de retrodoação nas ligações  $\sigma$  e  $\pi$

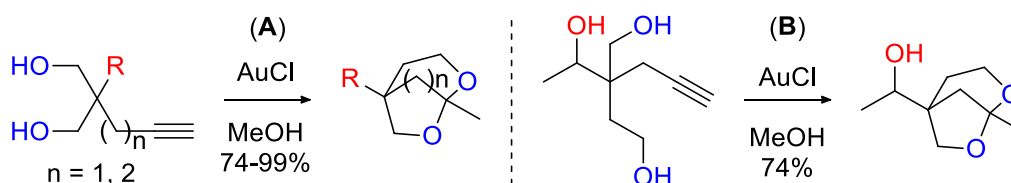
A partir do carbocátion (**A**), o aumento da retrodoação do ouro para o carbono C (**Figura 7** em azul) e diminuição na contribuição eletrônica do par de elétrons da ligação  $\sigma$  (**Figura 7** em vermelho), leva a formação do carbeno de Fischer (**B**). Hipoteticamente, se extrapolarmos esse efeito seria possível à formação do carbeno de Schrock (**C**), entretanto, essa situação não ocorre devido à configuração eletrônica do átomo de ouro.



**Figura 7** – O efeito da retrodoação na formação dos carbenos.

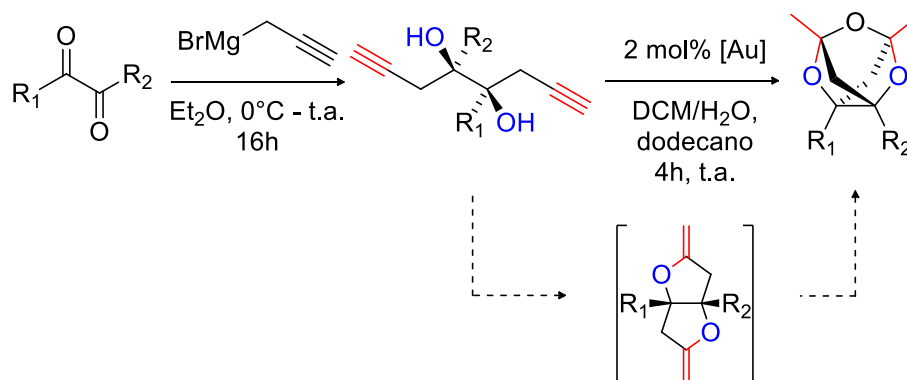
Em 2014, a revista *Accounts of Chemical Research* dedicou uma edição no qual abordou os mais variados tópicos envolvendo catálise de ouro, como nanotubos de ouro,<sup>27</sup> preparação de ligantes,<sup>16</sup> dupla ativação,<sup>15</sup> rearranjos,<sup>13</sup> dentre outros. Já em 2016, a *Chemical Society Reviews* publicou um número com o tema “Coinage metals in organic synthesis” com artigos sobre catalise de diinos,<sup>28</sup> carbenos e carbocátions,<sup>29</sup> síntese enantiosseletiva<sup>30</sup> e ciclizações oxidativas.<sup>31</sup>

Em 2005 o grupo do professor Genêt<sup>32</sup> reportou a síntese dos sistemas dioxibiciclos-[2.2.1], -[2.2.2] e -[3.2.1] (**Esquema 10 (A)**). A ciclização ocorreu quimiosseletivamente com os dois álcoois primários reagindo com a alquino, como mostrada no **Esquema 10 (B)**.



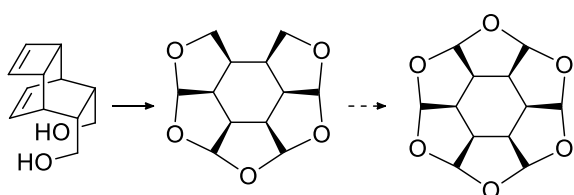
**Esquema 10** – Formação do sistema dioxibiciclos.

Em trabalho semelhante, Hashmi<sup>14</sup> publicou a síntese de sistemas tricíclicos do tipo gaiola a partir de diinos-diols, onde o ataque nucleofílico das hidroxilas nas ligações triplas terminais ativadas por complexo de ouro, levam a formação de um intermediário *bis*-(enol-éter) com duas duplas ligações terminais. Esse intermediário, por sua vez, sofre um novo ataque nucleofílico de uma molécula de água e uma nova ciclização intramolecular leva ao composto final (**Esquema 11**).

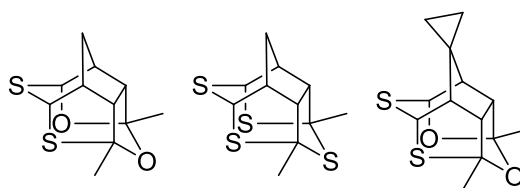


**Esquema 11** – Formação do *bis*-acetal.

Outros exemplos de acetais não-naturais também podem ser encontrados nos trabalhos publicados pelo grupo de Mehta,<sup>33</sup> e são conhecidos como  $[n]$ -heteroperistilanos (**Esquema 12**). A presença de enxofre como heteroátomos nessa classe de compostos também é relatada pelos trabalhos do grupo de Wu<sup>34</sup> (**Figura 8**).



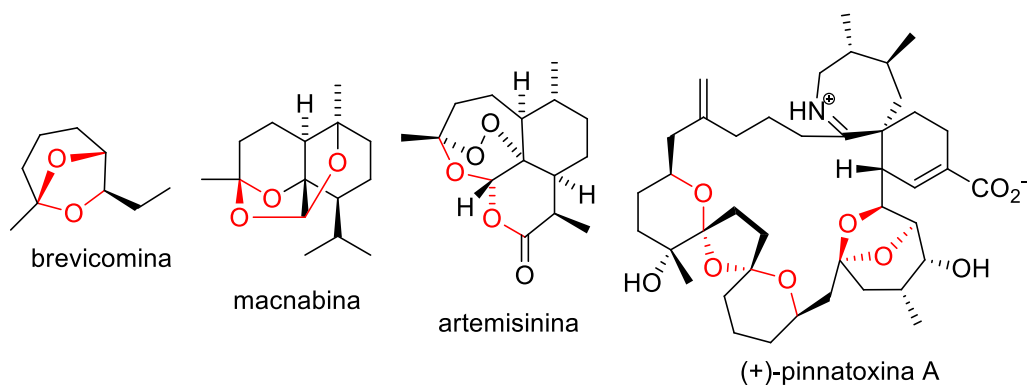
**Esquema 12** –  $[n]$ -oxo-peristilano.



**Figura 8** – Exemplos de peristilanos.

A presença de acetais nos produtos naturais é comum e ocorre desde moléculas menores, como a brevicomina, até estruturas macro- e policíclicas como a (+)-pinnatoxina A (**Figura 9**).

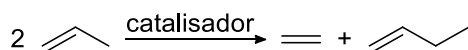




**Figura 9** – Acetais contidos em produtos naturais.

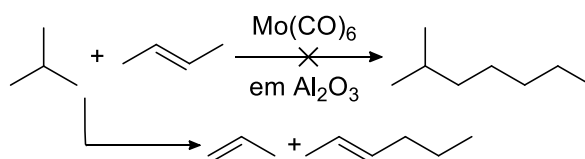
## 1.2. Sobre a reação de metátese de olefinas.

Os primeiros relatos sobre o que viria a ser conhecido como reação de “*metátese de olefinas*” surgiram no laboratório de petroquímica da empresa DuPont ao passar um fluxo de propeno por catalisador de molibdênio-alumínio observou-se a formação de uma mistura de gases de etileno e 1-buteno (**Esquema 13**).<sup>35</sup>



**Esquema 13** – Primeiro exemplo de “metátese cruzada”.

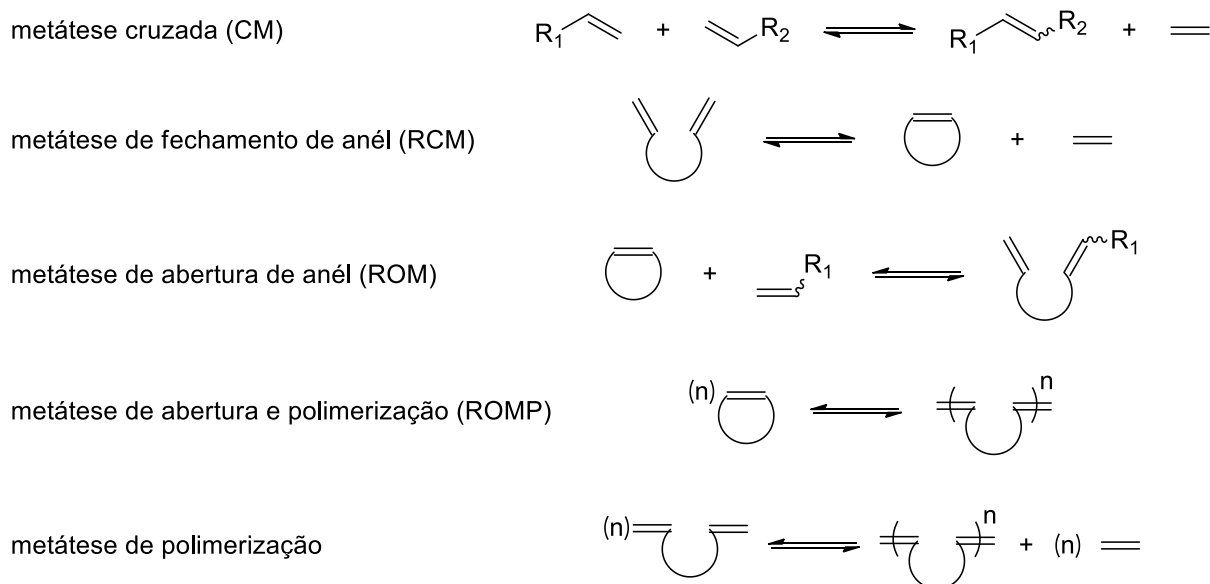
Já em 1964, a Phillips Petroleum Company buscava a produção de gasolina de alta octanagem reagindo *iso*-butano e 2-buteno catalisada por hexacarbonilmolibdênio suportado em alumina, entretanto, esta reação forneceu o 2-penteno e o propeno.<sup>36,37</sup>



**Esquema 14** – Exemplo do empenho da indústria em desenvolver a reação de metátese de olefinas.

No decorrer das décadas seguintes, muitos pesquisadores se aventuraram em desbravar os meandros desta reação, entretanto, o grande avanço se deve basicamente a três figuras icônicas: Robert H. Grubbs,<sup>38</sup> Yves Chauvin<sup>39</sup> e Richard R. Schrock.<sup>40</sup>

A metátese de olefinas apresenta as 5 variantes mostradas na **Figura 10**.

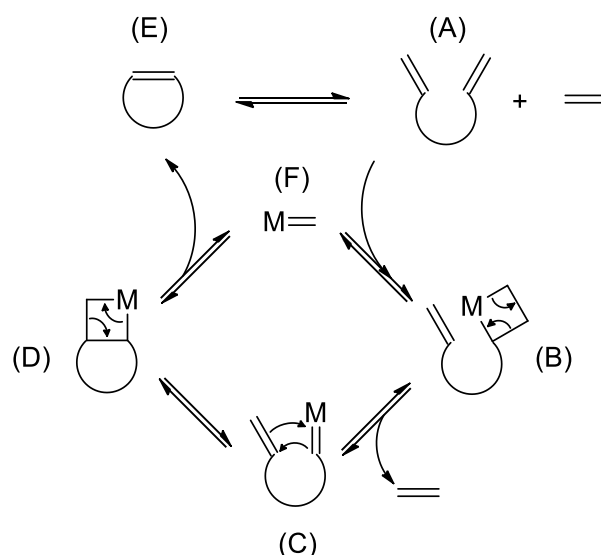


**Figura 10** – Variantes da reação de metátese

A versatilidade da reação de metátese deve-se ao fato de que variando as condições reacionais como, por exemplo, temperatura, pressão, ou mesmo utilizando pressão de etileno, é possível deslocar o equilíbrio do sistema e obter diferentes produtos utilizando o mesmo substrato e o mesmo catalisador.

Os primeiros estudos sobre o mecanismo reacional datam do final da década de 60.<sup>41</sup> O mecanismo “via carbênio” proposto por Hérisson e Chauvin em 1970<sup>42</sup> e depois por Katz e Rothchild em 1976<sup>43</sup> é didático e muito bem aceito, porém sabemos que existem outras propostas mais acuradas para o mecanismo<sup>44,45</sup> incluindo estudos computacionais e empíricos sobre a cinética dos produtos formados.<sup>46</sup>

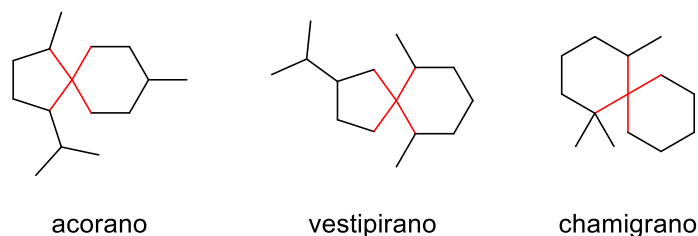
O mecanismo genérico para a metátese de fechamento de anél é mostrado no **Esquema 15**. A reação ocorre através de um ciclo catalítico o qual se inicia com a complexação do catalisador com duplas olefínicas terminais (A) menos substituídas formando o metalociclobutano (B). Posteriormente, um rearranjo das ligações leva a liberação de uma molécula de eteno e formação do metal-carbênio (C). No passo seguinte, ocorre uma nova complexação do metal-carbênio com outra dupla olefínica terminal e formação de um novo metalociclobutano (D) que, por fim, rearranja-se para formar o produto cíclico (E) e liberação do catalisador intacto (F).<sup>37</sup>



**Esquema 15** – Ciclo catalítico da metátese por fechamento de anel.

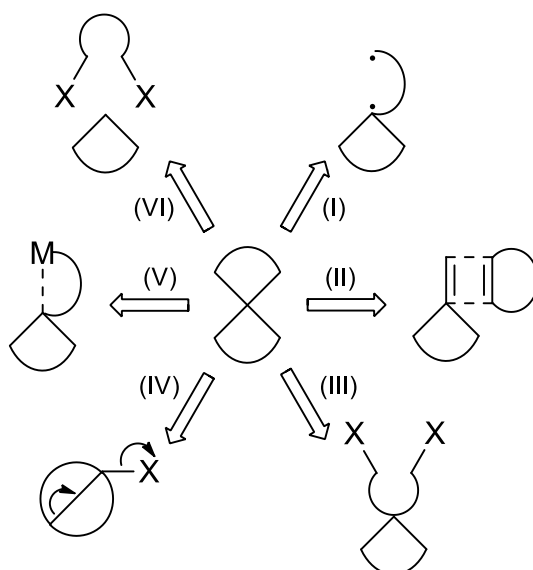
### 1.3. Estudo de formação dos espiro-carbocíclicos.

Dentro do universo dos esqueletos carbocíclicos dos terpenos, os anéis espiro são encontrados em uma grande diversidade como, por exemplos, os acoranos,<sup>47</sup> vestipiranos<sup>48</sup> e chamigranos<sup>49</sup> (**Figura 11**).



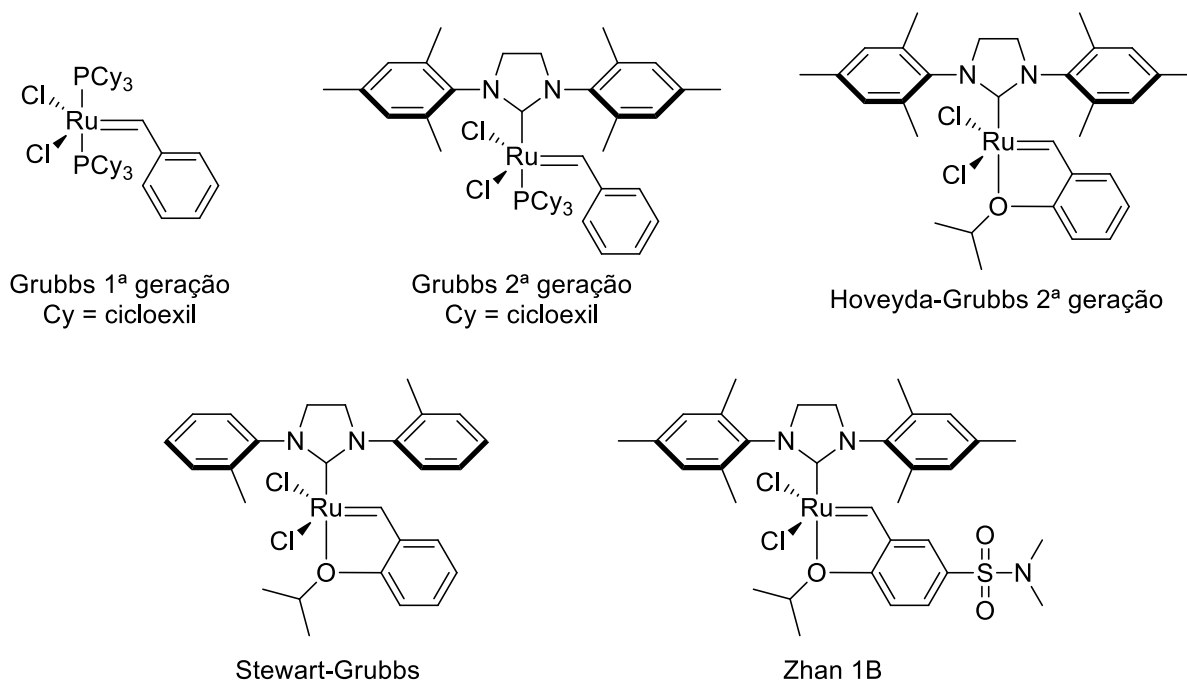
**Figura 11** – Esqueleto carbônico de produtos naturais com sistemas espiro.

Abordagens sintéticas para estes tipos de estrutura não são muito triviais pois, há a formação de um centro estereogênico quaternário.<sup>50</sup> As revisões de Kotha<sup>51a</sup> e Rios<sup>51b</sup> abordam os principais métodos, como ciclização radicalar (**I**),<sup>52</sup> cicloadições (**II**), fechamento de anel germinal (**III**), rearranjo do esqueleto carbônico<sup>50</sup> (**IV**), catálise por metais de transição<sup>53</sup> (**V**) e alquilações inter- seguido de intramolecular (**VI**) (**Figura 12**). Esses são métodos constituídos de muitas etapas e que, geralmente, podem levar à misturas enantioméricas.



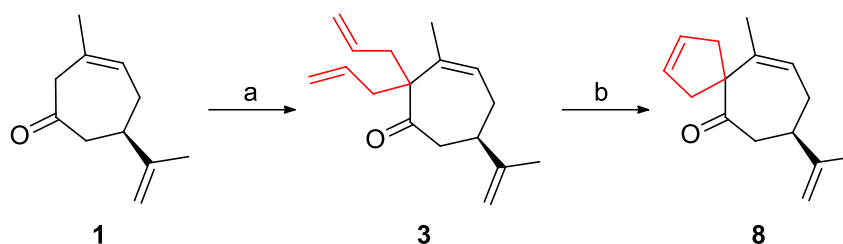
**Figura 12** – Abordagens sintéticas para síntese de sistema de anéis espiro.

Para formação dos anéis espiro, em nosso grupo, optamos por utilizar a reação de metátese de fechamento de anéis (*ring closing metathesis* - RCM) utilizando complexos de rutênio como catalisadores. Na **Figura 13** é mostrada a estrutura dos catalisadores disponíveis em nosso laboratório e testados neste trabalho.



**Figura 13** – Catalisadores utilizados em reação de RCM disponíveis em nosso laboratório.

Em 2004 nosso grupo publicou<sup>54</sup> um trabalho onde foi sintetizado o espiro simétrico **8**, a partir da cicloptenona *bis*-alilada **3**. O fechamento do anel de 5 membros foi executado através da RCM e utilizando o catalizador de Grubbs I em diclorometano (**Esquema 16**).

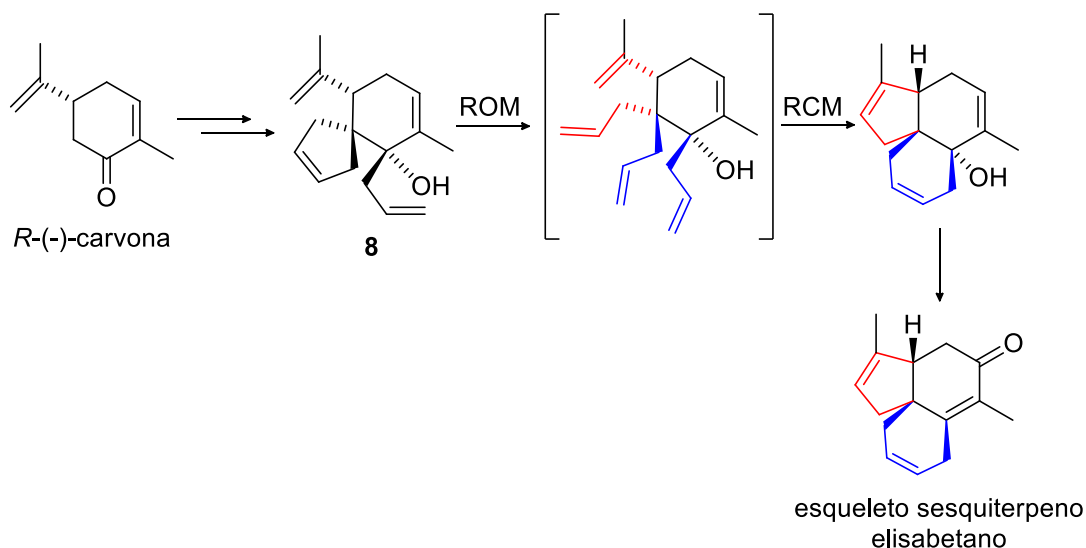


Reagentes e condições

(a) *t*-BuOK, *t*-BuOH, brometo de alila, t.a., 2h  
 (b) Grubbs I, DCM

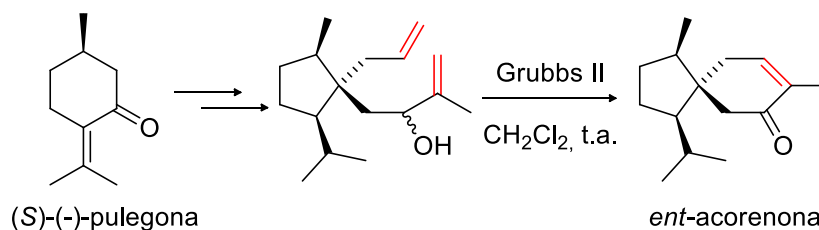
**Esquema 16** – Rota sintética para formação dos esqueletos de sesquiterpeno e espiro.

É recorrente na literatura exemplos onde anéis do tipo espiro simétricos são sintetizados através da RCM. No trabalho publicado por Srikrishna<sup>55</sup> foi sintetizado o esqueleto carbônico do sesquiterpeno elisabetano (**Esquema 17**), onde, a partir do intermediário espiro **8** e utilizando a técnica de ROM-RCM foi possível o rearranjo do esqueleto carbônico para obtenção da molécula alvo.



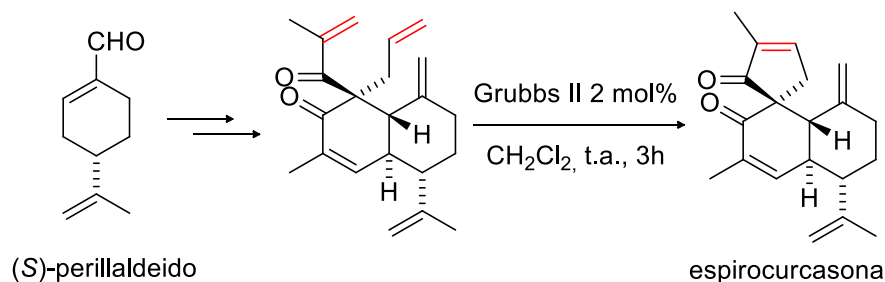
**Esquema 17** – Síntese do sesquiterpeno elisabethano.

Recentemente, Dickschat<sup>56</sup> publicou a síntese total do enantiômero da acorenona onde a (*S*)-(-)-pulegona foi escolhida como material de partida e a reação de metátese de fechamento de anel constituiu a etapa final (**Esquema 18**).



**Esquema 18** – Síntese total da *ent*-acorenona.

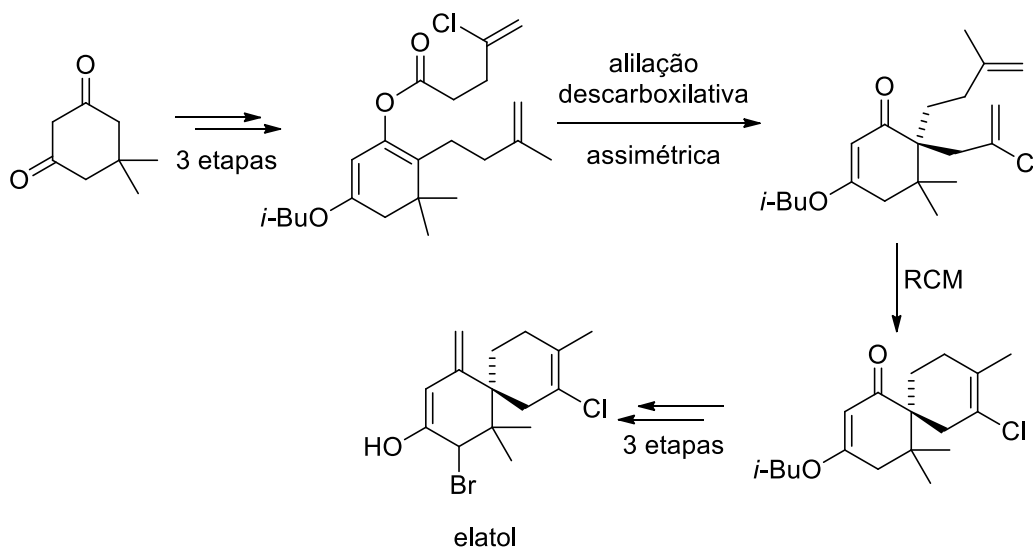
De forma semelhante, Ito<sup>57</sup> utilizou-se do monoterpene enatiopuro (S)-perillaldeído e RCM para a síntese total da espirocurcasona (**Esquema 19**).



**Esquema 19** – Síntese total da espirocurcasona.

É importante salientar que, em ambos os trabalhos acima citados foi usado o catalisador de Grubbs de 2ª geração devido a sua maior reatividade frente à formação de duplas substituídas.

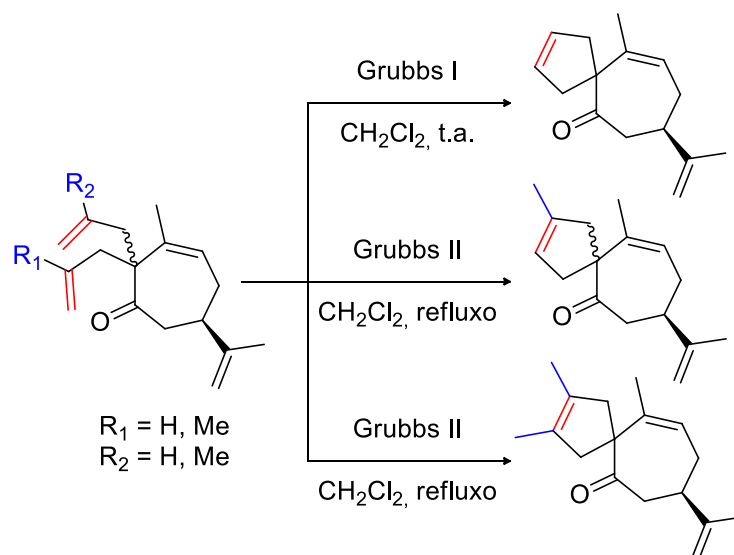
Já se tratando de síntese assimétrica, Stoltz e colaboradores publicaram<sup>58</sup> a síntese total assimétrica do elatol (**Esquema 20**), um composto com esqueleto carbônico espiro[5.5]undecano, do tipo chamigrano, com o uso de alilação intramolecular descarboxilativa assimétrica e metátese de fechamento de anel (RCM).



**Esquema 20** – Síntese total assimétrica do elatol.

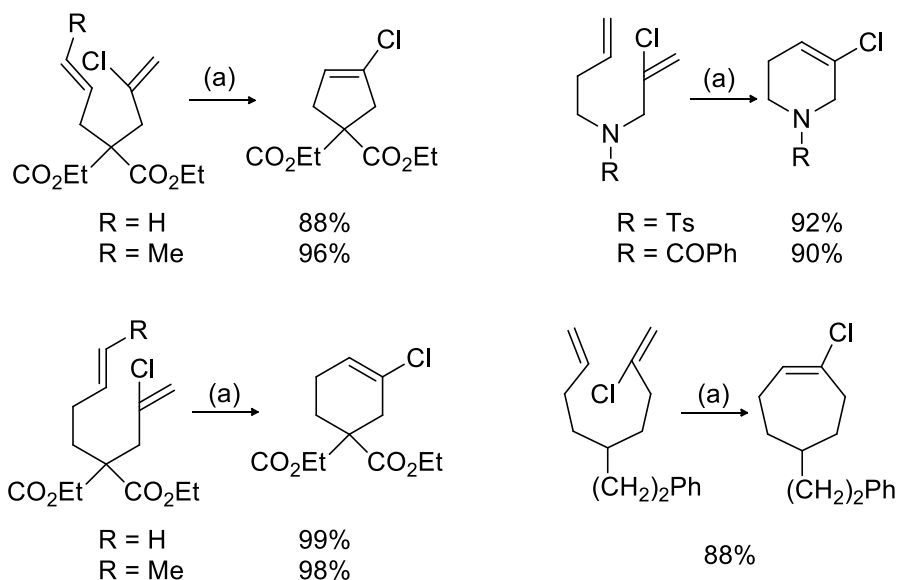
Estudos desse tipo demonstram a importância dos sesquiterpenos com esqueletos carbônicos do tipo espiro e os esforços para o desenvolvimento de métodos assimétricos para a construção desses sistemas.

Assim, espiro-anelação foi alvo de duas dissertações de mestrado em nosso grupo.<sup>59,60</sup> Nelas foram obtidos os compostos espiros mostrados no **Esquema 21**.



**Esquema 21** – Formação dos anéis espiros

Além de olefinas substituídas com grupos metílicos, é possível obter na literatura muitos trabalhos envolvendo RCM de vinil-halogênicos. Em 2003, Weinred<sup>61</sup> e colaborador publicaram os primeiros exemplos de RCM para formação de anéis de 5 membros substituídos com cloro. Já em 2004, esse trabalho foi expandido para a formação de sistemas carbo- e hetero-cíclicos de 5, 6 e 7 membros (**Esquema 22**), também com a presença do cloro como substituinte.<sup>62</sup>



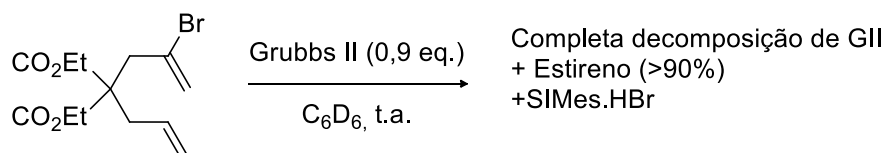
(a) Grubbs II 10 mol %, benzeno, 65 °C, 4-10h

**Esquema 22** – Formação dos sistemas cíclicos via RCM

Esforços também foram empregados no estudo de RCM utilizando vinil-brometo, entretanto, Grubbs<sup>63</sup> reportou em 1997 a ineficiência de seu catalisador de 1ª geração frente à ciclização de brometos de alquenil-malonato.

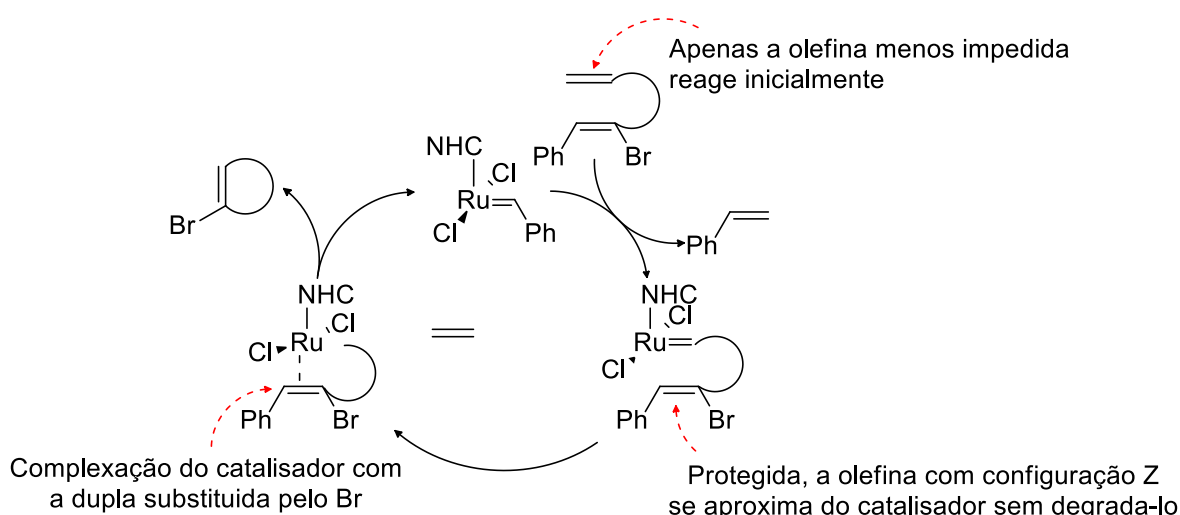
Weinreb<sup>61</sup> reportou resultados semelhantes, mas desta vez, utilizando a 2ª geração dos catalisadores de Grubbs. Segundo seu relato, a não formação do produto se deve ao fato do catalisador reagir com a funcionalização do vinil-brometo mais rapidamente do que com o alqueno terminal, levando a formação de uma espécie de carbeno de Fischer<sup>64,65</sup> não reativo no ciclo catalítico.

Assim como trabalhos anteriores, Dorta<sup>66</sup> não observou formação do produto num primeiro momento, apenas degradação do catalisador mesmo quando utilizado em quantidade estequiométrica. Contudo, o emprego de solvente deuterado deu pistas do mecanismo e assim, propor uma forma de contornar esse desafio (**Esquema 23**).



**Esquema 23** – Emprego de solvente deuterado na RCM

Para tal, foi necessária a introdução de substituintes na posição terminal do bromo-alqueno, o qual protege o catalisador da formação de espécies não reativas. No **Esquema 24** o ciclo catalítico proposto. Foram obtidos diversos sistemas carbo- e hetero-cíclicos derivados de bromo-alquenos.



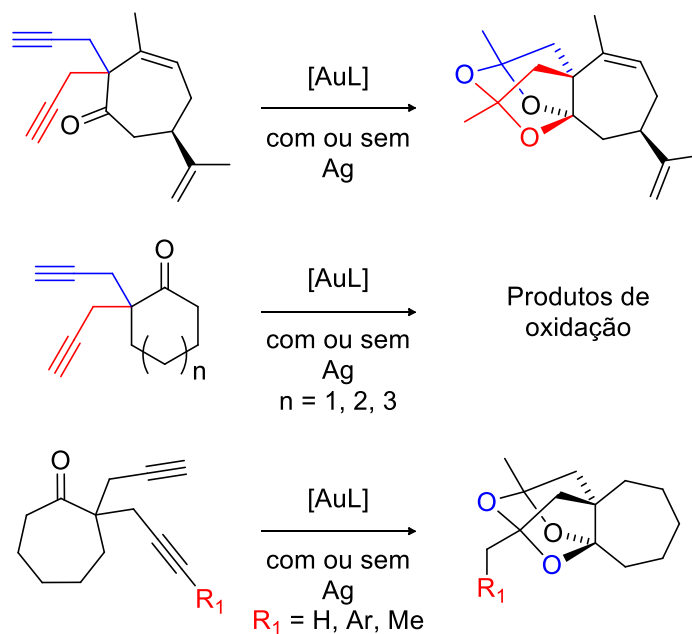
**Esquema 24** – Ciclo catalítico proposto para RCM das ligações alílicas bromadas.



## 2. Objetivos

### 2.1. Estudo de formação dos *tris*-acetais internos.

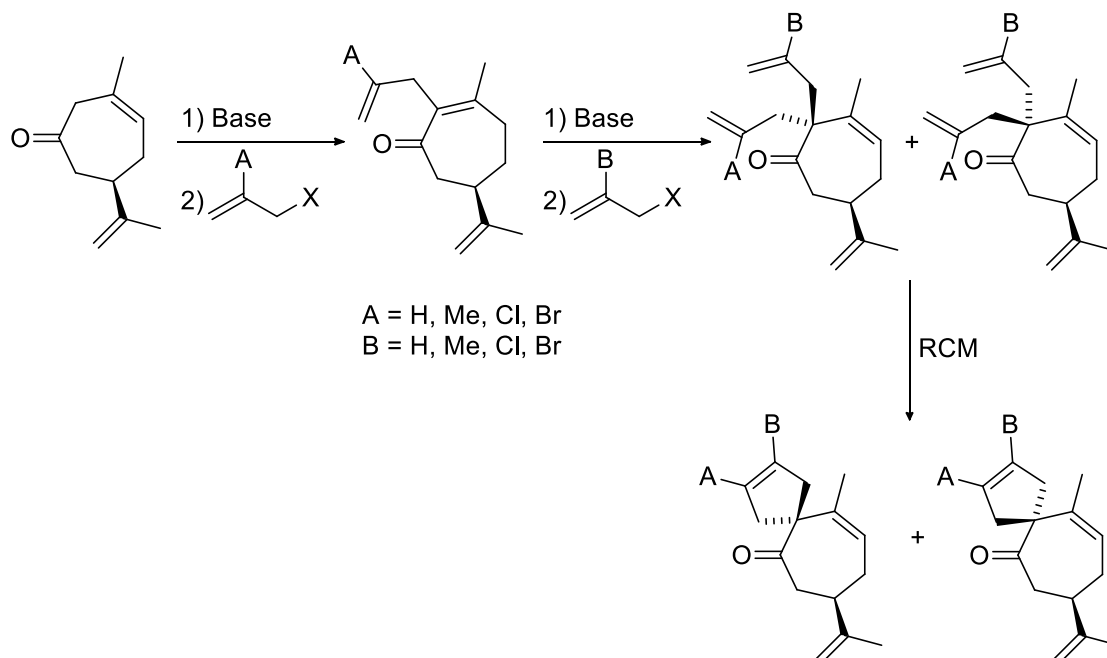
Nesse tópico, estudaremos as condições que levam a formação dos sistemas de anéis *tris*-acetais internos utilizando as cicloalcanonas e cicloeptenona *bis*-propargiladas, diferentes tamanhos de anéis, substituintes, catalisadores de ouro (I) e (III), co-catalisadores de Ag (I) e condições reacionais (**Esquema 25**).



**Esquema 25** – Estudo desenvolvido para formação dos *tris*-acetais internos.

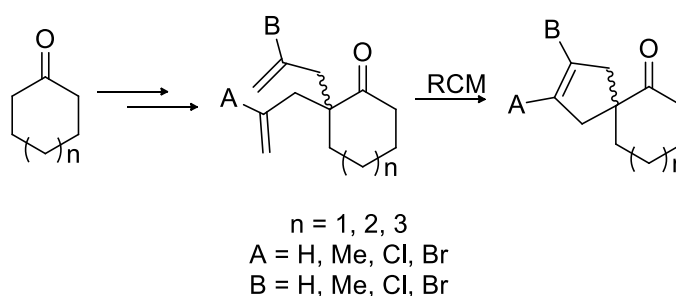
## 2.2. Estudo de formação dos espiros-carbocíclicos.

Inicialmente, estudaremos a espiro-anelação diastereosseletiva utilizando para tal as cicloptenonas *bis*-alquiladas, conforme o **Esquema 26**.



**Esquema 26** – Síntese dos espiro substituídos

Doravante dos resultados obtidos nessa primeira fase, expandiremos os estudos para a formação dos sistemas espiro-biciclos submetendo cicloalcanonas *bis*-alquiladas as condições de reação de RCM. Esses compostos *bis*-alquilados derivam de suas respectivas cicloalcanonas comercialmente disponíveis de 6, 7 e 8 membros (**Esquema 27**).



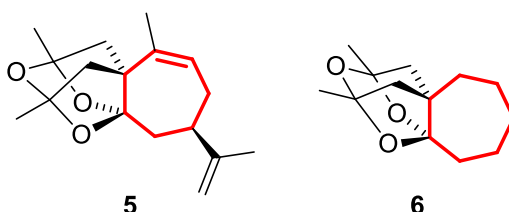
**Esquema 27** – Formação dos espiro-ciclos

### 3. Resultados e discussões

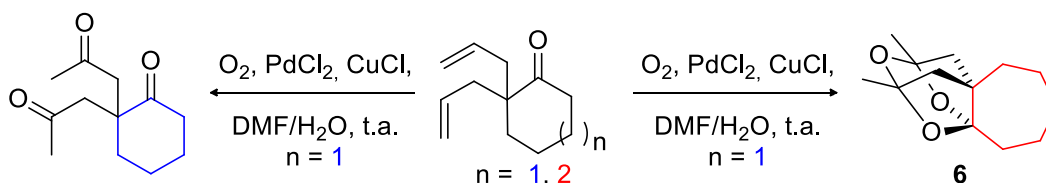
#### 3.1. Estudo de formação dos *tris*-acetais internos.

##### 3.1.1. Síntese das cetonas 2,2-bis-propargiladas.

Como apresentado no Capítulo 1.1, a formação dos *tris*-acetais internos ocorreu apenas quando fundido a anéis de 7 membros (**Figura 14**), ao passo que a ciclohexanona 2,2-*bis*-alílica forneceu o composto *tris*-cetônico (**Esquema 28**). Contudo, não foram explorados a ciclooctanona 2,2-*bis*-alílica e nem a 2,2-*bis*-propargílica.

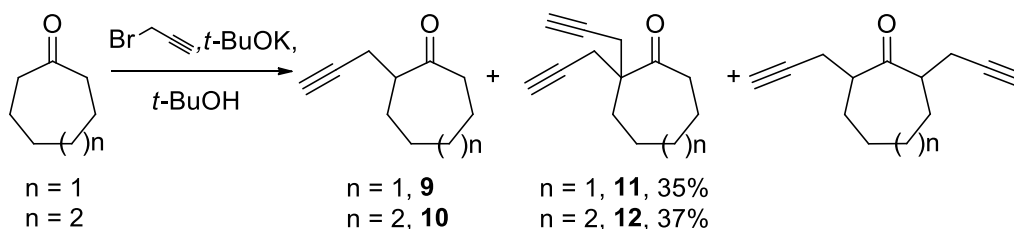


**Figura 14** – Em destaque anéis de 7 membros dos *tris*-acetais internos obtidos.



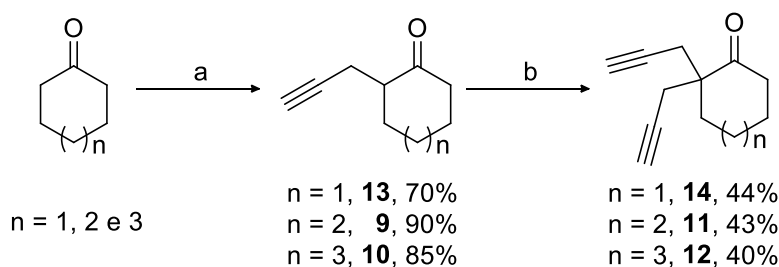
**Esquema 28** – Diferentes produtos obtidos a partir de cetonas de diferentes tamanhos.

Promoveu-se a *bis*-propargilação da cicloheptanona e ciclooctanona comerciais utilizando *t*-butóxido de potássio e brometo de propargila em *t*-butanol em temperatura ambiente (**Esquema 29**). Desta reação obteve-se uma mistura reacional bastante complexa, onde os compostos apresentaram  $R_f$  semelhantes e exigindo várias etapas de purificação para obtenção das cicloalcanonas **11** e **12**.



**Esquema 29** – Síntese dos cicloalcanonas 2,2-*bis*-propargílicas **11** e **12**.

Foi desenvolvida uma rota alternativa para a obtenção das cicloalcanonas 2,2-*bis*-propargiladas em duas etapas reacionais e está descrita no **Esquema 30**.



Reagentes e condições

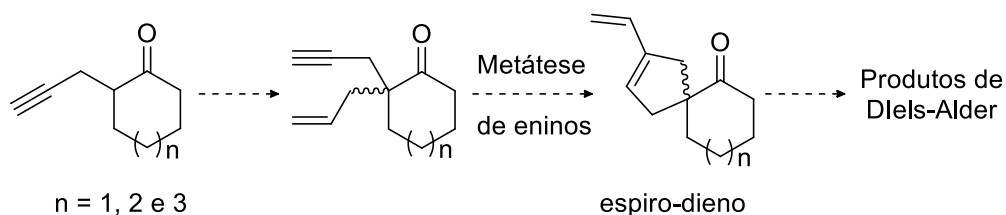
(a) brometo de propargila, LDA, THF,  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  até t.a.

(b) brometo de propargila, *t*-BuOK, LiBr, *t*-BuOH/DMSO, t.a.

**Esquema 30** – Síntese das 2,2-*bis*-propargil-cicloalcanonas.

Ao compararmos as rotas sintéticas apresentadas no **Esquema 29** e no **Esquema 30**, não foi obtido aumento de rendimento das cetonas **11** e **12**. Contudo, a sua utilização se deve a dois fatores: primeiramente, ao ganho de tempo total na purificação dos produtos *bis*-propargilados, pois, a separação e purificação da mistura reacional complexa era o gargalo na obtenção de grandes quantidades destes produtos.

Segundo, a fácil obtenção de grandes quantidades de produtos *mono*-propargilados abre a possibilidade de divergir a rota sintética e obter diferentes produtos. Como exemplo, através da sequência de reações de alilação e metátese de enino é possível obter compostos do tipo espiro-dieno (**Esquema 31**), importante aduto na reação de Diels-Alder.



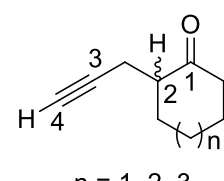
**Esquema 31** – Formação de espiro-dienos

A reação utilizando o diisopropilamido de lítio (LDA) como base, forneceu uma mistura reacional com pequena quantidade de produtos secundários o que facilitou a purificação e obtenção de bons rendimentos. O aumento substancial de escala, de 5 para 50 mmols de cetona, não interferiu no resultado final da reação.

Todas as cicloalcanonas *mono*-propargiladas se apresentaram como um óleo levemente amarelado e translúcido. Na **Tabela 1** e **Tabela 2** e são apresentados, respectivamente, o deslocamento químico dos principais sinais de  $^1\text{H}$ -RMN e  $^{13}\text{C}$ -RMN dos compostos **9**, **10** e **13**.

**Tabela 1** – Deslocamentos químicos de  $^1\text{H}$ -RMN de **13**, **9** e **10**.

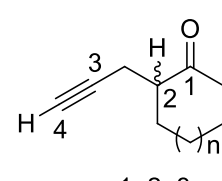
Produto	n	2	4
<b>13</b>	1	2,47-2,55	1,96
<b>9</b>	2	2,70-2,79	1,95
<b>10</b>	3	2,83-2,92	1,95



n = 1, 2, 3

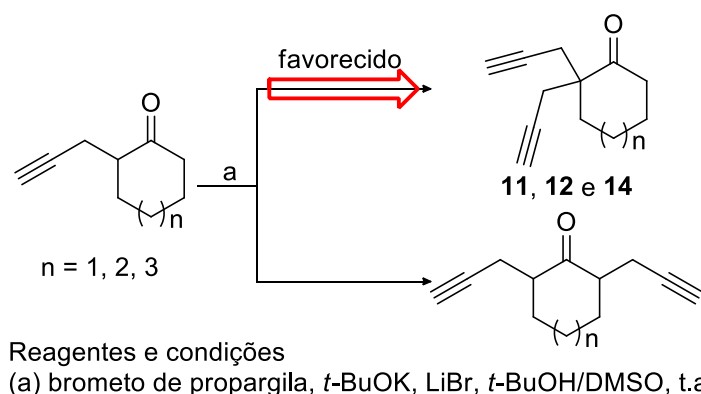
**Tabela 2** – Deslocamentos químicos de  $^{13}\text{C}$ -RMN de **13**, **9** e **10**.

Produto	n	1	2	3	4
<b>13</b>	1	210,8	49,5	82,6	69,4
<b>9</b>	2	213,9	50,7	82,7	69,2
<b>10</b>	3	217,8	48,8	82,4	69,3



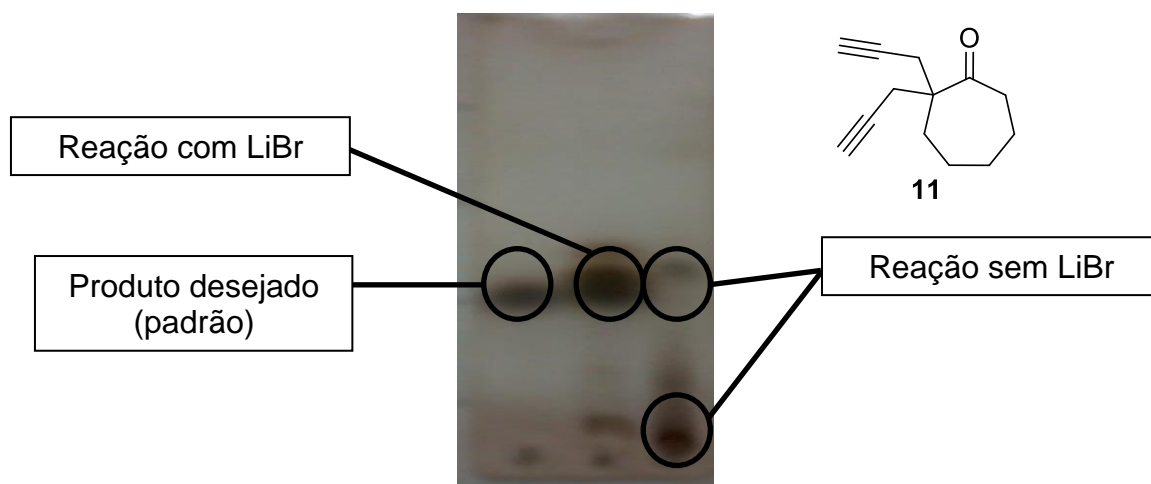
n = 1, 2, 3

Devido à presença de uma cadeia propargílica  $\alpha$ -carbonílica, a segunda alquilação ocorreu na posição termodinâmica majoritariamente quando utilizadas as condições mostradas no **Esquema 32**. Foi obtida uma mistura reacional contendo pequena quantidade de produtos secundários, o que facilitou a purificação, inclusive quando feito o aumento de escala para cerca de 35 mmols de cicloalcanona *mono*-propargilado e assim, foram obtidos as cicloalcanonas 2,2-*bis*-propargilados **11**, **12** e **14** em bons rendimentos.



**Esquema 32** – Cicloalcanonas obtidas após a segunda propargilação.

Na **Figura 15** é apresentada a imagem de uma CCD onde no ponto da esquerda o produto **11** foi aplicado (padrão), no ponto central a reação com adição do LiBr e na direita sem. Quando não utilizado o LiBr uma grande mancha fica retida na base da CCD e praticamente nenhum produto é formado.



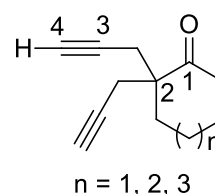
**Figura 15** – CCD da mistura reacional da reação de formação de **11** com e sem LiBr.

A adição do brometo de lítio (LiBr) foi importante pois estabilizou o enolato formado pelo *t*-butóxido de potássio e evitou a formação de grande quantidade de subprodutos, como aquele decorrente da reação de aldol. A estabilização do enolato pelo lítio ocorre devido ao seu caráter de dureza quando comparado ao contra-íon da base ( $K^+$ ).

Todas as cicloalcanonas 2,2-*bis*-propargiladas se apresentaram como um óleo levemente amarelado e translúcido. Na **Tabela 3** são apresentados os dados de  $^1H$ -RMN e  $^{13}C$ -RMN dos compostos **11**, **12** e **14**.

**Tabela 3** – Deslocamentos químicos de  $^1H$ -RMN e  $^{13}C$ -RMN de **14**, **11** e **12**.

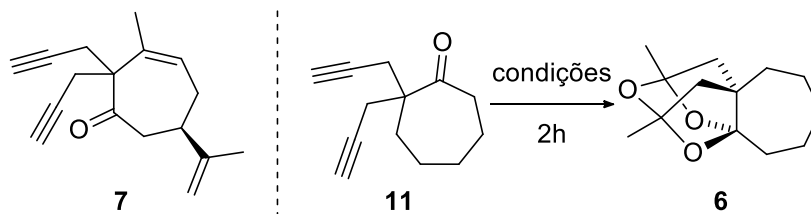
Produto	H4	C1	C2	C3	C4
<b>14</b>	2,02	211,1	50,8	79,8	71,4
<b>11</b>	2,04	213,8	52,7	80,2	71,3
<b>12</b>	2,02	216,2	52,3	79,9	71,4



### 3.1.2. Testes de catálise com complexos de ouro (I) e (III).

A hidratação de triplas ligações utilizando catalisadores de ouro na presença ou não de co-catalisadores de prata<sup>67</sup> está sendo amplamente estudada<sup>68</sup> devido a fácil adição de água e utilizando condições reacionais brandas<sup>69</sup>. Usualmente, a hidratação de alquinos terminais leva regioselectivamente à formação da cetona ao invés do aldeído.<sup>70</sup>

Para os testes de hidratação optou-se por utilizar a cicloeptanona **11** (**Esquema 33**), ao invés da cicloeptenona **7**, dado sua simplicidade estrutural e maior facilidade para obtenção em maior quantidade. Avaliaram-se diversas condições reacionais variando-se o número de equivalentes de água (**Tabela 4**), solvente (**Tabela 5**) e catalisadores (**Tabela 6**).



**Esquema 33** – Testes para formação do *tris*-acetal interno **5** por catálise de Au e Ag.

Na **Tabela 4** vemos que a adição de 4 equivalentes de água aumentou a taxa de conversão do produto de 57% (Entrada **1**) para 94% (Entrada **3**) em apenas 2 horas de reação. As taxas de conversão foram calculadas por  $^1\text{H-RMN}$  pelas integrais do tripleto em 2,04 ppm (hidrogênio propargílico terminal do substrato) e singlete em 1,49 ppm (hidrogênios da metila do produto).

O solvente utilizado também foi avaliado e todos foram apenas destilados e nenhum processo de secagem foi feito. Na **Tabela 5** vemos que os solventes polares levaram a taxas de conversão acima de 90% (Entradas **1** a **3**), ao passo que os solventes apolares no máximo a 58% (Entradas **4** e **5**). Optou-se pelo dicloroetano devido seu ponto de ebulição ser maior e assim minimizar variações da concentração do meio reacional.

**Tabela 4** – Aumento dos equivalentes de  $\text{H}_2\text{O}$  na formação de **6**.

Entrada	Eq. de $\text{H}_2\text{O}$	Sol.	Conv.
1	0	DCE	57%
2	2	DCE	75%
3	4	DCE	94%

\*Catalisador  $\text{HAuCl}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  5 mol%

**Tabela 5**– Teste de diferentes solventes para formação de **6**.

Entrada	Solvente	Eq. de $\text{H}_2\text{O}$	Conv.
1	DCM	4	94%
2	DCE	4	91%
3	MeCN	4	92%
4	Hexano	4	22%
5	Tolueno	4	58%

\*Catalisador  $\text{HAuCl}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  5 mol%

Foram avaliados três diferentes catalisadores de ouro ( $\text{HAuCl}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{AuCl}$  e  $\text{Au}(\text{PPh}_3)\text{Cl}$ ), bem como dois outros complexos de prata como co-catalisador  $\text{Ag}(\text{BF}_4)$  e  $\text{AgF}_6\text{Sb}$ , como mostrados na **Tabela 6**. Os catalisadores de Au (I) levaram a baixas

taxas de conversão (Entradas **2** e **5**), entretanto, quando foi adicionado co-catalisadores de prata ao Au(PPh<sub>3</sub>)Cl, a conversão foi quantitativa (Entradas **6** e **7**).

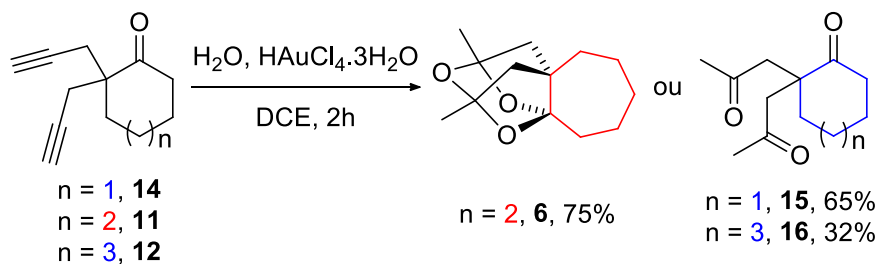
O uso apenas de complexos de prata levou a baixas taxas de conversão, como mostrado nas entradas **8** e **9**. Optou-se por trabalhar com o complexo H<sub>2</sub>AuCl<sub>4</sub>.3H<sub>2</sub>O dado sua menor hidrofobicidade e fácil manuseio, alta conversão (Entrada **1**) e sem a necessidade do emprego de co-catalisadores.

**Tabela 6** – Testes de catalisadores para formação de **6**.

Entrada	Catalisador	Eq. de H <sub>2</sub> O	Sol.	Conv.
1	H <sub>2</sub> AuCl <sub>4</sub> .3H <sub>2</sub> O	4	DCE	94%
2	AuCl	4	DCE	24%
3	AuCl/AgBF <sub>4</sub>	4	DCE	13%
4	AuCl/AgSbF <sub>6</sub>	4	DCE	44%
5	Au(PPh <sub>3</sub> )Cl	4	DCE	0%
6	Au(PPh <sub>3</sub> )Cl/AgBF <sub>4</sub>	4	DCE	97%
7	Au(PPh <sub>3</sub> )Cl/AgSbF <sub>6</sub>	4	DCE	96%
8	AgBF <sub>4</sub>	4	DCE	22%
9	AgSbF <sub>6</sub>	4	DCE	15%

\*Catalisador [AuL] 5 mol%, [AgL] 10mol%

Quando as cicloalcanonas 2,2-*bis*-propargiladas **11**, **12** e **14** foram submetidas às mesmas condições reacionais verificou-se que, a ciclohexanona **14** e a ciclooctanona **12** 2,2-*bis*-propargiladas levam aos seus respectivos produtos *tris*-cetônicos **15** e **16**, ao passo que a cicloheptanona **11** forma o *tris*-acetal interno **6**.



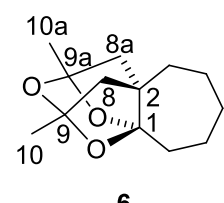
**Esquema 34** – Catálise das cetonas 2,2-*bis*-propargílicas **14**, **11** e **12** com H<sub>2</sub>AuCl<sub>4</sub>.3H<sub>2</sub>O.

Os 3 produtos da reação de catálise com H<sub>2</sub>AuCl<sub>4</sub>.3H<sub>2</sub>O, se apresentaram como um óleo amarelo pálido translúcido. Na **Tabela 6** são apresentados os principais sinais de <sup>1</sup>H-RMN e <sup>13</sup>C-RMN do *tris*-acetal interno **6**, enquanto que na **Tabela 8** e **Tabela 9** os dados de <sup>1</sup>H-RMN e <sup>13</sup>C-RMN da tri-cetona **15** e **16**, respectivamente.



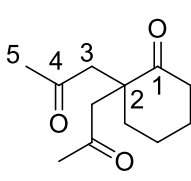
**Tabela 7** – Dados de  $^{13}\text{C}$ -RMN e  $^1\text{H}$ -RMN do tris-acetal **6**.

Nº do C	$\sigma$ de $^{13}\text{C}$	$\sigma$ de $^1\text{H}$
1	115,8	-
2	52,9	-
8	50,8	1,79-1,85 1,89-2,00
9	106,6	-
10	22,3	1,49



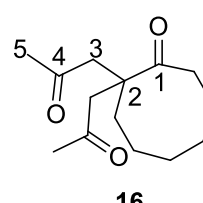
**Tabela 8** – Dados de  $^{13}\text{C}$ -RMN e  $^1\text{H}$ -RMN de **15**.

Nº do C	$\sigma$ de $^{13}\text{C}$ de 14	$\sigma$ de $^1\text{H}$ de 14
1	212,6	-
2	49,9	-
3	47,0	2,89
4	207,3	-
5	31,4	2,15

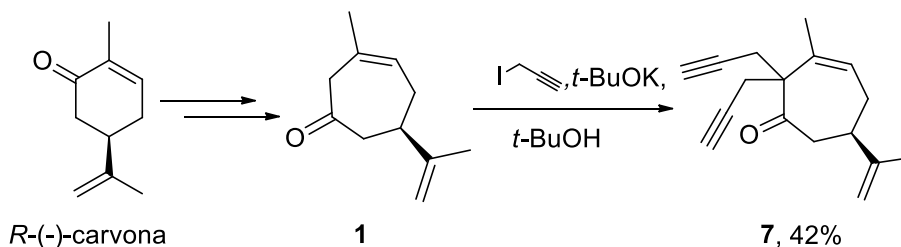


**Tabela 9** – Dados de  $^{13}\text{C}$ -RMN e  $^1\text{H}$ -RMN de **16**.

Nº do C	$\sigma$ de $^{13}\text{C}$ de 15	$\sigma$ de $^1\text{H}$ de 15
1	216,7	-
2	52,1	-
3	44,6	2,77-2,85 2,96-3,03
4	207,7	-
5	31,5	2,17



Nesta etapa do trabalho, sintetizou-se a cicloeptenona **1** seguindo-se o procedimento desenvolvido e recentemente publicado pelo grupo,<sup>71</sup> e então reagiu-se **1** com iodeto de propargila e *t*-butóxido de potássio como base em *t*-butanol obtendo-se a cicloeptenona 2,2-*bis*-propargilada **7** em 42% de rendimento (**Esquema 35**).

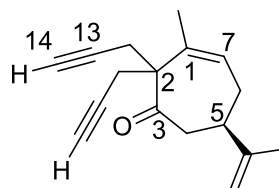


**Esquema 35** – Síntese da cicloeptenona *bis*-propargilada **7**.

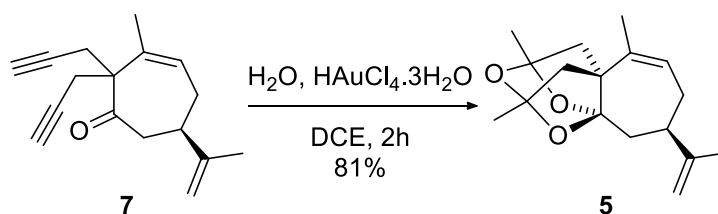
Os dados dos principais sinais de  $^{13}\text{C}$ -RMN e  $^1\text{H}$ -RMN são apresentados na **Tabela 10**.

**Tabela 10** – Dados de  $^{13}\text{C}$ -RMN e  $^1\text{H}$ -RMN da cicloeptenona **7**.

Nº do C	$\sigma$ de $^{13}\text{C}$	$\sigma$ de $^1\text{H}$
1	147,6	-
2	58,3	-
3	212,5	-
5	71,4	2,93-3,00
7	125,4	5,74-5,81
13	80,9 e 80,2	-
14	72,4	2,05-2,14



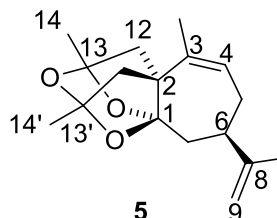
Ao submeter a cicloeptenona **7** às condições de catálise “otimizadas” (**Esquema 36**), obteve-se o *tris*-acetal interno **5** em 81% de rendimento. Na **Tabela 11** são apresentados os principais sinais de  $^{13}\text{C}$ -RMN e  $^1\text{H}$ -RMN do *tris*-acetal **5**.



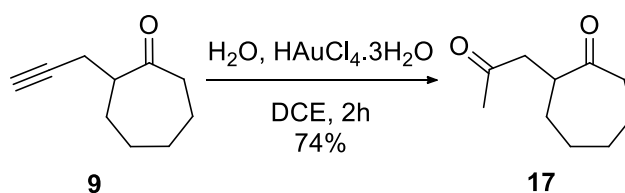
**Esquema 36** – Formação do *tris*-acetal interno **7** catalisada por  $\text{HAuCl}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ .

**Tabela 11** – Dados de  $^{13}\text{C}$ -RMN e  $^1\text{H}$ -RMN de **5**.

Nº do C	$\sigma$ de $^{13}\text{C}$	$\sigma$ de $^1\text{H}$
1	113,0	-
2	56,5	-
3	149,3	-
4	122,7	5,48–5,58
6	37,8	2,48–2,58
8	136,8	-
9	109,3	4,67–4,75
12	49,4	2,06–2,11
13	106,3	-
14	22,5	1,52



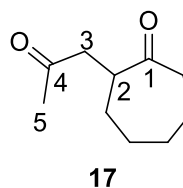
Já a catálise da cicloeptanona *mono*-propargilada **9** levou ao composto *bis*-cetônico, como mostrado no **Esquema 37**, e não foi observado nenhum produto de ciclização. Na **Tabela 12** são apresentados os principais sinais de  $^{13}\text{C}$ -RMN e  $^1\text{H}$ -RMN da *bis*-cetona **17**.



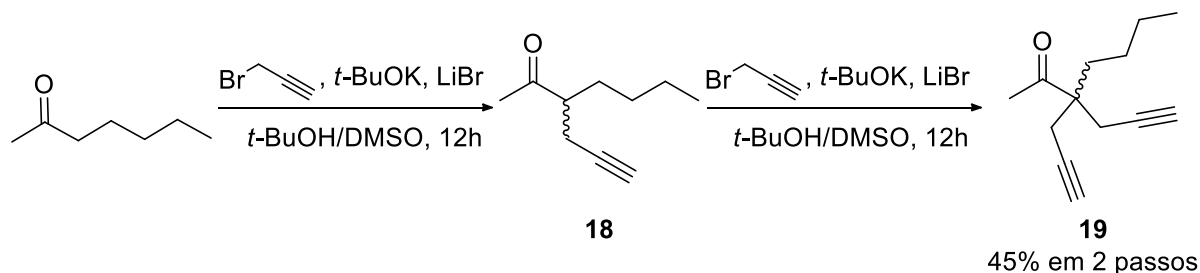
**Esquema 37** – Catálise para formação da di-cetona **17** a partir de **13**.

**Tabela 12** – Dados de  $^{13}\text{C}$ -RMN e  $^1\text{H}$ -RMN de **17**.

Nº do C	$\sigma$ de $^{13}\text{C}$	$\sigma$ de $^1\text{H}$
1	214,9	-
2	46,7	3,10-3,20
3	46,2	2,30-2,48 2,99-3,10
4	207,7	-
5	30,1	2,15



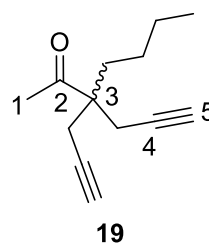
Em um novo experimento foi sintetizado a 2-heptanona *bis*-alilada a partir da 2-heptanona comercial seguindo a sequência reacional mostrada no **Esquema 38**. Na **Tabela 13** são apresentados os principais sinais de  $^{13}\text{C}$ -RMN e  $^1\text{H}$ -RMN da *bis*-cetônica **19**.



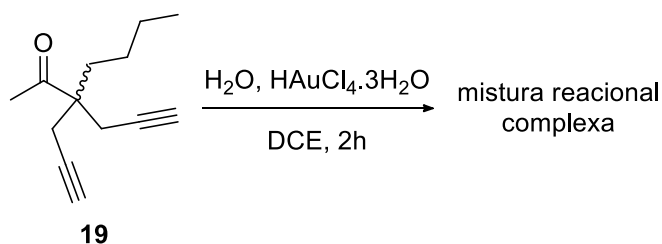
**Esquema 38** – Sequência reacional para obtenção da heptanona **19**.

**Tabela 13** – Dados de  $^{13}\text{C}$ -RMN e  $^1\text{H}$ -RMN de **19**

Nº do C	$\sigma$ de $^{13}\text{C}$	$\sigma$ de $^1\text{H}$
1	25,8	2,20
2	209,6	-
3	54,1	-
4	80,3	-
5	71,2	2,00

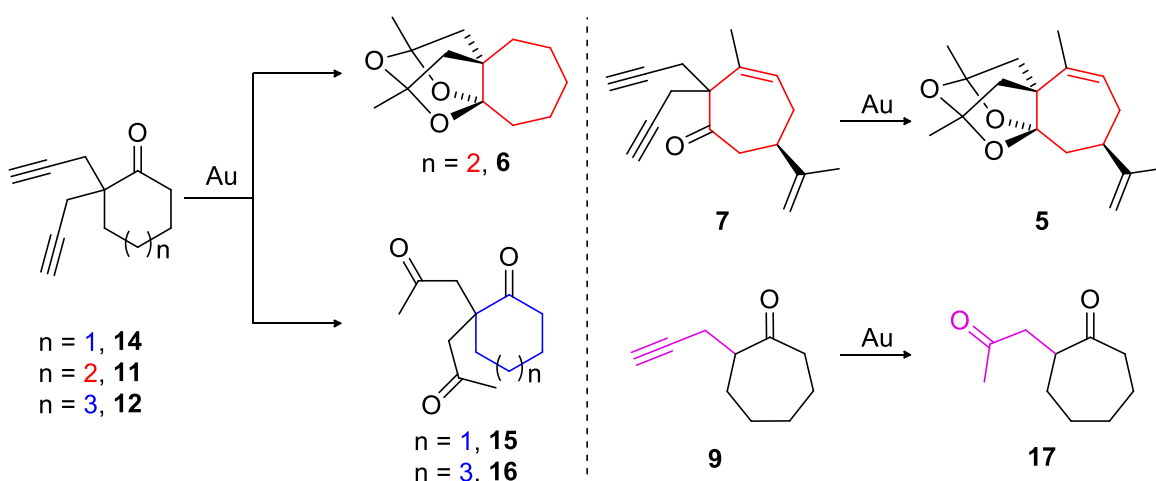


Posteriormente 2-heptanona **19** foi submetida à catálise com  $\text{HAuCl}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  (**Esquema 39**) e desta reação obteve-se uma mistura reacional complexa, onde nenhum dos produtos mostrou indícios de ciclização e formação do respectivo *tris*-acetal interno.



**Esquema 39** – Reação de catálise com  $\text{H[AuCl}_4\text{].}3\text{H}_2\text{O}$  da cetona acíclica **19**.

Em resumo, a ciclohexanona **14** e a ciclooctanona **12** fornecem, respectivamente, a *tris*-cetona **15** e **16**. Já a cicloeptenona **7** e a cicloeptanona 2,2-*bis*-propargiladas **11** seus respectivos *tris*-acetais internos **5** e **6**. Nenhum produto de ciclização foi observado ao se submeter a cicloeptanona mono-propargilada à catálise com  $\text{H[AuCl}_4\text{].}3\text{H}_2\text{O}$ , apenas a *di*-cetônica **17** (**Esquema 40**). Estes resultados mostram assim a dependência da formação dos *tris*-acetais internos aos sistemas 2,2-*bis*-propargílicos cicloeptanicos ou cicloeptenicos.



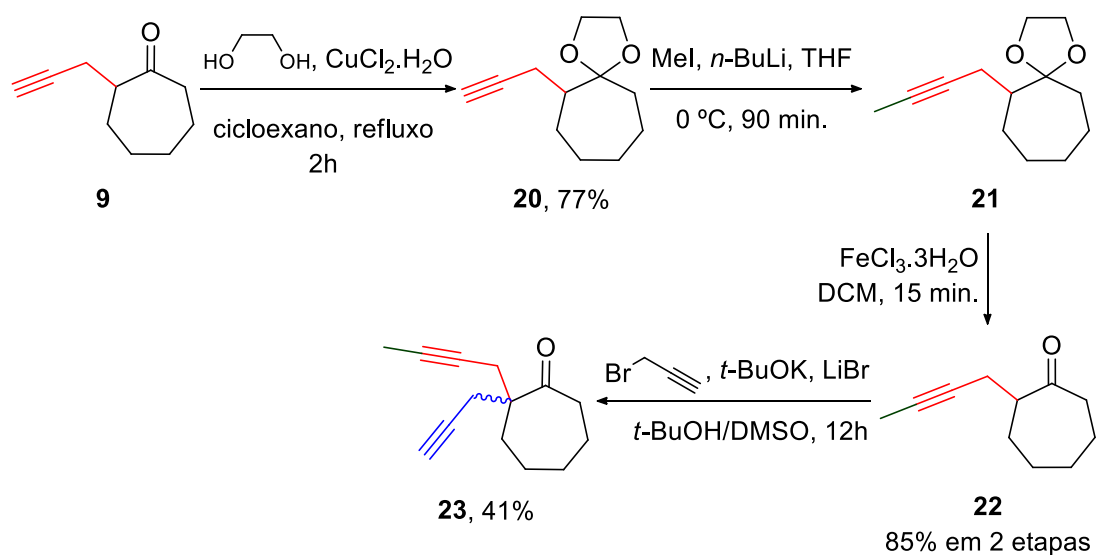
**Esquema 40** – Resumo esquemático dos resultados discutidos até este ponto.

### 3.1.3. Síntese e catálise de cicloeptanonas 2,2-*bis*-propargiladas substituídas.

Com intuito de expandir o escopo da reação e entender melhor o mecanismo de formação dos *tris*-acetais, foi sintetizada uma série de cicloeptanonas 2,2-*bis*-propargílicas substituídas preparadas através da metilação do carbono sp terminal e reação de acoplamento cruzado de Sonogashira a partir das cicloeptanonas **9** e **11**.

A partir da cicloeptanona **9** foi sintetizado o acetal **20** utilizando etileno glicol e PTSA em benzeno, obtendo-se 69% de rendimento.<sup>72</sup>

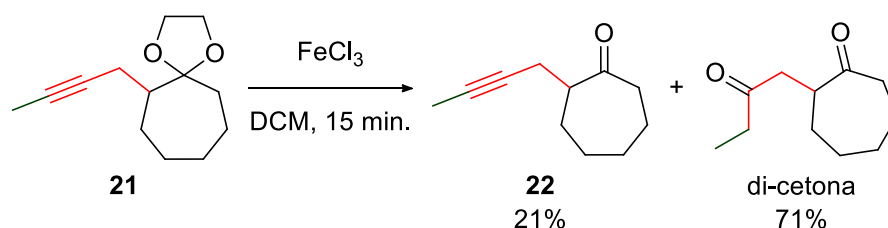
Seguindo as condições reacionais proposta por Zhu,<sup>73</sup> a síntese do acetal **20** foi realizada utilizando o  $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  como ácido de Lewis e etileno glicol em cicloexano obtendo-se **20** em 77% de rendimento (**Esquema 41**).



**Esquema 41** – Rota sintética para formação da cicloeptanona **23**.

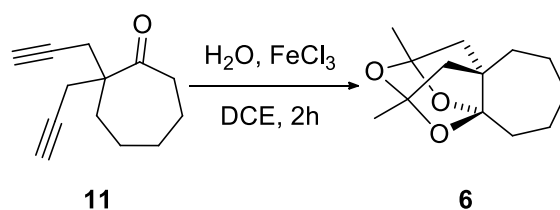
A metilação do acetal **20** foi feita seguindo a metodologia descrita por Forsyth<sup>72</sup> e o intermediário **21** utilizado diretamente na etapa seguinte sem nenhum tipo de purificação.

Para hidrólise do intermediário **21** e formação da cicloeptanona **22** utilizou-se 3 equivalentes de  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  em  $\text{DCM}$  a temperatura ambiente. Segundo a publicação de Magrath<sup>74</sup> a redução do número de equivalentes de  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  diminui drasticamente o rendimento. Em nosso caso, obtivemos conversão total do cetil intermediário **21** em apenas 15 minutos e não foi observada a formação de subprodutos. Já o emprego do  $\text{FeCl}_3$  em  $\text{DCM}$  forneceu a cicloeptanona **22** em 21% de rendimento e como produto majoritário obteve-se a di-cetona oriunda da hidratação da tripla ligação em 71% de rendimento (**Esquema 42**). Não é conhecido a ordem da reação, se ocorre a hidrólise do acetal seguido da hidratação da tripla ligação, ou o inverso.



**Esquema 42** – Desproteção do acetal **21** com  $\text{FeCl}_3$ .

Dado a inesperada hidratação da tripla ligação, testou-se a catálise da cicloeptanona *bis*-propargilada **10** com FeCl<sub>3</sub> e obteve-se uma mistura reacional complexa contendo apenas traços do *tris*-acetal interno **6** (**Esquema 43**).

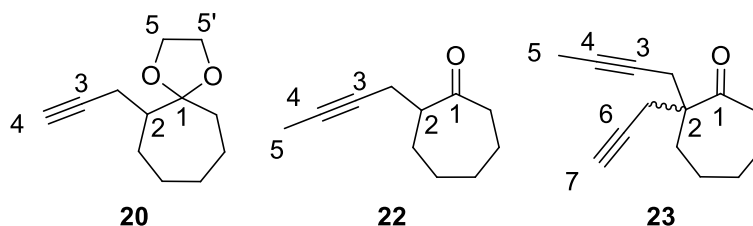


**Esquema 43** – Síntese do *tris*-acetal interno **6** a partir da catálise com FeCl<sub>3</sub>.

Por fim, a cicloeptanona 2,2-*bis*-propargilada **23** foi sintetizada seguindo procedimento já supracitado e obtida em 41% de rendimento. O acetal **20** e as cicloeptanonas **22** e **23** foram obtidos como óleo translúcido. Na **Tabela 14** são apresentados os principais sinais de <sup>13</sup>C-RMN e <sup>1</sup>H-RMN do acetal **20** e das cicloeptanonas **22** e **23**, enquanto que na **Figura 16** a numeração dos respectivos produtos.

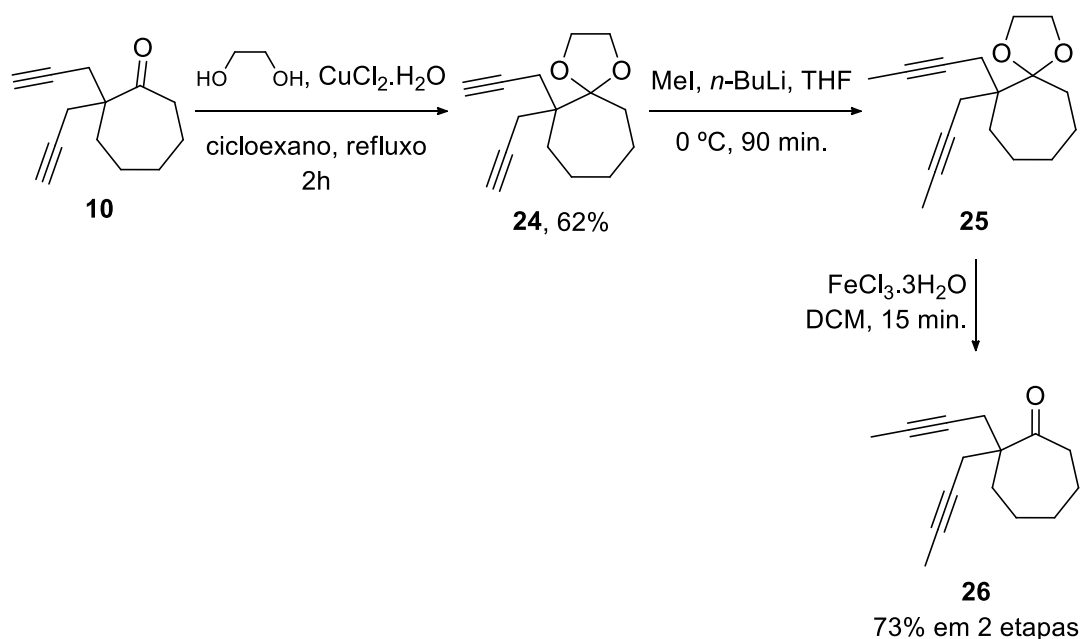
**Tabela 14** – Dados de <sup>13</sup>C-RMN e <sup>1</sup>H-RMN de **20**, **22** e **23**.

Nº do C	σ de <sup>13</sup> C de <b>20</b>	σ de <sup>1</sup> H de <b>20</b>	σ de <sup>13</sup> C de <b>22</b>	σ de <sup>1</sup> H de <b>22</b>	σ de <sup>13</sup> C de <b>23</b>	σ de <sup>1</sup> H de <b>23</b>
1	113,3	-	214,6	-	214,6	-
2	47,4	1,94-2,02	51,2	1,79-2,06	53,2	-
3	84,7	-	76,6	-	74,8	-
4	68,3	1,91	77,1	-	78,9	-
5	63,9	3,81-3,98	3,5	1,77	3,7	1,71
5'	65,1	-	-	-	-	-
6	-	-	-	-	71,2	-
7	-	-	-	-	81,0	1,95



**Figura 16** – Numeração do acetal **20** e das cicloeptanonas **22** e **23**.

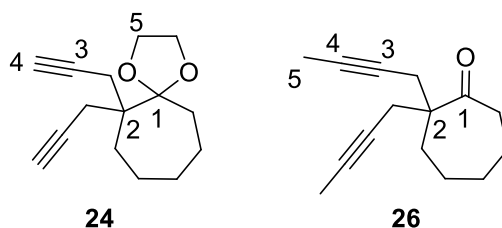
De forma análoga, a cicloeptanona 2,2-*bis*-propargilada **11** foi submetida a sequência reacional descrita no **Esquema 44**, e assim obteve-se a cicloeptanona **26** metilada nos dois carbonos sp propargílicos.



O acetal **24** e a cicloheptanona **26** foram obtidos como óleo translúcido. Na **Tabela 15** são apresentados os principais sinais de  $^1\text{H}$ -RMN e  $^{13}\text{C}$ -RMN do acetal **24** e da cicloheptanona **26**.

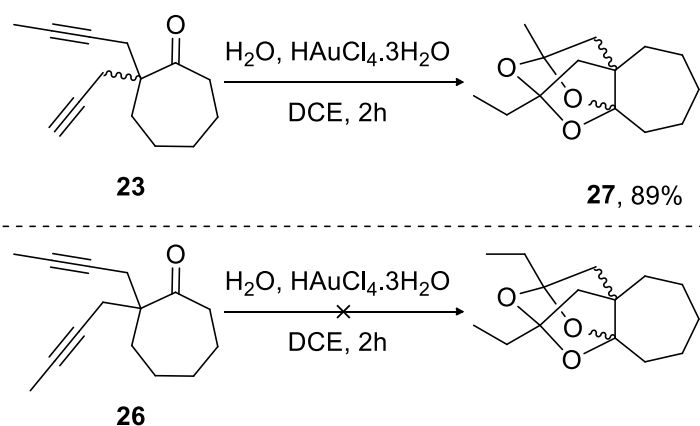
**Tabela 15** – Dados de  $^{13}\text{C}$ -RMN e  $^1\text{H}$ -RMN de **29** e **31**.

Nº do C	$\sigma$ de $^{13}\text{C}$ de <b>26</b>	$\sigma$ de $^1\text{H}$ de <b>26</b>	$\sigma$ de $^{13}\text{C}$ de <b>24</b>	$\sigma$ de $^1\text{H}$ de <b>24</b>
1	113,5	-	215,2	-
2	47,1	-	53,4	-
3	82,8	-	75,3	-
4	69,7	1,97	53,4	-
5	64,4	3,87-4,00	3,5	1,75-1,79



**Figura 17** – Numeração do acetal **24** e da cicloheptanona **26**.

As cicloheptanonas **23** e **26** foram submetidas à reação de catálise com  $\text{HAuCl}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  e foi obtido o inédito *tris*-acetal interno **27** em 89% de rendimento a partir de **23**. Já a cetona **26** não mostrou reatividade e recuperou-se o material de partida (**Esquema 45**).

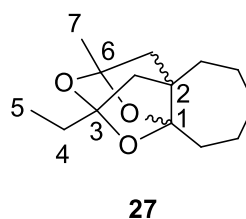


**Esquema 45** – Formação do inédito *tris*-acetal interno **27**.

O *tris*-acetal interno **27** foi obtido como um óleo bastante viscoso e translúcido. Na **Tabela 16** são apresentados seus principais sinais de  $^{13}\text{C}$ -RMN e  $^1\text{H}$ -RMN.

**Tabela 16** – Dados de  $^{13}\text{C}$ -RMN e  $^1\text{H}$ -RMN de **32**.

Nº do C	$\sigma$ de $^{13}\text{C}$	$\sigma$ de $^1\text{H}$ de
1	115,6	-
2	52,6	-
3	109,0	-
4	28,9	1,70-1,84
5	7,7	0,98
6	106,8	-
7	22,4	1,48



Nos espectros de infravermelho (IV) é importante chamar atenção para o desaparecimento da banda de alta intensidade em  $1703\text{ cm}^{-1}$  referente à carbonila da cicloheptenona **23** e surgimento da banda de média intensidade em  $1714\text{ cm}^{-1}$  referente às ligações C-O-C do *tris*-acetal **27**.

A fim de continuar os estudos sobre a formação dos *tris*-acetais interno sintetizou-se os derivados apresentados na **Figura 18**, através da reação de acoplamento cruzado de Sonogashira.



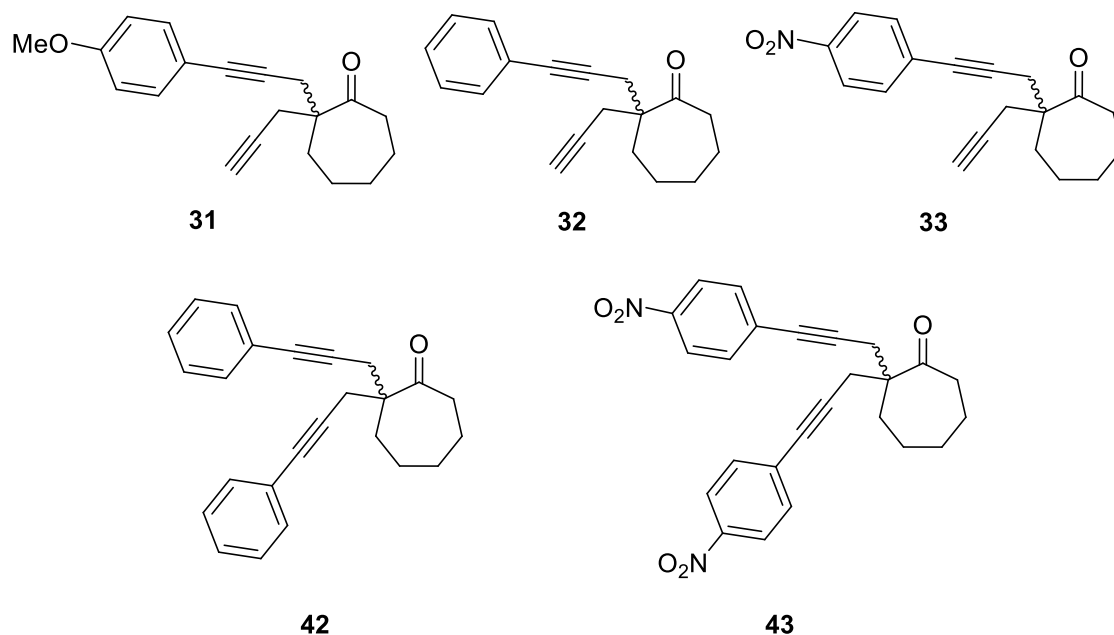
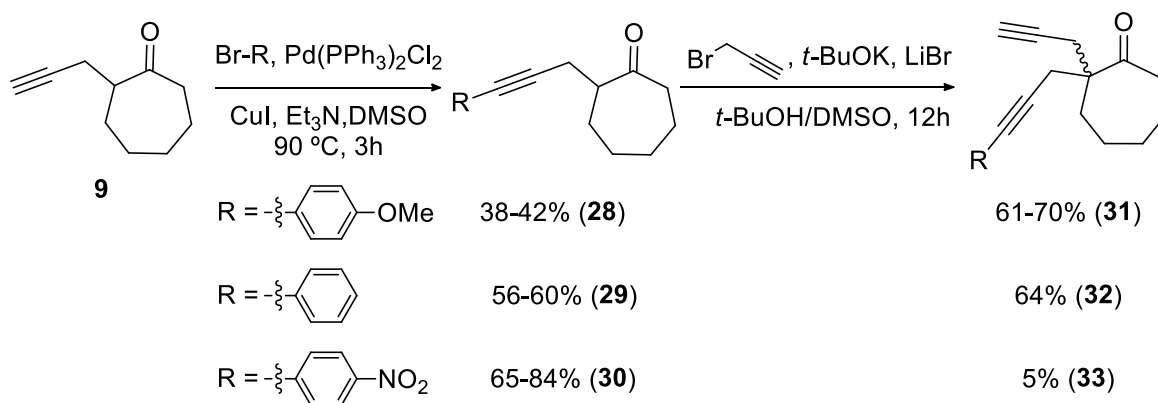


Figura 18 – Cicloheptanonas submetidas à reação de catálise com  $\text{HAuCl}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ .



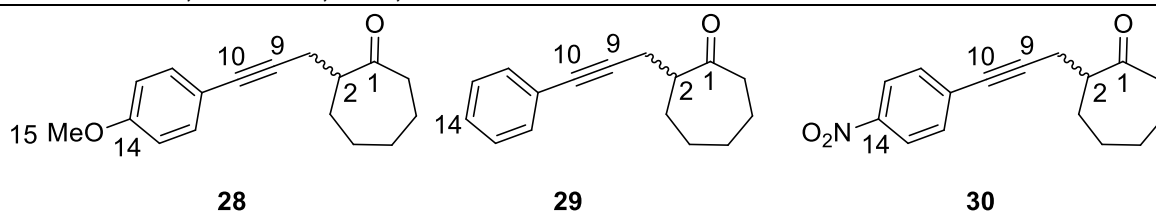
Esquema 46 – Cicloheptanonas obtidas a partir das reações de Sonogashira e propargilação.

As cetonas **31** a **33** foram sintetizadas em 2 etapas, onde primeiramente, a cicloheptanona *mono*-propargilada **9** foi submetida à reação de acoplamento cruzado de Sonogashira<sup>75</sup> utilizando 3 diferentes brometos de arila, obtendo-se os intermediários **28** a **30**. Os mesmos foram submetidos, então, a propargilação utilizando-se brometo de propargila, brometo de lítio e *t*-BuOK como base em *t*-BuOH e DMSO.

As cicloheptanonas **28** e **29** se apresentaram como óleo amarelo pálido, ao passo que **30** como cristais amarelos do tipo agulha. Na **Tabela 17** são apresentados seus principais sinais de <sup>1</sup>H-RMN e <sup>13</sup>C-RMN.

**Tabela 17** – Dados de  $^{13}\text{C}$ -RMN e  $^1\text{H}$ -RMN das cicloheptanonas **28** a **30**.

Nº do C	$\sigma$ de $^{13}\text{C}$ de <b>28</b>	$\sigma$ de $^1\text{H}$ de <b>28</b>	$\sigma$ de $^{13}\text{C}$ de <b>29</b>	$\sigma$ de $^1\text{H}$ de <b>29</b>	$\sigma$ de $^{13}\text{C}$ de <b>30</b>	$\sigma$ de $^1\text{H}$ de <b>30</b>
1	214,5	-	214,4	-	213,7	-
2	51,2	3,80	51,2	2,66-2,89	50,7	2,74-2,90
9	86,5	-	88,4	-	90,6	-
10	81,4	-	81,8	-	80,2	-
14	159,1	-	127,8	7,20-7,44	146,7	-
15	55,3	2,68-2,83	-	-	-	-

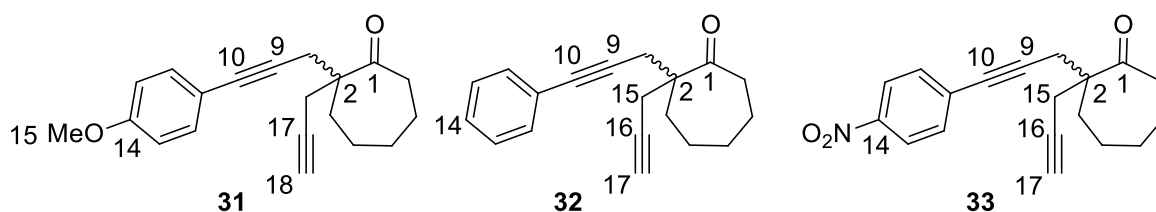


**Figura 19** – Numeração das cicloheptanonas **28** a **30**.

De forma análoga, as cicloheptanonas **31** e **32** se apresentaram como óleo amarelo pálido e a **33** como cristais amarelos. Na **Tabela 18** são apresentados seus principais sinais de  $^{13}\text{C}$ -RMN e  $^1\text{H}$ -RMN.

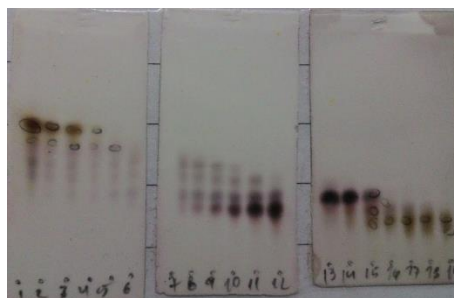
**Tabela 18** – Dados de  $^{13}\text{C}$ -RMN e  $^1\text{H}$ -RMN das cicloheptanonas **31** a **33**.

Nº do C	$\sigma$ de $^{13}\text{C}$ de <b>31</b>	$\sigma$ de $^1\text{H}$ de <b>31</b>	$\sigma$ de $^{13}\text{C}$ de <b>32</b>	$\sigma$ de $^1\text{H}$ de <b>32</b>	$\sigma$ de $^{13}\text{C}$ de <b>33</b>	$\sigma$ de $^1\text{H}$ de <b>33</b>
1	214,4	-	214,4	-	213,6	-
2	53,2	-	53,3	-	53,2	-
9	80,7	-	80,7	-	80,1	-
10	84,2	-	86,0	-	92,1	-
14	159,3	-	128,0	7,21-7,46	146,8	-
15	55,3	3,80	41,9	2,58-2,77	41,4	2,53-2,80
16	41,8	2,56-2,76	83,7	-	82,1	1,92-2,13
17	83,4	-	71,5	1,95-2,10	71,7	-
18	71,4	2,03-2,06	-	-	-	-



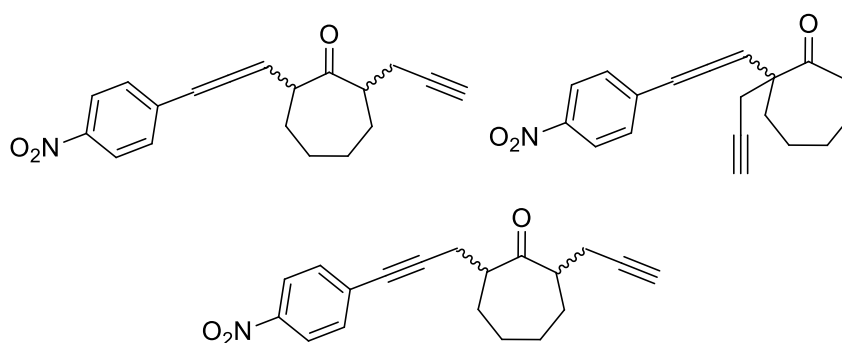
**Figura 20** – Numeração das cicloheptanonas **31** a **33**.

Desta reação obteve-se uma mistura reacional complexa contendo grande número de diferentes produtos, como mostrado na **Figura 21**.



**Figura 21** – CCD de formação da cicloheptanona **33**.

No cromatograma de CG-MS observou-se 3 outros sinais com valor de massa  $m/z=309$ , igual ao da cicloheptanona **33**, tratando-se possivelmente da formação do aleno e/ou alquilação na posição cinética de **35** (**Figura 22**).



**Figura 22** – Cicloheptanonas possivelmente formadas na reação de propargilação.

A formação do aleno é justificada pelo caráter retirador de densidade eletrônica do grupo  $\text{NO}_2$  ligado ao anel aromático que, por sua vez, é conjugado com a ligação alquílica que aumenta a acidez dos hidrogênios  $\alpha$ -propargílicos.

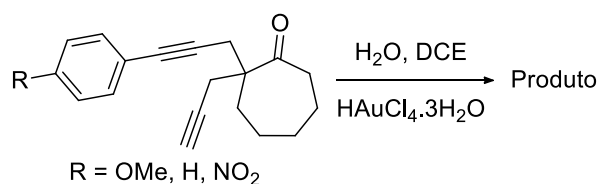
Na **Tabela 19** estão às condições reacionais testadas a fim de melhorar o rendimento do produto **33**.

**Tabela 19** – Condições reacionais testadas para formação de **33**.

Entrada	Base	Eq.	Solvente	Aditivo (1,1 eq.)	Temp. (°C)	Tempo (h)	Rend.
1	<i>t</i> -BuOK	1,05	<i>t</i> -BuOH e DMSO	LiBr	t.a.	8	5%
2	<i>t</i> -BuOK	1,1	<i>t</i> -BuOH	LiBr	t.a.	6	-
3	<i>t</i> -BuOK	1,1	THF	-	-50 até t.a.	24	-
4	<i>t</i> -BuOK	1,2	THF	-	t.a.	8	traços
5	<i>t</i> -BuOK	1,05	DMSO	-	t.a.	8	mistura
6	NaH	1,1	THF	-	t.a.	8	6%
7	NaH	1,5	THF	-	t.a.	8	23%

As cicloheptanonas **31** a **33** foram submetidas à reação de catálise com  $\text{HAuCl}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ . A presença de substituintes de natureza eletrônica distintas no anel aromático e a sua conjugação com a tripla ligação, levaram a formação de diferentes estruturas cíclicas, as quais são mostradas na **Tabela 20**.

**Tabela 20** – Resultados obtidos a partir da catálise das cicloeptanonas **31** a **33**.

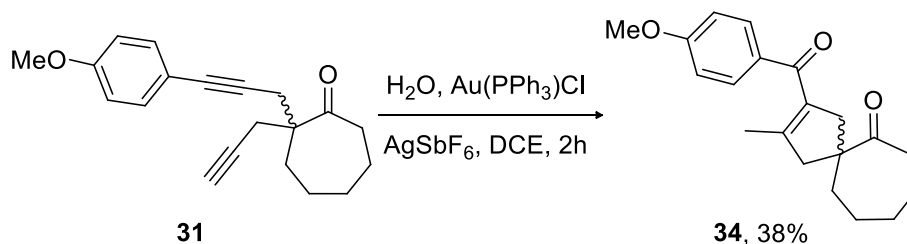


Entrada	Substrato	Produto	Rend. (%)
1	<p style="text-align: center;"><b>31</b></p>	<p style="text-align: center;"><b>34</b></p>	30
2	<p style="text-align: center;"><b>32</b></p>	<p style="text-align: center;"><b>35</b></p>	29
3	<p style="text-align: center;"><b>33</b></p>	<p style="text-align: center;"><b>36</b></p>	32

Condições reacionais: H<sub>Au</sub>Cl<sub>4</sub>.3H<sub>2</sub>O, 4 equiv. H<sub>2</sub>O, DCE, 2h, t.a.

Da reação da cicloeptanona **31** com H<sub>Au</sub>Cl<sub>4</sub>.3H<sub>2</sub>O (Entrada 1 da **Tabela 20**) obteve-se uma mistura reacional complexa onde foi isolada a espiro-di-cetona **34** em 30% de rendimento.

Numa segunda tentativa, utilizou-se o catalisador Au(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl e o co-catalisador AgSbF<sub>6</sub>, como mostrado no **Esquema 47**. Desta reação obteve-se apenas o espiro-bicíclico **34** em 38% de rendimento, além de recuperação de parte do material de partida.

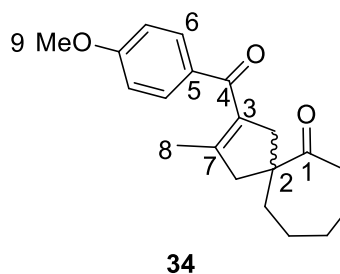


**Esquema 47** – Formação da espiro-di-cetona **34**.

Os dados dos principais sinais de  $^{13}\text{C}$ -RMN e  $^1\text{H}$ -RMN do espiro-bicíclico **34** são apresentados na **Tabela 21**. Já no espectro de IV, dois sinais comprovam a formação do produto: a cetona da cicloheptanona em  $1700\text{ cm}^{-1}$  e a cetona conjugada em  $1684\text{ cm}^{-1}$ .

**Tabela 21** – Dados de  $^{13}\text{C}$ -RMN e  $^1\text{H}$ -RMN da espiro-di-cetona **34**.

Nº do C	$\sigma$ de $^{13}\text{C}$	$\sigma$ de $^1\text{H}$ de
1	215,5	-
2	56,6	-
3	133,3	-
4	195,2	-
5	131,3	-
6	131,5	6,88-6,96
7	144,4	-
8	16,4	1,50-1,82
9	55,4	3,87

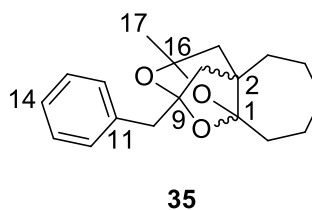


A partir da reação de catálise da cicloheptanona **32** foi obtido como produto principal o *tris*-acetal interno **35** em 29% de rendimento, além de recuperado grande parte do material de partida **32**. O *tris*-acetal **35** foi obtido como um óleo viscoso e transparente.

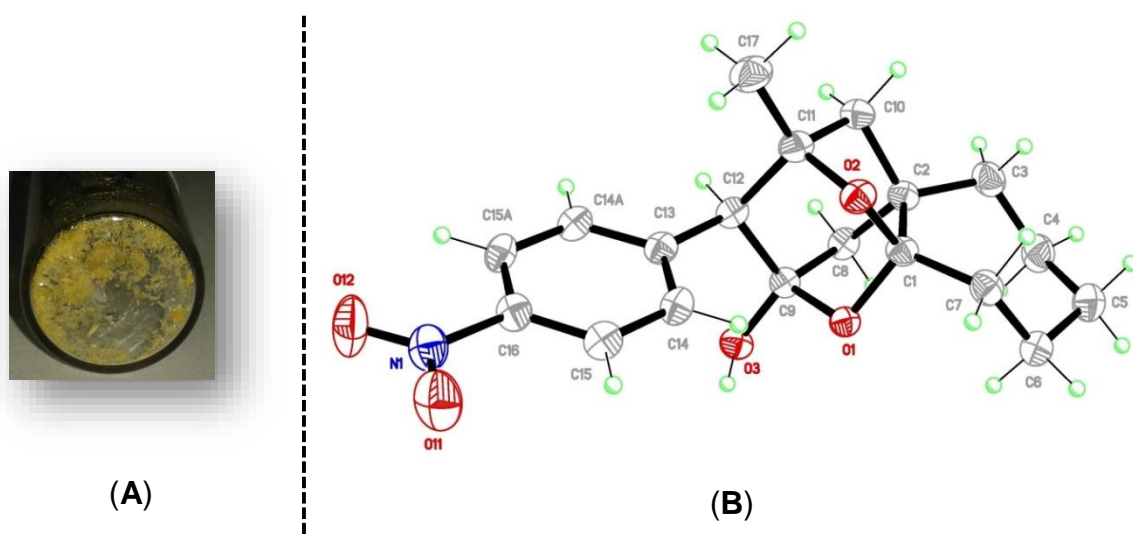
No espectro de IV houve o desaparecimento da banda referente à carbonila em  $1703\text{ cm}^{-1}$  da cicloheptanona **32** e aparecimento de sinais de média intensidade entre  $1300$  e  $1100\text{ cm}^{-1}$ , referentes aos estiramentos das ligações C-O do *tris*-acetal **35**. Na **Tabela 22** são apresentados seus principais sinais de  $^{13}\text{C}$ -RMN e  $^1\text{H}$ -RMN.

**Tabela 22** – Dados de  $^{13}\text{C}$ -RMN e  $^1\text{H}$ -RMN do *tris*-acetal interno **35**.

Nº do C	$\sigma$ de $^{13}\text{C}$	$\sigma$ de $^1\text{H}$ de
1	115,8	-
2	52,5	-
9	107,0	-
11	135,7	-
14	126,5	7.15-7.24
16	108,1	-



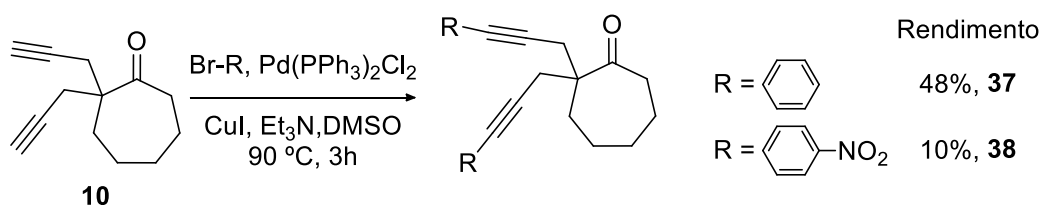
A reação da cicloeptanona **33** com  $\text{HAuCl}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  levou a formação do hemiacetal **36** majoritariamente em 32% de rendimento e outros dois produtos em quantidade mínimas e não identificados. Após recristalização com éter etílico a  $-20\text{ }^\circ\text{C}$ , o composto **36** foi obtido em forma de cristais amarelos, como mostrado na **Figura 23 (A)** e a análise de difração de raios-X nos forneceu a estrutura cristalina mostrada na **Figura 23 (B)**.



**Figura 23** – Foto dos cristais obtidos do hemiacetal **36** (A) e raios-X da estrutura (B).

Como apenas as cicloeptanonas **32** e **33** (aril-H e aril- $\text{NO}_2$ ) levaram a formação de cetal, decidiu-se por sintetizar as cicloeptanonas *bis*-propargil-aril com as mesmas substituições para posterior catálise.

A cicloeptanona *bis*-propargilada **10** foi submetida à reação de Sonogashira obtendo-se as cicloeptanonas **37** e **38**, como descrito no **Esquema 48**. Em ambos os casos não foram observados à formação do produto de acoplamento cruzado em apenas uma cadeia propargílica.



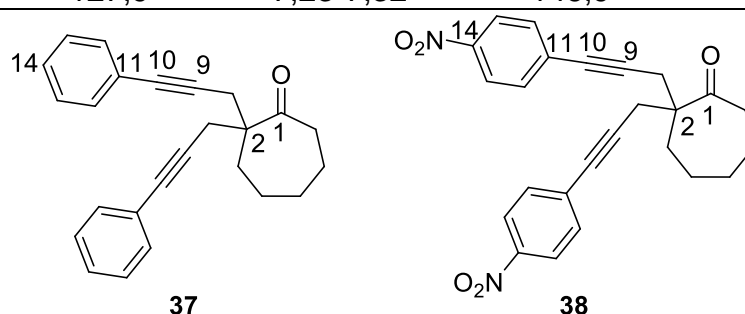
**Esquema 48** – Síntese das cicloeptanonas **37** e **38** a partir da reação de Sonogashira.

A cicloeptanona **37** foi obtida como um óleo viscoso e translúcido, enquanto que o composto **38** como cristal laranja. Na **Tabela 23** são apresentados seus principais sinais de  $^1\text{H}$ -RMN e  $^{13}\text{C}$ -RMN.



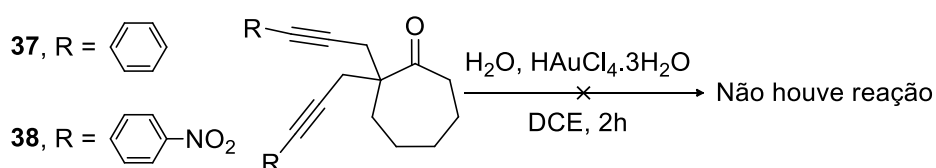
**Tabela 23** – Dados de  $^{13}\text{C}$ -RMN e  $^1\text{H}$ -RMN das cicloeptanonas **37** e **38**.

Nº do C	$\sigma$ de $^{13}\text{C}$ de <b>37</b>	$\sigma$ de $^1\text{H}$ de <b>37</b>	$\sigma$ de $^{13}\text{C}$ de <b>38</b>	$\sigma$ de $^1\text{H}$ de <b>38</b>
1	214,6	-	213,3	-
2	53,6	-	53,6	-
9	83,6	-	82,3	-
10	86,2	-	91,8	-
11	123,5	-	130,2	-
14	127,9	7,23-7,32	146,9	-



**Figura 24** – Numeração das cicloeptanonas ariladas **37** e **38**.

As cicloeptanonas **37** e **38** foram submetidas a reação de catálise conforme mostrado no **Esquema 49**, entretanto, não foi observado nenhuma transformação, sendo recuperado o material de partida ao final das 2 horas.

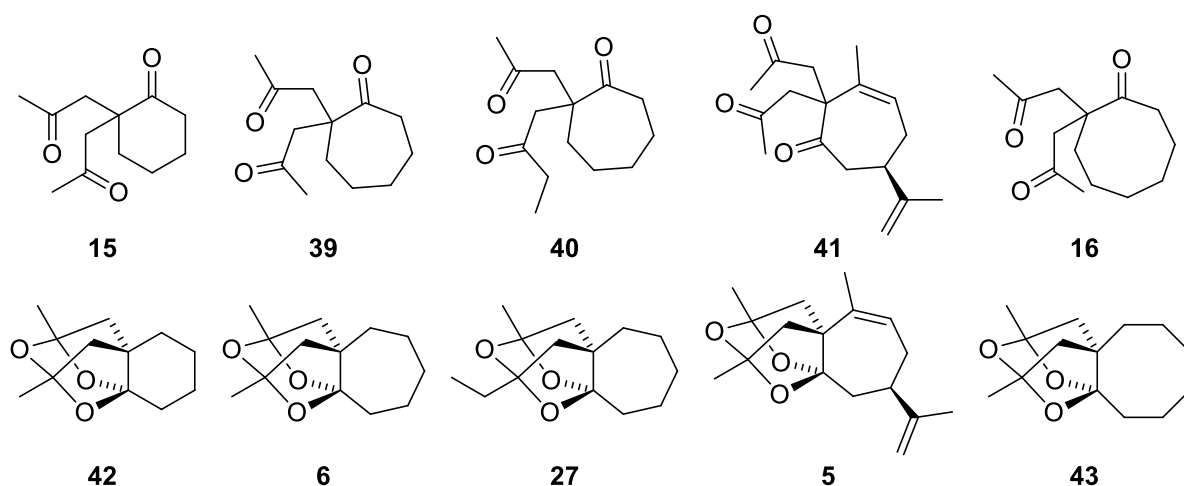


**Esquema 49** – Reação de catálise das cicloeptanonas ariladas **37** e **38**.

Mais uma vez, ficou demonstrado a dependência do emprego de cicloeptânicos para a formação dos produtos ciclizados. A substituição do hidrogênio propargílico por grupos aromáticos mudou a natureza eletrônica da tripla ligação reduzindo o rendimento da reação de catálise, incluído exemplos onde não ocorreu reação alguma sendo recuperado apenas o material de partida.

#### 3.1.4. Estudo teórico sobre a formação dos *tris*-acetais interno.

Para entender a formação dos *tris*-acetais ao invés das *tri*-cetonas foram feitos dois estudos teóricos acerca dos cicloalcanos *tri*-cetônicos **15**, **16**, **39**, **40** e **41** e dos *tris*-acetais **5**, **6**, **27**, **42** e **43**, mostrados na **Figura 25**. Todos os cálculos foram feitos utilizando os programas PC Model e *Gaussian 09W*.

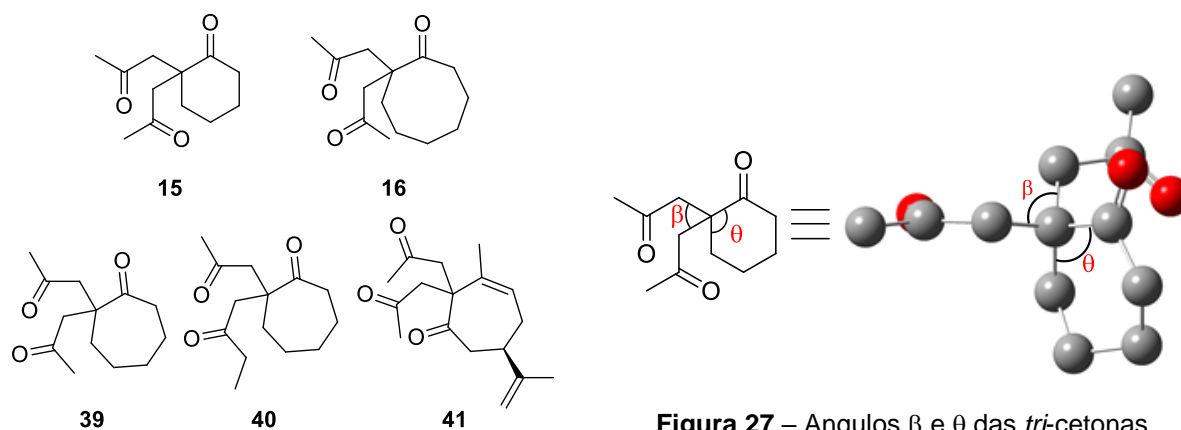


**Figura 25** – Estrutura dos compostos utilizados no estudo teórico.

Foi realizada uma busca conformacional no software PC Model para as estruturas mostradas na **Figura 25**. Esta busca retornou um grande número de conformémeros para as estruturas *tri*-cetônicas, devido, especialmente, à liberdade de rotação das cadeias  $\alpha$ -carbonílica. Em contrapartida, para os *tris*-acetais internos **5**, **6**, **32**, **46** e **47** foram encontrados um pequeno número de conformémeros: 4, 2, 6, 4, e 6, respectivamente. Para este estudo, foram utilizados apenas os conformémeros de menor energia de cada um dos compostos.

A partir das conformações obtidas pelo software PC Model, minimizou-se a geometria de menor energia encontrada utilizando o nível de teoria B3LYP/6-31+G(d,p). Esta abordagem é amplamente empregada na literatura, sendo reconhecida por fornecer bons resultados.<sup>76</sup>

A partir dos conformémeros de menor energia das cetonas **15**, **16**, **39**, **40** e **41** (**Figura 26**) foram obtidos os valores dos ângulos  $\theta$  e  $\beta$ . O  $\theta$  é o ângulo interno do carbono  $\alpha$ -carbonílico, ou carbono espiro, enquanto que  $\beta$  é o ângulo externo (**Figura 27**).



**Figura 27** – Ângulos  $\beta$  e  $\theta$  das *tri*-cetonas.

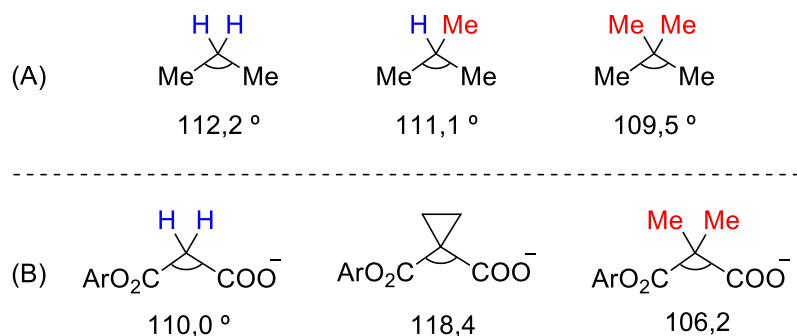
**Figura 26** – Estrutura das *tri*-cetonas estudadas.

Encontramos ângulos  $\theta$  entre os valores de 113 e 115° e  $\beta$  entre 107 e 108° para as cicloheptanonas **39** a **41** (**Tabela 24**, Entradas 2 e 3). Já na ciclohexanona **15** e na ciclooctanona **16** os valores se invertem, sendo os ângulos internos menores que os externos (**Tabela 24**, Entradas 1 e 4). Quanto maior o ângulo interno  $\theta$ , menor será o ângulo externo  $\beta$  e, conseqüentemente, as cadeias  $\alpha$ -carbonilas estarão mais próximas facilitando reações intramoleculares. Isso é conhecido como efeito Thorpe-Ingold.

**Tabela 24** – Valores dos ângulos de  $\theta$  e  $\beta$  das cetinas **15**, **16**, **39**, **40** e **41**.

Entrada	Cetona	Ângulo $\theta$ (°)	Ângulo $\beta$ (°)
1	<b>15</b>	113,2	119,9
2	<b>39</b>	115,1	108,2
3	<b>40</b>	115,2	108,3
4	<b>41</b>	113,5	107,1
5	<b>16</b>	111,4	112,9

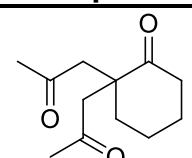
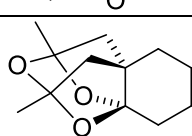
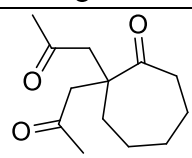
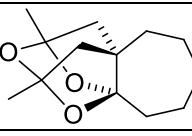
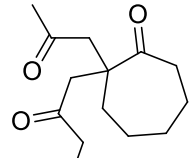
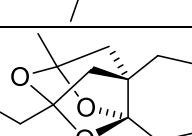
O efeito Thorpe-Ingold foi primeiramente reportado por Thorpe, Ingold e Beesley em 1915 em reação de ciclizações.<sup>77</sup> No trabalho publicado por Schleyer<sup>78</sup> é mostrado a estreitamento do ângulo da ligação Me-C-Me ao passo que são substituídos os hidrogênios ligados a átomo de carbono central (**Figura 28** (A)). Resultados semelhantes foram reportados por Kirby<sup>79</sup> em um estudo sobre reatividade de reações intramoleculares utilizando aril-malonatos substituídos (**Figura 28** (B)).

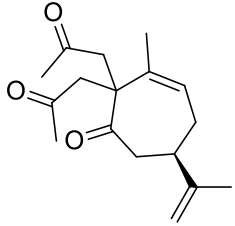
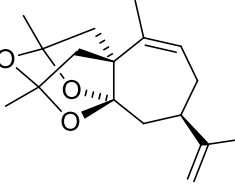
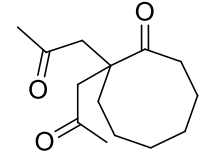
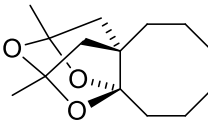


**Figura 28** – Exemplos de estudos sobre o efeito Thorpe-Ingold.

Dos conformeros otimizados obteve-se também o valor da energia livre de Gibbs e preparou-se a **Tabela 25**. A energia absoluta é mostrada em hartree e a diferença de energia entre a forma cetônica e cetálica de cada um dos diferentes anéis foi convertida em kcal/mol. Nas entradas 2, 3 e 4 vemos que a forma acetal é termodinamicamente favorável quando comparado a sua forma cetônica e isso só ocorre com os anéis de 7 membros. Já para os anéis de 6 e 8 membros a forma cetônica é a termodinamicamente favorável.

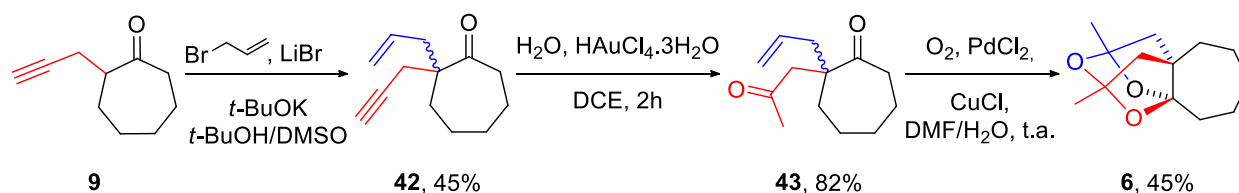
**Tabela 25** – Valor das energias das *tri*-cetonas e *tris*-acetais.

Entrada	Composto	Energia (hartree)	$\Delta E_{\text{ceto-acetal}}$ (kcal/mol)
1		-693,564041	-3,70288
		-693,558140	
2		-732,847128	0,19829
		-732,847444	
3		-772,474813	3,55268
		-772,480474	

4		-887,955601	4,38936
		-887,962596	
5		-772,130596	-3,43744
		-772,125118	

### 3.1.5. Proposta de mecanismo para formação dos *tris*-acetais interno.

Afim de explorar e propor um mecanismo de formação dos *tris*-acetais internos, sintetizou-se a 2-alil-2-propargil-cicloheptanona **42** e, primeiramente, submeteu-se às condições de hidratação com  $\text{HAuCl}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  obtendo-se do intermediário *mono*-alil-*di*-cetônico **43**. Por sua vez, submeteu-se a di-cetona **43** as condições de oxidação de Wacker e obteve-se o *tris*-acetal interno **6** em 45% de rendimento, conforme mostrado no **Esquema 50**. Abaixo será discutido cada uma dessas etapa detalhadamente.

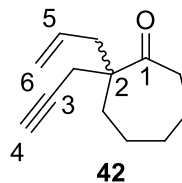


**Esquema 50** – Rota sintética alternativa para formação do *tris*-acetal interno **6**.

O enino **42** foi preparado a partir da cicloheptanona *mono*-propargilada **9** com brometo de alila, brometo de lítio e *t*-butóxido de potássio como base em *t*-butanol e DMSO. Na são apresentados os principais sinais de  $^{13}\text{C}$ -RMN e  $^1\text{H}$ -RMN do enino **42**.

**Tabela 26** – Dados de  $^{13}\text{C}$ -RMN e  $^1\text{H}$ -RMN de **42**.

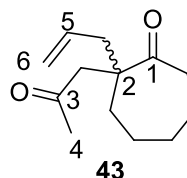
Nº do C	$\sigma$ de $^{13}\text{C}$	$\sigma$ de $^1\text{H}$
1	215,2	-
2	133,0	-
3	81,6	-
4	70,9	1,97-2,02
5	133,0	5,56-5,68
6	118,8	5,04-5,11



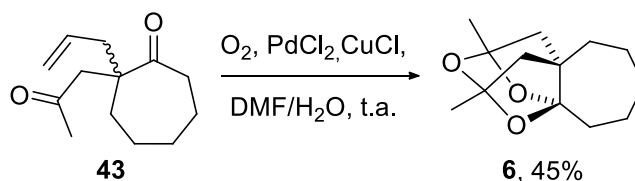
Uma vez que a reação de catálise de ouro é químioseletiva, decidiu-se pela hidratação da cadeia propargílica para formação da *di*-cetona **43** em 82% de rendimento. Na **Tabela 27** são apresentados os principais sinais de  $^{13}\text{C}$ -RMN e  $^1\text{H}$ -RMN da *di*-cetona **43**.

**Tabela 27** – Dados de  $^{13}\text{C}$ -RMN e  $^1\text{H}$ -RMN de **43**.

Nº do C	$\sigma$ de $^{13}\text{C}$	$\sigma$ de $^1\text{H}$
1	216,3	-
2	53,1	-
3	207,6	-
4	31,5	2,11
5	133,4	5,60-5,72
6	118,9	5,03-5,11

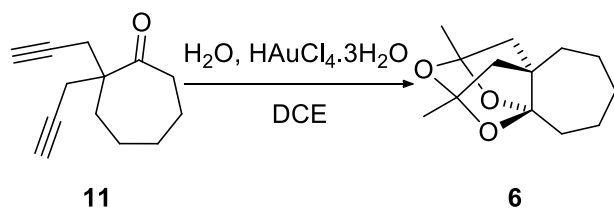


E como já citado, a *di*-cetona **43** foi submetida às condições da reação de Wacker obtendo-se novamente o *tris*-acetal interno **6** em 45% de rendimento (**Esquema 51**).



**Esquema 51** – Formação do *tris*-acetal interno **6** a partir das condições da reação de oxidação de Wacker.

A presença da *di*-cetona como intermediário no meio reacional na formação dos *tris*-acetais interno foi comprovada em um experimento (**Esquema 52**) utilizando um espectrômetro de infravermelho acoplado a uma sonda de imersão para acompanhamento da reação *in situ* (**Figura 29**).

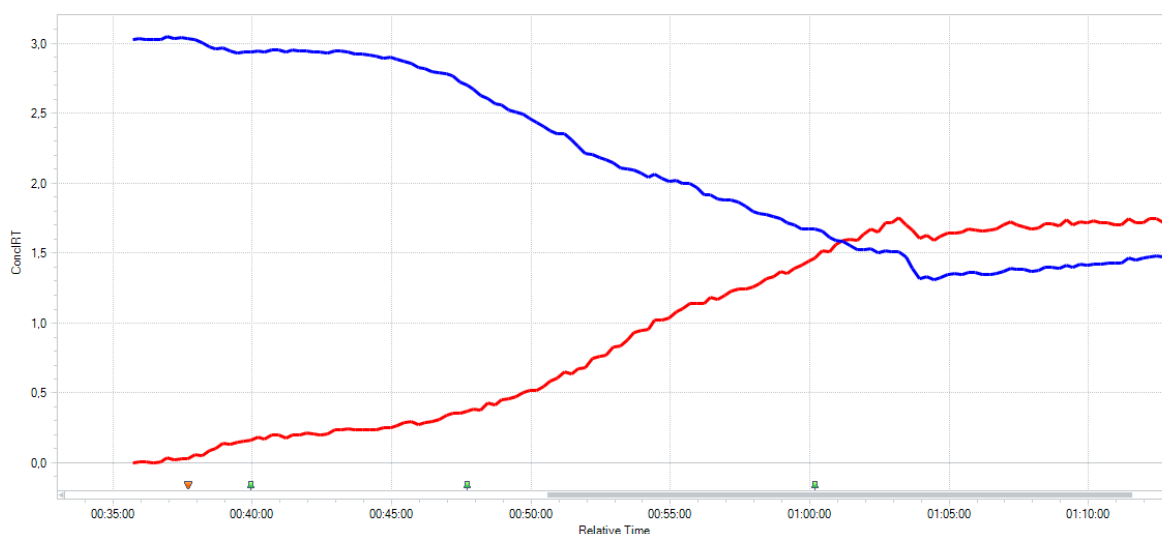


**Esquema 52** – Reação de formação do *tris*-acetal **6** monitorado por sonda.



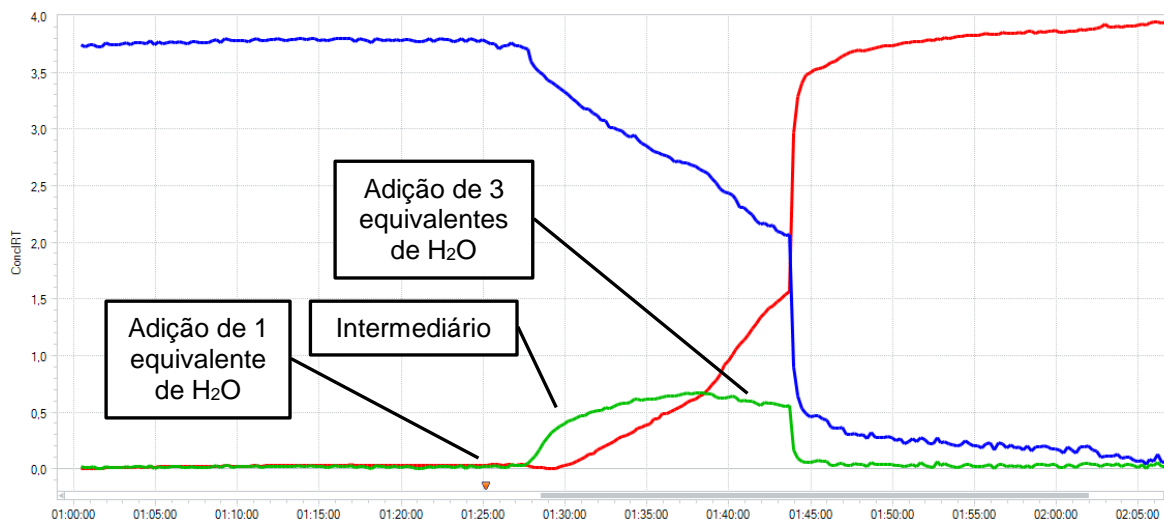
**Figura 29** – Foto do espectrômetro FTIR In Situ ReactIR 45m (Mettler Toledo).

No primeiro experimento foram adicionados os reagentes no balão de reação na seguinte ordem: solvente dicloroetano, 4 equivalentes de H<sub>2</sub>O, 5 mol% do catalisador H<sub>Au</sub>Cl<sub>4</sub>.3H<sub>2</sub>O e por fim, a cicloeptanona *bis*-propargilada **11**. Deste experimento obteve-se o gráfico mostrado na **Figura 30**, onde não foi detectada a formação de intermediário, possivelmente pela rápida cinética da reação. Em azul é a curva do material de partida e em vermelho o produto formado.



**Figura 30** – Curso monitorado da reação para formação do *tris*-acetal interno **6**.

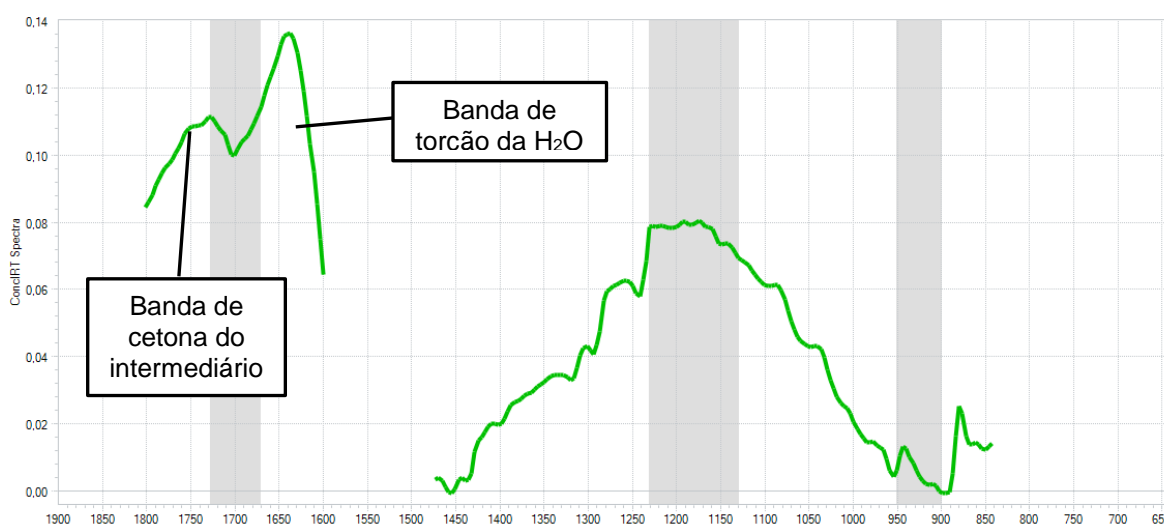
Neste segundo experimento foi adicionado primeiramente o dicloroetano como solvente, a cicloeptanona *bis*-propargilada **11**, 5 mol% do catalisador H<sub>Au</sub>Cl<sub>4</sub>.3H<sub>2</sub>O e por último os 4 equivalentes de H<sub>2</sub>O em duas porções (**Figura 31**).



**Figura 31** – Curso da reação para formação do *tris*-acetal interno **6**.

Inicialmente uma porção de 1 equivalente de H<sub>2</sub>O foi adicionada ao meio reacional e observou-se, após alguns minutos, que o material de partida **11** (em azul) começou a ser consumido, e então houve a formação de um intermediário (em verde) e do *tris*-acetal **6** (em vermelho) (**Figura 31**). Uma segunda porção de 3 equivalentes de H<sub>2</sub>O foi adicionada, o que culminou no rápido consumo do material de partida e do intermediário e conseqüentemente, rápida formação do *tris*-acetal **6**.

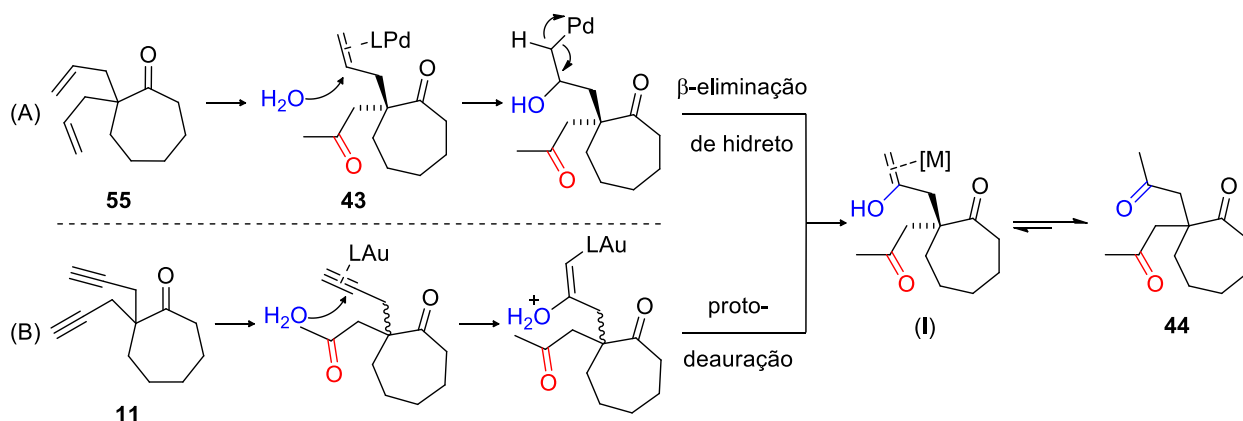
O espectro de IV do intermediário (em verde na **Figura 31**) mostra uma banda na região de 1680-1750 cm<sup>-1</sup> referente a formação da cetona no meio reacional. A banda não ficou bem caracterizada, pois a banda de torção da molécula de H<sub>2</sub>O encobriu parte dela (1600-1700 cm<sup>-1</sup>), além da baixa concentração deste composto no meio reacional (**Figura 32**).



**Figura 32** – Espectro de IV do intermediário observado na reação do *tris*-acetal interno **6**.

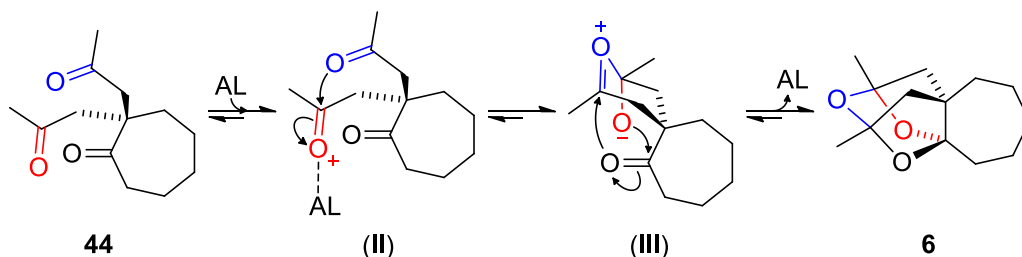


A partir dos resultados experimentais e teóricos foi proposto um mecanismo para formação do *tris*-acetal interno **6** baseando-se, inicialmente, no mecanismo da reação de oxidação de Wacker (**Esquema 53 (A)**) e da reação com complexos de ouro (**Esquema 53 (B)**) até a obtenção do álcool alílico (**I**), estrutura comum aos dois mecanismos de catálise, que por sua vez, leva a formação da tri-cetona **44** (**Esquema 53**).



**Esquema 53** – Mecanismo proposto para formação do intermediário tri-cetônico **44**.

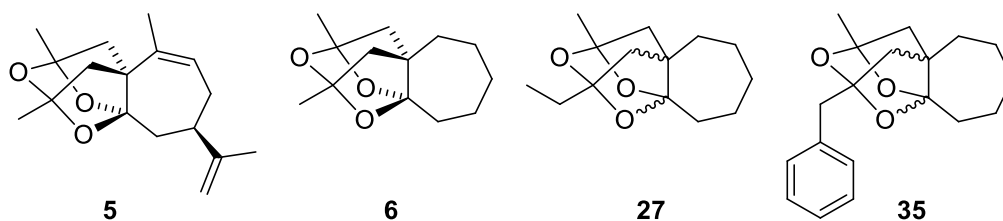
Um ácido de Lewis (AL), podendo ser um metal ou um próton  $H^+$ , ativa uma carbonila de uma das cadeias da *tri*-cetona **44** (em vermelho no **Esquema 54**) para o ataque nucleofílico (**II**) da outra cetona da cadeia  $\alpha$  (em azul no **Esquema 54**) para formação do oxônio (**III**). Foi proposto esse primeiro ataque nucleofílico devido aos resultados teóricos obtidos acerca dos ângulos e proximidade entre as cadeias  $\alpha$ -carbonila nas *tri*-cetonas cíclicas de 7 membros, características não observadas nas *tri*-cetonas de 6 e 8 membros.



**Esquema 54** – Mecanismo proposto para formação do *tris*-acetal **6**.

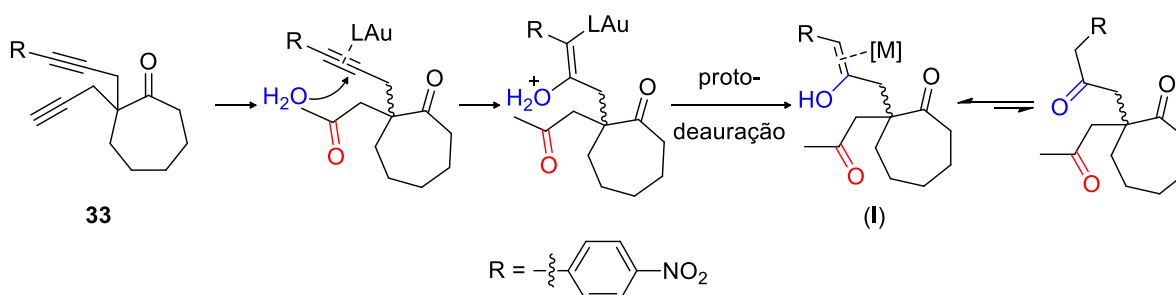
O ataque do oxônio na carbonila da cicloeptanona leva a formação do acetal e, por fim, o ataque nucleofílico da cetona da cicloeptanona (**IV**) no carbono do oxônio leva a formação do *tris*-acetal interno **6**.

Esta proposta é a mesma para formação dos 4 *tris*-acetais interno obtidos neste trabalho (**Figura 33**).



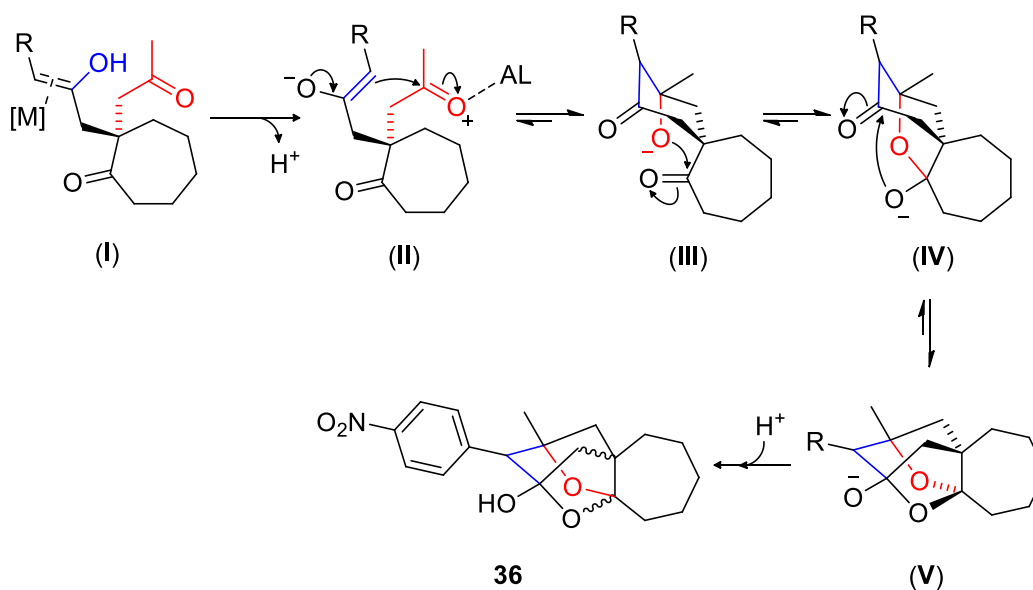
**Figura 33** – Estrutura dos *tris*-acetais interno obtidos neste trabalho.

A formação do hemiacetal **36** acontece, inicialmente, por um mecanismo semelhante ao dos *tris*-acetais interno (**Esquema 53**), entretanto, a presença do grupo retirador de densidade eletrônica *p*-nitrobenzeno desloca o equilíbrio ceto-enólico para a forma enólica (**I**) (**Esquema 55**).



**Esquema 55** – Mecanismo proposto para formação do intermediário (I).

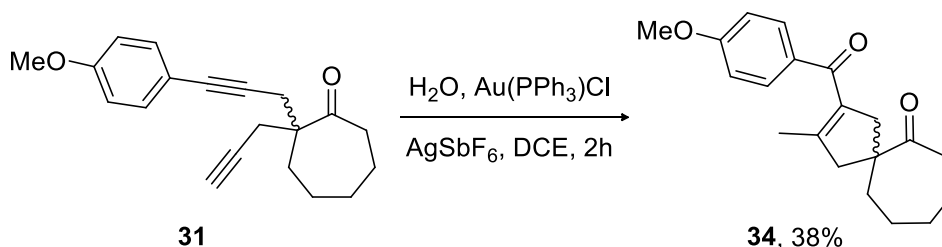
O primeiro ataque nucleofílico ocorre pelo par de elétrons da dupla ligação no carbono da carbonila em vermelho no **Esquema 56**, para formação do intermediário (**III**), e não pelo par de elétrons do oxigênio da carbonila, como no mecanismo de formação do *tris*-acetal interno descrito no **Esquema 54**.



**Esquema 56** – Mecanismo proposto para formação do hemiacetal **36**.

Um par de elétrons do alcóxido (**III**) ataca o carbono da carbonila da cicloeptanona para formar o intermediário (**IV**), que por sua vez, fecha o mecanismo atacando o carbono da carbonila (**V**) e formando o hemiacetal **36** com a adição de um  $H^+$ .

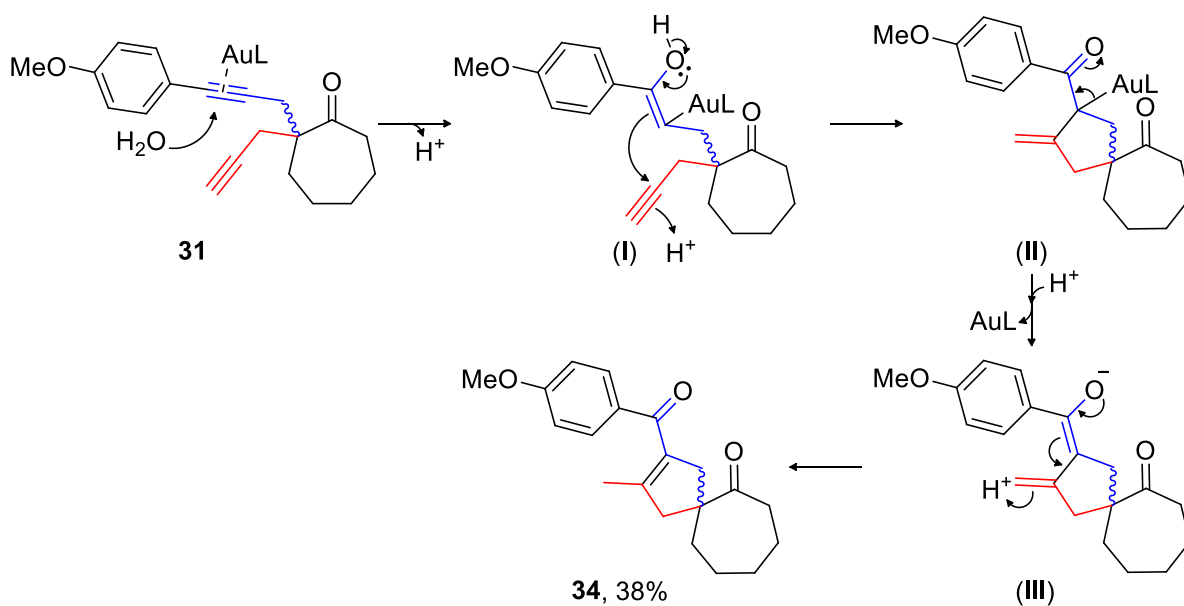
Além dos *tris*-acetais internos **5**, **6**, **27** e **35** do hemiacetal **36**, foi obtido a espiro-cicloeptanona **34** a partir da catálise da cicloeptanona *bis*-propargilada **31** com  $Au(PPh_3)Cl$  e  $AgSbF_6$  como mostrado no **Esquema 57**.



**Esquema 57** – Formação da espiro-cicloeptanona **34**.

A formação do espiro **34** pode ser explicada através do mecanismo descrito no **Esquema 58** e baseado no trabalho publicado por Liu<sup>80</sup>, onde a presença da metoxila ligada ao anel aromático aumenta a densidade eletrônica da tripla ligação conjugada, reduz a energia do orbital HOMO e favorece a coordenação do catalisador de ouro à tripla ligação substituída em detrimento da não substituída.

A partir da coordenação do catalisador com a tripla ligação substituída, ocorre a adição de  $H_2O$  e formação do enol (**I**). A tautomerização para a forma de cetona assiste o ataque nucleofílico da dupla ligação na tripla não substituída formando o intermediário (**II**).

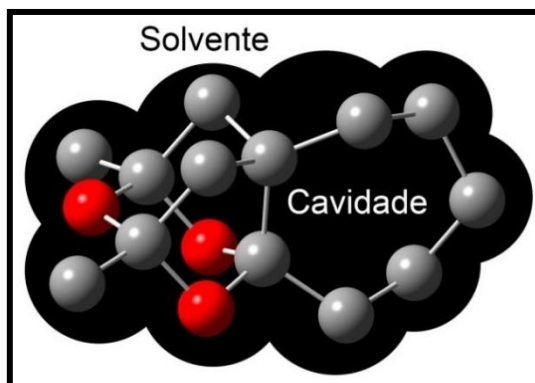


**Esquema 58** – Proposta de mecanismo para formação do espiro-di-cetona **34**.

O par de elétrons do oxigênio assiste a saída do catalisador  $\text{AuL}^+$  com a formação do enolato (III) que por sua vez, ao retornar para forma cetônica conjugada, leva à formação da espiro-di-cetona **34**.

### 3.1.6. Cálculo do deslocamento químico do *tris*-acetal interno **6**.

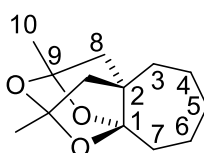
Aproveitando a estrutura otimizada do *tris*-acetal interno **6**, calculou-se os deslocamentos químicos dos carbonos e comparou-se com os obtidos de forma experimental. Verificou-se também o efeito da inclusão implícita do solvente, através do Modelo do Contínuo Polarizável ou PCM (Polarizable Continuum Model), nos valores de deslocamentos químicos. Neste método, o solvente é descrito como um contínuo  $\epsilon_0$  e a cavidade do soluto é criada dentro deste contínuo através de um conjunto de esferas sobrepostas (**Figura 34**).<sup>81,82</sup>



**Figura 34** – Exemplo representativo de PCM do *tris*-acetal interno **6**.

Os tensores de blindagem calculados foram convertidos em deslocamento químico relativos ao TMS, utilizando o valor correspondente do tensor de blindagem do TMS. Então, compararam-se os resultados dos cálculos dos deslocamentos químicos em diversos funcionais, todas do tipo DFT híbrido.

O primeiro funcional utilizado foi o B3LYP, sem e com o efeito do solvente clorofórmio, os dados obtidos geraram a **Tabela 28**. De forma semelhante na **Tabela 29** é mostrada os dados obtidos a partir do funcional CAM-B3LYP e na **Tabela 30** aqueles referentes ao funcional B3PW91. Para todos os níveis de teoria testados utilizou-se a mesma base de dados 6-31+G(d,p). Na **Figura 35** é mostrada a numeração adotada.



**Figura 35** – Numeração do *tris*-acetal interno 6.

**Tabela 28** – Funcional B3LYP.

Carbono	B3LYP/6-31+G(d,p)			B3LYP/6-31+G(d,p) com CHCl <sub>3</sub>	
	Exp. (ppm)	Calc. (ppm)	$\Delta$ (exp-calc)	Calc. (ppm)	$\Delta$ (exp-calc)
C1	115,8	115,6	0,2	116,4	-0,6
C2	52,9	55,8	-2,9	56,5	-3,6
C3	34,0	34,7	-0,7	34,8	-0,8
C4	23,9	25,8	-1,9	26,2	-2,3
C5	31,6	32,6	-1,0	32,9	-1,3
C6	22,5	23,9	-1,4	24,4	-1,9
C7	33,9	33,8	0,1	34,4	-0,5
C8	50,8	49,9	0,9	50,0	0,8
C9	106,6	106,0	0,6	106,8	-0,2
C10	22,3	20,2	2,1	20,8	1,5

Tabela 29 – Funcional CAM-B3LYP.

Carbono	CAM-B3LYP/6-31+G(d,p)			CAM-B3LYP/6-31+G(d,p) com CHCl <sub>3</sub>	
	Exp. (ppm)	Calc. (ppm)	Δ (exp-calc)	Calc. (ppm)	Δ (exp-calc)
C1	115,8	113,9	1,9	114,7	1,1
C2	52,9	53,9	-1,0	54,6	-1,7
C3	34,0	33,3	0,7	33,4	0,6
C4	23,9	24,4	-0,5	24,8	-0,9
C5	31,6	31,0	0,6	31,3	0,3
C6	22,5	22,6	-0,1	23,0	-0,5
C7	33,9	33,3	0,6	33,9	0,0
C8	50,8	49,4	1,4	49,5	1,3
C9	106,6	104,5	2,1	105,4	1,2
C10	22,3	20,4	1,9	21,0	1,3

Tabela 30 – Funcional B3PW91.

Carbono	B3PW91/6-31+G(d,p)			B3PW91/6-31+G(d,p) com CHCl <sub>3</sub>	
	Exp. (ppm)	Calc. (ppm)	Δ (exp-calc)	Calc. (ppm)	Δ (exp-calc)
C1	115,8	115,0	0,8	115,8	0,0
C2	52,9	54,8	-1,9	55,5	-2,6
C3	34,0	33,9	0,1	34,0	0,0
C4	23,9	24,8	-0,9	25,2	-1,3
C5	31,6	31,5	0,1	31,8	-0,2
C6	22,5	23,1	-0,6	23,5	-1,0
C7	33,9	33,0	0,9	33,5	0,4
C8	50,8	49,3	1,5	49,5	1,3
C9	106,6	105,5	1,1	106,4	0,2
C10	22,3	20,0	2,3	20,5	1,8

O erro estatístico da média (MAD), como o próprio nome diz, é o valor referente à média dos desvios de cada deslocamento químico calculado em relação ao deslocamento químico experimental correspondente e foi calculado pela seguinte equação:

$$MAD = \frac{\sum_{i=1}^n |\delta_{\text{exp}} - \delta_{\text{calc}}|}{n},$$

onde  $n$  é o número total de deslocamentos químicos,  $\delta_{\text{exp}}$  e  $\delta_{\text{calc}}$  são o deslocamento químico experimental e calculado de cada núcleo de interesse (em ppm), respectivamente.

A raiz do erro quadrático da média (RMSE) fornece informações a respeito do quanto os pontos estão próximos da linha de tendência obtida em cada regressão

linear, ou seja, quanto menor o RMSE mais próximo o valor esta da linha de tendência. Isto é calculado pela seguinte equação:

$$RSME = \sqrt{\frac{\sum_{n=1}^n (\delta_{\text{epx}} - \delta_{\text{calc}})^2}{n}}$$

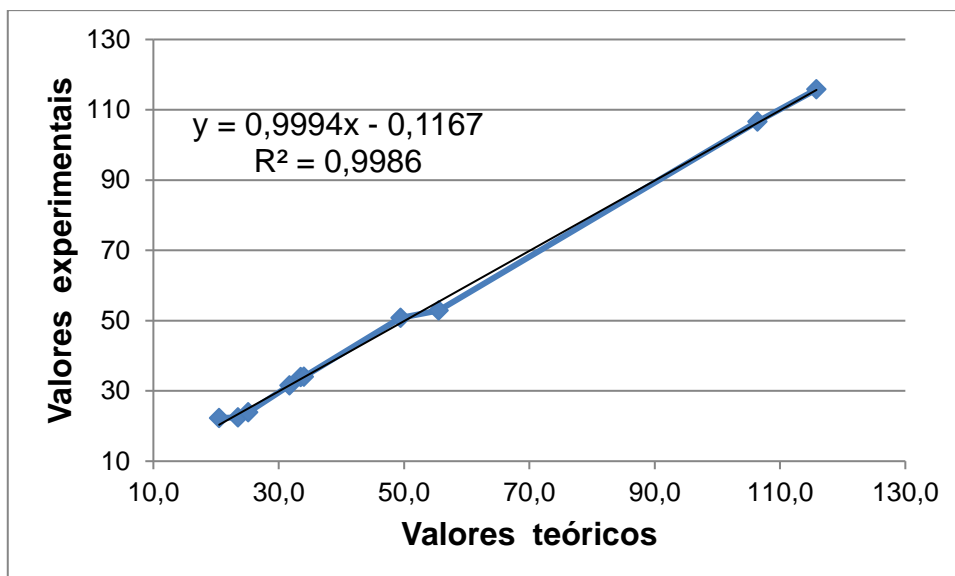
A partir da análise estatística dos dados obtidos, e contidos na **Tabela 31** conclui-se que o funcional mais adequado para o cálculo do deslocamento químico foi a B3PW91 quando levado em consideração o efeito do solvente, obtendo-se um desvio médio de 0,14 ppm e um RSME de 0,5 ppm.

O pior funcional testado, neste caso, foi o B3LYP, pois ao melhorar-se o nível de teoria com a adição do efeito de solvente, esperava-se encontrar valores de MAD e RSME menores e mais próximos do experimental do que sem o efeito de solvente, entretanto, constatou-se o contrario, como visto na **Tabela 31**.

**Tabela 31** – Resultado da análise estatística de MAD e RSME.

<b>Base de Dados</b>	<b>MAD</b>	<b>RSME</b>
B3LYP/6-31+G(d,p) no vácuo	0,41	1,3
B3LYP/6-31+G(d,p) com solvente	0,89	2,8
CAM-B3LYP/6-31+G(d,p) no vácuo	0,76	2,4
CAM-B3LYP/6-31+G(d,p) com solvente	0,28	0,9
B3PW91/6-31+G(d,p) no vácuo	0,34	1,1
B3PW91/6-31+G(d,p) com solvente	0,14	0,5

Preparou-se um gráfico linear (**Figura 36**) dos valores obtidos de deslocamento químico teórico versus experimental para funcional B3PW91 com nível de teoria de 6+31+G(d,p) e obtivemos um coeficiente de correlação ( $R^2$ ) de 0,9986, o que mostra mais uma vez que os valores calculados convergem para os dados experimentais, confirmando a estrutura do *tris*-acetal interno **6**.



**Figura 36** – Gráfico dos valores teóricos x experimentais para B3PW91

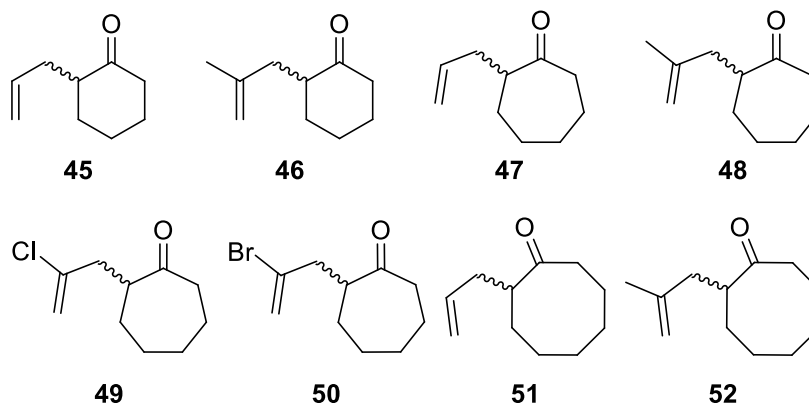
Este tipo de análise é importante, pois, todos esses dados juntos corroboram para a confirmação estrutural do *tris*-acetal interno **6** obtido, bem como, correta atribuição de cada um dos carbonos.



## 3.2. Estudo de formação dos espiro-carbocíclicos.

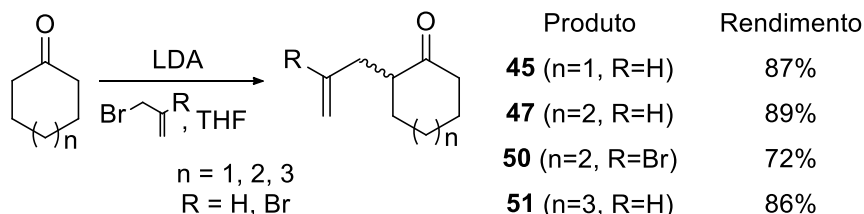
### 3.2.1. Síntese das cetonas 2,2-bis-áliladas.

O início dos estudos acerca da formação dos espiro-carbocíclicos se deu como a síntese das cetonas 2,2-bis-áliladas a partir de suas respectivas cetonas comerciais. Para tal, preparou-se a série de compostos *mono*-alquilados mostrados na **Figura 37**.



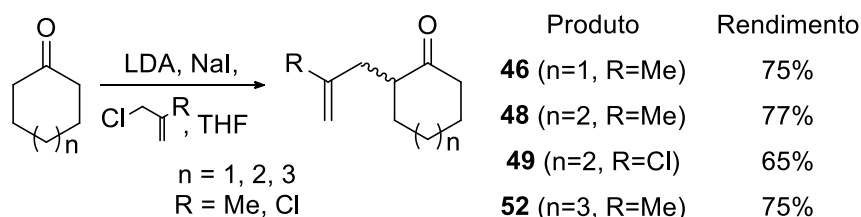
**Figura 37** – Cicloalcanonas *mono*-áliladas sintetizadas.

As cetonas *mono*-aliladas **45**, **47**, **50** e **51** foram sintetizadas utilizando as condições reacionais mostradas no **Esquema 59**, juntamente com seus respectivos rendimentos.



**Esquema 59** – Condição reacional para síntese das cicloalcanonas **45**, **49**, **50** e **51**.

Já para a síntese das cicloalcanonas **46**, **48**, **49**, e **52** (**Esquema 60**) destaca-se a adição de 0,5 equivalentes de iodeto de potássio ao meio reacional devido à baixa reatividade do cloreto de alquila utilizado. Devido à reação de Finkelstein *in situ* ser mais um passo reacional, houve um decréscimo de cerca de 10% nos rendimentos para formação dos produtos.

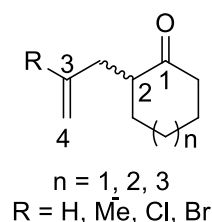


**Esquema 60** – Síntese das cicloalcanonas *mono*-aliladas **46**, **48**, **49**, e **52**.

Os compostos foram identificados, inicialmente, por técnicas de RMN e IV. Na **Tabela 32**, são apresentados os principais sinais obtidos dos espectros de  $^{13}\text{C}$ -RMN, na **Tabela 33** os sinais dos hidrogênios vinílicos obtidos dos espectros de  $^1\text{H}$ -RMN, ao passo que na **Tabela 34** o valor da frequência de estiramento de carbonila obtidos no espectro de IV. Os dados espectroscópicos mostraram que as cadeias alquílicas foram adicionadas às cetonas na posição  $\alpha$ -carbonila, não sendo observado O-alkilação.

**Tabela 32** – Deslocamento químico (ppm) de  $^{13}\text{C}$ -RMN dos compostos **45-52**.

Produto	n	R	1	2	3	4
<b>45</b>	1	H	212.7	50.4	136.6	116.3
<b>46</b>	1	Me	212.9	48.3	143.3	111.8
<b>47</b>	2	H	215.7	51.7	136.4	116.6
<b>48</b>	2	Me	215.9	49.8	143.3	112.1
<b>49</b>	2	Cl	214.5	48.9	140.8	114.5
<b>50</b>	2	Br	214.3	49.6	132.6	119.1
<b>51</b>	3	H	219.4	50.5	136.0	116.5
<b>52</b>	3	Me	219.4	48.4	143.2	112.1



**Tabela 33** – Deslocamento químico (ppm) de  $^1\text{H}$ -RMN dos compostos **45-52**.

Produto	n	R	H (ppm)
<b>45</b>	1	H	4.97-5.06 (2H)
<b>46</b>	1	Me	4.74-4.85 (2H)
<b>47</b>	2	H	4.96-5.09 (2H)
<b>48</b>	2	Me	4.61-4.81 (2H)
<b>49</b>	2	Cl	5.14-5.17 (1H) 5.19-5.22 (1H)
<b>50</b>	2	Br	5.41-5.50 (1H) 5.55-5.64 (1H)
<b>51</b>	3	H	4.94-5.09 (2H)
<b>52</b>	3	Me	4.63-4.68 (1H) 4.71-4.75 (1H)

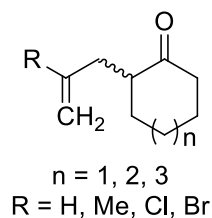
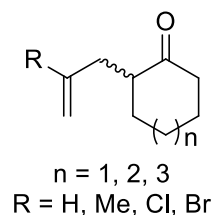


Tabela 34 – Estiramento de carbonila dos compostos 45-52.

Produto	n	R	C=O (cm <sup>-1</sup> )	C=C (cm <sup>-1</sup> )
45	1	H	1712	1641
46	1	Me	1712	1647
47	2	H	1703	1639
48	2	Me	1703	1647
49	2	Cl	1703	1633
50	2	Br	1703	1627
51	3	H	1703	1639
52	3	Me	1703	1647



Todos os compostos obtidos se apresentaram como óleo de coloração amarela pálida e foram sintetizados em escalas de 25-30 mmol sem grandes alterações nos rendimentos obtidos.

O passo reacional seguinte consistiu em submeter às cetonas *mono*-alíadas 45 a 52 a uma segunda alquilação a fim de produzir diversidade estrutural para os testes de RCM.

Para tal, inicialmente, sintetizou-se as cetonas *bis*-alíadas 53 a 58 (Figura 38) seguindo-se o procedimento mostrado Esquema 61, juntamente com seus respectivos rendimentos.

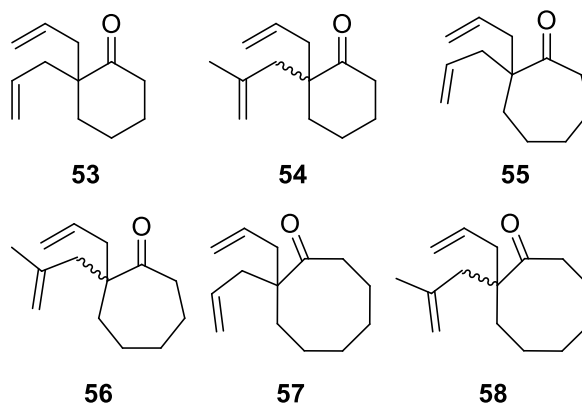
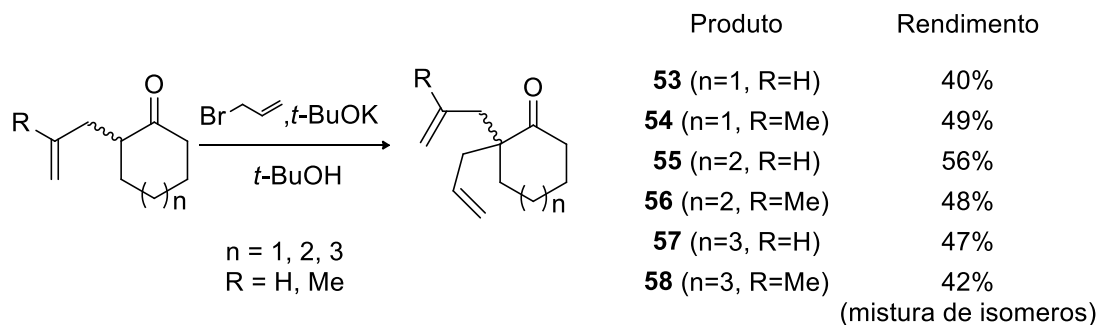
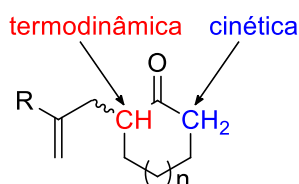


Figura 38 – Cicloalcanonas 2,2-*bis*-alíadas sintetizadas.



Esquema 61 – Condição reacional para síntese das cicloalcanonas 53 a 58.

Utilizou-se como base o *t*-butóxido de potássio em *t*-butanol com propósito de obter-se majoritariamente o produto *bis*-alquilado na posição termodinâmica (**Figura 39**). O tempo de formação de enolato foi de 30 minutos em temperatura ambiente obtendo-se uma solução de cor alaranjada que, após a adição do brometo de alila, tornou-se amarelo pálido evidenciando o consumo do enolato formado. O produto obtido majoritariamente foi aquele com a segunda cadeia alquílica na posição termodinâmica, entretanto, também foi observado a formação de cerca de 10 a 20% do produto de alquilação na posição cinética.



**Figura 39** – Posições para  $\alpha$ -alilação.

As cetonas **53** a **58** foram sintetizados na escala de 5 a 10 mmols, sem haver mudanças significativas nos rendimentos obtidos. Foram purificadas e isoladas por cromatografia radial apresentando-se como óleo amarelo translúcido.

Os compostos foram identificados, inicialmente, por técnicas de RMN e IV. Na **Tabela 35**, são apresentados os principais sinais obtidos dos espectros de <sup>13</sup>C-RMN, na

**Tabela 36** os sinais dos hidrogênios vinílicos obtidos dos espectros de  $^1\text{H}$ -RMN, ao passo que na as bandas de estiramento de carbonila obtidos no espectro de IV. Os dados espectroscópicos mostraram que a segunda cadeia alquílica também foi adicionada às cetonas na posição  $\alpha$ -carbonila, não sendo observado O-alquilação.

**Tabela 35** – Deslocamento químico (ppm) de  $^{13}\text{C}$ -RMN dos compostos **53** e **58**.

Produto	n	R	1	2	3	4	5	6
<b>53</b>	1	H	214.3	51.6	133.8	118.2	133.8	118.2
<b>54</b>	1	Me	214.7	51.6	142.2	115.1	134.2	118.1
<b>55</b>	2	H	216.7	54.1	134.1	118.2	134.1	118.2
<b>56</b>	2	Me	217.3	54.1	142.1	115.2	134.5	118.1
<b>57</b>	3	H	219.4	53.4	133.9	118.2	133.9	118.2
<b>58</b>	3	Me	221.0	53.6	142.6	115.3	134.5	118.0

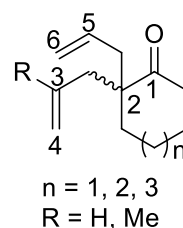


Tabela 36 – Deslocamento químico (ppm) de <sup>1</sup>H-RMN dos compostos **53** e **58**.

Produto	n	R	1 (ppm)	2 (ppm)	3 (ppm)
<b>53</b>	1	H	5.00-5.09	5.62-5.73	5.00-5.09
<b>54</b>	1	Me	4.63-4.87	5.64-5.76	4.98-5.10
<b>55</b>	2	H	4.97-5.10	5.64-5.77	4.97-5.10
<b>56</b>	2	Me	4.63-4.72 4.83-4.88	5.69-5.83	4.96-5.15
<b>57</b>	3	H	4.98-5.09	5.59-5.74	4.98-5.09
<b>58</b>	3	Me	4.65-4.72 4.76-4.84	5.59-5.82	4.96-5.14

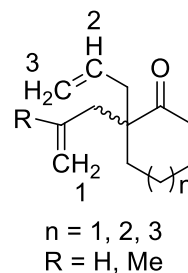
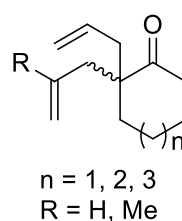
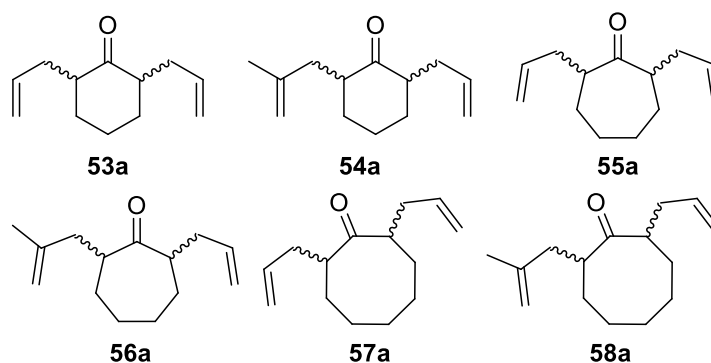


Tabela 37 – Estiramento de carbonila dos compostos **53** e **58**.

Produto	n	R	C=O (cm <sup>-1</sup> )
<b>53</b>	1	H	1703
<b>54</b>	1	Me	1703
<b>55</b>	2	H	1697
<b>56</b>	2	Me	1697
<b>57</b>	3	H	1699
<b>58</b>	3	Me	1697



Com já supracitado, na reação de formação das cetonas *bis*-alílicas **53** a **58** também foi observador a formação de seus respectivos isômeros de posição de adição da cadeia alílica mostrados na **Figura 40**.



**Figura 40** – Cicloalcanonas *bis*-alílicas, isômeros de posição de cadeia alílica.

Através de purificação por cromatografia radial foi possível separar as cicloexanonas e cicloeptanonas *bis*-alílicas de seus respectivos isômeros, entretanto, os pares de isômeros das ciclooctanonas **57/57a** e **58/58a** apresentaram fator de retenção iguais e, conseqüentemente, impossíveis de serem separados. Analisando o espectro de <sup>1</sup>H-RMN da mistura de isômeros **57/57a**, conclui-se que a proporção obtida foi de 3:1, respectivamente. Na **Figura 41** é visto a expansão do espectro de hidrogênio, onde é possível observar essa proporção através das integrais.

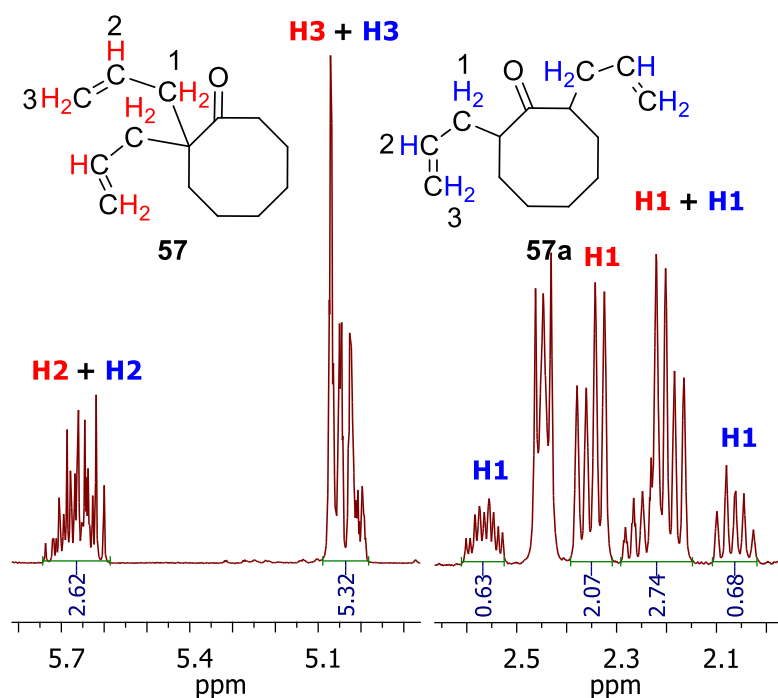


Figura 41 – Expansão do espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de **57/57a**.

Já para a síntese das cetonas **59** a **61** (Figura 42) foi utilizada metodologia anteriormente descrita no Esquema 61, com a adição de 0,5 equivalentes de iodeto de sódio para promover a troca do cloro por iodo e gerar *in situ* o 3-iodo-2-metilprop-1-eno a partir do alquilante 3-cloro-2-metilprop-1-eno (Esquema 62).

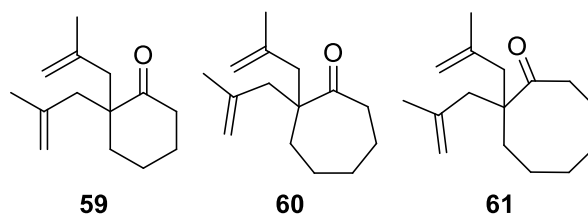
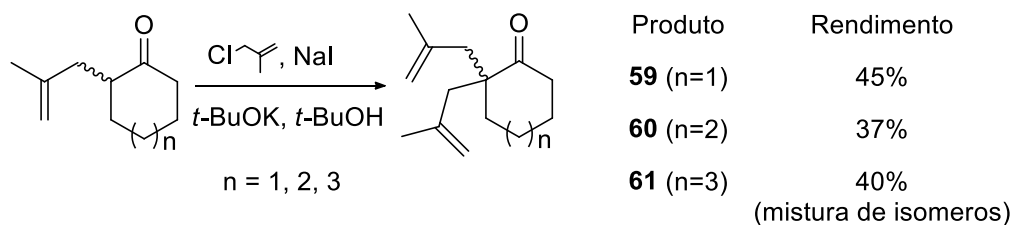


Figura 42 – Cicloalcanonas *bis*-alíadas utilizadas na reação de RCM.



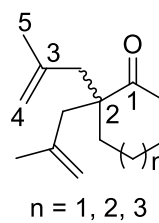
Esquema 62 – Síntese das cicloalcanonas *bis*-aliadas **59** a **61**.

Os compostos foram identificados, inicialmente, por técnicas de RMN e IV. Na Tabela 38, são apresentados os principais sinais obtidos dos espectros de  $^{13}\text{C}$ -RMN, na Tabela 39 os sinais dos hidrogênios vinílicos obtidos dos espectros de  $^1\text{H}$ -RMN, ao passo que na Tabela 40 os sinais do estiramento de carbonila obtidos no

espectro de IV. Os dados espectroscópicos mostraram que a segunda cadeia alquílica foi adicionada ao carbono  $\alpha$ -carbonila, não sendo observado alquilação no oxigênio.

**Tabela 38** – Deslocamento químico (ppm) de  $^{13}\text{C}$ -RMN das cicloalcanonas **59-61**.

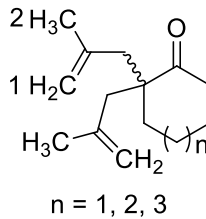
Produto	n	1	2	3	4	5
<b>59</b>	1	214.6	51.7	142.5	115.1	24.9
<b>60</b>	2	217.7	54.6	142.4	115.5	25.1
<b>61</b>	3	220.0	54.0	114.7	142.4	22.1



$n = 1, 2, 3$

**Tabela 39** – Deslocamento químico (ppm) de  $^1\text{H}$ -RMN das cicloalcanonas **59-61**.

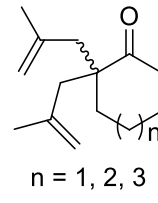
Produto	n	1 (ppm)	2 (ppm)
<b>59</b>	1	4.65-4.68 4.82-4.85	1.67
<b>60</b>	2	4.68-4.72 4.86-4.89	1.71
<b>61</b>	3	4.84-4.87	1.70-1.82



$n = 1, 2, 3$

**Tabela 40** – Estiramento de carbonila das cicloalcanonas **59-61**.

Produto	n	C=O ( $\text{cm}^{-1}$ )
<b>59</b>	1	1641
<b>60</b>	2	1697
<b>61</b>	3	1697



$n = 1, 2, 3$

A ciclooctanona **61** foi obtida como uma mistura de isômeros de posição, na proporção isomérica de 1:2 de **61/61a**, diferente dos resultados obtidos para a mistura de **57/57a** e **58/58** onde o isômero da ciclooctanona 2,2-*bis*-alílada foi o majoritário. Na **Figura 43** é mostrado duas expansões do espectro de  $^1\text{H}$ -RMN, onde estão atribuídos os sinais referentes aos hidrogênios vinílicos H11 e H15, aos hidrogênios ligados aos carbonos terciários C2 e C8 de **61a** e aos hidrogênios metilênicos ligados aos carbonos C9 e C13 de suas respectivas estruturas.



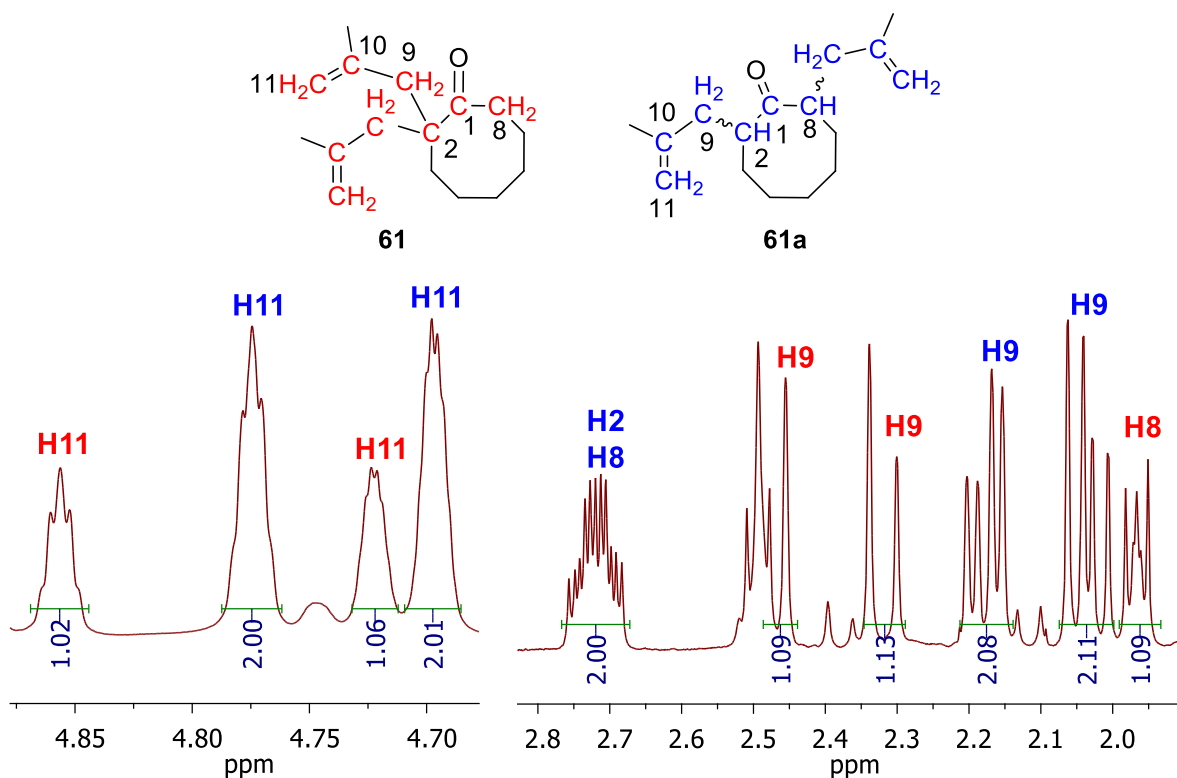


Figura 43 – Expansão do espectro de  $^1\text{H}$ -RMN da mistura de **61/61a**.

Na **Figura 44** é apresentada as expansões do espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN e as atribuições de importantes sinais observados das moléculas **61** e **61a**.

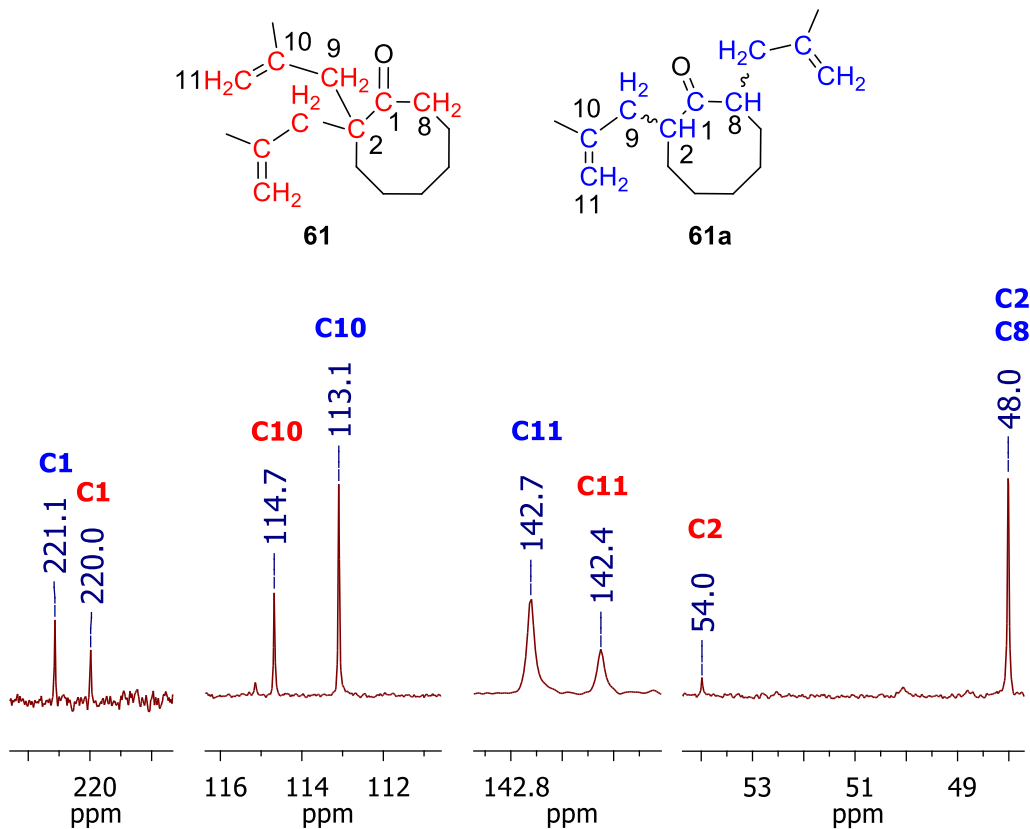
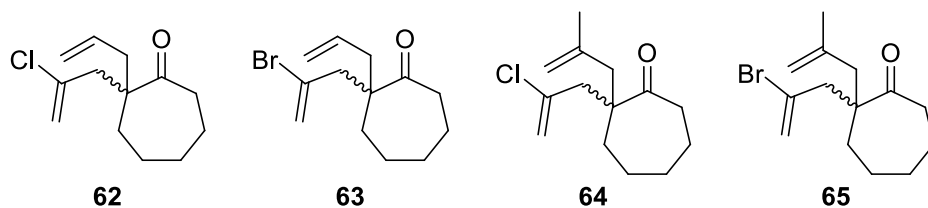
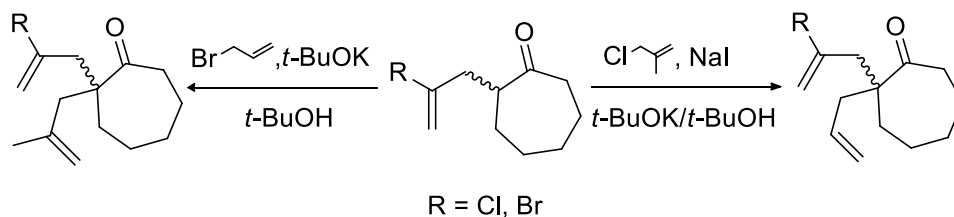


Figura 44 – Expansão do espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN da mistura de **61/61a**.

Metodologias semelhantes àsquelas descritas anteriormente (**Esquema 61** e **Esquema 62**) foram empregadas na síntese das cetonas **62** a **65** (**Esquema 63**).

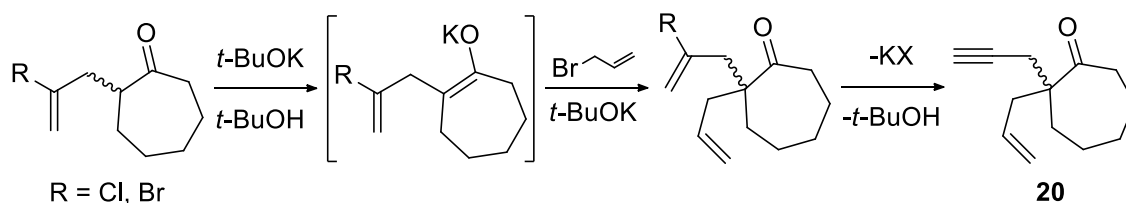


**Figura 45** – Cetonas *bis*-alílados-halogenadas **62-65**.



**Esquema 63** – Tentativa de síntese das cetonas **62** a **65**.

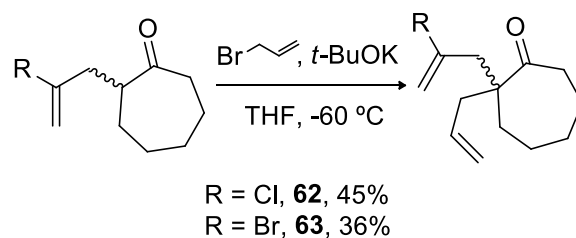
As reações de formação das cetonas *bis*-alíladas **62** e **63** forneceram uma mistura reacional complexa, entretanto, o produto majoritário foi isolado em cerca de 30% de rendimento, identificado como o enino **20** e confirmado após comparação dos dados espectroscópicos com os anteriormente obtidos. A formação de **20** ocorreu a partir da alquilação na posição  $\alpha$ -carbonila seguido de eliminação do halogênio para formar a ligação propargílica terminal (**Esquema 64**).<sup>83</sup>



**Esquema 64** – Tentativa da síntese das cetonas **62** e **63**.

Diante deste resultado, utilizando-se como solvente o tetrahydrofurano (THF) ao invés do *t*-butanol, manteve-se o *t*-butóxido de potássio como base e duas diferentes temperaturas 0 e -60 °C.

A 0 °C foi observado resultados semelhantes aos anteriores, no entanto, por cromatografia em CG-MS, observou-se indícios de formação do produto. Então, repetindo o procedimento a -60 °C obteve-se os produtos desejados. As condições utilizadas são mostradas na **Esquema 65**, bem como os rendimentos.



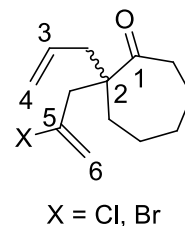
**Esquema 65** – Cicloheptanonas *bis*-alilada.

Os compostos foram identificados, inicialmente, por técnicas de RMN e IV. Na **Tabela 41**, são apresentados os principais sinais obtidos dos espectros de  $^{13}\text{C}$ -RMN, na **Tabela 42** os sinais dos hidrogênios vinílicos obtidos dos espectros de  $^1\text{H}$ -RMN, ao passo que na

**Tabela 43** os sinais do estiramento de carbonila e carbono-halogênio obtidos no espectro de IV. Os dados espectroscópicos mostraram que a segunda cadeia alquílica também foi adicionada às cetonas na posição  $\alpha$ -carbonila, não sendo observado O-alkilação, além da conservação do halogênio ligado ao carbono vinílico.

**Tabela 41** – Deslocamento químico (ppm) de  $^{13}\text{C}$ -RMN das cicloeptanonas **62** e **63**.

Produto	1	2	3	4	5	6
<b>62</b>	216.2	53.9	133.7	116.8	139.0	118.9
<b>63</b>	216.2	54.3	133.7	119.0	129.2	133.7



**Tabela 42** – Deslocamento químico (ppm) de  $^1\text{H}$ -RMN das cicloeptanonas **62** e **63**.

Produto	1 (ppm)	2 (ppm)	3 (ppm)
<b>62</b>	5.65-5.77	5.02-5.12	5.13-5.15 5.25-5.33
<b>63</b>	5.63-5.79	4.98-5.16	5.53-5.62

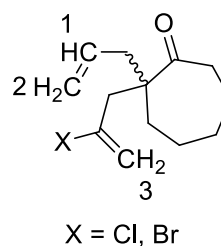
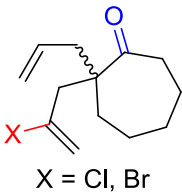


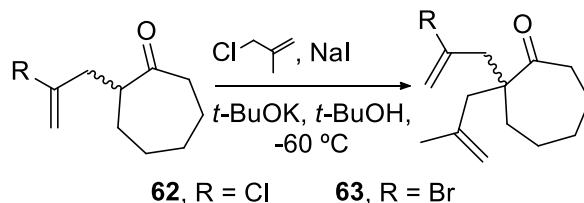
Tabela 43 – Estiramento de carbonila das cicloeptanonas **64** e **65**.

Produto	C=O (cm <sup>-1</sup> )	C-X (cm <sup>-1</sup> )
<b>62</b>	1697	918
<b>63</b>	1697	636



X = Cl, Br

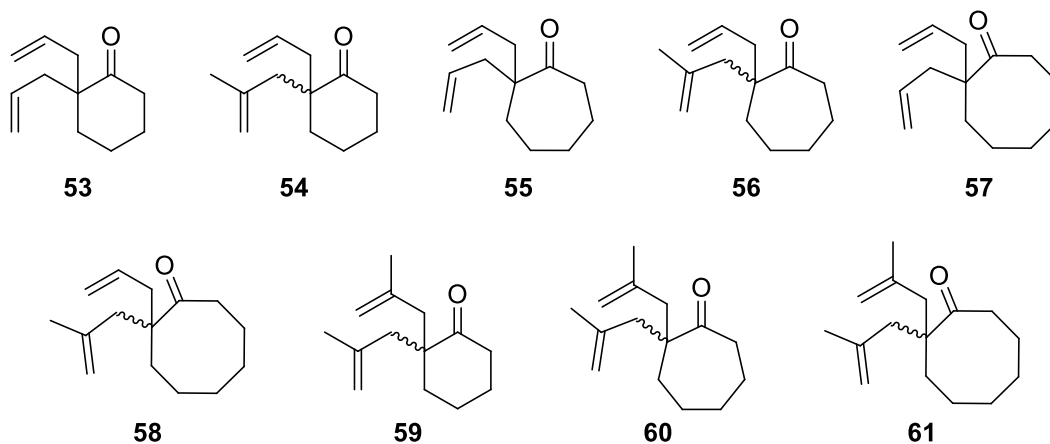
Para a síntese das cicloeptanonas **62** e **63**, foi utilizado o mesmo procedimento descrito no **Esquema 65**, com a adição do iodeto de sódio para troca do cloro pelo iodo *in situ* (**Esquema 66**). Entretanto, esta reação não forneceu o composto desejado, apenas sendo recuperado o material de partida após simples purificação em pad de sílica.



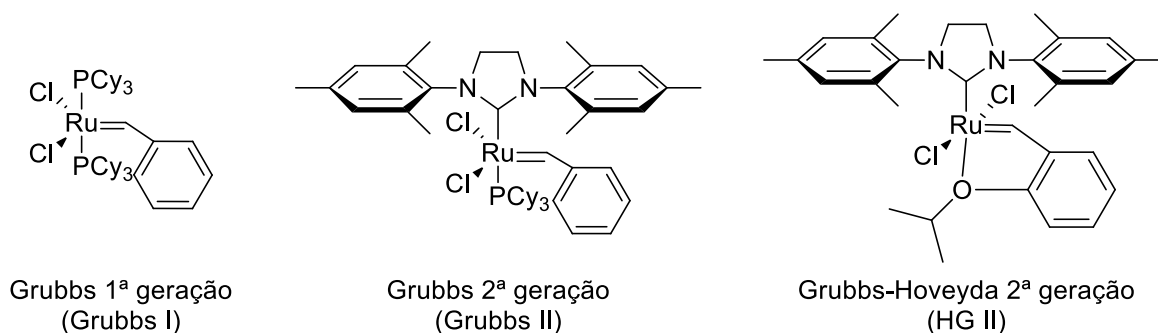
**Esquema 66** – Reação de formação das cetonas *bis*-alquilados **62** e **63**.

### 3.2.2. Estudo de formação dos espiro-carbocíclicos.

De posse das cicloalcanonas 2,2-*bis*-alílicas **53** a **61** (**Figura 46**), iniciou-se os testes de espiro-anelação por metátese de fechamento de anel (RCM) variando-se os substituintes das cadeias olefínicas  $\alpha$ -carbonila e, inicialmente, 3 tipos diferentes de catalisadores de rutênio, os quais são mostrados na **Figura 47**.

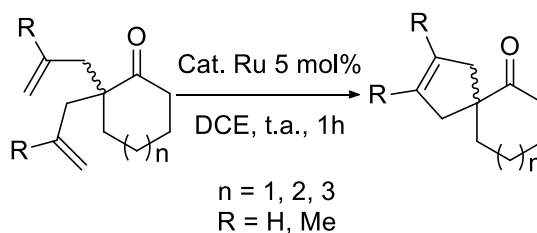


**Figura 46** – Cetonas submetidas à reação de RCM.



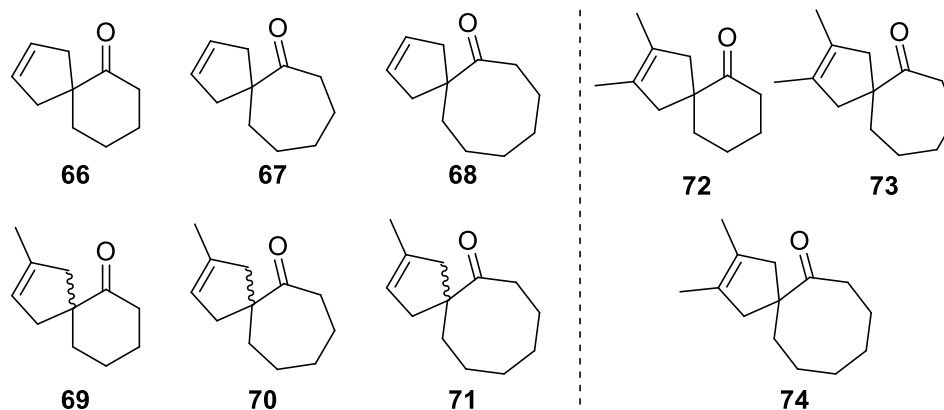
**Figura 47** – Estruturas químicas dos catalisadores disponíveis em nosso laboratório.

Nesta reação foi utilizado diclorometano como solvente, pois em testes preliminares houve variações na concentração do meio reacional devido à baixa volatilidade do diclorometano, além de permitir aumento da temperatura reacional. O solvente foi dê-gaseificado utilizando ultrassom e fluxo positivo de argônio, uma vez que o oxigênio diluído pode complexar com o catalisador desativando-o. As condições reacionais utilizadas são mostradas no **Esquema 67**.



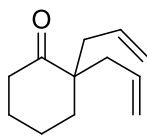
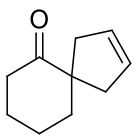
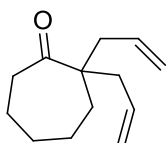
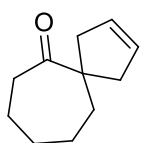
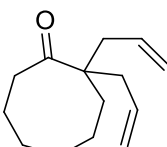
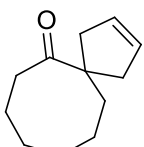
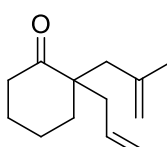
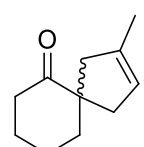
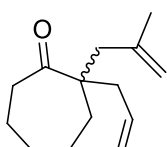
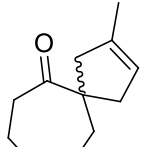
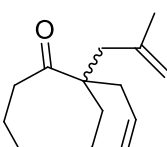
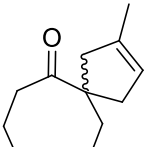
**Esquema 67** – Condição reacional para formação dos espiro-bicíclico.

Desta reação foram obtidas espiro-alcanonas **66 a 71** (**Figura 48**) a partir de suas respectivas cicloalcanonas *bis*-alíadas **53 a 58**. Já as espiro-alcanonas **72 a 75** não foram obtidos nesta condição reacional, recuperando-se todo material de partida através de pad de sílica. Os rendimentos obtidos para cada um dos substratos e catalisadores são mostrados na **Tabela 44**.



**Figura 48** – Produtos obtidos pela espiro-anelação.

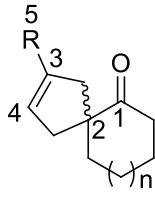
**Tabela 44** – Rendimentos obtidos para formação de **66** a **71**.

Substrato	Produto	Entrada	Catalisador	Rendimento (%)
		1	Grubbs I	74
		2	Grubbs II	89
		3	HG II	87
		4	Grubbs I	70
		5	Grubbs II	96
		6	HG. II	95
		7	Grubbs I	35
		8	Grubbs II	71
		9	HG II	69
		10	Grubbs I	59
		11	Grubbs II	96
		12	HG II	95
		13	Grubbs I	51
		14	Grubbs II	89
		15	HG II	85
		16	Grubbs I	25
		17	Grubbs II	72
		18	HG II	77

As espiro-alcanonas **66** a **71** foram identificados por técnicas de RMN e IV. Na **Tabela 45**, são apresentados os principais sinais obtidos dos espectros de  $^{13}\text{C}$ -RMN, na **Tabela 46** os sinais dos hidrogênios vinílicos obtidos dos espectros de  $^1\text{H}$ -RMN, ao passo que na **Tabela 47** os sinais do estiramento de carbonila obtidos do espectro de IV.

**Tabela 45** – Deslocamento químico (ppm) de  $^{13}\text{C}$ -RMN dos espirros-bicíclicos **66-71**.

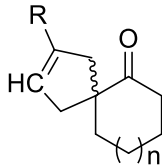
Produto	n	R	1	2	3	4	5
<b>66</b>	1	H	213.3	55.9	128.0	128.0	-
<b>67</b>	2	H	216.5	57.9	127.9	127.9	-
<b>68</b>	3	H	217.5	57.7	128.2	128.2	-
<b>69</b>	1	Me	213.8	58.4	137.5	121.1	16.4
<b>70</b>	2	Me	216.6	58.6	137.6	121.3	16.4
<b>71</b>	3	Me	217.4	58.2	137.9	121.2	16.5



n = 1, 2, 3  
R = H, Me

**Tabela 46** – Deslocamento químico (ppm) de  $^1\text{H}$ -RMN dos espirros-bicíclicos **66-71**.

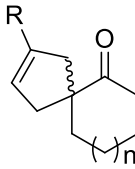
Produto	n	R	H	R
<b>66</b>	1	H	5.48-5.61	5.48-5.61
<b>67</b>	2	H	5.53-5.60	5.53-5.60
<b>68</b>	3	H	5.51-5.60	5.51-5.60
<b>69</b>	1	Me	5.10-5.14	1.65-1.69
<b>70</b>	2	Me	5.11-5.17	1.61-1.73
<b>71</b>	3	Me	5.04-5.17	1.65-1.71



n = 1, 2, 3  
R = H, Me

**Tabela 47** – Estiramento de carbonila dos espirros-bicíclicos **66-71**.

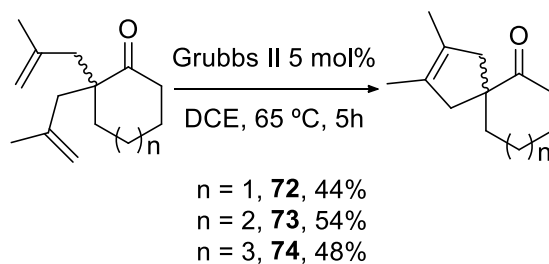
Produto	n	R	C=O (cm $^{-1}$ )
<b>66</b>	1	H	1703
<b>67</b>	2	H	1701
<b>68</b>	3	H	1693
<b>69</b>	1	Me	1710
<b>70</b>	2	Me	1705
<b>71</b>	3	Me	1703



n = 1, 2, 3  
R = H, Me

Para a síntese das espiro-alcanonas tetra-substituídas **72 a 74** manteve-se a temperatura reacional em 40 °C e após 12 horas de reação traços do produto foi observado. Uma nova tentativa foi feita com a temperatura em 65 °C e observou-se consumo do material de partida e formação de um único produto com fator de retenção menor ao do material de partida. Após o período de 5 horas não houve evolução na reação, então o meio reacional foi purificado obtendo-se um único produto e parte do substrato de partida foi recuperado. A condição reacional adota é mostrado no **Esquema 68**.





**Esquema 68** – Formação dos espiro-cíclicos tetra-substituído.

Testou-se também tolueno em refluxo como solvente, entretanto, através de cromatograma (CG-MS) foi observado apenas traços do produto de interesse.

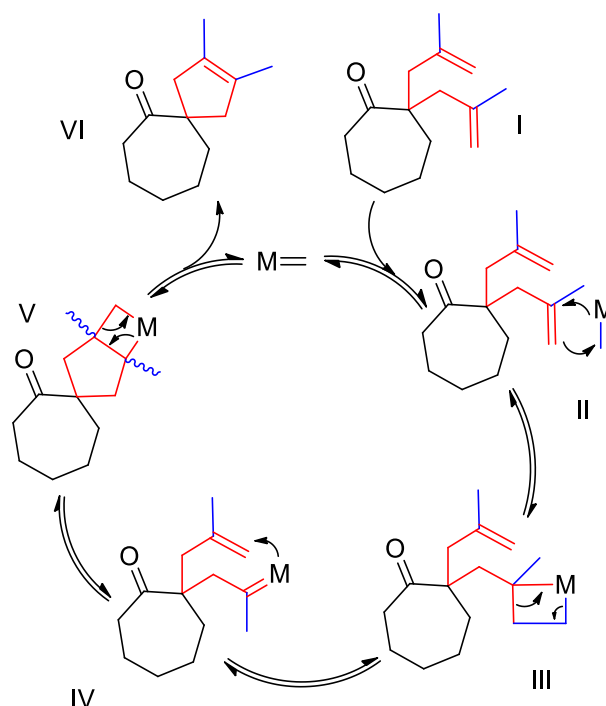
Analisando os dados obtidos alguns pontos devem ser salientados, inicialmente, em relação aos catalisadores empregados:

- 1) Na **Tabela 44** o nítido acréscimo de rendimento da reação para todos os substratos quando comparado o catalisador de Grubbs de 1<sup>a</sup> geração aos de 2<sup>a</sup> geração.
- 2) Na **Tabela 44** a não reatividade dos catalisadores de Grubbs I e Hoveyda-Grubbs II frente à formação da ligação tetra-substituída de **72** a **74**.
- 3) O aumento da temperatura do meio reacional não se traduziu em aumento de rendimento, possivelmente pela degradação do catalisador.

Em relação aos substratos empregados, interessantes conclusões podem ser feitas:

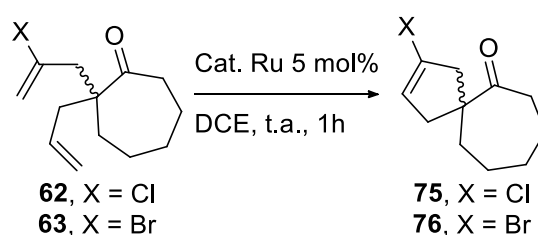
- 1) Na **Tabela 44** o decréscimo do rendimento ao passo que aumentamos o tamanho do anel da cetona de 6 para 8 membros.
- 2) O aumento no número de substituições na ligação vinílica terminal diminuí dramaticamente a reatividade do substrato frente à reação de metátese de fechamento de anel.

A baixa reatividade cicloalcanonas *bis*-alílicas **59** a **61** é justificada possivelmente pelo impedimento estérico gerado pelas duas metílas durante a ciclização. Na **Figura 49** é mostrado o ciclo catalítico para obtenção dos compostos tetra-substituídos. Nos passos II e IV tem-se a complexação do catalisador com a dupla ligação e assim, formação do metalociclobutano em III e V.



**Figura 49** – Ciclo catalítico para RCM.

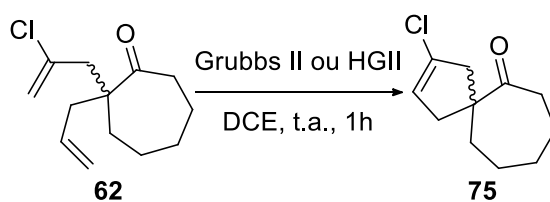
Para formação dos sistemas espiro-ciclos halogênados foi utilizado, inicialmente, as condições mostradas no **Esquema 69**.



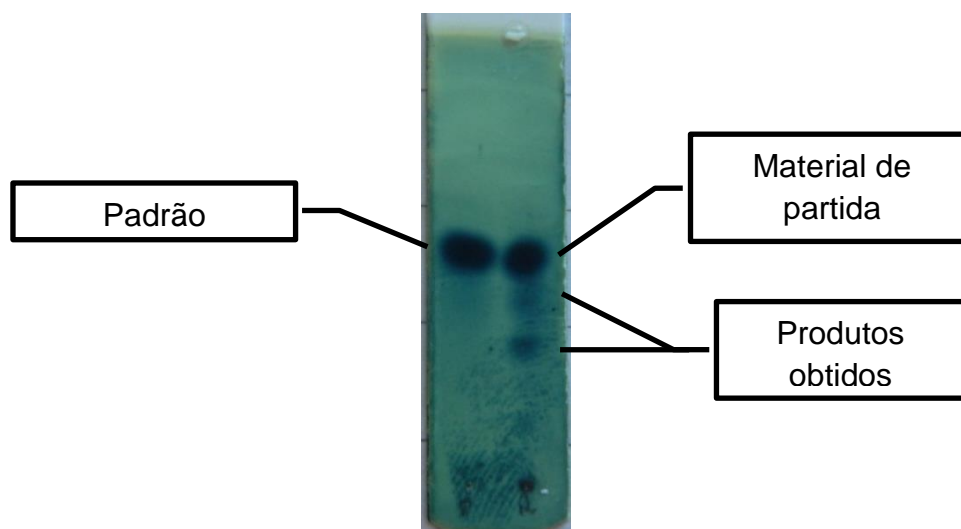
**Esquema 69** – RCM para formação dos espiro-ciclos halogênados.

Utilizando-se o catalisador de Grubbs I não foi observado formação de produto e recuperaram-se os substratos **62** e **63**, mesmo quando mantido a reação por até 24 horas.

O emprego dos catalisadores de Grubbs II e Hoveyda-Grubbs II (HGII) na reação de RCM da cicloeptanona *bis*-alílda **62** (**Esquema 70**), depois de transcorrido o tempo de 1 hora, observou-se pela CCD que havia grande quantidade de material de partida e a formação de duas manchas com R<sub>f</sub> menor em pequena quantidade, como mostrado na **Figura 50**. Não havendo evolução na reação após 3 horas, o meio reacional foi filtrado em um pad de sílica para remoção do catalisador e análise do extrato bruto.



**Esquema 70** – RCM para formação do espiro-bicíclico clorado.



**Figura 50** – CCD da formação do espiro-bicíclico clorado.

O cromatograma de CG-MS do extrato bruto da reação de RCM mostrou um sinal majoritário do material de partida ( $m/z = 226$ ), um sinal com massa referente ao do produto de RCM ( $m/z = 198$ ) e outros sinais minoritários referentes, possivelmente, a compostos oriundos de degradação. Explorou-se outras condições reacionais para formação do espiro-bicíclico clorado e elas são apresentadas na **Tabela 48**.

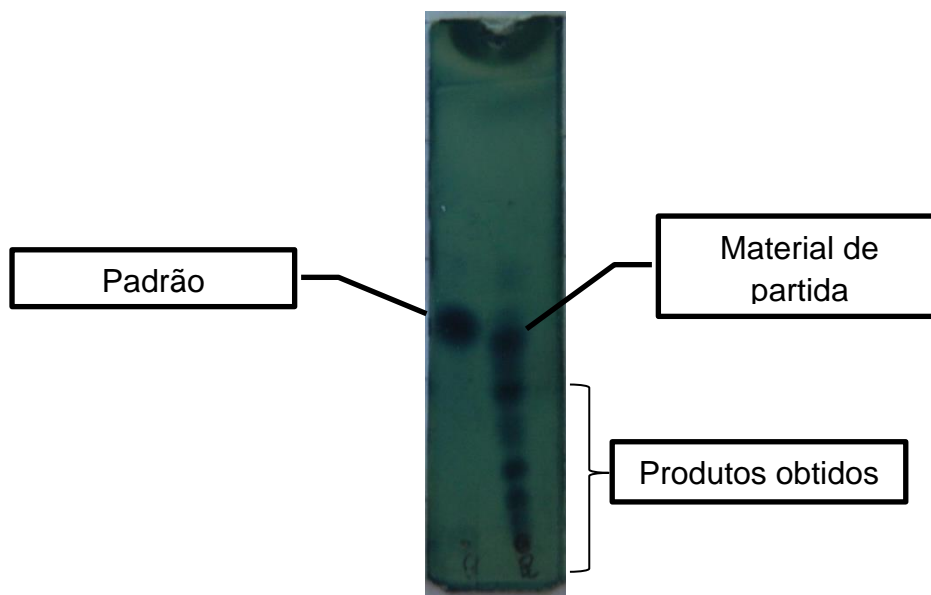
**Tabela 48** – Condições reacionais testadas para formação dos espiro-bicíclico halogênado.

Entrada	Solv.	Tempo	Temp.	Catalisador	Quant. (mol%)	Rendimentos
1	DCE	1 h	ambiente	Grubbs II	5	não reagiu
2	DCE	5 h	65 °C	Grubbs II	5	traços
3	DCE	5 dias	65 °C	Grubbs II	5	traços
4	DCE	12 h	refluxo	Grubbs II	5	degradação
5	DCE	5 h	ambiente	HG II	5	traços
6	DCE	5 h	65 °C	HG II	10	8%
7	Tolueno	5 h	ambiente	HG II	10	traços
8	Tolueno	5 h	refluxo	HG II	10	degradação

\*HG II = Hoveyda-Grubbs II

Com exceção da entrada **6** da **Tabela 48** acima mostrada, todas as tentativas de se obter o composto desejado não foram bem-sucedidas. Na **Figura 51** é

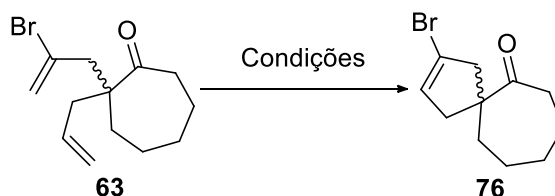
mostrada a CCD referente à entrada **6** onde houve formação de um grande número de compostos além de recuperação de parte do material de partida.



**Figura 51** – CCD referente à entrada 6 da **Tabela 48**.

Resultados semelhantes foram obtidos para as condições testadas (**Tabela 49**) para formação do espiro-biciclo **76** a partir da cicloeptanona **63**, apenas sendo recuperada grande parte do material de partida.

**Tabela 49** – Condições reacionais testadas para formação dos espiro-bicíclico halogênado.

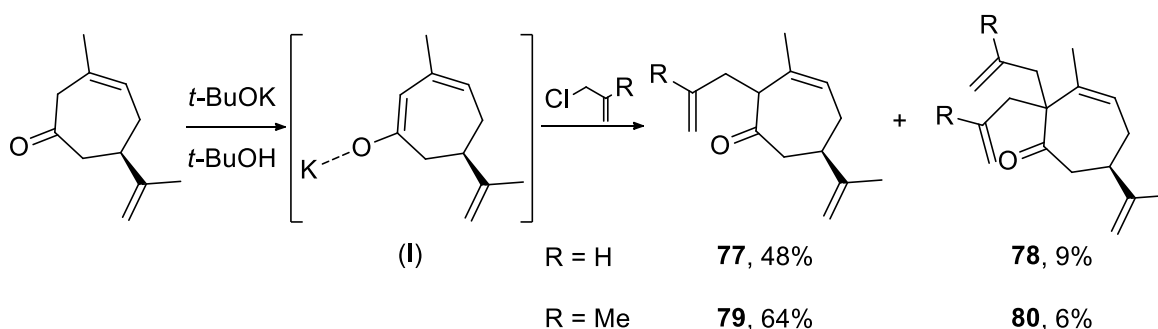


Entrada	Sol.	Tempo	Temp.	Catalisador	Quant. (mol%)	Rendimentos
1	DCE	14 horas	ambiente	Grubbs II	10	mistura complexa
2	DCE	6 horas	Refluxo	Grubbs II	10	mistura complexa
3	DCE	7 dias	65 °C	HGII	5	traços
5	tolueno	8 horas	65 °C	Grubbs II	5	mistura complexa

### 3.2.3. Síntese das cicloeptenonas 2,2-bis-aliladas.

Nesta parte do trabalho foi estudada a formação seletiva das cicloeptenonas *bis*-aliladas, as quais foram, posteriormente, usadas na síntese dos sistemas espiro[6.4]undecano.

Primeiramente, foram sintetizadas as cicloeptenonas *mono*-alílicas **77** e **78**, conforme mostrado no **Esquema 71**. Utilizou-se como base o *t*-butóxido de potássio em *t*-butanol para deslocar o equilíbrio para formação do enolato termodinâmico (**I**), e então promover a alilação. Desta reação também foram obtidos como segundo produto as cicloeptenonas *bis*-alílicas **79** e **80**. É importante salientar que não foi observada a formação do produto de alilação na posição cinética  $\alpha$ -carbonila.

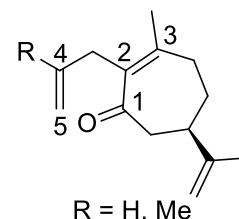


**Esquema 71** – Síntese das cicloeptenonas *mono*-alílicas e *bis*-alílicas.

Os dados referentes ao deslocamento químico dos principais sinais obtidos do espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN são mostrados na **Tabela 50** e de  $^1\text{H}$ -RMN na **Tabela 51**.

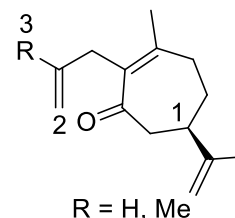
**Tabela 50** – Deslocamento químico (ppm) de  $^{13}\text{C}$ -RMN das cicloeptenonas **77** e **79**.

Produto	R	1	2	3	4	5	R
<b>77</b>	H	204,1	135,9	152,3	135,9	114,4	-
<b>79</b>	Me	204,3	136,0	152,5	143,5	109,6	22,9



**Tabela 51** – Deslocamento químico (ppm) de  $^1\text{H}$ -RMN das cicloeptenonas **77** e **79**.

Produto	R	1	2	3
<b>77</b>	H	2,24-2,35	4,90-4,99	5,69-5,81
<b>79</b>	Me	2,26-2,35	4,73-4,80	1,74



Já para as cicloeptenonas *bis*-alílica **78** e **80** os dados referentes ao deslocamento químico dos principais sinais obtidos do espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN são mostrados na **Tabela 52** e de  $^1\text{H}$ -RMN na **Tabela 53**.

Tabela 52 – Deslocamento químico (ppm) de  $^{13}\text{C}$ -RMN das cicloeptenonas **78** e **80**.

Produto	R	1	2	3	4	5	6	R
<b>78</b>	H	213,5	61,7	137,4	124,1	134,2	117,5	-
<b>80</b>	Me	212,9	45,2	138,1	124,4	142,3	116,0	24,4

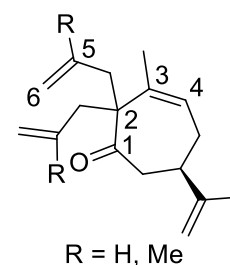
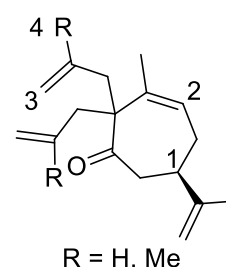
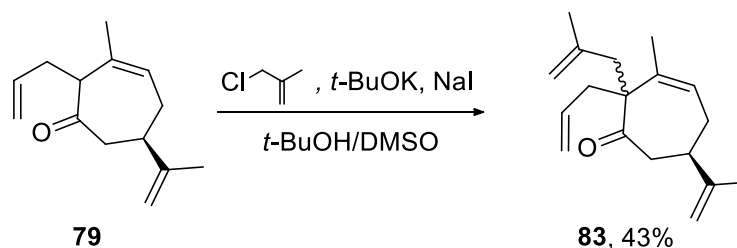


Tabela 53 – Deslocamento químico (ppm) de  $^1\text{H}$ -RMN das cicloeptenonas **78** e **80**.

Produto	R	1	2	3	4
<b>78</b>	H	2,67-2,72	5,59-5,77	4,96-5,06	5,59-5,77
<b>80</b>	Me	2,70-2,75	5,61-5,68	4,67-4,70 4,82-4,85	1,71-1,73



Os cicloeptenonas **79** e **81** foram submetidos a uma segunda alilação invertendo-se a ordem dos alilantes e obteve-se a cicloeptenona **83**. Na primeira reação a cicloeptenona **79** foi alilada com o 3-cloro-2-metil-propeno, utilizando *t*-butóxido de potássio como base, iodeto de sódio para troca do halogênio *in situ* e aumento da reatividade da reação (**Esquema 72**).



Esquema 72 – Síntese da cicloeptenona **83** a partir de **79**.

Na **Figura 52** é mostrado o espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de **83** e a partir dos hidrogênios da metila do grupo alil (em destaque na estrutura de **83**) calculou-se a proporção diastereoismérica de 1:3 obtida da reação mostrada no **Esquema 72**.

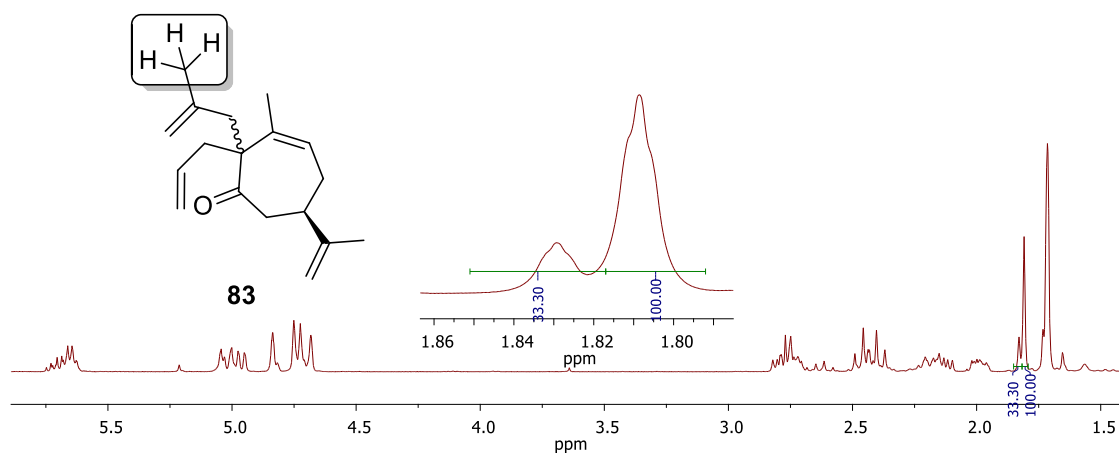
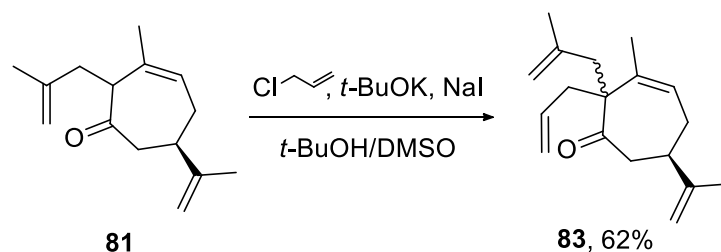


Figura 52 – Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN da mistura de isômeros de **83**.

Já no **Esquema 73** é mostrada a condição reacional para formação da cicloptenona **83**, desta vez partindo-se da cicloptenona *mono*-alilada **80**, cloreto de alíla como alquilante, NaI para troca do halogênio *in situ* e *t*-BuOK como base.



Esquema 73 – Síntese da cicloptenona **81** a partir de **80**.

De forma análoga, na **Figura 53** é mostrado o espectro de  $^1\text{H}$ -RMN da mistura de diastereoisômeros de **83** e a partir dos hidrogênios da metila do grupo alil calculou-se a proporção diastereoismérica de 3:1.

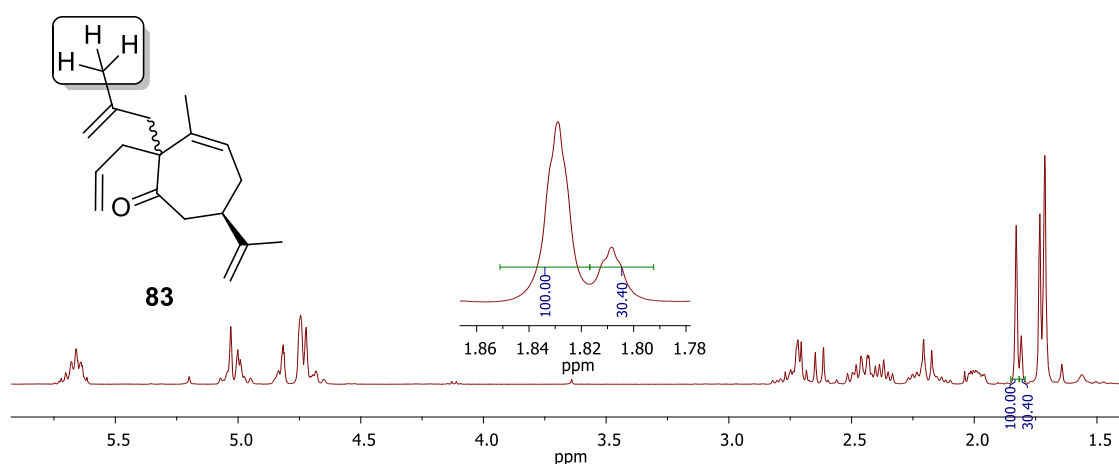


Figura 53 – Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN da mistura de isômeros de **83**.

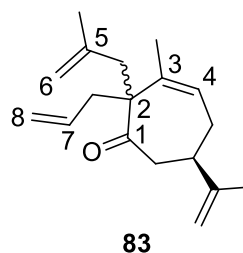
Apesar de possível o cálculo da proporção diastereoismérica da cicloptenona **83** em cada uma das reações, não foi possível isolar e nem identificar

qual isômero é o majoritário, pois a liberdade de rotação das cadeias alílicas  $\alpha$ -carbonila impossibilitou observar correlações nos experimentos de RMN de nOe-DIFF.

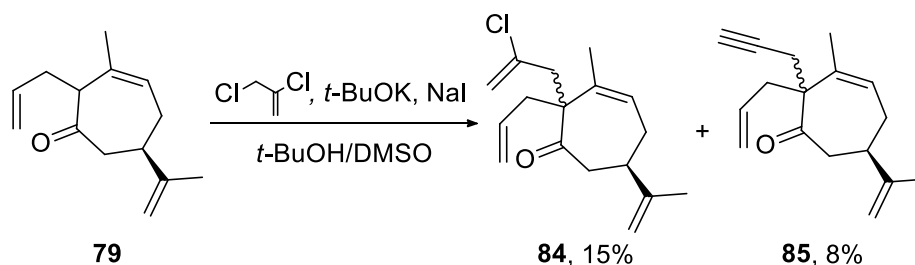
Os dados referentes ao deslocamento químico dos principais sinais obtidos do espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN e  $^1\text{H}$ -RMN são mostrados na **Tabela 54**.

**Tabela 54** – Deslocamento químico (ppm) de  $^{13}\text{C}$ -RMN e  $^1\text{H}$ -RMN da cicloeptenona **83**.

Nº do C	$\sigma$ de $^{13}\text{C}$	$\sigma$ de $^1\text{H}$ de
1	213,7	-
2	61,8	-
3	138,3	-
4	124,6	5,60-5,76
5	138,3	-
6	115,7	4,66-4,78
7	134,1	5,60-5,76
8	118,0	4,93-5,03



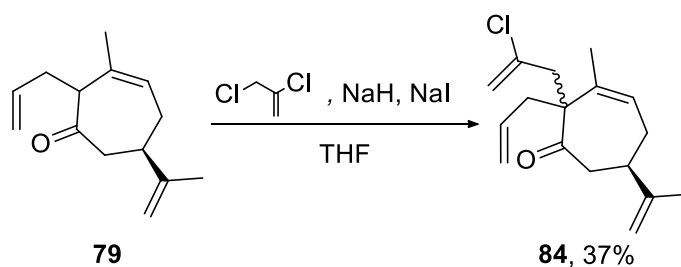
De forma análoga a formação da cicloeptenona **81**, submeteu-se a cicloeptenona mono-alilada **79** a uma segunda alquilação contendo o grupo cloro como substituinte, conforme o **Esquema 74**. Nessas condições reacionais obteve-se uma mistura reacional complexa, recuperando-se 56% do material de partida **79**, 15% da cicloeptenona clorada **84** e 8% do enino **85**, oriundo da eliminação do cloro.<sup>83</sup>



**Esquema 74** – Síntese da cicloeptenona clorada **84** e do enino **85**.

Dado o baixo rendimento do produto clorado **84** e formação do enino **85**, decidiu-se mudar o tipo de base utilizado para formação do enolato da cicloeptenona **79**. O uso do hidreto de sódio em THF levou a formação exclusiva da cicloeptenona clorada **84** em 37% de rendimento e ainda foi possível recuperar 58% do material de partida **79** (**Esquema 75**).



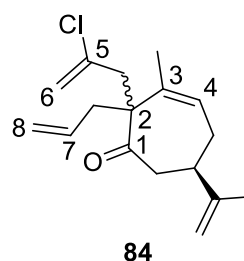


**Esquema 75** – Síntese da cicloeptenona clorada **84**

Os dados referentes ao deslocamento químico dos principais sinais obtidos do espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN e  $^1\text{H}$ -RMN são mostrados na **Tabela 55**.

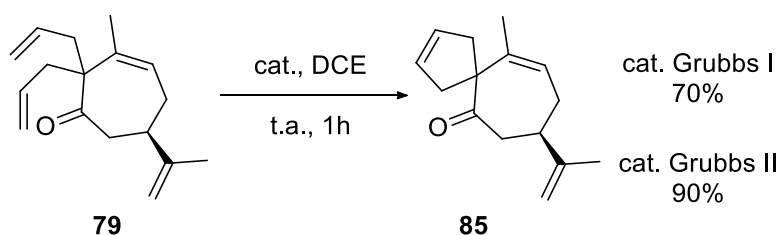
**Tabela 55** – Deslocamento químico (ppm) de  $^{13}\text{C}$ -RMN e  $^1\text{H}$ -RMN da cicloeptenona **84**.

Nº do C	$\sigma$ de $^{13}\text{C}$	$\sigma$ de $^1\text{H}$ de
1	212,5	-
2	61,4	-
3	136,6	-
4	125,2	5,48-5,69
5	138,3	-
6	125,2	4,60-4,75
7	133,7	5,48-5,69
8	117,3	4,87-5,26



### 3.2.4. Estudo de formação dos sistemas espiro[6.4]biciclo

A cicloeptenona *bis*-alilada **80** foi submetida à reação de RCM e desta obteve-se o espiro-biciclo **85** em 70% de rendimento quando empregado o catalisador de Grubbs I e 90% com catalisador de Grubbs II, como mostrado no Erro! Fonte de referência não encontrada..

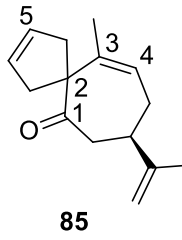


**Esquema 76** – Reação de metátese para formação do sistema biciclo de **85**.

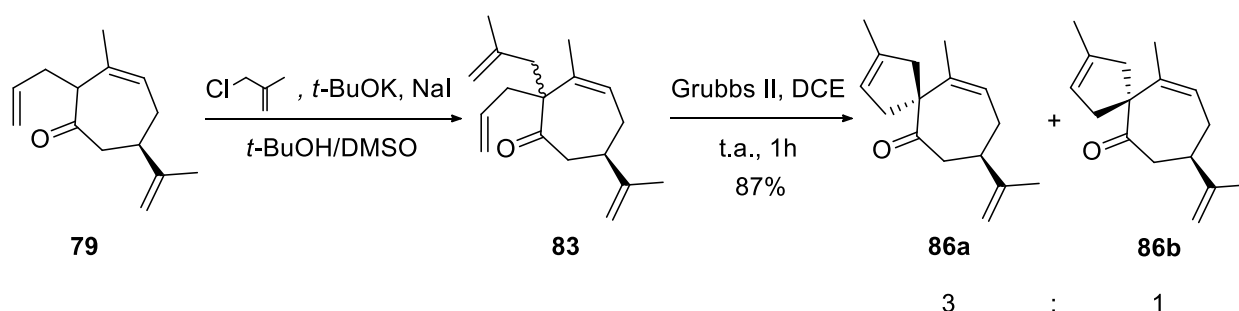
Os dados referentes ao deslocamento químico dos principais sinais obtidos do espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN e  $^1\text{H}$ -RMN são mostrados na **Tabela 56**.

**Tabela 56** – Deslocamento químico (ppm) de  $^{13}\text{C}$ -RMN e  $^1\text{H}$ -RMN da cicloptenona **85**.

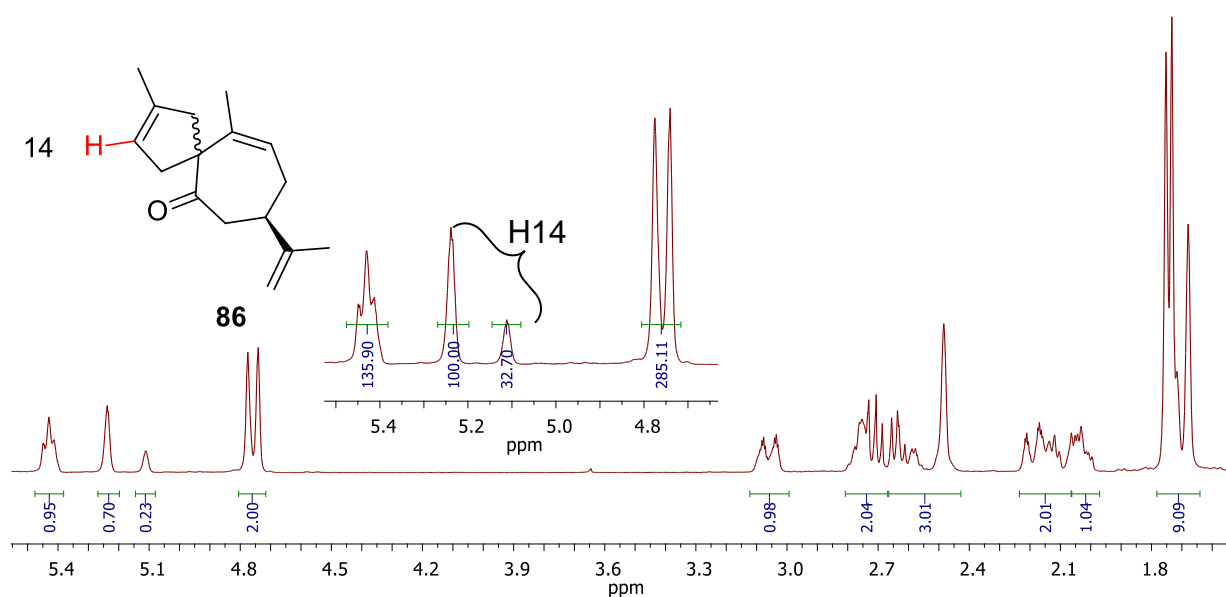
Nº do C	$\sigma$ de $^{13}\text{C}$	$\sigma$ de $^1\text{H}$ de
1	211,8	-
2	62,7	-
3	140,7	-
4	120,8	5,42-5,48
5	129,7	5,64-5,69



Da sequência reacional mostrada no **Esquema 77** obteve-se a mistura de espiro-biciclos **86a** e **86b** em 87% de rendimento e manteve-se a proporção diastereoisomérica de 3:1 como anteriormente observada para a mistura de cicloptenona *bis*-aliada **83**. Na **Figura 54** é apresentado o espectro de  $^1\text{H}$ -RMN da mistura de isômeros dos espiro-biciclos **86a** e **86b** já purificados e a expansão, em destaque, referente ao hidrogênio vinílico H14 do anel ciclopenteno.

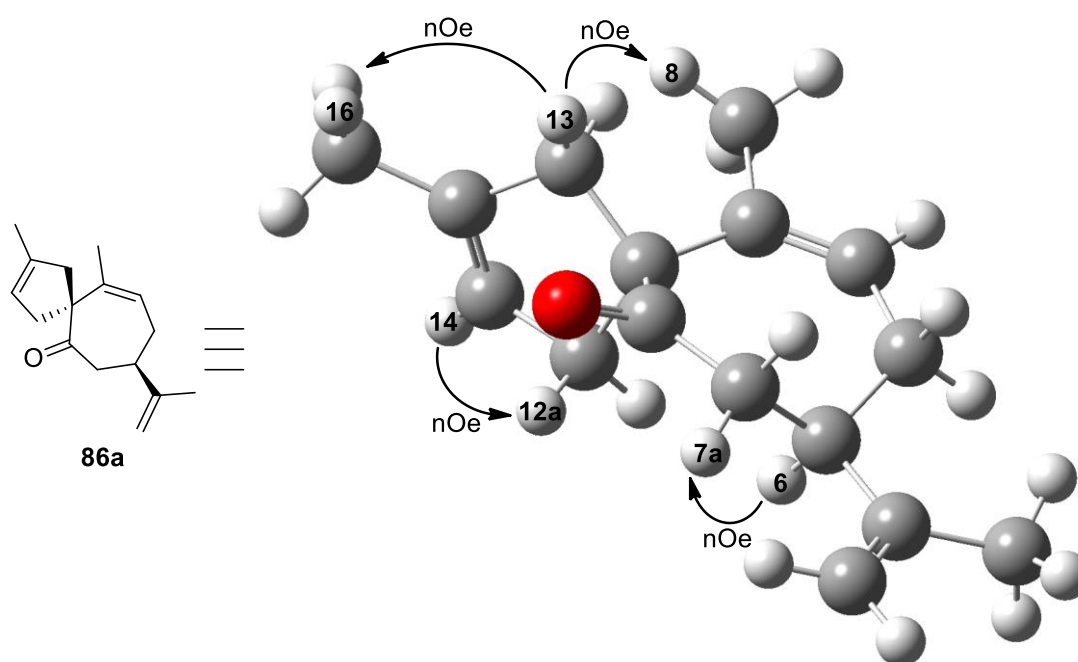


**Esquema 77** – Sequência reacional para síntese dos espiro-biciclos **86a** e **86b**.



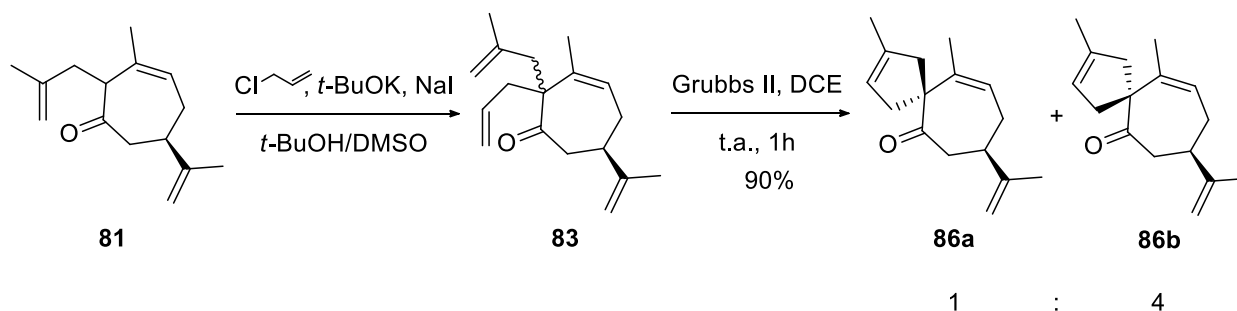
**Figura 54** – Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN da mistura de isômeros do espiro-biciclo **86**.

O estudo de nOe-DIFF desta mistura mostrou que o isômero majoritário tem a metila do ciclopenteno na mesma face do grupo isopropenil da cicloptenona, como mostrado na **Figura 55**. Chegou-se a esta conclusão ao irradiarem-se os hidrogênios metilênico H13, o hidrogênio vinílico H14 e o hidrogênio H6 e observou-se correlação com os hidrogênios metílicos H8 e H16, com os hidrogênios metilênicos H12, e hidrogênio H7a, respectivamente.

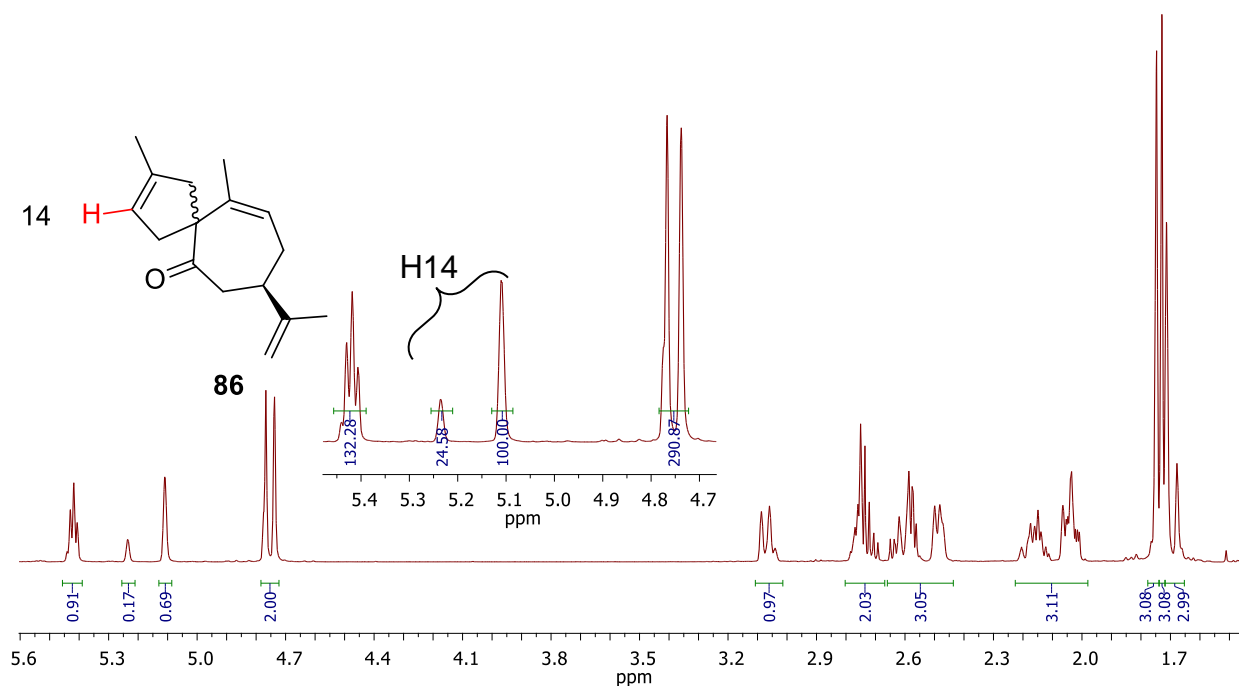


**Figura 55** – Estrutura do espiro-biciclo **86a** e os efeitos nOe observados.

Já para sequencia reacional mostrada no **Esquema 78**, os espiro-biciclos **86a** e **86b** foram obtidos em 90% de rendimento em uma proporção diastereoisomérica de 1:4, diferente daquela anteriormente obtida para a mistura de diastereoisomeros *bis*-alilada **83** de 1:3. Na **Figura 56** é apresentado o espectro de  $^1\text{H}$ -RMN da mistura de isômeros dos espiro-biciclos **86a** e **86b** já purificados e a expansão, em destaque, referente ao hidrogênio vinílico H14 do anel ciclopenteno.

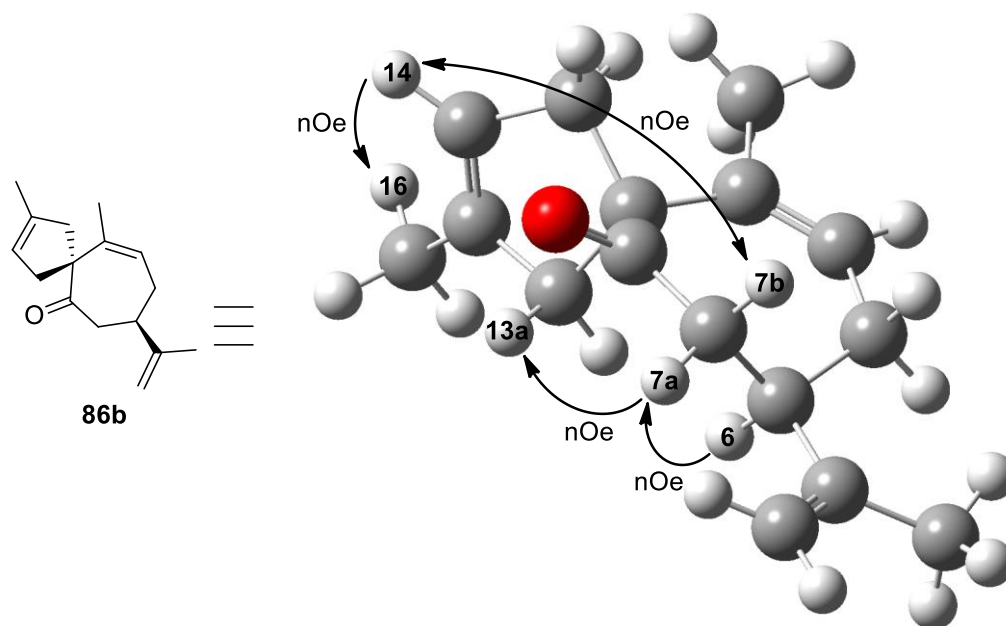


**Esquema 78** – Sequencia reacional para síntese dos espiro-biciclos **86a** e **86b**.



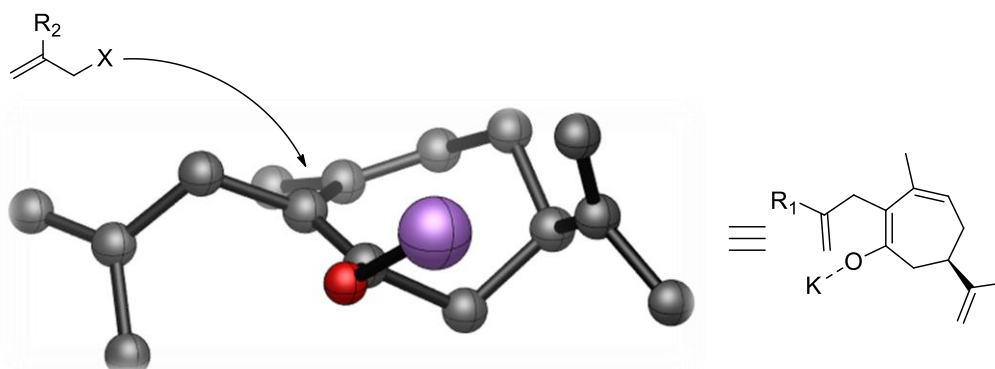
**Figura 56** – Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN da mistura de isômeros do espiro-biciclo **86**.

O experimento de nOe-DIFF da mistura reacional mostrou que o isômero majoritário tem a metila do ciclopenteno na face oposta ao grupo isopropenil da cicloptenona, como mostrado na **Figura 57**. A irradiação do hidrogênio H6 mostrou correlação com o hidrogênio H7a, que por sua vez, ao ser irradiado teve correlação com o hidrogênio H13a. Já o hidrogênio vinílico H14 ao ser irradiado mostrou correlação com os hidrogênios metílicos H16 e com o hidrogênio metilênico H7b (**Figura 57**).



**Figura 57** – Estrutura do espiro-biciclo **86b** e os efeitos nOe observados.

Comparando-se esses dois resultados conclui-se que a face superior do enolato é a preferencial para a adição do segundo alquilante, como mostrado na **Figura 58**.

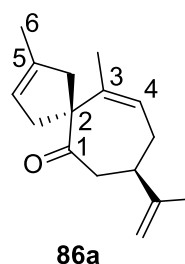


**Figura 58** – Face preferencial para adição do grupo alila.

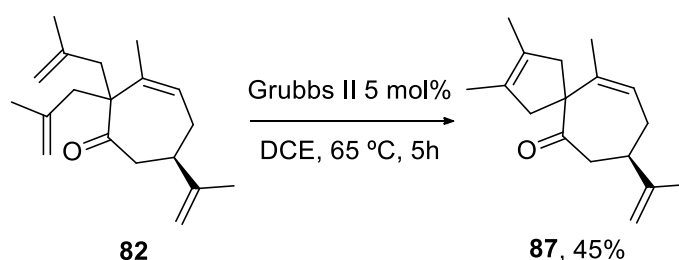
Os dados referentes ao deslocamento químico dos principais sinais obtidos do espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN e  $^1\text{H}$ -RMN são mostrados na **Tabela 57**.

**Tabela 57** – Deslocamento químico (ppm) de  $^{13}\text{C}$ -RMN e  $^1\text{H}$ -RMN da cicloeptenona **86a**.

Nº do C	$\sigma$ de $^{13}\text{C}$	$\sigma$ de $^1\text{H}$ de
1	212,1	-
2	63,6	-
3	141,0	-
4	120,6	5.38-5.48
5	136,8	-
6	16,1	1.65-1.70



Já o espiro-biciclo **87** substituído por metilas foi obtido empregando-se o catalisador de Grubbs II a 65 °C em DCE a partir da cicloeptenona *bis*-alilada **82**. Analogamente ao resultado obtido no capítulo 3.2.2, esta mesma reação na temperatura ambiente não forneceu o espiro **87**, sendo recuperado apenas o material de partida **82**.

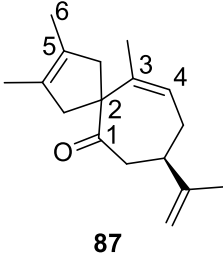


**Esquema 79** – Formação do espiro tetra-substituído **87**.

Os dados referentes ao deslocamento químico dos principais sinais obtidos do espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN e  $^1\text{H}$ -RMN são mostrados na **Tabela 58**.

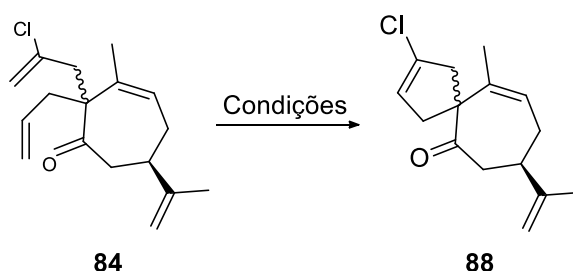
**Tabela 58** – Deslocamento químico (ppm) de  $^{13}\text{C}$ -RMN e  $^1\text{H}$ -RMN da cicloeptenona **87**.

Nº do C	$\sigma$ de $^{13}\text{C}$	$\sigma$ de $^1\text{H}$ de
1	212,5	-
2	61,1	-
3	141,3	-
4	120,3	5,38-5,44
5	129,9	-
6	13,4	1,58-1,60



Submeteu-se, então, a cicloeptenona clorada **84** a reação de RCM nas condições reacionais mostradas na **Tabela 59**. Entretanto, nenhuma das tentativas mostrou-se promissora e o produto da reação de RCM **88** não foi obtido.

**Tabela 59** – Condições testas para formação do cloro-espiro-biciclo **88**.

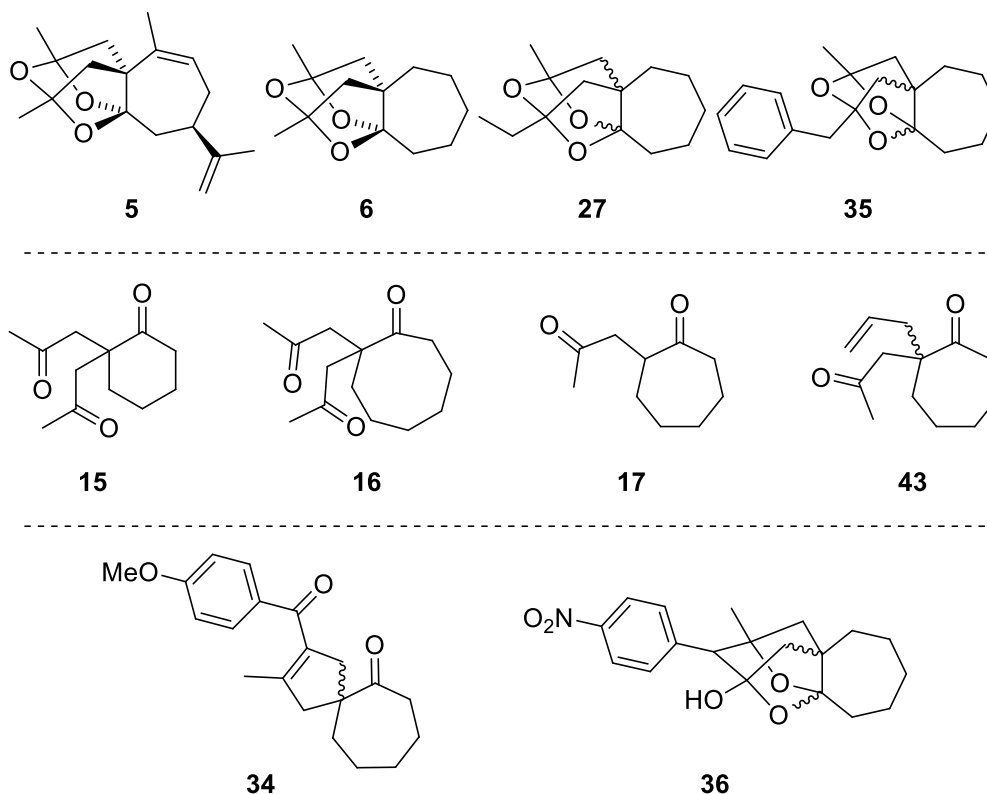


Entrada	Solvente	Cat.	Quantidade (mol%)	Tempo (h)	Temp. (°C)	Rend.
1	DCE	Grubbs I	5	6	t.a.	-
2	Tolueno	Hoveyda-Grubbs II	5	6	t.a.	-
3	Tolueno	Steward-Grubbs	10	14	60	-
4	DCE	Steward-Grubbs	10	14	60	-
5	Benzeno	Steward-Grubbs	5+5	60	65	-

## 4. Conclusões

### 4.1. Estudo de formação dos *tris*-acetais internos.

Neste trabalho foram obtidos 4 *tris*-acetais interno (**5**, **6**, **27** e **35**), onde 2 deles são inéditos (**27** e **35**), as cetonas (**15**, **16**, **17** e **43**), além dos inesperados espiro-di-cetona **34** e hemiacetal **36**, a partir das reações de catálise das cetonas propargiladas com complexos de ouro/prata.

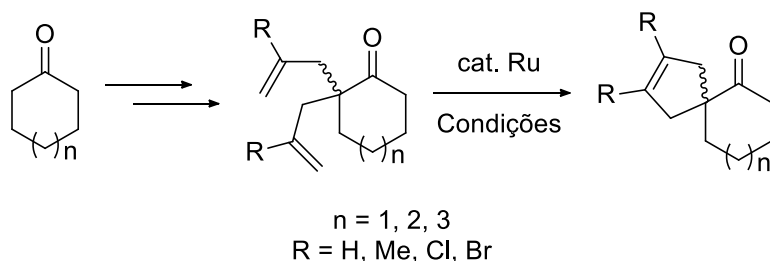


**Figura 59** – Produtos obtidos da reação de catálise com complexos de ouro.

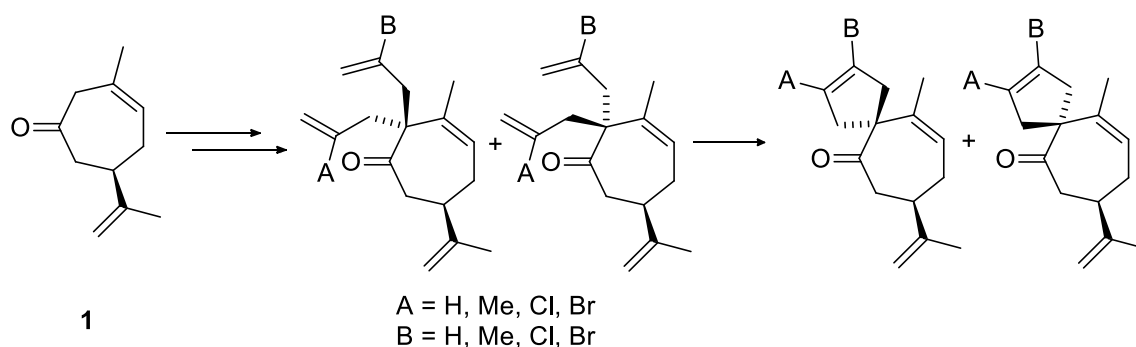
Comprovou-se que a formação dos *tris*-acetais interno acontece exclusivamente quando há duas cadeias 2,2- $\alpha$ -carbonila em cetonas cíclicas de 7 membros. A partir dos resultados experimentais e teóricos foi proposto um mecanismo para a formação dos *tris*-acetais passando por um intermediário di-cetônico.

## 4.2. Estudo de formação dos espiro-carbocíclicos.

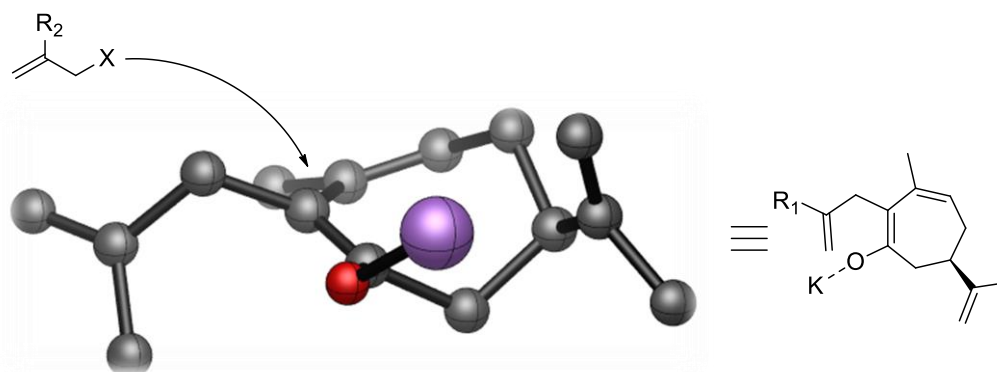
Inicialmente, foram sintetizados 11 cicloalcanonas 2,2-*bis*-aliladas e foram submetidas à reação de RCM em diversas condições reacionais. Foram obtidos 9 espiros-carbocíclicos substituídos por hidrogênio e metila, entretanto, os halogêneos não reagiram.



A partir da cicloeptenona **1** promoveu-se a *bis*-alilação invertendo-se a ordem de adição das cadeias olefínicas e assim, obteve-se uma mistura diastereoisomérica de 1:3.



O estudo de nOe-DIFF dos espiro[6.4]carbocíclicos mostrou que a face superior da cicloeptenona **1** é a preferencial para adição da segunda cadeia olefínica.





## 5. Parte Experimental

### 5.1. Geral

Todas as reações sensíveis à umidade foram feitas usando vidraria seca em estufa (130 °C) e depois flambada por chama. As reações foram feitas em balões de fundo redondo sob agitação magnética e atmosfera de argônio, a não ser que o oposto seja dito. Os combinados orgânicos obtidos após os processos de extração foram concentrados em um evaporador rotativo Büchi Labortechnik AG modelo R-215 a 200–100 mbar e 35–40 °C. Solventes e reagentes: DMSO, *t*-BuOH e DCE foram tratados com CaH<sub>2</sub>, destilados e estocados em peneira molecular 3Å sob atmosfera de argônio. Hexanos, EtOAc e DCM foram destilados antes do uso. Todos os reagentes foram adquiridos da Sigma-Aldrich, exceto ciclohexanona (Synth) e cicloctanona (Acros). Nal foram tratados sob vácuo utilizando a pistola de secagem (*Abderhalden's drying pistol*) e P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> como agente secante. *t*-BuOK foi sublimado utilizando o *kugelrohr* a 150 °C e 12,0 mmHg. Os outros reagentes foram adquiridos de fontes comerciais e usados sem nenhum tratamento adicional. A (*R*)-(-)-carvona usada nos experimentos possui pureza enantiomérica 99,5% (CG com coluna quiral), rotação específica  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -60,8$  (*neat*); lit.<sup>84</sup>  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -61,0$  (*neat*) e foi gentilmente doada pela Firmenich S.A. São Paulo.

**Espectroscopia de ressonância magnética nuclear:** Espectros de RMN de <sup>1</sup>H e de <sup>13</sup>C foram obtidos nos espectrômetros Bruker Avance DPX-400 (400MHz) ou Bruker DRX-600 (600 MHz) a temperatura ambiente em CDCl<sub>3</sub> (99,8% atom-D) com o sinal residual do solvente servindo como padrão interno (espectros de <sup>1</sup>H em  $\delta$  7,26 ppm e espectros de <sup>13</sup>C em 77,16 ppm). Os deslocamentos químicos são reportados em partes por milhão (ppm). As multiplicidades dos sinais reportadas como: s – simpleto; sl – simpleto largo; d – duplete; t – tripleto; q – quarteto; m – multiplete. As constantes de acoplamento (J) são dadas em Hertz (Hz). O centro de cada sinal é reportado com exceção dos multipletos onde são dados os seus valores iniciais e finais. Os espectros foram atribuídos com ajuda de correlações <sup>1</sup>H-COSY, <sup>13</sup>C DEPT-135, HSQC, HMBC e nOe-diff quando apropriado.

**Espectrometria de massas de alta resolução (HRMS):** As medidas foram feitas em um espectrômetro LTQ Orbitrap Velos com modo de ionização de elétron spray. As medidas são reportadas com 4 casas decimais e dentro da variação de  $\pm 5$

ppm em relação ao valor calculado. Os valores foram calculados com base nos isótopos mais abundantes.

**Cromatografia gasosa (CG):** As análises foram feitas usando um cromatógrafo Shimadzu Corp. modelo GC-17A equipado com uma coluna capilar DB-5 30,0 m × 250 μm × 0,25 μm, no modo split (26:1) usando nitrogênio como gás de arraste em um fluxo de 49 mL.min<sup>-1</sup> (100 kPa). A temperatura da porta de injeção foi mantida a 250 °C, a temperatura do forno variada (8 °C.min<sup>-1</sup>) de 70 °C até 250 °C onde foi mantida por 10 min. O detector FID foi mantido a 280 °C.

**Cromatografia gasosa acoplada ao espectrômetro de massas (CGMS):** As análises foram feitas usando um cromatógrafo Shimadzu Corp. modelo GC-17A acoplado a um GCMS-QP5000, equipado com uma coluna capilar DB-5 30,0 m × 250 μm × 0,25 μm, no modo split (26:1) usando hélio como gás de arraste em um fluxo de 49 mL.min<sup>-1</sup> (100 kPa). As temperaturas do CG foram as mesmas descritas acima.

**Cromatografia gasosa (coluna quiral):** As análises foram feitas usando um cromatógrafo Shimadzu Corp. modelo GC-17A, equipado com uma coluna capilar γ-cyclodextrin 30,0 m × 320 μm, no modo split (26:1) usando nitrogênio como gás de arraste em um fluxo de 49 mL.min<sup>-1</sup> (100 kPa). A temperatura da porta de injeção foi mantida a 250 °C, a temperatura do forno variada (0,5 °C.min<sup>-1</sup>) de 60 °C até 180 °C onde foi mantida por 10 min. O detector FID foi mantido a 280 °C.

**Espectroscopia de absorção no infravermelho (IR):** Foi utilizado um espectrômetro Perkin-Elmer modelo Spectrum One FTIR ATR. As amostras foram depositadas (*neat*) sobre o ATR. Somente os sinais correlacionados com grupos funcionais são reportados.

**Rotação ótica:** As medidas de rotação ótica foram feitas em um polarímetro digital Perkin-Elmer modelo 241 usando como fonte de luz uma lâmpada Na/halógena (589 nm), caminho ótico de 100 mm. Os valores de  $[\alpha]_D$  são dados em deg.cm<sup>2</sup>.g<sup>-1</sup> com concentrações (c) em g.100 mL<sup>-1</sup> e temperatura (T).

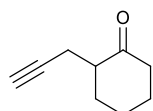
**Cromatografia em coluna:** Quando necessário os produtos reacionais foram purificados por cromatografia em coluna usando sílica gel (60 Å, 230–400 mesh, 40–63 μm). As cromatografias em camada delgada (CCD) foram feitas utilizando placas prontas de sílica gel 60 PF254 sobre alumínio (Merck no.1055540001).

**Cromatografia radial:** Feita em um aparelho cromatotron Harrison Research modelo 8924 em placas de 1,0; 2,0 ou 4,0 mm de sílica gel 60, PF254 com CaSO<sub>3</sub> (Sigma-Aldrich no. 346446).

## 5.2. Procedimento geral para síntese das 2-prop-2-ynil-cicloalcanonas **13**, **9** e **13**.

A um balão previamente flambado sob atmosfera de argônio, foi adicionado THF (10 mL) e diisopropilamina (4,30 mL, 30,5 mmol) a 0°C. Então adicionou-se *n*-BuLi (10,8 mL solução 2,5M em hexanos, 27,2 mmol) e agitou-se por 30 min. Reduziu-se a temperatura para -78°C e foi adicionado a cicloalcanona [ciclohexanona (2.39 g, 24.4 mmol), cicloheptanona (2.7 g, 24.4 mmol), ciclooctanona (3.08 g, 24.4 mmol)], gota-a-gota, e aguardou-se por 1 hora a essa temperatura. Adicionou-se brometo de propargila 80% em tolueno (4,2 mL, 44,7 mmol) e deixou-se aquecer até temperatura ambiente. A reação foi mantida sob agitação por mais 12 horas.

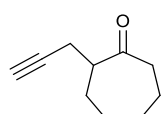
Após este período, adicionou-se de solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl (30 mL) e extraiu-se com acetato de etila (4x20 mL) e água destilada (1x20 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e concentrada em evaporador rotatório. O produto bruto foi purificado em coluna de sílica flash e eluído com uma mistura de hexano e acetato de etila na proporção de 9,5 para 0,5.



Dados de **13**<sup>85</sup>:

Rendimento: 70%

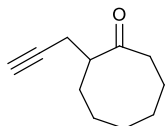
**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 1.36–1.48 (m, 1H), 1.59–1.74 (m, 2H), 1.89–1.95 (m, 1H), 1.97 (t, *J* = 2.69 Hz, 1H), 2.06–2.14 (m, 1H), 2.15–2.24 (m, 1H), 2.27–2.37 (m, 1H), 2.37–2.47 (m, 2H), 2.47–2.55 (m, 1H), 2.58–2.66 (m, 1H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  (ppm): 211.8 (C=O), 82.8 (C), 69.5 (CH), 49.5 (CH), 41.8 (CH<sub>2</sub>), 33.1 (CH<sub>2</sub>), 27.6 (CH<sub>2</sub>), 24.9 (CH<sub>2</sub>), 18.6 (CH<sub>2</sub>); **IR** (filme, cm<sup>-1</sup>): 3291, 2118, 1713, 1424; **LRMS**: *m/z* (%) 107 (100), 108 (42), 135 (37), 136 (9), 109 (3).



Dados de **9**<sup>85</sup>:

Rendimento: 90%

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ (ppm): 1.27–1.40 (m, 1H), 1.42–1.59 (m, 2H), 1.60–1.72 (m, 1H), 1.79–1.94 (m, 3H), 1.95 (t, *J* = 2.69 Hz, 1H), 1.98–2.06 (m, 1H), 2.22–2.30 (m, 1H), 2.42–2.61 (m, 3H), 2.70–2.79 (m, 1H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ (ppm): 214.9 (C=O), 82.9 (C), 69.3 (CH), 50.7 (CH), 43.3 (CH<sub>2</sub>), 30.1 (CH<sub>2</sub>), 29.1 (CH<sub>2</sub>), 28.6 (CH<sub>2</sub>), 23.5 (CH<sub>2</sub>), 20.5 (CH<sub>2</sub>); **IR** (filme, cm<sup>-1</sup>): 2929, 2358, 1702, 1444; **LRMS**: *m/z* (%) 107 (100), 108 (19), 121 (13), 135 (12), 150 (7), 122 (6).



Dados de **10**:

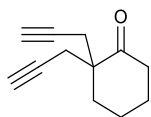
Rendimento: 85%

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ (ppm): 1.04–1.16 (m, 1H), 1.35–1.48 (m, 1H), 1.49–1.86 (m, 6H), 1.95 (t, *J* = 2.69 Hz, 1H), 2.00–2.10 (m, 2H), 2.18–2.27 (m, 1H), 2.32–2.41 (m, 1H), 2.46–2.56 (m, 2H), 2.63–2.71 (m, 1H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ (ppm): 218.0 (C=O), 82.6 (C), 69.4 (CH), 48.9 (CH), 43.0 (CH<sub>2</sub>), 32.2 (CH<sub>2</sub>), 27.7 (CH<sub>2</sub>), 24.9 (CH<sub>2</sub>), 24.8 (CH<sub>2</sub>), 24.7 (CH<sub>2</sub>), 20.7 (CH<sub>2</sub>); **IR** (filme, cm<sup>-1</sup>): 3291, 2118, 1703, 1447; **LRMS**: *m/z* (%) 107 (100), 121 (45), 108 (35), 149 (9), 163 (33); **HRMS** (ESI<sup>+</sup>): *m/z* calc. para C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>NaO [M+Na]<sup>+</sup> 187.1099, encontrado 187.1093 (Δ = 3.2 ppm).

### 5.3. Procedimento geral para a *bis*-propargilação.

A um balão previamente flambado e sob atmosfera de argônio, adicionou-se brometo de lítio (0,8 g, 9,1 mmol), *t*-BuOK (0,7 g, 6,3 mmol), *t*-BuOH seco (8 mL) e DMSO seco (10 mL). Adicionou-se então uma solução da cicloalcanona *mono*-propargilada [**13** (0,82 g, 6,0 mmol), **9** (0,90 g, 6,0 mmol), **10** (0,99 g, 6,0 mmol), **22** (0,98, 6,0 mmol), **28** (1,53 g, 6,0 mmol), **29** (1,36 g, 6,0 mmol)] em 2 mL de *t*-BuOH, gota-a-gota, e aguardou-se 20 minutos. Adicionou-se brometo de propargila 80% em tolueno (0,75 mL, 6,70 mmol) e deixou-se sob agitação por 8 horas.

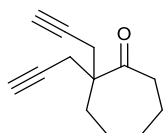
Após este período, adicionou-se solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl (30 mL) e extraiu-se com AcOEt (4x20 mL) e água destilada (1x20 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e concentrada em evaporador rotatório. O produto bruto foi purificado em coluna de sílica flash e eluído com uma mistura de hexano e acetato de etila na proporção de 9,5 para 0,5.



Dados de **14**:

Rendimento: 44%

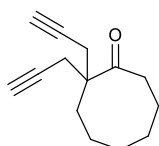
**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ (ppm): 1.49–1.56 (m, 2H), 1.60–1.69 (m, 4H), 1.92–1.97 (m, 2H), 2.02 (t, *J* = 2.71 Hz, 2H), 2.51 (dd, <sup>1</sup>*J* = 17.0, <sup>2</sup>*J* = 2.7 Hz, 2H), 2.71 (dd, <sup>1</sup>*J* = 17.0, <sup>2</sup>*J* = 2.7 Hz, 2H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ (ppm): 212.2 (C=O), 80.0 (2xC), 71.5 (2xCH), 52.8 (C), 38.7 (CH<sub>2</sub>), 35.7 (CH<sub>2</sub>), 27.1 (CH<sub>2</sub>), 24.4 (2xCH<sub>2</sub>) e 20.7 (CH<sub>2</sub>); **IR** (filme, cm<sup>-1</sup>): 3294, 2118, 1711, 1425; **LRMS**: *m/z* 173 (100), 159 (28), 174 (18), 155 (13), 157 (3); **HRMS** (ESI<sup>+</sup>): *m/z* calc. para C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>NaO [M+Na]<sup>+</sup> 197.0937, encontrado 197.0936 (Δ = 0.7 ppm).



Dados de **11**:

Rendimento: 43%

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ (ppm): 1.48–1.52 (m, 2H), 1.59–1.70 (m, 4H), 1.92–1.98 (m, 2H), 2.04 (t, *J* = 2.7 Hz, 2H), 2.42 (dd, <sup>1</sup>*J* = 17.4 Hz, <sup>2</sup>*J* = 2.6 Hz, 2H), 2.60–2.71 (m, 4H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ (ppm): 214.9 (C=O), 80.4 (2xC), 71.5 (2xCH), 52.7 (C), 41.4 (CH<sub>2</sub>), 32.4 (CH<sub>2</sub>), 30.2 (CH<sub>2</sub>), 26.2 (CH<sub>2</sub>) 25.3 (2xCH<sub>2</sub>), 24.1 CH<sub>2</sub>). **IR** (filme, cm<sup>-1</sup>): 3293, 2118, 1699, 1428; **LRMS**: *m/z* 149 (100), 131 (23), 145 (19), 150 (11), 132 (8), 133 (4), 188 (3); **HRMS** (ESI<sup>+</sup>): *m/z* calc. para C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>NaO [M+Na]<sup>+</sup> 211.1093, encontrado 211.1089 (Δ = 1.9 ppm).

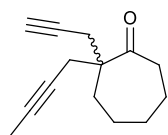


Dados de **12**:

Rendimento: 40%

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ (ppm): 1.23–1.33 (m, 2H), 1.50–1.58 (m, 4H), 1.77–1.86 (m, 2H), 2.03 (t, *J* = 2.7 Hz, 2H), 2.04–2.10 (m, 2H), 2.45 (dd, <sup>1</sup>*J* = 16.9 Hz, <sup>2</sup>*J* = 2.7 Hz, 2H), 2.51–2.57 (m, 2H), 2.67 (dd, <sup>1</sup>*J* = 16.9 Hz, <sup>2</sup>*J* = 2.7 Hz, 2H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ (ppm): 216.4 (C=O), 80.1 (2xC), 71.5 (2xCH), 52.5 (C), 37.3 (CH<sub>2</sub>), 30.4 (2xCH<sub>2</sub>), 25.9 (CH<sub>2</sub>), 24.5 (CH<sub>2</sub>), 24.4 (CH<sub>2</sub>), 23.5 (2xCH<sub>2</sub>); **IR** (filme, cm<sup>-1</sup>): 3293, 2118,

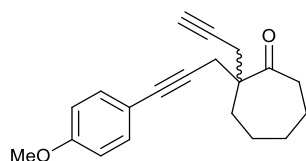
1703, 1424; **LRMS**:  $m/z$  (%) 163 (100), 159 (16), 164 (12), 155 (4) 173 (3); **HRMS** (ESI+):  $m/z$  calc. para  $C_{14}H_{18}NaO$   $[M+Na]^+$  225.1250, encontrado 225.1254 ( $\Delta = 1.8$  ppm).



Data for **22**:

Rendimiento: 41%

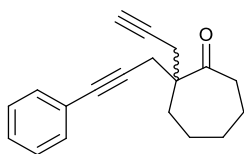
**$^1H$  NMR** ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 1.38–1.61 (m, 6H), 1.68–1.74 (m, 3H), 1.79–1.92 (m, 2H), 1.95 (t,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 2.26–2.35 (m, 2H), 2.46–2.63 (m, 4H);  **$^{13}C$  NMR** ( $CDCl_3$ , 100 MHz)  $\delta$  (ppm): 214.6 (C=O), 81.0 (C), 78.9 (C), 74.8 (C), 71.2 (CH), 53.2 (C), 41.7 (CH<sub>2</sub>), 32.8 (CH<sub>2</sub>), 30.6 (CH<sub>2</sub>), 26.5 (CH<sub>2</sub>), 26.3 (CH<sub>2</sub>), 25.5 (CH<sub>2</sub>), 24.5 (CH<sub>2</sub>), 3.7 (CH<sub>3</sub>); **IR** (filme,  $cm^{-1}$ ): 3290, 2930, 1703, 1455, 1151; **LRMS**:  $m/z$  (%) 163 (100), 91 (45), 137 (46), 91 (2), 123 (15), 194 (11), 231 (1); **HRMS** (ESI+):  $m/z$  calc. para  $C_{14}H_{18}NaO$   $[M+Na]^+$  225.1249, encontrado 225.1254 ( $\Delta = 2.2$  ppm).



Dados de **31**:

Rendimiento: 70%

**$^1H$  NMR** ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 1.47–1.73 (m, 6H), 1.96–2.03 (m, 2H), 2.03–2.06 (m, 1H), 2.46 (dd,  $J = 17.1, 2.7$  Hz, 1H), 2.56–2.76 (m, 4H), 2.84 (d,  $J = 17.1$  Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 6.75–6.86 (m, 2H), 7.28–7.37 (m, 2H);  **$^{13}C$  NMR** ( $CDCl_3$ , 100 MHz)  $\delta$  (ppm): 214.4 (C=O), 159.3 (C), 133.0 (2xCH), 115.6 (C), 113.8 (2xCH), 84.2 (C), 83.4 (C), 80.7 (C), 71.4 (CH), 55.3 (OCH<sub>3</sub>), 53.2 (C), 41.8 (CH<sub>2</sub>), 32.6 (CH<sub>2</sub>), 30.5 (CH<sub>2</sub>), 26.8 (CH<sub>2</sub>), 26.4 (CH<sub>2</sub>), 25.7 (CH<sub>2</sub>), 24.4 (CH<sub>2</sub>); **IR** (filme,  $cm^{-1}$ ): 2928, 2360, 1699, 1509, 1246, 832; **LRMS**:  $m/z$  (%) 255 (100), 145 (65), 256 (18), 135 (15), 294 (11); **HRMS** (ESI+):  $m/z$  calc. para  $C_{20}H_{22}NaO_2$   $[M+Na]^+$  317.1512, encontrado 317.1515 ( $\Delta = 0.9$  ppm).



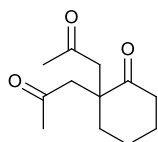
Dados de **32**:

Rendimiento: 64%

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ (ppm): 1.48–1.76 (m, 6H), 1.95–2.10 (m, 3H), 2.41–2.53 (m, 1H), 2.58–2.77 (m, 4H), 2.81–2.92 (m, 1H), 7.21–7.46 (m, 5H).; **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ (ppm): 214.4 (C=O), 131.7 (2xCH), 128.4 (2xCH), 128.0 (CH), 123.5 (C), 86.0 (C), 83.7 (C), 80.7 (C), 71.5 (CH), 53.3 (C), 41.9 (CH<sub>2</sub>), 32.8 (CH<sub>2</sub>), 30.6 (CH<sub>2</sub>), 26.9 (CH<sub>2</sub>), 26.5 (CH<sub>2</sub>), 25.9 (CH<sub>2</sub>), 24.5 (CH<sub>2</sub>); **IR** (filme, cm<sup>-1</sup>): 2931, 1703, 758, 692; **LRMS**: *m/z* (%) 263 (100), 224 (78), 207 (29), 205 (28), 231 (18), 221 (11), 202 (5); **HRMS** (ESI+): *m/z* calc. para C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>NaO [M+Na]<sup>+</sup> 287.1406, encontrado 287.1404 (Δ = 0.7 ppm).

#### 5.4. Procedimento geral para catálise com complexos de ouro.

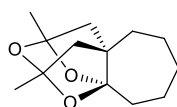
A um balão de fundo redondo adicionou-se sequencialmente H<sub>2</sub>AuCl<sub>4</sub>.3H<sub>2</sub>O (20 mg, 0,05 mmol, 0,05 equiv.), água destilada (0,072 mL, 4,0 mmol, 4,0 equiv.) e DCE (dicloroetano) (15 mL). Após a solubilização do sólido, uma solução da cetona [**14** (0,17 g, 1,0 mmol), **11** (0,19 g, 1,0 mmol), **12** (0,20 g, 1,0 mmol), **7** (0,24 g, 1 mmol), **9** (0,15 g, 1 mmol), **42** (0,19 g, 1 mmol), **23** (0,20 g, 1 mmol), **31** (0,29 g, 1 mmol), **32** (0,26 g, 1 mmol), **33** (0,31 g, 1 mmol)] em DCE (5 mL) foi adicionada. Após 2 h, DCE foi evaporado e o meio reacional foi filtrado através de um pad de sílica flash e eluído com uma mistura de solventes de hexane:AcOEt (80:20) (100 mL). O solvente foi removido em evaporador rotatório e o produto foi purificado por cromatografia radial (hexano:AcOEt. 95:5).



Dados de **15**:

Rendimento: 65%

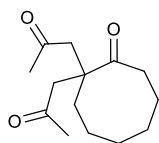
**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ (ppm): 1.66–1.77 (m, 2H), 1.85–1.95 (m, 4H), 2.15 (s, 6H), 2.38–2.46 (m, 2H), 2.89 (s, 4H). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ (ppm): 213.6 (C=O), 208.3 (2xC=O), 49.9 (C), 47.0 (2xCH<sub>2</sub>), 38.5 (CH<sub>2</sub>), 36.1 (CH<sub>2</sub>), 31.2 (2xCH<sub>2</sub>), 26.8 (CH<sub>2</sub>), 20.7 (CH<sub>2</sub>); **IR** (filme, cm<sup>-1</sup>): 2942, 1703, 1696, 1419, 1362; **LRMS**: *m/z* (%) 153 (100), 167 (27), 192 (16), 150 (12), 154 (11), 209 (1); **HRMS** (ESI+): *m/z* calc. para C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 233.1154, encontrado 233.1148 (Δ = 2.6 ppm).



Dados de **6**:

Rendimento: 75%

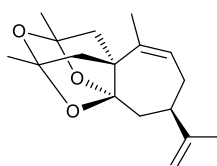
**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ (ppm): 1.47–1.61 (s, 6H), 1.51–1.61 (sl, 6H), 1.73–1.85 (m, 4H), 1.90–1.99 (m, 4H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ (ppm): 116.2 (O-C-O), 107.0 (2xO-C-O), 52.4 (C), 50.8 (2xCH<sub>2</sub>), 33.9 (CH<sub>2</sub>), 39.8 (CH<sub>2</sub>), 31.4 (CH<sub>3</sub>), 23.7 (CH<sub>2</sub>), 22.3 (CH<sub>2</sub>), 22,1 (2xCH<sub>3</sub>); **IR** (filme, cm<sup>-1</sup>): 2938, 1275, 1224, 1173; **LRMS**: *m/z* (%) 163 (100), 164 (27), 206 (22), 181 (16), 207 (16), 150 (12); **HRMS** (ESI+): *m/z* calc. para C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 247.1310, encontrado 247.1304 (Δ = 2.4 ppm).



Dados de **16**:

Rendimento: 34%

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ (ppm): 1.26–1.34 (m, 2H), 1.44–1.55 (m, 4H), 1.79–1.85 (m, 2H), 2.05–2.11 (m, 2H), 2.17 (s, 6H), 2.42–2.49 (m, 2H), 2.81 (d, *J* = 17,1 Hz, 2H), 3.00 (d, *J* = 17,1 Hz, 2H). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ (ppm): 217.7 (C=O), 208.7 (2xC=O), 52.1 (C), 44.5 (2xCH<sub>2</sub>), 36.0 (CH<sub>2</sub>), 32.5 (CH<sub>2</sub>), 31.4 (2xCH<sub>3</sub>), 29.4 (CH<sub>2</sub>), 25.6 (CH<sub>2</sub>), 24.2 (CH<sub>2</sub>), 23.8 (CH<sub>2</sub>). **IR** (filme, cm<sup>-1</sup>): 2926, 2859, 1715, 1697, 1447, 1362. **LRMS**: *m/z* (%) 162 (100), 220 (70), 238 (50), 177 (36), 180 (28), 153 (18), 221 (11), 239 (7); **HRMS** (ESI+): *m/z* calc. para C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 261.1467, encontrado 261.1461 (Δ = 2.3 ppm).



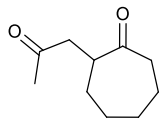
Dados de **5**:

Rendimento: 81%

**[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>** –77.2 (*c* 1.39 em CHCl<sub>3</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ (ppm): 1.48 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.72 (s, 3H), 1.76 (s, 3H), 1.84–1.92 (m, 1H), 1.98–2.06 (m, 2H), 2.06–2.11 (m, 2H), 2.12–2.24 (m, 2H), 2.33–2.44 (m, 1H), 2.48–2.58 (m, 1H), 4.67–4.75 (m, 2H), 5.48–5.58 (m, 1H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ (ppm): 149.3 (C), 136.8 (C), 122.7 (CH), 113.0 (C), 109.3 (CH<sub>2</sub>), 106.3 (C), 105.6 (C), 56.5 (C), 50.3 (CH<sub>2</sub>), 49.4 (CH<sub>2</sub>), 37.8 (CH), 35.2 (CH<sub>2</sub>), 29.3 (CH<sub>2</sub>), 22.5 (CH<sub>3</sub>), 22.2 (CH<sub>3</sub>), 22.2 (CH<sub>3</sub>), 21.0 (CH<sub>3</sub>); **IR** (neat, cm<sup>-1</sup>): 1739, 1646, 831; **LRMS**: *m/z* (%) 152 (100), 258 (73), 215 (66), 173 (62),



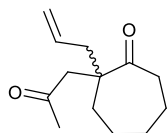
159 (30), 216 (15), 259 (8), 276 (5); **HRMS** (ESI+):  $m/z$  calc. para  $C_{17}H_{24}O_3$   $[M+H]^+$  277.1804, encontrado 277.1813 ( $\Delta = 3.2$  ppm).



Dados de **17**<sup>86</sup>:

Rendimento: 74%

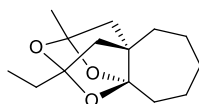
**<sup>1</sup>H NMR** ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 1.23–1.36 (m, 2H), 1.49–1.60 (m, 1H), 1.63–1.71 (m, 1H), 1.75–1.95 (m, 4H), 2.15 (s, 3H), 2.30–2.48 (m, 2H), 2.61–2.71 (m, 1H), 2.99–3.10 (m, 1H), 3.10–3.20 (m, 1H); **<sup>13</sup>C NMR** ( $CDCl_3$ , 100 MHz)  $\delta$  (ppm): 214.9 (C=O), 207.7 (C=O), 46.7 (CH), 46.2 (CH<sub>2</sub>), 43.5 (CH<sub>2</sub>), 31.4 (CH<sub>2</sub>), 30. (CH<sub>3</sub>), 29.6 (CH<sub>2</sub>), 29.0 (CH<sub>2</sub>), 23.6 (CH<sub>2</sub>). **IR** (film,  $cm^{-1}$ ): 2929, 1699, 1361, 1170, 934; **LRMS**:  $m/z$  (%) 150 (100), 135 (96), 168 (91), 153 (30), 169 (23), 151 (14), 136 (10), 139 (3).



Dados de **43**:

Rendimento: 82%

**<sup>1</sup>H NMR** ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 1.38–1.49 (m, 1H), 1.53–1.71 (m, 6H), 2.01–2.15 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.33–2.53 (m, 2H), 2.55–2.77 (m, 4H), 5.03–5.11 (m, 2H), 5.60–5.72 (m, 1H); **<sup>13</sup>C NMR** ( $CDCl_3$ , 100 MHz)  $\delta$  (ppm): 216.3 (C=O), 207.6 (C=O), 133.4 (CH), 118.9 (CH<sub>2</sub>), 53.1 (C), 48.9 (CH<sub>2</sub>), 41.9 (CH<sub>2</sub>), 40.5 (CH<sub>2</sub>), 33.7 (CH<sub>2</sub>), 31.5 (CH<sub>3</sub>), 30.7 (CH<sub>2</sub>), 25.5 (CH<sub>2</sub>), 24.3 (CH<sub>2</sub>). **IR** (filme,  $cm^{-1}$ ): 2926, 2858, 1703, 1693, 1454, 1359, 972; **LRMS**:  $m/z$  (%) 151 (100), 165 (53), 150 (37), 167 (11), 208 (4); **HRMS** (ESI+):  $m/z$  calc. para  $C_{13}H_{20}NaO_2$   $[M+Na]^+$  231.1355, encontrado 231.1379 ( $\Delta = 10.0$  ppm).

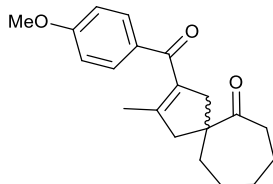


Data for **27**:

Rendimento: 89%

**<sup>1</sup>H NMR** ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 0.98 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.51–1.62 (m, 6H), 1.70–1.84 (m, 6H), 1.88–1.99 (m, 4H); **<sup>13</sup>C NMR** ( $CDCl_3$ , 100 MHz)  $\delta$  (ppm): 115.6 (C), 109.0 (C), 106.8 (C), 52.6 (C), 51.3 (CH<sub>2</sub>), 48.3 (CH<sub>2</sub>), 34.2 (2xCH<sub>2</sub>), 31.7 (CH<sub>2</sub>),

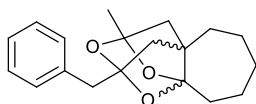
28.9 (CH<sub>2</sub>), 24.1 (CH<sub>2</sub>), 22.7 (CH<sub>3</sub>), 22.4 (CH<sub>2</sub>), 7.7 (CH<sub>3</sub>); **IR** (filme, cm<sup>-1</sup>): 2937, 1714, 1454 ; **LRMS**: *m/z* (%) 192 (100), 220 (92), 177 (61), 150 (50), 162 (22), 178 (8), 205 (6) 238 (2); **HRMS** (ESI+): *m/z* calc. para C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>NaO<sub>3</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 261.1461, encontrado 261.1468 (Δ = 2.7 ppm).



Data for **34**:

Rendimento: 30%

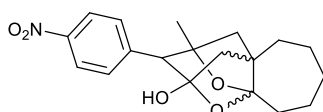
**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ (ppm): 1.51–1.82 (m, 9H), 1.86–2.00 (m, 2H), 2.21–2.37 (m, 1H), 2.50–2.73 (m, 3H), 3.01–3.17 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 6.89–6.97 (m, 2H), 7.75–7.84 (m, 2H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ (ppm): 215.5 (C=O), 195.2 (C=O), 163.3 (C), 144.4 (C), 133.3 (C), 131.5 (2xCH), 131.3 (C), 113.7 (2xCH), 56.6 (C), 55.4 (CH<sub>3</sub>), 49.8 (CH<sub>2</sub>), 46.3 (CH<sub>2</sub>), 40.9 (CH<sub>2</sub>), 38.6 (CH<sub>2</sub>), 30.2 (CH<sub>2</sub>), 26.4 (CH<sub>2</sub>), 25.6 (CH<sub>2</sub>), 16.4 (CH<sub>3</sub>); **IR** (filme, cm<sup>-1</sup>): 2926, 2360, 1700, 1667, 1254; **LRMS**: *m/z* (%) 254 (100), 255 (78), 226 (16), 225 (12), 312 (10), 213 (6); **HRMS** (ESI+): *m/z* calc. para C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>NaO<sub>3</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 335.1617, encontrado 335.1619 (Δ = 0.6 ppm).



Data for **35**:

Rendimento: 29%

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ (ppm): 1.36–1.53 (m, 10H), 1.59–1.73 (m, 4H), 1.78–1.92 (m, 3H), 2.99 (s, 2H), 7.15–7.24 (m, 5H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ (ppm): 135.7 (C), 130.4 (2xCH), 128.0 (2xCH), 126.5 (CH), 115.7 (C), 108.1 (C), 107.0 (C), 52.3 (C), 51.0 (CH<sub>2</sub>), 47.9 (CH<sub>2</sub>), 42.3 (CH<sub>2</sub>), 34.0 (CH<sub>2</sub>), 33.9 (CH<sub>2</sub>), 31.5 (CH<sub>2</sub>), 23.9 (CH<sub>2</sub>), 22.5 (CH<sub>2</sub>), 22.3 (CH<sub>3</sub>); **IR** (filme, cm<sup>-1</sup>): 2929, 1496, 1454, 1170, 700; **LRMS**: *m/z* (%) 209 (100), 210 (13), 282 (9), 239 (4), 224 (3), 254 (2); **HRMS** (ESI+): *m/z* calc. para C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>NaO<sub>3</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 323.1617, encontrado 323.1618 (Δ = 0.4 ppm).



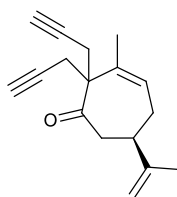
Dados de **36**:

Rendimento: 32%

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ (ppm): 1.03 (s, 3H), 1.48–1.69 (m, 6H), 1.73–1.93 (m, 5H), 1.97–2.09 (m, 2H), 2.09–2.16 (m, 1H), 2.55 (sl, 1H), 3.00 (s, 1H), 7.30 (dd, *J* = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 8.16 (dd, *J* = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 8.21 (dd, *J* = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 8.29 (dd, *J* = 8.7, 1.8 Hz, 1H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ (ppm): 147.4 (C), 144.5 (C), 133.1 (CH), 131.3 (CH), 123.6 (CH), 122.9 (CH), 114.7 (C), 102.3 (C), 82.0 (C), 56.2 (CH), 54.9 (C), 52.5 (CH<sub>2</sub>), 49.9 (CH<sub>2</sub>), 34.7 (CH<sub>2</sub>), 34.1 (CH<sub>2</sub>), 31.6 (CH<sub>2</sub>), 24.3 (CH<sub>2</sub>), 23.0 (CH<sub>2</sub>), 22.1 (CH<sub>3</sub>). **IR** (filme, cm<sup>-1</sup>): 2929, 1516, 1346; **HRMS** (ESI<sup>+</sup>): *m/z* calc. para C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>NNaO<sub>5</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 368.1469, encontrado 368.1472 (Δ = 0.9 ppm).

### 5.5. Procedimento para síntese da cicloeptenona *bis*-alílda **7**.

A um balão de fundo redondo previamente flambado e sob pressão positiva de argônio foi adicionado sequencialmente *t*-BuOK (0,28 g, 2,5 mmol) e *t*-BuOH (2,3 mL). A mistura foi deixada sob agitação magnética até a total dissolução do sólido. Uma solução da cicloeptenona **1** (0,16 g, 1,0 mmol) em *t*-BuOH (0,4 mL) foi adicionado gota-a-gota e a solução vermelha foi agitada por 30 min. a temperatura ambiente. Iodeto de propargila (191 μL, 2,5 mmol, 2,5 equiv) foi adicionado e foi mantido sob agitação por mais 12 horas. À mistura reacional foi adicionado solução saturada de (2 mL) e água destilada (7 mL), extraído com Et<sub>2</sub>O (4x10 mL) e lavada com água destilada (1x10 mL). A fase orgânica foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e o solvente foi removido em evaporador rotativo. O material obtido foi purificado por cromatografia radial (hexano-AcOEt. 95:5).



Dados de **7**:

Rendimento: 42%

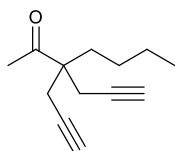
[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> -5.5 (c 1.98 in CHCl<sub>3</sub>); **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ (ppm): 1.74 (s, 3H), 1.98–2.04 (m, 4H), 2.05–2.14 (m, 2H), 2.25–2.34 (m, 1H), 2.48 (dd, *J* = 17.0, 2.7 Hz, 1H), 2.58 (dd, *J* = 16.9, 2.7 Hz, 1H), 2.66–2.81 (m, 4H), 2.93–3.00 (m, 1H), 4.74–4.79 (m, 2H), 5.74–5.81 (m, 1H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ (ppm): 212.5 (C=O), 147.6 (C), 137.2 (C), 125.4 (CH), 110.2 (CH<sub>2</sub>), 80.9 (C), 80.2 (C), 72.4 (CH), 71.4 (CH), 58.3 (C),

45.2 (CH<sub>2</sub>), 43.5 (CH<sub>2</sub>), 28.4 (CH<sub>2</sub>), 25.8 (CH<sub>2</sub>), 24.8 (CH<sub>2</sub>), 21.3 (CH<sub>3</sub>), 21.2 (CH<sub>3</sub>). **IR** (neat, cm<sup>-1</sup>): 3294, 2119, 1703, 1643, 893; **LRMS**: *m/z* (%) 201 (100), 157 (61), 155 (60), 169 (38), 172 (20), 198 (9), 239 (1); **HRMS** (ESI<sup>+</sup>): *m/z* calc. para C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 241.1592, encontrado 241.1591 ( $\Delta$  = 0.4 ppm).

### 5.6. Síntese da 3,3-di(prop-2-in-1-il) eptan-2-one (**19**)

A um balão previamente flambado e sob atmosfera de argônio, adicionou-se de brometo de lítio (0,52 g, 6,0 mmol), *t*-BuOK (0,62 g, 5,5 mmol), *t*-BuOH seco (13 mL) e DMSO seco (15 mL). Adicionou-se então uma solução da 2-heptanona (0,57 g, 6,0 mmol) em *t*-BuOH (2 mL), gota-a-gota, e aguardou-se 20 minutos. Adicionou-se de brometo de propargila 80% em tolueno (0,67 mL, 6,0 mmol) e deixou-se sob agitação por 8 horas. Após este período, adicionou-se 30 mL de solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl e extraiu-se com AcOEt (4x20 mL) e água destilada (1x20 mL). A fase orgânica foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e o solvente foi removido em evaporador rotativo.

O óleo bruto foi adicionado a um balão previamente flambado e sob atmosfera de argônio, adicionou-se de brometo de lítio (0,52 g, 6,0 mmol), *t*-BuOK (0,62 g, 5,5 mmol), *t*-BuOH seco (13 mL) e DMSO seco (15 mL). Adicionou-se então uma solução da 2-heptanona (0,57 g, 6,0 mmol) em *t*-BuOH (2 mL), gota-a-gota, e aguardou-se 20 minutos. Adicionou-se de brometo de propargila 80% em tolueno (0,67 mL, 6,0 mmol) e deixou-se sob agitação por 8 horas. Após este período, adicionou-se 30 mL de solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl e extraiu-se com AcOEt (4x20 mL) e água destilada (1x20 mL). A fase orgânica foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e o solvente foi removido em evaporador rotativo. A mistura reacional obtida foi purificada por cromatografia radial (hexano-AcOEt. 95:5).



Dados de **19**:

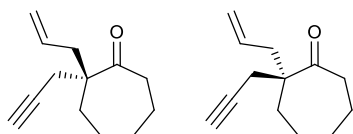
Rendimento: 45%

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 0.88 (t, *J* = 2.7 Hz, 3H), 1.02–1.13 (m, 2H), 1.22–1.35 (m, 3H), 1.65–1.72 (m, 2H), 2.00 (t, *J* = 2.7 Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.54 (dd, *J* = 17.3, 2.6 Hz, 2H), 2.63 (dd, *J* = 17.3, 2.6 Hz, 2H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  (ppm): 209.6 (C=O), 80.3 (2xC), 71.2 (2xCH), 54.1 (C), 34.9 (CH<sub>2</sub>), 26.5 (CH<sub>2</sub>), 25.8 (CH<sub>3</sub>),

23.7 (2xCH<sub>2</sub>), 23.1 (CH<sub>2</sub>), 13.9 (CH<sub>3</sub>); **IR** (filme, cm<sup>-1</sup>): 3307, 2931, 2119, 1708, 1604, 1357, 1178, 734; **LRMS**: *m/z* (%) 134 (100), 151 (27), 133 (24), 147 (14), 148 (2), 189 (1); **HRMS** (ESI<sup>+</sup>): *m/z* calc. para C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>NaO [M+Na]<sup>+</sup> 213.1255, encontrado 213.1249 (Δ = 2.8 ppm).

### 5.7. Síntese do 2-alil-2-(prop-2-in-1-il)cicloheptanone (**42**)

A um balão previamente flambado e sob atmosfera de argônio, adicionou-se de brometo de lítio (0,53 g, 6.1 mmol), *t*-BuOK (0,47 g, 4,2 mmol), *t*-BuOH seco (8 mL) e DMSO seco (10 mL). Adicionou-se então uma solução da cicloalcanona *mono*-alilada **47** (0,60 g, 4 mmol) em *t*-BuOH (2 mL), gota-a-gota, e aguardou-se 20 minutos. Adicionou-se de brometo de propargila 80% em tolueno (0,42 mL, 4,8 mmol) e deixou-se sob agitação por 8 horas. Após este período, adicionou-se 30 mL de solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl e extraiu-se com AcOEt (4x20 mL) e água destilada (1x20 mL). A fase orgânica foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e o solvente foi removido em evaporador rotativo. O produto bruto obtido foi purificado por cromatografia radial (hexano-AcOEt. 95:5).



Dados para **42a** e **42b**:

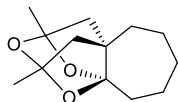
Rendimento: 45%

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ (ppm): 1.20–1.30 (m, 1H), 1.41–1.53 (m, 2H), 1.57–1.63 (m, 1H), 1.67–1.85 (m, 3H), 1.97–2.02 (m, 1H), 2.07–2.15 (m, 1H), 2.20–2.27 (m, 1H), 2.28–2.47 (m, 3H), 2.57–2.72 (m, 2H), 5.04–5.11 (m, 2H), 5.56–5.68 (m, 1H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ (ppm): 215.2 (C=O), 133.0 (CH), 118.8 (CH<sub>2</sub>), 81.6 (C), 70.9 (CH), 53.8 (C), 41.3 (CH<sub>2</sub>), 41.0 (CH<sub>2</sub>), 33.7 (CH<sub>2</sub>), 30.7 (CH<sub>2</sub>), 26.7 (CH<sub>2</sub>), 24.3 (CH<sub>2</sub>), 23.6 (CH<sub>2</sub>). **IR** (filme, cm<sup>-1</sup>): 3290, 2930, 2118, 1699, 1605, 1455, 1151, 940; **LRMS**: *m/z* (%) 105 (100), 147 (72), 106 (45), 149 (35), 118 (10), 190 (3); **HRMS** (ESI<sup>+</sup>): *m/z* calc. para C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>NaO [M+Na]<sup>+</sup> 213.1249, encontrado 213.1252 (Δ = 1.4 ppm).

### 5.8. Síntese do 1,11-dimetil-2,12,14-trioxatetraciclo[7.3.1<sup>3,11</sup>0<sup>3,9</sup>] tetradecano (**6**) via condições da reação Wacker.

A um balão de fundo redondo foi adicionado sequencialmente CuCl (58,1 mg, 0,59 mmol, 1.1 equiv.), PdCl<sub>2</sub> (10,1 mg, 0,057 mmol) e um solução de DMF/H<sub>2</sub>O

(7:1) (4 mL). Oxigênio foi borbulhado até que a solução se tornasse verde escuro, cerca de 2 horas. Uma solução da alil-cicloeptanona **55** (0,15 g, 0,71 mmol) in DMF/H<sub>2</sub>O (7:1) (2 mL) foi adicionada. Um balão inflado com oxigênio foi acoplado ao sistema e deixado sob agitação foi 12 horas. A mistura reacional foi então diluída com água destilada (20 mL) e extraída com Et<sub>2</sub>O (4x10 mL). A fase orgânica foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e o solvente removido em evaporador rotatório. O produto bruto obtido foi purificado por cromatografia radial (hexano-AcOEt. 95:5).



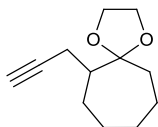
Dados de **9**:

Rendimento: 45%

O mesmo anteriormente citado.

### 5.9. Síntese da 6-(prop-2-in-1-il)-1,4-dioxaespiro[4.6]undecano (**20**) and 6,6-di(prop-2-in-1-il)-1,4-dioxaespiro[4.6]undecano (**25**).

A um balão de fundo redondo acoplado com aparato de Dean-Stark foi adicionado uma solução da cicloeptanona [**9** (0,90 g, 6,0 mmol) e **11** (1,13 g, 6 mmol)], etileno glicol (1,7 mL, 30,4 mmol) e CuCl<sub>2</sub>.2H<sub>2</sub>O (0,10 g, 0,6 mmol) em ciclohexano (30 mL). A mistura reacional foi mantida sob refluxo por 4 horas. Após esse período a mistura foi resfriada até temperatura ambiente, adicionou-se solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> (15 mL) e extraída com EtOAc (4 x 15 mL). A fase orgânica foi lavada com água destilada (2x10 mL), solução saturada de NaCl (1x10 mL), seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. O produto bruto obtido foi purificado por cromatografia radial (hexano-AcOEt 95:5).<sup>87</sup>

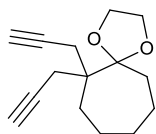


Dados de **20**:

Rendimento: 77%

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ (ppm): 1.42–1.57 (m, 4H), 1.57–1.64 (m, 1H), 1.65–1.86 (m, 4H), 1.86–1.94 (m, 1H), 1.91 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H), 1.94–2.02 (m, 1H), 2.04–2.13 (m, 1H), 2.42 (dt, *J* = 16.3, 3.0 Hz, 1H), 3.81–3.98 (m, 4H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ (ppm): 113.7 (C), 84.7 (C), 68.3 (CH), 65.2 (CH<sub>2</sub>), 64.1 (CH<sub>2</sub>), 47.4 (CH), 37.0 (CH<sub>2</sub>),

28.7 (CH<sub>2</sub>), 27.6 (CH<sub>2</sub>), 27.3 (CH<sub>2</sub>), 21.6 (CH<sub>2</sub>), 19.6 (CH<sub>2</sub>). **IR** (filme, cm<sup>-1</sup>): 2930, 1459, 1154, 1048; **LRMS**: *m/z* (%) 137 (100), 113 (29), 155 (28), 112 (17), 179 (6), 193 (1); **HRMS** (ESI+): *m/z* calc. para C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>NaO<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 217.1199, encontrado 217.1199 (Δ = 2.3 ppm).



Dados de **25**:

Rendimento: 62%

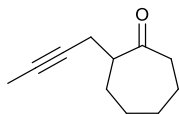
**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ (ppm): 1.51–1.63 (m, 6H), 1.72–1.83 (m, 4), 1.97 (t, *J* = 2.7 Hz, 2H), 2.38–2.59 (m, 4H), 3.87–4.00 (m, 4H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ (ppm): 113.5 (C), 82.8 (2xC), 69.7 (2xCH), 64.4 (2xCH<sub>2</sub>), 47.1 (C), 33.7 (CH<sub>2</sub>), 33.6 (CH<sub>2</sub>), 28.3 (CH<sub>2</sub>), 24.8 (CH<sub>2</sub>), 21.9 (CH<sub>2</sub>), 21.8 (2xCH<sub>2</sub>). **IR** (film, cm<sup>-1</sup>): 2965, 1605, 1495, 1453, 1377, 743; **LRMS**: *m/z* (%) 99 (100), 193 (90), 137 (46), 91 (20), 123 (15), 194 (11), 231 (1); **HRMS** (ESI+): *m/z* calc. para C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>NaO<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 255.1355, encontrado 255.1371 (Δ = 2.3 ppm)

### 5.10. Síntese do 2-(but-2-in-1-il)cicloheptanona (**22**) e 2,2-di(but-2-in-1-il)cicloheptanona (**26**)

Uma solução do cetol [**20** (0,49 g, 2,51 mmol), **25** (0,25 g, 0,98 mmol)] em THF (4 mL) foi adicionado a um balão de fundo redondo previamente flambado sob atmosfera de argônio contendo *n*-BuLi [(1,3 mL de uma solução 2,5 M em hexanos, 3,0 mmol) e (0,9 mL de uma solução 2,5 M em hexanos, 2,25 mmol)] e THF (10 mL) em banho de gelo. Após 10 min. de agitação foi adicionado MeI [(0,24 mL, 3,86 mmol), (0,40 mL, 6,42 mmol)] e a mistura deixa sob agitação por 30 min. em temperatura ambiente. Adicionou-se água destilada (10 mL) e extraiu-se com AcOEt (4x10 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl (1x10 mL), seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada em evaporador rotatório.<sup>88</sup>

O resíduo foi solubilizado em DCM (15 mL) em temperatura ambiente e adicionou-se FeCl<sub>3</sub>.6H<sub>2</sub>O [(1,34 g, 5 mmol), (0,95 g, 3,5 mmol)]. A suspensão âmbar foi agitada por 20 min. e após esse tempo adicionou-se solução saturada de HCO<sub>3</sub> (5 mL) e extraída com DCM (4 x 10 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de

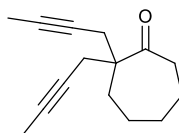
NaCl (1 × 10 mL), seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada em evaporador rotatório.<sup>89</sup> O produto bruto obtido foi purificado por cromatografia radial (hexano-AcOEt 95:5).



Dados de **22**:

Rendimento: 85% em 2 etapas

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ (ppm): 1.27–1.56 (m, 3H), 1.59–1.73 (m, 1H), 1.73–1.76 (m, 3H), 1.79–1.95 (m, 3H), 1.95–2.04 (m, 1H), 2.15–2.25 (m, 1H), 2.40–2.58 (m, 3H), 2.62–2.71 (m, 1H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ (ppm): 214.7 (C=O), 77.1 (C), 76.6 (C), 51.2 (CH), 43.4 (CH<sub>2</sub>), 30.4 (CH<sub>2</sub>), 29.4 (CH<sub>2</sub>), 28.9 (CH<sub>2</sub>), 24.0 (CH<sub>2</sub>), 21.3 (CH<sub>2</sub>), 3.5 (CH<sub>3</sub>). **IR** (filme, cm<sup>-1</sup>): 2925, 1703, 1453, 699; **LRMS**: *m/z* (%) 121 (100), 79 (46), 149 (38), 108 (33), 91 (27), 107 (21), 93 (18), 122 (13), 164 (3); **HRMS** (ESI<sup>+</sup>): *m/z* calc. para C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>NaO [M+Na]<sup>+</sup> 187.1093, encontrado 187.1095 (Δ = 1.1 ppm).



Dados de **26**:

Rendimento: 73% em 2 etapas

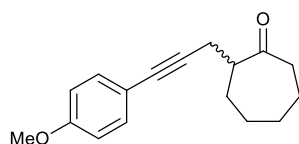
**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ (ppm): 1.47–1.55 (m, 2H), 1.56–1.68 (m, 4H), 1.75–1.79 (m, 6H), 1.86–1.92 (m, 2H), 2.29–2.37 (m, 2H), 2.51–2.69 (m, 4H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ (ppm): 215.2 (C=O), 78.6 (2xC), 75.3 (2xC), 53.4 (C), 41.8 (CH<sub>2</sub>), 32.7 (CH<sub>2</sub>), 30.6 (CH<sub>2</sub>), 26.5 (CH<sub>2</sub>), 26.1 (2xCH<sub>2</sub>), 24.5 (CH<sub>2</sub>), 3.5 (2xCH<sub>3</sub>); **IR** (filme, cm<sup>-1</sup>): 2921, 1703, 1454, 1152, 699; **LRMS**: *m/z* (%) 163 (100), 91 (43), 77 (34), 117 (19), 164 (12), 201 (9), 215 (2); **HRMS** (ESI<sup>+</sup>): *m/z* calc. para C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>NaO [M+Na]<sup>+</sup> 239.1409, encontrado 239.1404 (Δ = 2.1 ppm).

## 5.11. Procedimento para reação de Sonogashira e síntese das cetonas **28** a **30**.

A um balão de fundo redondo previamente flambado e sob atmosfera de argônio foi adicionado 2-propargil-cicloheptanona **9** (0,60 g, 4,0 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (115,1 mg, 0,16 mmol), CuI (62,0 mg, 0,33 mmol) e Et<sub>3</sub>N (1,0 mL, 7,2 mmol) em DMSO anidro (12 mL). Bromobenzeno (0,84 mL, 8,00 mmol), 4-bromoanisol (1 mL, 8,00 mmol)



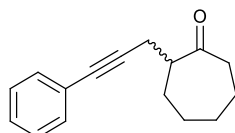
e 1-bromo-4-nitrobenzeno (1,60 g, 8,00 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada a 90°C por 3 h. A mistura reacional foi resfriada para temperatura ambiente, adicionou-se água destilada (40 mL), e a mistura foi extraída com Et<sub>2</sub>O (1x40 mL). A fase orgânica foi lavada com solução aquosa de HCl 10% (2x20 mL), seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. O produto bruto obtido foi purificado por cromatografia radial (hexano-AcOEt 90:10).



Dados de **28**:

Rendimento: 40%

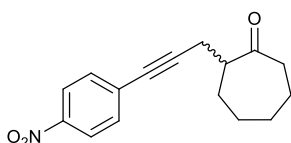
**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ (ppm): 1.30–1.42 (m, 1H), 1.46–1.58 (m, 2H), 1.61–1.73 (m, 1H), 1.80–1.95 (m, 3H), 2.68–2.83 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 6.75–6.86 (m, 2H), 7.28–7.36 (m, 2H).; **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ (ppm): 214.5 (C=O), 159.1 (C), 132.9 (2xCH), 115.7 (C), 113.8 (2xCH), 86.5 (C), 81.4 (C), 55.3 (CH<sub>3</sub>), 51.2 (CH), 43.4 (CH<sub>2</sub>), 30.4 (CH<sub>2</sub>), 29.5 (CH<sub>2</sub>), 28.9 (CH<sub>2</sub>), 24.1 (CH<sub>2</sub>), 21.9 (CH<sub>2</sub>); **IR** (filme, cm<sup>-1</sup>): 2928, 1702, 1667, 1510, 1247, 831; **LRMS**: *m/z* (%) 213 (100), 256 (20), 214 (18), 200 (11), 185 (6), 187 (4); **HRMS** (ESI+): *m/z* calc. para C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>NaO [M+Na]<sup>+</sup> 279.1355, encontrado 279.1357 (Δ = 0.7 ppm).



Data for **29**:

Rendimento: 58%

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ (ppm): 1.20–1.45 (m, 1H), 1.44–1.61 (m, 2H), 1.61–1.77 (m, 1H), 1.77–1.97 (m, 3H), 2.01–2.21 (m, 1H), 2.40–2.66 (m, 3H), 2.66–2.89 (m, 2H), 7.20–7.44 (m, 5H).; **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ (ppm): 214.4 (C=O), 131.7 (2xCH), 128.3 (2xCH), 127.8 (CH), 123.9 (C), 88.4 (C), 81.8 (C), 51.2 (CH), 43.5 (CH<sub>2</sub>), 30.6 (CH<sub>2</sub>), 29.6 (CH<sub>2</sub>), 29.1 (CH<sub>2</sub>), 24.2 (CH<sub>2</sub>), 22.1 (CH<sub>2</sub>).; **IR** (filme, cm<sup>-1</sup>): 2928, 2855, 1697, 1597, 1489, 1443, 756; **LRMS**: *m/z* (%) 183 (100), 226 (23), 170 (19), 184 (18), 155 (12), 225 (6), 197 (6) 165 (6); **HRMS** (ESI+): *m/z* calc. para C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>NaO [M+Na]<sup>+</sup> 249.1249, encontrado 249.1242 (Δ = 2.8 ppm).

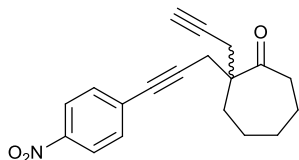


Dados de **30**:

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ (ppm): 1.30–1.43 (m, 1H), 1.47–1.60 (m, 2H), 1.65–1.73 (m, 1H), 1.82–1.98 (m, 3H), 2.03–2.10 (m, 1H), 2.45–2.65 (m, 3H), 2.74–2.90 (m, 2H), 7.47–7.55 (m, 2H), 8.09–8.20 (m, 2H).; **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ (ppm): 213.7 (C=O), 146.7 (C), 132.3 (2xCH), 130.8 (C), 123.5 (2xCH), 94.6 (C), 80.2 (C), 50.7 (CH), 43.3 (CH<sub>2</sub>), 30.6 (CH<sub>2</sub>), 29.4 (CH<sub>2</sub>), 28.9 (CH<sub>2</sub>), 23.9 (CH<sub>2</sub>), 22.0 (CH<sub>2</sub>); **IR** (filme, cm<sup>-1</sup>): 2931, 1699, 1593, 1516, 1343, 854; **LRMS**: *m/z* (%): 228 (100), 115 (39), 271 (35), 182 (32), 215 (31), 228 (23), 128 (19); **HRMS** (ESI+): *m/z* calc. para C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>NNaO<sub>3</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 294.1100, encontrado 294.1099 (Δ = 0.4 ppm).

## 5.12. Síntese da 2-(3-(4-nitrofenil)prop-2-in-1-il)-2-(prop-2-in-1-il)cicloheptanona (**33**)

A um balão previamente flambado e sob atmosfera de argônio, adicionou-se NaH 60% em óleo mineral (0,36 g, 9 mmol) e THF seco (20 mL) e deixou-se sob agitação por 10 min. Uma solução da cicloheptanona **30** (1,63 g, 6 mmol) em THF (2 mL) foi adicionada gota-a-gota e deixou-se sob agitação por 30 min. Brometo de propargila 80% em toluene (0,74 mL, 6,6 mmol) foi adicionado e o sistema deixado sob agitação por mais 8 h. Após este período, adicionou-se solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl (30 mL), extraiu-se com AcOEt (4x20 mL) e lavou-se com água destilada (1x20 mL). A fase orgânica foi seca Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. O produto bruto obtido foi purificado por cromatografia radial (hexano-AcOEt 95:5).



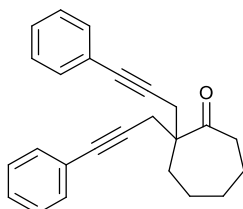
Dados de **33**:

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ (ppm): 1.46–1.78 (m, 6H), 1.92–2.13 (m, 3H), 2.42–2.53 (m, 1H), 2.53–2.80 (m, 4H), 2.86–2.97 (m, 1H), 7.46–7.60 (m, 2H), 8.09–8.26 (m, 2H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ (ppm): 213.6 (C=O), 146.8 (C), 132.4 (2xCH), 130.4 (C), 123.5 (2xCH), 92.1 (C), 82.1 (C), 80.1 (C), 71.7 (CH), 53.2 (C), 41.4

(CH<sub>2</sub>), 33.0 (CH<sub>2</sub>), 30.4 (CH<sub>2</sub>), 26.6 (CH<sub>2</sub>), 26.4 (CH<sub>2</sub>), 25.6 (CH<sub>2</sub>), 24.3 (CH<sub>2</sub>); **IR** (film, cm<sup>-1</sup>): 3264, 2923, 1698, 1519, 1345, 849; **LRMS**: *m/z* (%) 270 (100), 224 (22), 271 (18), 77 (12), 165 (9), 308 (1); **HRMS** (ESI<sup>+</sup>): *m/z* calc. para C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>NNaO<sub>3</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 332.1257 encontrado 332.1259 (Δ = 0.6 ppm).

### 5.13. Síntese da 2,2-bis(3-fenilprop-2-in-1-il)cicloheptanona (**37**) and 2,2-bis(3-(4-nitrofenil)prop-2-in-1-il)cicloheptanona (**38**).

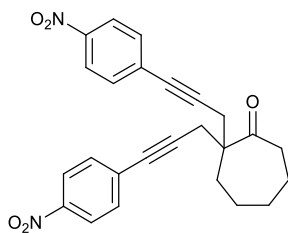
A um balão de fundo redondo previamente flambado e sob atmosfera de argônio foi adicionado 2,2-dipropargil-cicloheptanona **11** (0,47 g, 2,50 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (107,3 mg, 0,15 mmol), CuI (58,2 mg, 0,31 mmol) e Et<sub>3</sub>N (3,5 mL, 25,1 mmol) em DMSO anidro (12 mL). Bromobenzeno (0,65 mL, 6,2 mmol) e 1-bromo-4-nitrobenzeno (1,28 g, 6,33 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada a 90°C por 3 h. A mistura reacional foi resfriada para temperatura ambiente, adicionou-se água destilada (40 mL), e a mistura foi extraída com Et<sub>2</sub>O (1x40 mL). A fase orgânica foi lavada com solução aquosa de HCl 10% (2x20 mL), seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. O produto bruto obtido foi purificado por cromatografia radial (hexano-AcOEt 90:10).



Dados de **37**:

Rendimento: 48%

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ (ppm): 1.58–1.70 (m, 6H), 2.06–2.16 (m, 2H), 2.68 (d, *J* = 17.2 Hz, 2H), 2.64–2.74 (m, 2H), 2.93 (d, *J* = 17.2 Hz, 2H), 7.23–7.32 (m, 6H), 7.35–7.43 (m, 4H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ (ppm): 214.6 (C=O), 131.6 (4xCH), 128.2 (4xCH), 127.9 (2xCH), 123.5 (2xC), 86.2 (2xC), 83.6 (2xC), 53.6 (C), 42.1 (CH<sub>2</sub>), 32.8 (CH<sub>2</sub>), 30.6 (CH<sub>2</sub>), 27.0 (2xCH<sub>2</sub>), 26.4 (CH<sub>2</sub>), 24.5 (CH<sub>2</sub>); **IR** (filme, cm<sup>-1</sup>): 2929, 1702, 1490, 755; **LRMS**: *m/z* (%) 208 (100), 165 (51), 167 (41), 179 (36), 153 (34), 241 (28), 152 (19), 154 (13), 183 (10), 283 (5), 340 (4); **HRMS** (ESI<sup>+</sup>): *m/z* calc. para C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>NaO [M+Na]<sup>+</sup> 363.1719, encontrado 363.1728 (Δ = 2.4 ppm).



Dados de **38**:

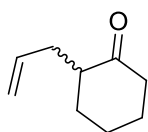
Rendimento: 18%

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ (ppm): 1.58-1.66 (m, 2H), 1.66-1.76 (m, 4H), 2.00-2.11 (m, 2H), 2.65-2.72 (m, 2H), 2.98 (d, *J* = 17.4 Hz, 2H), 2.75 (d, *J* = 17.4 Hz, 2H), 7.45-7.61 (m, 4H), 8.08-8.26 (m, 4H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ (ppm): 213.3 (C=O), 146.9 (2xC), 132.4 (4xCH), 130.2 (2xC), 123.6 (4xCH), 91.8 (2xC), 82.3 (2xC), 53.6 (C), 41.4 (2xCH<sub>2</sub>), 33.4 (CH<sub>2</sub>), 30.4 (CH<sub>2</sub>), 26.8 (CH<sub>2</sub>), 26.4 (CH<sub>2</sub>), 24.4 (CH<sub>2</sub>); **IR** (film, cm<sup>-1</sup>): 2924, 1699, 1512, 1342; **HRMS** (ESI<sup>+</sup>): *m/z* calc. para C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>5</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 453.1420, encontrado 453.1428 (Δ = 1.7 ppm).

#### 5.14. Síntese das cicloalcanonas *mono*-alíladas **45**, **47**, **50** e **51**.

A um balão previamente flambado sob atmosfera de argônio, foi adicionado diisopropilamina (4,3 mL, 30,47 mmol) e THF (10 mL) a 0°C. Adicionou-se *n*-BuLi (10,9 mL solução 2,5M em hexanos, 27,22 mmol) e agitou-se por 30 min. Reduziu-se a temperatura para -78°C e foi adicionado a cicloalcanona [ciclohexanona (2.39 g, 24.4 mmol), cicloheptanona (2.7 g, 24.4 mmol), ciclooctanona (3.08 g, 24.4 mmol)], gota-a-gota, e aguardou-se por 1 hora a essa temperatura. Adicionou-se alilante [brometo de alila (3,9 mL, 45,1 mmol), 2,3-dibromopropeno (4,4 mL, 45,1 mmol)] e deixou-se aquecer até temperatura ambiente. A reação foi mantida sob agitação por mais 12 horas.

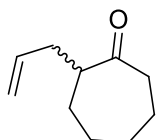
Após este período, adicionou-se de solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl (30 mL) e extraiu-se com acetato de etila (4x20 mL) e água destilada (1x20 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e concentrada em evaporador rotatório. O produto bruto foi purificado em coluna de sílica flash e eluído com uma mistura de hexano e acetato de etila na proporção de 9,5 para 0,5.



Dados de **45**<sup>90</sup>:

Rendimento: 87%

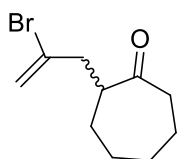
**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ (ppm): 1,31-1,42 (m, 1H), 1,63-1,70 (m, 2H), 1,83-1,90 (m, 1H), 1,94-2,09 (m, 2H), 2,10-2,17 (m, 1H), 2,26-2,43 (m, 3H), 2,50-2,58 (m, 1H), 4,97-5,06 (m, 2H), 5,71-5,06 (m, 1H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ (ppm): 212.7 (C=O), 136.6 (CH), 116.3 (CH<sub>2</sub>), 50.4 (CH), 42.2 (CH<sub>2</sub>), 33.9 (CH<sub>2</sub>), 33.5 (CH<sub>2</sub>), 28.1 (CH<sub>2</sub>), 25.1 (CH<sub>2</sub>); **IR** (film, cm<sup>-1</sup>): 2933, 1712, 1641, 1448, 1126, 912.



Dados de **47**<sup>90</sup>:

Rendimento: 89%

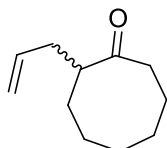
**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ (ppm): 1.26-1.46 (m, 3H), 1.56-1.69 (m, 1H), 1.80-1.91 (m, 4H), 2.01-2.13 (m, 1H), 2.38-2.52 (m, 3H), 4.96-5.09 (m, 2H), 5.66-5.81 (m, 1H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ (ppm): 215.7 (C=O), 136.4 (CH), 116.6 (CH<sub>2</sub>), 51.7 (CH), 43.2 (CH<sub>2</sub>), 36.4 (CH<sub>2</sub>), 30.7 (CH<sub>2</sub>), 29.7 (CH<sub>2</sub>), 28.8 (CH<sub>2</sub>), 24.4 (CH<sub>2</sub>); **IR** (film, cm<sup>-1</sup>): 2927, 1703, 1639, 1454, 914.



Dados de **50**:

Rendimento: 72%

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ (ppm): 1.23-1.38 (m, 2H), 1.45-1.58 (m, 1H), 1.66-1.78 (m, 1H), 1.78-1.96 (m, 1H), 2.33-2.41 (m, 1H), 2.41-2.52 (m, 1H), 2.53-2.63 (m, 1H), 2.82-2.91 (m, 1H), 2.92-3.02 (m, 1H), 5.41-5.50 (s, 1H), 5.55-5.64 (s, 1H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ (ppm): 214.3 (C=O), 132.6 (C), 119.1 (CH<sub>2</sub>), 49.6 (CH), 43.5 (CH<sub>2</sub>), 42.9 (CH<sub>2</sub>), 30.0 (CH<sub>2</sub>), 29.3 (CH<sub>2</sub>), 29.0 (CH<sub>2</sub>), 24.0 (CH<sub>2</sub>); **IR** (film, cm<sup>-1</sup>): 2927, 1703, 1627, 1454, 889, 524.



Dados de **51**:

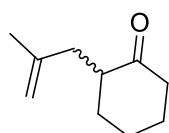
Rendimento: 86%

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ (ppm): 1.15-1.33 (m, 1H) 1.33-1.72 (m, 4H), 1.71-1.91 (m, 3H), 1.92-2.12 (m, 3H), 2.14-2.24 (m, 1H), 2.27-2.47 (m, 2H), 2.60-2.72 (m, 1H), 4.94-5.09 (m, 2H), 5.58-5.76 (m, 1H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ (ppm): 219.4 (C=O), 136.0 (CH), 116.5 (CH<sub>2</sub>), 50.5 (CH), 42.3 (CH<sub>2</sub>), 36.5 (CH<sub>2</sub>), 32.2 (CH<sub>2</sub>), 27.4 (CH<sub>2</sub>), 25.5 (CH<sub>2</sub>), 25.2 (CH<sub>2</sub>), 24.7 (CH<sub>2</sub>); **IR** (film, cm<sup>-1</sup>): 2927, 1703, 1639.

### 5.15. Síntese das cicloalcanonas *mono*-alílicas **46**, **48**, **49** e **52**

A um balão previamente flambado sob atmosfera de argônio, foi adicionado diisopropilamina (4,3 mL, 30,47 mmol), iodeto de sódio anidro (2,7 g, 18 mmol) e THF (10 mL) a 0°C. Adicionou-se *n*-BuLi (10,9 mL solução 2,5M em hexanos, 27,22 mmol) e agitou-se por 30 min. Reduziu-se a temperatura para -78°C e foi adicionado a cicloalcanona [ciclohexanona (2.39 g, 24.4 mmol), cicloheptanona (2.7 g, 24.4 mmol), ciclooctanona (3.08 g, 24.4 mmol)], gota-a-gota, e aguardou-se por 1 hora a essa temperatura. Adicionou-se o alilante [3-cloro-2-metil-1-propeno (4,4 mL, 45,1 mmol), 2,3-dicloropropeno (4,2 mL, 45,2 mmol)] e deixou-se aquecer até temperatura ambiente. A reação foi mantida sob agitação por mais 12 horas.

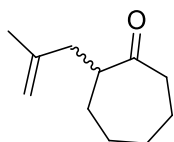
Após este período, adicionou-se de solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl (30 mL) e extraiu-se com acetato de etila (4x20 mL) e água destilada (1x20 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e concentrada em evaporador rotatório. O produto bruto foi purificado em coluna de sílica flash e eluído com uma mistura de hexano e acetato de etila na proporção de 9,5 para 0,5.



Dados de **46**<sup>91</sup>:

Rendimento: 75%

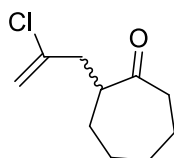
**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ (ppm): 1.51-1.62 (m, 2H), 1.68-1.70 (m, 3H), 1.70-1.87 (m, 4H), 1.89-1.90 (m, 1H), 2.03-2.12 (m, 1H), 2.28-2.36 (m, 1H), 2.42-2.52 (m, 2H), 4.74-4.85 (m, 2H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ (ppm): 212.9 (C=O), 143.3 (C), 111.8 (CH<sub>2</sub>), 48.3 (CH), 42.0 (CH<sub>2</sub>), 37.4 (CH<sub>2</sub>), 33.3 (CH<sub>2</sub>), 28.0 (CH<sub>2</sub>), 24.8 (CH<sub>2</sub>), 22.3 (CH<sub>3</sub>); **IR** (film, cm<sup>-1</sup>): 2935, 1712, 1647, 1448, 1128, 887.



Dados de **48**:

Rendimento: 77%

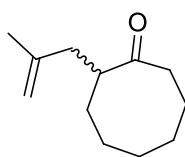
**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ (ppm): 1.24-1.43 (m, 3H), 1.58-1.67 (m, 1H), 1.68-1.71 (m, 3H), 1.78-1.92 (m, 4H), 2.01 (dd, *J*=14.5, 8.7, 1H), 2.42 (dd, *J*=14.5, 5.9, 1H), 2.46-2.52 (m, 2H), 2.65-2.75 (m, 1H), 4.61-4.81 (m, 2H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ (ppm): 215.9 (C=O), 143.5 (C), 112.1 (CH<sub>2</sub>), 49.8 (CH), 43.0 (CH<sub>2</sub>), 40.0 (CH<sub>2</sub>), 30.4 (CH<sub>2</sub>), 29.7 (CH<sub>2</sub>), 28.7 (CH<sub>2</sub>), 24.6 (CH<sub>2</sub>), 22.5 (CH<sub>3</sub>); **IR** (filme, cm<sup>-1</sup>): 2929, 1703, 1647, 1454, 889. **HRMS** (ESI<sup>+</sup>): *m/z* calc. para C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>O<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> 167.1430 encontrado 167.1426 (Δ = 2.4 ppm).



Dados de **49**:

Rendimento: 65%

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ (ppm): 1.25-1.38 (m, 2H), 1.44-1.56 (m, 1H), 1.65-1.77 (m, 1H), 1.79-1.95 (m, 4H), 2.31 (dd, <sup>1</sup>*J*=14.8 Hz, <sup>2</sup>*J*=8.5 Hz, 1H), 2.41-2.50 (m, 1H), 2.53-2.61 (m, 1H), 2.74-2.82 (m, 1H), 2.92-3.00 (m, 1H), 5.14-5.17 (m, 1H), 5.19-5.22 (m, 1H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ (ppm): 214.5 (C=O), 140.8 (C), 114.5 (CH<sub>2</sub>), 48.9 (CH), 43.5 (CH<sub>2</sub>), 40.9 (CH<sub>2</sub>), 30.1 (CH<sub>2</sub>), 29.3 (CH<sub>2</sub>), 29.0 (CH<sub>2</sub>), 24.0 (CH<sub>2</sub>); **IR** (filme, cm<sup>-1</sup>): 2929, 1703, 1633, 1454, 916, 885.



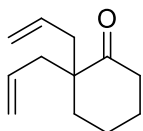
Dados de **52**:

Rendimento: 75%

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ (ppm): 1.34-1.53 (m, 4H), 1.53-1.67 (m, 4H), 1.67-1.73 (m, 4H), 1.75-1.87 (m, 2H), 2.00-2.08 (m, 1H), 2.29-2.46 (m, 3H), 4.63-4.68 (m, 1H), 4.71-4.75 (m, 1H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ (ppm): 219.4 (C=O), 143.2 (CH), 112.1 (CH<sub>2</sub>), 48.4 (CH), 41.9 (CH<sub>2</sub>), 40.3 (CH<sub>2</sub>), 32.0 (CH<sub>2</sub>), 27.4 (CH<sub>2</sub>), 25.7 (CH<sub>2</sub>), 25.5 (CH<sub>2</sub>), 24.8 (CH<sub>2</sub>), 22.4 (CH<sub>3</sub>); **IR** (filme, cm<sup>-1</sup>): 2929, 1703, 1647, 1446, 891.

### 5.16. Síntese das cicloalcanonas *bis*-alílicas **53** a **58**.

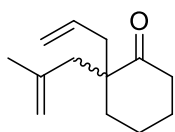
A um balão de fundo redondo previamente flambado e sob pressão positiva de argônio foi adicionado sequencialmente *t*-BuOK (0,71 g, 6,32 mmol) e *t*-BuOH (8 mL). A mistura foi deixada sob agitação magnética até a total dissolução do sólido. Uma solução da cicloalcanona *mono*-propargilada [**45** (0,83 g, 6,0 mmol), **46** (0,91 g, 6,0 mmol), **47** (0,91 g, 6,0 mmol), **48** (0,99 g, 6,0 mmol), **51** (0,99 g, 6,0 mmol), **52** (1,08 g, 6,0 mmol)] em *t*-BuOH (4 mL) foi adicionado gota-a-gota e a solução vermelha foi agitada por 30 min. a temperatura ambiente. Brometo de alila (0,58 mL, 6,7 mmol) foi adicionado e mantido sob agitação por 12 horas. A mistura reacional foi adicionado solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl (5 mL) e água destilada (5 mL), extraído com Et<sub>2</sub>O (4x10 mL) e lavada com água destilada (1x10 mL). A fase orgânica foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e o solvente foi removido em evaporador rotativo. O produto bruto obtido foi purificado por cromatografia radial (hexano-AcOEt. 95:5).



Data for **53**<sup>92</sup>:

Rendimento: 40%

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)  $\delta$  (ppm): 1.71–1.83 (m, 6H), 2.27–2.40 (m, 6H), 4.99–5.08 (m, 4H), 5.57–5.84 (m, 2H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz)  $\delta$  (ppm): 214.1 (C=O), 133.7 (2xC), 118.1 (2xCH<sub>2</sub>), 51.5 (C), 39.5 (CH<sub>2</sub>), 39.4 (2xCH<sub>2</sub>), 36.0 (CH<sub>2</sub>), 27.1 (CH<sub>2</sub>), 20.8 (CH<sub>2</sub>); **IR** (filme, cm<sup>-1</sup>): 1704, 1639, 996, 914; **LRMS**: *m/z* (%) 178 (100), 150 (28), 179 (13), 177 (6).



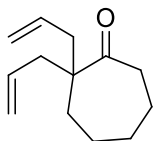
Data for **54**:

Rendimento: 49%

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)  $\delta$  (ppm): 1.62-1.94 (m, 9H), 2.23-2.47 (m, 5H), 2.46-2.56 (m, 1H), 4.63-4.87 (m, 2H), 4.98-5.10 (m, 2H), 5.64-5.76 (m, 1H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz)  $\delta$  (ppm): 214.7 (C=O), 142.2 (C), 134.2 (CH), 118.1 (CH<sub>2</sub>), 115.1 (CH<sub>2</sub>), 51.6 (C), 43.2 (CH<sub>2</sub>), 40.1 (CH<sub>2</sub>), 39.6 (CH<sub>2</sub>), 36.6 (CH<sub>2</sub>), 27.2 (CH<sub>2</sub>), 24.5 (CH<sub>3</sub>), 21.0 (CH<sub>2</sub>); **IR** (filme, cm<sup>-1</sup>): 2937, 1703, 1639, 1454, 1127; **LRMS**: *m/z* (%) 178 (100), 150 (28), 179



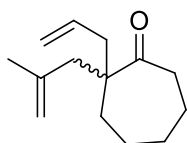
(13), 177 (6); **HRMS** (ESI+):  $m/z$  calc. para  $C_{13}H_{21}O$   $[M+H]^+$  193.1587, encontrado 193.1584 ( $\Delta = 1.6$  ppm).



Dados de **55**:

Rendimento: 56%

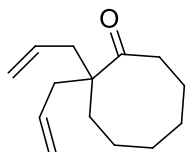
**$^1H$  NMR** ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 1.43–1.53 (m, 2H), 1.55–1.66 (m, 4H), 1.65–1.73 (m, 2H), 2.15–2.25 (m, 2H), 2.28–2.39 (m, 2H), 2.47–2.61 (m, 2H), 4.96–5.11 (m, 4H), 5.63–5.78 (m, 2H);  **$^{13}C$  NMR** ( $CDCl_3$ , 100 MHz)  $\delta$  (ppm): 216.5 (C=O), 134.0 (2xCH), 118.1 (2xCH<sub>2</sub>), 54.0 (C), 41.2 (CH<sub>2</sub>), 39.8 (2xCH<sub>2</sub>), 33.4 (CH<sub>2</sub>), 30.6 (CH<sub>2</sub>), 26.4 (CH<sub>2</sub>), 24.2 (CH<sub>2</sub>); **IR** (filme,  $cm^{-1}$ ): 2930, 1697, 1640, 1418, 914; **LRMS**:  $m/z$  (%) 151 (100), 150 (44), 192 (23) 152 (13), 177 (8), 164 (7); **HRMS** (ESI+):  $m/z$  calc. para  $C_{13}H_{21}O^+$   $[M+H]^+$  215.1406, encontrado 215.1401 ( $\Delta = 2.3$  ppm).



Dados de **56**:

Rendimento: 48%

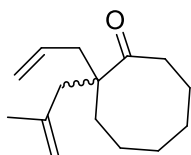
**$^1H$  NMR** ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 1.25-1.43 (m, 2H), 1.45-1.81 (m, 10H), 2.21-2.31 (m, 2H), 2.32-2.39 (m, 1H), 2.41-2.49 (m, 1H), 2.59-2.68 (m, 1H), 4.63-4.72 (m, 1H), 4.83-4.88 (m, 1H), 4.96-5.15 (m, 2H), 5.69-5.83 (m, 1H);  **$^{13}C$  NMR** ( $CDCl_3$ , 100 MHz)  $\delta$  (ppm): 217.3 (C=O), 142.1 (C), 134.5 (CH), 118.1 (CH<sub>2</sub>), 115.2 (CH<sub>2</sub>), 54.1 (C), 44.8(CH<sub>2</sub>), 41.6 (CH<sub>2</sub>), 39.7 (CH<sub>2</sub>), 33.7 (CH<sub>2</sub>), 30.7 (CH<sub>2</sub>), 26.5 (CH<sub>2</sub>), 24.6 (CH<sub>3</sub>), 24.2 (CH<sub>2</sub>); **IR** (filme,  $cm^{-1}$ ): 2930, 1697, 1640, 1418, 914; **LRMS**:  $m/z$  (%) 151 (100), 150 (44), 192 (23) 152 (13), 177 (8), 164 (7); **HRMS** (ESI+):  $m/z$  calc. para  $C_{13}H_{23}O$   $[M+H]^+$  207.1743, encontrado 207.1738 ( $\Delta = 2.4$  ppm).



Dados de **57**:

Rendimento: 47%

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ (ppm): 1.24-1.43 (m, 2H), 1.46-1.57 (m, 4H), 1.72-1.84 (m, 2H), 1.85-1.91 (m, 2H), 2.15-2.29 (m, 2H), 2.31-2.39 (m, 2H), 4.98-5.09 (m, 4H), 5.59-5.74 (m, 2H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ (ppm): 219.4 (C=O), 133.9 (2xCH), 118.2 (2xCH<sub>2</sub>), 53.4 (C), 37.3 (CH<sub>2</sub>), 36.8 (2xCH<sub>2</sub>), 31.1 (CH<sub>2</sub>), 30.5 (CH<sub>2</sub>), 26.1 (CH<sub>2</sub>), 24.8 (CH<sub>2</sub>), 24.5 (CH<sub>2</sub>); **IR** (filme, cm<sup>-1</sup>): 2929, 1699, 1639, 1465, 914.



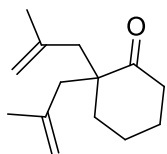
Dados de **58**:

Rendimento: 42%

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ (ppm): 1.01-1.91 (m, 13H), 1.98-2.19 (m, 2H), 2.21-2.35 (m, 2H), 2.50-2.80 (m, 2H), 4.65-4.72 (m, 1H), 4.76-4.85 (m, 1H), 4.96-5.14 (m, 2H), 5.59-5.83 (m, 1H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ (ppm): 221.0 (C=O), 142.6 (C), 136.0 (CH), 116.8 (CH<sub>2</sub>), 113.1 (CH<sub>2</sub>), 53.6 (C), 49.6 (CH<sub>2</sub>), 48.6 (CH<sub>2</sub>), 41.2 (CH<sub>2</sub>), 37.6 (CH<sub>2</sub>), 32.8 (CH<sub>2</sub>), 30.9 (CH<sub>2</sub>), 26.0 (CH<sub>2</sub>), 24.7 (CH<sub>2</sub>), 22.1 (CH<sub>3</sub>); **IR** (filme, cm<sup>-1</sup>): 2929, 1697, 1639.

### 5.17. Síntese das cicloalcanonas *bis*-propargiladas **59** a **61**.

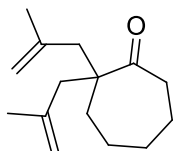
A um balão de fundo redondo previamente flambado e sob pressão positiva de argônio foi adicionado sequencialmente *t*-BuOK (0,71 g, 6,32 mmol) e *t*-BuOH (8 mL). A mistura foi deixada sob agitação magnética até a total dissolução do sólido. Uma solução da cicloalcanona *mono*-propargilada [**46** (0,91 g, 6,0 mmol), **48** (0,99 g, 6,0 mmol), **52** (1,08 g, 6,0 mmol)] em *t*-BuOH (4 mL) foi adicionado gota-a-gota e a solução vermelha foi agitada por 30 min. a temperatura ambiente. 3-cloro-2-metil-1-propeno (0,66 mL, 6,7 mmol) foi adicionado e mantido sob agitação por 12 horas. A mistura reacional foi adicionado solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl (5 mL) e água destilada (5 mL), extraído com Et<sub>2</sub>O (4x10 mL) e lavada com água destilada (1x10 mL). A fase orgânica foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e o solvente foi removido em evaporador rotativo. O produto bruto obtido foi purificado por cromatografia radial (hexano-AcOEt. 95:5).



Dados de **59**:

Rendimento: 45%

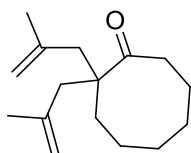
**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ (ppm): 1.67(s, 6H), 1.69-1.88 (m, 6H), 2.29-2.36 (m, 2H), 2.42-2.52 (m, 4H), 4.65-4.68 (m, 2H), 4.82-4.85 (m, 2H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ (ppm): 214.6 (C=O), 142.5 (2xC), 115.1 (2xCH<sub>2</sub>), 51.7 (C), 43.9 (CH<sub>2</sub>), 39.7 (CH<sub>2</sub>), 36.1 (CH<sub>2</sub>), 26.9 (CH<sub>2</sub>), 24.9 (2xCH<sub>3</sub>), 21.1 (CH<sub>2</sub>); **IR** (filme, cm<sup>-1</sup>): 2937, 1703, 1641, 1452, 1124, 893; **HRMS** (ESI<sup>+</sup>): *m/z* calc. para C<sub>14</sub>H<sub>23</sub>O<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> 207.1743, encontrado 207.1739 (Δ = 2.4 ppm).



Dados de **60**:

Rendimento: 37%

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ (ppm): 1.46-1.54 (m, 2H), 1.55-1.67 (m, 4H), 1.71 (s, 6H), 1.77-1.82 (m, 2H), 2.24-2.38 (m, 4H), 2.49-2.58 (m, 2H), 4.68-4.72 (m, 2H), 4.86-4.89 (m, 2H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ (ppm): 217.7 (C=O), 142.4 (2xC), 115.5 (2xCH<sub>2</sub>), 54.6 (C), 44.9 (2xCH<sub>2</sub>), 42.6 (CH<sub>2</sub>), 33.6 (CH<sub>2</sub>), 30.8 (CH<sub>2</sub>), 26.3 (CH<sub>2</sub>), 25.1 (2xCH<sub>3</sub>), 24.8 (CH<sub>2</sub>); **IR** (filme, cm<sup>-1</sup>): 2929, 1697, 1641, 1454, 893; **HRMS** (ESI<sup>+</sup>): *m/z* calc. para C<sub>15</sub>H<sub>25</sub>O<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> 221.1900, encontrado 221.1896 (Δ = 1.8 ppm).



Dados de **61**:

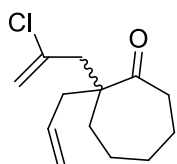
Rendimento: 40%

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ (ppm): 1.30-1.34 (m, 2H), 1.35-1.42 (m, 2H), 1.59-1.67 (m, 2H), 1.70-1.82 (m, 8H), 1.94-1.99 (m, 2H), 2.29-2.35 (m, 2H), 2.44-2.54 (m, 4H), 4.71-4.73 (m, 2H), 4.84-4.87 (m, 2H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ (ppm): 220.0 (C=O), 114.7 (2xC), 142.4 (2xCH<sub>2</sub>), 54.0 (C), 40.2 (2xCH<sub>2</sub>), 37.6 (CH<sub>2</sub>), 32.7 (CH<sub>2</sub>), 26.1 (CH<sub>2</sub>), 25.1 (CH<sub>2</sub>), 24.9 (CH<sub>2</sub>), 24.7 (CH<sub>2</sub>), 22.1 (2xCH<sub>3</sub>); **IR** (filme, cm<sup>-1</sup>): 2929, 1697, 1645.

### 5.18. Síntese das cicloheptanonas *bis*-aliladas **62** e **63**.

A um balão de fundo redondo previamente flambado e sob pressão positiva de argônio foi adicionado sequencialmente *t*-BuOK (0,71 g, 6,32 mmol), NaI (0,14 g, 0,9 mmol) e THF (12 mL). Resfriou-se a mistura reacional até -60 °C deixou-se sob

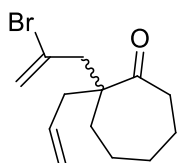
agitação magnética até a total dissolução do sólido. Uma solução da cicloalcanona *mono*-propargilada [**49** (1,12 g, 6,0 mmol), **50** (1,38 g, 6,0 mmol)] em THF (6 mL) foi adicionado gota-a-gota e a solução amarela pálida foi agitada por 30 min. a temperatura ambiente. Brometo de alila (0,58 mL, 6,7 mmol) foi adicionado e mantido sob agitação por 12 horas. A mistura reacional foi adicionado solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl (5 mL) e água destilada (5 mL), extraído com Et<sub>2</sub>O (4x10 mL) e lavada com água destilada (1x10 mL). A fase orgânica foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e o solvente foi removido em evaporador rotativo. O produto bruto obtido foi purificado por cromatografia radial (hexano-AcOEt. 95:5).



Dados de **62**:

Rendimento: 66%

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ (ppm): 1.44-1.56 (m, 2H), 1.56-1.76 (m, 6H), 1.86-1.96 (m, 1H), 2.34-2.40 (m, 2H), 2.53-2.61 (m, 2H), 2.61-2.69 (m, 2H), 5.02-5.12 (m, 2H), 5.13-5.15 (m, 1H), 5.25-5.33 (m, 1H), 5.65-5.77 (m, 1H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ (ppm): 216.2 (C=O), 139.0 (C), 133.7 (CH), 118.9 (CH<sub>2</sub>), 116.8 (CH<sub>2</sub>), 53.9 (C), 44.7 (CH<sub>2</sub>), 41.8 (CH<sub>2</sub>), 40.4 (CH<sub>2</sub>), 33.0 (CH<sub>2</sub>), 30.8 (CH<sub>2</sub>), 26.5 (CH<sub>2</sub>), 24.3 (CH<sub>2</sub>); **IR** (filme, cm<sup>-1</sup>): 2929, 1697, 1627, 1456, 918, 887.



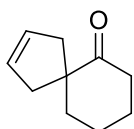
Dados de **63**:

Rendimento: 48%

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ (ppm): 1.44-1.77 (m, 7H), 1.89-2.00 (m, 1H), 2.30-2.44 (m, 2H), 2.50-2.66 (m, 2H), 2.70-2.80 (m, 2H), 4.98-5.16 (m, 2H), 5.53-5.62 (m, 2H), 5.63-5.79 (m, 1H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ (ppm): 216.2 (C=O), 133.7 (CH), 129.2 (C), 121.5 (CH<sub>2</sub>), 119.0 (CH<sub>2</sub>), 54.3 (C), 46.5 (CH<sub>2</sub>), 42.0 (CH<sub>2</sub>), 40.4 (CH<sub>2</sub>), 33.0 (CH<sub>2</sub>), 30.8 (CH<sub>2</sub>), 26.5 (CH<sub>2</sub>), 24.4 (CH<sub>2</sub>); **IR** (filme, cm<sup>-1</sup>): 2927, 1697, 1622, 1454, 893, 636.

### 5.19. Procedimento geral para síntese dos espiro-carbocíclicos **66** a **71**, **85** e **86a** via reação de RCM.

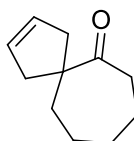
A um balão previamente flambado e sob atmosfera de argônio, adicionou-se catalisador de metátese [Grubbs I (12,5 mg, 5 mol%), Grubbs II (12,7 mg, 5 mol%), Hoveyda-Grubbs II (9,4 mg, 5 mol%)], dicloroetano (5 mL) previamente dê gaseificado sob atmosfera de argônio e uma solução da cicloalcanona *bis*-alilada [**53** (58 mg, 0,3 mmol), **55** (54 mg, 0,3 mmol), **57** (58 mg, 0,3 mmol), **54** (62 mg, 0,3 mmol), **56** (63 mg, 0,3 mmol), **58** (66 mg, 0,3 mmol), **78** (74 mg, 0,3 mmol), **83** (78 mg, 0,3 mmol)] em dicloetano (1 mL), também, previamente dê gaseificado. Deixou-se o meio reacional sob agitação por 1 hora a temperatura ambiente e transcorrido este tempo, concentrou-se cerca de 90% do solvente e purificou-se por cromatografia radial utilizando uma mistura de hexano e acetato de etila na proporção de 98:2.



Dados de **66**:

Rendimento: 89% com Grubbs II

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 1.71-1.89 (m, 6H), 2.16-2.24 (m, 2H), 2.40-2.46 (m, 2H), 2.82-2.92 (m, 2H), 5.48-5.61 (m, 2H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  (ppm): 213.3 (C=O), 128.0 (CH), 55.9 (C), 41.9 (CH<sub>2</sub>), 40.3 (CH<sub>2</sub>), 39.6 (CH<sub>2</sub>), 27.4 (CH<sub>2</sub>), 22.4 (CH<sub>2</sub>); **IR** (filme, cm<sup>-1</sup>): 1703; **HRMS** (ESI<sup>+</sup>): *m/z* calc. para C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>O<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> 151.1117, encontrado 151.1114 ( $\Delta$  = 2.0 ppm).

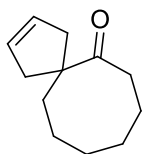


Dados de **67**:

Rendimento: 96% com Grubbs II

Dados espectroscópicos de **25**:

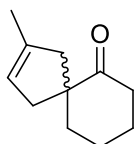
**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 1.48-1.54 (m, 2H), 1.61-1.72 (m, 4H), 1.83-1.87 (m, 2H), 2.13-2.20 (m, 2H), 2.57-2.62 (m, 2H), 2.78-2.86 (m, 2H), 5.53-5.60 (m, 2H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  (ppm): 216.5 (C=O), 127.9 (CH), 57.9 (C), 43.8 (CH<sub>2</sub>), 41.2 (CH<sub>2</sub>), 39.1 (CH<sub>2</sub>), 30.3 (CH<sub>2</sub>), 26.3 (CH<sub>2</sub>), 25.6 (CH<sub>2</sub>); **HRMS** (ESI<sup>+</sup>): *m/z* calc. para C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>O<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> 165.1274, encontrado 165.1270 ( $\Delta$  = 2.4 ppm).



Dados de **68**:

Rendimento: 71% com Grubbs II

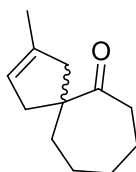
**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ (ppm): 1.23-1.35 (m, 2H), 1.47-1.60 (m, 4H), 1.75-1.87 (m, 2H), 2.05-2.14 (m, 2H), 2.15-2.26 (m, 2H), 2.51-2.60 (m, 2H), 2.72-2.84 (m, 2H), 5.51-5.60 (m, 2H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ (ppm): 217.5 (C=O), 128.2 (CH), 57.7 (C), 40.4 (CH<sub>2</sub>), 37.5 (CH<sub>2</sub>), 35.3 (CH<sub>2</sub>), 30.2 (CH<sub>2</sub>), 25.9 (CH<sub>2</sub>), 25.4 (CH<sub>2</sub>), 24.5 (CH<sub>2</sub>); **IR** (filme, cm<sup>-1</sup>): 2929, 1693, 1446.



Dados de **69**:

Rendimento: 96% com Grubbs II

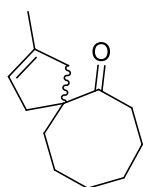
**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ (ppm): 1.65-1.69 (m, 4H), 1.69-1.89 (m, 9H), 2.15-2.45 (m, 1H), 2.39-2.45 (m, 2H), 5.10-5.14 (m, 1H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ (ppm): 213.8 (C=O), 137.5 (C), 121.1 (CH), 58.4 (C), 45.7 (CH<sub>2</sub>), 41.9 (CH<sub>2</sub>), 40.4 (CH<sub>2</sub>), 39.4 (CH<sub>2</sub>), 27.2 (CH<sub>2</sub>), 22.2 (CH<sub>2</sub>), 16.4 (CH<sub>3</sub>); **IR** (filme, cm<sup>-1</sup>): 2931, 1710, 1440, 1128.



Dados de **70**:

Rendimento: 89% com Grubbs II

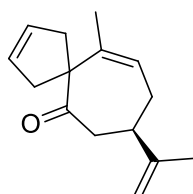
**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ (ppm): 1.42-1.57 (m, 2H), 1.61-1.73 (m, 7H), 1.82-1.88 (m, 2H), 1.99-2.06 (m, 1H), 2.09-2.17 (m, 1H), 2.52-2.64 (m, 2H), 2.71-2.80 (m, 2H), 5.11-5.17 (m, 1H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ (ppm): 216.6 (C=O), 137.6 (C), 121.3 (CH), 58.6 (C), 47.6 (CH<sub>2</sub>), 44.0 (CH<sub>2</sub>), 41.2 (CH<sub>2</sub>), 39.3 (CH<sub>2</sub>), 30.3 (CH<sub>2</sub>), 26.3 (CH<sub>2</sub>), 25.6 (CH<sub>2</sub>), 16.4 (CH<sub>3</sub>); **HRMS** (ESI<sup>+</sup>): *m/z* calc. para C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>O<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> 179.1430, encontrado 179.1426 (Δ = 2.2 ppm).



Dados de **71**:

Rendimento: 77% com Grubbs II

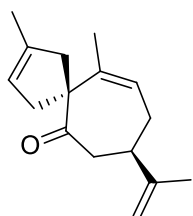
**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ (ppm): 1.12-1.31 (m, 2H), 1.40-1.51 (m, 4H), 1.61 (s, 3H), 1.69-1.78 (m, 2H), 1.92-2.14 (m, 4H), 2.38-2.54 (m, 2H), 2.58-2.68 (m, 2H), 5.05 (s, 1H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ (ppm): 217.5 (C=O), 137.9 (C), 121.2 (CH), 58.2 (C), 43.7 (CH<sub>2</sub>), 40.9 (CH<sub>2</sub>), 37.3 (CH<sub>2</sub>), 35.5 (CH<sub>2</sub>), 30.0 (CH<sub>2</sub>), 25.7 (CH<sub>2</sub>), 25.2 (CH<sub>2</sub>), 24.4 (CH<sub>2</sub>), 16.5 (CH<sub>3</sub>); **IR** (filme, cm<sup>-1</sup>): 2926, 1703, 1446.



Dados de **85**:

Rendimento: 90% com Grubbs II

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ (ppm): 1,76 (sl, 3H), 1,77 (sl, 3H), 2,00–2,09 (m, 1H), 2,12–2,16 (m, 1H), 2,16–2,24 (m, 1H), 2,55–2,61 (m, 1H), 2,61–2,64 (m, 1H), 2,64–2,67 (m, 1H), 2,76–2,82 (m, 2H), 3,10–3,18 (m, 1H), 4,73–4,76 (m, 1H), 4,76–4,79 (m, 1H), 5,42–5,48 (m, 1H), 5,51–5,56 (m, 1H), 5,64–5,69 (m, 1H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ (ppm): 211,8 (C=O), 147,7 (C), 140,7 (C), 129,7 (CH), 127,0 (CH), 120,8 (CH), 109,7 (CH<sub>2</sub>) 62,7 (C), 44,8 (CH), 42,1 (CH<sub>2</sub>), 41,1 (CH<sub>2</sub>), 39,7 (CH<sub>2</sub>), 28,1 (CH<sub>2</sub>), 21,0 (CH<sub>3</sub>), 19,6 (CH<sub>3</sub>); **IR** (filme, cm<sup>-1</sup>): 1709, 1643, 1149, 889.



Dados de **86a**:

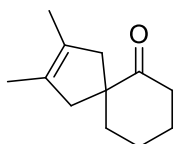
Rendimento: 90%

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ (ppm): 1.65-1.70 (m, 3H), 1,72-1,78 (m, 6H) 1.97-2.24 (m, 3H), 2.43-2.82 (m, 5H), 2.98-3.14 (m, 1H), 4.67-4.83 (m, 2H), 5.20-5.27 (m, 1H), 5.38-5.48 (m, 1H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ (ppm): 212.1 (C=O), 147.8 (C), 141.0 (C),

136.8 (C), 123.2 (CH), 120.6 (CH), 109.8 (CH<sub>2</sub>), 63.6 (C), 44.9 (CH<sub>2</sub>), 44.7 (CH), 42.1 (CH<sub>2</sub>), 39.9 (CH<sub>2</sub>), 28.2 (CH<sub>2</sub>), 21.0 (CH<sub>3</sub>), 19.6 (CH<sub>3</sub>), 16.1 (CH<sub>3</sub>); **IR** (filme, cm<sup>-1</sup>): 2943, 1708, 1639, 1440, 893.

## 5.20. Síntese dos espiro-carbocíclicos di-substituídos **72** a **74** e **87**.

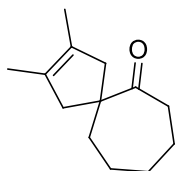
A um balão previamente flambado e sob atmosfera de argônio, adicionou-se catalisador de Grubbs de 2<sup>a</sup> geração (12,8 mg, 5 mol%), dicloroetano (5 mL) previamente dê gaseificado sob atmosfera de argônio, elevou-se a temperatura do meio reacional para 65 °C em banho de óleo. Adicionou-se uma solução da cicloalcanona *bis*-propargilada [**59** (62 mg, 0,3 mmol), **60** (67 mg, 0,3 mmol), **61** (71 mg, 0,3 mmol), (82 mg, 0,3 mmol)] em dicloetano (1 mL) previamente dê gaseificado. Deixou-se o meio reacional sob agitação por 5 hora e, transcorrido este tempo, concentrou-se cerca de 90% do solvente e purificou-se por cromatografia radial utilizando uma mistura de hexano e acetato de etila na proporção de 98:2.



Dados de **72**:

Rendimento: 44%

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ (ppm): 1.56 (s, 6H), 1.70-1.87 (m, 6H), 2.07-2.15 (m, 2H), 2.38-2.44 (m, 2H), 2.77-2.85 (m, 2H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ (ppm): 213.8 (C=O), 128.0 (C), 53.9 (C), 47.4 (CH<sub>2</sub>), 40.7 (CH<sub>2</sub>), 39.6 (CH<sub>2</sub>), 27.3 (CH<sub>2</sub>), 22.4 (CH<sub>2</sub>), 13.7 (CH<sub>3</sub>); **HRMS** (ESI<sup>+</sup>): *m/z* calc. para C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>NaO<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> 201.1250, encontrado 201.1246 (Δ = 2.0 ppm).



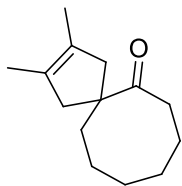
Dados de **73**:

Rendimento: 54%

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ (ppm): 1.45-1.52 (m, 2H), 1.57 (s, 6H), 1.61-1.74 (m, 6H), 1.79-1.85 (m, 2H), 2.02-2.11 (m, 2H), 2.54-2.61 (m, 2H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ



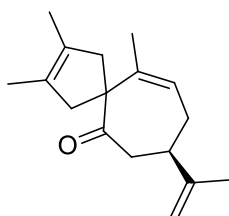
(ppm): 217.1 (C=O), 128.0 (C), 56.0 (C), 49.2 (2xCH<sub>2</sub>), 41.3 (CH<sub>2</sub>), 39.5 (CH<sub>2</sub>), 30.3 (CH<sub>2</sub>), 26.3 (CH<sub>2</sub>), 25.6 (CH<sub>2</sub>), 13.6 (2xCH<sub>3</sub>); **IR** (filme, cm<sup>-1</sup>): 2929, 1693, 1444, 732.



Dados de **74**:

Rendimento: 48%

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 1.23-1.30 (m, 2H), 1.30-1.38 (m, 4H), 1.69-1.72 (m, 6H), 1.74-1.82 (m, 4H), 2.13-2.17 (m, 2H), 2.49-2.55 (m, 2H), 2.66-2.69 (m, 1H), 2.69-2.74 (m, 1H), ; **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  (ppm): 217.9 (C=O), 128.5 (C), 128.1 (C), 55.6 (C), 45.6 (2xCH<sub>2</sub>), 37.3 (CH<sub>2</sub>), 35.6 (CH<sub>2</sub>), 34.5 (CH<sub>2</sub>), 31.8 (CH<sub>2</sub>), 30.0 (CH<sub>2</sub>), 26.3 (CH<sub>2</sub>); **IR** (filme, cm<sup>-1</sup>): 2926, 1701.



Dados de **87**:

Rendimento: 45%

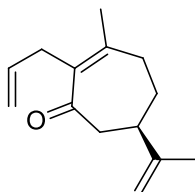
**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 1,55-1,58 (m, 3H), 1,58-1,60 (m, 3H), 1,73 (s, 6H), 1,98-2,06 (m, 1H), 2,07-2,17 (m, 2H), 2,44-2,55 (m, 2H), 2,56-2,63 (m, 1H), 2,69-2,80 (m, 2H), 3,04-3,12 (m, 1H), 4,73-4,78 (m, 2H), 5,38-5,44 (m, 1H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  (ppm): 212,5 (C=O), 147,8 (C), 141,3 (C), 129,9 (C), 127,3 (C), 120,3 (CH), 109,7 (CH<sub>2</sub>), 61,1 (C), 46,4 (CH<sub>2</sub>), 44,8 (CH<sub>2</sub>), 44,2 (CH<sub>2</sub>), 42,1 (CH<sub>2</sub>), 28,8 (CH<sub>2</sub>), 21,0 (CH<sub>3</sub>), 19,4 (CH<sub>3</sub>), 13,4 (CH<sub>3</sub>), 13,3 (CH<sub>3</sub>); **IR** (filme, cm<sup>-1</sup>): 1703, 1643, 897.

### 5.21. Síntese das cicloptenonas *mono*-aliladas **77** e **79**, e das cicloptenonas *bis*-aliladas **78** e **80**.

A um balão previamente flambado e sob atmosfera de argônio, adicionou-se *t*-BuOK (1,48 g, 13,2 mmol) e *t*-BuOH (20 mL) previamente secos. Adicionou-se uma solução de 12,2 mmol da cicloptenona **1** em 5 mL de *t*-BuOH, gota-a-gota, e aguardou-se 30 minutos. Então, adicionou-se de alilante [cloreto de alíla (1,28 mL, 15,8

mmol), 3-cloro-2-metil-1-propeno (1,55 mL, 15,8 mmol)] e deixou-se sob agitação por 8 horas.

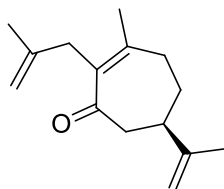
Após este período, adicionou-se 20 mL de solução saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  e extraiu-se com acetato de etila (4x20 mL). Lavou-se a fase orgânica com água destilada (1x20 mL), secou-se com sulfato de sódio anidro e concentrou-se sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado em coluna de sílica flash e eluido com uma mistura de hexano e acetato de etila na proporção de 9,5 para 0,5.



Dados de **77**:

Rendimento: 48%

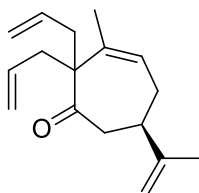
**$^1\text{H NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 1.67-1.73 (m, 1H), 1.81-1.91 (m, 1H), 1.73 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 2.24-2.35 (m, 1H), 2.49-2.62 (m, 2H), 2.62-2.71 (m, 2H), 3.00-3.14 (m, 2H), 4.75 (sl, 2H), 4.90-4.99 (m, 2H), 5.69-5.81 (m, 1H);  **$^{13}\text{C NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  (ppm): 204.1 (C=O), 152.3 (C), 147.9 (C), 135.9 (C e CH), 114.4 ( $\text{CH}_2$ ), 109.9 ( $\text{CH}_2$ ), 46.7 ( $\text{CH}_2$ ), 40.2 (CH), 33.9 ( $\text{CH}_2$ ), 32.9 ( $\text{CH}_2$ ), 30.0 ( $\text{CH}_2$ ), 23.1 ( $\text{CH}_3$ ), 21.1 ( $\text{CH}_3$ ); **IR** (filme,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1659, 1448, 1375, 1295, 905.



Dados de **79**:

Rendimento: 64%

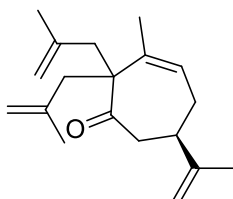
**$^1\text{H NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 1.69-1.76 (m, 1H), 1.70 (sl, 3H), 1.74 (s, 3H), 1.82-1.89 (m, 1H), 1.89 (s, 3H), 2.26-2.35 (m, 1H), 2.50-2.56 (m, 1H), 2.56-2.62 (m, 1H), 2.62-2.66 (m, 1H), 2.66-2.72 (m, 1H), 2.98 (d,  $J_1 = 11,89$ , 2H), 4.49-4.56 (m, 2H), 4.67-4.72 (m, 2H), 4.73-4.80 (m, 2H);  **$^{13}\text{C NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  (ppm): 204.3 (C=O), 152.5 (C), 147.8 (C), 143.5 (C), 136.0 (C), 109.6 ( $\text{CH}_2$ ), 109.4 ( $\text{CH}_2$ ), 46.5 ( $\text{CH}_2$ ), 40.3 (CH), 36.5 ( $\text{CH}_2$ ), 33.8 ( $\text{CH}_2$ ), 30.0 ( $\text{CH}_2$ ), 23.1 ( $\text{CH}_3$ ), 22.9 ( $\text{CH}_3$ ), 21.1 ( $\text{CH}_3$ ); **IR** (filme,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1663, 1448, 1375, 887.



Data for **78**:

Rendimento: 9%

$[\alpha]_D^{25}$   $-13.9$  (c 2.91 M em  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 1.70 (s, 3H), 1.79 (s, 3H), 2.10–2.25 (m, 2H), 2.32–2.50 (m, 3H), 2.59–2.67 (m, 1H), 2.67–2.78 (m, 2H), 4.67–4.78 (m, 2H), 4.96–5.06 (m, 4H), 5.58–5.79 (m, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  (ppm): 213.5 (C=O), 147.8 (C), 137.4 (C), 134.2 (CH), 133.5 (CH), 124.0 (CH), 118.0 ( $\text{CH}_2$ ), 117.5 ( $\text{CH}_2$ ), 109.7 ( $\text{CH}_2$ ), 61.7 (C), 44.7 (CH), 42.8 ( $\text{CH}_2$ ), 38.4 ( $\text{CH}_2$ ), 28.1 ( $\text{CH}_2$ ), 20.9 ( $\text{CH}_3$ ), 20.5 ( $\text{CH}_3$ ); **IR** (filme,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1705, 1639, 1439, 891; **LRMS**:  $m/z$  (%) 244 (100), 161 (69), 203 (59), 159 (43), 173 (41), 201 (40), 229 (36), 187 (32); **HRMS** (ESI+):  $m/z$  calc. para  $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  245.1905, encontrado 245.1900 ( $\Delta = 2$  ppm).



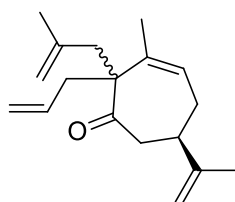
Dados de **80**:

Rendimento: 6%

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 1.71-1.73 (m, 6H), 1.73 (sl, 3H), 1.82 (s, 3H), 1.95-2.02 (m, 1H), 2.09 (d,  $J_1=13.3$  Hz, 1H), 2.21-2.28 (m, 1H), 2.34 (d,  $J_1=13.3$  Hz, 1H), 2.42-2.49 (m, 1H), 2.53 (d,  $J_1=13.3$  Hz, 1H), 2.70-2.75 (m, 1H), 2.75-2.80 (m, 1H), 2.85 (d,  $J_1=13.3$  Hz, 1H), 4.67-4.70 (m, 2H), 4.82-4.85 (m, 2H), 4.71-4.75 (m, 2H), 4.76-4.81 (m, 2H), 5.61-5.68 (m, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  (ppm): 212.9 (C=O), 148.0 (C), 142.3 (C), 141.6 (C), 138.1 (C), 124.4 (CH), 116.0 ( $\text{CH}_2$ ), 115.5 ( $\text{CH}_2$ ), 109.5 ( $\text{CH}_2$ ), 62.8 (C), 45.2 ( $\text{CH}_2$ ), 44.8 (CH), 43.2 ( $\text{CH}_2$ ), 41.5 ( $\text{CH}_2$ ), 28.2 ( $\text{CH}_2$ ), 24.8 ( $\text{CH}_3$ ), 24.4 ( $\text{CH}_3$ ), 21.2 ( $\text{CH}_3$ ), 20.9 ( $\text{CH}_3$ ); **IR** (filme,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1709, 1643, 1447, 1375, 893  $\text{cm}^{-1}$ .

## 5.22. Síntese da cicloptenona *bis*-alilada **83** a partir da cicloptenona *mono*-alilada **79**.

A um balão de fundo redondo previamente flambado e sob pressão positiva de argônio foi adicionado sequencialmente *t*-BuOK (0,25 g, 2,25 mmol), NaI (0,15 g, 1,0 mmol), *t*-BuOH (6 mL) e DMSO (4 mL). Uma solução da cicloptenona **79** (0,40 g, 2,0 mmol em DMSO (2 mL) foi adicionado gota-a-gota e a solução amarela pálida foi agitada por 30 min. a temperatura ambiente. 3-cloro-2-metil-1-propeno (0,26 mL, 2,5 mmol) foi adicionado e mantido sob agitação por 12 horas. A mistura reacional foi adicionado solução saturada de (5 mL) e água destilada (5 mL), extraído com Et<sub>2</sub>O (4x10 mL) e lavada com água destilada (1x10 mL). A fase orgânica foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e o solvente foi removido em evaporador rotativo. O produto bruto obtido foi purificado por cromatografia radial (hexano-AcOEt. 95:5).



Dados de **83**:

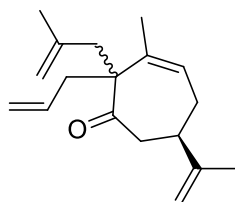
Rendimento: 43%

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 1.69-1.75 (m, 6H), 1.79-1.85 (m, 3H), 1.95-2.03 (m, 1H), 2.09-2.25 (m, 2H), 2.36-2.51 (m, 3H), 2.69-2.84 (m, 3H), 4.66-4.78 (m, 4H), 4.93-5.03 (m, 2H), 5.60-5.76 (m, 2H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  (ppm): 213.7 (C=O), 148.1 (C), 142.4 (C), 138.3 (C), 134.1 (CH), 124.6 (CH), 118.0 (CH<sub>2</sub>), 115.7 (CH<sub>2</sub>), 109.8 (CH<sub>2</sub>), 61.8 (C), 45.0 (CH), 43.4 (CH<sub>2</sub>), 41.5 (CH<sub>2</sub>), 41.3 (CH<sub>2</sub>), 28.3 (CH<sub>2</sub>), 24.9 (CH<sub>3</sub>), 21.2 (CH<sub>3</sub>), 21.1 (CH<sub>3</sub>); **IR** (filme, cm<sup>-1</sup>): 2933, 1708, 1674, 1643, 1446, 893.

### 5.23. Síntese da cicloptenona *bis*-alilada **83** a partir da cicloptenona *mono*-alilada **81**.

A um balão de fundo redondo previamente flambado e sob pressão positiva de argônio foi adicionado sequencialmente *t*-BuOK (0,25 g, 2,25 mmol), NaI (0,15 g, 1,0 mmol), *t*-BuOH (6 mL) e DMSO (4 mL). Uma solução da cicloptenona **81** (0,44 g, 2,0 mmol em DMSO (2 mL) foi adicionado gota-a-gota e a solução amarela pálida foi agitada por 30 min. a temperatura ambiente. Brometo de alila (0,22 mL, 2,55 mmol) foi adicionado e mantido sob agitação por 12 horas. A mistura reacional foi adicionado solução saturada de (5 mL) e água destilada (5 mL), extraído com Et<sub>2</sub>O (4x10 mL) e lavada com água destilada (1x10 mL). A fase orgânica foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e o

solvente foi removido em evaporador rotativo. O produto bruto obtido foi purificado por cromatografia radial (hexano-AcOEt. 95:5).

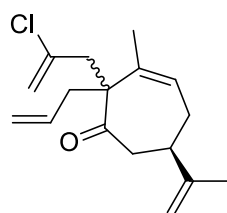


Dados de **83**:

Os mesmos de anterior.

#### 5.24. Síntese da cicloptenona *bis*-alilada **84**.

A um balão de fundo redondo previamente flambado e sob pressão positiva de argônio foi adicionado sequencialmente NaH 60% em óleo mineral (0,12 mg, 3,0 mmol), NaI (75 mg, 0,5 mmol) e THF (10 mL) previamente seco. Uma solução da cicloptenona **79** (0,44 g, 2,0 mmol em THF (2 mL) foi adicionado gota-a-gota e a solução amarela pálida foi agitada por 30 min. a temperatura ambiente. Brometo de alila (0,23 mL, 2,50 mmol) foi adicionado e mantido sob agitação por 12 horas. A mistura reacional foi adicionado solução saturada de (5 mL) e água destilada (5 mL), extraído com Et<sub>2</sub>O (4x10 mL) e lavada com água destilada (1x10 mL). A fase orgânica foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e o solvente foi removido em evaporador rotativo. O produto bruto obtido foi purificado por cromatografia radial (hexano-AcOEt. 95:5).



Dados de **84**:

Rendimento: 37%

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ (ppm): 1.60-1.70 (m, 3H), 1.74-1.84 (m, 3H), 1.88-2.12 (m, 2H), 2.12-2.44 (m, 2H), 2.50-2.86 (m, 5H), 4.60-4.75 (m, 2H), 4.87-5.26 (m, 4H), 5.48-5.69 (m, 2H); **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ (ppm): 212.5, 147.9, 138.1, 136.6, 133.7, 125.2, 118.0, 117.3, 109.9, 61.4, 44.8, 42.9, 39.1, 28.3, 21.0; **IR** (filme, cm<sup>-1</sup>): 2933, 1708, 1633, 891.

## 6. Referências Bibliográficas

- <sup>1</sup> SILVA, F. C. "Síntese de sesquiterpenes peridroazulênicos a partir da carvona e derivados", São Carlos, PPGQ - UFSCar, **1988**. Dissertação de mestrado.
- <sup>2</sup> ZUKERMAN-SCHPECTOR, J.; CARACELLI, I.; CARVALHO, C. C.; FARIA, M. L.; SILVA, F. C.; MATIAS, L. G.; BROCKSOM, T. J. "A novel dihydroxy nor-guaiane sesquiterpene: synthesis and crystal structure analysis" *J. Braz. Chem. Soc.*, 12 : 154, 2001.
- <sup>3</sup> MATILDE JR., M. S. "Estudo da oxidação de Wacker de cetonas aliladas", São Carlos, PPGQ - UFSCar, **2000**. Dissertação de mestrado.
- <sup>4</sup> PHILLIPS, F. C. "Researches upon the phenomena of oxidation and chemical properties of gases" *Am. Chem. J.*, 16 : 255, 1894.
- <sup>5</sup> a) SMIDT, J.; HAFNER, W.; JIRA, R.; SEDLMEIER, J.; SIEBER, R.; RUTTINGER, R. & KOJER, H.; "Catalytic reactions of olefins on compounds of the platinum group" *Angew. Chem.*, 71 : 176, 1959; b) SMIDT, J. & SIEBER, R. "Reactions of palladium dichloride with olefinic double bonds" *Angew. Chem.* 71 : 626, 1959.
- <sup>6</sup> a) HENRY, P. M. "Palladium-catalyzed reactions involving nucleophilic attack on p-ligands of palladium-alkene, palladium-alkyne, and related derivatives: the Wacker oxidation and related intermolecular reactions involving oxygen and other group 16 atom nucleophiles: the Wacker oxidation and related asymmetric syntheses" *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, 2 : 2119, 2002; b) EL-QISAIRI, A. K.; QASEER, H. A. & HENRY, P. M. "Oxidation of olefins by palladium(II). 18. Effect of reaction conditions, substrate structure and chiral ligand on the bimetallic palladium(II) catalyzed asymmetric chlorohydrin synthesis" *J. Organomet. Chem.*, 656 : 168, 2002.
- <sup>7</sup> CHALK, A. J. "1,5-Cyclooctadiene Complexes of Gold(I) and Gold(III)" *J. Am. Chem. Soc.*, 86 : 4733, 1964.
- <sup>8</sup> a) HUTTEL, R.; DIETL, H. "Gold complexes of cycloalkenes and cycloalkadienes" *Angew. Chem. Int. Ed.*, 4 : 438, 1965 ; b) COUTLLE, H. & HUTTEL, R. J. "Molmassen-bestimmungen und leitfähigkeitsmessungen an olefin- und basen-goldchlorid-komplexen. Ein beitrag zur konstitution" *Organomet. Chem.*, 153 : 359, 1978.
- <sup>9</sup> SCHIMIDBAUR, H. *Angew. Chem. Int. Ed.*, "Is Gold Chemistry a Topical Field of Study" 15 : 728, 1976.
- <sup>10</sup> NORMAN, R.O.C.; PARR, W. J. E. & THOMAS, C. B. "The reactions of alkynes, cyclopropanes, and benzene derivatives with gold(III)" *J. Chem. Soc.*, 1 : 1983, 1976.
- <sup>11</sup> TELES, J. H.; BRODE, S. & CHABANAS, M. "Cationic Gold(I) Complexes: Highly Efficient Catalysts for the Addition of Alcohols to Alkynes" *Angew.Chem.Int. Ed.*, 37 : 1415, 1998.
- <sup>12</sup> WANG, Y.-M.; LACKNER, A. D. & TOSTE, F. D. "Development of Catalysts and Ligands for Enantioselective Gold Catalysis" *Acc. Chem. Res.*, 47 : 889, 2014.
- <sup>13</sup> OBRADORS, C. & ECHAVARREN, A. M. "Intriguing mechanistic labyrinths in gold(I) catalysis" *Chem. Commun.*, 50 : 16, 2014.
- <sup>14</sup> HASHMI, A. S. K.; BUHRLE, M.; WOLFLE, M.; RUDOLPH, M.; WIETECK, M.; ROMINGER, F. & FREY, W. "Gold Catalysis: Tandem Reactions of Diyne-Diols and External Nucleophiles as an Easy Access to Tricyclic Cage-Like Structures" *Chem. Eur. J.*, 16 : 9846, 2010.
- <sup>15</sup> FURSTNER, A. "From Understanding to Prediction: Gold- and Platinum-Based  $\pi$ -Acid Catalysis for Target Oriented Synthesis" *Acc. Chem. Res.*, 47 : 925, 2014.
- <sup>16</sup> ZHANG, Y.; LUO, T. & YANG, Z. "Strategic innovation in the total synthesis of complex natural products using gold catalysis" *Nat. Prod. Rep.*, 31 : 489, 2014.
- <sup>17</sup> WANG, Y.; MURATORE, M. E. & ECHAVARREN, A. M. "Gold carbene or carbenoid: is there a difference?" *Chem. Eur. J.*, 21 : 7332, 2015.

- 
- <sup>18</sup> FUKUDA, Y. & UTIMOTO, K. J. "Effective transformation of unactivated alkynes into ketones or acetals with a gold(III) catalyst" *Org. Chem.*, 56 : 3729, 1991.
- <sup>19</sup> MARKHAM, J.; STABEN, S. & TOSTE, F. D. "Gold(I)-Catalyzed Ring Expansion of Cyclopropanols and Cyclobutanols" *J. Am. Chem.*, 127 : 9708, 2005.
- <sup>20</sup> KLEINBECK, F. & TOSTE, F. D. "Gold(I)-Catalyzed Enantioselective Ring Expansion of Allenylcyclopropanols" *J. Am. Chem.*, 131 : 9178, 2009.
- <sup>21</sup> HASHMI, A. S. K. "The catalysis gold rush: new claims" *Angew. Chem. Int. Ed.*, 44 : 6990, 2005.
- <sup>22</sup> a) FÜRSTNER, A. & MORENCY, L. "On the Nature of the Reactive Intermediates in Gold-Catalyzed Cycloisomerization Reactions" *Angew. Chem. Int. Ed.*, 47 : 5030, 2008; b) SEIDEL, G.; MYNOTT, R. & FÜRSTNER, A. "Elementary Steps of Gold Catalysis: NMR Spectroscopy Reveals the Highly Cationic Character of a "Gold Carbenoid"" *Angew. Chem. Int. Ed.*, 48 : 2510, 2009.
- <sup>23</sup> a) BENITEZ, D.; SHAPIRO, N.; TKATCHOK, E.; WANG, Y.; GODDARD, W. & TOSTE, F. D. "Gold catalysis: carbene or cation?" *Nature Chem.*, 1 : 482, 2009. b) HORINO, Y.; YAMAMOTO, T.; UEDA, K.; KURODA, S. & TOSTE, F. D. "Au(I)-Catalyzed Cycloisomerizations Terminated by sp<sup>3</sup> C-H Bond Insertion" *J. Am. Chem. Soc.*, 131 : 2809, 1991.
- <sup>24</sup> a) FISCHER, E. O. & MAASBÖL, A. "Zur Frage eines Wolfram-Carbonyl-Carben-Komplexes" *Angew. Chem.*, 76 : 645, 1964 b) HEGEDUS, L. S., "Chromium carbene complex photochemistry in organic synthesis" *Tetrahedron*, 53 : 4105, 1997. c) DÖTZ, K. H. & TOMUSCHATT, P., "Annulation reactions of chromium carbene complexes: scope, selectivity and recent developments" *Chem. Soc. Rev.*, 28 : 187, 1999.
- <sup>25</sup> a) GUGGENBERGER, L. J. & SCHROCK, R. R. "Structure of bis(cyclopentadienyl)methylmethylenetantalum and the estimated barrier to rotation about the tantalum-methylene bond" *J. Am. Chem. Soc.*, 97 : 6578, 1975; b) SCHROCK, R. R. "Alkylidene complexes of niobium and tantalum" *Acc. Chem. Res.*, 12 : 98, 1979.
- <sup>26</sup> a) FÜRSTNER, A. & MORENCY, L. "On the nature of the reactive intermediates in gold-catalyzed cycloisomerization reactions" *Angew. Chem. Int. Ed.*, 47 : 5030, 2008. b) HASHMI, A. S. K. "High Noon" in gold catalysis: carbene versus carbocation intermediates" *Angew. Chem. Int. Ed.*, 47 : 6754, 2008. c) SEIDEL, G.; MYNOTT, R. & FÜRSTNER, A., "Elementary steps of gold catalysis: NMR spectroscopy reveals the highly cationic character of a "gold carbenoid"" *Angew. Chem. Int. Ed.*, 48 : 2510, 2008.
- <sup>27</sup> IDE, M. S. & DAVIS, A. J. "The Important role of hydroxyl on oxidation catalysis by gold nanoparticles" *Acc. Chem. Res.*, 47 : 825, 2014.
- <sup>28</sup> ASIRI, A. M. & HASHMI, A. S. T. "Gold-catalysed reactions of diynes" *Chem. Soc. Rev.*, 45 : 4471, 2016.
- <sup>29</sup> HARRIS, R. J. & WIDENHOEFER, R. A. "Gold carbenes, gold-stabilized carbocations, and cationic intermediates relevant to gold-catalysed enyne cycloaddition" *Chem. Soc. Rev.*, 45 : 4533, 2016.
- <sup>30</sup> ZI, WEIWEI & TOSTE, D. F. "Recent advances in enantioselective gold catalysis" *Chem. Soc. Rev.*, 45 : 4567, 2016.
- <sup>31</sup> ZHENG, Z.; WANG, Z.; WANG, Y. & ZHANG, L. "Au-Catalysed oxidative cyclisation" *Chem. Soc. Rev.*, 45 : 4448, 2016.
- <sup>32</sup> ANTONIOTTI, S.; GENIN, E.; MICHELET, V. & GENËT, J.-P. "Highly Efficient Access to Strained Bicyclic Ketals via Gold-Catalyzed Cycloisomerization of Bis-homopropargylic Diols" *J. Am. Chem. Soc.*, 127 : 9976, 2005.
- <sup>33</sup> MEHTA, G. & VIDYA, R. "Synthesis of Novel Acetal Thia-Cage Compounds" *J. Org. Chem.*, 66 : 6913, 2001.
- <sup>34</sup> WU, C.-Y.; LIN, H.-C.; WANG, Z. & WU, H.-J., "Synthesis of novel acetal thia-cage compounds" *J. Org. Chem.*, 66 : 4610, 2001.
- <sup>35</sup> ROUHI, A. M. "OLEFIN METATHESIS: THE EARLY DAYS" *Chem. Eng. News*, 29 : 34, 2002.
- <sup>36</sup> BANKS, R. L. & BAILEY, G. C. "Olefin Disproportionation. A New Catalytic Process" *Ind. Eng. Chem. Prod. Res. Dev.*, 3 : 170, 1964.

- 
- <sup>37</sup> FREDERICO, D.; BROCKSON, U. & BROCKSON, T. J. "A reação de metátese de olefinas: Reorganização e ciclização de compostos orgânicos" *Quim. Nova*, 28 : 692, 2005.
- <sup>38</sup> a) GRUBBS, R. H. "Olefin metathesis" *Tetrahedron*, 60 : 7117, 2004. b) GRUBBS, R. H.; BURK, P. L. & CARR, D. D. "Mechanism of the olefin metathesis reaction" *J. Am. Chem. Soc.*, 97 : 3265, 1975. c) NGUYEN, S. T.; JOHNSON, L. K.; GRUBBS, R. H. & ZILLER, J. W. "Ring-opening metathesis polymerization (ROMP) of norbornene by a Group VIII carbene complex in protic media" *J. Am. Chem. Soc.*, 114 : 3974, 1992.
- <sup>39</sup> a) CHAUVIN, Y. "Catalyse de transformation des oléfines par les complexes du tungstène. II. Télomérisation des oléfines cycliques en présence d'oléfinas acycliques" *Makromol. Chem.*, 141 : 161, 1971. b) FISCHER, E. O. "On the existence of a tungsten carbonyl carbene complex" *Angew. Chem. Int. Ed.*, 3 : 580, 1964. c) NATTA, G. & MAZZANTI, G. "Stereospecific homopolymerization of cyclopentene" *Angew. Chem. Int. Ed.*, 3 : 723, 1964.
- <sup>40</sup> a) WENGROUVIUS, J. H.; SANCHO, S. & SCHROCK, R. R. "Metathesis of acetylenes by tungsten(VI)-alkylidyne complexes" *J. Am. Chem. Soc.*, 103 (13) : 3932, 1981. b) SCHROCK, R. R. "Olefin metathesis by well-defined complexes of molybdenum and tungsten" in *Topics in Organometallic Chemistry*, Springer, 1998, vol. 1. c) SCHROCK, R. R.; ROCKLAGE, S.; WENGROUVIUS, J.; RUPPRECHT, G. & FELLMANN, G. "Preparation and characterization of active niobium, tantalum and tungsten metathesis catalysts" *J. Mol. Catal.*, 8 : 73, 1980.
- <sup>41</sup> CALDERON, N.; OFSTEAD, E.; WARD, S. P.; JUDY, W. A. & SCOTT, K. W. "Olefin metathesis. I. Acyclic vinylenic hydrocarbons" *J. Am. Chem. Soc.*, 90 : 4133, 1968. b) CLARCK, A. & COOK, C., "The mechanism of propylene disproportionation" *J. Catal.* 15 : 420, 1969.
- <sup>42</sup> HÉRISSON, J. P. & CHAUVIN, Y. "Catalyse de transformation des oléfines par les complexes du tungstène" *Die Makromol. Chemie*, 141 : 161, 1970.
- <sup>43</sup> a) KATZ, T. J. & ROTHCHILD, R. "The olefin metathesis of 2,2'-divinylbiphenyl" *J. Am. Chem. Soc.*, 98 : 2519, 1976. b) KATZ, T. J.; MCGINNIS, J. & HURWITZ, S. "Selectivity in the olefin metathesis of unsymmetrically substituted ethylenes" *J. Am. Chem. Soc.*, 98 : 605, 1976.
- <sup>44</sup> VAN DER EIDE, E. F. & PIERS, W. E. "Mechanistic insights into the rutheniumcatalysed diene ring-closing metathesis reaction" *Nat. Chem.*, 2 : 571, 2010.
- <sup>45</sup> LOVE, J. A. "The mechanics of metathesis". *Nat. Chem.*, 2 : 524, 2010.
- <sup>46</sup> a) GROTEVENDT, A. G. D.; LUMMISS, J. A. M. & MASTRONARDI, M. L.; FOGG, D. E. "Ethylene-promoted versus ethylene-free enyne metathesis" *J. Am. Chem. Soc.*, 133 : 15918, 2011. b) NUÑEZ-ZARUR, F.; SOLANS-MONFORT, X.; RODRÍGUES-SANTIAGO, L.; PLEIXATS, R. & SODUPE, M. "Mechanistic insights into ring-closing enyne metathesis with the second-generation Grubbs-Hoveyda catalyst: a DFT study" *Chem. Eur. J.*, 17 : 7506, 2011.
- <sup>47</sup> FOLEY, D. A. & MAGUIRE, A. R. "Synthetic approaches to bicyclo[5.3.0]decane sesquiterpenes" *Tetrahedron*, 66 : 1131, 2010.
- <sup>48</sup> POSNER, G. H. & HAMILL, T. G. "An asymmetric total synthesis of fragrant spiro[4.5]decane sesquiterpene (-)-beta.-vetivone via an enantiomerically pure vinylic sulfoxide" *J. Org. Chem.*, 53 : 6031, 1988.
- <sup>49</sup> WHITE, D. E.; STEWART, I. C.; SEASHORE-LUDLOW, B. A.; GRUBBS, R. H. & STOLTZ, B. M. "A general enantioselective route to the chamigrene natural product family" *Tetrahedron*, 66 : 4668, 2010.
- <sup>50</sup> NAKAZAKI, A.; ERA, T.; NUMADA, Y. & KOBAYASHI, S. "Stereoselective total synthesis of (±)-α-vetispirene, (±)-hinesol, and (±)-β-vetivone based on a Claisen rearrangement" *Tetrahedron*, 2006, 62, 6264.
- <sup>51</sup> a) KOTHA, S.; DEB, A. C.; LAHIRI, K. & MANIVANNAN, E. "Selected Synthetic Strategies to Spirocyclics" *Synthesis*, 2 : 165, 2009. b) RIOS, R. "Enantioselective methodologies for the synthesis of spiro compounds" *Chem. Soc. Rev.*, 41 : 1060, 2012.
- <sup>52</sup> BEAUFILS, F.; DÉNÈS, F.; BECATTINI, B.; RENAUD, P. & SCHENK, K. "Thiophenol-Mediated 1,5-Hydrogen Atom Abstraction: Easy Access to Mono- and Bicyclic Compounds" *Adv. Synth. Catal.*, 347 : 1587, 2005.



- 
- <sup>53</sup> EVANS, P. A. & BRANDT, T. A. "Palladium catalyzed cross-coupling acylation approach to the antitumor antibiotic fredericamycin A" *Tetrahedron Lett.*, 37 : 1367, 1996.
- <sup>54</sup> BROCKSOM, T. J.; BROCKSOM, U. & FREDERICO, D. "Synthesis of guaiane sesquiterpenoids by a ring-closing metathesis annulation sequence" *Tetrahedron Letters*, 45 : 9289, 2004.
- <sup>55</sup> SRIKRISHNA, A.; PARDESHI, V. H. & SATYABARAYABA, G. "A rapid enantiospecific synthesis of the (6,6,5)-tricyclic ring system of the elisabethane diterpenes" *Tetrahedron Lett.*, 48 : 4087, 2007.
- <sup>56</sup> BROCK, N. L. & DICKSCHAT, J. S. "Enantioselective Synthesis of the Unnatural Enantiomers of the Fungal Sesquiterpenoids Acorenone and Trichoacorenone" *Eur. J. Org. Chem.*, 27 : 5167, 2011.
- <sup>57</sup> ABE, H.; SATO, A.; KOBAYASHI, T. & ITO, H. "Concise Total synthesis of spirocurcasone" *Org. Lett.*, 15 : 1298, 2013.
- <sup>58</sup> WHITE, D. E.; STEWART, I. C.; GRUBBS, R. H. & STOLTZ, B. M. "The catalytic asymmetric total synthesis of elatol" *J. Am. Chem. Soc.*, 130 : 810, 2008.
- <sup>59</sup> PEREIRA, F. M. "Metátese de Fechamento de Anéis: Espiro-anelação Estereosseletiva", São Carlos, PPGQ - UFSCar, 2010. Dissertação de mestrado.
- <sup>60</sup> DESIDERÁ, A. L. "Metátese de derivados das R-(-)-carvona", São Carlos, PPGQ - UFSCar, 2012. Dissertação de mestrado.
- <sup>61</sup> CHAO, W.; WEINREB, S. M. "The First Examples of Ring-Closing Olefin Metathesis of Vinyl Chlorides" *Org. Lett.*, 5(14) : 2505, 2003.
- <sup>62</sup> CHAO, W.; MEKETA, M. L. & WEINREB, S. M. "Ring-closing metathesis of vinyl chlorides for formation of 5-, 6- and 7-membered carbocyclic and heterocyclic systems" *Synthesis*, 12 : 2058, 2004.
- <sup>63</sup> KIRKLAND, T. A. & GRUBBS, R. H. J. "Effects of Olefin Substitution on the Ring-Closing Metathesis of Dienes" *Org. Chem.*, 62 : 7310, 1997.
- <sup>64</sup> CHATTERJEE, A. K.; MORGAN, J. P.; SCHOLL, M. & GRUBBS, R. H. "Synthesis of functionalized olefins by cross and ring-closing metatheses" *J. Am. Chem. Soc.*, 122 : 3783, 2000.
- <sup>65</sup> GEISSERT, A. J.; SNYDER, L.; MARKHAM, J. & DIVER, S. T. "Intermolecular Enol Ether-Alkyne Metathesis" *Org. Lett.*, 5 : 1793, 2003.
- <sup>66</sup> GATTI, M.; DRINKEL, E.; WU, L.; PUSTERLA, I.; GAGGIA, F. & DORTA, R. "Efficient ring-closing metathesis of alkenyl bromides: the importance of protecting the catalyst during the olefin approach" *J. Am. Chem. Soc.*, 132 : 15179, 2010.
- <sup>67</sup> WANG, W.; XU, B. & HAMMOND, G. B. "Efficient synthesis of  $\gamma$ -keto esters through neighboring carbonyl group-assisted regioselective hydration of 3-alkynoates" *J. Org. Chem.*, 74 : 1640, 2009.
- <sup>68</sup> XU, B.; WANG, W.; LIU, L.-P.; HAN, J.; JIN, Z. & HAMMOND, G. B. "Synthetic evolutions in the nucleophilic addition to alkynes" *Journal of Organometallic Chemistry*, 696 : 269, 2011.
- <sup>69</sup> WANG, W.; JASINSKI, J.; HAMMOND, G. B. & XU, B. "Fluorine-enabled cationic gold catalysis: functionalized hydration of alkynes" *Angew. Chem. Int. Ed.*, 49 : 7247, 2010.
- <sup>70</sup> HINTERMANN, L. & LABONNE, A. "Catalytic hydration of alkynes and its application in synthesis" *Synthesis*, 8 : 1121, 2007.
- <sup>71</sup> ALVES, L. de C.; DESIDERÁ, A. L.; OLIVEIRA, K. T.; NEWTON, S.; LEY, S. V. & BROCKSOM, T. J. "A practical deca-gram ring expansion of (R)-(-)-carvone to (R)-(+)-3-methyl-6-isopropenyl-cyclohept-3-enone-1" *Org. Biomol. Chem.*, 13 : 7633, 2015.
- <sup>72</sup> HUANG, H. & FORSYTH, C. J. "Synthesis of the sesquiterpenes trifarienols A and B via anti-selective  $\alpha$ -intramolecular carbomercuriation" *J. Org. Chem.*, 60: 5746, 1995.
- <sup>73</sup> WANG, J.-P.; MA, H.-X.; ZHANG, L.-C.; YOU, W.-S.; & ZHU, Z.-M. "Two Strandberg-type organophosphomolybdates: synthesis, crystal structures and catalytic properties" *Dalton Trans.*, 43 : 17172, 2013.
- <sup>74</sup> SEN, S. E.; ROACH, S. L.; BOGGS, R. J.; EWING, G. J. & MAGRATH, J. "Ferric chloride hexahydrate: a mild hydrolytic agente for the deprotection of acetals" *J. Org. Chem.*, 62 : 6684, 1997.

- 
- <sup>75</sup> Partridge, B. M.; González, J. S.; Lam, H. W. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2014, 53, 6523.
- <sup>76</sup> ALIEV, A. E.; COURTIER-MURIAS, D. & ZHOU, S. "Scaling factors for carbon NMR chemical shifts obtained from DFT B3LYP calculations" *J. Mol. Struct.*, 2009, 893, 1.
- <sup>77</sup> BEESLEY, R. M.; INGOLD, C. K. & THORPE, J. F. "CXIX.- The Formation and Stability of spiro-compounds. Part spiro- Compounds from cyclo-Hexane" *J. Chem. Soc. Trans.*, 107 : 1080, 1915.
- <sup>78</sup> SCHLEYER, P. von R. "The Thorpe-Ingold hypothesis of valency deviation. Intramolecular hydrogen bonding in 2-substituted propane-1,3-diols" *J. Am. Chem. Soc.*, 83 : 1368, 1961.
- <sup>79</sup> KIRBY, A. J. & LLOYD, G. J. "Structure and efficiency in intramolecular and enzymic catalysis: intramolecular general base catalysis. Hydrolysis of monoaryl malonates" *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1753, 1976.
- <sup>80</sup> MENG, J.-M.; LIU, T.-A. & LIU, R.-S. "Gold-catalyzed hydrative carbocyclization of 1,5- and 1,6-Diyn-3-ones via an oxygen transfer process" *J. Org. Chem.*, 73 : 8479, 2008.
- <sup>81</sup> TOMASI, J.; MENNUCCI, B. & CAMMI, R. "Quantum mechanical continuum solvation models" *Chem. Rev.*, 105 :2999, 2005.
- <sup>82</sup> FORESMAN, J. B. & FISHER, A. "Exploring chemistry with electronic structures methods" Gaussian Inc., 1996.
- <sup>83</sup> TOKOROYAMA, T.; FUKUYAMA, Y. & KOTSUJI, Y. "Synthetic studies on terpenoid compounds. Part 14. Total synthesis of pyroangolensolide" *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. I*, 445, 1988.
- <sup>84</sup> <http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/124931?lang=en&region=GB> (acessado em dezembro 2014)
- <sup>85</sup> BOLTUKHINA, E.V.; SHESHENEV, A. E. & LYAPKALO, I. M. "Convenient synthesis of non-conjugated alkynyl ketones from keto aldehydes by a chemoselective one-pot nonaflation-base catalyzed elimination sequence" *Tetrahedron*, 67 : 5382, 2011.
- <sup>86</sup> CHEN, W.; ZHAO, X.; LU, L. & COHEN, T. "2-Phenylthio-3-bromopropene, a valuable synthon, easily prepared by a simple rearrangement" *Org. Lett.*, 8 : 2087, 2006.
- <sup>87</sup> WANG, J.-P.; MA, H.-X.; ZHANG, L.-C.; YOU, W.-S. & ZHU, Z.-M. "Two Strandberg-type organophosphomolybdates: synthesis, crystal structures and catalytic properties" *Dalton Trans.*, 43 : 17172, 2014.
- <sup>88</sup> HUANG, H. & FORSYTH, C. J. "Synthesis of the sesquiterpenes trifarienols A and B via anti-selective .alpha.-intramolecular sarrbomercuration" *J. Org. Chem.*, 60 : 5746, 1995.
- <sup>89</sup> SEN, S. E.; ROACH, S. L.; BOGG, J. K. & EWING, G. J. & MAGRATH, J. "Ferric chloride hexahydrate: a mild hydrolytic agent for the deprotection of acetals" *J. Org. Chem.*, 62 : 6684, 1997.
- <sup>90</sup> HWU, J. R.; SHIAO, S.-S. & HAKIMELAHI, G. H. "Silicon-controlled carbon-carbon bond formation and cyclization between carbonyl compounds and allyltrimethylsilane" *Appl. Organomet. Chem.*, 11 : 381, 1997.
- <sup>91</sup> HUO, X.; QUAN, M.; YANG, G.; ZHAO, X.; LIU, D.; LIU, Y. & ZHANG, W. "Hydrogen-bond-activated palladium-catalyzed allylic alkylation via allylic alkyl ethers: challenging leaving groups" *Org.Lett.*,16 : 1570, 2014.
- <sup>92</sup> TROST, B. M.; XU, J. & SCHMIDT, T. "Palladium-catalyzed decarboxylative asymmetric allylic alkylation of enol carbonates" *J. Am. Chem. Soc.*, 131 : 18343, 2009.