

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

**METÁTESE DE FECHAMENTO DE ANÉIS DE DERIVADOS  
DA R-(-)-CARVONA**

**André Luiz Desiderá\***

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

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

**\* bolsista CNPq**

**São Carlos - SP  
2012**

**Ficha catalográfica elaborada pelo DePT da  
Biblioteca Comunitária da UFSCar**

D457mf

Desiderá, André Luiz.

Metátese de fechamento de anéis de derivados da R-(-)-  
Carvona / André Luiz Desiderá. -- São Carlos : UFSCar,  
2013.

191 f.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal de São  
Carlos, 2012.

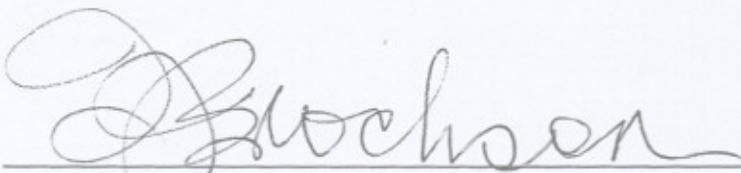
1. Química orgânica. 2. Cicloptenona. 3. Sesquiterpenos.  
4. Alquilação. I. Título.

CDD: 547 (20<sup>a</sup>)

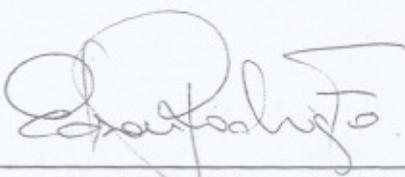
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS  
*Centro de Ciências Exatas e de Tecnologia*  
*Departamento de Química*  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA  
Curso de Mestrado Acadêmico

---

*Assinaturas dos membros da comissão examinadora que avaliou e aprovou a defesa de dissertação de Mestrado Acadêmico do candidato André Luiz Desiderá, realizada em 21 de março de 2012:*

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Timothy John Brocksom

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Luiz Carlos da Silva Filho

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Edson Rodrigues Filho

*“Para descobrir caminhos, é necessário sair dos trilhos”*  
*“A curiosidade é mais importante do que o conhecimento”*

Albert Einstein

# Agradecimentos

Inicialmente gostaria de agradecer a minha família, pelo apoio incondicional desde o início da minha carreira como estudante. Bem como, minha namorada Rúbia C. Franco pelo carinho e dedicação durante esse período.

Agradeço, também, meu orientador Prof. Dr. Timothy J. Brocksom pela orientação, disposição em ensinar, paciência em repetir varias vezes a mesma coisa e a compreensão nos momentos difíceis.

Aos amigos, doutorando Leandro de Carvalho Alves e Prof. Dr. Kleber Thiago de Oliveira, amigos pessoais e colegas de trabalho, pelo companheirismo e auxílio no desenvolvimento desse projeto.

Aos companheiros de laboratório.

Ao nosso vidreiro Ademir Aparecido Sertori pela dedicação e disponibilidade na execução do trabalho.

As agências de fomento CAPES, CNPq e FAPESP, pois, sem dinheiro, não existe pesquisa.

## Lista de tabelas

TABELA 1: Dados comparativos entre os valores obtidos com a literatura .....	30
TABELA 2: Atribuições de alguns sinais de $^{13}\text{C}$ .....	32
TABELA 3: Atribuições de RMN de $^1\text{H}$ de <b>1</b> e <b>2</b> .....	33
TABELA 4: Dados de RMN $^{13}\text{C}$ de <b>5</b> .....	37
TABELA 5: Atribuições dos carbonos de <b>3</b> e <b>4</b> .....	42
TABELA 6: Atribuições de RMN de $^1\text{H}$ de <b>3</b> e <b>4</b> .....	43
TABELA 7: Deslocamento químico de $^{13}\text{C}$ de <b>4</b> , <b>6</b> e <b>8</b> .....	49
TABELA 8: Deslocamento químico de $^{13}\text{C}$ dos compostos <b>7</b> e <b>9</b> .....	51
TABELA 9: Atribuições aos deslocamentos químicos de $^{13}\text{C}$ de <b>10</b> e <b>11</b> .....	54
TABELA 10: Sistemática para formação de <b>10</b> e <b>11</b> .....	55
TABELA 11: Preferência de reatividade dos metais pelo grupo funcional .....	58
TABELA 12: Atribuições de $^{13}\text{C}$ e $^1\text{H}$ do composto <b>12</b> .....	59
TABELA 13: Condições testadas para formação de <b>13</b> .....	63
TABELA 14: Deslocamentos químicos dos carbonos de <b>9</b> e <b>13</b> .....	64
TABELA 15: Atribuição dos espectros de RMN de $^{13}\text{C}$ dos compostos <b>10</b> e <b>14</b> .....	67
TABELA 16: Atribuição dos espectros de RMN de $^{13}\text{C}$ dos compostos <b>11</b> e <b>15</b> .....	72
TABELA 17: Rampa utilizada no CG-EM .....	79

## Lista de figuras

FIGURA 1: Alguns sesquiterpenos que possuem esqueleto biciclo[5.3.0]decano. ...	10
FIGURA 2: Estrutura do 6,12-guaianolídeo e a tapsigargina.....	11
FIGURA 3: Metodologias de preparação de anéis de 7 membros .....	12
FIGURA 4: Exemplos de catalisadores de Grubbs.....	15
FIGURA 5: Esqueletos carbônicos de produtos naturais com sistemas espiro. ....	16
FIGURA 6: Compostos sintetizados por Corey. ....	18
FIGURA 7: Esquema do sistema enzimático.....	19
FIGURA 8: Esquema do sistema enzimático modulado. ....	20
FIGURA 9: Diagrama da diverted total synthesis (DTS).....	21
FIGURA 10: Estrutura simplificada pela FOS e sintetizada.....	23
FIGURA 11: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>1</b> . ....	29
FIGURA 12: Efeito nOe do H4.....	30
FIGURA 13: Efeito nOe do H5a.....	31
FIGURA 14: Interações espaciais dos hidrogênios da cianidrina <b>1</b> .....	31
FIGURA 15: Espectro de infravermelho de <b>2</b> .....	33
FIGURA 16: Efeito nOe do H4.....	37
FIGURA 17: Efeito nOe de H5a com H10a do composto <b>5</b> . ....	38
FIGURA 18: Experimento de nOe-DIFF de H11a.....	38
FIGURA 19: Experimento de nOe-DIFF de H11b.....	39
FIGURA 20: Interações nOe-DIFF do composto <b>5</b> . ....	39
FIGURA 21: Tubo selado utilizado para reações de abertura dos epóxidos e metátese de fechamento de anel. ....	40
FIGURA 22: Expansão do RMN $^1\text{H}$ de <b>3</b> .....	44
FIGURA 23: Expansão do RMN $^1\text{H}$ de <b>4</b> .....	44
FIGURA 24: Diagrama de energia do enolato <b>3</b> . ....	46
FIGURA 25: Alilantes utilizados no projeto.....	47
FIGURA 26: Numeração dos compostos <b>4</b> , <b>6</b> e <b>8</b> .....	48
FIGURA 27: Cromatograma da formação de <b>8</b> e <b>9</b> .....	50
FIGURA 28: Fragmentação do composto com tempo de retenção de 16,3 minutos, que pode ser o mono-aliado conjugado <b>8</b> de peso molecular de $218\text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ .....	50
FIGURA 29: Fragmentação do composto com tempo de retenção de 15,2 minutos, que pode ser o mono-aliado não conjugado de peso molecular de $218\text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ .....	51
FIGURA 30: Expansão do RMN $^1\text{H}$ de <b>7</b> .....	52
FIGURA 31: Expansão do RMN $^1\text{H}$ de <b>9</b> .....	52
FIGURA 32: Cromatograma de formação de <b>10</b> e <b>11</b> .....	53
FIGURA 33: Expansão do RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>10</b> .....	55
FIGURA 34: Ciclo catalítico da metátese por fechamento de anel.....	57
FIGURA 35: Catalisadores disponíveis em nosso laboratório .....	58
FIGURA 36: Numeração do composto bis-alílico <b>7</b> .....	60
FIGURA 37: Expansão do RMN $^1\text{H}$ de <b>7</b> . ....	61
FIGURA 38: Expansão do RMN $^1\text{H}$ de <b>12</b> . ....	61
FIGURA 39: Numeração do composto <b>14</b> . ....	66
FIGURA 40: Expansão do espectro de gHMBC .....	66

FIGURA 41: Expansão do espectro de gHMBC .....	66
FIGURA 42: Expansão de RMN <sup>1</sup> H de <b>10</b> .....	68
FIGURA 43: Expansão de RMN <sup>1</sup> H de <b>14</b> .....	68
FIGURA 44: Estrutura tridimensional de <b>14</b> .....	68
FIGURA 45: Irradiação de H8 (a) e efeito nOe em H11 (b) .....	69
FIGURA 46: Irradiação de H14a (a) e efeito nOe em H15 (b).....	69
FIGURA 47: Irradiação de H14b (a) e efeito nOe em H15 e H16 (b). .....	70
FIGURA 48: Irradiação de H12b e efeito nOe em H12b, H15 e H16.....	70
FIGURA 49: Expansão de RMN <sup>1</sup> H de <b>11</b> .....	74
FIGURA 50: Expansão de RMN <sup>1</sup> H de <b>15</b> .....	74
FIGURA 51: Estrutura dos diterpenos ingenanos e do Ingenol .....	75
FIGURA 52: Comparativo entre os compostos <b>14</b> e <b>15</b> e sistemas cíclicos.....	75
FIGURA 53: Compostos alilados .....	77
FIGURA 54: Compostos cíclicos .....	77

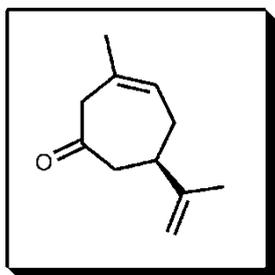
# Sumário

<b>Lista de tabelas</b> .....	VI
<b>Lista de figuras</b> .....	VII
Abstract .....	XI
1. Introdução.....	1
1.1. A biossíntese de sesquiterpenos e diterpenos .....	2
1.2. Abordagem sintética .....	9
1.3. Filosofias de síntese .....	18
2. Objetivos.....	24
3. Resultados e Discussão .....	26
3.1. Preparação das cicloptenonas <b>3</b> e <b>4</b> .....	27
3.2. Preparação das cicloptenonas aliladas .....	46
3.3. Preparação dos produtos por metátese de fechamento de anel .....	57
4. Conclusões e Perspectivas .....	76
5. Procedimentos Experimentais .....	79
5.1. Preparações do <i>cis</i> e <i>trans</i> -5-isopropenil-2-metil-1-[(trimetilsilil)oxi]ciclohex-2-ene-1-carbonitrila ( <b>1</b> e <b>1a</b> ).....	81
5.2. Preparações do <i>cis</i> e <i>trans</i> -1-(aminometil)-5-isopropenil-2-metilciclohex-2-en-1-ol ( <b>2</b> e <b>2a</b> ).....	82
5.3. Preparação do 6-isopropenil-3-metil-3-cicloptenona ( <b>3</b> ) e 6-isopropenil-3-metil-2-cicloptenona ( <b>4</b> ).....	83
5.4. Preparação de <i>cis</i> e <i>trans</i> -7-isopropenil-4-metil-1-oxaespíro[2.5]oct-4-eno ( <b>5</b> ) e ( <b>5a</b> ) .....	85
5.5. Preparações do <i>cis</i> e <i>trans</i> -1-(aminometil)-5-isopropenil-2-metilciclohex-2-en-1-ol ( <b>2</b> e <b>2a</b> ).....	86
5.7. Preparação do 6-isopropenil-3-metil-2-(2-metilprop-2-en-1-il)ciclohept-2-en-1-ona ( <b>8</b> ) e 6-isopropenil-3-metil-2,2-bis(2-metilprop-2-en-1-il)ciclohept-3-en-1-ona ( <b>9</b> ) .....	89
5.8. Preparação do 7-alil-6-isopropenil-3-metil-2-(2-metilprop-2-en-1-il)ciclohept-2-en-1-ona ( <b>10</b> ) e 2-alil-6-isopropenil-3-metilene-2-(2-metilprop-2-en-1-il)cicloheptanona ( <b>11</b> ).....	91
5.9. Preparação do 8-isopropenil-11-metilespíro[4.6]undeca-2,10-dien-6-ona ( <b>12</b> ) .....	93
5.10. Preparação do 8-isopropenil-2,3,11-trimetilespíro[4.6]undeca-2,10-dien-6-ona ( <b>13</b> ).....	94

5.11. Preparação do 5-isopropenil-2,9-dimetilbicyclo[4.4.1]undeca-1,8-dien-11-ona (14).....	95
5.12. Preparação do 8-isopropenil-2-metil-11-metilenespiro[4.6]undec-2-en-6-ona (15).....	95
6. Referências Bibliográficas .....	97
7. Apêndice.....	101

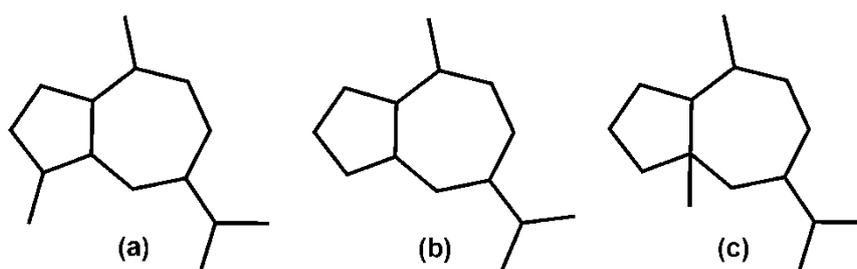
## Abstract

In this work was developed a new synthetic route to obtain cicloheptenone not conjugated selectively, through a faster and simpler methodology, and in accordance with good practices of green chemistry.



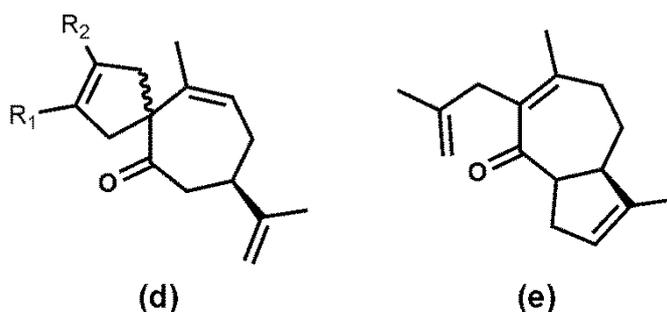
By experimental techniques of nuclear magnetic resonance (NMR) were assigned the stereochemistry of two diastereomeric pairs.

Intermediate compounds were synthesized for the synthesis of sesquiterpenes guaianes (a), nor-guaianes (b) and pseudo-guaianes (c).



To react the mono-allylated to form bis-allylated products with and without replacement, for further formation of compounds containing ring-type spiro[4.6]undecane.

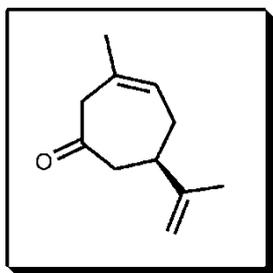
It was also developed a new methodology for formation of tensioned spiro rings (d) derivatives from (R)-carvone, using the reaction of ring closure metathesis. Using this methodology allylation, obtained was a precursor for a new way to reach the system bicyclo [5.3.0] decane (e).



In total, 18 compounds were synthesized, of which 7 are unpublished.

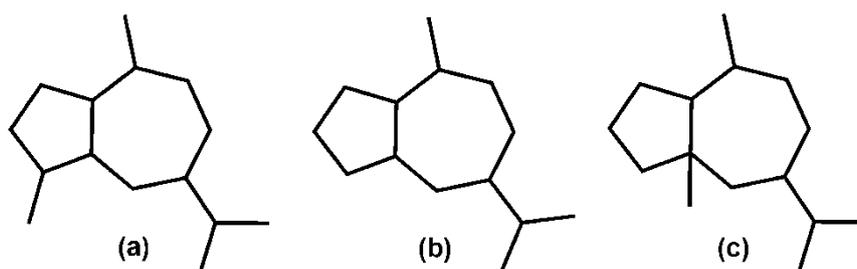
## Resumo

Nesse trabalho foi desenvolvida uma nova rota sintética para obtenção da cicloeptenona não conjugada, estrutura mostrada na figura abaixo, de forma seletiva.



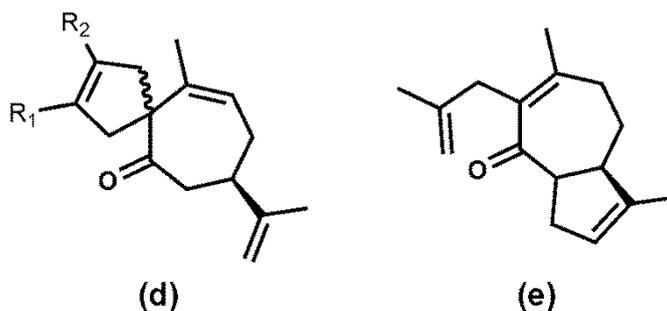
Através de técnicas experimentais de ressonância magnética nuclear (RMN) foi atribuído a estereoquímica de dois pares de diastereoisomêros.

Foram sintetizados compostos mono-alilados intermediários para síntese de sesquiterpenos guaianos (a), nor-guaianos (b) e pseudo-guaianos (b).



Reagiu-se os compostos mono-alilados para formar produtos bis-alilados com e sem substituição para posterior formação dos compostos contendo anel do tipo espiro[4.6]undecano.

Foi desenvolvida também, uma nova metodologia para formação de anéis espiro (d) tensionados de derivados da (*R*)-carvona, utilizando a reação de metátese de fechamento de anel. Utilizando essa metodologia de alilação, obteve-se um precursor para uma nova forma de chegar ao sistema biciclo[5.3.0]decano (e).



No total, foram sintetizados 18 compostos, dos quais 7 são inéditos.

# 1. Introdução

## 1. Introdução

### 1.1. A biossíntese de sesquiterpenos e diterpenos

As plantas e os animais têm a incrível capacidade de biossintetizar uma grande variedade de produtos químicos. Esses produtos são conhecidos como metabólitos e podem ser classificados como primários e secundários, e a interação entre eles regula todos os sistemas enzimáticos dos organismos vivos.<sup>1</sup>

Os chamados metabólitos primários são divididos em quatro grandes grupos: proteínas, carboidratos, lipídios e ácidos nucleicos. Já os secundários, usualmente são classificados em terpenos, alcalóides, chiquímicos, policetídicos.<sup>1</sup> Contudo, não pode-se excluir a existência de outros grupos, como os metabólitos de rota mista.

Os terpenóides são a classe mais numerosa de metabólitos secundários estudados, sendo mais de 55000 terpenos<sup>2</sup> já isolados e caracterizados. Estes compostos naturais têm como unidades construtoras o pirofostato de isopentenila (IPP) e o pirofosfato de dimetilalila (DMAPP), unidades contendo cinco átomos de carbono cada, que por sua vez tem origem a partir de duas rotas metabólicas conhecidas: a rota do ácido mevalônico, ou mevalonato (MVA) e a rota da metileritritol fosfato (MEP).<sup>5</sup>

Os primeiros relatos sobre estudos da biogênese desses compostos datam de 1922 no grupo Ruzicka<sup>3</sup> e subsequente confirmação de outros grupos, como de Hendrickson<sup>4</sup>. Entretanto, os terpenos não se diferem apenas pelo número de carbonos contido em seu esqueleto, mas também pela disposição dos carbonos e, posteriormente, pelas funcionalizações.<sup>5</sup>

O farnesil-pirofosfato<sup>5</sup> (composto de 15 carbonos) é isolado de fontes naturais como uma complexa mistura de isômeros geométricos. Enquanto as duplas centrais da cadeia possuem isomeria *trans*, a dupla ligação  $\beta$  ao grupo pirofosfato pode isomerizar-se em *cis* ou *trans*<sup>4</sup> pela formação de um carbocátion intermediário através da abstração do grupo difosfato (ESQUEMA 1).

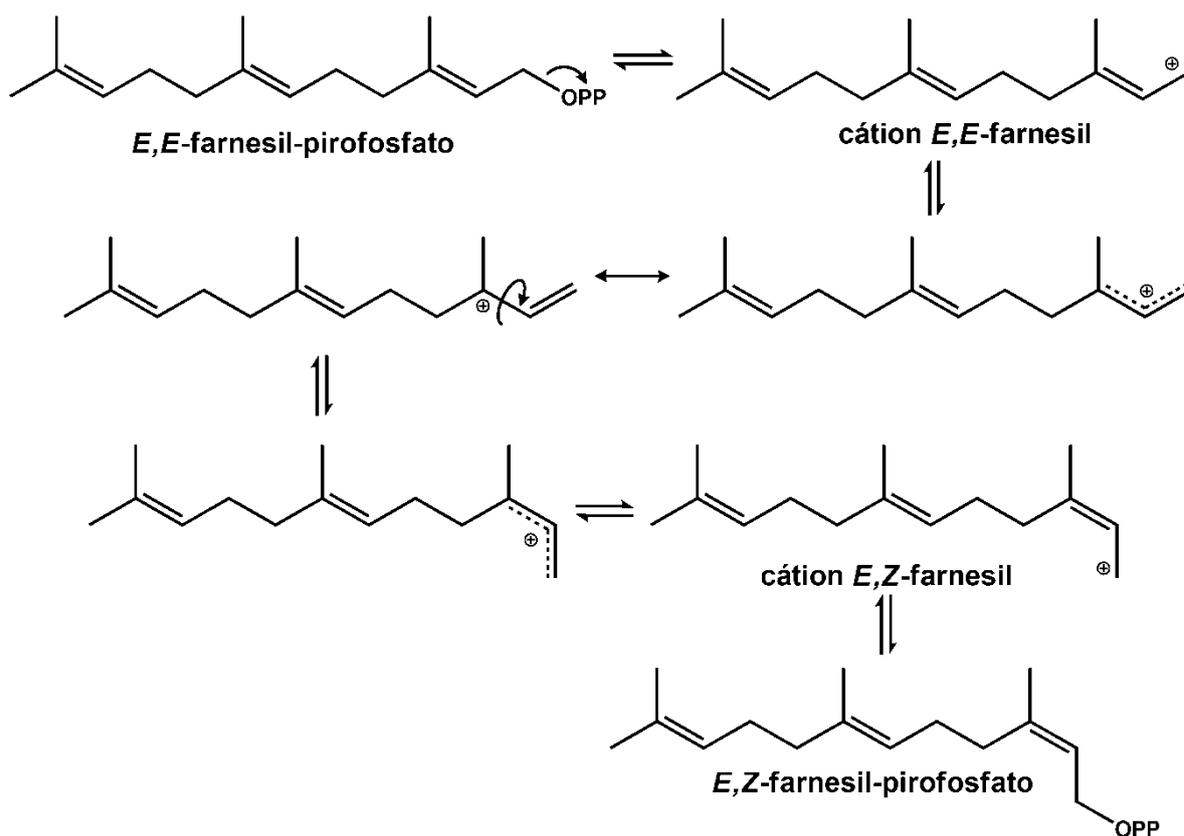
<sup>1</sup>Sell, C. S., *A fragrant introduction to terpenoid chemistry*. Cambridge, The Royal Society of Chemistry, 2003, p. 65.

<sup>2</sup>Springob, K.; Kutchan, T. M., *Introduction to the Different Classes of Natural Products*. In: Osbourn, A. E.; Lanzotti, V. *Plant-derived Natural Products Synthesis, Function, and Application*, Springer, London, 2009.

<sup>3</sup>Ruzicka, L.; Stoll, M. "Konstitution des Eudalins, des Selinens und des  $\alpha$ -Santalens. Das Kohlenstoffgerüst der Sesquiterpene" *Helv. Chim. Acta*, 1922, 5, 923.

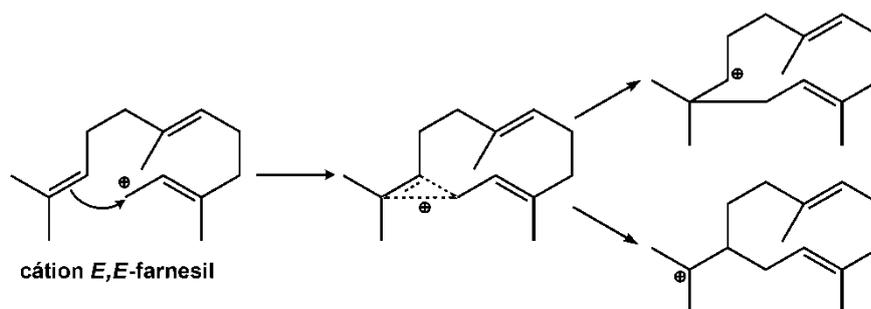
<sup>4</sup>Hendrickson, J. B. "Stereochemical implications in sesquiterpene biogenesis" *Tetrahedron*, 1959, 7, 82.

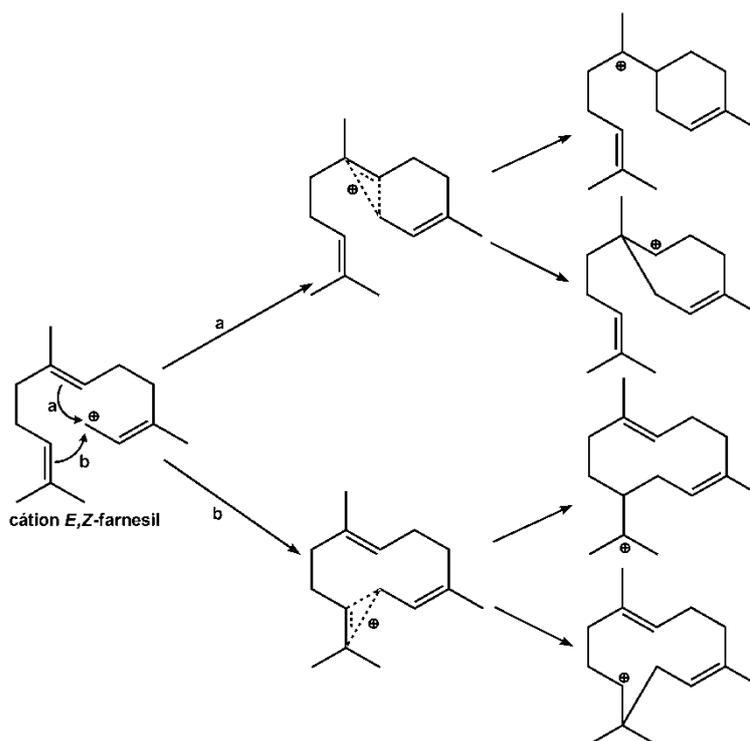
<sup>5</sup>Dewick, M. *Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach*. 3a Ed., West Sussex, John Wiley & Sons Ltd., 2009, p. 210.



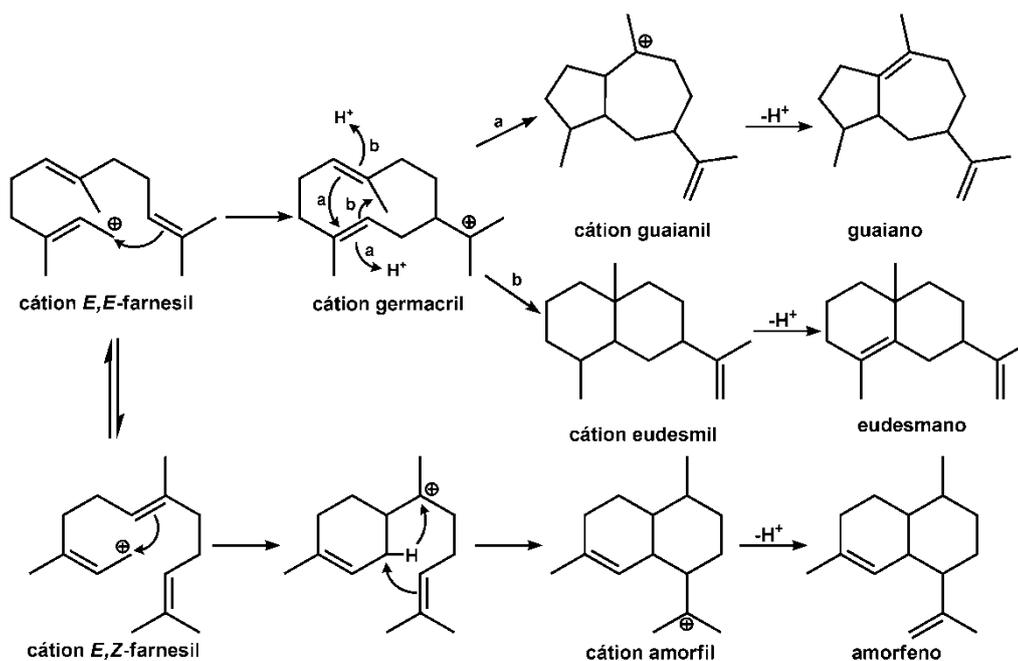
ESQUEMA 1: Isomerização do farnesil-pirofosfato

A partir dos cátions *E,E*-farnesil (ESQUEMA 2) e *E,Z*-farnesil (ESQUEMA 3), também podem ocorrer ataques nucleofílicos de diferentes pares de elétrons das duplas ligações C-C, e então a formação de diferentes intermediários mono-cíclicos.

ESQUEMA 2: Anéis formados a partir do cátion *E,E*-farnesil.

ESQUEMA 3: Anéis formados a partir do cátion *E,Z*-farnesil.

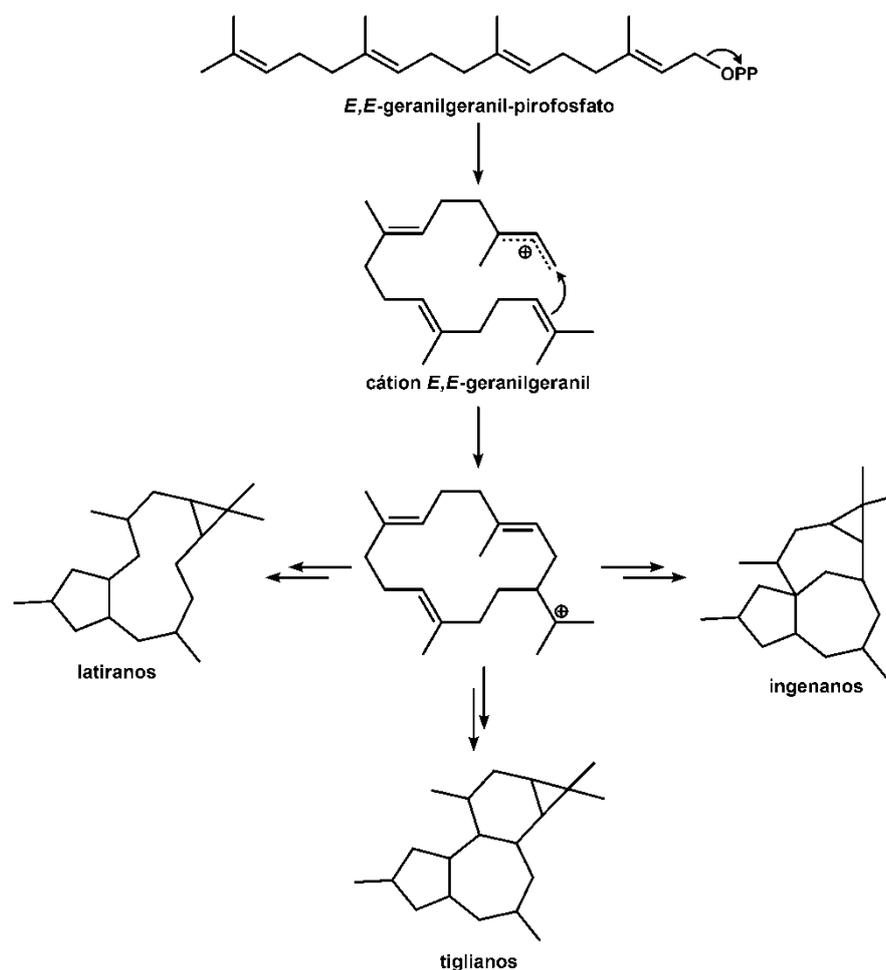
Dos intermediários catiônicos mono-cíclicos, as duplas ligações podem continuar o processo de ciclização intramolecular e formar esqueletos com sistemas cíclicos fundidos de diversos tamanhos, o que justifica a grande gama de esqueletos sesquiterpênicos já conhecidos, em um processo chamado de ciclização transanular. No ESQUEMA 4 são mostrados alguns exemplos desses esqueletos.



ESQUEMA 4: Exemplos de estruturas cíclicas derivadas do farnesil-pirofosfato.

Assim como o *E,E*-farnesil-pirofosfato, o *E,E*-geranilgeranil-pirofosfato é isolado de fontes naturais que pode sofrer tanto o processo de isomerização para *E,Z*-geranilgeranil-pirofosfato, como também a ciclização transanular, formando uma estrutura mono-cíclica de 14 membros e dela originar diversos esqueletos diterpênicos (ESQUEMA 5).

Apesar das semelhanças dos processos de biogênese, os sesquiterpenos e diterpenos diferem-se nos sistemas enzimáticos envolvidos nos processos de ciclização. Enquanto nos sesquiterpenos as reações intramoleculares ocorrem em apenas um sistema de enzimas, nos diterpenos ocorrem em duas etapas e são necessários dois sistemas enzimáticos.<sup>6,7</sup> No ESQUEMA 5 são mostrados alguns exemplos de esqueletos diterpenos conhecidos.



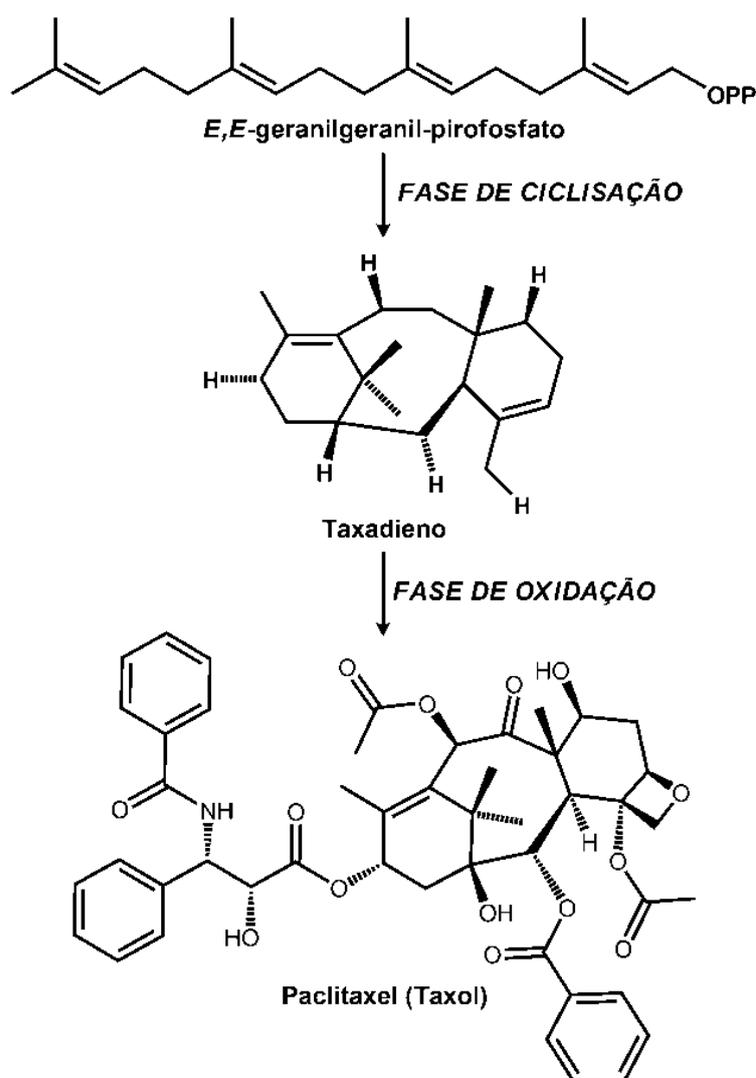
ESQUEMA 5: Estruturas cíclicas derivadas do geranilgeranil-pirofosfato.

<sup>6</sup>Christianson, D. W.; "Structural biology and chemistry of the terpenoid cyclases" *Chem. Rev.*, **2006**, *106*, 3412.

<sup>7</sup>Dickschat, J. S.; "Isoprenoids in three-dimensional space: the stereochemistry of terpene biosynthesis" *Nat. Prod. Rep.*, **2011**, *28*, 1917.

Outro fator importante na diferenciação entre os metabólitos sintetizados pelos organismos vivos são as funcionalizações contidas em cada uma das moléculas. Compreendendo que o estado de oxidação de sesquiterpenos e de diterpenos cíclicos é o mesmo do farnesil-pirofosfato e do geranylgeranyl-pirofosfato, podemos racionalizar que a ciclização precede o processo enzimático de funcionalização destas moléculas.<sup>4</sup>

Um bom exemplo é a formação do paclitaxel (Taxol<sup>®</sup>) em um processo de duas fases. Na primeira fase, o geranylgeranyl-pirofosfato é convertido por enzimas ciclases em um esqueleto taxadieno. Na segunda fase, enzimas oxidativas trocam os hidrogênios por oxigênios e completam com outras funções, como a acetilação (ESQUEMA 6).<sup>6,8</sup>



ESQUEMA 6: Processo de formação do paclitaxel. (ponto final)

<sup>8</sup>Ishihara, Y.; Baran, P. S. "Two-phase terpene total synthesis: historical perspective and application to the Taxol<sup>®</sup> problem" *Synlett*, **2010**, 12,1733.

O paclitaxel é diterpeno taxano isolado do Teixo do Pacífico (*Taxus brevifolia*) isolado em 1966 por Wall e Wani.<sup>9</sup> Apresenta importante atividade no tratamento do câncer estabilizando os microtubulos das células.<sup>10</sup> Outrossim, recentemente, foi observado atividade no tratamento da doença de Alzheimer.<sup>11</sup>

O tratamento de doenças com o uso produtos naturais é conhecido há milhares de anos. Existem documentos comprovando o uso, pelos egípcios, de mais de 700 substâncias para o tratamento de doenças, a maior parte de origem vegetal.<sup>12</sup>

Com o avanço da ciência, a fonte das propriedades medicinais associadas com esses tratamentos passou a ser estudada. Desse modo, a busca pelo conhecimento levou a publicação de muitos estudos nas áreas de isolamento, de elucidação estrutural, de síntese e da atividade biológica de produtos naturais. Em 2007 Newman e Cragg<sup>13</sup> publicaram uma revisão sobre análise de fontes de fármacos indicando que 81% de um total de 100 novas moléculas, descobertas no período de 1981 e 2006 e utilizadas no tratamento de tumores, foram obtidas por meio sintético. Dessas, 17% correspondem a moléculas sintéticas contendo grupos farmacologicamente ativos derivados diretamente de produtos naturais, 12% modeladas em produtos naturais inibidores dos alvos moleculares de interesse ou que mimetizam os substratos nos sítios ativos. Assim, é possível perceber a grande importância da pesquisa de novas metodologias sintéticas para a obtenção de moléculas que sejam ativas contra doenças

Atualmente, é conhecida uma gama imensa de terpenos e suas atividades farmacológicas, como a englerina A, a qual apresenta potente e seletiva inibição do fator de crescimento de câncer renal<sup>14</sup> e a nanolobatolida com ação anti-neuro-inflamatória em concentrações micromolares, ou seja, atividade pronunciada no tratamento de doenças como Parkinson e Alzheimer (ESQUEMA 7).<sup>15</sup>

<sup>9</sup>Wang, Y.-F.; Shi, Q.-W.; Dong, M.; Kiyota, H.; Gu, Y.-C.; Cong, B. "Natural taxanes: developments since 1828" *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 7652.

<sup>10</sup>Horwitz, S. B. "Mechanism of action of Taxol" *Trends Pharmacol. Sci.*, **1992**, *13*, 134.

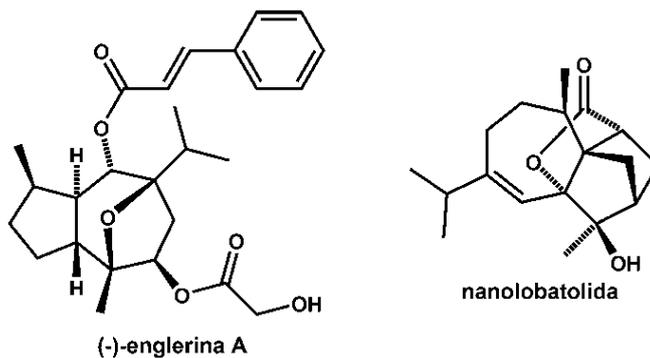
<sup>11</sup>Michaelis, M. L.; Ranciat, N.; Chen, Y.; Bechtel, M.; Ragan, R.; Hepperle, M.; Liu, Y.; Georg, G.; "Protection against  $\beta$ -amyloid toxicity in primary neurons by paclitaxel (Taxol)" *J. Neurochem.*, **1998**, *70*, 1623.

<sup>12</sup>Cragg, G. M.; Newman, D. "Nature: a vital source of leads for anticancer drug development" *J. Phytochem. Rev.*, **2009**, *8*, 313.

<sup>13</sup>Newman, D. J.; Cragg, G. M. "Natural products as sources of new drugs over the last 25 years" *J. Nat. Prod.*, **2007**, *70*, 461.

<sup>14</sup>Nicolaou, K. C.; Kang, Q.; Ng, S. Y.; Chen, D. Y.-K. "Total synthesis of Englerin A". *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 8219.

<sup>15</sup>Cheng, H. M.; Tian, W.; Peixoto, P. A.; Dhudshia, B.; Chen, D. Y.-K. "Synthesis of ent-Nanolobatolide" *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, 4165.



ESQUEMA 7: Exemplos de terpenos com atividade biológica.

## 1.2. Abordagem sintética

O sucesso da síntese de substâncias complexas, incluindo muitos sesquiterpenos, depende da mistura de planejamento da rota sintética e de extensivos testes reacionais.

Rotas para a síntese de terpenóides têm sido numerosas e variadas, abrangendo uma ampla gama de conceitos e reagentes, os quais são trabalhados através de abundantes técnicas de modificações estruturais e funcionais atualmente disponíveis para se chegar aos produtos naturais em si, ou em análogos sintéticos. Em resumo, as sínteses de substâncias complexas são uma amálgama das transformações orgânicas clássicas, reações estratégicas modernas e uso eficiente de material de partida quirais disponíveis.<sup>16</sup>

Dentre os sesquiterpenos, os peridroazulênicos constituem um vasto grupo de terpenos, os quais têm como característica possuir o sistema biciclo[5.3.0]decano. Esse tipo de esqueleto carbônico serve de inspiração para alguns grupos de pesquisa como alvos sintéticos devido a suas atividades biológicas ou mesmo como desafio intelectual. Na revisão de Foley e Maguire<sup>16</sup>, são apresentadas diversas metodologias de síntese e alvos genéricos (FIGURA 1) deste tipo de esqueleto carbônico. A partir deles, modificações estruturais e funcionais podem ser feitas com a finalidade da síntese total de alvos naturais ou mesmo obtenção de análogos, muitas vezes, mais ativos que os alvos naturais já conhecidos.

---

<sup>16</sup>Foley, D. A., Maguire, A. R. "Synthetic approaches to bicyclo[5.3.0]decanes sesquiterpenes" *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 1131.

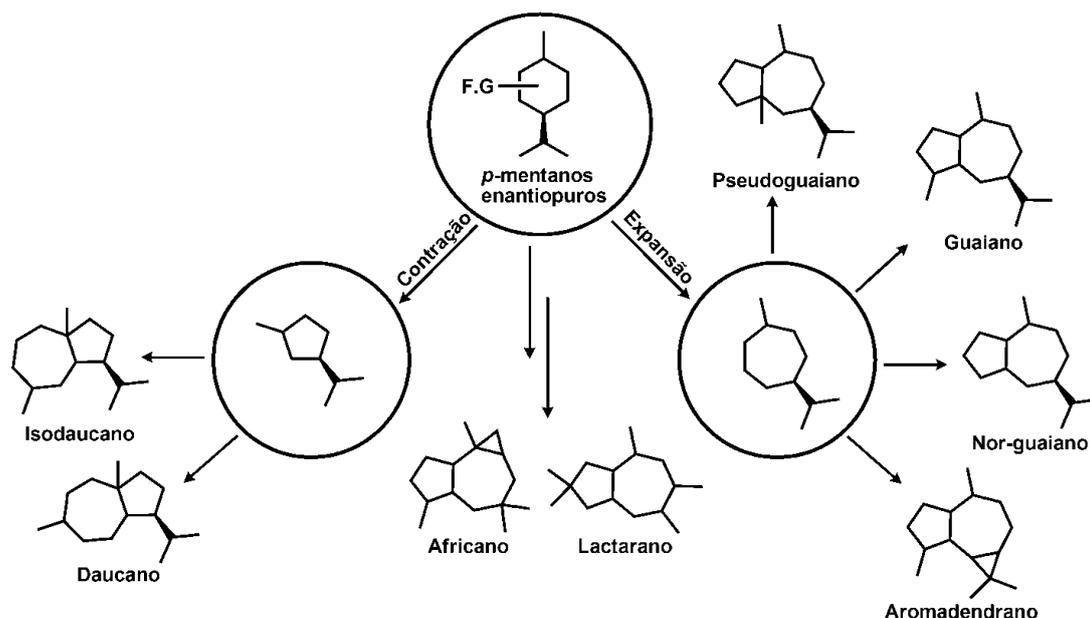
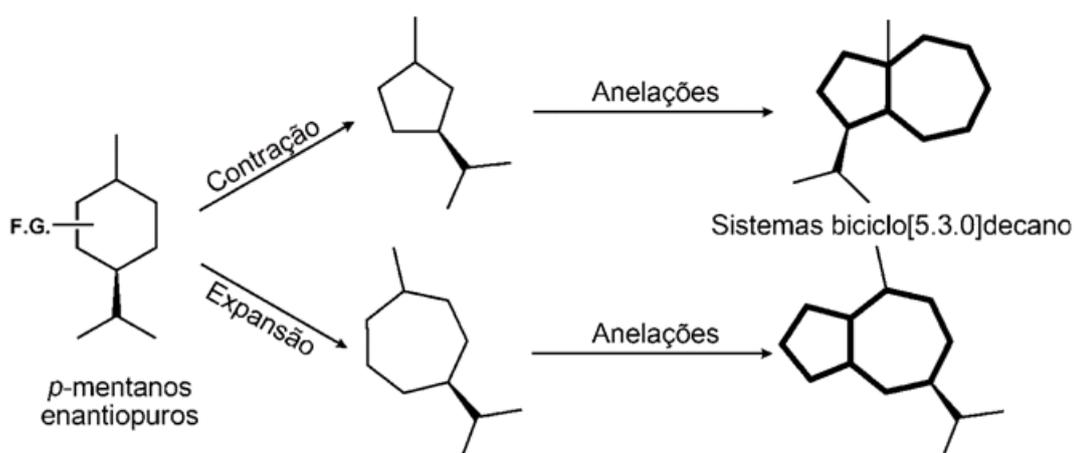


FIGURA 1: Alguns sesquiterpenos que possuem esqueleto biciclo[5.3.0]decano.

Visando a síntese de sistemas biciclo[5.3.0]decano, podem ser projetadas metodologias que utilizam como material de partida *para*-mentanos enantiomericamente puros devido ao seu baixo custo e disponibilidade.

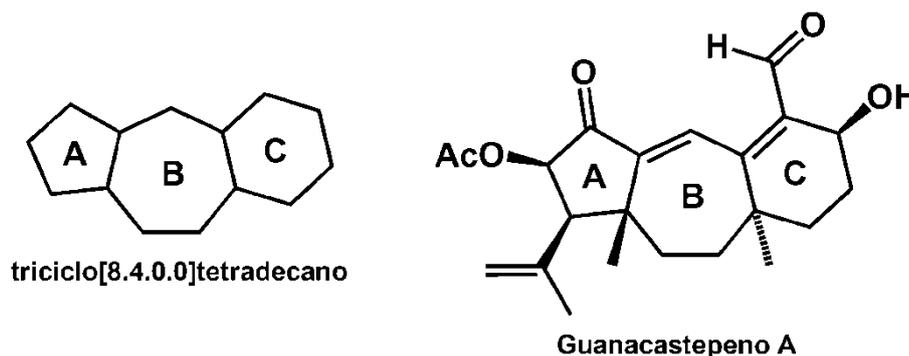
Os *p*-mentanos enantiopuros podem sofrer reação de contração de anel e formando ciclopentanóides, enquanto sua expansão leva aos cicloheptanóides (ESQUEMA 8), então através de anelações é possível a obtenção de esqueletos do tipo biciclo[5.3.0]decano, com a vantagem de já possuírem funcionalizações e centros quirais em posições adequadas.<sup>16,28</sup> No ESQUEMA 8 é apresentado o sistema biciclo[5.3.0]decano em destaque.



ESQUEMA 8: Formação dos sistemas biciclo[5.3.0]decano.

<sup>28</sup>Brocksom, T. J.; Brocksom, U.; Frederico, D. "Synthesis of guaiane sesquiterpenoids by a ring-closing metathesis annulation sequence" *Tetrahedron Letters*, **2004**, 45, 9289.

As reações que envolvem a formação dos ciclopentanóides são mais exploradas e detêm um número mais significativo de publicações na literatura. Srikrishna *et. al.* publicaram a síntese de sistemas AB e BC de guanacastepenos através da reação de contração de anel da *R*-(-)-carvona, seguido de alquilações e metátese de fechamento de anel.<sup>17</sup> Na esquerda do ESQUEMA 9 é mostrado o sistema triciclo[8.4.0.0]tetradecano genérico, enquanto que na direita o composto natural guanacasterpeno A.



ESQUEMA 9: Sistema tricíclico e o Guanacasterpeno A

Ley e colaboradores<sup>18</sup> utilizaram, para a síntese de guaianólídeos do tipo tapsigarginas a partir da *R*-(-)-carvona, uma metodologia que preconiza a contração do anel seguida da formação de um segundo anel de sete membros fundido ao primeiro. Na FIGURA 2 é mostrada na esquerda a estrutura genérica do 6,12-guaianólídeo, enquanto que na direita a tapsigargina sintetizada no trabalho.

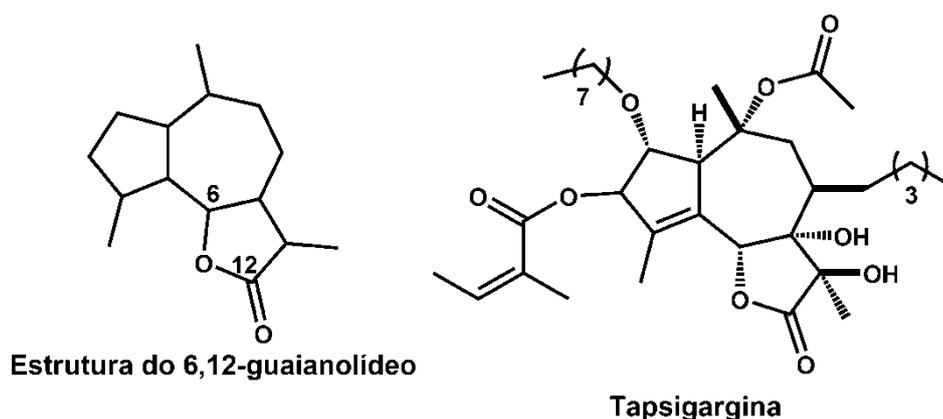


FIGURA 2: Estrutura do 6,12-guaianólídeo e a tapsigargina

<sup>17</sup>Srikrishna, A.; Dethle, D. H. "Synthetic approaches to guanacastepenes. Enantiospecific syntheses of BC and AB ring systems of guanacastepenes and rameswaralide" *Org. Lett.*, **2004**, 6, 165.

<sup>18</sup>Andrews, S. P.; Ball, M.; Wierschem, F.; Cleator, E.; Oliver, S.; Högenauer, K.; Simic, O.; Antonello, A.; Hüniger, U.; Smith, M. D.; Ley, S. V. "Total synthesis of five Thapsigargins: guaianolide natural products exhibiting sub-nanomolar SERCA inhibition" *Chem. Eur. J.*, **2007**, 13, 5688.

Entretanto, no intuito de estudar e desenvolver novas metodologias sintéticas, nosso grupo optou por utilizar *p*-mentanos enantiopuros para síntese de cicloeptánoídes, os quais podem dar origem a esqueletos peridroazulênicos do tipo nor-guaiano, guaiano e pseudoguaiano.<sup>19</sup>

Na revisão publicada por Kantorowski e Kurt<sup>20</sup> são mostrados vários exemplos de reações que envolvem expansão de anéis de seis para sete membros. Basicamente, existem dois principais modos: a expansão de anéis a partir da homólise ou heterólise de ligação C-C de sistemas bicíclicos ou a migração da ligação C-C na presença de um bom grupo de saída (FIGURA 3). Uma terceira metodologia possível é a cicloadição 4+3.<sup>21</sup>

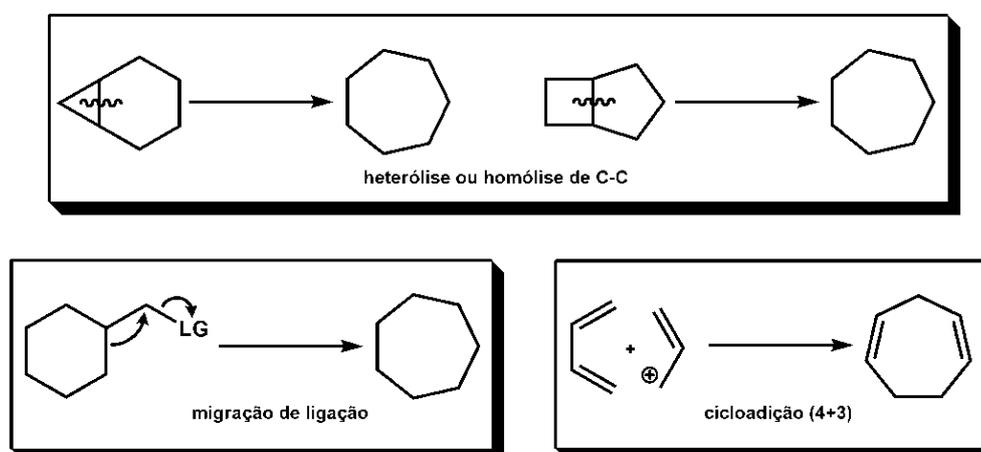


FIGURA 3: Metodologias de preparação de anéis de 7 membros

A metodologia em que a quebra de uma ligação C-C de um sistema de anéis fundidos leva a formação de um anel maior é apresentada por R. W. Hoffmann em seu livro com o conceito de “*overbred*”.<sup>22</sup> É uma abordagem interessante quando se almeja a formação de sistemas cíclicos ou de anéis expandidos já funcionalizados, como mostra o exemplo de Oppolzer<sup>23</sup>, em que a formação do ciclobutano através de reação fotoquímica dá origem a um sistema tricíclico que, posteriormente, culmina com a expansão do anel de 6 para um anel de 8 membros (ESQUEMA 10).

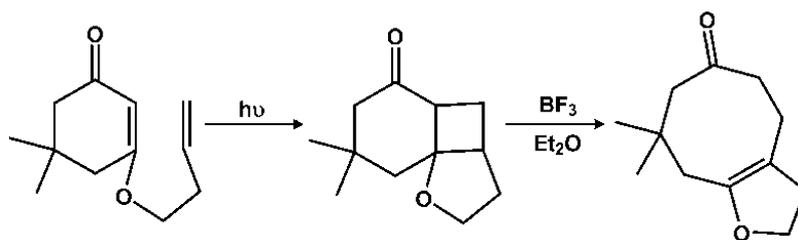
<sup>19</sup>de Faria, M. L.; Magalhães, R. de A.; Silva, F. C.; Matias, L. G. de O.; Ceschi, M. A.; Brocksom, U.; Brocksom, T. J. “Enantiodivergent syntheses of cycloheptenone intermediates for guaiane sesquiterpenes” *Tetrahedron: Asymmetry*, **2000**, *11*, 4093.

<sup>20</sup>Kantorowski, E. J.; Kurth, M. J. “Expansion to seven-membered rings” *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 4317.

<sup>21</sup>Harmata, M. “Intramolecular cycloaddition reactions of allylic cations” *Tetrahedron*, **1997**, *18*, 6235.

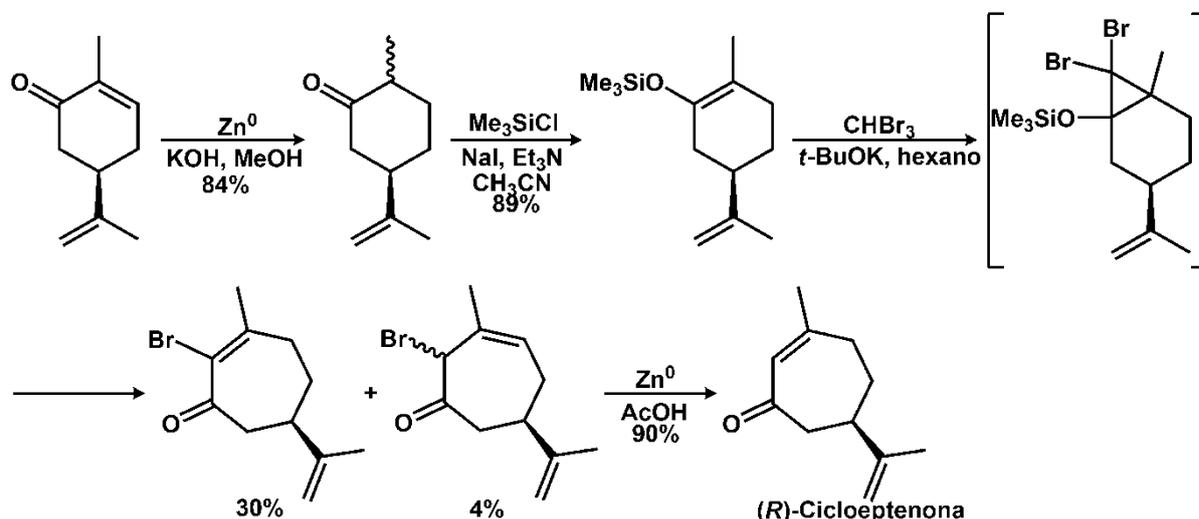
<sup>22</sup>Hoffmann, R. W., *Elements of synthesis planning*, Berlin, Springer-Verlag, p. 106, 2009.

<sup>23</sup>Oppolzer, W. “Intramolecular [2+2] photoaddition/cyclobutane – Fragmentation sequence in organic synthesis” *Acc. Chem. Res.*, **1982**, *15*, 135.



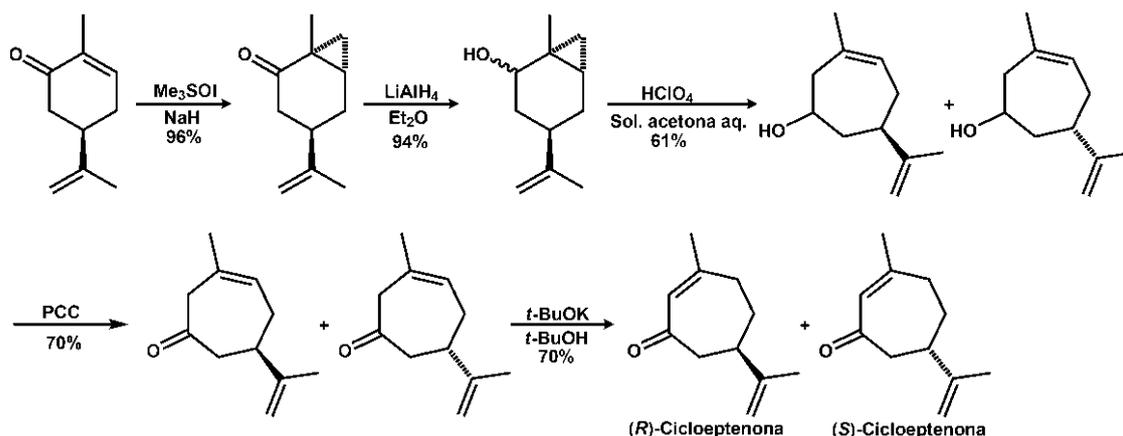
ESQUEMA 10: Formação do anel de 8 membros

Nosso grupo publicou<sup>19</sup> a formação do cicloeptenóide em duas rotas sintéticas a partir da *R*-(-)-carvona (ESQUEMA 11). Na primeira rota, como etapa chave ocorre formação do intermediário ciclopropano bis-bromado, o qual, por sua vez, sofre heterólise e acarreta a formação da  $\alpha$ -bromo-cicloeptenona. Este produto pode ser reduzido para formar a (*R*)-cicloeptenona.

ESQUEMA 11: Rota sintética para formação da (*R*)-cicloeptenona.

Para formação da cicloeptenona a partir da ciclopropanação da dupla ligação do anel da *R*-(-)-carvona foi utilizada a reação ciclopropanação de Corey e Chaykovsky<sup>24</sup>, que, como esperado, mostrou-se quimiosseletiva à ligação dupla  $\alpha$ -carbonila. Da etapa de expansão através do rearranjo do ciclopropilcarbinil-homoalil foi observado uma pequena porção de mistura enantiomérica de cicloeptenonas (ESQUEMA 12).

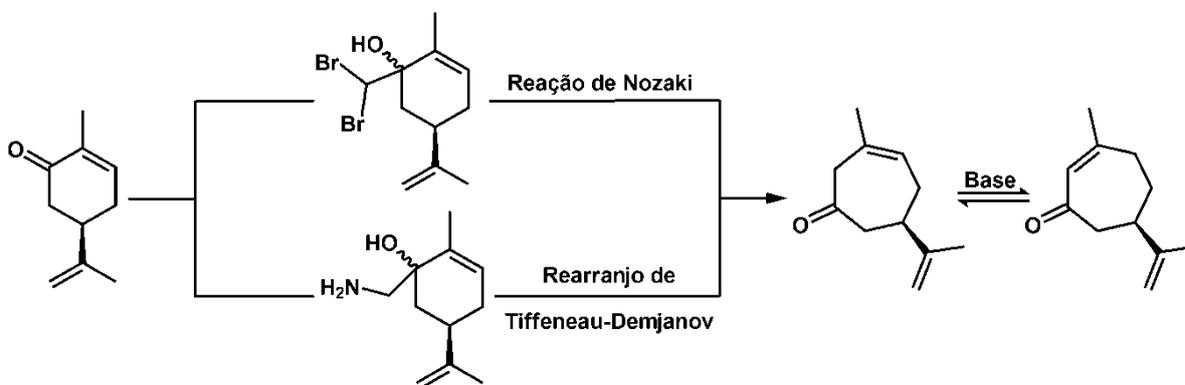
<sup>24</sup>Corey, E. J.; Chaykovsky, M. "Methylsulfinyl carbanion (CH<sub>3</sub>-SO-CH<sub>2</sub>). Formation and applications to organic synthesis" *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, *87*, 1353.



ESQUEMA 12: Rota sintética enantiodivergente das (*R*) e (*S*) cicloeptenonas.

Analisando-se essas duas rotas de sínteses publicadas pelo grupo<sup>27</sup> pode-se chama-las de sínteses enantiodivergente, uma vez que, a partir de um enantiômero puro da *R*-(-)-carvona foi obtida os isômeros *R* e *S* da cicloeptenona.

Uma metodologia publicada pelo nosso grupo em 2005<sup>25</sup> descreve a síntese (*R*)-cicloeptenonas, partindo-se da *R*-(-)-carvona, utilizando migração de ligação C-C, de forma totalmente regioseletiva. As reações chave utilizadas foram a de Nozaki e o rearranjo de Tiffeneau-Demjanov, nas quais, utilizaram-se como intermediários compostos bromados e aminoálcoois, respectivamente, conforme o ESQUEMA 13.

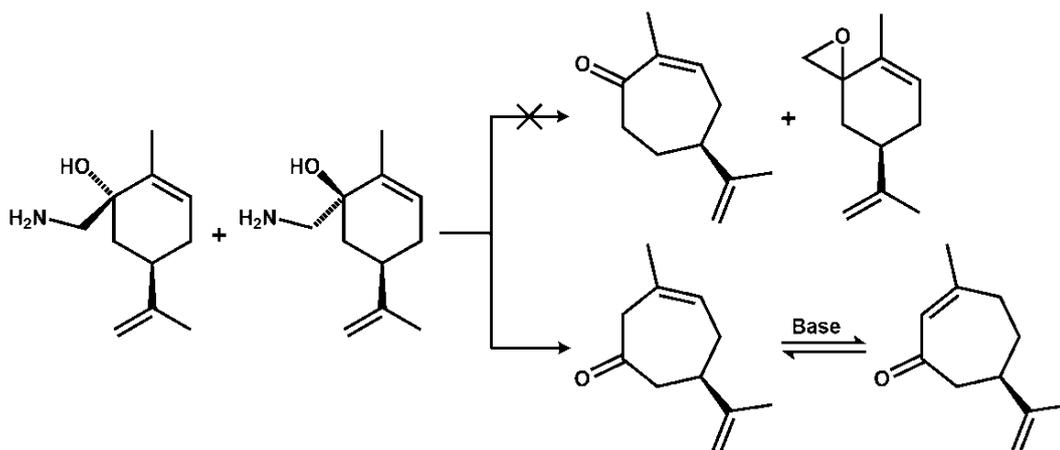


ESQUEMA 13: Rotas sintéticas regioseletivas.

O rearranjo de Tiffeneau-Demjanov é do tipo pinacol-pinacolona, onde existe a possibilidade da formação dos produtos mostrados no ESQUEMA 14, contudo apenas as cicloeptenonas foram obtidas.

<sup>25</sup>Brocksom, T. J.; Brocksom, U.; de Sousa, D. P.; Frederico, D. "Enantiopure cycloheptenones from (*R*)-(-)-carvone: intermediates for perhydroazulene terpenoids" *Tetrahedron: Asymmetry*, **2005**, *16*, 3628.

<sup>27</sup>Pesquero, E. T. C.; Silva, F. C.; Matias, L. G. O.; Ceschi, M. A.; Brocksom, U.; Brocksom, T. J. "A síntese de sesquiterpenos peridiazulênicos do tipo guaiano" *Quím. Nova*, **1990**, *13* (4), 327.



ESQUEMA 14: Produtos formados no rearranjo de Tiffeneau-Demjanov.

Atualmente, a reação de fechamento de anéis por metátese tem se tornado uma importante ferramenta para síntese de sistemas cíclicos.<sup>26</sup> O seu avanço deve-se ao desenvolvimento de catalisadores cada vez mais reativos e eficientes (FIGURA 4).

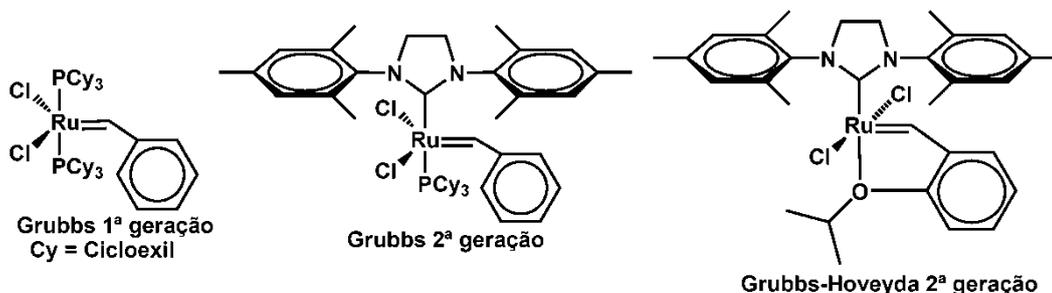
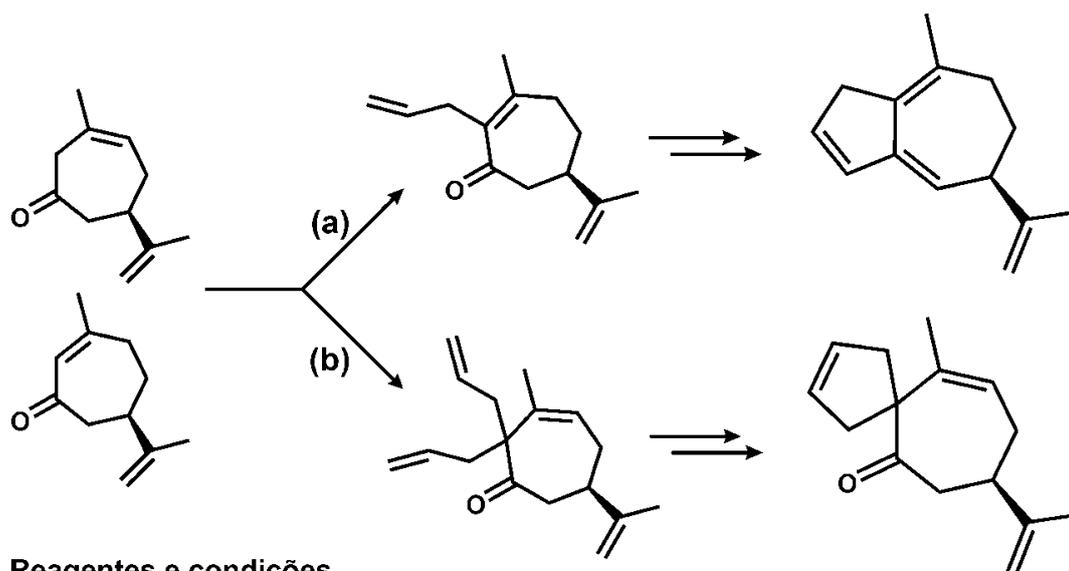


FIGURA 4: Exemplos de catalisadores de Grubbs.

A versatilidade da reação de metátese deve-se ao fato de que apenas 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.

Para a formação do anel de 5 membros fundido ao anel da cicloeptenona, nosso grupo<sup>28</sup> utilizou a abordagem de alilação na posição  $\alpha$ -carbonila, procedimento o qual levou aos produtos mono e bis alilado. O produto mono-alil é adequado para síntese de esqueletos peridroazulênicos<sup>27</sup>, enquanto que o produto bis-alilado pode sofrer reação de metátese para formar anéis espiro<sup>28</sup> (ESQUEMA 15).

<sup>26</sup>Frederico, D.; Brocksom, U.; Brocksom, T. J. "A reação de metátese de olefinas: reorganização e ciclização de compostos orgânicos" *Quím. Nova*, 2005, 28, 692.



Reagentes e condições

(a) *t*-BuOK, *t*-BuOH, cloreto de alila, 30 °C, 2h

(b) *t*-BuOK, *t*-BuOH, brometo de alila, 30 °C, 2h

ESQUEMA 15: Rota sintética para formação dos esqueletos (a) sesquiterpenos e (b) espiros.

Os anéis espiro são encontrados em uma grande diversidade de grupos de terpenos como por exemplos os acoranos<sup>16</sup>, vestipiranos<sup>29</sup> e chamigranos<sup>29</sup> (FIGURA 5).

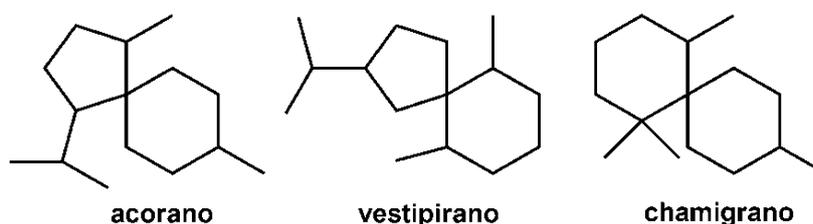
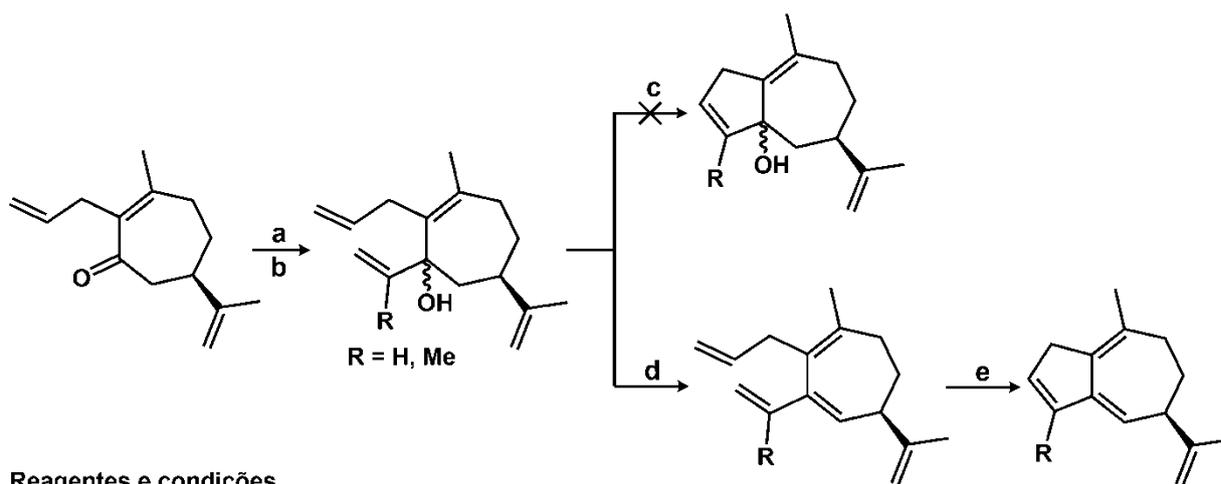


FIGURA 5: Esqueletos carbônicos de produtos naturais com sistemas espiro.

Assim como os peridroazulenos, os anéis espiro são alvos de vários tipos de abordagens sintéticas, entretanto nem sempre triviais. Algumas abordagens podem envolver reações radiculares, utilização de metais de transição, rearranjos, reações de alquilações intramoleculares<sup>29</sup> ou reações de metátese por fechamento de anel.<sup>28</sup>

Para a formação de intermediários chave para a síntese de sesquiterpenos do tipo guaiano, foram feitas adições de grupos vinilas e isopropenilas à carbonila das cicloptenonas mono-aliladas levando ao álcool terciário (ESQUEMA 16).<sup>28</sup>

<sup>29</sup>Kotha, S.; Deb, A. C.; Lahiri, K.; Manivannan, E. "Selected synthetic strategies to spirocyclics" *Synthesis*, **2009**, 165.



#### Reagentes e condições

- (a) Brometo de vinil-magnésio, THF,  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 1h  
 (b) Brometo de isopropenil-magnésio, THF,  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 1h  
 (c) Catalisador de Grubbs 1ª geração (5-20 mol%)  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , ta, 24h  
 (d) PTSA, acetona, refluxo, 3h  
 (e) Catalisador de Grubbs 1ª geração (5 mol%)  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , ta, 3h

#### ESQUEMA 16: Reações de Grignard, desidratação e metátese.

O produto da reação de Grignard foi submetido à reação de metátese de fechamento de anel com catalisador de Grubbs 1º geração. Entretanto, não observou-se a formação do composto guaiano hidroxilado, e, portanto, fez-se necessário a desidratação prévia, para somente então formar o sistema de anéis fundidos, conforme ESQUEMA 16.

### 1.3. Filosofias de síntese

Desde longa data, o vasto número de produtos naturais é considerado uma inestimável fonte de estruturas para o descobrimento e o desenvolvimento de agentes terapêuticos.<sup>30</sup> Até o começo do século XIX todos os fármacos utilizados vinham de fontes naturais e eram obtidos através de métodos, como a extração. Entretanto, com o aumento da demanda e a dificuldade de obtenção desses produtos, a extração do composto natural tornou-se um método inviável de aquisição. Nesse contexto, é possível dizer que o advento da síntese "abiológica" ou síntese orgânica mudou drasticamente o panorama da produção de fármacos por ser mais prática, mais rápida, em maior quantidade e com maiores possibilidades terapêutica.<sup>31</sup>

Nas expressivas publicações de Corey *et. al.*<sup>32,33</sup> foram mostrados os resultados sintéticos da síntese total das moléculas de origem natural, conhecidas como cariofileno e isocariofileno e do longifoleno (FIGURA 6).

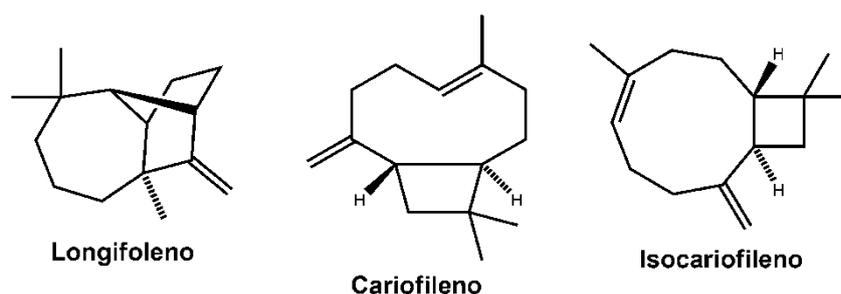


FIGURA 6: Compostos sintetizados por Corey.

A técnica intitulada como “*problem-solving*”, consiste em transformar a estrutura de uma molécula alvo em uma sequência de estruturas progressivamente mais simples ao longo de uma rota e, acaba por conduzir a simples ou comercialmente disponíveis materiais de partida para uma síntese química.<sup>34</sup> A análise retrosintética é o que podemos chamar de “*sine qua non*” da síntese orgânica orientada por um alvo ou, do inglês, “*target-oriented synthesis*”, técnica muito importante no planejamento de compostos alvos de importante valor na biologia e na medicina.<sup>35</sup>

<sup>30</sup>Danishesky, S., “On the potencial of natural products in the discovery of pharma leads: A case for reassessment” *Nat. Prod. Rep.*, **2010**, 27, 1114.

<sup>31</sup>Wender, P. A.; Verma, V. A.; Paxton, T. J.; Pillow, T. H. “Function-oriented synthesis, step economy, and drug design” *Accounts of Chemical Research*, **2008**, 41 (1), 40.

<sup>32</sup>Corey, E. J.; Ohno, M.; Mitra, R. B.; Vatakencherry, P. A. “Total synthesis of Longifolene” *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, 86, 478.

<sup>33</sup>Corey, E. J.; Ohno, M.; Mitra, R. B.; Vatakencherry, P. A. “Total synthesis of *d,l*-Caryophyllene and *d,l*-Isocaryophyllene” *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, 86, 485.

<sup>34</sup>Corey, E. J. “Retrosynthetic thinking – Essentials and examples” *Chem. Soc. Rev.*, **1988**, 17, 111.

A síntese total de moléculas bioativas se mostrou um importante processo no que diz respeito ao desenvolvimento de novas metodologias sintéticas e é muitas vezes empregada na preparação de quantidade substancial de compostos para testes biológicos, em que o isolamento da fonte natural se mostrou uma tarefa extremamente inviável. Entretanto, recebe várias críticas devido às rotas assim planejadas serem economicamente inviáveis e demasiadamente extensas.<sup>31</sup>

É sabido que em um processo de biossíntese de um metabólito secundário o produto de uma reação enzimática é, normalmente, o substrato da reação seguinte. Sendo assim, forma-se uma cascata reacional em que uma molécula se liga ao um sítio ativo de forma específica (FIGURA 7) para formar o substrato seguinte até a biogênese do metabólito final.

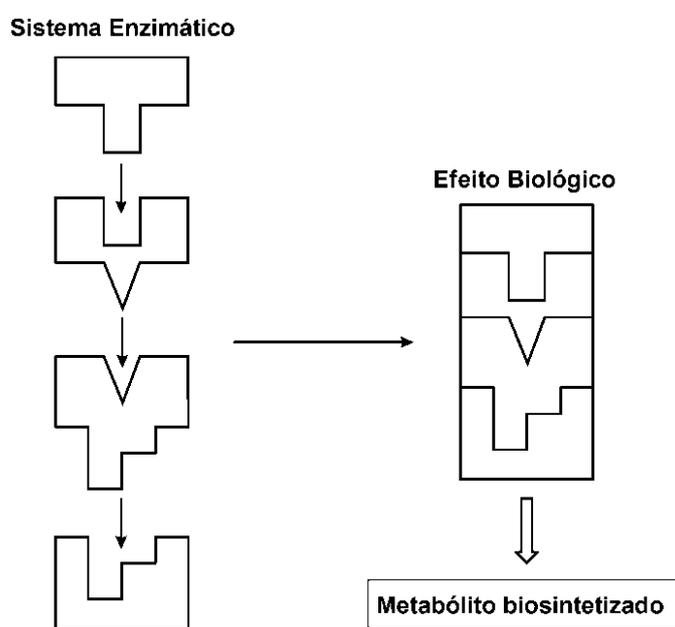


FIGURA 7: Esquema do sistema enzimático

Entretanto, se dispormos de uma biblioteca de pequenas moléculas, as quais detêm a estrutura correta para se ligarem a cada um dos sítios ativos, essas moléculas, então, terão a capacidade de modular todo o processo enzimático em questão<sup>35</sup>, como no exemplo mostrado na FIGURA 8, na qual os compostos A, C e D mostraram essa capacidade.

<sup>35</sup>Schreiber, S. L. "Target-oriented and diversity-oriented organic synthesis in drug discovery" *Science*, **2000**, 287, 1964.

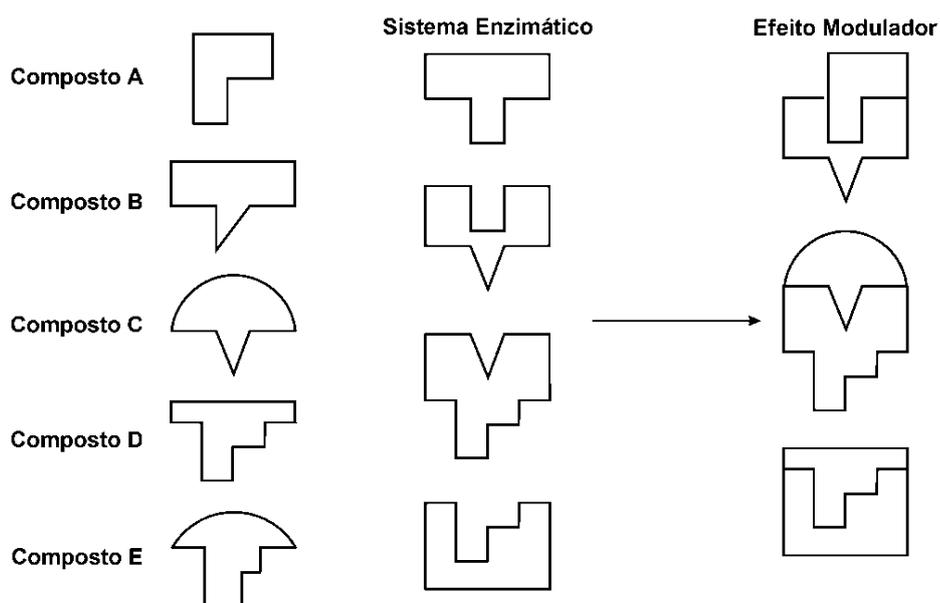


FIGURA 8: Esquema do sistema enzimático modulado.

Em contraste com a síntese orgânica orientada por um alvo, a “*diversity-oriented synthesis*” não objetiva apenas um alvo de origem natural em particular, mas sim produzir uma biblioteca de compostos análogos aos produtos naturais com a capacidade de inibir todo um sistema enzimático. Desta forma, a análise retrossintética não pode ser aplicada diretamente.<sup>35</sup>

A coleção de análogos sintetizados deve apresentar complexidade e diversidade peculiares. A complexidade pode afetar diretamente a forma pela qual a pequena molécula (fármaco, por exemplo) interage com as macromoléculas (proteínas do sistema enzimático), assim podendo ter seus efeitos farmacológicos potencializados. A diversidade é tão importante quanto à complexidade, pois, uma vez obtida uma biblioteca de compostos, eleva-se a probabilidade de se observar nos testes atividade biológica.<sup>35</sup>

De outro ponto de vista, Schreiber<sup>36</sup> vê como importante a síntese de bibliotecas de compostos não apenas como simples análogos para o desenvolvimento de novos fármacos, mas para também a utilização desses compostos no mapeamento de todo o sistema enzimático.

Inicialmente isso pode soar ilógico, no entanto, partindo do princípio que para entender um sistema enzimático de um organismo devemos perturbá-lo, analisá-lo e determinar as consequências dessa perturbação, estudar o efeito estímulo-resposta e só então, racionalizar seu funcionamento. Na prática, células são expostas a uma

<sup>36</sup>Schreiber, S. L. “The small-molecule approach to biology” *Chemical & Engineering News*, 2003, 81, 51.

biblioteca de fármacos, então se seleciona uma molécula que tenha gerado uma mudança fenotípica de interesse e finalmente identifica-se a proteína responsável por aquela mudança. Este é um processo direcionado que habilita a análise sistemática da função e papel de uma proteína na célula.<sup>37,38</sup>

Assim como as idéias apresentadas por Schreiber<sup>35,36</sup> em suas publicações, Danishefsky<sup>30</sup>, também, publicou trabalhos em que cita a importância da síntese e dos estudos das atividades biológicas de análogos de produtos naturais.

Danishefsky entende que a tarefa do pesquisador é extrair o conhecimento da natureza dos metabólitos secundários isolados levando-se em consideração seus efeitos biológicos num dado sistema enzimático e, por comparação entre eles, identificar as principais características estruturais que são necessárias para a atividade biológica.<sup>30</sup>

Ele resumiu suas idéias com o título de síntese total divergente, ou do inglês “*diverted total synthesis*” (DST), na qual, a partir de blocos construtores, obtém-se um intermediário avançado, sendo então possível a síntese de análogos de um produto natural com menor ou maior complexidade, indisponíveis nas fontes naturais (FIGURA 9), ou mesmo, impossíveis de serem obtidas através de modificações do próprio produto natural.<sup>30</sup>

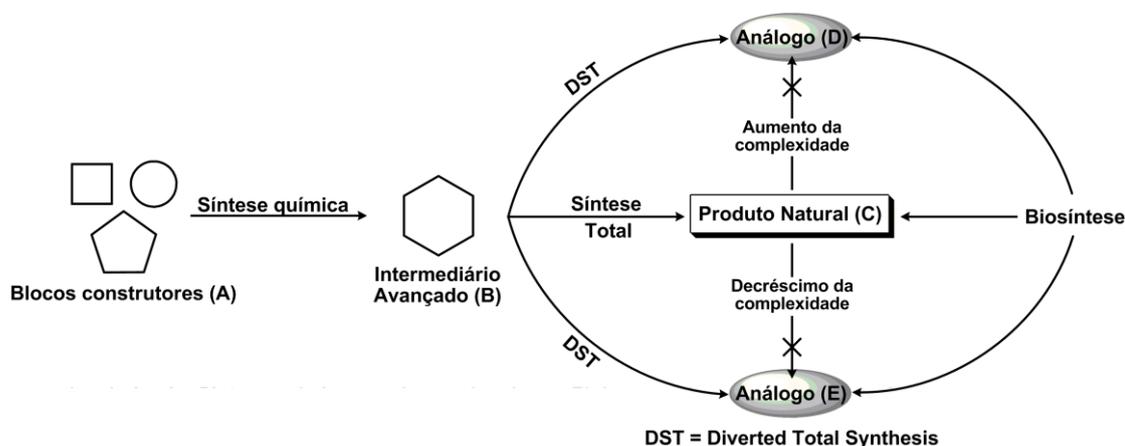


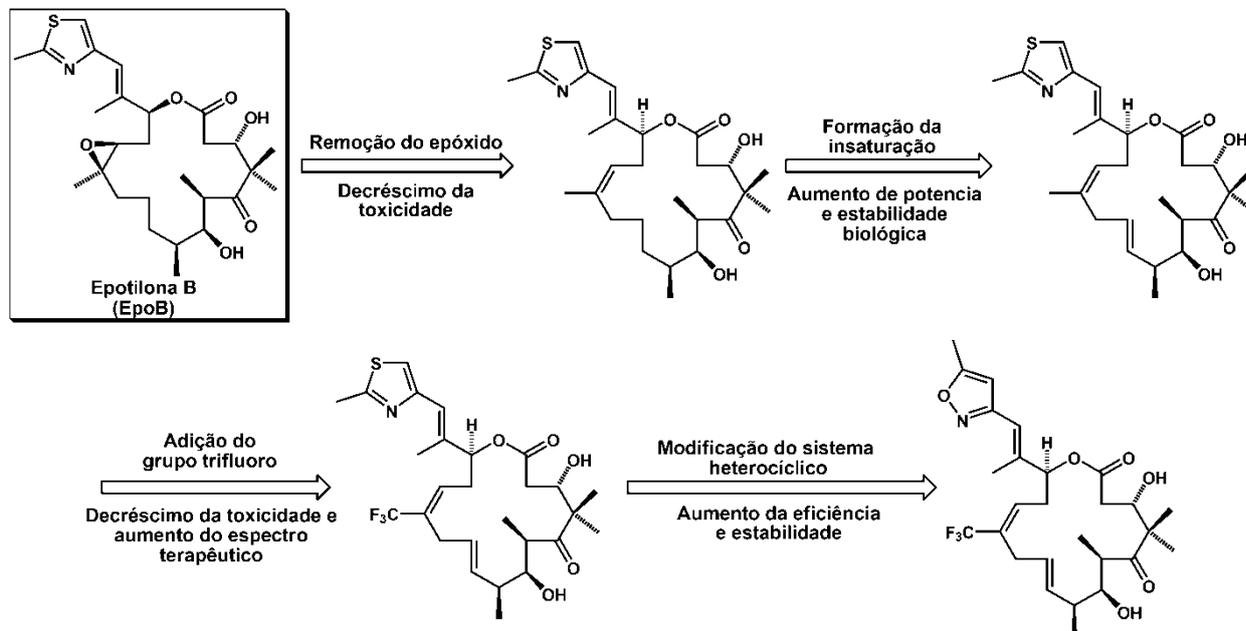
FIGURA 9: Diagrama da diverted total synthesis (DTS)

É importante frisar que esses análogos podem apresentar efeitos diferentes aos dos produtos naturais como atividade biológica potencializada e/ou diminuição da toxicidade. No ESQUEMA 17 é mostrado um exemplo estudado pelo grupo de Danishefsky, no qual a molécula de Epotilona B, substância ativa no combate ao

<sup>37</sup>Mitchison, T. J. “Towards a pharmacological genetics” *Chemistry & Biology*, **1994**, 1, 3.

<sup>38</sup>Piggott, A. M.; Karuso, P. “Quality, not quantity: the role of natural products and chemical proteomics in modern drug discovery” *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening*, **2004**, 7, 607.

câncer, sofre mudanças na estrutura carbônica e nos grupos funcionais e como resultado, são obtidos compostos com maior atividade, estabilidade e menor citotoxicidade. Os compostos obtidos estão no momento em fase 1, 2 e pré-clínico de testes.<sup>39</sup>



ESQUEMA 17: Exemplo da DST – Epotilona B

Outra linha de pensamento é do químico Wender. Na revisão publicada por ele e colaboradores<sup>31</sup> fica claro a sua credulidade em que o foco da atividade biológica apresentada por uma molécula isolada da natureza não deve ser creditado à estrutura total, mas sim às subunidades presentes nesta.

Essa é a idéia principal da “*funcional-oriented synthesis*” (FOS), a qual propõe que a função biologicamente ativa ligada em uma estrutura pode ser emulada, ajustada, ou mesmo melhorada pela mudança do esqueleto carbônico por estruturas mais simples projetando as funções orgânicas nas posições semelhantes ao do produto natural bioativo.

Para a FOS também são considerados alguns conceitos importantes sobre o desenvolvimento de fármacos. Inicialmente, produtos naturais não são preparados para uso terapêutico humano e por isso efeitos colaterais são costumeiramente observados, e, assim, focando nas funções específicas de um alvo, a FOS pode ser utilizada para minimizar esses efeitos colaterais e potencializar efeitos benéficos. Segundo, pode ser usada na otimização da estrutura, como por exemplo, adição de grupos farmacofóricos.

<sup>39</sup>Rivkin, A.; Yoshimura, F.; Gabarda, A. E.; Cho, Y. S.; Chou, T.-C.; Dong, H.; Danishefsky, S. J. “Discovery of (E)-9,10-dehydroepothilones through chemical synthesis: on the emergence of 26-Trifluoro-(E)-9,10-dehydro-12,13-desoxyepothilone B as a promising anticancer drug candidate” *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 10913.

Em terceiro, como o foco da FOS é na função presente na estrutura e não no esqueleto, essa abordagem permite a economia de reações na síntese de novas estruturas com novas ou melhoradas atividades.<sup>31</sup>

Como exemplo em sua revisão, Wender cita seu trabalho publicado<sup>40</sup> no qual foi sintetizado um análogo mais simples da dinemicina (FIGURA 10) em apenas 8 etapas, mas que mimetiza a capacidade de quebrar o DNA frente à irradiação ou mudança de pH, efeito igual ao encontrado nos estudos de atividade biológica do produto natural, cuja síntese total custou 33 etapas<sup>41</sup>, assim mostrando a eficácia da FOS no planejamento de uma rota sintética.<sup>17</sup>

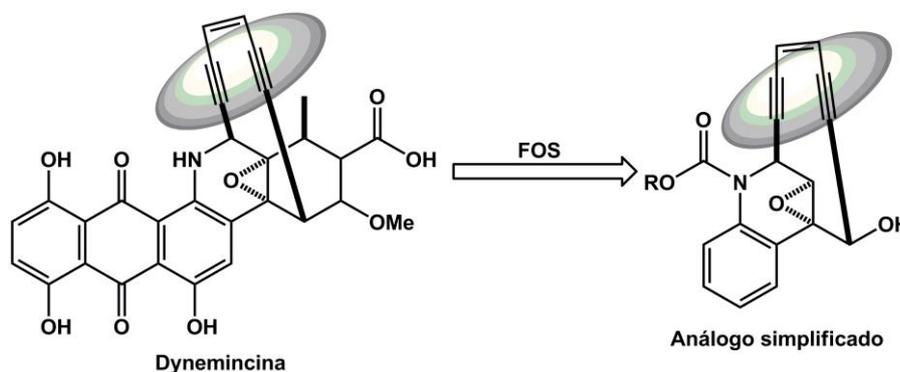


FIGURA 10: Estrutura simplificada pela FOS e sintetizada

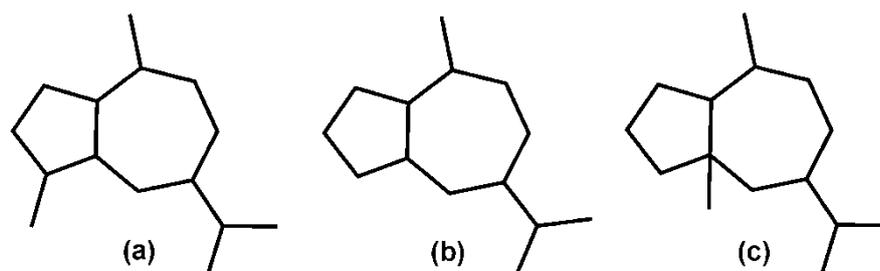
<sup>40</sup>Wender, P. A.; Zercher, C. K. "Studies on DNA-cleaving agents: synthesis of a functional Dynemicin analogue" *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 2311.

<sup>41</sup>Shair, M. D., Yoon, T. Y.; Mosny, K. K.; Chou, T. C.; Danishefsky, S. T. "The total synthesis of Dynemicin a leading to development of a fully contained bioreductively activated enediyne prodrug" *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 9509.

## 2. Objetivos

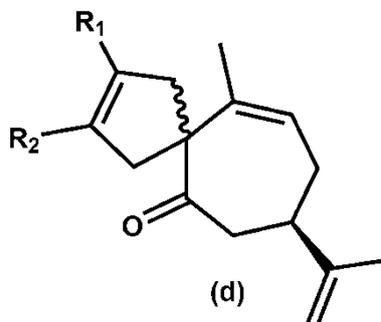
## 2. Objetivos

Esse projeto teve como objetivo promover mono-alilações na mistura de cicloptenona, com a possibilidade de formação de compostos intermediários para síntese de esqueletos carbônicos de sesquiterpenos do tipo guaiano (a), nor-guaiano (b), pseudo-guaiano (c) além de sistemas bicíclicos do tipo espiro.



A partir dos produtos mono-alilados, realizou-se uma segunda alilação na tentativa de se obter produtos intermediários para síntese de sistemas do tipo espiro[4.6]undecano substituídos.

Com os intermediários bis-alilados obteve-se, através da reação de metátese de fechamento de anel utilizando catalisadores de rutênio, esqueletos carbônicos contendo núcleo espiro[4.6]undecano (d) tensionados e substituídos.



## **3. Resultados e Discussão**

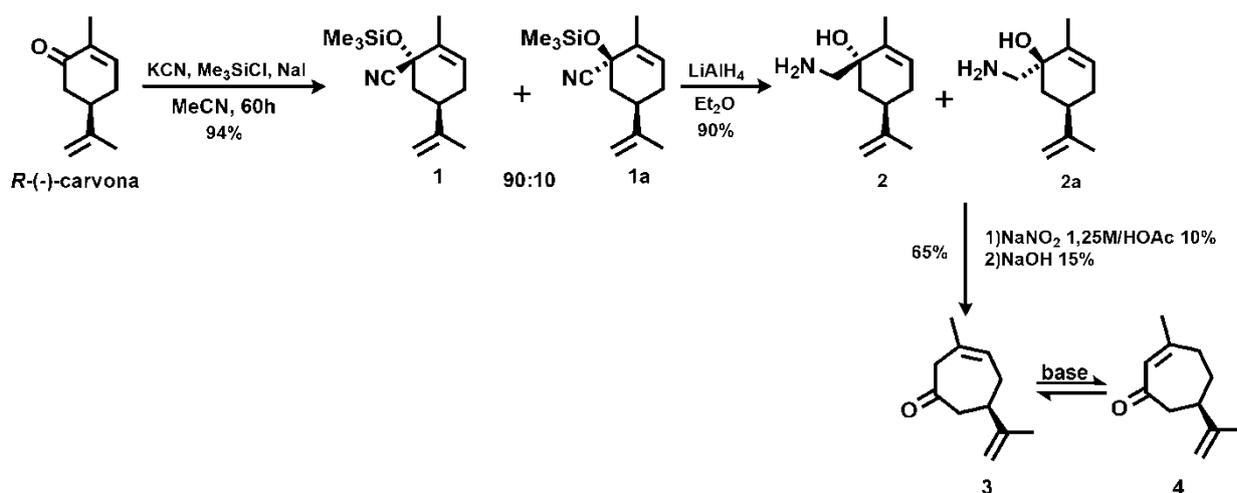
### 3. Resultados e discussão

Os espectros e cromatogramas utilizados para elucidação estrutural de cada composto estão na seção 7 (Apêndice), bem como as tabelas contendo as atribuições dos espectros de RMN de 1D e 2D obtidos para cada composto.

Para os cálculos das estruturas de menor energia foi utilizado o software PCMODEL for Windows, versão 7.5. Nas estruturas com energia minimizada, apenas as interações mecânicas são analisadas, pois, para se obter a estrutura de menor energia, é necessário levar em consideração, também, as interações quânticas e, isto requer cálculos mais avançados.

#### 3.1. Preparação das cicloeptenonas **3** e **4**

A rota sintética utilizada inicialmente nesse projeto para obtenção das cicloeptenonas **3** e **4** utilizou como produto de partida o *p*-mentano enantiopuro *R*-(-)-carvona, gentilmente doada pela empresa Firmenich (ESQUEMA 18). Esta rota já havia sido utilizada anteriormente e publicada pelo grupo<sup>25</sup> em 2005, e mostrou-se a metodologia mais eficiente na preparação das cicloeptenonas **3** e **4**, importantes intermediários avançados na síntese de vários tipos de sistemas cíclicos de sesquiterpenos.



ESQUEMA 18: Formação das cicloeptenonas através de **1** e **1a**.

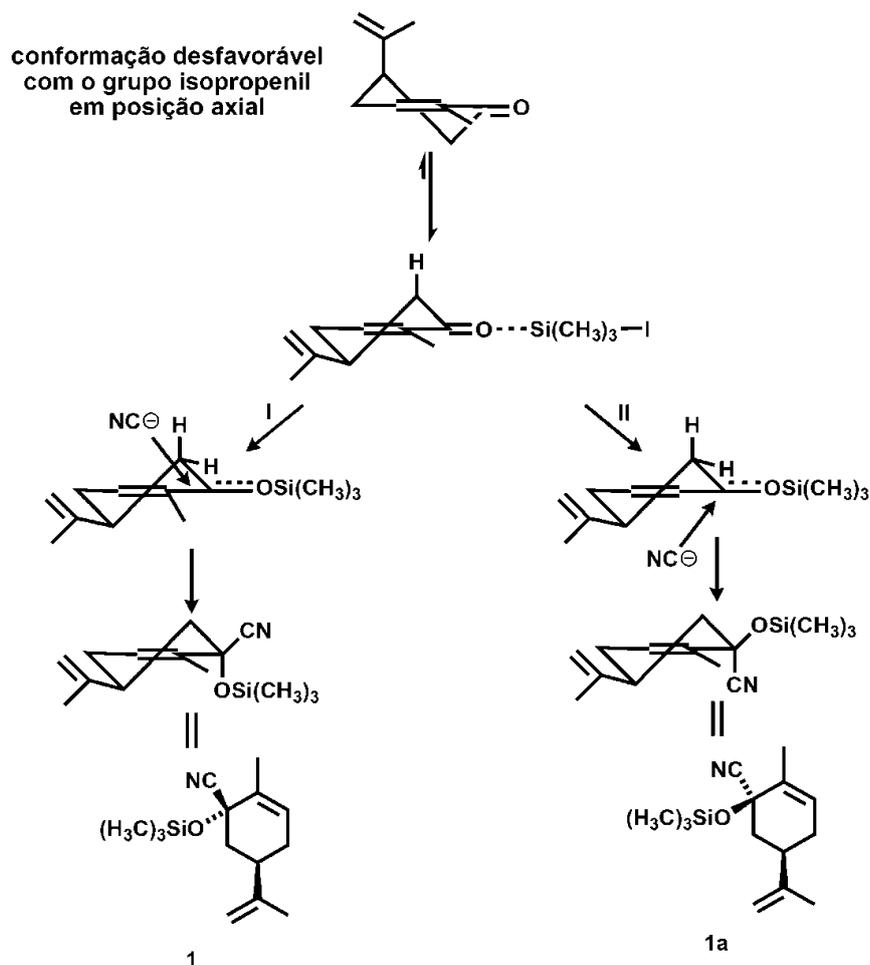
A reação entre a *R*-(-)-carvona, cianeto de potássio, iodeto de sódio, cloro trimetilsilano e quantidade catalítica de piridina, forneceu a mistura de diastereoisômeros

**1** e **1a** em 94% de rendimento numa proporção de 90:10 respectivamente. Essa reação foi publicada anteriormente pelo nosso grupo<sup>25</sup>, então, as comparações entre os dados espectroscópicos obtidos e da literatura, comprovaram a formação do produto.

Essa reação foi importante, pois o carbono incorporado na reação de expansão de anel com o rearranjo de Tiffeneau-Demjanov provém da adição do grupo cianeto e subsequente redução para CH<sub>2</sub>.

A determinação da estereoquímica do produto majoritário só foi possível com o trabalho em conjunto com o doutorando Leandro de Carvalho Alves.

Na reação em questão, ocorre a formação do iodeto de trimetilsilil *in situ*, que por sua vez complexa com o par de elétrons livre do oxigênio. Então, ocorre o ataque nucleofílico do grupo cianeto no carbono da carbonila levando a formação do produto majoritário em que o grupo cianeto está em *cis* com o grupo isopropenil, segundo o ESQUEMA 19. Essa estereoquímica chama atenção, pois não é o produto esperado como majoritário, levando-se em consideração que o ataque axial é favorecido devido ao ângulo de ataque de *Bürgi-Dunitz*.



ESQUEMA 19: Formação das cianidinas

Vale ressaltar que a metodologia empregada nessa reação mostrou ser mais seletiva se comparada à publicada por Sheldon e colaboradores<sup>42</sup>, em que obtiveram uma proporção diastereoisomérica de menos de 80:20, além da formação do produto de adição 1,4. Nada foi concluído sobre a estereoquímica correta do produto majoritário.

No espectro de ressonância nuclear (RMN) de <sup>13</sup>C podemos observar sinais importantes, os quais comprovam a formação do produto (FIGURA 11), como o aparecimento do sinal em  $\delta$  1,3 ppm referente aos carbonos do grupo trimetilsilil ligado ao oxigênio e o desaparecimento do sinal do carbono carbonílico. O sinal visto em  $\delta$  71,4 ppm refere-se ao carbono quaternário formado pela adição 1,2 do grupo ciano ao carbono da carbonila, enquanto que o carbono do grupo cianeto tem valor de deslocamento químico de  $\delta$  121,2 ppm. Na TABELA 1 é mostrado a comparação entre os valores dos deslocamentos químicos obtidos com os encontrados na literatura<sup>25</sup> dos carbonos do composto 1.

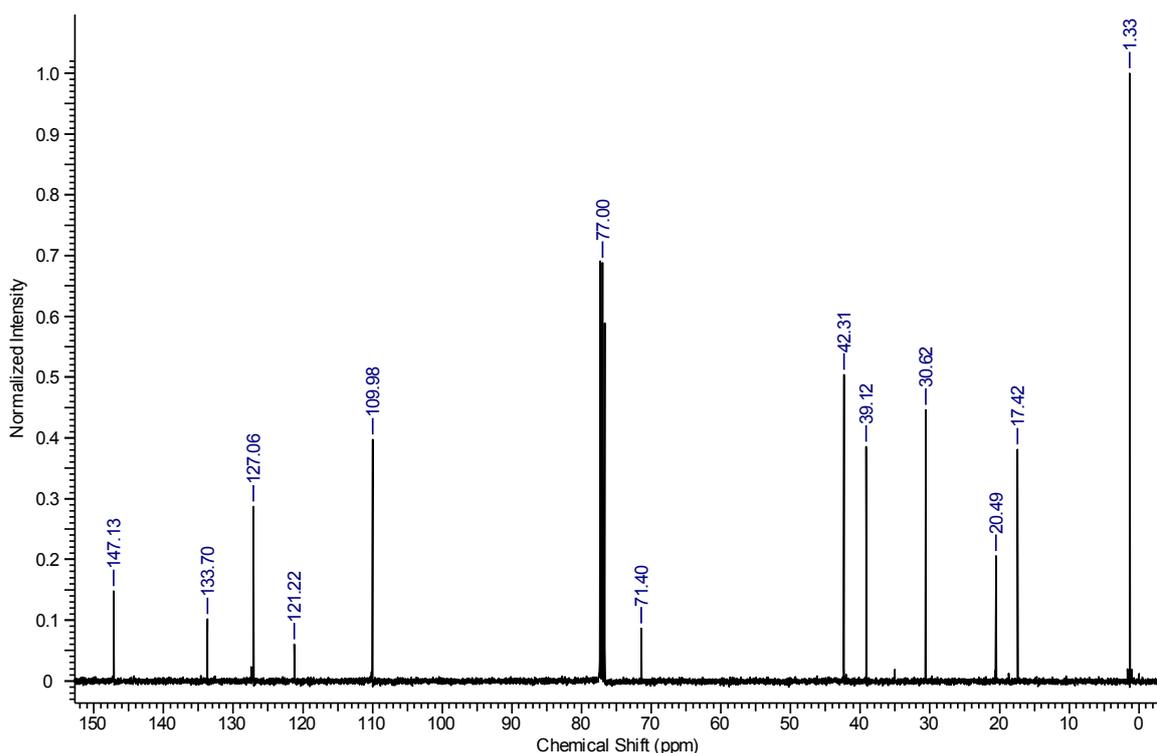
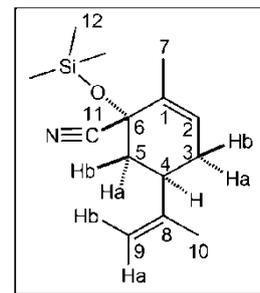


FIGURA 11: Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto 1.

<sup>42</sup>Cabirol, F. L.; Lim, A. E. C.; Hanefeld, U.; Sheldon, R. A.; Lyapkalo, I. M. "Robust and efficient, yet uncatalyzed, synthesis of trialkylsilyl-protected cyanohydrins from ketones" *J. Org. Chem.*, **2008**, 73, 2446.

TABELA 1: Dados comparativos entre os valores obtidos com a literatura.

C	$\delta$ C(ppm) obtido	$\delta$ C(ppm) da literatura
1	133,7	133,7
2	127,0	126,9
3	30,6	30,6
4	39,1	39,1
5	42,3	42,3
6	71,4	71,3
7	17,4	17,3
8	147,1	147,1
9	109,9	109,9
10	20,4	20,4
11	121,2	121,1
12	1,3	1,3



Através da técnica de RMN de nOe DIFF, foi possível a determinação da estereoquímica do centro estereogênico presente no produto majoritário da reação de formação de **1** e **1a**.

Devido a reação de formação dos compostos **1** e **1a** não alterar o centro estereogênico do carbono C4 do material de partida, a estereoquímica do hidrogênio H4 do produto permanece intacta e igual ao da *R*-(-)-carvona.

Através da irradiação do hidrogênio H4 do composto **1**, observou-se a interação espacial apenas com o hidrogênio H5a (sinal em evidência) (FIGURA 12), e pode-se fazer a atribuição no espectro de RMN de  $^1\text{H}$ .

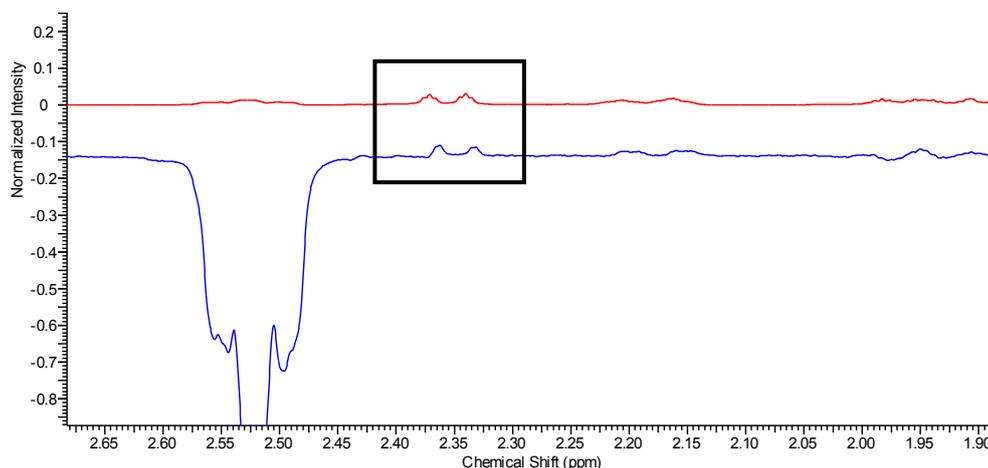


FIGURA 12: Efeito nOe do H4.

Subsequentemente, o hidrogênio H5a foi irradiado e apresentou interação espacial com os hidrogênios das metilas do grupo trimetilsilil (TMS) ligado ao oxigênio (FIGURA 13).

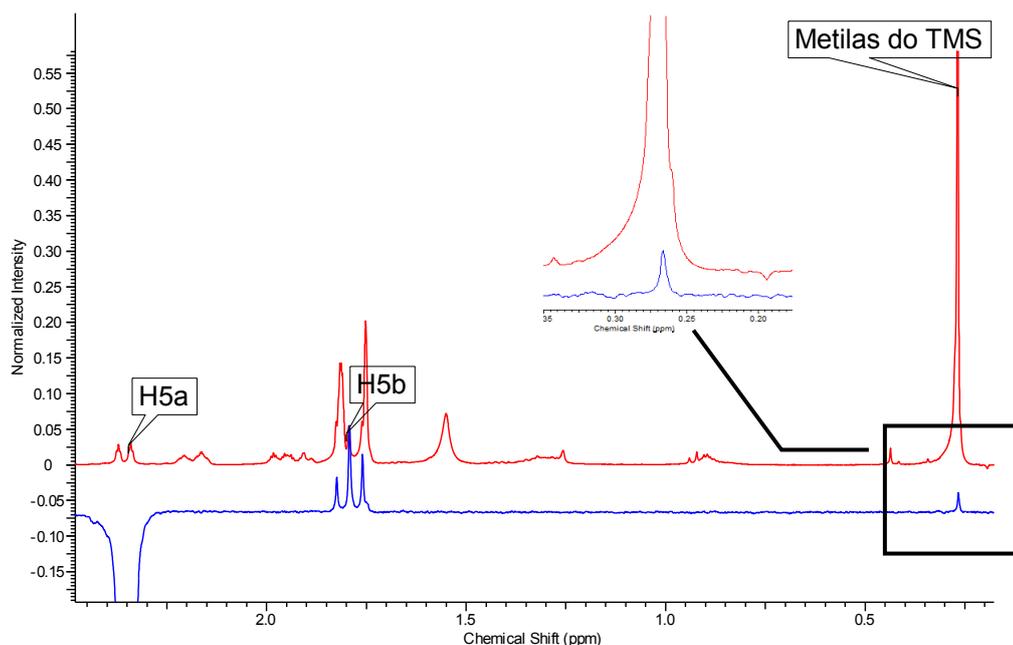


FIGURA 13: Efeito nOe do H5a.

A FIGURA 14 mostra a conformação de menor energia do isômero majoritário, bem como os hidrogênios ligados aos seus respectivos carbonos e as interações obtidas através das irradiações de nOe-DIFF.

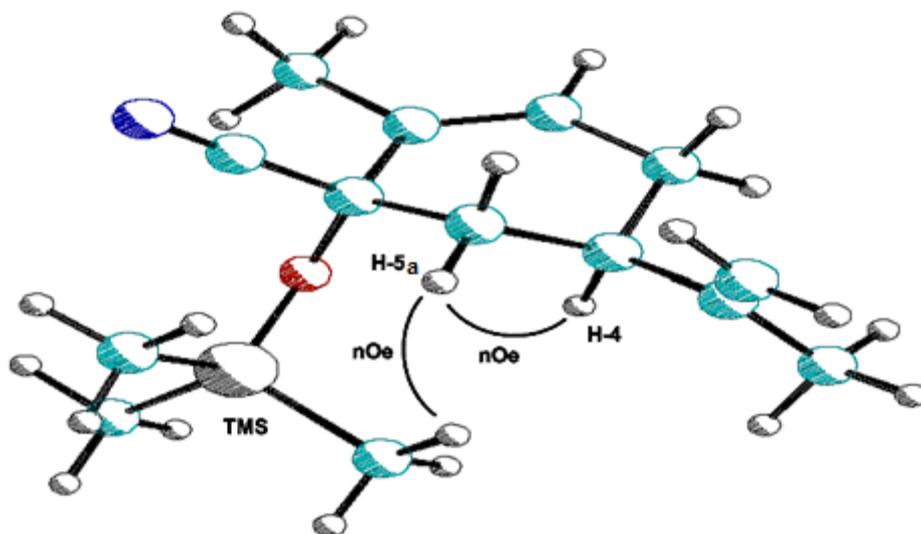


FIGURA 14: Interações espaciais dos hidrogênios da cianidrina 1.

A reação seguinte consiste em uma redução do par de diastereoisômeros **1** e **1a** por uma suspensão de hidreto de lítio e alumínio em éter etílico anidro. Obteve-se um sólido branco caracterizado como o aminoálcool **2** e de um óleo incolor caracterizado como **2a** em, respectivamente, 78% e 12% de rendimento. O sólido branco foi cristalizado, filtrado em funil de placa porosa e lavado com hexano gelado. O

diastereoisômero oleoso **2a** e o resto de material de partida que não reagiu permaneceram no filtrado.

Apesar do alto rendimento obtido, esta é uma reação em que os detalhes são cruciais para o seu bom desempenho. Como se trata de uma reação em ambiente anidro, o tratamento do solvente utilizado, no caso éter etílico, fez-se necessário para deixá-lo com a menor quantidade de água possível.

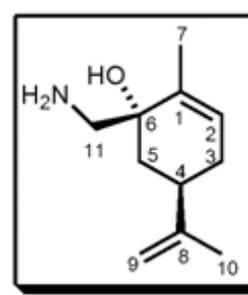
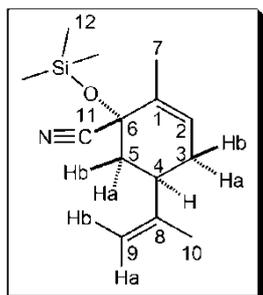
Outro fator importante é o número de equivalentes de agente redutor usado na reação. Teoricamente apenas 0,25 equivalentes deveriam ser suficientes, uma vez que o hidreto de lítio e alumínio possui quatro hidretos reativos **Erro! Indicador não definido.**, entretanto, os testes mostraram a exigência de 1,5 equivalentes para se obter bons rendimentos.

O “*quench*” da reação deve ser feito a 0 °C e a adição de água e de solução aquosa de hidróxido de sódio devem ser feitos de forma bem lenta, pois a reação de água com o hidreto de lítio e alumínio é exotérmica e muito forte. Foi observado também que quanto maior o intervalo de adição da água e da solução aquosa de hidróxido de sódio, menores os cristais de precipitado formados, diminuindo o efeito floculante e melhorando, assim, o rendimento.

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **2**, temos como principais sinais os listados na TABELA 2. Alguns sinais são bastante característicos e comprovam a transformação da mistura **1** e **1a** em **2** e **2a**. Podemos citar o desaparecimento do sinal em  $\delta$  1,3 ppm, referente a perda do grupo TMS e a mudança do deslocamento químico referente ao C11 de  $\delta$  121,2 ppm para  $\delta$  46,4 ppm referente a redução da tripla ligação.

TABELA 2: Atribuições de alguns sinais de  $^{13}\text{C}$ .

$\delta$ C(ppm)	C	$\delta$ C(ppm)
39,1	4	39,3
42,3	5	38,1
71,4	6	72,8
121,2	11	46,4
1,3	12	-



No espectro de infravermelho do composto **2** podem ser vistas as duas bandas de estiramento axial de amina primária em 3371 e 3308  $\text{cm}^{-1}$ , bem como a banda de deformação angular no plano em 1597  $\text{cm}^{-1}$  e os estiramentos axiais de hidroxilas, os

quais aparecem como uma banda larga centrada em  $3080\text{ cm}^{-1}$ , como pode ser visto na FIGURA 15.

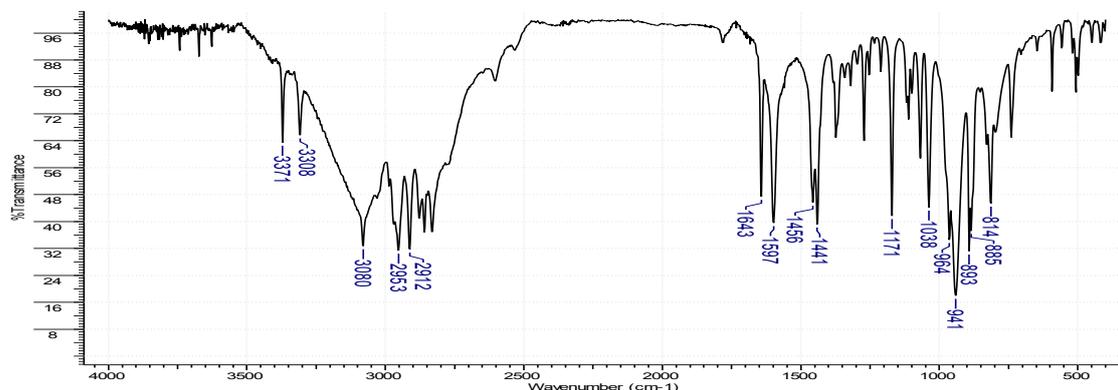
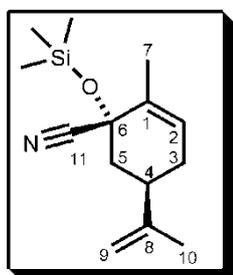


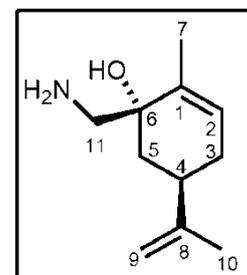
FIGURA 15: Espectro de infravermelho de **2**

Nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  (TABELA 3) também é possível observar sinais que mostram a formação da mistura de aminoalcoóis, como a ausência do sinal em  $\delta 0,27\text{ ppm}$ , referente aos hidrogênios das metilas do grupo TMS e o quarteto em  $\delta 2,77\text{ ppm}$ , referente aos hidrogênios ligados ao C11. Os demais sinais permaneceram com valores de deslocamento químico semelhantes aos compostos precursores, certificando que o resto da molécula não sofreu qualquer transformação

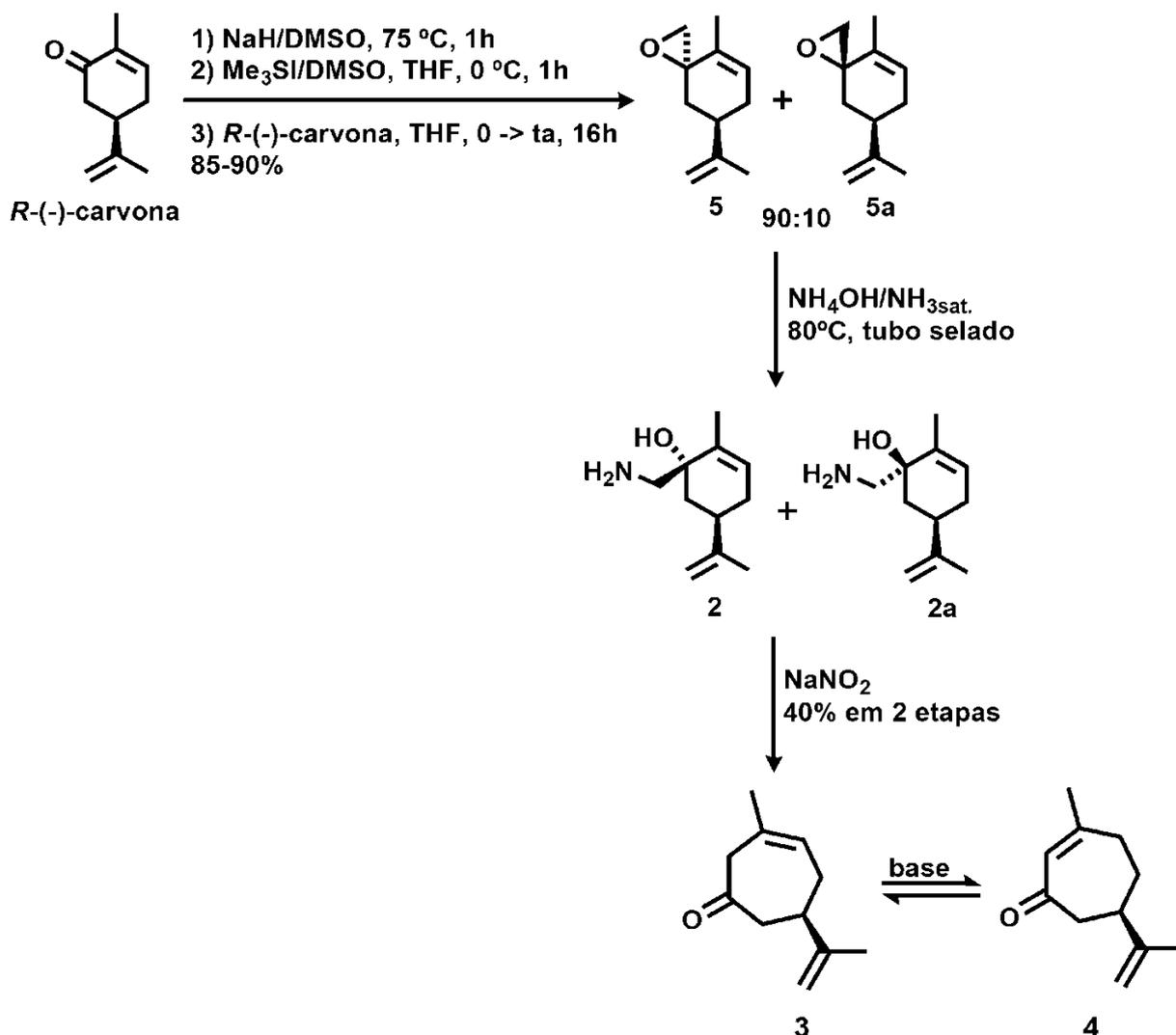
TABELA 3: Atribuições de RMN de  $^1\text{H}$  de **1** e **2**.



Integral	$\delta\text{ H(ppm)}$	H	$\delta\text{ H(ppm)}$	Integral
1H	5,61-5,66	<b>H2</b>	5,49-5,56	1
1H	2,47-2,58	<b>H4</b>	2,21-2,33	1
1H	H9a (4,78-4,82)	<b>H9</b>	4,69-4,78	2
1H	H9b (4,73-4,77)			
3H	1,75	<b>H10</b>	1,74	3
-	-	<b>H11</b>	2,77	2
9H	0,27	<b>H12</b>	-	-



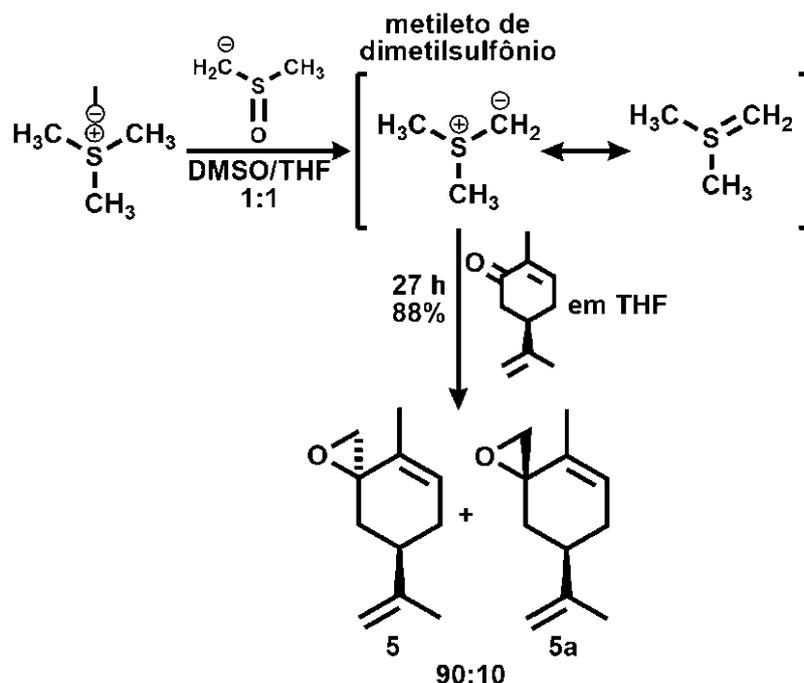
Atualmente está sendo desenvolvida uma rota alternativa (ESQUEMA 20) através da epoxidação de Corey-Chaykovsky<sup>24</sup> da cetona da *R*-(-)-carvona seguido da abertura do epóxido com solução saturada de amônia em tubo selado a  $80\text{-}85\text{ }^\circ\text{C}$  para obtenção da mistura de diastereoisômeros **2** e **2a**.



ESQUEMA 20: Formação das cicloheptenonas através de 5 e 5a.

A reação inicia-se com a abstração de um próton do dimetilsulfóxido (DMSO) pelo hidreto de sódio para formar a base metilsulfínilcarbânion e despreendimento de H<sub>2</sub> gasoso. Para a formação da base é necessário que o meio reacional esteja em ambiente inerte, seco e em banho à temperatura de cerca de 70 °C por 45 minutos.

Na etapa seguinte, o balão foi resfriado a 0 °C em banho de gelo e foi adicionado lentamente uma solução do sal de iodeto de trimetilsulfônio dissolvido em DMSO anidro. A base metilsulfínilcarbânion abstrai um próton do iodeto de trimetilsulfônio para formar o metileto de dimetilsulfônio, conforme mostrado no ESQUEMA 21.

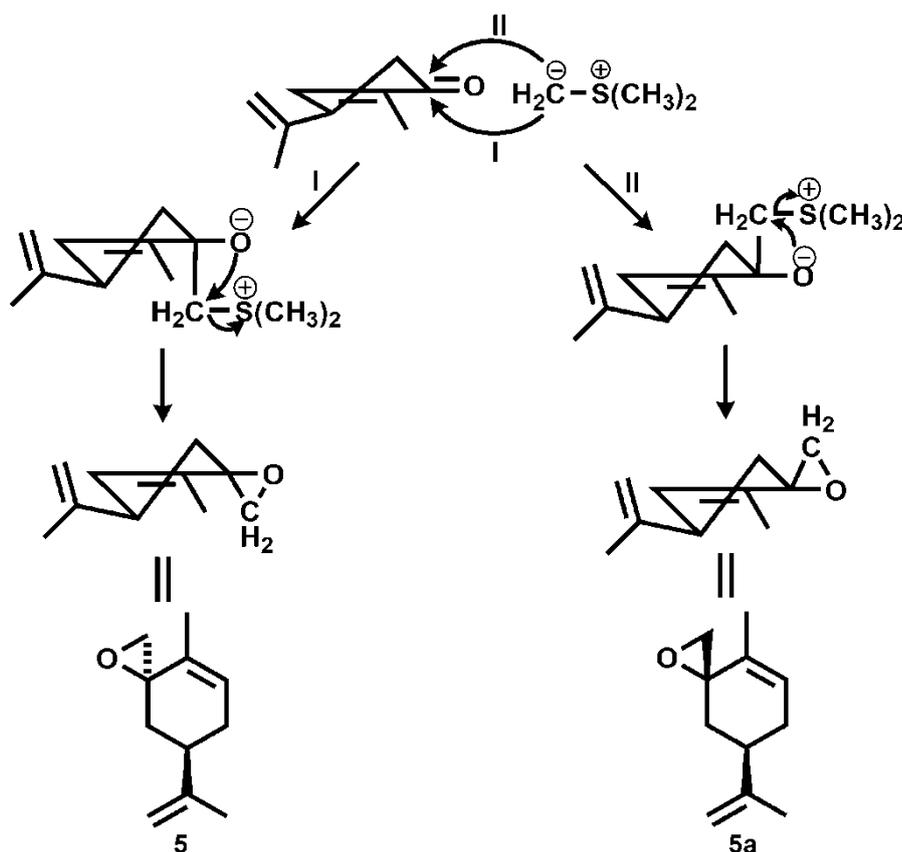


ESQUEMA 21: Formação e adição de metileto

Utilizou-se uma bomba de seringa para fazer a adição lenta e controlada de uma solução de *R*-(-)-carvona diluído em THF anidro ao meio reacional. O metileto de trimetilsulfônio, então, reage com a cetona para formar a mistura de diastereoisômeros **5** e **5a** com 88% de rendimento.

A proporção diastereoisomérica encontrada foi de 90:10 da adição de metileto pela axial do substrato, ou seja, em *trans* ao grupo isopropenil, como é mostrado no. (ESQUEMA 22).

O produto obtido mostrou que a reação foi seletiva, uma vez que não foi observada adição 1,4 do grupo metileto ou na dupla do grupo isopropenil.

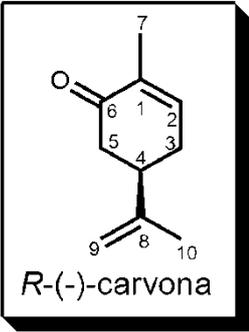


ESQUEMA 22: Formação seletiva do epóxido 5

Anteriormente, nosso grupo publicou<sup>19</sup> a síntese das cicloptenonas **3** e **4** utilizando o metileto de dimetilsufoxônio para formação do anel ciclopropano em que a adição 1,4 do metileto ocorre de forma seletiva na *R*-(-)-carvona. Comparando-se os resultados, é possível concluir que utilizando-se o sal de dimetilsulfônio, a adição de metileto ocorre seletivamente na carbonila, formando, então, o epóxido. Em contrapartida, a utilização do sal de dimetilsulfoxônio leva a adição 1,4 de forma seletiva do metileto, formando, assim, o anel ciclopropano.

Comparando-se os valores de deslocamento químico, mostrado na TABELA 4, de carbono do epóxido majoritário com os valores da *R*-(-)-carvona, é possível observar que a maioria dos sinais mantiveram-se intactos. Apenas os carbonos C1, C2 e C6 apresentaram mudança significativa, justificada pela quebra da conjugação entre a carbonila e a dupla endocíclica para formação do epóxido, confirmado também, pelo aparecimento do sinal de carbono em  $\delta$  53,1 referente ao metileto  $\text{CH}_2$  adicionado.

TABELA 4: Dados de RMN  $^{13}\text{C}$  de **5**.

	$\delta$ C(ppm)	C	$\delta$ C(ppm)
 <p>R-(-)-carvona</p>	135,4	<b>1</b>	132,8
	144,61	<b>2</b>	128,5
	31,2	<b>3</b>	31,3
	42,4	<b>4</b>	41,4
	43,1	<b>5</b>	36,6
	199,8	<b>6</b>	58,9
	15,7	<b>7</b>	15,4
	146,6	<b>8</b>	148,3
	110,4	<b>9</b>	109,3
	20,5	<b>10</b>	20,4
	-	<b>11</b>	53,1

A atribuição da estereoquímica dos epóxidos foi possível através correlação química, uma vez que o aminoálcool **2a** não precipitou em forma de sólido branco cristalino, como ocorre com o diastereoisômero **2**, entretanto, reagiu de forma similar para a preparação das cicloptenonas **3** e **4**. A confirmação foi feita por experimentos de nOe-DIFF, o raciocínio foi similar ao utilizado para determinação do composto **1**.

A estereoquímica do carbono C4 é conhecida e igual ao do material de partida R-(-)-carvona, então, irradiou-se o hidrogênio H4 e observou-se a interação espacial com o hidrogênio H5a, como havia ocorrido anteriormente (FIGURA 16).

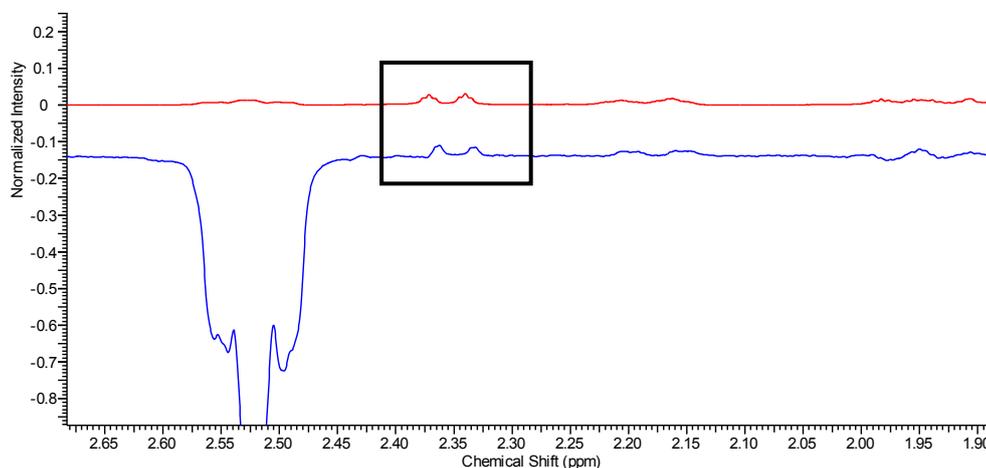


FIGURA 16: Efeito nOe do H4.

Então, com a irradiação do hidrogênio H5a, verificou-se a interação com o hidrogênio H11a e a ausência com o hidrogênio H11b, como mostrado na FIGURA 17.

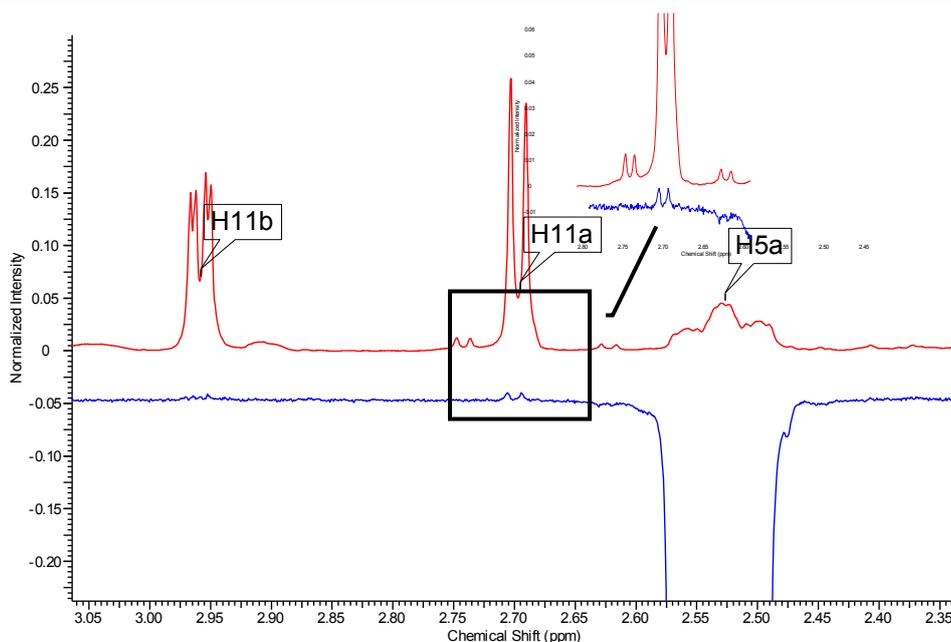


FIGURA 17: Efeito nOe de H5a com H10a do composto 5.

A confirmação foi feita irradiando-se o hidrogênio H11a, então foi observada a interação espacial de H11a com H11b, conforme visto na FIGURA 18.

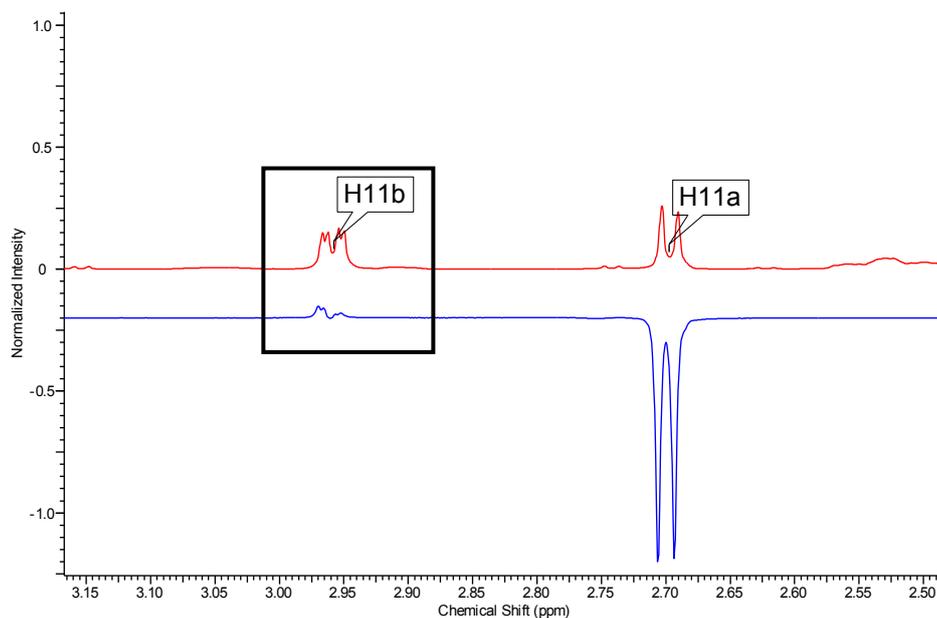


FIGURA 18: Experimento de nOe-DIFF de H11a

A irradiação do hidrogênio H11b (FIGURA 19) mostrou a interação forte com H11a e uma interação fraca com os hidrogênios H7 ligados ao carbono C7, a qual é mostrada na expansão do espectro abaixo.

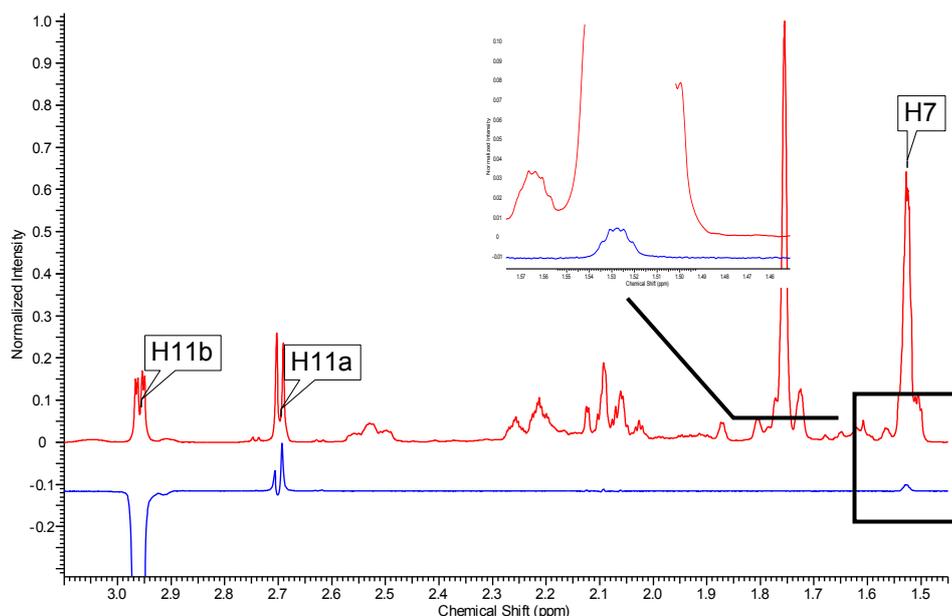


FIGURA 19: Experimento de nOe-DIFF de H11b.

Na FIGURA 20 é mostrada a estrutura de menor energia calculada do isômero da epoxidação da *R*-(-)-carvona, levando-se em consideração apenas as interações mecânicas da molécula, desprezando os valores quânticos, além das interações observadas nos experimentos de nOe-DIFF.

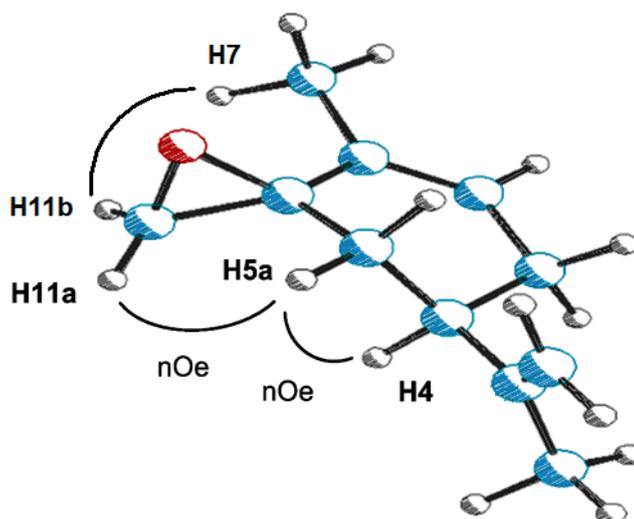
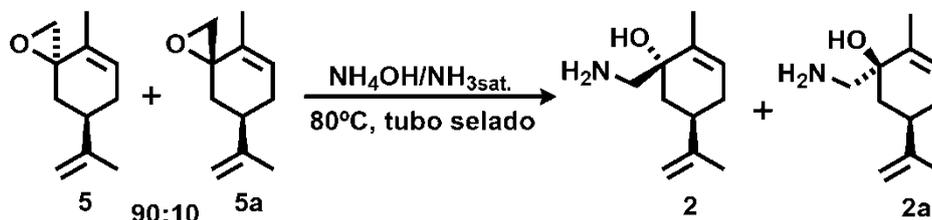


FIGURA 20: Interações nOe-DIFF do composto 5.

No espectro de infravermelho as bandas características são vistas em 1331 e 889  $\text{cm}^{-1}$  referente aos estiramentos em fase do anel do epóxido e as deformações angulares fora do plano do  $\text{CH}_2$  do grupo isopropenil, respectivamente.

Para reação de abertura dos epóxidos, como mostrado no ESQUEMA 23, esfriou-se uma solução saturada de amônia comercial à 0°C, a qual contém cerca de

30 % de amônia, então, condensou-se amônia com nitrogênio líquido utilizando um Dewar trap e adicionou-se na solução comercial, aumentou-se a quantidade de amônia em solução. O rendimento desta reação não foi determinado, pois o produto não foi isolado e utilizou-se a fase aquosa da extração diretamente na próxima etapa.



ESQUEMA 23: Reação de abertura de anel.

A uma solução dos epóxidos em THF, foi adicionada a solução saturada de amônia. O meio reacional foi mantido em um tubo selado (FIGURA 21) a 80-85 °C por 24 horas. Após esse período, resfriou-se o tubo até a temperatura ambiente, abriu-se e aguardou-se o excesso de amônia evaporar, então, adicionou-se acetato de etila e extraiu-se com solução aquosa de ácido acético a 10%. Essa metodologia foi inicialmente publicada por Newhall<sup>43</sup> para abertura de epóxidos do limoneno e adaptada para os epóxidos da *R*-(-)-carvona, em nosso laboratório.



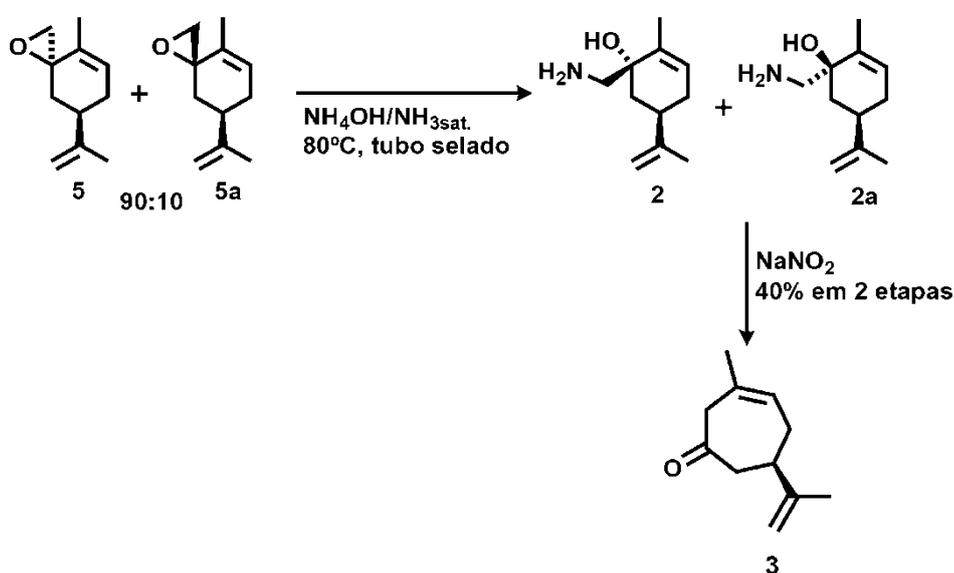
FIGURA 21: Tubo selado utilizado para reações de abertura dos epóxidos e metátese de fechamento de anel.

As tentativas de se isolar os compostos dessa reação não foram bem sucedidas obtendo-se apenas uma mistura complexa de compostos. A extração com fase aquosa ácida foi bastante eficiente, pois leva a protonação da amina e a transferência do

<sup>43</sup>Newhall, W. F. "Derivatives of (+)-limonene. II.2-amino-1-*p*-methanols" *J. Org. Chem.*, **1964**, *24*, 1673.

composto orgânico para a fase aquosa, que por sua vez pode ser diretamente utilizada na reação seguinte, de expansão de anel.

Para obtenção da cicloeptenona **3**, conforme o ESQUEMA 24, a fase aquosa dos diastereoisômeros **2** e **2a** foi submetida diretamente a reação de Tiffeneau-Demjanov.<sup>44</sup> Ela foi realizada pela formação do ácido nitroso gerado *in situ* pelo nitrito de sódio em solução aquosa de ácido acético 10%. O ácido nitroso causa a diazotação da amina, e, então com a saída de N<sub>2</sub> gasoso ocorre a migração da ligação do anel com maior densidade eletrônica e conseqüentemente a expansão. O produto formado **3** foi obtido com 40% de rendimento em duas etapas após purificação em coluna de sílica flash.

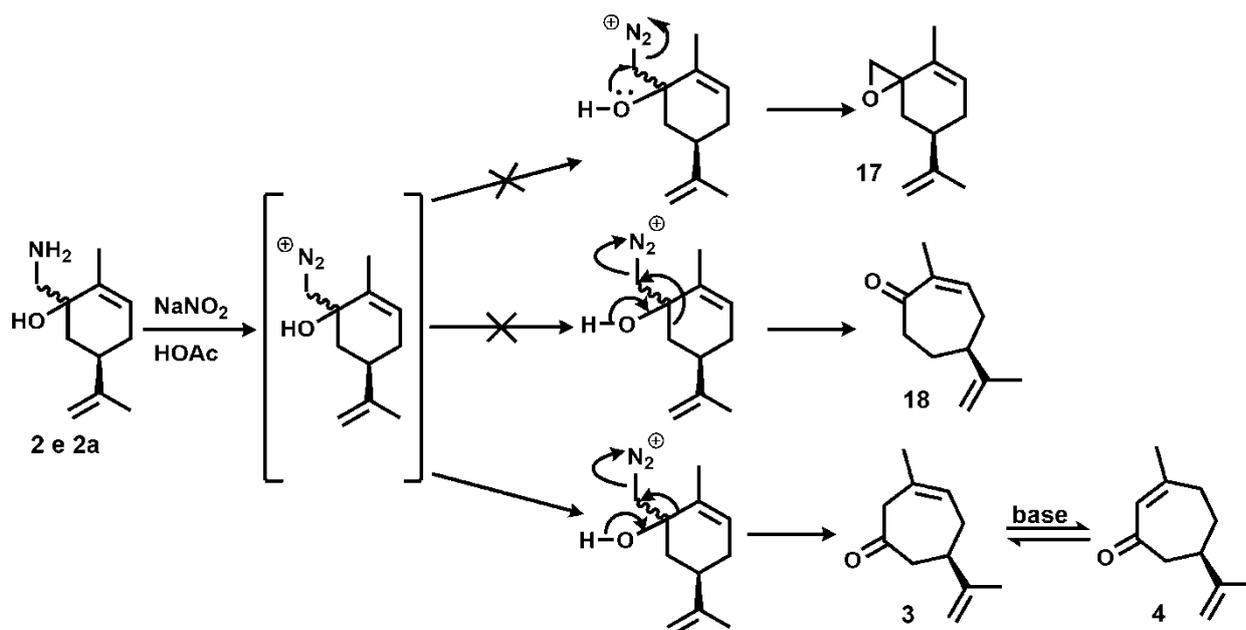


ESQUEMA 24: Formação das cicloeptenonas **3** e **4**.

Anteriormente em nosso grupo<sup>28</sup> acreditava-se que havia a necessidade de neutralizar o meio reacional com solução aquosa de hidróxido de sódio 15% antes da extração. Todavia, procedendo-se a elaboração da reação sem a adição de base não foi observado a formação da cicloeptenona conjugada **4**.

Surpreendentemente, essa reação mostrou-se totalmente regioseletiva uma vez que foi observada apenas a formação de um produto, ao passo que eram possíveis formar também os compostos **17** e **18**, conforme o ESQUEMA 25.

<sup>44</sup>Fattori, D.; Henry, S.; Vogel, P. "The Demjanov and Tiffeneau-Demjanov one-carbon ring enlargements of 2-aminomethyl-7-oxabicyclo[2.2.1]heptanes derivatives. The stereo- and regioselective additions of 8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-2-one to soft electrophiles" *Tetrahedron*, **1993**, *49*, 1649.

ESQUEMA 25: Mecanismo de formação de **3** e **4**

Na TABELA 5 encontram-se as atribuições dos espectros de  $^{13}\text{C}$ -RMN dos compostos **3** e **4**. A maioria dos sinais tem valores semelhantes, diferenciando apenas nos carbonos C1, C2, C3 e C4 referentes aos carbonos que sofrem influência da conjugação da carbonila com a dupla endocíclica.

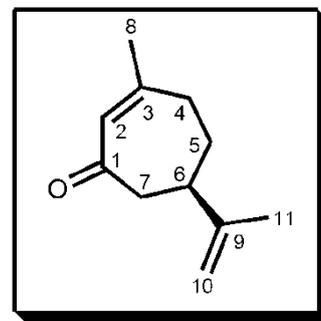
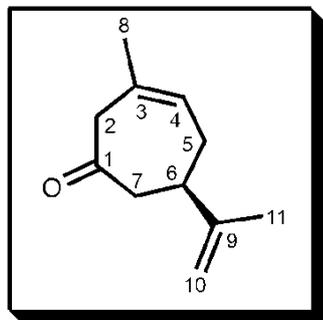
TABELA 5: Atribuições dos carbonos de **3** e **4**.

$\delta$ C(ppm) de <b>3</b>	C	$\delta$ C(ppm) de <b>4</b>
207,9	1	202,3
48,1	2	129,7
130,2	3	158,6
124,4	4	33,6
32,9	5	31,0
43,1	6	40,5
48,8	7	47,6
25,9	8	27,4
148,1	9	148,2
110,0	10	109,9
20,3	11	20,5

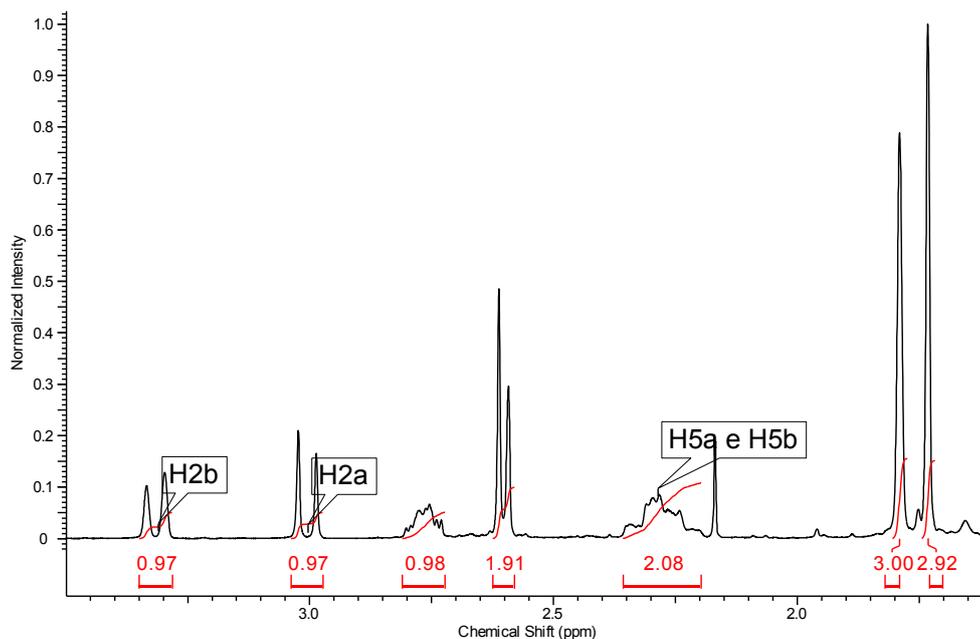
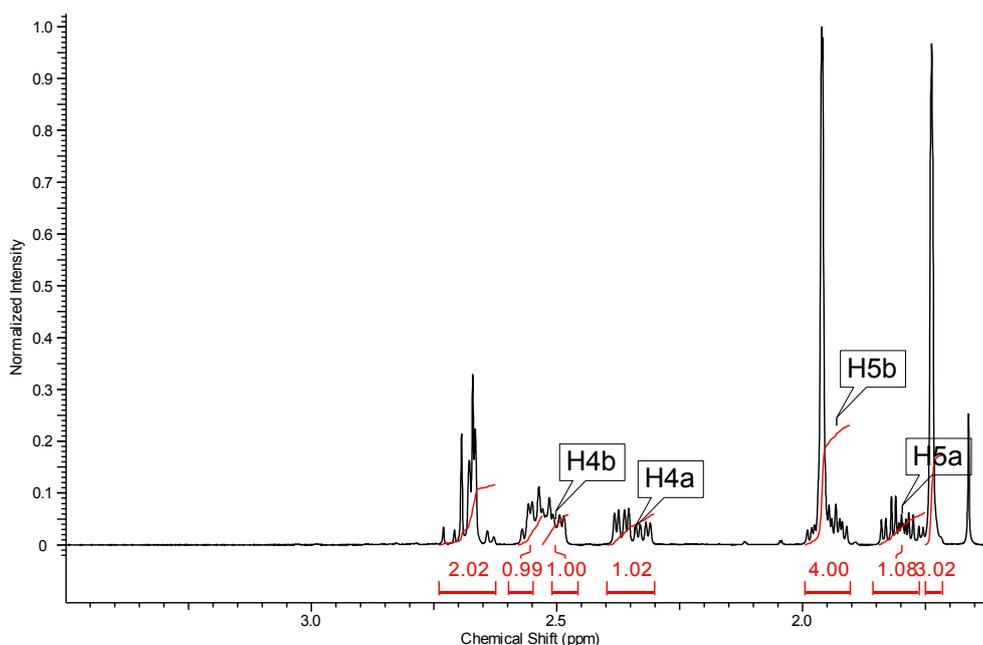
As atribuições dos hidrogênios dos espectros de  $^1\text{H}$  estão na TABELA 6.

TABELA 6: Atribuições de RMN de  $^1\text{H}$  de **3** e **4**.

$\delta$ H(ppm) de <b>3</b>	H	$\delta$ H(ppm) de <b>4</b>
-	<b>1</b>	-
(H2a) 3,32	<b>2</b>	5,91-5,96
(H2b) 3,01	<b>3</b>	-
-	<b>4</b>	-
5,54-5,60	<b>5</b>	(H4a) 2,30-2,40 (H4b) 2,48-2,53
(H5a) 2,19-2,28	<b>6</b>	(H5a) 1,77-1,85 (H5b) 1,91-2,00
(H5b) 2,28-2,36	<b>7</b>	2,53-2,58
2,72-2,82	<b>8</b>	2,62-2,74
(H7a) 2,59	<b>9</b>	1,91-2,00
(H7b) 2,61	<b>10</b>	-
1,79	<b>11</b>	4,72-4,76
-		1,71-1,75
(H10a) 4,73-4,75		
(H10b) 4,75-4,78		
1,72-1,75		

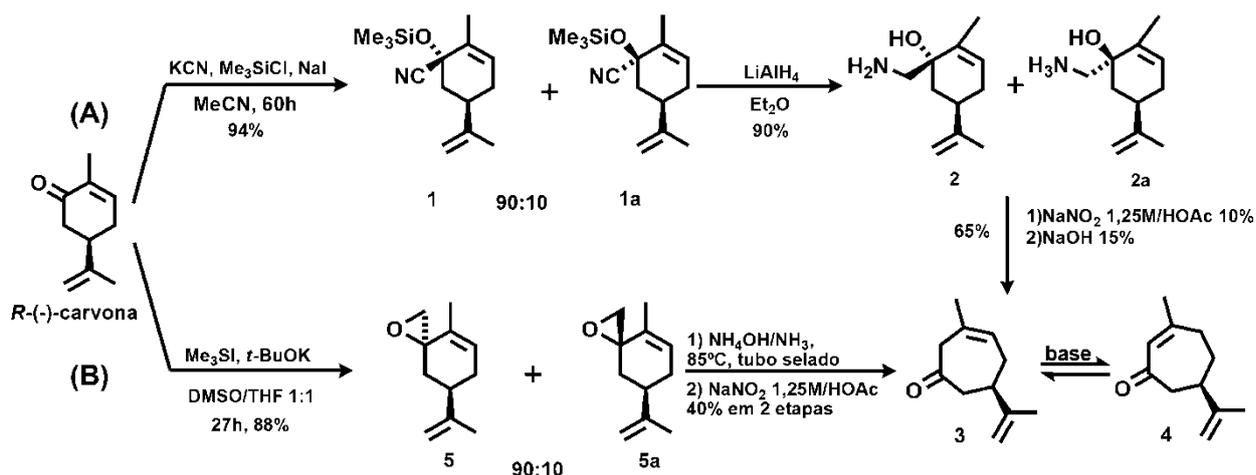


A primeira vista, a diferença entre os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  que mais chama atenção se dá na região entre 1,60 ppm e 3,4 ppm, com destaque para a diferença entre os valores de  $\delta$  dos hidrogênios H5a e H5b (FIGURA 22 e FIGURA 23). Comparando-se os valores dos deslocamentos químicos observa-se os hidrogênios vinílicos H4 de **3** e H2 de **4** em campo baixo no espectro comprovando mais uma vez o sistema não conjugado de **3** e conjugado de **4**, onde o valor do hidrogênio vinílico de **4** é maior devido a proximidade com a carbonila.

FIGURA 22: Expansão do RMN  $^1\text{H}$  de **3**FIGURA 23: Expansão do RMN  $^1\text{H}$  de **4**

Nos espectros de infravermelho é possível verificar claramente a função carbonila não conjugada de **3** e conjugada de **4** em comprimento de onda de  $1707\text{ cm}^{-1}$  e  $1647\text{ cm}^{-1}$  e as deformações angulares fora do plano do  $\text{CH}_2$  do grupo isopropenil presente nos dois espectros em  $893\text{ cm}^{-1}$  e  $891\text{ cm}^{-1}$ , respectivamente.

No ESQUEMA 26 está disposto um esquema geral das duas rotas que levam a cicloptenona **3**. A rota (A) teve como rendimento total 55%, enquanto que pela rota (B) o rendimento total foi de 35%.



ESQUEMA 26: Rotas sintéticas para formação dos compostos **3** e **4**

Analisando-se as duas rotas, vemos que utilizando a rota da cianidrinas **1** e **1a** obtemos, a partir da sua redução, como produto majoritário o aminoálcool **2**. Por outro lado, através da rota dos epóxidos **5** e **5a**, a partir da abertura com solução saturada de amônia, obtém-se como produto majoritário o aminoálcool **2a**.

Apesar do melhor rendimento apresentado pela rota (A), ela apresenta desvantagens, como utilização de cianeto de potássio, grupo de proteção, agente redutor, necessidade de tratamento prévio dos reagentes e solventes, maior demanda de tempo em cada uma das reações.

Por outro lado, a rota (B) apresenta importantes vantagens como a não necessidade de purificação e isolamento dos epóxidos e aminoalcoóis, não utiliza grupos de proteção<sup>45</sup>, reações que demandam menos tempo para se processarem, atende aos princípios da química verde e a economia de átomos.<sup>46</sup> Vale lembrar que, a rota (B) ainda esta sendo aperfeiçoada, então provavelmente, os rendimentos serão melhorados.

<sup>45</sup>Young, I. A.; Baran, P. S. "Protecting-group-free synthesis as an opportunity for invention" *Nature Chemistry*, **2009**, *22*, 193.

<sup>46</sup>Hendrickson, J. B., "Systematic synthesis design. IV. numerical codification of construction reactions" *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, *97*, 5794.

## 3.2. Preparação das cicloeptenonas aliladas

As carbonilas, geralmente, apresentam duas posições em que as alquilações podem ocorrer:  $\alpha$  e  $\alpha'$ . Elas se diferem quanto à acidez e à velocidade de alquilação. Normalmente, o enolato termodinamicamente mais estável é formado a partir do equilíbrio com a base. Já posição  $\alpha'$ , o enolato é formado mais rapidamente, mas é termodinamicamente menos estável.<sup>47</sup> Portanto, estendendo-se para o produto **3**, preparou-se o diagrama de energia ilustrativo contido na FIGURA 24.

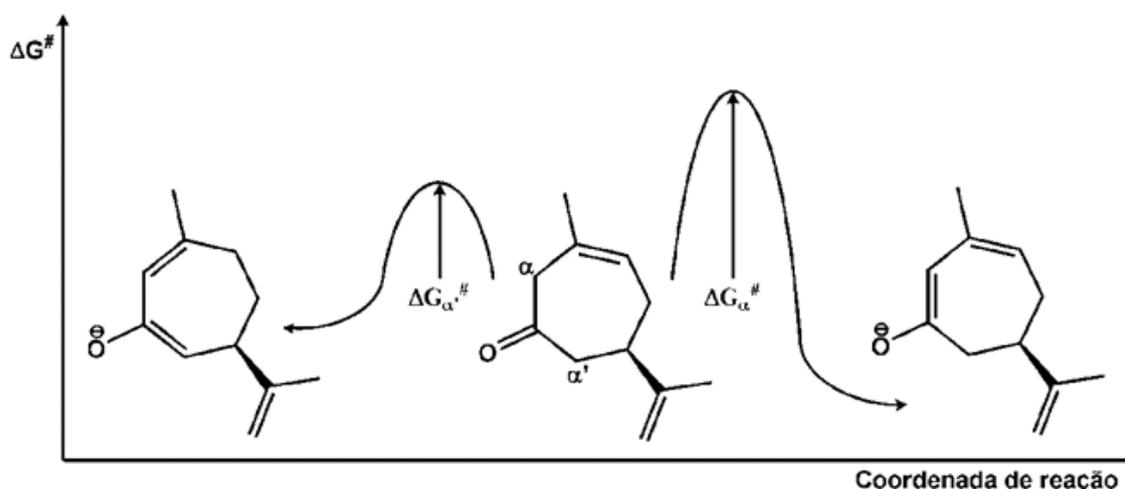


FIGURA 24: Diagrama de energia do enolato **3**.

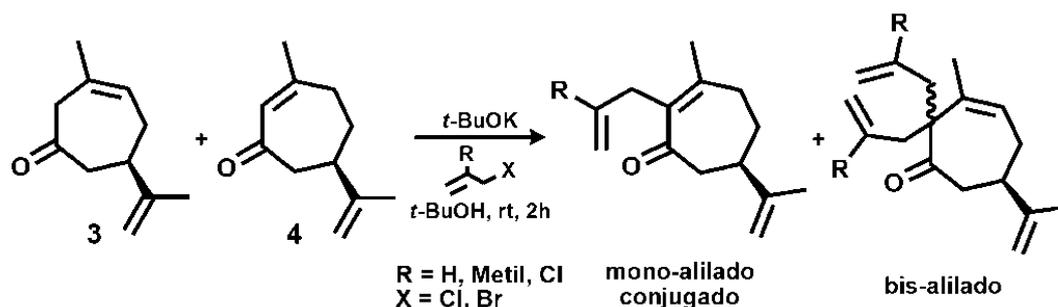
Entretanto, não podemos criar regras, uma vez que, anéis de 7 a 14 carbonos possuem características especiais, não podendo-se, então, prever a sua reatividade frente as mais diversas reações<sup>48,49</sup>, fazendo-se necessário a experimentação.

Para preparação das cicloeptenonas aliladas foi realizado estudo das condições para obtenção do melhor rendimento do produto desejado variando os reagentes utilizados, a concentração e o tempo de reação. É importante frisar que para tal reação (ESQUEMA 27) é indiferente a utilização da mistura dos isômeros **3** e **4** ou isolados, uma vez que a presença de base conduz a isomerização da dupla endocíclica e a formação de mistura dos produtos em que o produto conjugado é mais estável e aparece em maior proporção.

<sup>47</sup>Bruice, P. Y. *Organic chemistry*, 4a ed. California, Prentice Hall, 2004, p. 799.

<sup>48</sup>Docherty, P. "Column: Totally synthetic" *Chemistry World*, **2012**, 9 (2), 30.

<sup>49</sup>Toromanoff, E. "Dynamic stereochemistry of the 5-, 6- and 7-membered rings using the torsion angle notation" *Tetrahedron*, **1980**, 36, 2809.



ESQUEMA 27: Reação geral das alilações.

A base utilizada foi o *tert*-butóxido de potássio em *tert*-butanol, é conhecido que o equilíbrio estabelecido nesse meio reacional entre a base e o solvente leve a um  $pK_a$  de aproximadamente 19<sup>50</sup>, o que acarretou a formação exclusiva do enolato termodinâmico a 32 °C no equilíbrio, uma vez que apenas o produto de alilação em  $\alpha$  foi observado. Aumentando-se a proporção de base foi observada a redução entre 5 a 10% do rendimento do produto mono-alilado, aumento do produto bis-alilado e também de subprodutos, possivelmente de reação aldol.

Segundo estudo já publicado pelo grupo<sup>28</sup>, a utilização de alilantes com o cloro sendo grupo de saída leva a formação majoritária do produto mono-alilado, enquanto que a presença do bromo, ou até mesmo iodo, leva a formação majoritariamente do produto bis-alilado. Contudo, mesmo a utilização de um grupo abandonador menos efetivo, no caso o cloro, foi observado a formação de uma pequena quantidade produto bis-alilado, cerca de 4 a 12%. Na FIGURA 25 os alilantes utilizados.

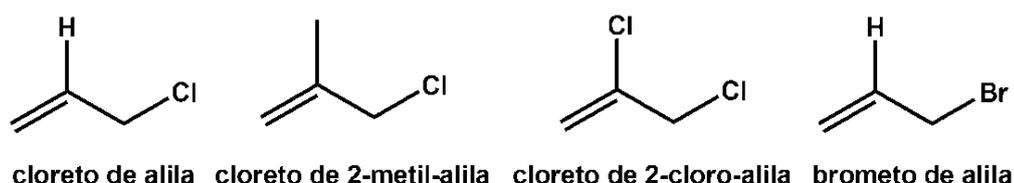
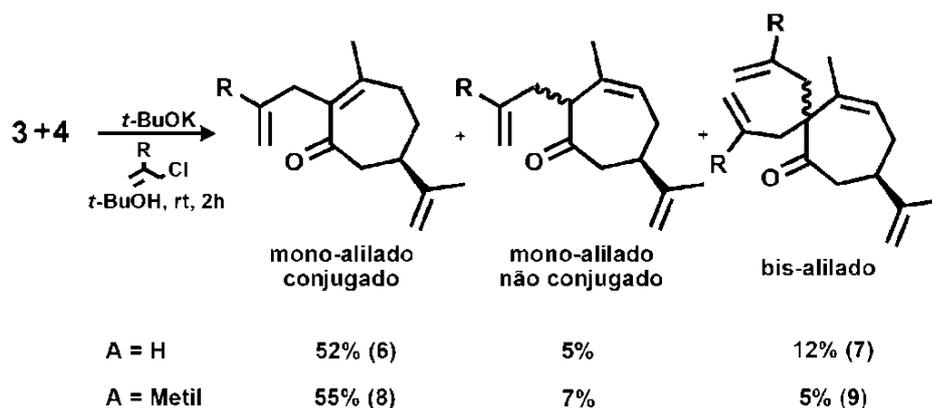


FIGURA 25: Alilantes utilizados no projeto

Os rendimentos médios obtidos são mostrados no ESQUEMA 28.

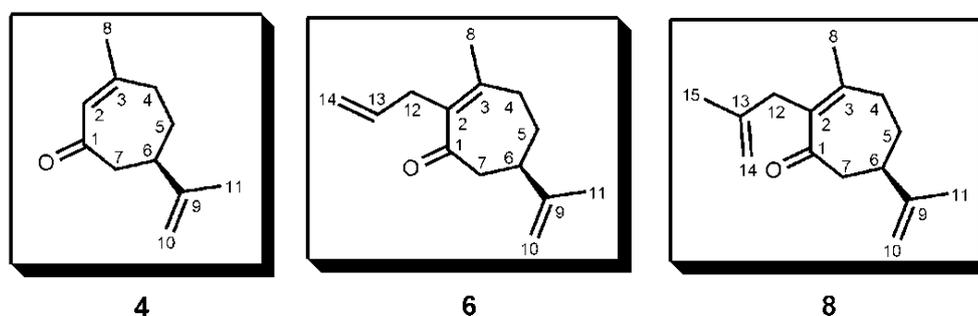
<sup>50</sup>Clayden, J.; Greevs, N.; Warren, S., Wothers, P. *Organic Chemistry*, 1a ed. Oxford, Oxford University Press, p.196, 2001



ESQUEMA 28: Rendimentos dos produtos da alilação

Os rendimentos obtidos são perfeitamente aceitáveis, pois trata-se de uma reação em que a base está em equilíbrio no meio com a cetona (enolato) e o solvente (*t*-BuOH). A porcentagem de transformação do substrato inicial foi acima de 65%, entretanto o material de partida não foi possível ser recuperado. Os outros 35% do material de partida, provavelmente, sofreu reações do tipo condensação aldólica e, normalmente, é observada cerca de 10 a 15% de alilação no oxigênio.

Os dados do RMN de  $^{13}\text{C}$  contidos na TABELA 7 mostram alguns sinais importantes para atribuição dos produtos mono-alilados **6** e **8**. A numeração dos compostos **4**, **6** e **8** são apresentadas na FIGURA 26.

FIGURA 26: Numeração dos compostos **4**, **6** e **8**.

Comparando-se os valores de deslocamento químico dos carbonos do material de partida **4** com os produtos mono-alilados **6** e **8** observa-se que os sinais de carbono de C1 ao C11 mantiveram-se inalterados, com exceção do carbono C2 que, com a adição do grupo alila passou a ser um carbono quaternário com  $\delta$  em torno de 136 ppm.

Os sinais que confirmam a adição do grupo alila, tanto no composto **6**, quanto no **8**, são observados em  $\delta$  114,3 ppm e  $\delta$  109,4 ppm, respectivamente, referentes aos carbonos  $\text{CH}_2$  terminais (carbonos C14). No caso do composto **8**, também é observado

o sinal da metila como grupo substituinte do alilante, com deslocamento química  $\delta$  22,9 ppm (carbono C15). É importante frisar que a presença do grupo metil como substituinte altera o deslocamento químico do CH<sub>2</sub> terminal de **8**, levando-o para valor parecido com o do CH<sub>2</sub> terminal do grupo isopropenil de **4**.

TABELA 7: Deslocamento químico de <sup>13</sup>C de **4**, **6** e **8**.

Carbono	$\delta$ C(ppm) de <b>4</b>	$\delta$ C(ppm) de <b>6</b>	$\delta$ C(ppm) de <b>8</b>
1	202,37	204,1	204,3
2	129,7	135,8	136,0
3	158,6	152,3	152,5
4	33,6	33,8	33,8
5	31,0	30,0	30,0
6	40,5	40,2	40,3
7	47,6	46,7	46,5
8	27,4	23,0	23,1
9	148,2	147,8	147,8
10	109,9	109,8	109,6
11	20,5	21,0	21,1
12	-	32,9	36,5
13	-	135,8	143,5
14	-	114,3	109,4
15	-	-	22,9

Nos espectros de infravermelho é importante ressaltar as bandas em 1646, 1659 e 1639 cm<sup>-1</sup> referentes a carbonila conjugada e 895, 905 e 887 cm<sup>-1</sup> referentes aos estiramentos de deformação angular fora do plano do CH<sub>2</sub> do grupo isopropenil de **4**, **6** e **8** respectivamente.

Quanto ao grupo substituinte do alilante (FIGURA 25), comparando os resultados obtidos, podemos inferir que as alilações as quais foram utilizados o cloreto de 2-metil-alila mostraram um pequeno incremento no rendimento do produto mono-alilado e redução no produto bis-alilado.

Para ambas as alilações, foi observada através de cromatografia em camada delgada a formação de um produto com fator de retenção intermediário ( $R_f=0,42$ ) aos produtos mono-alilados conjugado ( $R_f=0,33$ ) e os bis-alilado ( $R_f=0,45$ ). No cromatograma (FIGURA 27) da reação descrita no ESQUEMA 29, foram observados os sinais referentes ao produto majoritário **8** em 16,3 minutos, **9** em 19,1 minutos e o produto que deve se tratar do mono-alilado não conjugado em 15,2 minutos.

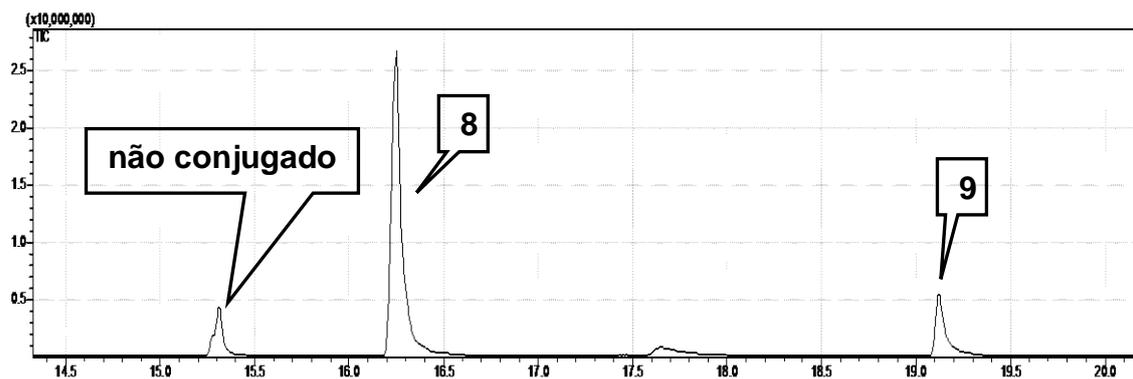
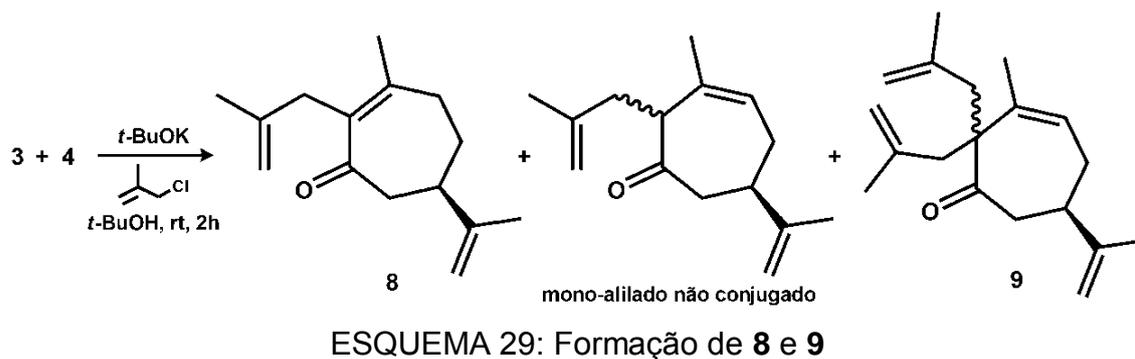


FIGURA 27: Cromatograma da formação de **8** e **9**

Devido à semelhança dos compostos, a obtenção de uma alíquota pura do produto não conjugado através de qualquer método para elucidação estrutural completa não foi possível. Todavia, comparando as fragmentações de **8** (FIGURA 28) e do produto mono-alilado não conjugado (FIGURA 29) observamos peso molecular igual e fragmentações semelhantes, o que sugere indícios de se tratarem de isômeros.

O valor de  $m/z=203$  é referente a perda de metila,  $m/z=41$  é o massa do grupo isopropenil

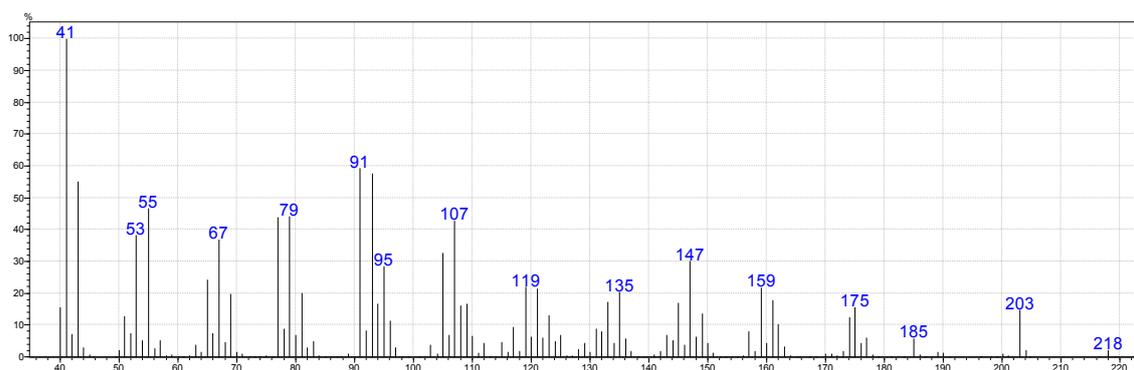


FIGURA 28: Fragmentação do composto com tempo de retenção de 16,3 minutos, que pode ser o mono-alilado conjugado **8** de peso molecular de  $218 \text{ g.mol}^{-1}$ .

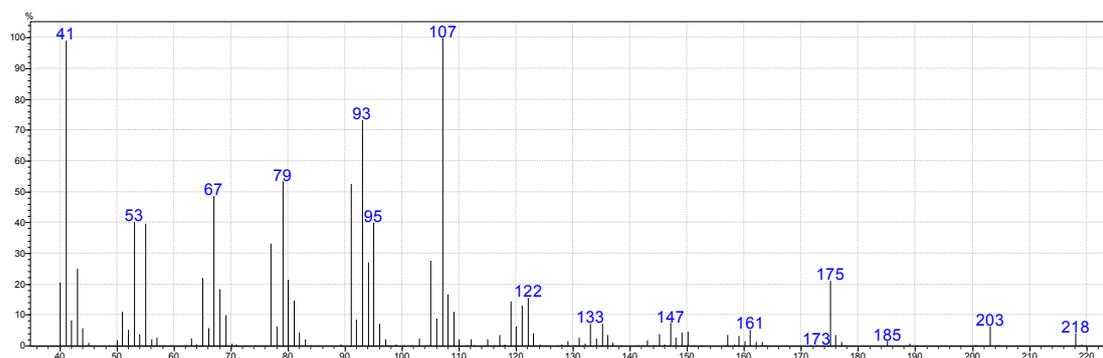


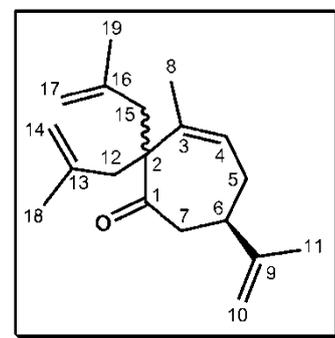
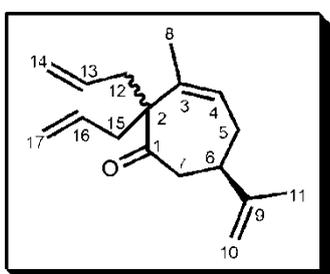
FIGURA 29: Fragmentação do composto com tempo de retenção de 15,2 minutos, que pode ser o mono-aliado não conjugado de peso molecular de 218 g.mol<sup>-1</sup>.

Concomitantemente a formação dos produtos mono-alilados, ocorreu também a formação dos produtos bis-alilados **7** e **9**. Na

TABELA 8 são observados valores dos sinais de espectro de <sup>13</sup>C destes composto. Os carbonos de C1 a C11 apresentam valores semelhantes. Os sinais em  $\delta$  213,55 e  $\delta$  212,94 são referentes às carbonilas não conjugadas, enquanto que em  $\delta$  61,17 e  $\delta$  62,84 são referentes aos carbonos C2 quaternários espiros. Os carbonos C12 a C19 são os pertencentes aos grupos alil adicionados, entretanto apresentam uma pequena diferença nos deslocamentos químicos devido a presença dos metilenos como substituintes dos grupos alil em **9**. Os carbonos marcados com \*, \*\*, + e ++ podem estar trocados, uma vez que são equivalentes e não foram usadas técnicas mais avançadas de RMN para elucidação completa.

TABELA 8: Deslocamento químico de <sup>13</sup>C dos compostos **7** e **9**.

$\delta$ C(ppm) de <b>7</b>	C	$\delta$ C(ppm) de <b>9</b>
213,55	1	212,94
61,17	2	62,84
137,41	3	138,16
124,06	4	124,49
28,10	5	28,25
44,76	6	44,85
42,80	7	43,29
20,59	8	21,23
147,88	9	148,09
109,70	10	109,59
20,97	11	20,92
38,48	*12	41,58
134,21	+13	142,33
117,54	**14	115,57
40,84	*15	45,23
133,57	+16	141,67
118,02	**17	116,05
-	**18	24,88
-	**19	24,49



Nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  é possível observar dois sinais integrados para 3 hidrogênios referentes as duas metilas do composto **7** (FIGURA 30) enquanto que em **9** (FIGURA 31) são observados três sinais, os quais dois deles integrado para 3 e um integrado para 6 referente as quatro metilas.

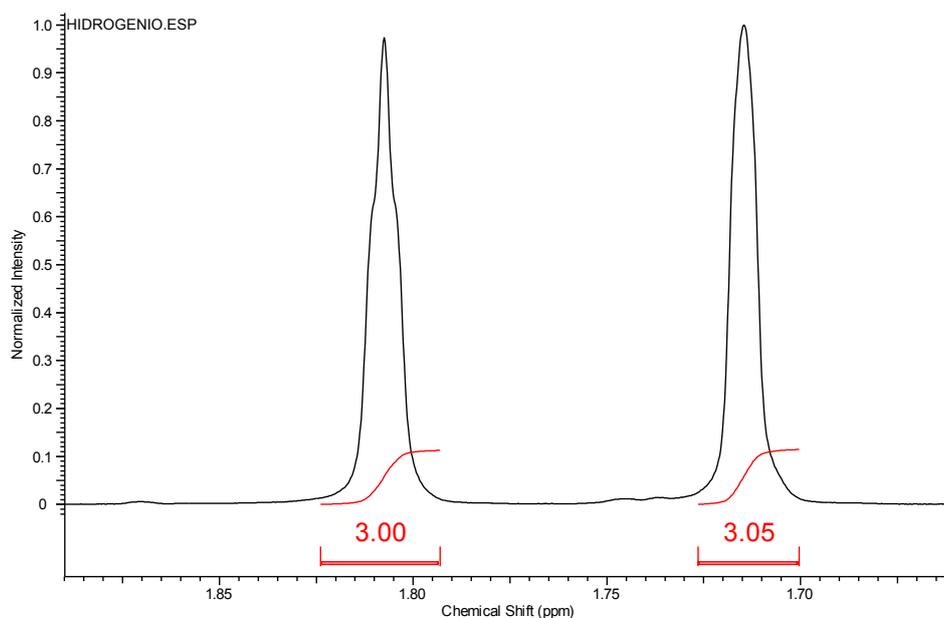


FIGURA 30: Expansão do RMN  $^1\text{H}$  de **7**

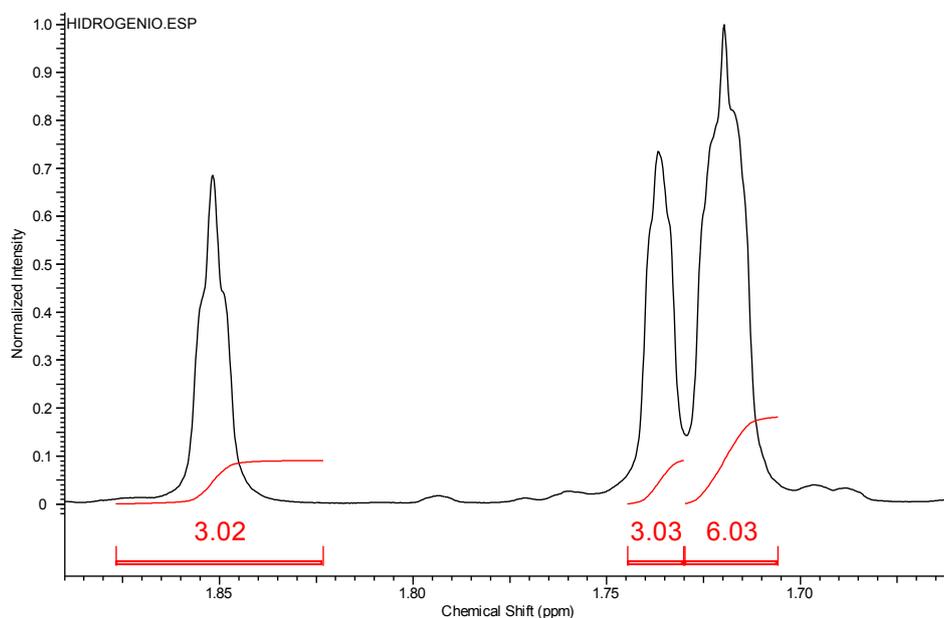


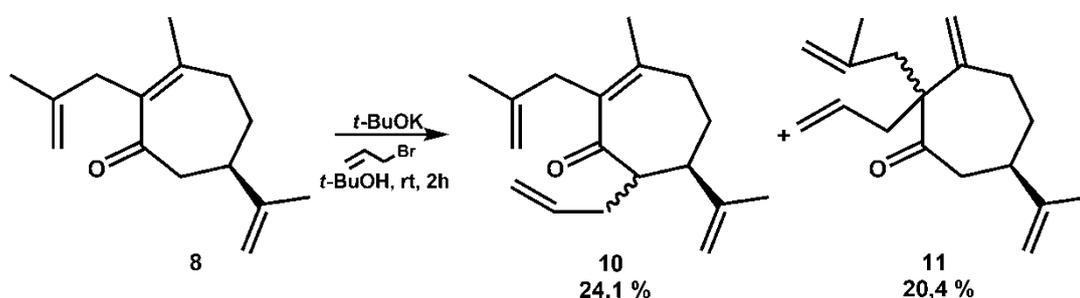
FIGURA 31: Expansão do RMN  $^1\text{H}$  de **9**

Nos espectros de infravermelho dos compostos **7** e **9**, foram observadas as bandas em  $1705$  e  $1709\text{ cm}^{-1}$  referentes aos estiramentos da carbonila não conjugada

e as bandas em 891 e 893  $\text{cm}^{-1}$  referentes aos estiramentos de deformação angular fora do plano do  $\text{CH}_2$  do grupo isopropenil ligado ao anel de sete membros.

A reação de alilação com o cloreto de 2-cloro-alila gerou uma mistura muito complexa de produtos, a qual se mostrou impraticável de serem separados, fazendo-se necessário aprimoramento da metodologia adotada.

A partir da obtenção do produto **8** purificado, empregou-se a metodologia otimizada na formação dos produtos mono-alilados, foi possível preparar o produto bis-alilado, conforme o ESQUEMA 30. É importante frisar que o alilante utilizado foi o brometo de alila, pois, sendo o bromo um grupo abandonador melhor, favoreceu a segunda alilação.



ESQUEMA 30: Formação dos produtos bis-alilados **10** e **11**.

O cromatograma de CG-EM (FIGURA 32) da reação bruta mostrou dois sinais com mesmo valor de massa e fragmentações muito parecidas.

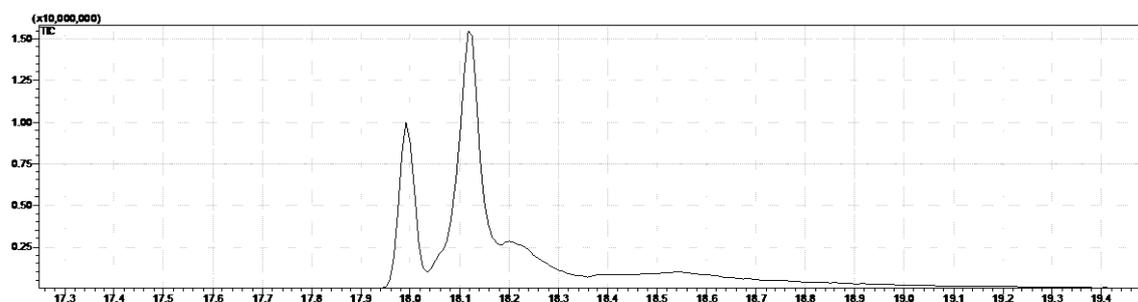


FIGURA 32: Cromatograma de formação de **10** e **11**

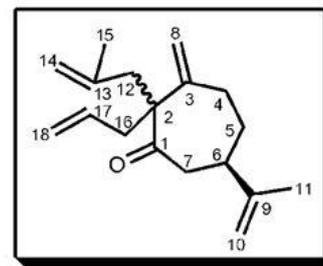
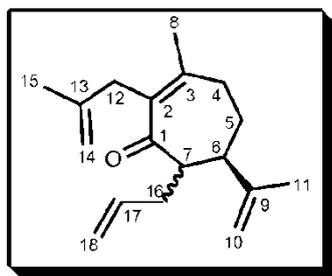
Inicialmente pretendia-se promover uma segunda alilação na posição  $\alpha$  carbonila utilizando o brometo de alila. Porém, as diferenças nas fragmentações deram indícios que não se tratavam de um par de diastereoisômeros desejados, e, a elucidação mais detalhada mostrou serem os produtos apresentados no ESQUEMA 30.

Na TABELA 9 são exibidos os valores dos deslocamentos químicos mais importantes de **10** e **11**. Os valores para o carbono C1 mostram a carbonila conjugada de **10** e desconjugada de **11**. Em **10**, são observados três carbonos vinílicos terminais, os quais são C10, C14 e C18 e outros três sinais referentes as metilas C8, C11 e C15.

É importante ressaltar também três sinais de carbonos terciários de **10** referentes aos carbonos C6, C7 e C17. Essas atribuições, em conjunto, mostram que a segunda alilação ocorreu na posição  $\alpha'$ .

TABELA 9: Atribuições aos deslocamentos químicos de  $^{13}\text{C}$  de **10** e **11**

$\delta \text{ C(ppm)}$ de <b>10</b>	<b>C</b>	$\delta \text{ C(ppm)}$ de <b>11</b>
206,5	<b>1</b>	213,3
136,7	<b>2</b>	60,4
47,0	<b>6</b>	46,8
53,8	<b>7</b>	45,4
22,4	<b>8</b>	114,4
146,1	<b>9</b>	148,9
111,0	<b>10</b>	109,5
21,7	<b>11</b>	20,5
37,4	<b>12</b>	38,9
143,2	<b>13</b>	142,5
110,1	<b>14</b>	114,9
22,2	<b>15</b>	24,9
33,8	<b>16</b>	37,9
137,2	<b>17</b>	133,6
115,3	<b>18</b>	118,1



Em **11** são observados quatro sinais vinílicos terminais (carbonos C8, C10, C14 e C18) e apenas dois sinais de metilas C11 e C15. Essas atribuições mostram que próton retirado pela base foi do carbono da metila C8, formando, assim, um  $\text{CH}_2$  terminal. Outro sinal importante é o surgimento do sinal com deslocamento químico  $\delta$  60,49 referente ao carbono C2, comprovando a formação do centro quaternário espiro, o qual era o esperado.

As atribuições dos sinais dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **10** confirmam a presença dos 9 hidrogênios das metilas e em  $\delta$  2,98 do espectro de **10**, um duplo tripleto integrado para um hidrogênio referente aos acoplamentos de H7 com H6 e com os hidrogênios H16 e H16' diastereotópicos. Os hidrogênios H12a e H12b são identificados como dois dupletos, em  $\delta$  2,81 ppm e 3,23 ppm, respectivamente, devido ao acoplamento geminal. Na FIGURA 33 é apresentada a expansão onde pode-se ver os hidrogênios H7, H12a e H12b.

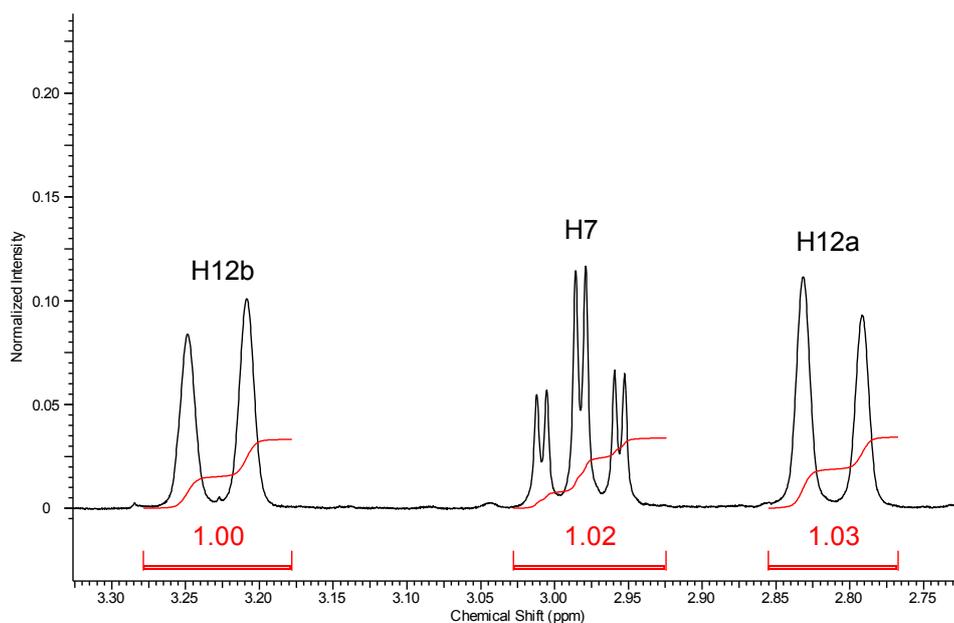


FIGURA 33: Expansão do RMN de  $^1\text{H}$  do composto **10**

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **11** os sinais em  $\delta$  1,64 e  $\delta$  1,71 integrados para 3 hidrogênios cada um confirmam a presença de apenas duas metilas.

Nos espectros de infravermelho as bandas em  $1674$  e  $1709\text{ cm}^{-1}$  mostram a carbonila de **10** conjugada e de **11** não conjugada, respectivamente.

A reação em questão forneceu os produtos **10** e **11** numa proporção de 1:1. Então variando-se a temperatura do sistema e o solvente conseguiu-se obter diferente proporção, conforme a

TABELA 10.

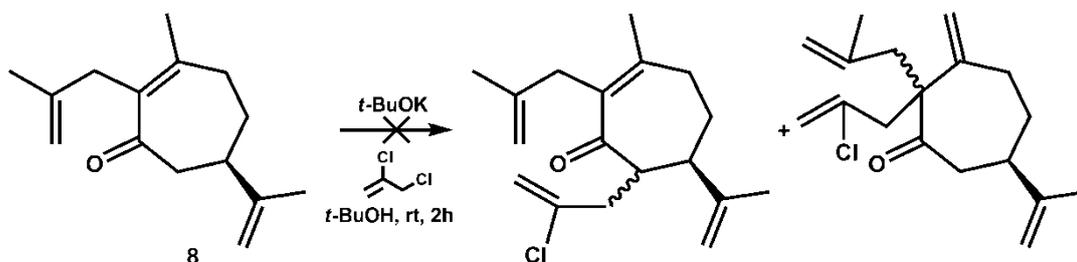
TABELA 10: Sistemática para formação de **10** e **11**

Solvente	Temperatura ( $^{\circ}\text{C}$ )	Tempo (h)	10	11	Rend. (%)
<i>t</i> -BuOH	33	2	1	1	50
<i>t</i> -BuOH/THF 1:1	10	2	3	1	42
THF	-20	2	3	1	44

Uma vez conhecendo as duas posições de alquilação e suas características, a utilização do tetraidrofurano (THF) foi motivada pelo fato de se tratar de um solvente polar aprótico com a capacidade de solvatar o contra-íon da base e aumentar a sua basicidade, além de melhorar a solubilidade do *tert*-butóxido de potássio. A redução de temperatura, também, foi outro fator que influenciou na alilação na posição  $\alpha'$ .

Essas medidas favoreceram a seletividade na alilação na posição  $\alpha'$ , entretanto, mesmo utilizando apenas THF e temperatura abaixo de  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ , a melhor proporção obtida para esta reação para os produtos **10** e **11** foi de 3:1.

Tentou-se promover uma segunda alilação do composto **8** utilizando o cloreto de 2-cloro-alila nessas mesmas condições, conforme ESQUEMA 31. Todavia, apenas o material de partida foi recuperado. Então, utilizou-se iodeto de sódio para promover a troca do grupo de saída do alilante e formar o iodeto de 2-cloro-alila *in situ* e assim obter o produto bis-alilado, porém, novamente foi recuperado apenas o material de partida **8**.



ESQUEMA 31: Tentativa de bis-alilação de **8**.

### 3.3. Preparação dos produtos por metátese de fechamento de anel

A reação de metátese possui uma série de peculiaridades, as quais são importantes para determinar a velocidade, o rendimento, o sentido e a seletividade da reação. Esses fatores são decididos por uma somatória de variáveis ajustadas experimentalmente.<sup>24</sup>

A reação ocorre através de um ciclo catalítico (FIGURA 34) o qual inicia-se 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-carbeno (C). No passo seguinte, ocorre uma nova complexação do metal-carbeno 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>26,51,52</sup>.

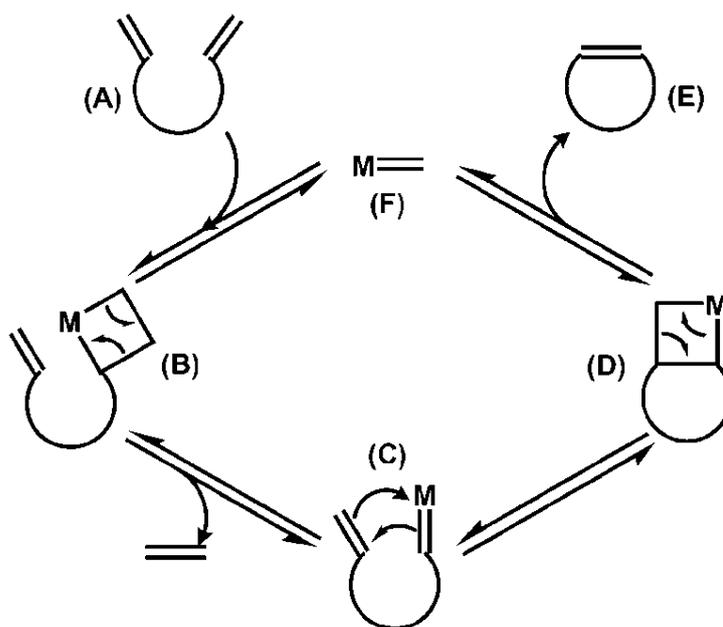


FIGURA 34: Ciclo catalítico da metátese por fechamento de anel

O catalisador utilizado desenvolve um papel fundamental, pois o metal central determina qual grupo funcional ele será mais reativo, como mostrado na TABELA 11.<sup>53</sup>

<sup>51</sup>Katz, T. J.; McGinnis, J.; Hurwitz, S.; "The mechanism of the olefin metathesis reaction" *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, *98*, 605.

<sup>52</sup>Grubbs, R. H. "Olefin metathesis" *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 7117.

<sup>53</sup>Trnka, T. M.; Grubbs, R. H. "The development of  $L_2X_2Ru=CHR$  olefin metathesis catalysts: an organometallic success story" *Acc. Chem. Res.*, **2001**, *34*, 18.

TABELA 11: Preferência de reatividade dos metais pelo grupo funcional

Titânio	Tungstênio	Molibdênio	Rutênio
Ácido	Ácido	Ácido	Olefinas
Alcoóis, Água	Alcoóis, Água	Alcoóis, Água	Ácido
Aldeídos	Aldeídos	Aldeídos	Alcoóis, Água
Cetonas	Cetonas	Olefinas	Aldeídos
Éster, Amidas	Olefinas	Cetonas	Cetonas
Olefinas	Éster, Amidas	Éster, Amidas	Éster, Amidas

É de suma importância salientar que a reação de metátese ocorre por meio de equilíbrios entre os reagentes e os produtos. Na reação de fechamento de anel, a liberação de eteno desloca o equilíbrio no sentido de formação dos produtos cíclicos, contudo se pressão de eteno for aplicado ao sistema, substratos cíclicos podem sofrer abertura de anel para formar compostos olefínicos novamente<sup>52</sup>.

Devido a esses fatores, os catalisadores escolhidos têm o rutênio como metal central, variando-se apenas os ligantes, fator que também interfere na reatividade (FIGURA 35).

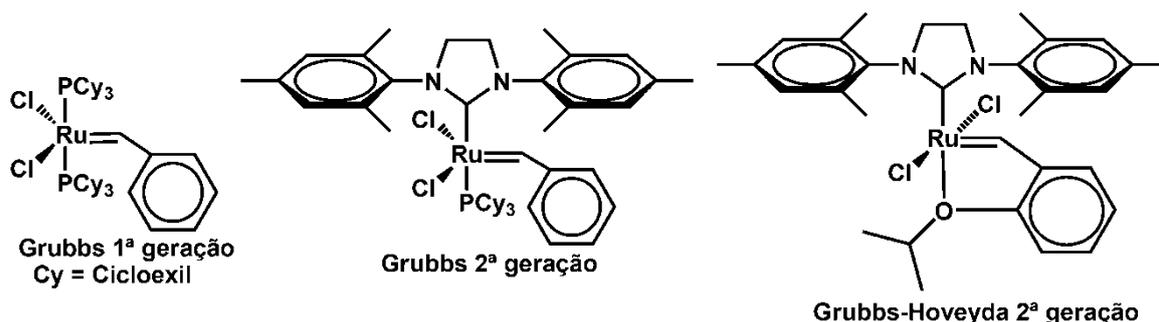
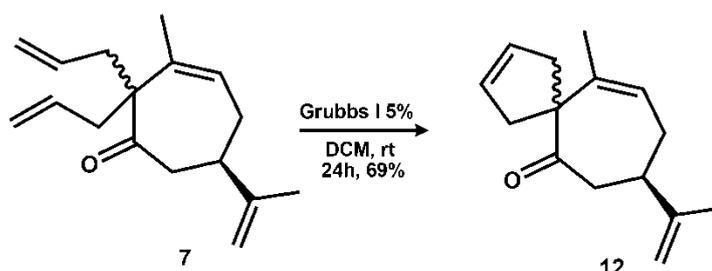


FIGURA 35: Catalisadores disponíveis em nosso laboratório

Depois de obtidos e caracterizados, os produtos bis-alilados puros foram submetidos à reação de metátese de fechamento de anel com intuito de formar sistemas bicíclicos.

A partir do composto **7** foi preparado o composto espiro **12**, como mostrado no ESQUEMA 32, através da reação de metátese com 5 mol % do catalisador Grubbs de primeira geração em 6 mL de diclorometano seco sob atmosfera de nitrogênio, obtendo-se em 69% de rendimento do composto espiro **12**.

ESQUEMA 32: Formação do composto espiro **12**.

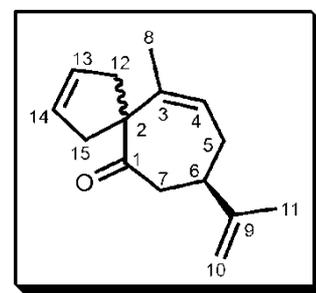
Para esta reação a concentração final do meio reacional foi de  $0,072 \text{ mol.L}^{-1}$  e a temperatura ambiente. É importante, também, que o meio reacional seja anidro e sem oxigênio, pois ambos reagem desativando o catalisador e diminuindo a velocidade da reação. Possivelmente, esses foram os fatores que inviabilizaram os rendimentos melhores, neste caso, se comparados aos valores já descritos na literatura<sup>28</sup>.

Esse composto foi sintetizado e publicado previamente pelo grupo<sup>28</sup> e a análise comparativa entre os dados obtidos para elucidação estrutural foi consistente. Na

TABELA 12 são apresentadas as atribuições de RMN de  $^{13}\text{C}$  e  $^1\text{H}$  do composto **12**, os quais apresentam alguns sinais muito característicos como o carbono C1 da carbonila desconjugada em  $\delta$  211,84, o carbono C2 espiro com deslocamento químico  $\delta$  62,75 e os carbonos C4, C13 e C14 terciários alílicos.

TABELA 12: Atribuições de  $^{13}\text{C}$  e  $^1\text{H}$  do composto **12**

C	$\delta$ C(ppm) obtido	$\delta$ C(ppm) literatura	$\delta$ H(ppm) obtido	$\delta$ H(ppm) literatura
1	211,8	211,7	-	-
2	62,7	62,6	-	-
3	140,7	140,7	-	-
4	120,8	120,8	5,42-5,48	5,45
5	28,1	28,0	(H5a) 2,00-2,09 (H5b) 2,12-2,16	2,06 2,19
6	44,8	44,7	2,76-2,82	2,73
7	42,1	42,1	(H7a) 2,61-2,64 (H7b) 2,72-2,76	2,59 2,73
8	19,6	19,5	1,74-1,76	1,74
9	147,7	147,6	-	-
10	109,7	109,7	(H10a) 4,73-4,76 (H10b) 4,76-4,79	4,73 4,78
11	21,0	20,9	1,72-1,74	1,74
12	39,7	39,6	(H12a) 3,10-3,18 (H12b) 2,16-2,24	3,13 2,19
13	129,7	129,6	5,64-5,69	5,66
14	127,0	127,0	5,51-5,56	5,53
15	41,1	41,0	(H15a) 2,51-2,55; 2,64-2,67 (H15b) 2,55-2,61	2,59 2,59



Ao se comparar as expansões do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto bis-alil **7** (FIGURA 37) e composto espiro **12** (FIGURA 38), podemos observar diferenças importantes que comprovam a formação do produto. Entre os sinais, observa-se a presença do multiplete em  $\delta$  4,96-5,06, integrado para quatro referente aos hidrogênios ligados aos carbonos terminais do composto **7**, sinal, o qual, não é observado no espectro do composto espiro **12**. Bem como a mudança na integral em  $\delta$  5,59-5,77 de 3H no composto **7** para 1H no composto **12**, referente ao desaparecimento dos sinais dos hidrogênios vinílicos H13 e H16 e conservação do sinal do hidrogênio vinílico H4. A numeração do composto **7** esta mostrada na FIGURA 36.

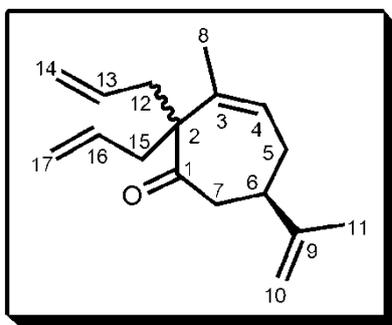


FIGURA 36: Numeração do composto bis-alílico **7**.

Também, é possível observar a conservação dos dois multipletos referentes aos hidrogênios vinílicos terminais do grupo isopropenílico ligado ao carbono C6 em  $\delta$  4,71-4,77.

A análise dos espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  e  $^1\text{H}$  do material de partida **7** e do produto **12**, mostra que a partir dos carbonos C14 e C17 do composto **7** é formado eteno, fato que corrobora com os vários estudos feitos para se propor um mecanismo para essa reação.<sup>52,54</sup>

<sup>54</sup>Chauvin, Y.; Herrison, J. L.; "Catalyse de transformation des oléfines par les complexes du tungstène. II. Télomérisation des oléfines cycliques en présence d'oléfines acycliques" *Makromol. Chem.*, 1971, 141, 161.

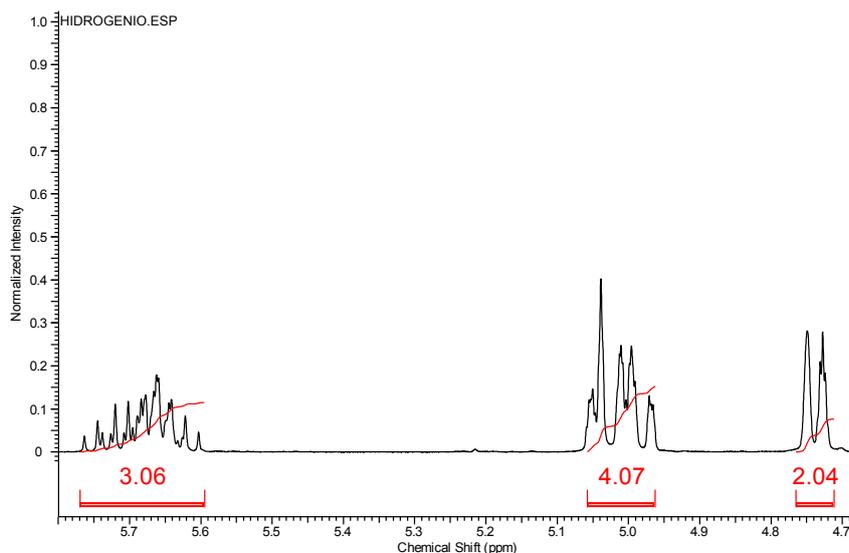


FIGURA 37: Expansão do RMN  $^1\text{H}$  de **7**.

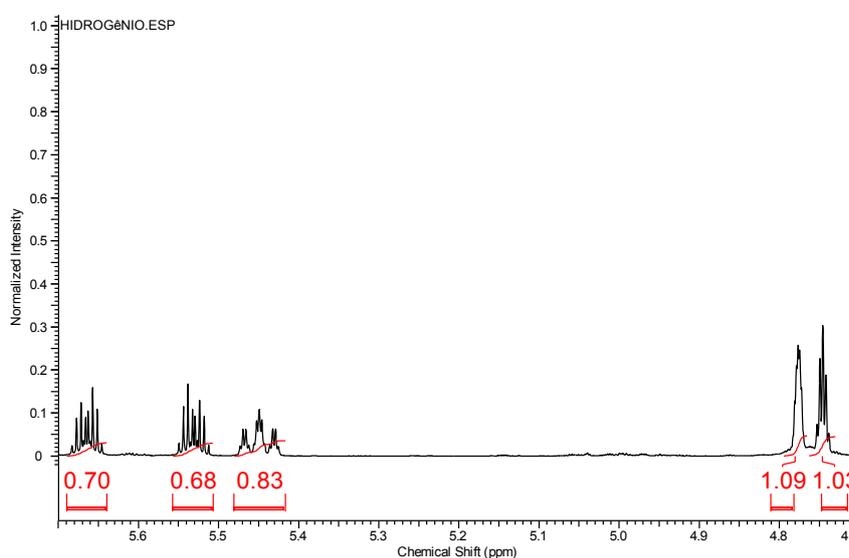


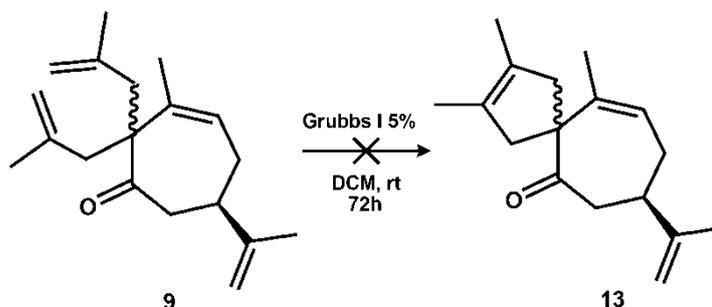
FIGURA 38: Expansão do RMN  $^1\text{H}$  de **12**.

No espectro de infravermelho é possível ver as bandas em  $1709\text{ cm}^{-1}$ ,  $1643\text{ cm}^{-1}$  e  $889\text{ cm}^{-1}$ , referente aos estiramentos da carbonila não conjugada, estiramentos da dupla ligação C=C e as deformações angulares de  $\text{CH}_2$  terminal da presença do grupo isopropenil, respectivamente.

O fato do composto **7** ter reagido com o catalisador de Grubbs de primeira geração e formado o composto espiro **12** mostra que as duplas vinílicas terminais são bastante reativas, uma vez que não apresentam impedimento espacial para formação do metal-carbeno e por não conterem grupo com efeitos sacadores de elétrons, é uma dupla rica em densidade eletrônica.<sup>55</sup>

<sup>55</sup>Oesterreich, K.; Spitzner, D. "Short total synthesis of the spiro[4.5]decane sesquiterpene (-)-gleenol" *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 4331.

Então, sabendo-se as condições para formação do composto **12** a partir de **7**, aplicou-se a mesma metodologia na tentativa de preparar o composto espiro **13** a partir de **9**. No entanto, foi obtido apenas o material de partida mesmo quando o tempo de reação foi aumentado para 72 horas nas mesmas condições (ESQUEMA 33).



ESQUEMA 33: Tentativa de formação do composto espiro **13**.

É importante ressaltar que, mesmo aumentado-se a quantidade de catalisador utilizada na reação para 10 mol % de catalisador, nenhum produto foi formado ao final de 48 horas de reação, concluindo-se a não formação do produto desejado, não é relacionado ao tempo de reação e concentração dos componentes, mas sim, as condições reacionais e o catalisador utilizado.

Fez-se necessário um estudo utilizando-se o catalisador de Grubbs de segunda geração, pois o seu uso é indicado em casos onde as duplas são substituídas ou com deficiências de elétrons.<sup>56,57</sup>

Nessa reação utilizou-se como solvente diclorometano seco sob atmosfera de argônio, a concentração do substrato no meio reacional foi de aproximadamente 0,08 mol.L<sup>-1</sup>. Foi necessário remover o oxigênio dissolvido no solvente por meio de banho com ultrassom sob fluxo de argônio e então adicionou-se o catalisador de Grubbs de segunda geração. Na TABELA 13 são apresentadas as condições e os rendimentos obtidos de cada reação.

<sup>56</sup>Sun, J.; Sinha, S. C. "Stereoselective total synthesis of Epothilones by the metathesis approach involving C9-C10 bond formation" *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, 41 (8), 1381.

<sup>57</sup>Schobert, R.; Urbina-Gonzalez, J. M. "Annulated butanolides by ring closing metathesis of diallyltetronic acid derivatives" *Tetrahedron Letters*, **2005**, 46, 3657.

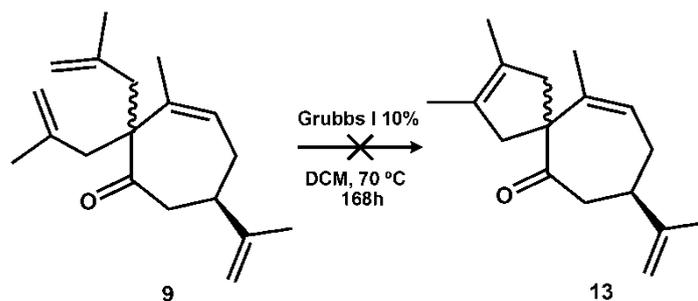
TABELA 13: Condições testadas para formação de **13**.

Solvente	% Catalisador	Temperatura (°C)	Tempo (h)	Rend. (%)
DCM	5	ta	24	-
DCM	5	ta	48	-
Benzeno	5	ta	48	-
DCM	10	ta	48	-
DCM	5	70	68	10
DCM	5 / 3	70	119	27
DCM	5 / 3 / 2	70	168	95

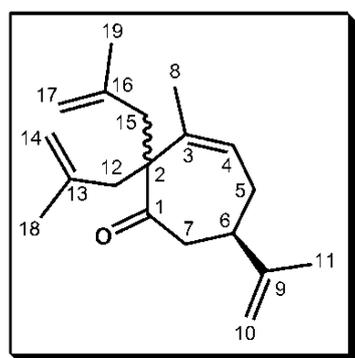
Mesmo com 48 horas de reação e aumentando-se a quantidade de catalisador utilizado, nenhuma reação havia sido presenciada, tanto por placa de CCD ou CG-EM.

Então, a reação foi preparada em tubo de rosca selado e aquecido a 70 °C, atentando-se a utilização de condições anidras e ausência de oxigênio. Utilizando-se 5 mol % de catalisador, após 60 horas a essa temperatura observou-se, via CG-EM, a formação de 10% do produto espiro. Entretanto, após 8 horas não houve mais mudanças, então adicionou-se mais 3 mol % de catalisador e após aproximadamente 120 horas de reação era visto 27% de formação do produto. Então, adicionou-se mais 2 mol % de catalisador, totalizando 10 mol %, e ao final de 168 horas foi observado a conversão de todo material de partida. Após a etapa de purificação, foi obtido o produto de metátese em 95% de rendimento.

Recentemente, tentou-se obter o composto espiro **13**, a partir do composto bis-alilado **9**, conforme o ESQUEMA 34. A reação foi feita em tubo selado utilizando diclorometano anidro e desoxigenado sob atmosfera de argônio. Adicionou-se catalisador de Grubbs de primeira geração e aqueceu-se a 70 °C. A adição do catalisador foi em partes, como descrita anteriormente, totalizando 10 mol %. Após 168 horas de reação, nenhuma conversão foi observada e recuperou-se o material de partida. Esse fato mostrou que a formação do produto foi a associação ao o aumento de temperatura e a utilização do catalisador mais reativo. É importante lembrar que, ainda iremos testar essas condições utilizando como solvente tolueno ou benzeno.

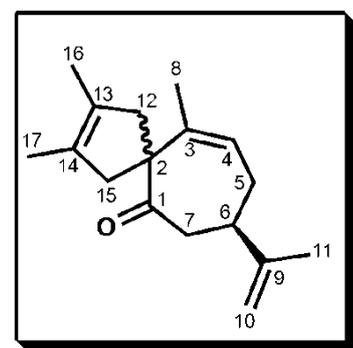

 ESQUEMA 34: Tentativa de formação do composto espiro **13**.

A TABELA 14 contém os valores dos deslocamentos químicos dos carbonos do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do material de partida **9** e do produto de metátese **13**. Comparando-se os valores é possível verificar que as metilas, uma do anel da cicloeptenona e uma do grupo isopropenil, mantiveram seus valores de deslocamento químico semelhantes, entretanto, os sinais das duas metilas substituintes do grupo alil deslocaram-se de  $\delta$  24,8 ppm e  $\delta$  24,4 ppm para  $\delta$  13,4 ppm e  $\delta$  13,3 ppm, devido a formação do anel tensionado.

 TABELA 14: Deslocamentos químicos dos carbonos de **9** e **13**


C	$\delta$ C(ppm)	C	$\delta$ C(ppm)
1	212,9	1	212,5
2	62,8	2	61,1
3	138,1	3	141,3
4	124,4	4	120,3
5	28,2	5	28,8
6	44,8	6	44,2
7	43,2	7	44,8
8	21,2	8	19,4
9	148,0	9	147,8
10	109,5	10	109,7
11	20,9	11	21,0
*12	41,5	*12	42,1
+13	142,3	**13	129,9
**14	115,5	**14	127,3
*15	45,2	*15	46,4
+16	141,6	+16	13,3
**17	116,0	+17	13,4
**18	24,8	-	-
**19	24,4	-	-

\*, \*\*, +, \*\* = carbonos com possibilidades de estarem invertidos



Ademais, é possível observar o desaparecimento de dois sinais de  $\text{CH}_2$  terminais (C14 e C17), em  $\delta$  115,5 ppm e  $\delta$  116,0 ppm e dos carbonos quaternários C13 e C16 em  $\delta$  142,3 ppm e  $\delta$  141,6 ppm, bem como o aparecimento de dois sinais de

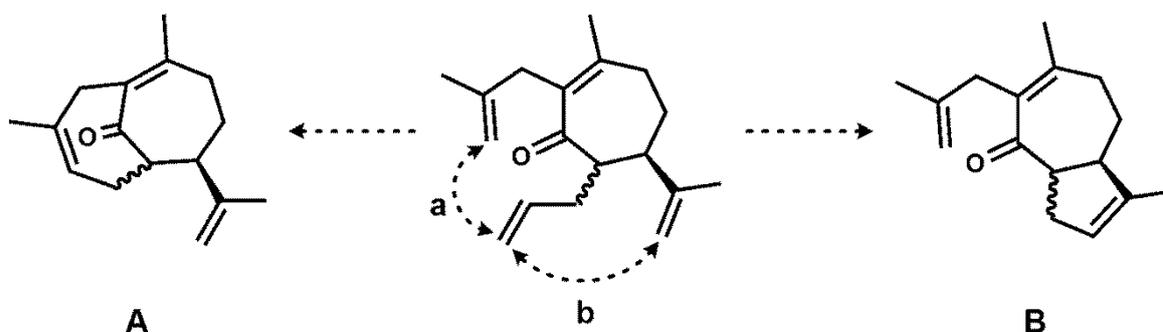
carbonos quaternários, em  $\delta$  127,3 ppm e  $\delta$  129,9 ppm, referentes aos carbonos C13 e C14 do composto espiro **13**.

No espectro de infravermelho é possível ver as bandas em  $1703\text{ cm}^{-1}$  e  $887\text{ cm}^{-1}$ , referente aos estiramentos da carbonila não conjugada e as deformações angulares fora do plano do  $\text{CH}_2$  do grupo isopropenil ligado ao anel de sete membros.

A técnica de adição do catalisador em partes favorece o curso da reação, acreditando-se que ocorra a desativação do catalisador por resquícios de oxigênio ou de água no meio, o que diminui muito a velocidade da reação.<sup>58</sup>

O composto **10** foi diluído em diclorometano (concentração de  $0,03\text{ mol.L}^{-1}$ ) e levado a um tubo selado, o meio reacional foi desoxigenado e mantido sob atmosfera de argônio, a uma temperatura de  $-70\text{ }^\circ\text{C}$ . Adicionou-se 10 mol % do catalisador de Grubbs de segunda geração dividido em 3 porções, de 5, 3 e 2 %, seguindo esta ordem de adição. A reação forneceu um único composto com 100% de conversão do material de partida e 90% de rendimento.

A reação de metatase do composto **10** pode fornecer dois diferentes compostos devido a existência de 3 duplas terminais reativas, conforme o ESQUEMA 35. Caso a reação de ciclização ocorra conforme **a**, o composto obtido será o sistema bicíclico em ponte **A**, de forma similar, se a ciclização ocorra entre as duplas conforme **b**, o sistema bicíclico **B** seria obtido.



ESQUEMA 35: Produtos possíveis de formarem.

As análises iniciais de RMN de  $^{13}\text{C}$ ,  $^1\text{H}$  e IV foram inconclusivas a cerca da estrutura do produto formado, pois, ambas as moléculas apresentam funções e grupos semelhantes, como o grupo isopropenil. Entretanto, uma análise mais aprofundada dos espectros de gHMBC e gCOSY, deram indícios que o produto **B** fora formado.

<sup>58</sup>Uliana, M. P.; Vieira, Y. W.; Donatoni, M. C.; Corrêa, A. G.; Brocksom, U.; Brocksom, T. J. "Oxidation of mono-phenols to para-benzoquinones: a comparative study" *J. Braz. Chem. Soc.*, 2008, 19 (8), 1484.

Na FIGURA 39 esta a numeração da estrutura proposta inicialmente para o composto **14**.

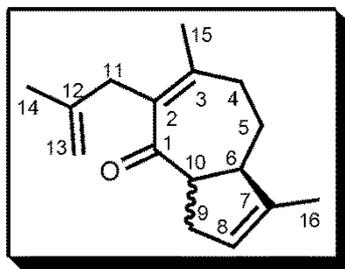


FIGURA 39: Numeração do composto **14**.

No espectro de gHMBC foi possível verificar a interação do carbono C12 com os hidrogênios, tanto do grupo metílico H15 (FIGURA 40), quanto com os hidrogênios H14 da ligação dupla terminal (FIGURA 41). É importante frisar que os valores dos deslocamentos químicos dos carbonos C12 ao C15 se mantiveram semelhantes aos valores encontrados no material de partida.

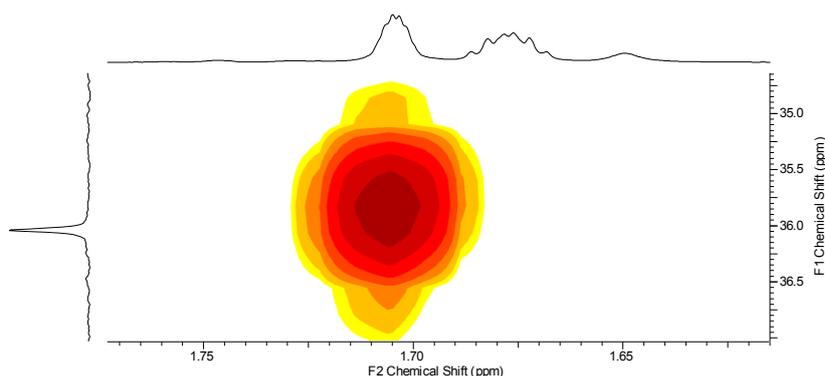


FIGURA 40: Expansão do espectro de gHMBC

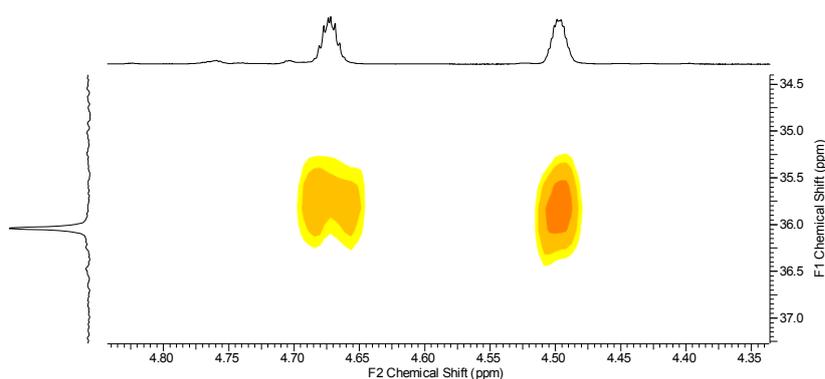


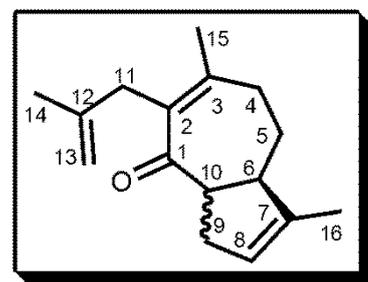
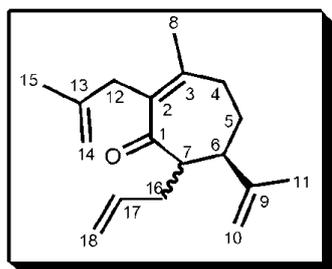
FIGURA 41: Expansão do espectro de gHMBC

Do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ , atribuiu-se os valores aos carbonos conforme a TABELA 15, na qual observam-se sinais característicos da molécula formada e outros que estavam presentes no material de partida.

Comparando-se os sinais é possível ver o desaparecimento dos sinais referentes aos carbonos de CH<sub>2</sub> terminais, em  $\delta$  110,0 ppm e  $\delta$  115,3 ppm, referente aos carbonos C10 e C18 e o aparecimento de um sinal de carbono vinílico em  $\delta$  122,9 ppm referente ao carbono C8.

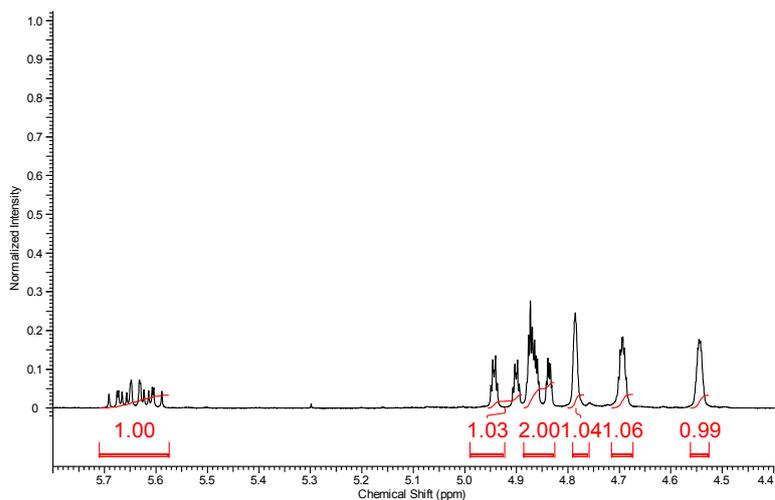
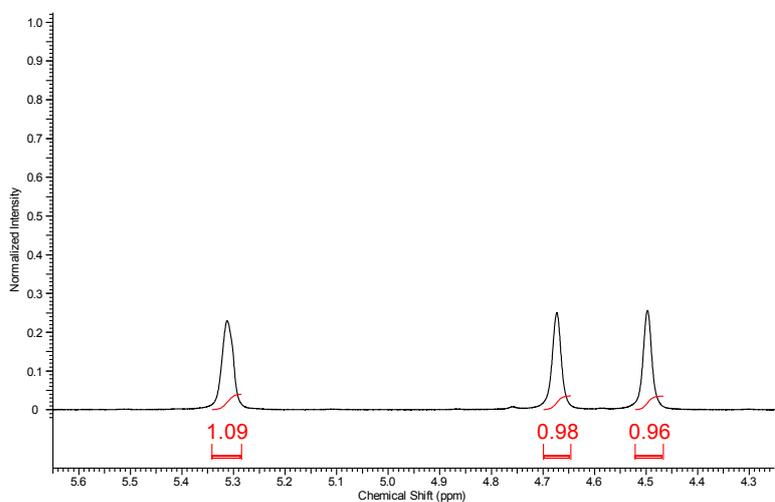
TABELA 15: Atribuição dos espectros de RMN de <sup>13</sup>C dos compostos **10** e **14**.

$\delta$ C(ppm)	C	$\delta$ C(ppm)
206,5	1	204,9
136,7	2	150,4
151,1	3	136,4
33,8	4	33,4
31,3	5	32,4
47,0	6	47,3
53,8	7	141,1
22,4	8	122,9
146,1	9	26,7
111,0	10	56,6
21,7	11	14,7
37,4	12	36,0
143,2	13	143,7
110,1	14	109,5
22,2	15	23,1
33,8	16	24,2
137,2	17	-
115,3	18	-

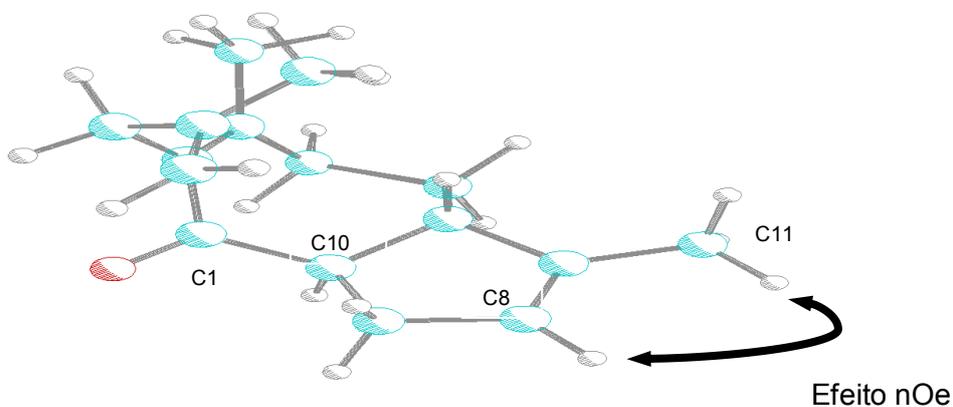


Espera-se que o produto majoritário da segunda alilação, seja o diastereoisômero trans, e conseqüentemente, o anel formado tem a junção trans em relação ao grupo isopropenil ligado ao carbono C6.

Ao se comparar as expansões dos espectros de RMN de <sup>1</sup>H do composto **10**, mostrado na FIGURA 42, e do composto **14**, mostrado na FIGURA 43, observam-se sete sinais de hidrogênios vinílicos, seis deles referentes aos hidrogênios dos CH<sub>2</sub> terminais e um referente ao hidrogênio H17 em **10**, enquanto que em **14** são observados apenas três, dois deles referentes aos hidrogênios H14 terminais do grupo isopropenil e um referente ao hidrogênio H8. A ausência de quatro hidrogênios vinílicos terminais é mais uma comprovação que a reação de metátese de fechamento de anel foi um sucesso.

FIGURA 42: Expansão de RMN  $^1\text{H}$  de **10**.FIGURA 43: Expansão de RMN  $^1\text{H}$  de **14**.

Para confirmação do produto, se fez necessário experimentos de nOe-DIFF. Na FIGURA 44 esta representada a estrutura tridimensional do composto **14** e o efeito nOe observado. Ao se irradiar o hidrogênio H8 (FIGURA 45a), observou-se o efeito nOe nos hidrogênios ligados na metila C11 (FIGURA 45b).

FIGURA 44: Estrutura tridimensional de **14**.

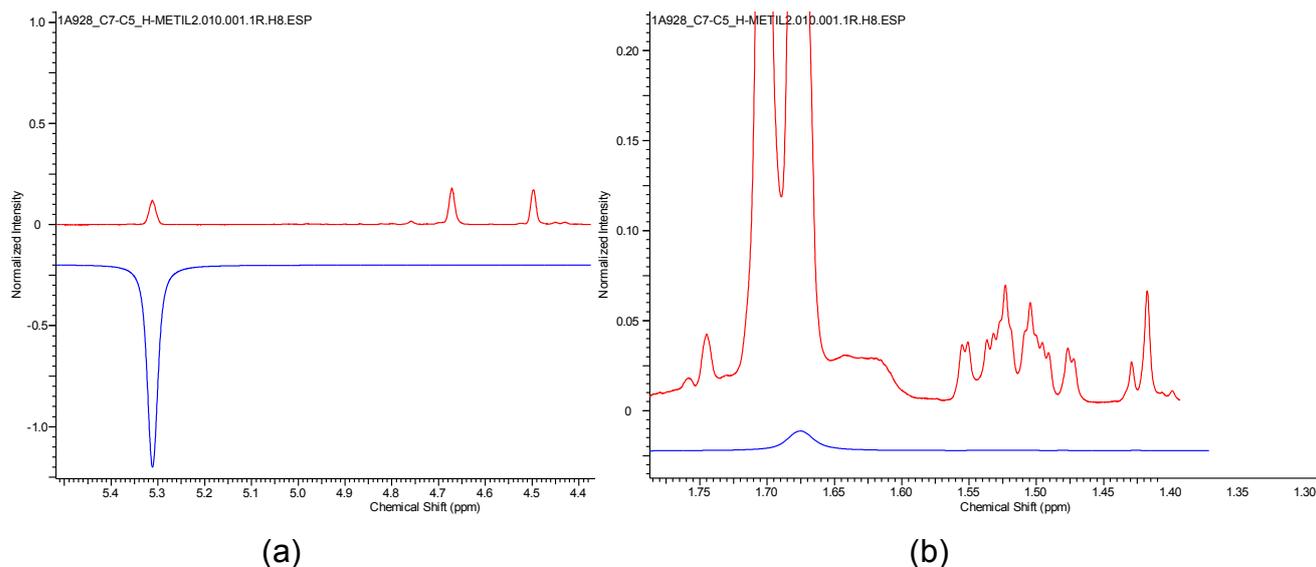


FIGURA 45: Irradiação de H8 (a) e efeito nOe em H11 (b)

Ao irradiar-se os hidrogênios H14a (FIGURA 46a) observou-se o efeito nOe nos hidrogênio da metila C15 (FIGURA 46b), enquanto que a irradiação do hidrogênio H14b (FIGURA 47a), mostrou efeito nas metilas C15 e C16 (FIGURA 47b). Essas interações comprovam que a reação de metátese realmente reagiu entre os carbonos das duplas terminais C10 e C18, mantendo o carbono C14.

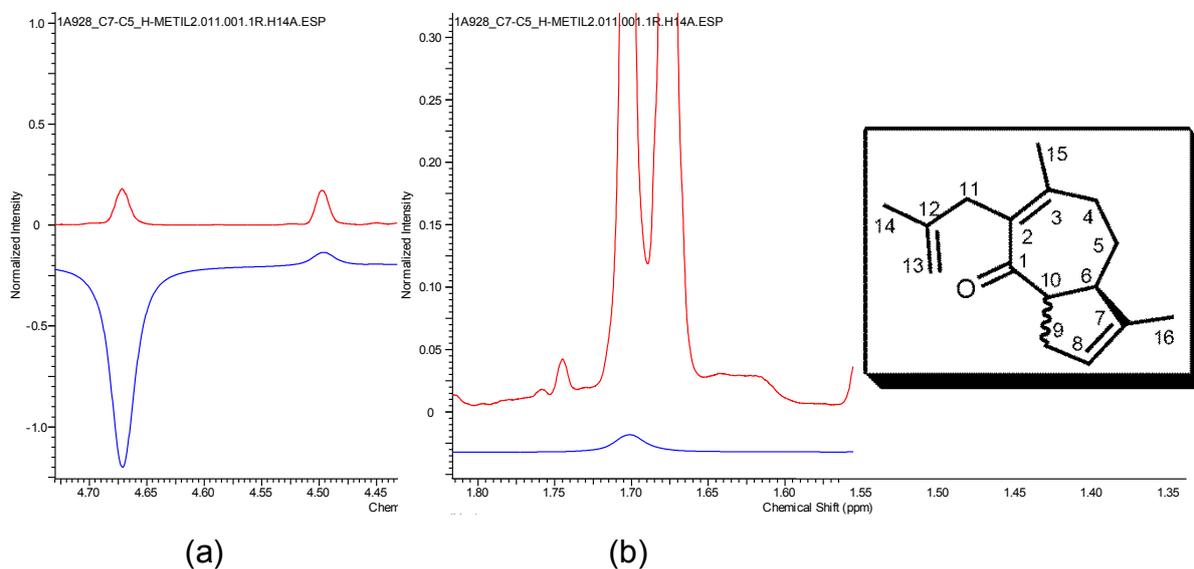


FIGURA 46: Irradiação de H14a (a) e efeito nOe em H15 (b).

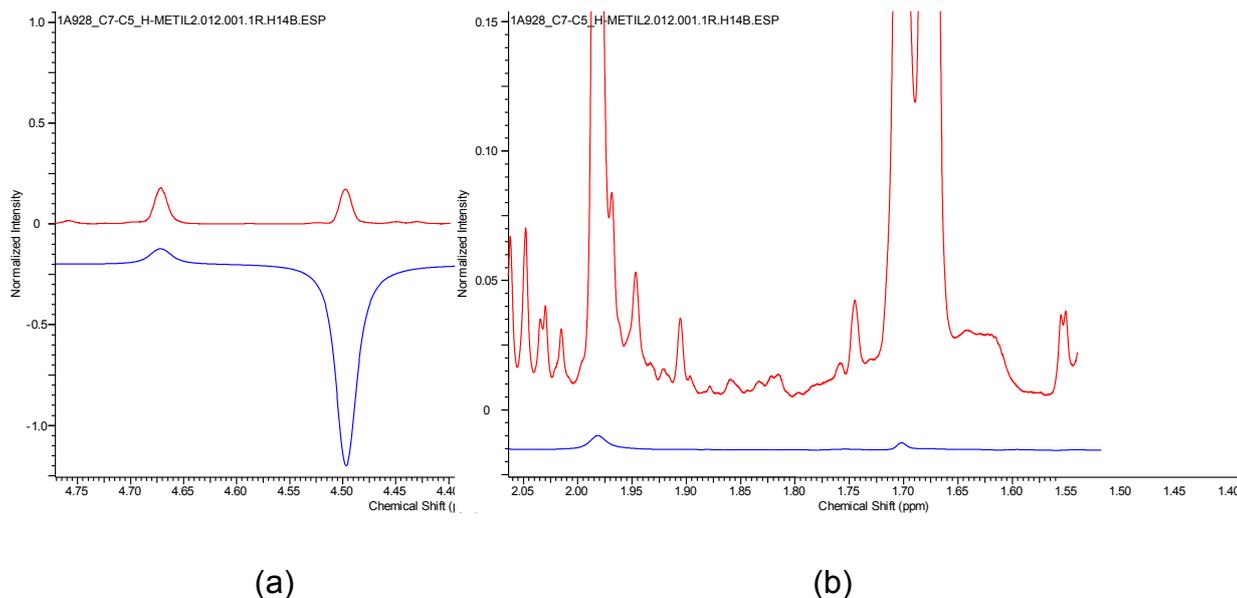


FIGURA 47: Irradiação de H14b (a) e efeito nOe em H15 e H16 (b).

A irradiação do hidrogênio H12a mostrou a interação espacial com os hidrogênios das metilas C15 e C16, bem como no hidrogênio geminal H12b (FIGURA 48).

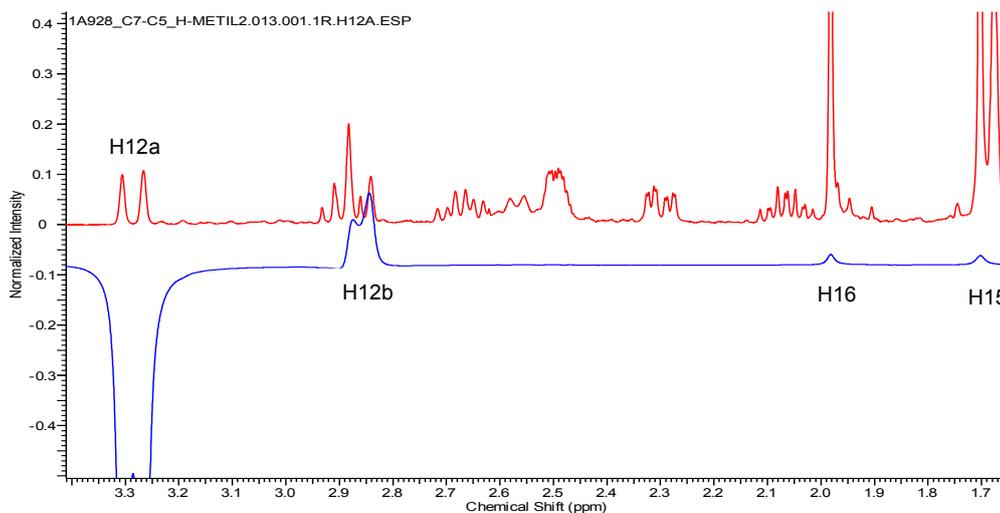


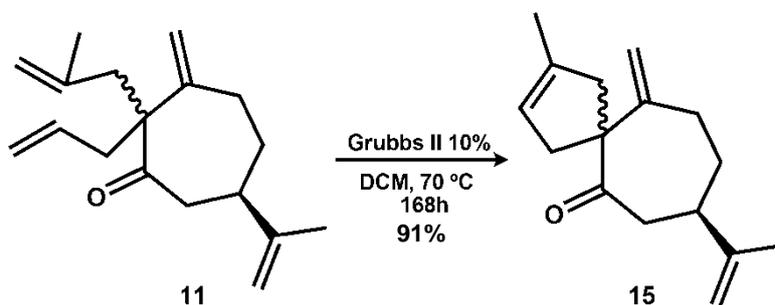
FIGURA 48: Irradiação de H12b e efeito nOe em H12b, H15 e H16.

Dado o rendimento da reação e os espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  e  $^1\text{H}$  obtidos, acredita-se que apenas um diastereoisômero do anel foi formado. Possivelmente, devido à epimerização do carbono C6 do composto cis, durante a reação de metátese de fechamento de anel.

No espectro de infravermelho é possível observar as bandas em  $1659\text{ cm}^{-1}$  e  $883\text{ cm}^{-1}$  referente aos estiramentos da carbonila conjugada e a presença do grupo isopropenil adicionado  $\alpha$  carbonila, respectivamente.

Futuramente, a estereoquímica do composto **14** será investigada com técnicas mais avançadas de RMN. Além de, preparar produtos bis-alquilados, com cadeias menores e/ou substituídas, para tentar formar anéis menores e mais tensionados, buscando assim, o limite da reação de metátese de fechamento de anel.

Para preparar o composto **15**, utilizou-se, então, as mesmas condições experimentais para formação dos compostos **13** e **14**, utilizando-se como material de partida o produto da bis-alilação **11** na concentração de  $0,02 \text{ mol.L}^{-1}$ , conforme o ESQUEMA 36. Foi observado 100% de conversão e 91% de rendimento do produto puro.



ESQUEMA 36: Formação do produto espiro **15**.

No espectro de infravermelho é possível observar as bandas em  $1703 \text{ cm}^{-1}$  e  $895 \text{ cm}^{-1}$ , referente aos estiramentos da carbonila não conjugada e a presença do grupo isoprenil, respectivamente.

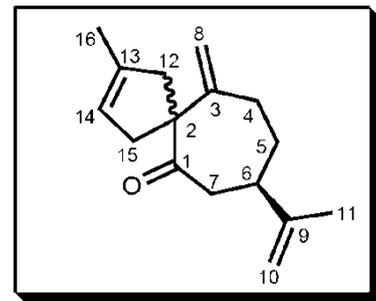
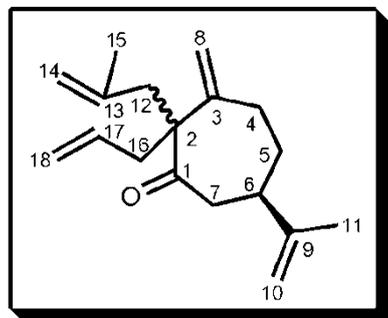
As atribuições dos sinais de RMN de  $^{13}\text{C}$  dos compostos **11** e **15** estão na

**TABELA 16.** Nesta tabela é possível comparar os valores de deslocamento químico dos carbonos do produto bis-alílado com o produto de metátese, onde alguns sinais são característicos dessa transformação, como a presença dos sinais de carbono de CH<sub>2</sub> terminais de C14 e C18 em  $\delta$  114,9 ppm e  $\delta$  118,1 ppm no material de partida e a ausência desses sinais no produto.

TABELA 16: Atribuição dos espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  dos compostos **11** e **15**.

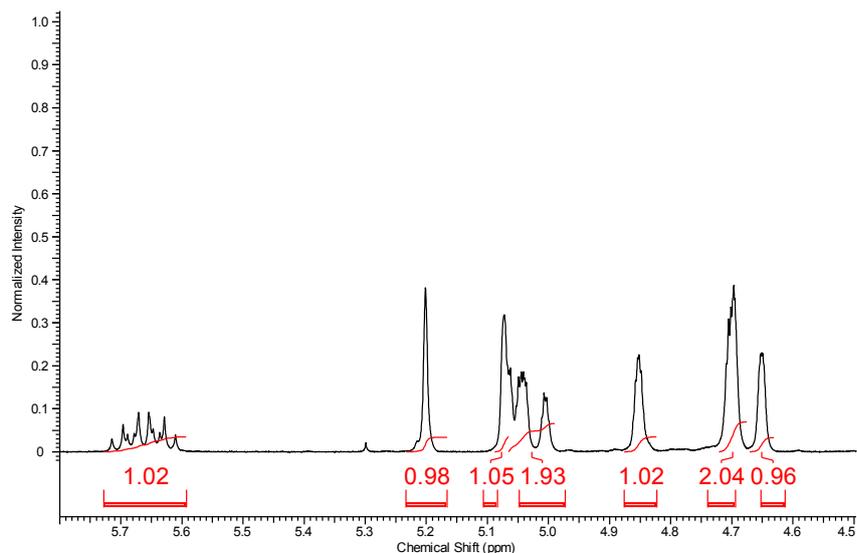
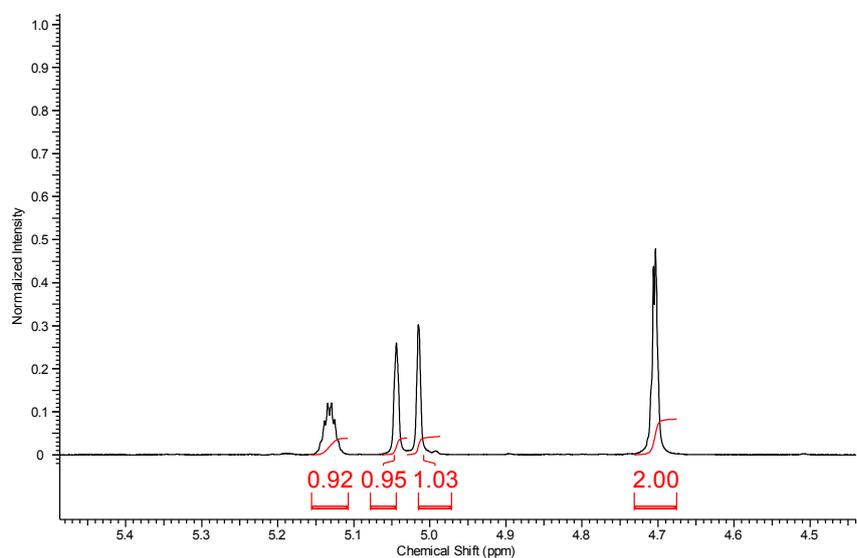
$\delta$ C(ppm)	C	C	$\delta$ C(ppm)
213,3	1	1	212,2
60,4	2	2	62,2
150,4	3	3	153,0
34,3	4	4	35,0
38,0	5	5	37,9
46,8	6	6	46,9
45,4	7	7	45,8
114,4	*8	8	110,6
148,9	9	9	148,9
109,5	10	10	109,5
20,5	11	11	20,4
38,9	*12	12	41,7
142,5	13	13	138,6
114,9	*14	14	119,4
24,9	15	15	45,2
37,9	*16	16	16,5
133,6	17	-	-
118,1	18	-	-

\*, + = carbonos com possibilidades de estarem trocados



O surgimento de um sinal do carbono quaternário C13 e um terciário C14, em  $\delta$  138,6 ppm e  $\delta$  119,4 ppm, respectivamente, são outros indícios do sucesso da reação. É possível também, verificar os sinais dos carbonos  $\text{CH}_2$  terminais do grupo isopropenil e da dupla ligação exocíclica em  $\delta$  109,5 ppm e  $\delta$  110,6 ppm, respectivamente, mostrando que mantiveram-se intactos e não sofreram reação com o catalisador de Grubbs.

Os sinais observados nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  corroboram com dados obtidos dos espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$ . Na FIGURA 49 observam-se nove hidrogênios vinílicos referente aos oito hidrogênios dos carbonos  $\text{CH}_2$  terminais e um hidrogênio vinílico ligado ao carbono C17 do material de partida. Comparando-se com a FIGURA 50, é possível observar apenas cinco hidrogênios vinílicos, dois deles referente aos hidrogênios ligados ao carbono  $\text{CH}_2$  terminal do isopropenílico, dois ligados ao carbono  $\text{CH}_2$  terminal da dupla ligação exocíclica e um ligado ao carbono C14 do anel espiro.

FIGURA 49: Expansão de RMN  $^1\text{H}$  de **11**FIGURA 50: Expansão de RMN  $^1\text{H}$  de **15**

Comparando-se os sistemas cíclicos dos compostos **14** e **15** aos dos sesquiterpenos e diterpenos ingenanos, observa-se semelhança quanto aos anéis presentes nessas estruturas. Na FIGURA 51, na esquerda o esqueleto carbônico dos diterpenos ingenanos e na direita o ingenol, um importante produto natural com uma gama variada de atividades biológicas.

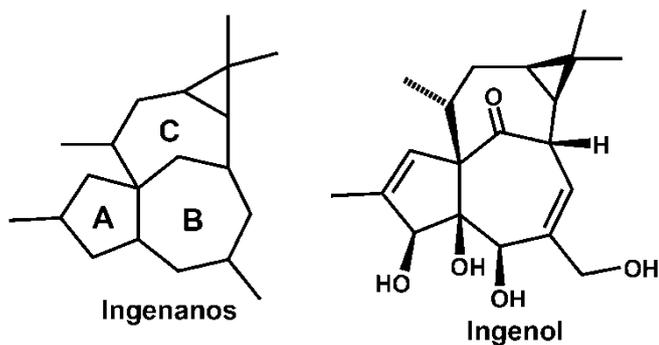


FIGURA 51: Estrutura dos diterpenos ingenanos e do Ingenol

O composto **14** possui o sistema biciclo[5.3.0]decano, enquanto que o composto **15** apresenta o sistema espiro[4.6]undecano. Comparando os dois sistemas cíclicos (FIGURA 52) aos seus respectivos produtos naturais, é possível observar a semelhança existente entre o composto **14** e um sistema de anéis semelhante aos compostos sesquiterpenoide, enquanto que, o composto **15** possui os anéis A e C semelhante ao dos ingenanos.

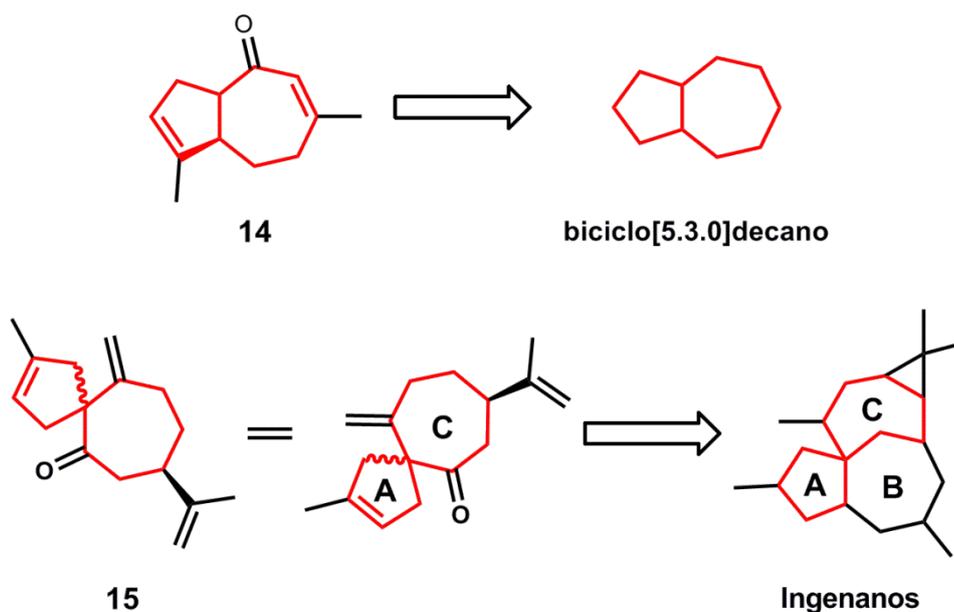


FIGURA 52: Comparativo entre os compostos **14** e **15** e sistemas cíclicos.

## **4. Conclusões e Perspectivas**

#### 4. Conclusões e Perspectivas

Nesse projeto foram sintetizados 18 compostos, dos quais 7 são inéditos. Eles são os compostos **8**, **9**, **10**, **11** (FIGURA 53), os quais originam das alilações e os compostos **13**, **14** e **15** (FIGURA 54), que derivam das reações de metátese de fechamento de anéis.

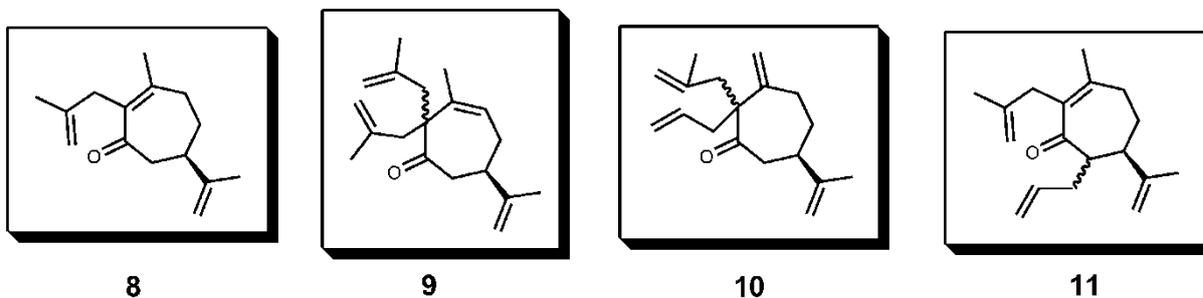


FIGURA 53: Compostos alilados

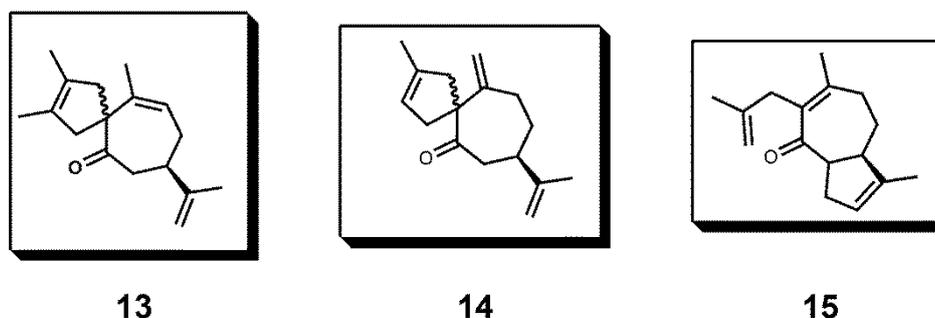


FIGURA 54: Compostos cíclicos

Foi planejada e desenvolvida uma nova rota para obtenção da cicloeptenona **3**, um intermediário chave na síntese de sesquiterpenos e diterpenos. Apesar do menor rendimento global, quando comparada àquela que vinha sendo utilizada, essa nova rota apresenta vantagem por não utilizar cianeto de potássio, grupos de proteção, agente redutor, tratamento prévio dos reagentes, além de não haver necessidade de purificação entre os intermediários, menor demanda de tempo e atender aos princípios da química verde e economia de átomos.<sup>46</sup>

Uma nova metodologia para preparação de anéis espiros substituídos foi desenvolvida, utilizando-se tubo selado, temperatura e catalisador de Grubbs de segunda geração. Com essa mesma metodologia, além dos compostos espiros, foi obtido um composto contendo o sistema biciclo[5.3.0]decano, semelhante aos encontrados em várias classes de sesquiterpenos, mostrando assim a variabilidade dessa reação em preparar os mais diversos tipos de sistemas cíclicos.

Os compostos **13**, **14** e **15** foram sintetizados em poucas etapas e mostram que a reação de metátese de fechamento de anel é eficiente para preparação de compostos com sistemas cíclicos tensionados. É importante lembrar também, que **15** possui sistema cíclico semelhantes aos dos ingenanos.

É sabido que as funções orgânicas, como as oxidações, são importantes para a atividade biológica dos compostos, então, uma vez obtidos os esqueletos carbônicos, são possíveis as funcionalizações através de reações clássicas como a oxidação de Wacker ou a epoxidação assimétrica de Shi. Pode-se, também, utilizar a biotransformação, via microorganismos ou enzimas específicas, para promover oxidações em posições específicas.

Os compostos obtidos serão submetidos a ensaios para determinação de atividade biológica.

## **5. Procedimentos Experimentais**

## 5. Procedimentos Experimentais

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio ( $^1\text{H}$  RMN) foram registrados no seguinte aparelho: Bruker AVANCE III (400 MHz).

O solvente utilizado foi o  $\text{CDCl}_3$ , utilizando como referência interna o TMS. As constantes de acoplamento (J) são indicadas em Hertz (Hz). As multiplicidades são indicadas como: s = singleto, sl = singleto largo, d = dubleto, dd = duplo dubleto, t = tripleto, q = quadrupeto, m = multipeto. O número de hidrogênios foram deduzidos da integral relativa.

Os espectros de ressonância magnética nuclear de carbono-13 ( $^{13}\text{C}$ -RMN) foram registrados no seguinte aparelho: Bruker AVANCE III (100 MHz). O solvente utilizado foi o  $\text{CDCl}_3$ , usando o seu próprio deslocamento químico como referência.

As cromatografias em fase gasosa foram feitas em coluna capilar DB-5 (30 metros; 0,25 mm de diâmetro interno) acoplada a um aparelho Shimadzu GC-17A, com detector de ionização de chama.

Os espectros de massas (EM) de baixa resolução foram obtidos em um aparelho CGMS-QP5000 acoplado a um cromatógrafo gasoso CG-17A, utilizando-se energia de ionização de 70 eV e uma coluna DB-5 de 30 metros. A rampa utilizada é mostrada na TABELA 17.

TABELA 17: Rampa utilizada no CG-EM

Taxa ( $^{\circ}\text{C}/\text{min.}$ )	Temperatura ( $^{\circ}\text{C}$ )	Espera (minuto)
-	70	1
8	250	10

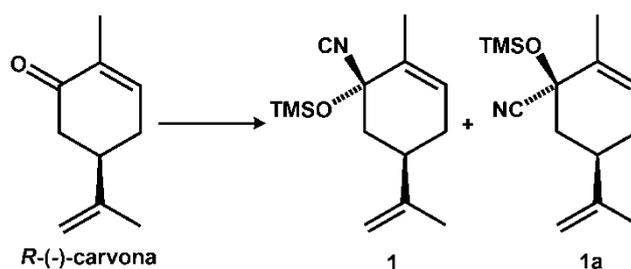
As análises por polarimetria foram realizadas em um polarímetro Perkin-Elmer 241, trabalhando com comprimento de onda de 589,44 nm.

Os espectros de absorção no infravermelho (IV) foram registrados em um espectrofotômetro Bomen MB-Series.

Os solventes utilizados foram purificados através de métodos gerais de purificação.<sup>59</sup> Os reagentes com maior grau de pureza foram adquiridos das marcas Aldrich, Fischer, Merck, Reagen e Synth.

<sup>59</sup>Perrin, D. D.; Amarego, W. L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*, 3a ed. New York, Pergamon Press, 1988.

5.1. Preparações do *cis* e *trans*-5-isopropenil-2-metil-1-[(trimetilsilil)oxi]ciclohex-2-ene-1-carbonitrila (**1** e **1a**)



Em um balão, mantido sob atmosfera inerte e a temperatura ambiente, adicionou-se acetonitrila seca (28,0 mL) e iodeto de sódio seco (1,3585 g; 14,1 mmols). Após dissolução, adicionou-se cianeto de potássio (17,41 g; 267,3 mmols), seco sob vácuo a 100°C por 6 horas, clorotrimetil silano previamente destilado sob quinolina (12,7 mL; 99,90 mmols) e piridina seca (0,47 mL; 5,8 mmols). Agitou-se a mistura a temperatura ambiente por duas horas. Após o período, adicionou-se uma solução da (*R*)-(-)-carvona (10,0 g; 66,7 mmols) em acetonitrila seca (10,0 mL) e agitou-se por mais sessenta horas. Adicionou-se então hexano (75,0 mL) e água gelada (150 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com 50 mL de hexano por 4 vezes. Lavou-se a fase orgânica com solução saturada de bissulfito de sódio. Secou-se com sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se. Obteve-se um óleo incolor com massa de 15,62 g e rendimento de 94%.

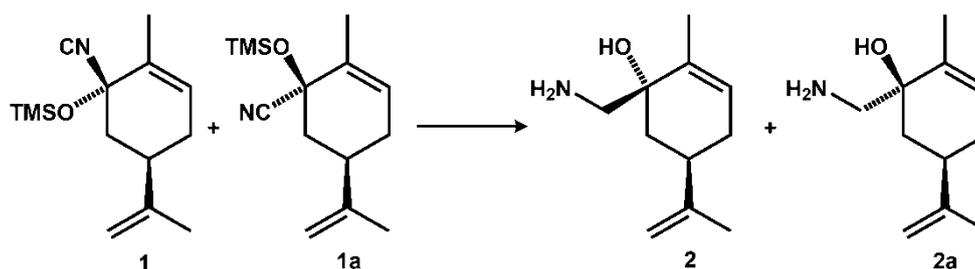
Dados Espectroscópicos:

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 0,27 (s, 9H), 1,75 (sl, 3H), 1,81 (dd,  $J_1=12,9$ ,  $J_2=12,5$  Hz, 1H), 1,81 (dt,  $J_1=1,5$  Hz,  $J_2=2,5$  Hz, 3H), 1,92-2,00 (m, 1H), 2,13-2,23 (m, 1H), 2,36 (dt,  $J_1=12,9$ ,  $J_2=2,1$  Hz, 1H), 2,47-2,58 (m, 1H), 4,73-4,77 (m, 1H), 4,78-4,82 (m, 1H), 5,61-5,66 (m, 1H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  (ppm): 147,1 (C), 133,7 (C), 127,0 (CH), 121,2 (CN), 109,9 ( $\text{CH}_2$ ), 71,4 (C), 42,3 ( $\text{CH}_2$ ), 39,1 (CH), 30,6 ( $\text{CH}_2$ ), 20,4 ( $\text{CH}_3$ ), 17,4 ( $\text{CH}_3$ ), 1,3 ( $(\text{CH}_3)_3$ )

IV (filme líquido): 2955, 2920, 1647, 1128, 905, 847  $\text{cm}^{-1}$ .

5.2. Preparações do *cis* e *trans*-1-(aminometil)-5-isopropenil-2-metilciclohex-2-en-1-ol (**2** e **2a**)



A uma suspensão de hidreto de alumínio e lítio (1,23 g; 32,36 mmol) em éter etílico (40 mL), seco sob atmosfera de nitrogênio a 0°C, foi adicionada lentamente uma solução dos compostos **1a** e **1b** (4,01 g, 16,09 mmols) em éter etílico seco (4,0 mL). Após a adição, a mistura reacional foi agitada nessa temperatura por vinte e quatro horas. Adicionou-se sucessivamente água gelada (1,3 mL), solução aquosa de NaOH 15% (1,3 mL) e novamente água (5 mL). O sólido formado foi filtrado sob pressão reduzida e lavado com éter etílico. Eliminou-se o solvente sob pressão reduzida e o sólido cristalino branco formado foi filtrado, lavado com hexano e reservado. Secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro, filtrou-se e eliminou-se o solvente sob pressão reduzida, obtendo-se um óleo incolor. Obteve-se um sólido branco cristalino com massa de 2,27 g e rendimento de 77,75%. A massa obtida total foi de 2,62 g e rendimento de 90%.

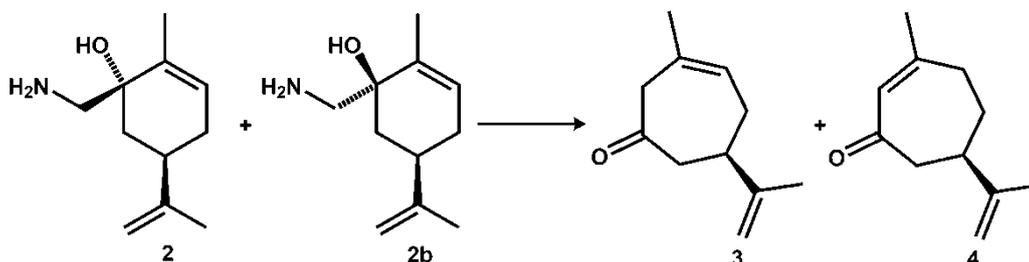
Dados Espectroscópicos do composto **2**:

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 1,50 (td,  $J_1=J_2=12,9$  Hz,  $J_3=1,1$  Hz, 1H), 1,70 (dt,  $J_1=J_2=1,5$  Hz,  $J_3=1,1$  Hz, 3H), 1,73 (sl, 3H), 1,88-1,98 (m, 3H), 2,07-2,14 (m, 1H), 2,21-2,33 (m, 1H), 2,71 (dt,  $J_1=J_2=13,1$  Hz,  $J_3=1,1$  Hz, 1H), 2,77 (d,  $J_1=13,2$  Hz, 1H), 4,69-4,78 (m, 2H), 5,51-5,55 (m, 1H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  (ppm): 149,0 (C), 137,1 (C), 125,1 (CH), 109,0 ( $\text{CH}_2$ ), 72,8 (C), 46,4 ( $\text{CH}_2$ ), 39,3 (CH), 38,1 ( $\text{CH}_2$ ), 31,1 ( $\text{CH}_2$ ), 20,4 ( $\text{CH}_3$ ), 17,1 ( $\text{CH}_3$ ).

IV (pastilha de KBr): 3371, 3308, 2912, 1643, 1597, 1171, 1038, 893  $\text{cm}^{-1}$ .

5.3. Preparação do 6-isopropenil-3-metil-3-cicloheptenona (**3**) e 6-isopropenil-3-metil-2-cicloheptenona (**4**)



Adicionou-se em um balão, a mistura dos compostos **2** e **2a** (3,96 g; 24,11 mmol) e uma solução de ácido acético 10% (40 mL). Resfriou-se a mistura a 0°C e adicionou-se lentamente uma solução de nitrito de sódio 1,25 M (21 mL) e manteve-se a agitação por trinta minutos nessa temperatura e por vinte e quatro horas a temperatura ambiente. Após o período, resfriou-se novamente a 0°C e adicionou-se uma solução aquosa de hidróxido de sódio 15% até pH alcalino (~8). Extraíu-se com éter etílico, lavou-se com solução saturada de cloreto de amônio, secou-se e concentrou-se. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica flash, eluído com uma mistura de solventes composta de hexano / acetato de etila (9:1). Obteve-se um óleo com massa 2,49 g e rendimento: 63%.

Dados Espectroscópicos do composto **3**:

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 1,72-1,75 (m, 3H), 1,79 (sl, 3H), 2,19-2,28 (m, 1H), 2,28-2,36 (m, 1H), 2,59 (sl, 1H), 2,61 (sl, 1H), 2,72-2,82 (m, 1H), 3,01 (d,  $J_1=14,8$  Hz, 1H), 3,32 (d,  $J_1=14,8$  Hz, 1H), 4,73-4,75 (m, 1H), 4,75-4,78 (m, 1H), 5,54-5,60 (m, 1H)

RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  (ppm): 207,9 (C=O), 148,1 (C), 130,22 (C), 124,4 (CH), 110,0 ( $\text{CH}_2$ ), 48,8 ( $\text{CH}_2$ ), 48,1 ( $\text{CH}_2$ ), 43,1 (CH), 32,9 ( $\text{CH}_2$ ), 25,9 ( $\text{CH}_3$ ), 20,3 ( $\text{CH}_3$ ).

IV (filme líquido): 2968, 2914, 1707, 893  $\text{cm}^{-1}$ .

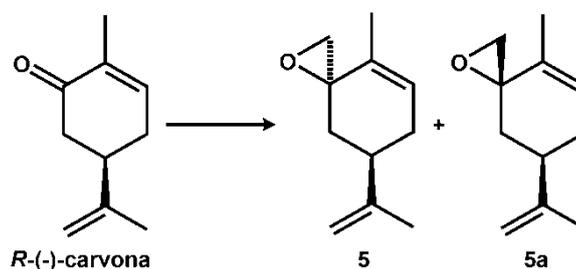
Dados Espectroscópicos do composto 4:

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 1,71-1,75 (m, 3H), 1,77-,85 (m, 1H), 1,91-2,00 (m, 4H), 2,30-2,40 (m, 1H), 2,48-2,53 (m, 1H), 2,53-2,58 (m, 1H), 2,62-2,74 (m, 2H), 4,72-4,76 (m, 2H), 5,91-5,96 (m, 1H)

RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  (ppm): 200,3 (C=O), 158,6 (C), 148,2 (C), 129,7 (CH), 109,9 ( $\text{CH}_2$ ), 47,6 ( $\text{CH}_2$ ), 40,5 (CH), 33,6 ( $\text{CH}_2$ ), 31,0 ( $\text{CH}_2$ ), 27,4 ( $\text{CH}_3$ ), 20,5 ( $\text{CH}_3$ ).

IV (filme líquido): 2972, 2935, 1647, 891  $\text{cm}^{-1}$

5.4. Preparação de *cis* e *trans*-7-isopropenil-4-metil-1-oxaespиро[2.5]oct-4-eno (**5**) e (**5a**)



Em um balão de duas vias previamente seco em estufa a 150 °C por 3 horas, adicionaram-se 0,76 g (3 mmol) de NaH e 15 mL de DMSO anidro. Tampou-se com selo de borracha e aqueceu-se a 70-75 °C, sob atmosfera de N<sub>2</sub> anidro por 45 minutos.

Após resfriar, adicionou-se 15 mL de THF anidro e resfriou-se a 0 °C (banho de gelo). Adicionou-se lentamente 4,28 g de (21 mmol) iodeto de trimetilsulfônio, dissolvido em 15 mL de DMSO anidro, e deixou-se agitando por 1 hora à 0°C. Após esse tempo, utilizando uma bomba de seringa, adicionou-se uma solução de 2,25 g (15 mmol) de *R*-(-)-carvona dissolvido em 10 mL de THF anidro a uma taxa de 0,1 mL por minuto. Extraiu-se hexano (5x15 mL), secou-se com sulfato de magnésio anidro e concentrou-se. Obteve-se um óleo com massa de 2,21 g e 90% de rendimento.

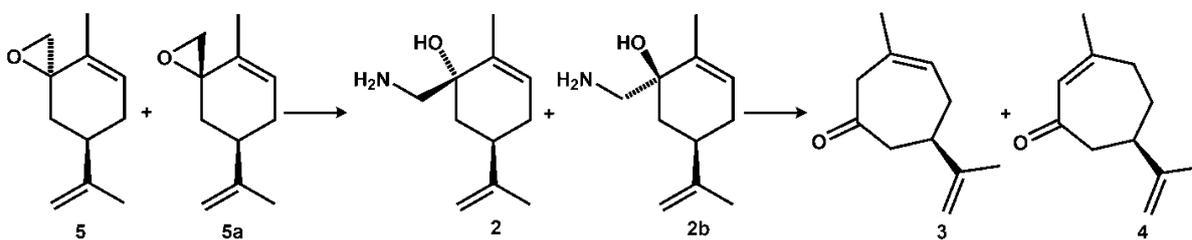
Dados Espectroscópicos do composto **5**:

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ (ppm): 1,47-1,56 (m, 1H), 1,49-1,52 (m, 3H), 1,74 (sl, 3H), 2,00-2,12 (m, 1H), 2,05-2,09 (m, 1H), 2,17-2,27 (m, 1H), 2,46-2,56 (m, 1H), 2,68 (d, 1H, *J*<sub>1</sub>=4,9 Hz), 2,68 (dd, 1H, *J*<sub>1</sub>=4,9 Hz, *J*<sub>2</sub>=1,7), 4,72-4,74 (m, 1H), 4,74-4,76 (m, 1H), 5,74-5,79 (m, 1H).

RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ (ppm): 148,2 (C), 132,8 (CH), 128,5 (CH), 109,3 (CH<sub>2</sub>), 58,9 (C), 53,1 (CH<sub>2</sub>), 41,4 (CH), 36,6 (CH<sub>2</sub>), 31,3 (CH<sub>2</sub>), 20,4 (CH<sub>3</sub>), 15,4 (CH<sub>3</sub>).

IV (filme líquido): 3072, 1645, 1435, 1331, 889 cm<sup>-1</sup>.

5.5. Preparações do *cis* e *trans*-1-(aminometil)-5-isopropenil-2-metilciclohex-2-en-1-ol (**2** e **2a**)

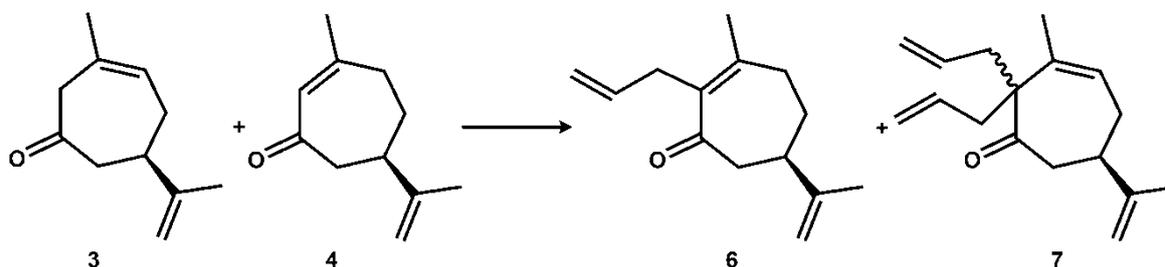


Uma solução composta de 2 g (12,18 mmol) da mistura dos compostos **5** e **5a** em 5 mL de THF, foi levada para um tubo selado com tampa de rosca contendo 5 mL de solução saturada de amônia. Aqueceu-se o tubo em banho de óleo de silicone, em uma temperatura de 80 a 85 °C, por 24 horas. Após esse período, o tubo foi retirado do banho e esperou-se até atingir a temperatura ambiente. Então, levou-se para capela e deixou-se aberto para evolução do excesso de amônia. Transferiu-se o conteúdo do tubo para um funil de separação, então adicionou-se 20 mL de acetato de etila e extraiu-se 5 vezes com 10 mL de solução de ácido acético 10%.

A fase aquosa foi transferida para um balão de 100 mL em banho de gelo a 0 °C. Adicionou-se lentamente 1,26 g (18,27 mmol) de nitrito de sódio e deixou-se sob agitação por 24 horas em temperatura ambiente. Então, levou-se o balão para o banho de gelo, novamente, e adicionou-se lentamente, então, 8 g de bicarbonato de sódio, mantendo-se sob agitação por mais 20 minutos. Extraiu-se 5 vezes com 10 mL de éter etílico. A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro e concentrou-se.

O óleo obtido foi purificado através de cromatografia em coluna e eluído com uma mistura de hexano e acetato de etila na proporção de 9:1. Obteve-se 0,62 g (3,80 mmol) da cicloeptenona **3** com 30% de rendimento em duas etapas.

5.6. Preparação do 2-ailil-6-isopropenil-3-metilciclohept-2-en-1-ona (**6**) e do 2,2-bisailil-6-isopropenil-3-metilciclohept-2-en-1-ona



A uma solução de *t*-butóxido de potássio (0,80 g; 6,78 mmol) em *t*-butanol (10 mL), seco em peneira molecular triturada sob atmosfera inerte foi adicionada uma solução da mistura dos compostos **3** e **4** (0,97 g; 5,92 mmols) em *t*-butanol (2 mL), mantendo-se a agitação por vinte minutos. Após o período, adicionou-se cloreto de alila (0,62 mL; 7,61 mmols) e manteve-se a agitação por mais duas horas. Adicionou-se então água, diclorometano e separou-se as fases, sendo a fase aquosa extraída com diclorometano por 6 vezes. Após secagem dos combinados orgânicos com sulfato de magnésio anidro, o resíduo foi purificado por cromatografia radial de sílica eluindo com hexano / acetato de etila / diclorometano (96:2:2). O composto **6** apresentou-se como um óleo com massa de 0,64 g e rendimento: 52,9%. Obteve-se também o composto **7**, um óleo com massa de 0,18 g e rendimento de 12,6%.

Dados Espectroscópicos do composto **6**:

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 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).

RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  (ppm): 204,1 (C=O), 152,3 (C), 147,8 (C), 135,8 (C e CH), 114,3 ( $\text{CH}_2$ ), 109,8 ( $\text{CH}_2$ ), 46,7 ( $\text{CH}_2$ ), 40,2 (CH), 33,8 ( $\text{CH}_2$ ), 32,9 ( $\text{CH}_2$ ), 30,0 ( $\text{CH}_2$ ), 23,0 ( $\text{CH}_3$ ), 21,0 ( $\text{CH}_3$ ).

IV (filme líquido): 1659, 1448, 1375, 905  $\text{cm}^{-1}$ .

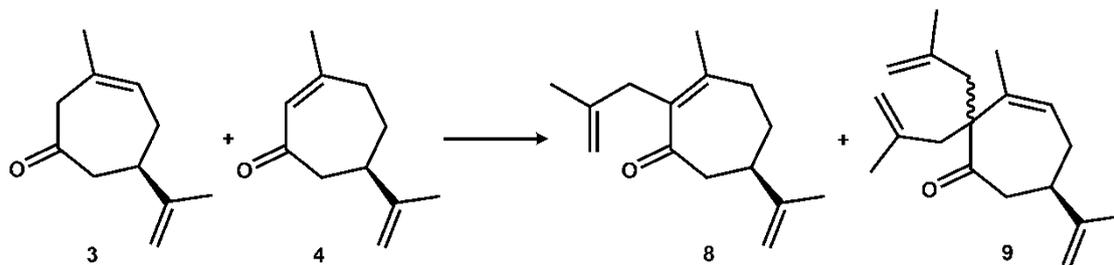
## Dados Espectroscópicos do composto 7:

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 1,70 (s, 3H), 1,79 (s, 3H), 1,95-2,03 (m, 1H), 2,12-2,17 (m, 1H), 2,17-2,22 (m, 1H), 2,33-2,47 (m, 2H), 2,60-2,67 (m, 1H), 2,67-2,72 (m, 1H), 2,72-2,76 (m, 1H), 4,71-4,77 (m, 2H), 4,96-5,06 (m, 4H), 5,59-5,77 (m, 3H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 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 ( $\text{CH}_3$ )

IV (filme líquido): 1705, 1639, 1439, 891  $\text{cm}^{-1}$ .

5.7. Preparação do 6-isopropenil-3-metil-2-(2-metilprop-2-en-1-il)ciclohept-2-en-1-ona (**8**) e 6-isopropenil-3-metil-2,2-bis(2-metilprop-2-en-1-il)ciclohept-3-en-1-ona (**9**)



A uma solução de *t*-butóxido de potássio (1,67 g; 14,15 mmol) em *t*-butanol (15 mL), seco em peneira molecular triturada sob atmosfera inerte foi adicionada uma solução da mistura dos compostos **3** e **4** (2,12 g; 12,88 mmol) em *t*-butanol (3 mL), mantendo-se a agitação por vinte minutos. Após o período, adicionou-se cloreto de 2-metil-alila (1,60 mL; 16,34 mmols) e manteve-se a agitação por mais duas horas. Adicionou-se então água, diclorometano e separou-se as fases, sendo a fase aquosa extraída com diclorometano por 6 vezes. Após secagem dos combinados orgânicos com sulfato de magnésio anidro, o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com hexano / acetato de etila / diclorometano (96:2:2). O composto **8** apresentou-se como um óleo com massa de 1,54 g e rendimento de 55,1%. Obteve-se também o composto **9**, um óleo com massa de 0,16 g e rendimento de 4,68%

Dados Espectroscópicos do composto **8**:

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 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,  $J_1=11,8$  Hz, 2H), 4,49-4,56 (m, 2H), 4,67-4,72 (m, 2H), 4,73-4,80 (m, 2H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  (ppm): 204,32 (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 ( $\text{CH}_3$ ).

IV (filme líquido): 1663, 1448, 1375, 887  $\text{cm}^{-1}$ .

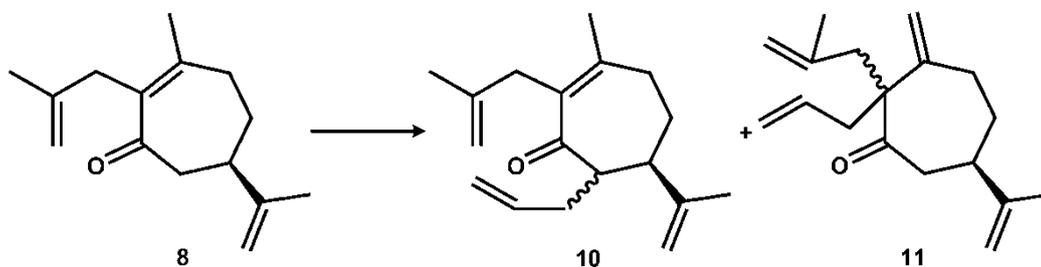
Dados Espectroscópicos do composto **9**:

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 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,  $J_7=13,3$  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,  $J_7=13,3$  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).

RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 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 ( $\text{CH}_3$ ).

IV (filme líquido): 1709, 1643, 1447, 1375, 893  $\text{cm}^{-1}$ .

5.8. Preparação do 7-alil-6-isopropenil-3-metil-2-(2-metilprop-2-en-1-il)ciclohept-2-en-1-ona (**10**) e 2-alil-6-isopropenil-3-metilene-2-(2-metilprop-2-en-1-il)cicloheptanona (**11**)



A uma solução de *t*-butóxido de potássio (0,27 g; 2,43 mmol) em *t*-butanol (5 mL), seco em peneira molecular triturada sob atmosfera inerte foi adicionada uma solução do compostos **8** (0,41 g; 1,87 mmol) em *t*-butanol (2 mL), mantendo-se a agitação por vinte minutos. Após o período, adicionou-se brometo de alila (0,2 mL; 2,21 mmols) e manteve-se a agitação por mais três horas. Adicionou-se então água, diclorometano e separou-se as fases, sendo a fase aquosa extraída com diclorometano por 6 vezes. Após secagem dos combinados orgânicos com sulfato de magnésio anidro, o resíduo foi purificado por cromatografia radial de sílica eluindo com hexano / acetato de etila / diclorometano (96:2:2). O composto **10** foi obtido como um óleo com massa de 0,12 g e rendimento de 24,1%. Obteve-se também o composto **10**, um óleo com massa de 0,098 g e rendimento de 20,4%.

Dados Espectroscópicos do composto **10**:

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 1,70 (s, 3H), 1,73-1,81 (m, 2H), 1,77 (s, 3H), 1,85 (s, 3H), 2,00-2,10 (m, 1H), 2,12-2,18 (m, 1H), 2,18-2,26 (m, 1H), 2,48-2,59 (m, 1H), 2,60-2,72 (m, 1H), 2,81 (dd,  $J_1=16,3$ , 1H), 2,98 (dt,  $J_1=10,5$  Hz,  $J_2=2,7$  Hz, 1H), 3,20 (dd,  $J_1=16,3$  Hz, 1H), 4,53-4,56 (m, 1H), 4,67-4,72 (m, 1H), 4,77-4,80 (m, 1H), 4,83-4,89 (m, 2H), 4,89-4,96 (m, 1H), 5,57-5,71 (m, 1H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  (ppm): 206,5 (C=O), 151,1 (C), 146,1 (C), 143,2 (C), 137,2 (CH), 136,7 (C), 115,3 ( $\text{CH}_2$ ), 111,0 ( $\text{CH}_2$ ), 110,1 ( $\text{CH}_2$ ), 53,8 (CH), 47,0 (CH), 37,4 ( $\text{CH}_2$ ), 33,8 ( $\text{CH}_2$ ), 33,8 ( $\text{CH}_2$ ), 31,3 ( $\text{CH}_2$ ), 22,4 ( $\text{CH}_3$ ), 22,2 ( $\text{CH}_3$ ), 21,7 ( $\text{CH}_3$ ).

IV (filme líquido): 1674, 1437, 1375, 899  $\text{cm}^{-1}$ .

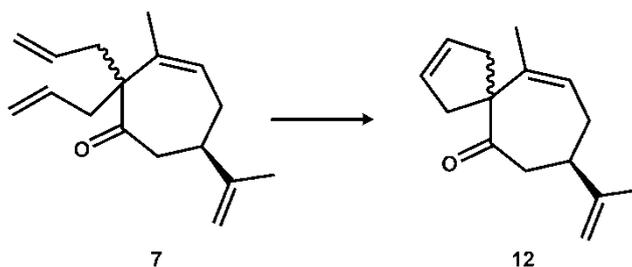
## Dados Espectroscópicos do composto 11:

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 1,43-1,55 (m, 1H), 1,65 (s, 3H), 1,70 (s, 3H), 1,73-1,81 (m, 1H), 1,95-2,03 (m, 1H), 2,12-2,21 (m, 2H), 2,21-2,30 (m, 1H), 2,39-2,41 (m, 1H), 2,41-2,48 (m, 1H), 2,54-2,62 (m, 2H), 2,56 (d,  $J_f=13,9$  Hz, 1H), 4,63-4,67 (m, 1H), 4,68-4,72 (m, 2H), 4,82-4,88 (m, 1H), 4,99-5,07 (m, 2H), 5,07-5,09 (m, 1H), 5,17-5,23 (m, 1H), 5,59-5,73 (m, 1H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  (ppm): 213,3 (C=O), 150,4 (C), 148,9 (C), 142,5 (CH), 133,6 ( $\text{CH}_2$ ), 114,9 ( $\text{CH}_2$ ), 114,4 ( $\text{CH}_2$ ), 109,5 ( $\text{CH}_2$ ), 60,4 (C), 46,8 (CH), 45,4 ( $\text{CH}_2$ ), 38,9 ( $\text{CH}_2$ ), 38,0 ( $\text{CH}_2$ ), 37,9 ( $\text{CH}_2$ ), 34,3 ( $\text{CH}_2$ ), 24,9 ( $\text{CH}_3$ ), 20,5 ( $\text{CH}_3$ ).

IV (filme líquido): 3067, 1709, 1639, 1445, 1375, 893  $\text{cm}^{-1}$ .

5.9. Preparação do 8-isopropenil-11-metilespiro[4.6]undeca-2,10-dien-6-ona (**12**)



Um balão mantido sob atmosfera de nitrogênio foi adicionado catalisador de Grubbs de 1<sup>o</sup> geração (17,80 mg;  $2,16 \times 10^{-2}$  mmol). Posteriormente, adicionou-se 6 mL de diclorometano seco, em seguida o substrato **7** (0,10 g; 0,43 mmol) e deixou-se agitando por 24 horas. Após esse período, o balão foi concentrado e o produto foi purificado por cromatografia radial de sílica eluido com hexano / acetato de etila (9:1) obtendo-se o produto e recuperando-se parte do material de partida. O composto **12** foi obtido como um óleo com massa de 0,064 g e rendimento de 68,4%.

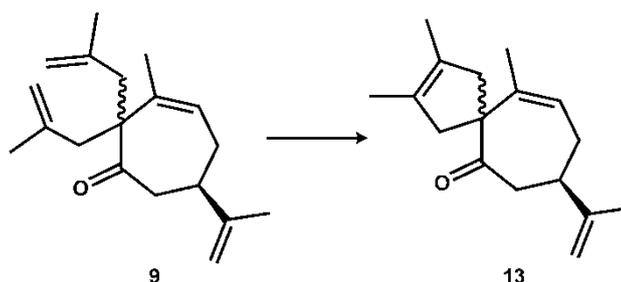
Dados Espectroscópicos do composto **12**:

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm): 1,72-1,74 (m, 3H), 1,74-1,76 (m, 3H), 2,00-2,09 (m, 1H), 2,12-2,16 (m, 1H), 2,16-2,24 (m, 1H), 2,51-2,55 (m, 1H), 2,55-2,61 (m, 1H), 2,61-2,64 (m, 1H), 2,72-2,76 (m, 1H), 2,76-2,82 (m, 1H), 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).

RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  (ppm): 211,8 (C=O), 147,7 (C), 140,7 (C), 129,7 (CH), 127,0 (CH), 120,8 (CH), 109,7 ( $\text{CH}_2$ ), 62,7 (C), 44,8 (CH), 42,1 ( $\text{CH}_2$ ), 41,1 ( $\text{CH}_2$ ), 39,7 ( $\text{CH}_2$ ), 28,1 ( $\text{CH}_2$ ), 21,0 ( $\text{CH}_3$ ), 19,6 ( $\text{CH}_3$ ).

IV (filme líquido): 1709, 1643, 1149, 889  $\text{cm}^{-1}$ .

5.10. Preparação do 8-isopropenil-2,3,11-trimetilespiro[4.6]undeca-2,10-dien-6-ona (**13**)



A um tubo selado foi adicionado 8 mL de diclorometano seco e substrato bis-alilado **9** (0,17 g; 0,62 mmol). Levou-se o tubo selado para sonicar por 15 minutos sob atmosfera de argônio. Adicionou-se, então, catalisador de Grubbs de 2<sup>o</sup> geração (25,20 mg;  $2,97 \times 10^{-2}$  mmol) e fechou-se com tampa de rosca. O meio reacional foi mantido sob agitação a 70 °C. Então, adicionou-se mais duas porções do catalisador de 16,01 mg ( $1,89 \times 10^{-2}$  mmol) e 11,20 mg ( $13,19 \times 10^{-2}$  mmol) após 60 e 120 horas, respectivamente. Ao se completar 168 horas, o meio reacional foi transferido para um balão e concentrado. O produto formado foi purificado por cromatografia radial de sílica eluido com hexano / acetato de etila / diclorometano (96:2:2). O composto **13** foi obtido como um óleo com massa de 0,14 g e rendimento de 95,0%.

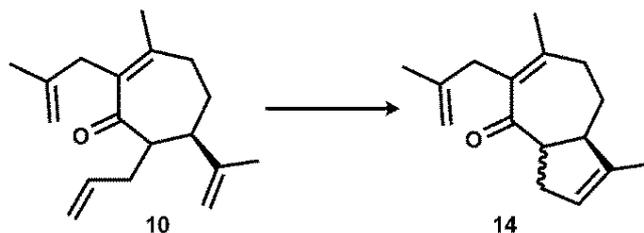
Dados Espectroscópicos do composto **13**:

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 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).

RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 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>).

IV (filme líquido): 1703, 1643, 897  $\text{cm}^{-1}$ .

5.11. Preparação do 5-isopropenil-2,9-dimetilbiciclo[4.4.1]undeca-1,8-dien-11-ona (**14**)



A um tubo selado foi adicionado 5 mL de diclorometano seco e o substrato bis-alilado **10** (0,0360 g; 0,14 mmol). Levou-se o tubo selado para sonicar por 15 minutos sob atmosfera de argônio. Adicionou-se, então, catalisador de Grubbs de 2<sup>o</sup> geração (6,38 mg;  $7,52 \times 10^{-3}$  mmol) e fechou-se com tampa de rosca. O meio reacional foi mantido sob agitação a 70 °C. Então, adicionou-se mais duas porções do catalisador de 4,2 mg ( $4,94 \times 10^{-3}$  mmol) e 2,2 mg ( $2,59 \times 10^{-3}$  mmol) após 60 e 120 horas, respectivamente. Ao se completar 168 horas, o meio reacional foi transferido para um balão e concentrado. O produto formado foi purificado por cromatografia radial de sílica eluido com hexano / acetato de etila / diclorometado (96:2:2). O composto **14** foi obtido como um óleo com massa de 0,029 g e rendimento de 90,0%.

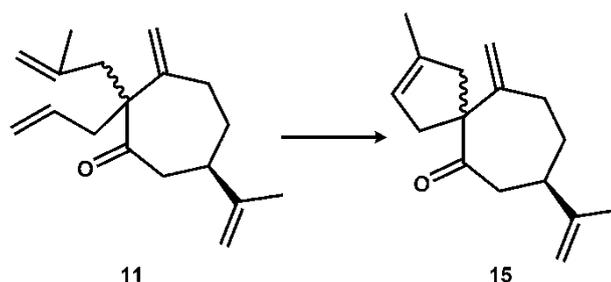
Dados Espectroscópicos do composto **14**:

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ (ppm): 1,48-1,55 (m, 1 H), 1,68 (s, 3H), 1,70 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 2,04-2,14 (m, 1H), 2,25-2,35 (m, 1 H), 2,45-2,54 (m, 1H), 2,54-2,62 (m, 1H), 2,62-2,73 (m, 1H), 2,82-2,95 (m, 2H), 3,29 (d,  $J_7=15,7$  Hz, 1H), 4,50 (s, 1H), 4,67 (s, 1H), 5,31 (sl, 1H).

RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ (ppm): 204,9 (C=O), 150,4 (C), 143,7 (C), 141,0 (C), 136,4 (C), 122,9(CH), 190,5 (CH<sub>2</sub>), 56,6 (CH), 47,2 (CH), 36,0 (CH<sub>2</sub>), 33,3 (CH<sub>2</sub>), 32,4 (CH<sub>2</sub>), 26,7 (CH<sub>2</sub>), 24,1 (CH<sub>3</sub>), 23,0 (CH<sub>3</sub>), 14,7 (CH<sub>3</sub>).

IV (filme líquido): 1659 e 883 cm<sup>-1</sup>.

5.12. Preparação do 8-isopropenil-2-metil-11-metilenespiro[4.6]undec-2-en-6-ona (**15**)



A um tubo selado foi adicionado 6 mL de diclorometano seco e o substrato bis-alilado **11** (0,034 g; 0,13 mmol). Levou-se o tubo selado para sonicar por 15 minutos sob atmosfera de argônio. Adicionou-se, então, catalisador de Grubbs de 2<sup>o</sup> geração (6,10 mg;  $7,19 \times 10^{-3}$  mmol) e fechou-se com tampa de rosca. O meio reacional foi mantido sob agitação a 70 °C. Então, adicionou-se mais duas porções do catalisador de 4,1 mg ( $4,23 \times 10^{-3}$  mmol) e 2,3 mg ( $2,71 \times 10^{-3}$  mmol) após 60 e 120 horas, respectivamente. Ao se completar 168 horas, o meio reacional foi transferido para um balão e concentrado. O produto formado foi purificado por cromatografia radial de sílica eluido com hexano / acetato de etila / diclorometano (96:2:2). O composto **15** foi obtido como um óleo com massa de 0,027 g e rendimento de 91,0%.

#### Dados Espectroscópicos do composto **15**:

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ (ppm): 1,50 (dq,  $J_1=12,7$  Hz,  $J_2=2,50$  Hz, 1H), 1,67-1,70 (m, 3H), 1,70-1,77 (m, 4H), 1,83-1,91 (m, 1H), 1,97-2,05 (m, 1H), 2,23-2,31 (m, 1H), 2,31-2,39 (m, 2H), 2,45-2,55 (m, 1H), 2,67 (dd,  $J_1=12,1$  Hz,  $J_2=2,0$  Hz, 1H), 2,75-2,84 (m, 1H), 3,24-3,33 (m, 1H), 4,68-4,73 (m, 2H), 5,01 (sl, 1H), 5,04 (sl, 1H), 5,11-5,16 (m, 1H)

RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ (ppm): 212,2 (C=O), 153,0 (C), 148,9 (C), 138,6 (C), 119,4 (CH), 110,6 (CH<sub>2</sub>), 109,5 (CH<sub>2</sub>), 62,6 (C), 46,9 (CH), 45,8 (CH<sub>2</sub>), 45,2 (CH<sub>2</sub>), 41,7 (CH<sub>2</sub>), 37,9 (CH<sub>2</sub>), 35,0 (CH<sub>2</sub>), 20,4 (CH<sub>3</sub>), 16,5 (CH<sub>3</sub>).

IV (filme líquido): 1703, 1643, 1441, 1379, 891 cm<sup>-1</sup>.

## 6. Referências Bibliográficas

## 6. Referências Bibliográficas

- <sup>1</sup>Sell, C. S., *A fragrant introduction to terpenoid chemistry*. Cambridge, The Royal Society of Chemistry, 2003, p. 65.
- <sup>2</sup>Springob, K.; Kutchan, T. M., *Introduction to the Different Classes of Natural Products*. In: Osbourn, A. E.; Lanzotti, V. *Plant-derived Natural Products Synthesis, Function, and Application*, Springer, London, 2009.
- <sup>3</sup>Ruzicka, L.; Stoll, M. "Konstitution des Eudalins, des Selinens und des  $\alpha$ -Santalens. Das Kohlenstoffgerüst der Sesquiterpene" *Helv. Chim. Acta*, **1922**, 5, 923.
- <sup>4</sup>Hendrickson, J. B. "Stereochemical implications in sesquiterpene biogenesis" *Tetrahedron*, **1959**, 7, 82.
- <sup>5</sup>Dewick, M. *Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach*. 3a Ed., West Sussex, John Wiley & Sons Ltd., 2009, p. 210.
- <sup>6</sup>Christianson, D. W.; "Structural biology and chemistry of the terpenoid cyclases" *Chem. Rev.*, **2006**, 106, 3412.
- <sup>7</sup>Dickschat, J. S.; "Isoprenoids in three-dimensional space: the stereochemistry of terpene biosynthesis" *Nat. Prod. Rep.*, **2011**, 28, 1917.
- <sup>8</sup>Ishihara, Y.; Baran, P. S. "Two-phase terpene total synthesis: historical perspective and application to the Taxol<sup>®</sup> problem" *Synlett*, **2010**, 12, 1733.
- <sup>9</sup>Wang, Y.-F.; Shi, Q.-W.; Dong, M.; Kiyota, H.; Gu, Y.-C.; Cong, B. "Natural taxanes: developments since 1828" *Chem. Rev.* **2011**, 111, 7652.
- <sup>10</sup>Horwitz, S. B. "Mechanism of action of Taxol" *Trends Pharmacol. Sci.*, **1992**, 13, 134.
- <sup>11</sup>Michaelis, M. L.; Ranciat, N.; Chen, Y.; Bechtel, M.; Ragan, R.; Hepperle, M.; Liu, Y.; Georg, G.; "Protection against  $\beta$ -amyloid toxicity in primary neurons by paclitaxel (Taxol)" *J. Neurochem.*, **1998**, 70, 1623.
- <sup>12</sup>Cragg, G. M.; Newman, D. "Nature: a vital source of leads for anticancer drug development" *J. Phytochem. Rev.*, **2009**, 8, 313.
- <sup>13</sup>Newman, D. J.; Cragg, G. M. "Natural products as sources of new drugs over the last 25 years" *J. Nat. Prod.*, **2007**, 70, 461.
- <sup>14</sup>Nicolaou, K. C.; Kang, Q.; Ng, S. Y.; Chen, D. Y.-K. "Total synthesis of Englerin A". *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, 132, 8219.
- <sup>15</sup>Cheng, H. M.; Tian, W.; Peixoto, P. A.; Dhudshia, B.; Chen, D. Y.-K. "Synthesis of ent-Nanolobatolide" *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, 50, 4165.
- <sup>16</sup>Foley, D. A., Maguire, A. R. "Synthetic approaches to bicyclo[5.3.0]decane sesquiterpenes" *Tetrahedron*, **2010**, 66, 1131.

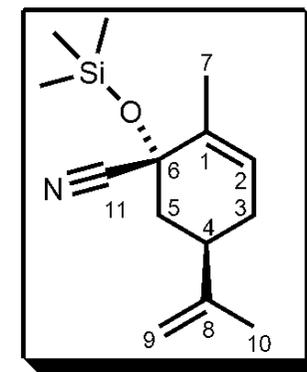
- <sup>17</sup>Srikrishna, A.; Dethe, D. H. "Synthetic approaches to guanacastepenes. Enantiospecific syntheses of BC and AB ring systems of guanacastepenes and rameswaralide" *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 165.
- <sup>18</sup>Andrews, S. P.; Ball, M.; Wierschem, F.; Cleator, E.; Oliver, S.; Högenauer, K; Simic, O.; Antonello, A.; Hüniger, U.; Smith, M. D.; Ley, S. V. "Total synthesis of five Thapsigargin: guaianolide natural products exhibiting sub-nanomolar SERCA inhibition" *Chem. Eur. J.*, **2007**, *13*, 5688.
- <sup>19</sup>de Faria, M. L.; Magalhães, R. de A.; Silva, F. C.; Matias, L. G. de O.; Ceschi, M. A.; Brocksom, U.; Brocksom, T. J. "Enantiodivergent syntheses of cycloheptenone intermediates for guaiane sesquiterpenes" *Tetrahedron: Asymmetry*, **2000**, *11*, 4093.
- <sup>20</sup>Kantorowski, E. J.; Kurth, M. J. "Expansion to seven-membered rings" *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 4317.
- <sup>21</sup>Harmata, M. "Intramolecular cycloaddition reactions of allylic cations" *Tetrahedron*, **1997**, *18*, 6235.
- <sup>22</sup>Hoffmann, R. W., *Elements of synthesis planning*, Berlin, Springer-Verlag, p. 106, 2009.
- <sup>23</sup>Oppolzer, W. "Intramolecular [2+2] photoaddition/cyclobutane – Fragmentation sequence in organic synthesis" *Acc. Chem. Res.*, **1982**, *15*, 135.
- <sup>24</sup>Corey, E. J.; Chaykovsky, M. "Methylsulfinyl carbanion (CH<sub>3</sub>-SO-CH<sub>2</sub><sup>-</sup>). Formation and applications to organic synthesis" *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, *87*, 1353.
- <sup>25</sup>Brocksom, T. J.; Brocksom, U.; de Sousa, D. P.; Frederico, D. "Enantiopure cycloheptenones from (*R*)-(-)-carvone: intermediates for perhydroazulene terpenoids" *Tetrahedron: Asymmetry*, **2005**, *16*, 3628.
- <sup>26</sup>Frederico, D.; Brocksom, U.; Brocksom, T. J. "A reação de metátese de olefinas: reorganização e ciclização de compostos orgânicos" *Quím. Nova*, **2005**, *28*, 692.
- <sup>27</sup>Pesquero, E. T. C.; Silva, F. C.; Matias, L. G. O.; Ceschi, M. A.; Brocksom, U.; Brocksom, T. J. "A síntese de sesquiterpenos peridroazulênicos do tipo guaiano" *Quím. Nova*, **1990**, *13* (4), 327.
- <sup>28</sup>Brocksom, T. J.; Brocksom, U.; Frederico, D. "Synthesis of guaiane sesquiterpenoids by a ring-closing metathesis annulation sequence" *Tetrahedron Letters*, **2004**, *45*, 9289.
- <sup>29</sup>Kotha, S.; Deb, A. C.; Lahiri, K.; Manivannan, E. "Selected synthetic strategies to spirocyclics" *Synthesis*, **2009**, 165.
- <sup>30</sup>Danishefsky, S., "On the potencial of natural products in the discovery of pharma leads: A case for reassessment" *Nat. Prod. Rep.*, **2010**, *27*, 1114.
- <sup>31</sup>Wender, P. A.; Verma, V. A.; Paxton, T. J.; Pillow, T. H. "Function-oriented synthesis, step economy, and drug design" *Accounts of Chemical Research*, **2008**, *41* (1), 40.
- <sup>32</sup>Corey, E. J.; Ohno, M.; Mitra, R. B.; Vatakencherry, P. A. "Total synthesis of Longifolene" *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, *86*, 478.
- <sup>33</sup>Corey, E. J.; Ohno, M.; Mitra, R. B.; Vatakencherry, P. A. "Total synthesis of *d,l*-Caryophyllene and *d,l*-Isocaryophyllene" *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, *86*, 485.

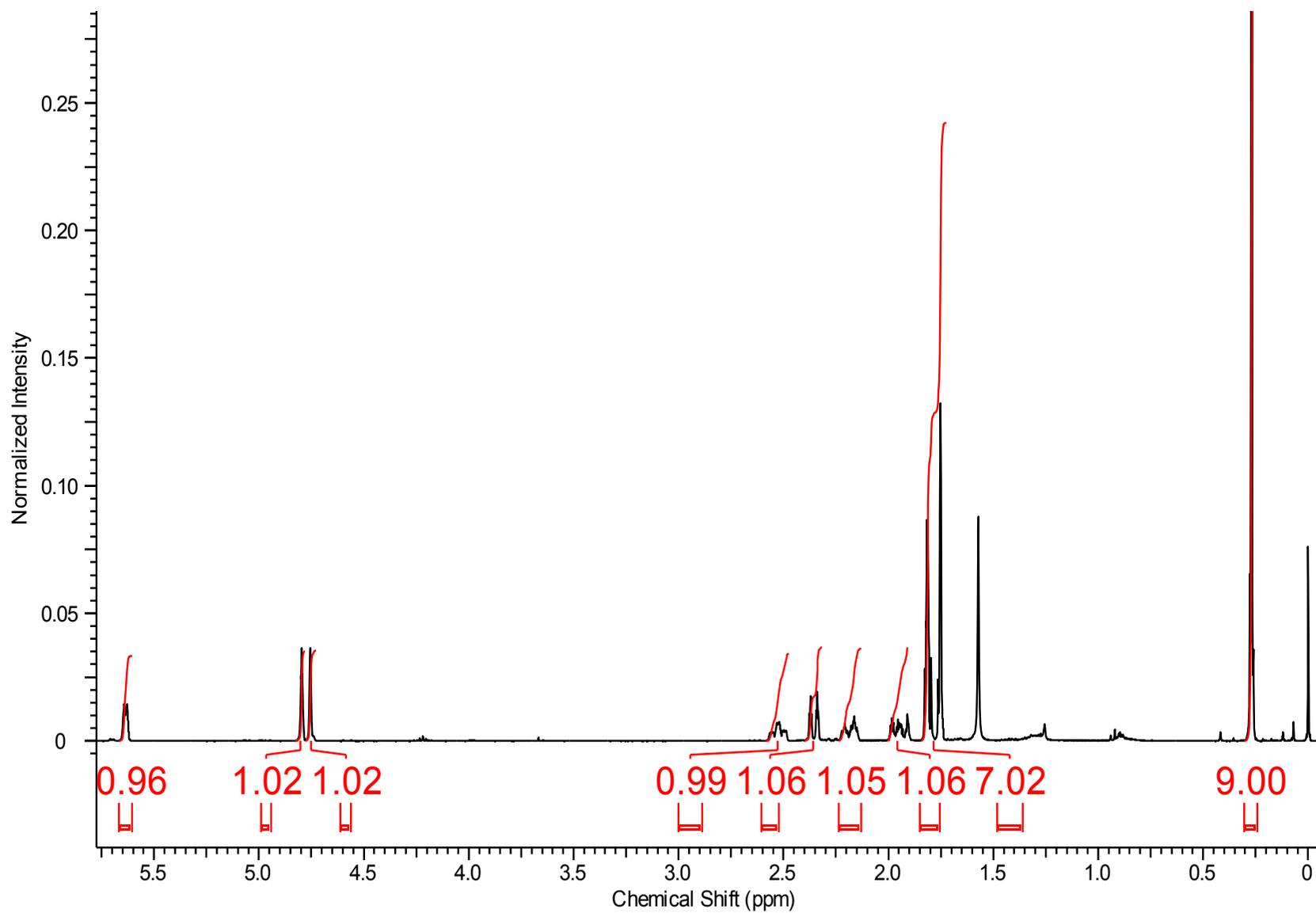
- <sup>34</sup>Corey, E. J. "Retrosynthetic thinking – Essentials and examples" *Chem. Soc. Rev.*, **1988**, *17*, 111.
- <sup>35</sup>Schreiber, S. L. "Target-oriented and diversity-oriented organic synthesis in drug discovery" *Science*, **2000**, *287*, 1964.
- <sup>36</sup>Schreiber, S. L. "The small-molecule approach to biology" *Chemical & Engineering News*, **2003**, *81*, 51.
- <sup>37</sup>Mitchison, T. J. "Towards a pharmacological genetics" *Chemistry & Biology*, **1994**, *1*, 3.
- <sup>38</sup>Piggott, A. M.; Karuso, P. "Quality, not quantity: the role of natural products and chemical proteomics in modern drug discovery" *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening*, **2004**, *7*, 607.
- <sup>39</sup>Rivkin, A.; Yoshimura, F.; Gabarda, A. E.; Cho, Y. S.; Chou, T.-C.; Dong, H.; Danishefsky, S. J. "Discovery of (E)-9,10-dehydroepothilones through chemical synthesis: on the emergence of 26-Trifluoro-(E)-9,10-dehydro-12,13-desoxyepothilone B as a promising anticancer drug candidate" *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 10913.
- <sup>40</sup>Wender, P. A.; Zercher, C. K. "Studies on DNA-cleaving agents: synthesis of a functional Dynemicin analogue" *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 2311.
- <sup>41</sup>Shair, M. D., Yoon, T. Y.; Mosny, K. K.; Chou, T. C.; Danishefsky, S. T. "The total synthesis of Dynemicin a leading to development of a fully contained bioreductively activated enediyne prodrug" *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 9509.
- <sup>42</sup>Cabirol, F. L.; Lim, A. E. C.; Hanefeld, U.; Sheldon, R. A.; Lyapkalo, I. M. "Robust and efficient, yet uncatalyzed, synthesis of trialkylsilyl-protected cyanohydrins from ketones" *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 2446.
- <sup>43</sup>Newhall, W. F. "Derivatives of (+)-limonene. II. 2-amino-1-*p*-methanols" *J. Org. Chem.*, **1964**, *24*, 1673.
- <sup>44</sup>Fattori, D.; Henry, S.; Vogel, P. "The Demjanov and Tiffeneau-Demjanov one-carbon ring enlargements of 2-aminomethyl-7-oxabicyclo[2.2.1]heptanes derivatives. The stereo- and regioselective additions of 8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-2-one to soft electrophiles" *Tetrahedron*, **1993**, *49*, 1649.
- <sup>45</sup>Young, I. A.; Baran, P. S. "Protecting-group-free synthesis as an opportunity for invention" *Nature Chemistry*, **2009**, *22*, 193.
- <sup>46</sup>Hendrickson, J. B., "Systematic synthesis design. IV. numerical codification of construction reactions" *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, *97*, 5794.
- <sup>47</sup>Bruice, P. Y. *Organic chemistry*, 4a ed. California, Prentice Hall, 2004, p. 799.
- <sup>48</sup>Docherty, P. "Column: Totally synthetic" *Chemistry World*, **2012**, *9* (2), 30.
- <sup>49</sup>Toromanoff, E. "Dynamic stereochemistry of the 5-, 6- and 7-membered rings using the torsion angle notation" *Tetrahedron*, **1980**, *36*, 2809.
- <sup>50</sup>Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S., Wothers, P. *Organic Chemistry*, 1a ed. Oxford, Oxford University Press, p.196, 2001.

- <sup>51</sup>Katz, T. J.; McGinnis, J.; Hurwitz, S.; "The mechanism of the olefin metathesis reaction" *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, 98, 605.
- <sup>52</sup>Grubbs, R. H. "Olefin methatesis" *Tetrahedron*, **2004**, 60, 7117.
- <sup>53</sup>Trnka, T. M.; Grubbs, R. H. "The development of  $L_2X_2Ru=CHR$  olefin metathesis catalysts: an organometallic success story" *Acc. Chem. Res.*, **2001**, 34, 18.
- <sup>54</sup>Chauvin, Y.; Herrison, J. L.; "Catalyse de transformation des oléfines par les complexes du tungstène. II. Télomérisation des oléfines cycliques en présence d'oléfines acycliques" *Makromol. Chem.*, **1971**, 141, 161.
- <sup>55</sup>Oesterreich, K.; Spitzner, D. "Short total synthesis of the spiro[4.5]decane sesquiterpene (-)-gleenol" *Tetrahedron*, **2002**, 58, 4331
- <sup>56</sup>Sun, J.; Sinha, S. C. "Stereoselective total synthesis of Epothilones by the metathesis approach involving C9-C10 bond formation" *Angew. Chem. Int. Ed.* , **2002**, 41 (8), 1381.
- <sup>57</sup>Schobert, R.; Urbina-Gonzalez, J. M. "Annulated butanolides by ring closing metathesis of diallyltetronic acid derivatives" *Tetrahedron Letters*, **2005**, 46, 3657.
- <sup>58</sup>Uliana, M. P.; Vieira, Y. W.; Donatoni, M. C.; Corrêa, A. G.; Brocksom, U.; Brocksom, T. J. "Oxidation of mono-phenols to para-benzoquinones: a comparative study" *J. Braz. Chem. Soc.*, **2008**, 19 (8), 1484.
- <sup>59</sup>Perrin, D. D.; Amarego, W. L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*, 3a ed. New York, Pergamon Press, 1988.

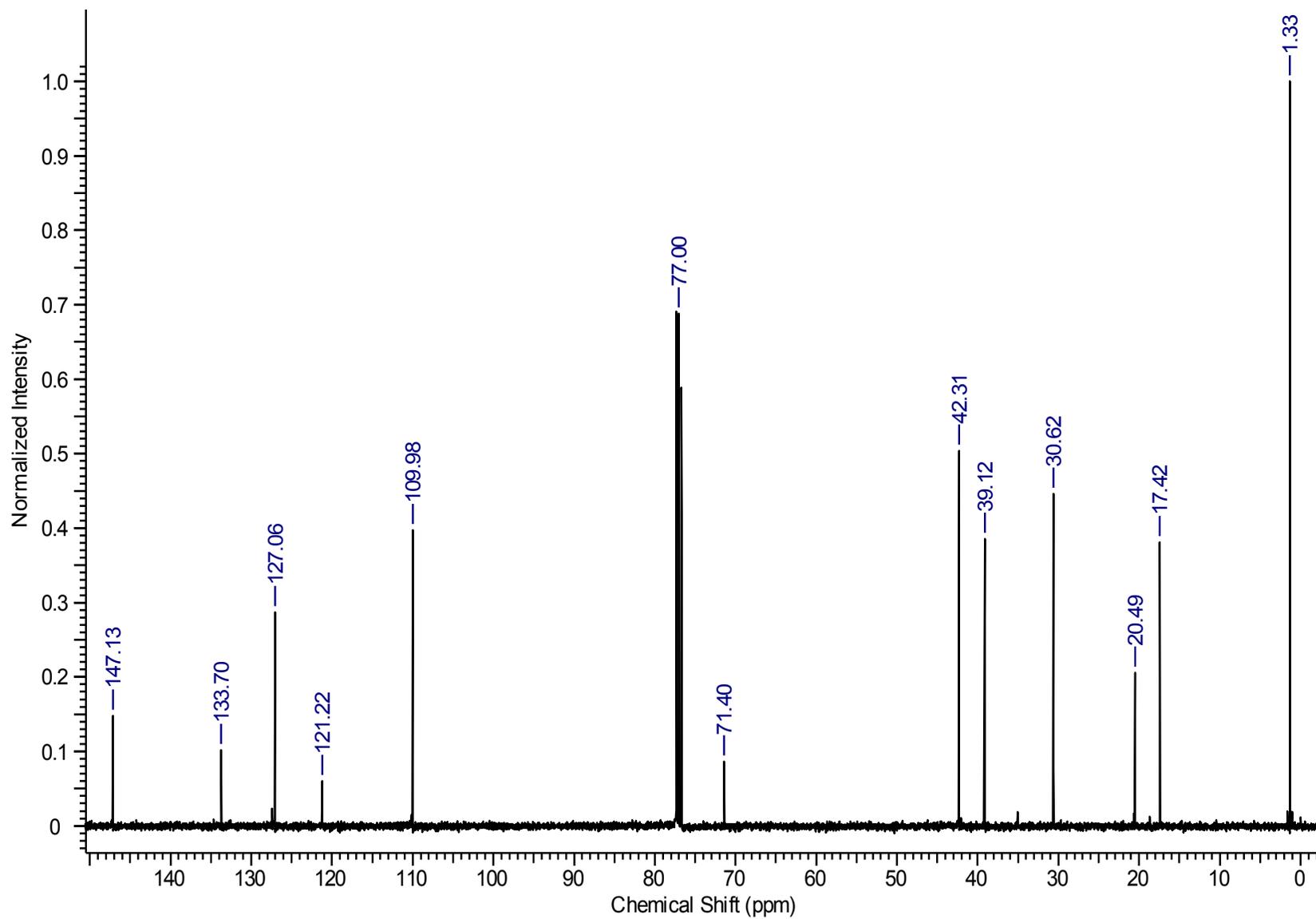
# 7. Apêndice

C	$\delta$ C(ppm)	$\delta$ H(ppm)	Integral	Multiplicidade	Constantes de Acoplamento	gHMBC	gCOSY	gHSQC
1	133,7	-	-	-	-	H5a, H7	-	-
2	127,0	5.61-5.66	1H	m	-	H3a, H7	H3a, H7	H2
3	30,6	(H3a) 2,13-2,24 (H3b) 1,92-2,00	1H 1H	m m	- -	H5a, H5b	H2, 3b, H7 H3a, H4, H7	H3
4	39,1	2,47-2,58	1H	m	-	H2, H9a, H9b, H5a, H5b, H10	H3a, H3b, H5a, H5b	H4
5	42,3	(H5a) 2,36 (H5b) 1,80	1H 1H	dt dd	$J_1=12,5; J_2=2,1$ $J_1=12,9; J_2=12,5$	H3b, H3a, H4	H5b H5a	H5
6	71,4	-	-	-	-	H5a, H5b	-	-
7	17,4	1,81	3H	dt	$J_1=2,5; J_2=1,5$	H2	H2	H7
8	147,1	-	-	-	-	H9b, H10	-	-
9	109,9	(H9a) 4,78-4,82 (H9b) 4,73-4,77	1H 1H	m m	- -	H10	H9b, H10 H9a, H10	H9
10	20,4	1,75	3H	sl	-	H9a, H9b	H9a, H9b H12	H10
11	121,2	-	-	-	-	H5a, H5b	-	-
12	1,3	0,27	9H	s	-	-	-	H12

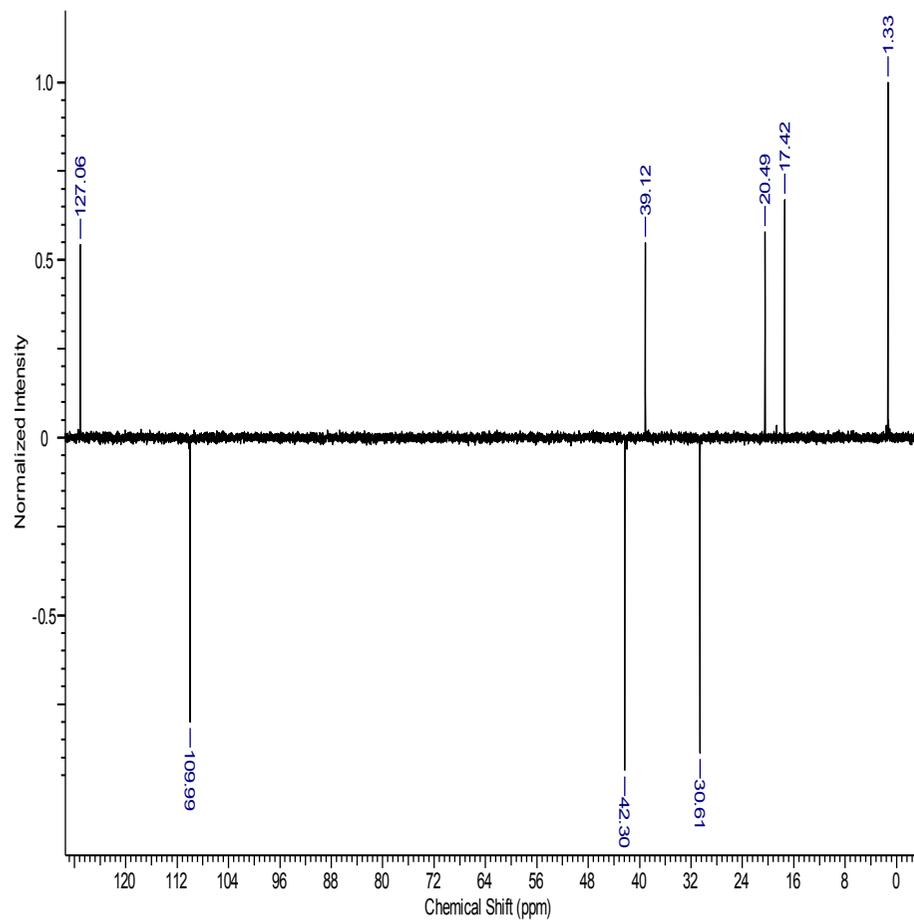




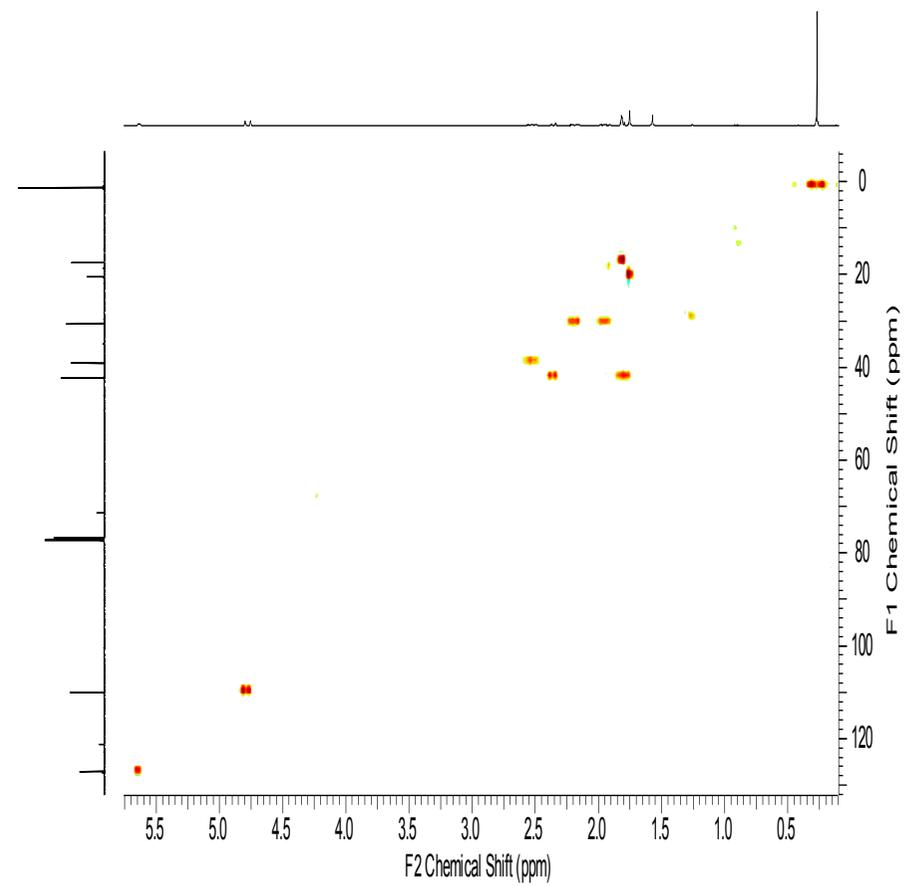
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **1**



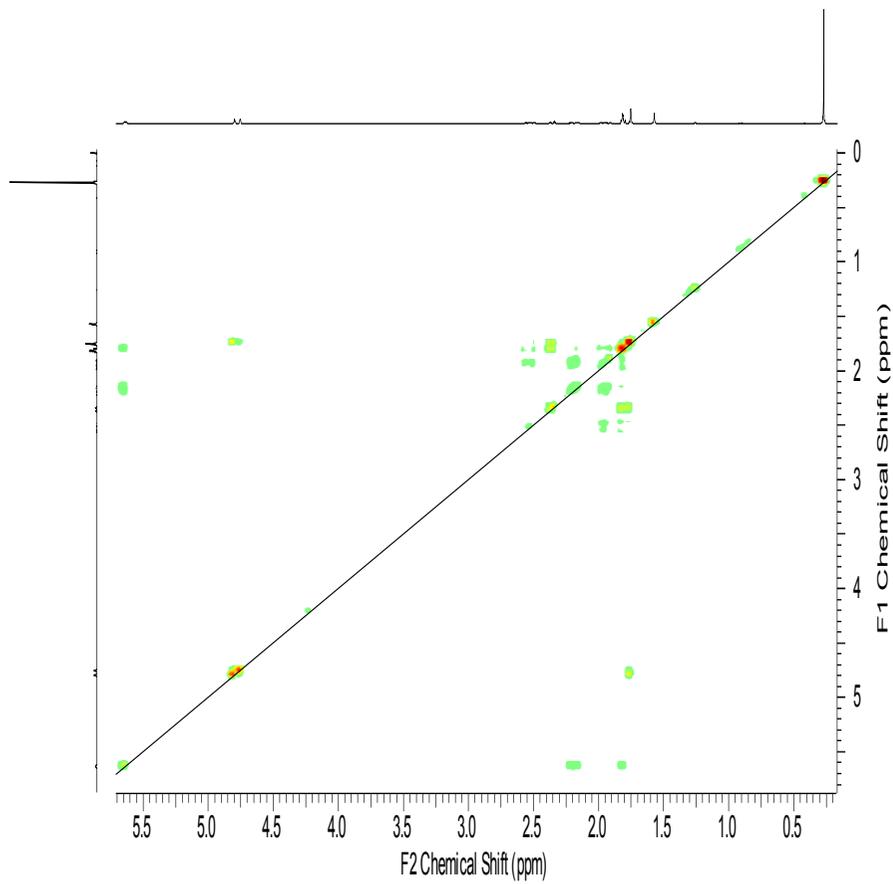
Espectro de RMN de <sup>13</sup>C de **1**



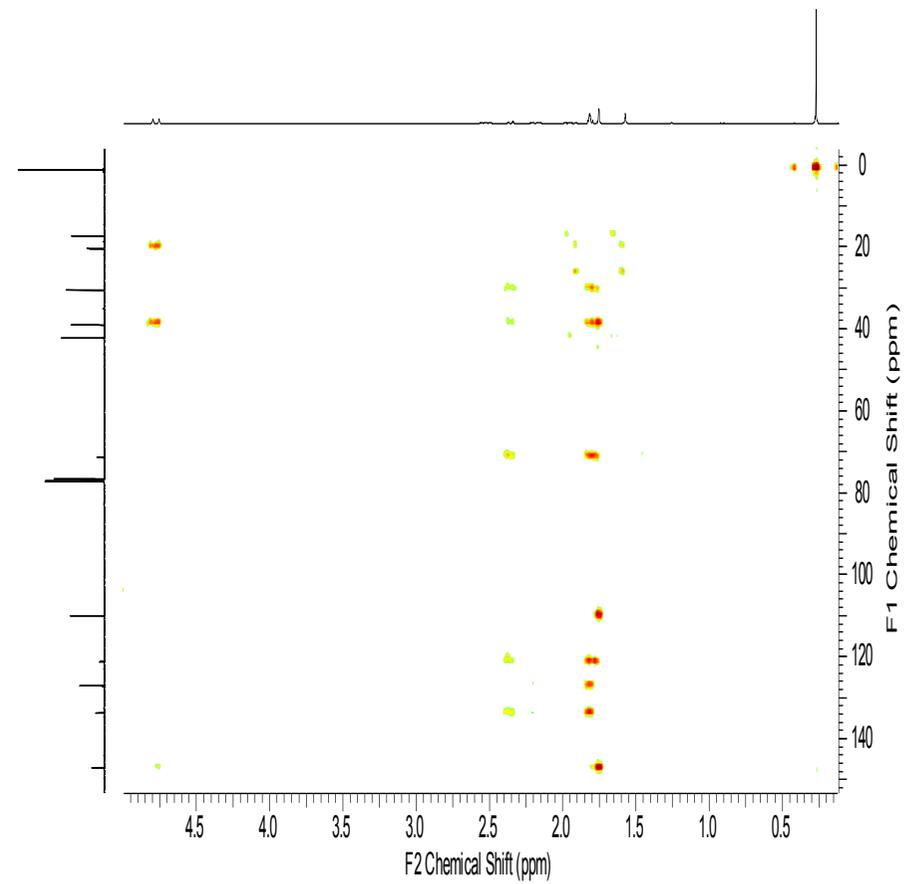
Espectro de RMN de DEPT de **1**



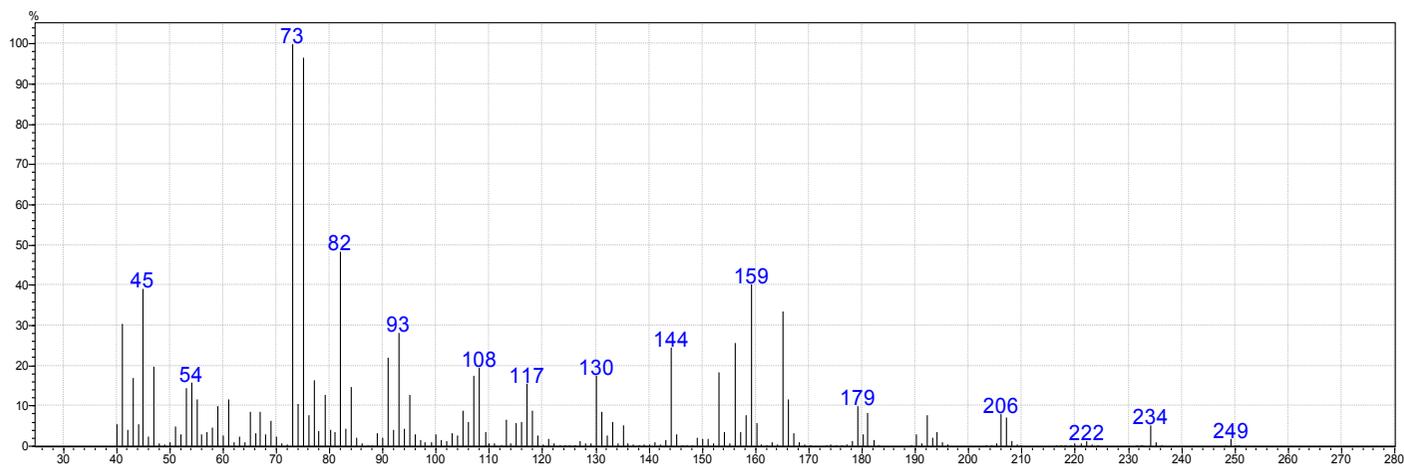
Espectro de RMN de HSQC de **1**



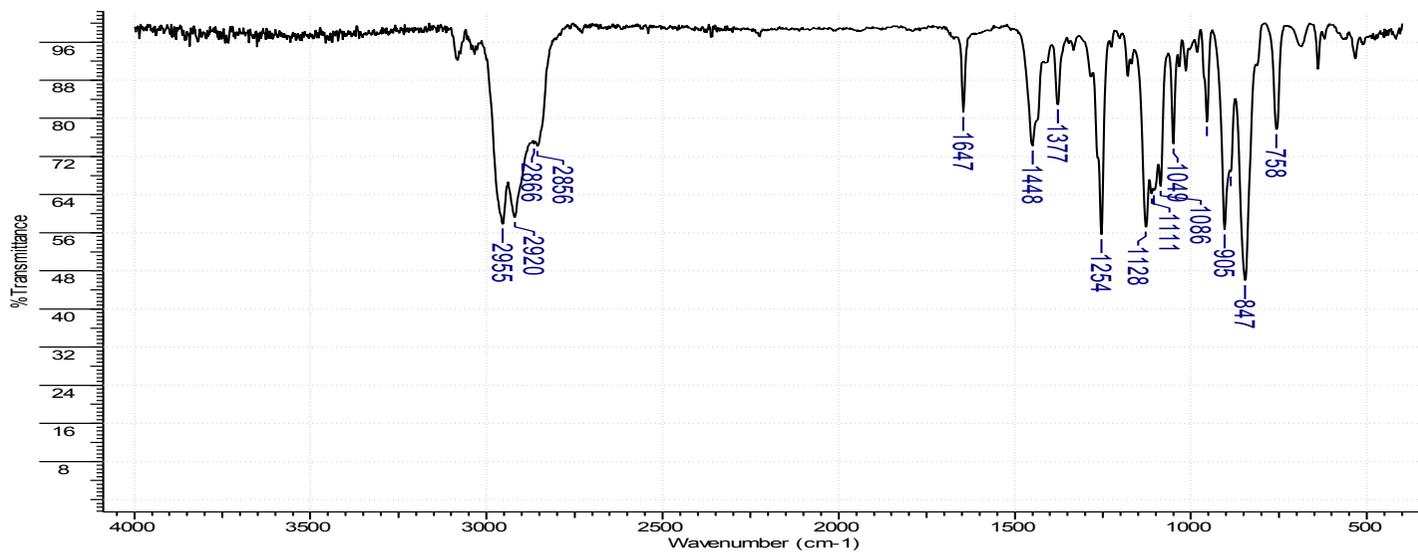
**Espectro de RMN de COSY de 1**



**Espectro de RMN de HMBC de 1**

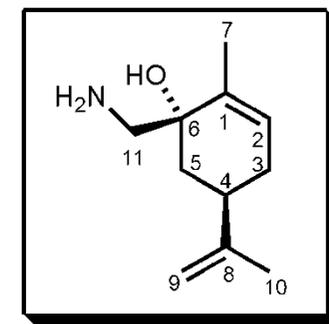


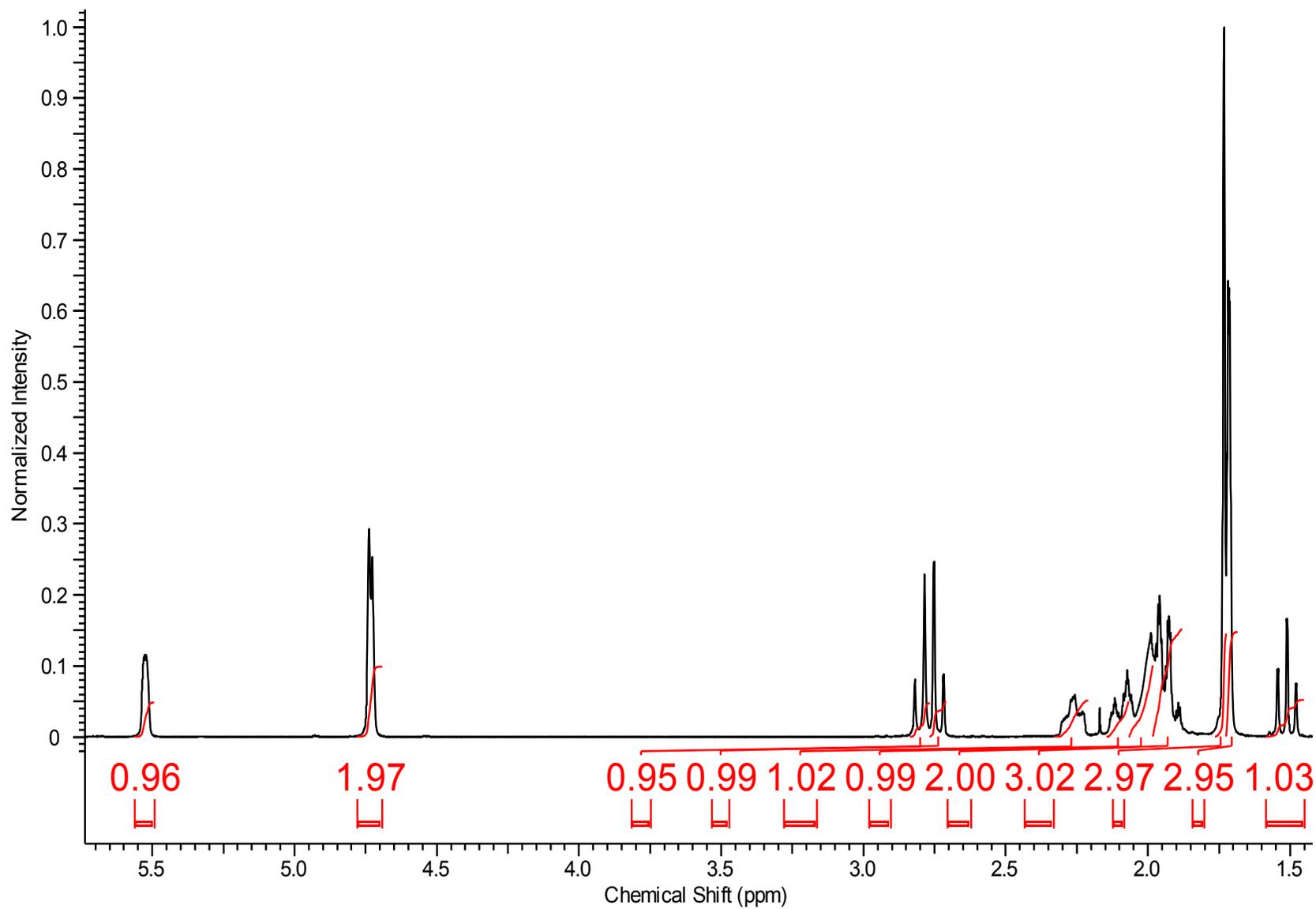
Fragmentação de CG-EM de 1 e 1a



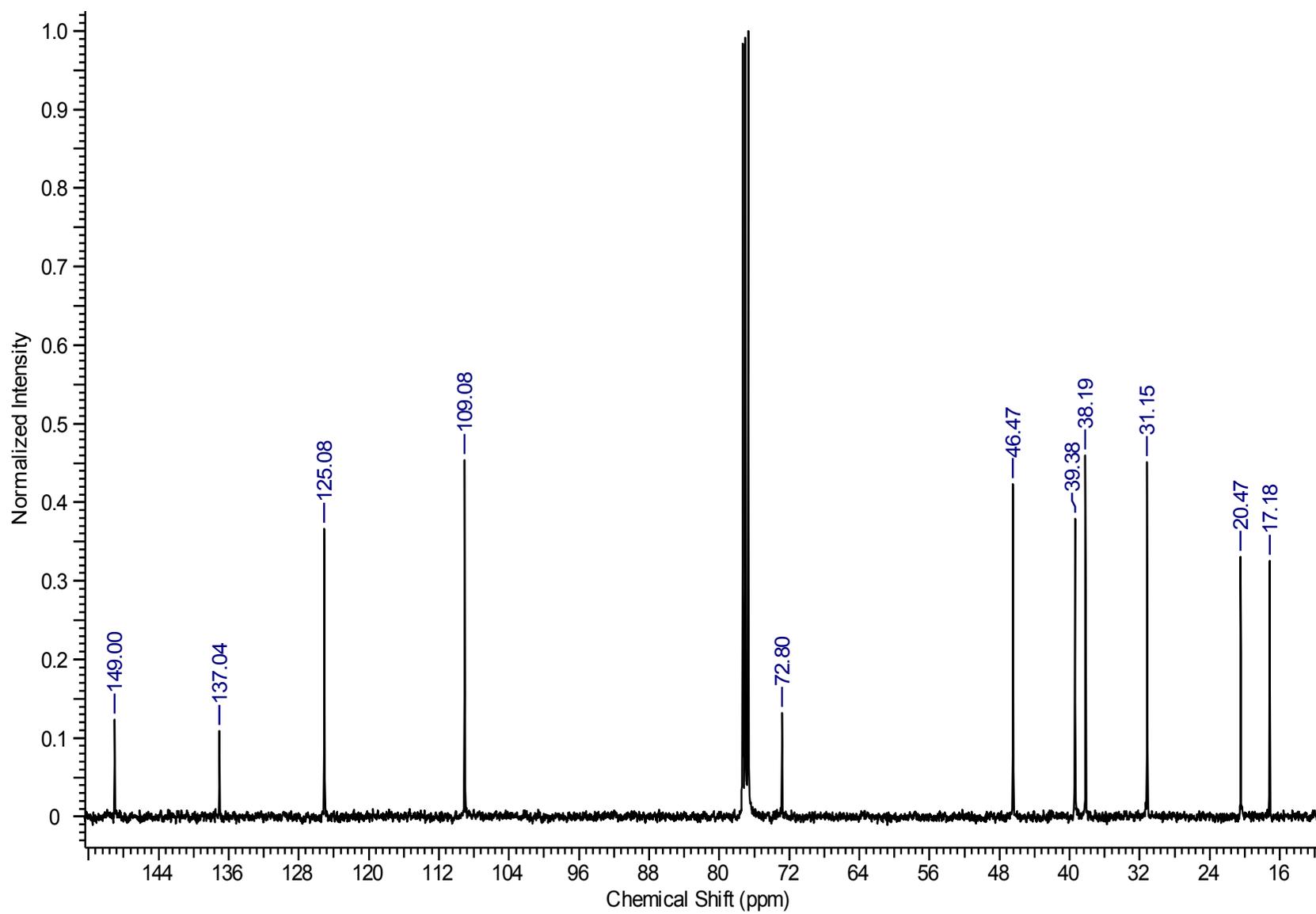
Espectro de Infravermelho de 1 e 1a

C	$\delta$ C(ppm)	$\delta$ H(ppm)	Integral	Multiplicidade	Constantes de Acoplamento	gHMBC	gCOSY	gHSQC
1	137,1	-	-	-	-	H3, H5, H7, H11	-	-
2	125,1	5,49-5,56	1	m	-	H3, H7	H3, H7	H2
3	31,1	(H3a) 1,88-1,98 (H3b) 2,07-2,14	1 1	m m	- -	H4, H5	H2, H3b, H4 H2, H3a, H4	H3
4	39,3	2,21-2,33	1	m	-	H5a, H9, H10	H3, H5	H4
5	38,1	(H5a) 1,50 (H5b) 1,88-1,98	1 1	dt m	$J_1=12,9; J_2=1,1$ -	H3b, H11	H5b, H4 H5a, H4	H5
6	72,8	-	-	-	-	H2, H5, H7, H11	-	-
7	17,1	1,70	3	dt	$J_1=1,5; J_2=1,1$	H2	H2	H7
8	149,0	-	-	-	-	H5, H9, H10	-	-
9	109,0	4,69-4,78	2	m	-	H10	H10	H9
10	20,4	1,74	3	s	-	H9	H9	H10
11	46,4	2,77	2	q	$J_1=13,1; J_2=1,1$	H5	-	H11
-	-	1,88-1,98	1	m	-	-	-	-
-	-	1,98-2,07	2	m	-	-	-	-

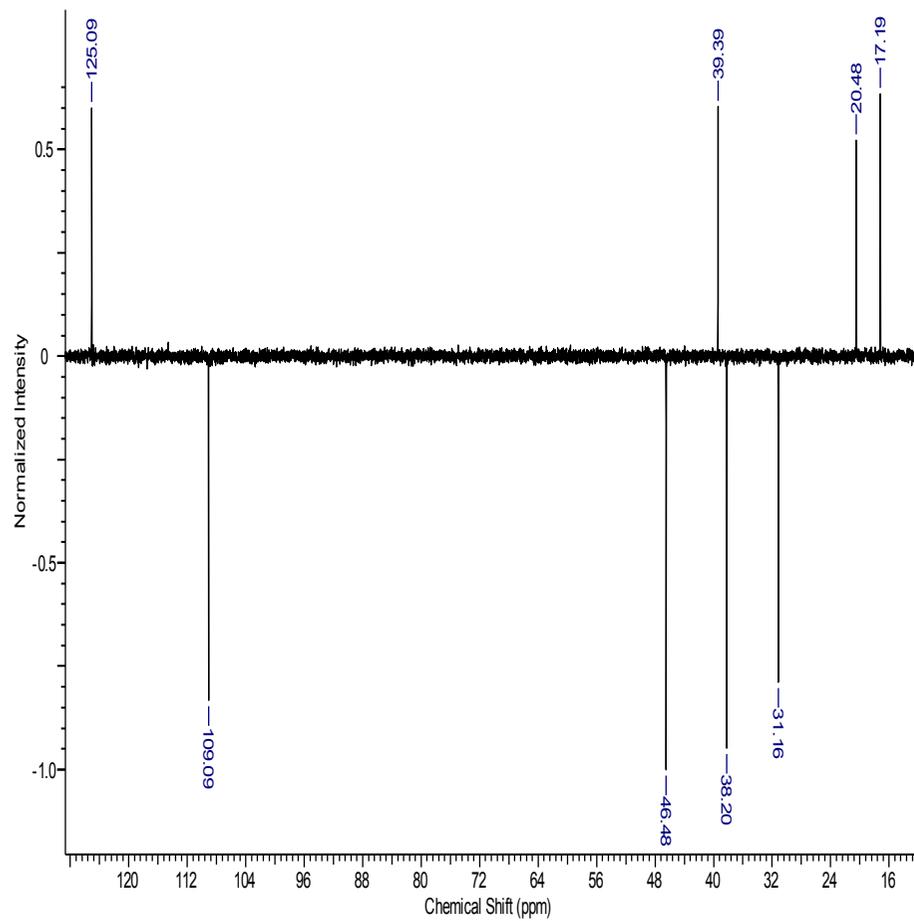




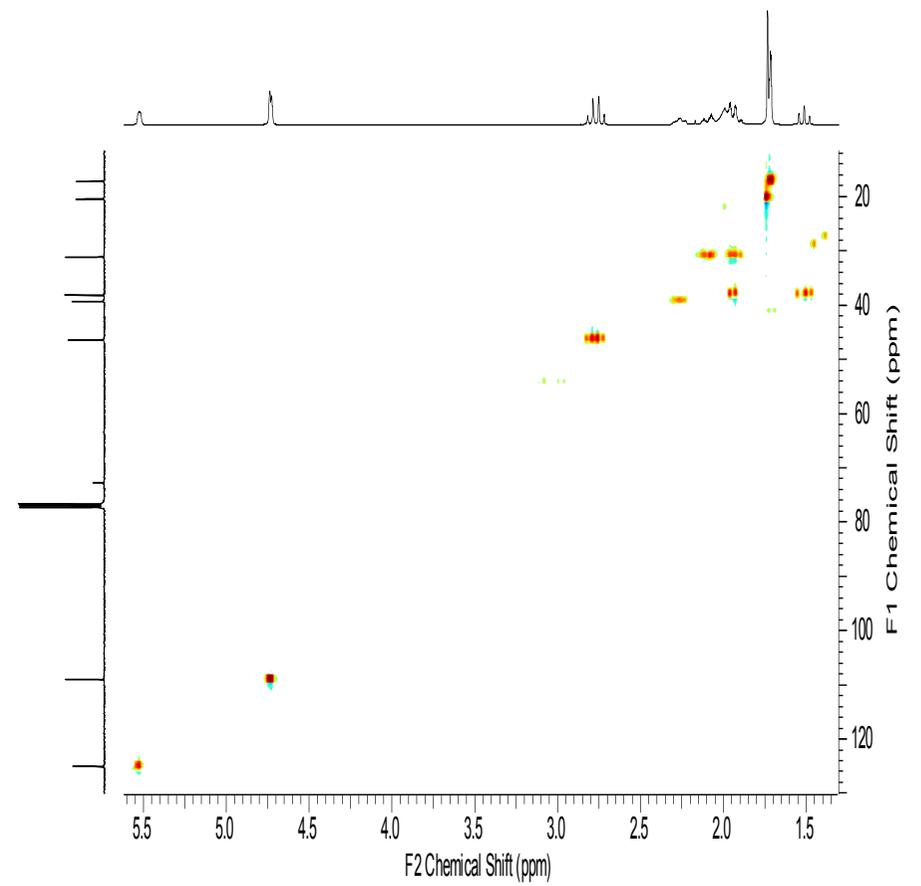
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H de **2**



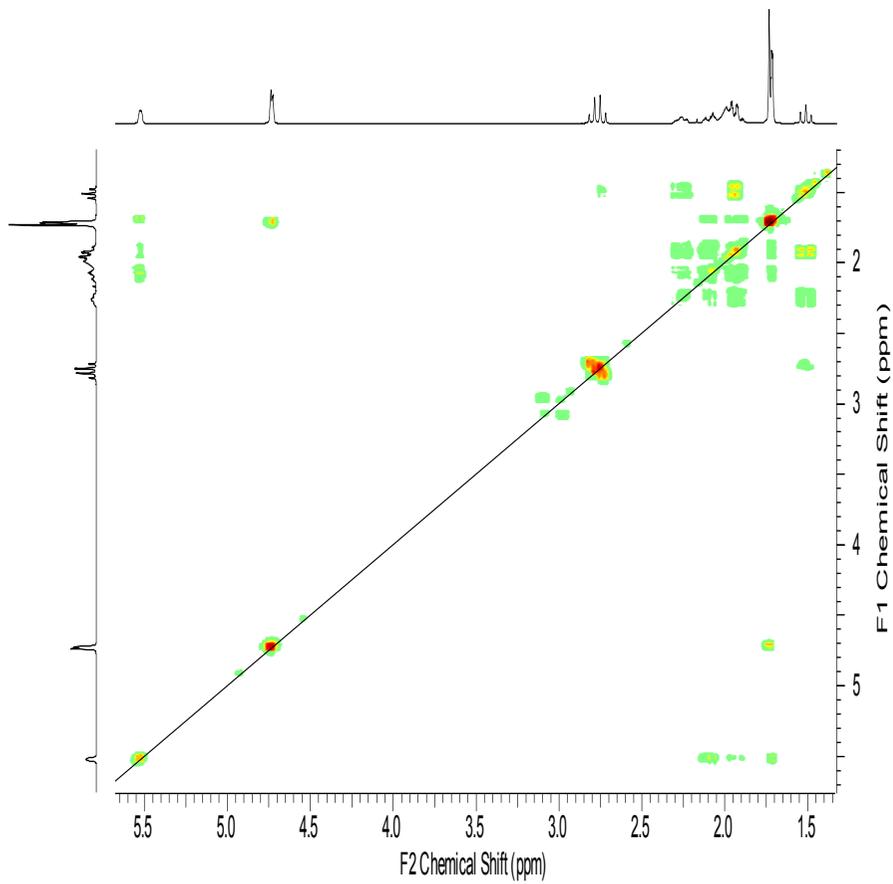
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de 2



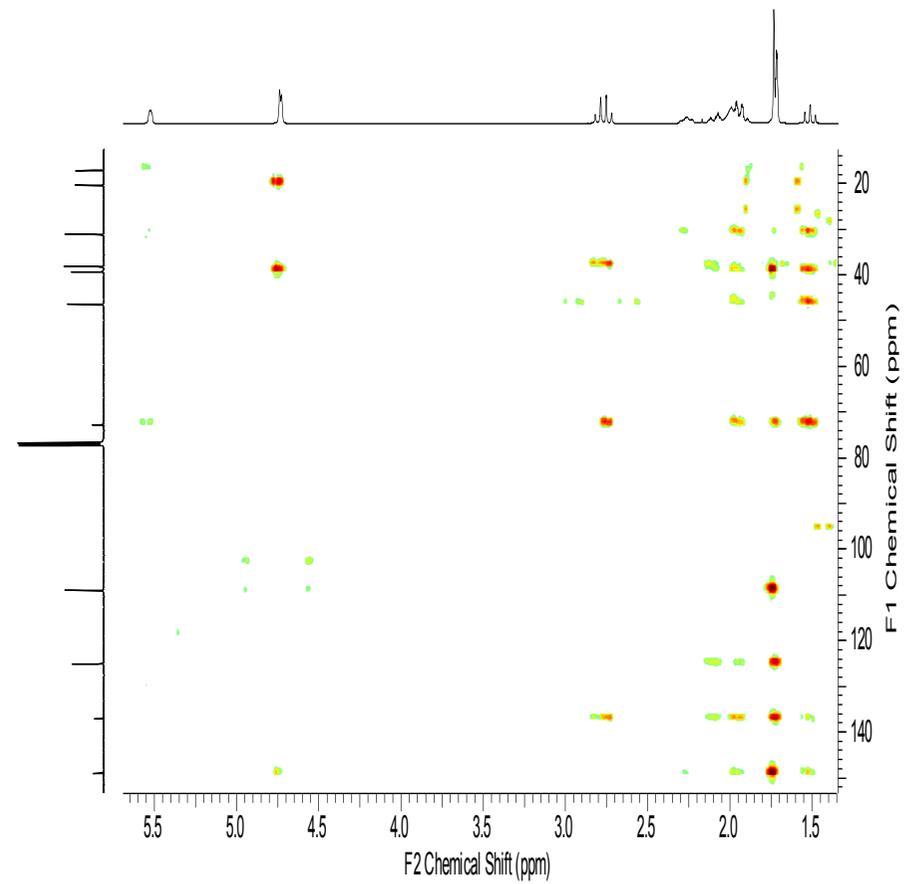
Espectro de RMN de DEPT de 2



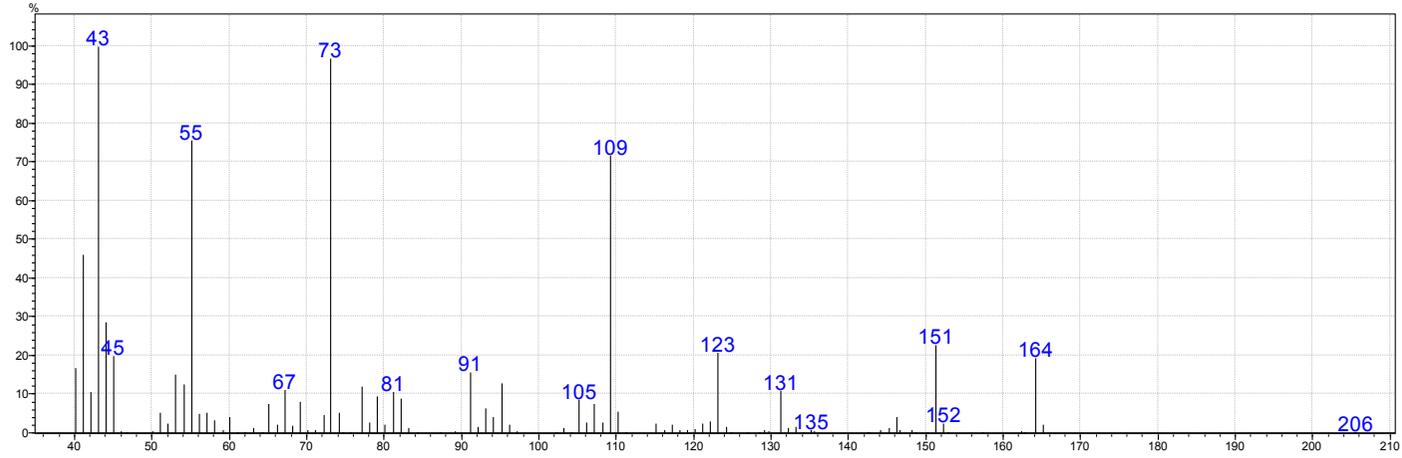
Espectro de RMN de HSQC de 2



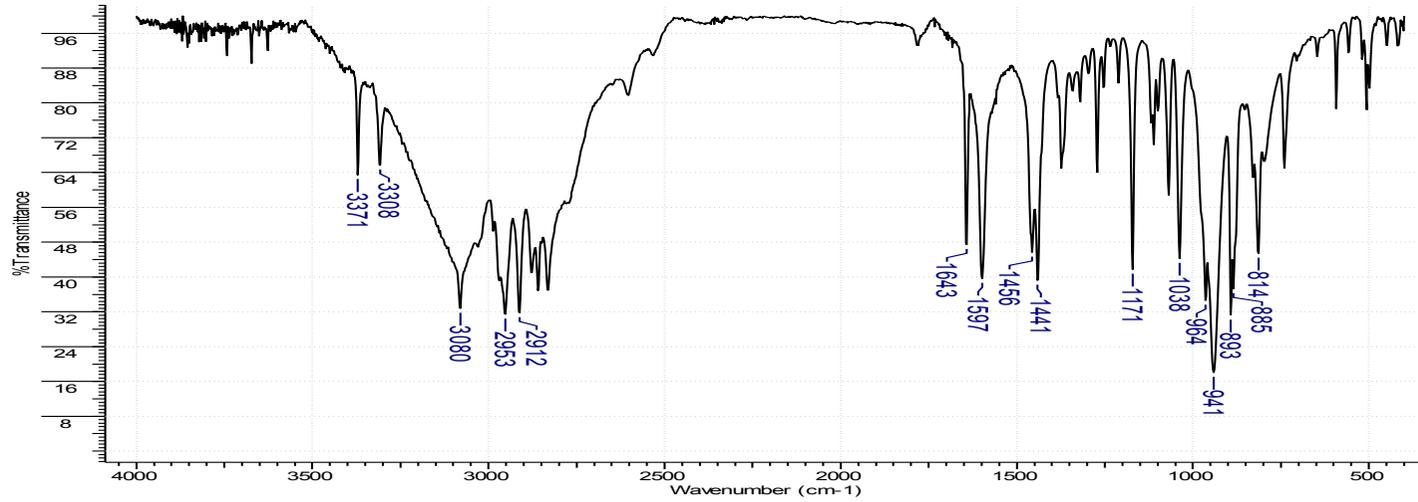
Espectro de RMN de COSY de **2**



Espectro de RMN de HMBC de **2**

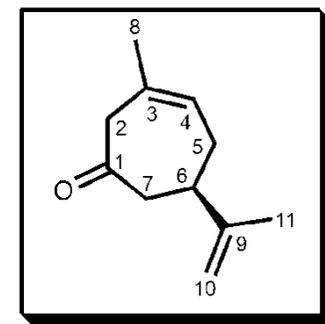


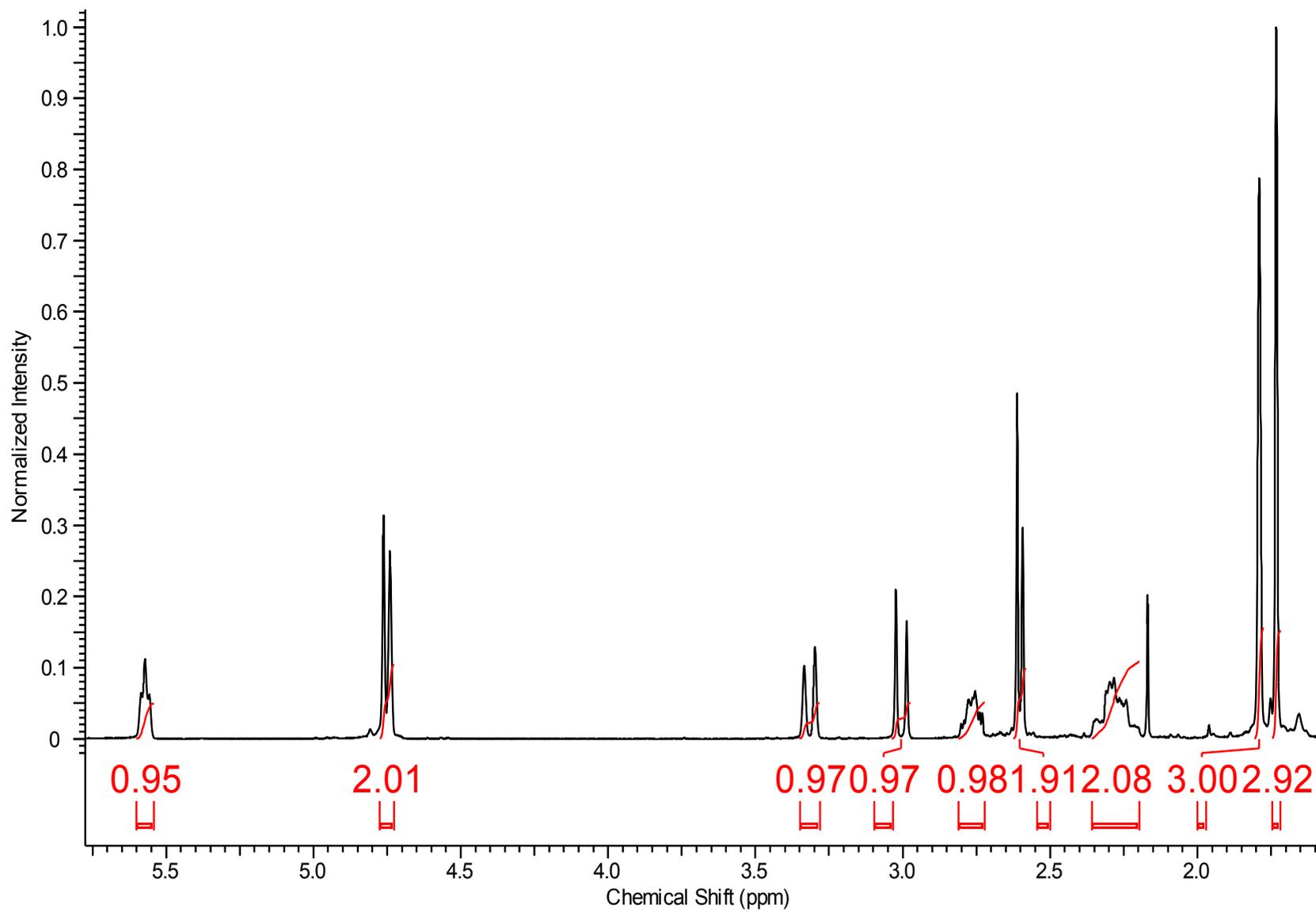
Fragmentação de CG-EM de 2



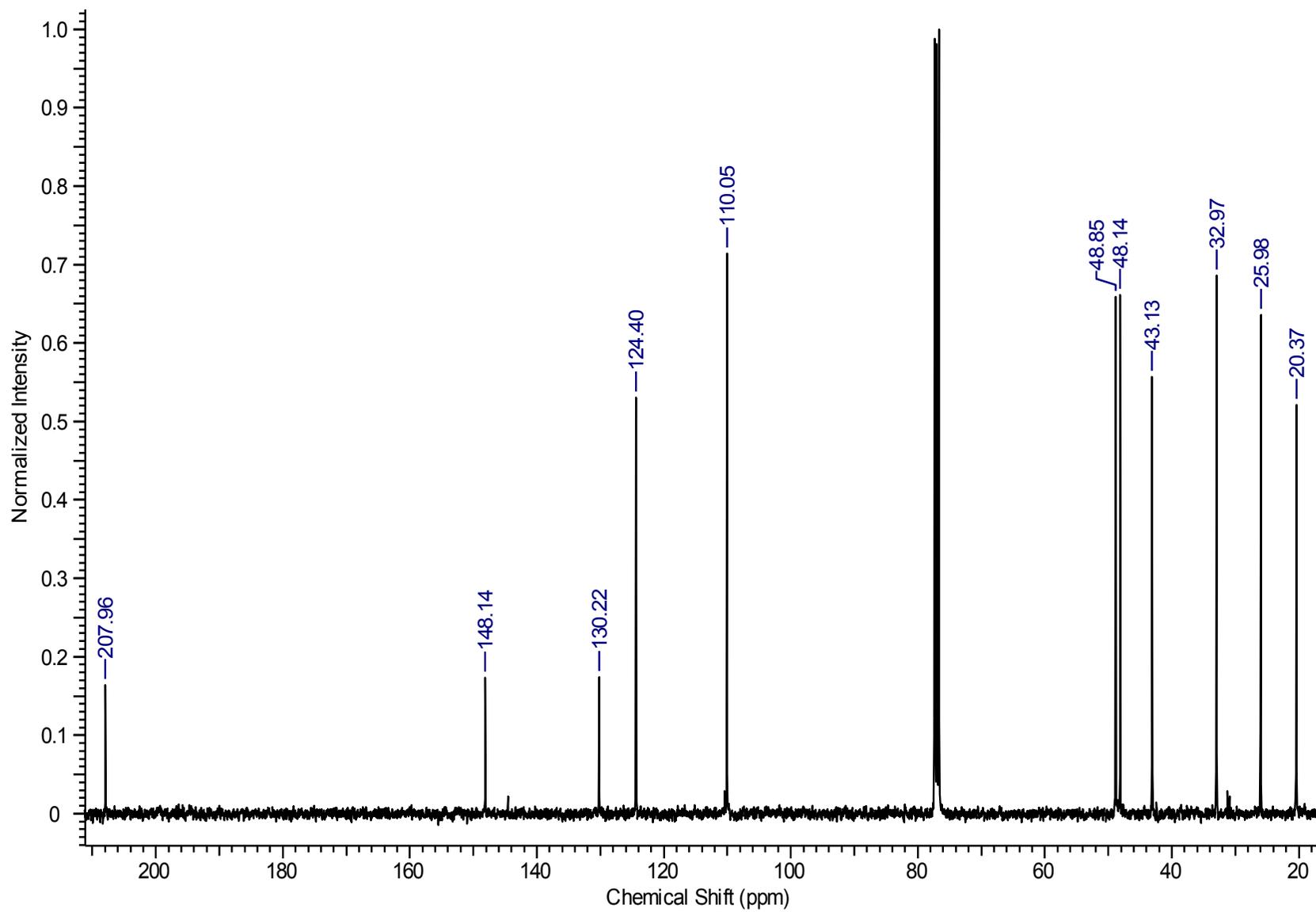
Espectro de Infravermelho de 2

C	$\delta$ C(ppm)	$\delta$ H(ppm)	Integral	Multiplicidade	Constantes de Acoplamento	gHMBC	gCOSY	gHSQC
1	207,9	-	-	-	-	H2, H6, H7	-	-
2	48,1	(H2a) 3,32 (H2b) 3,01	1H 1H	d d	$J_f=14,8$ $J_f=14,8$	H4, H8, H7	H2b, H4, H5, H7, H8 H2a, H7, H8	H2
3	130,2	-	-	-	-	H2, H5, H6, H8	-	-
4	124,4	5,54-5,60	1H	m	-	H2, H5, H6, H8	H2a, H5, H8	H4
5	32,9	(H5a) 2,19-2,28 (H5b) 2,28-2,36	1H 1H	m m	- -	H4, H6, H7	H2a, H4, H6, H8	H5
6	43,1	2,72-2,82	1H	m	-	H4, H10, H5b, H11	H5, H7	H6
7	48,8	(H7a) 2,59 (H7b) 2,61	1H 1H	sl sl	- -	H2b, H5, H6	H6, H7b H6, H7a	H7
8	25,9	1,79	3	sl	-	H2, H4	H2, H5	H8
9	148,1	-	-	-	-	H5, H7, H6, H10, H11	-	-
10	110,0	(H10a) 4,73-4,75 (H10b) 4,75-4,78	1H 1H	m m	- -	H6, H11	H10b, H11 H10a, H11	H10
11	20,3	1,72-1,75	3H	m	-	H6, H10	H10	H11

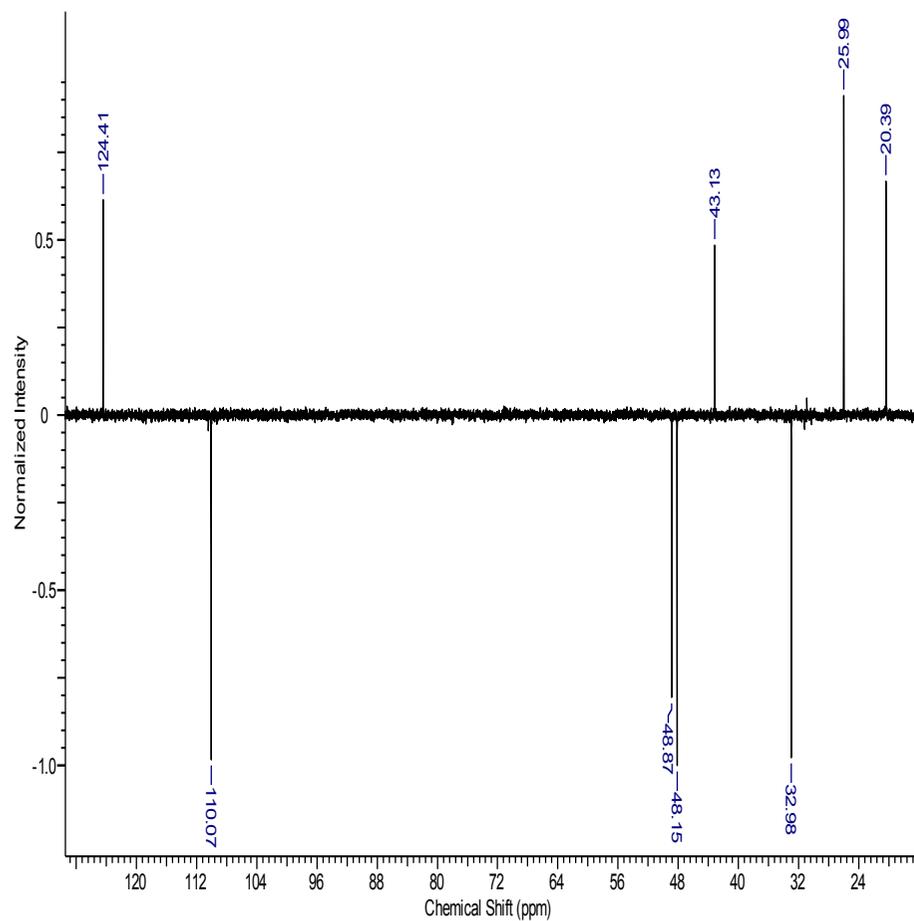




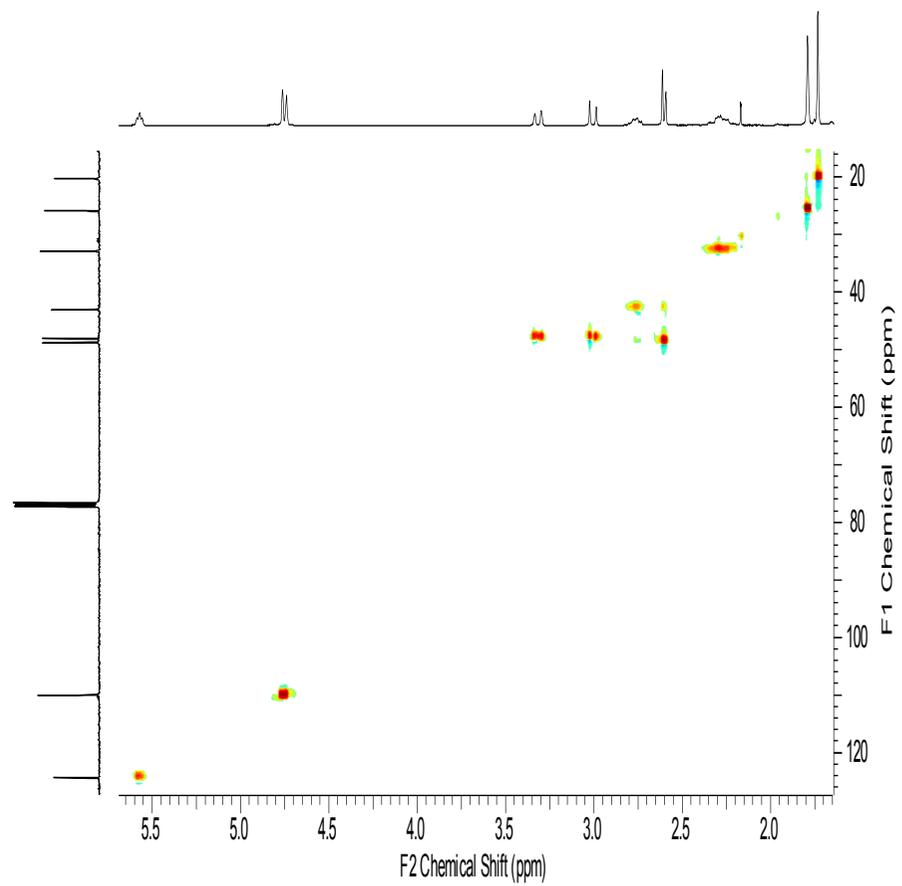
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **3**



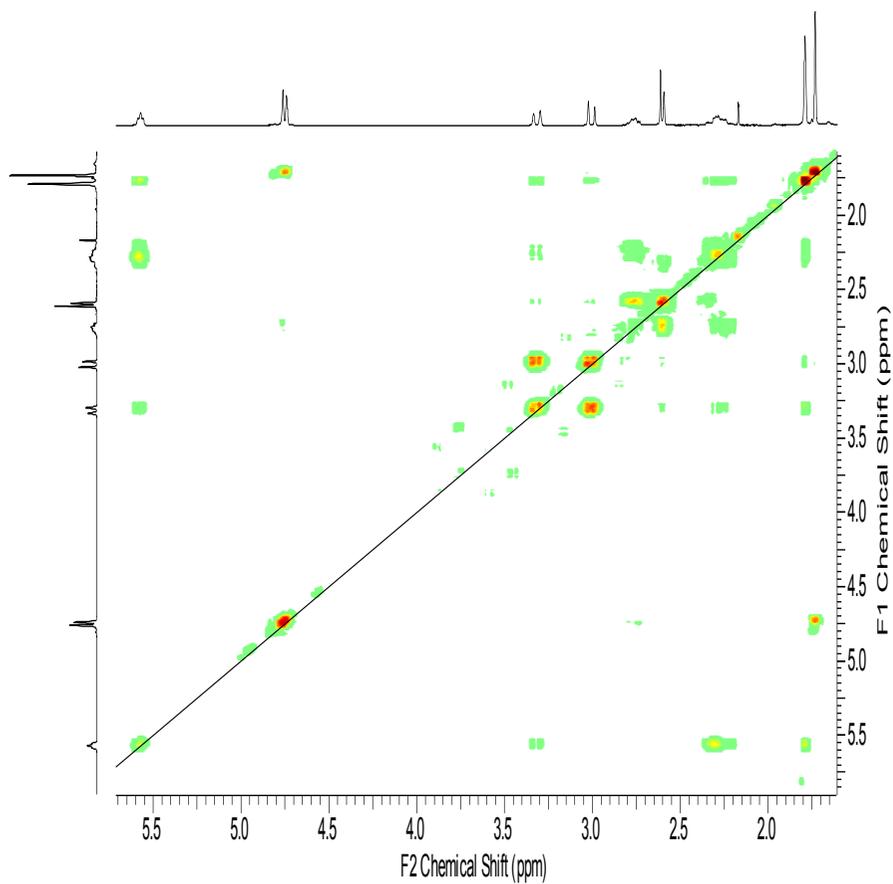
Espectro de RMN de <sup>13</sup>C de 3



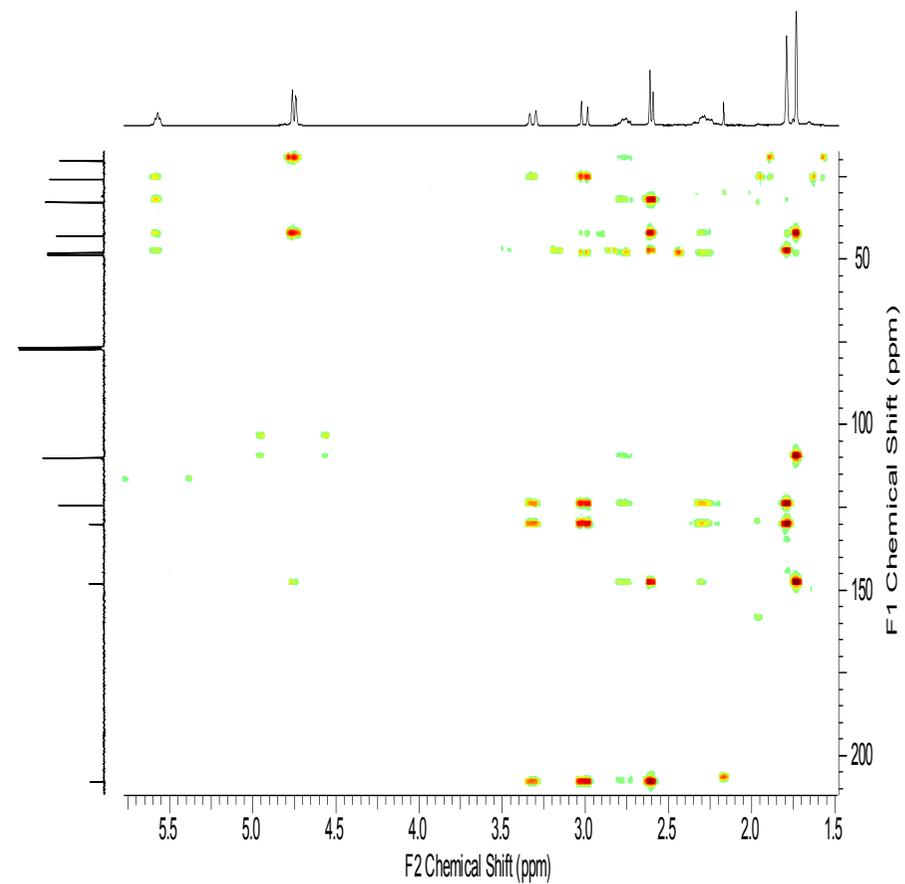
Espectro de RMN de DEPT de **3**



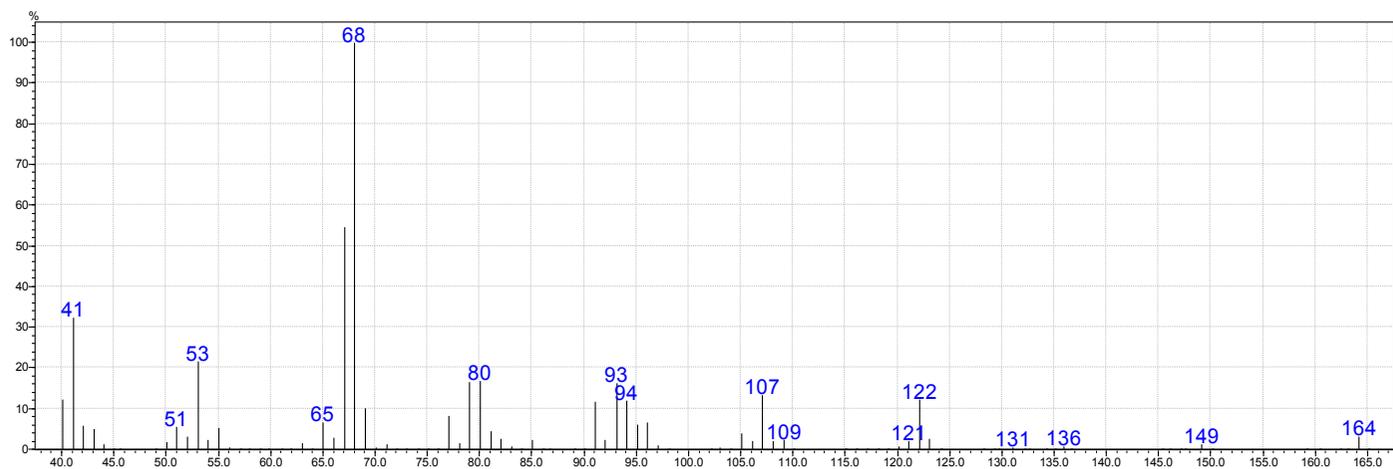
Espectro de RMN de HSQC de **3**



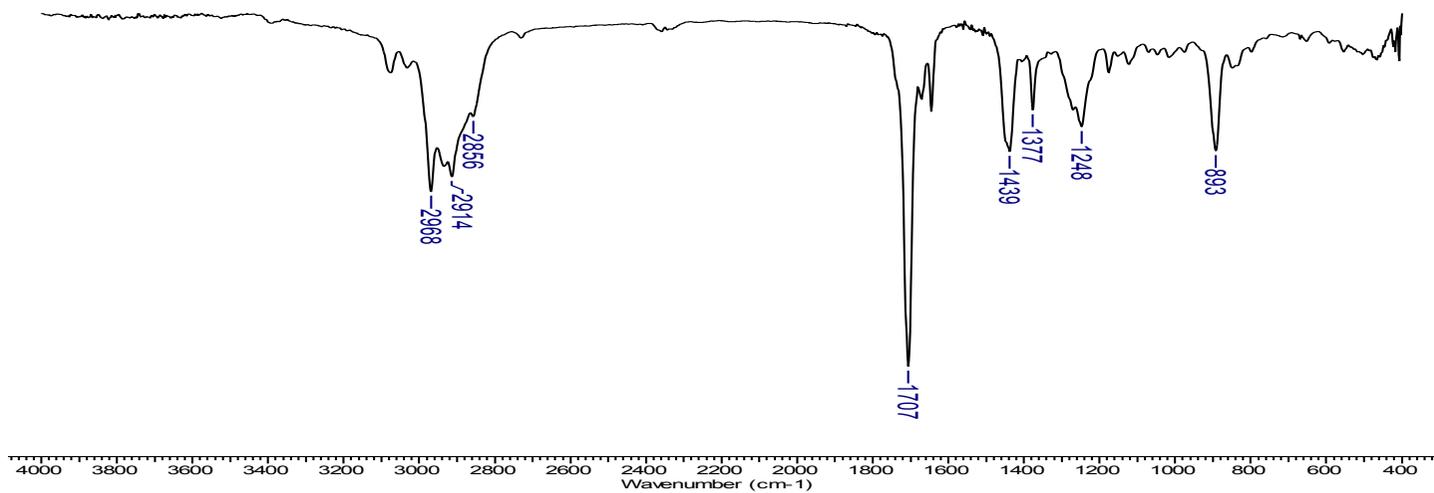
**Espectro de RMN de COSY de 3**



**Espectro de RMN de HMBC de 3**

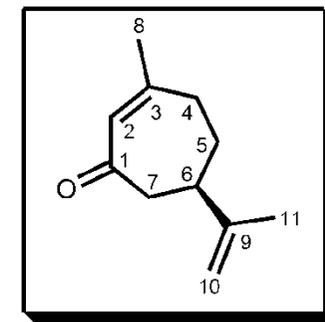


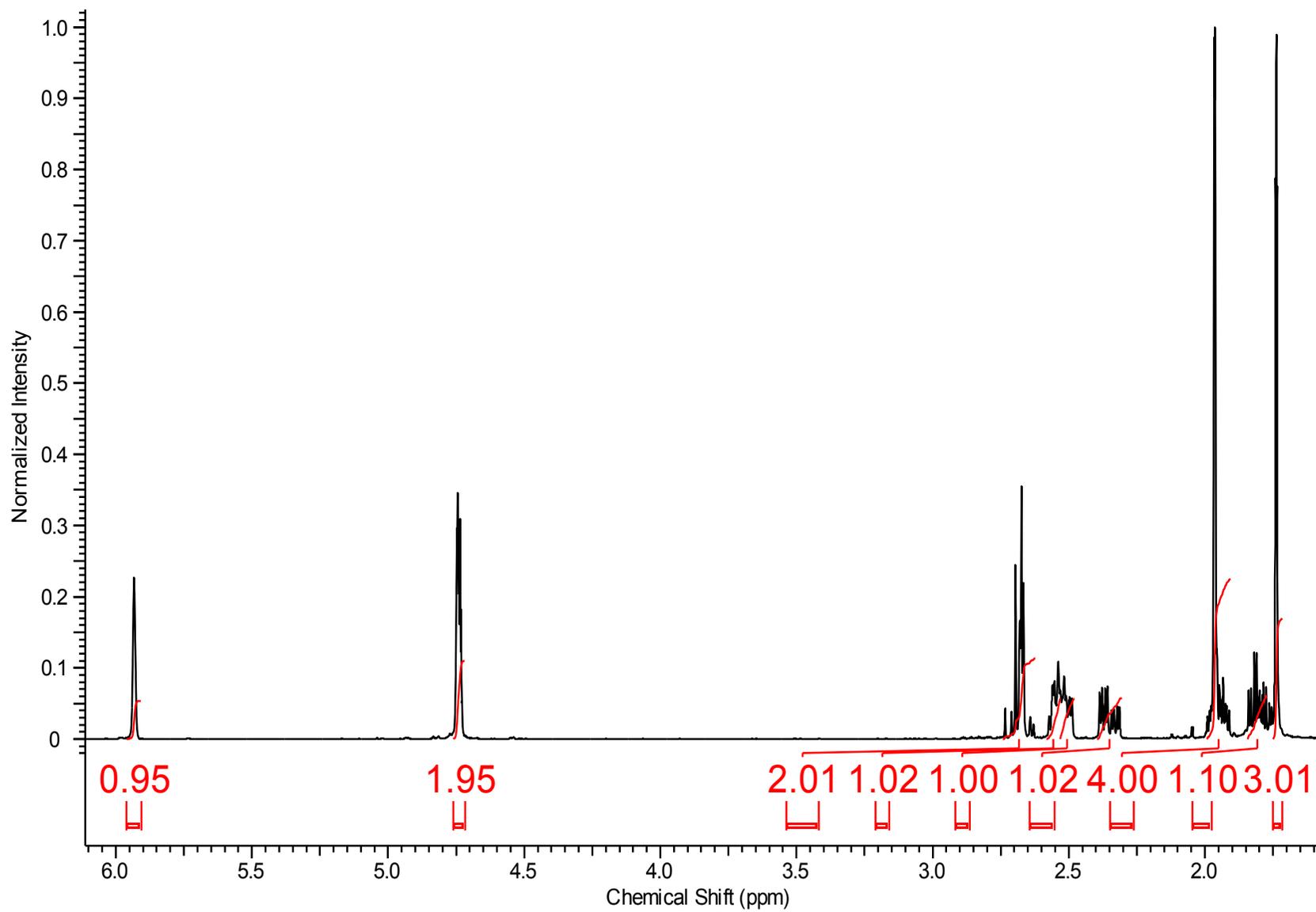
Fragmentação de CG-EM de **3**



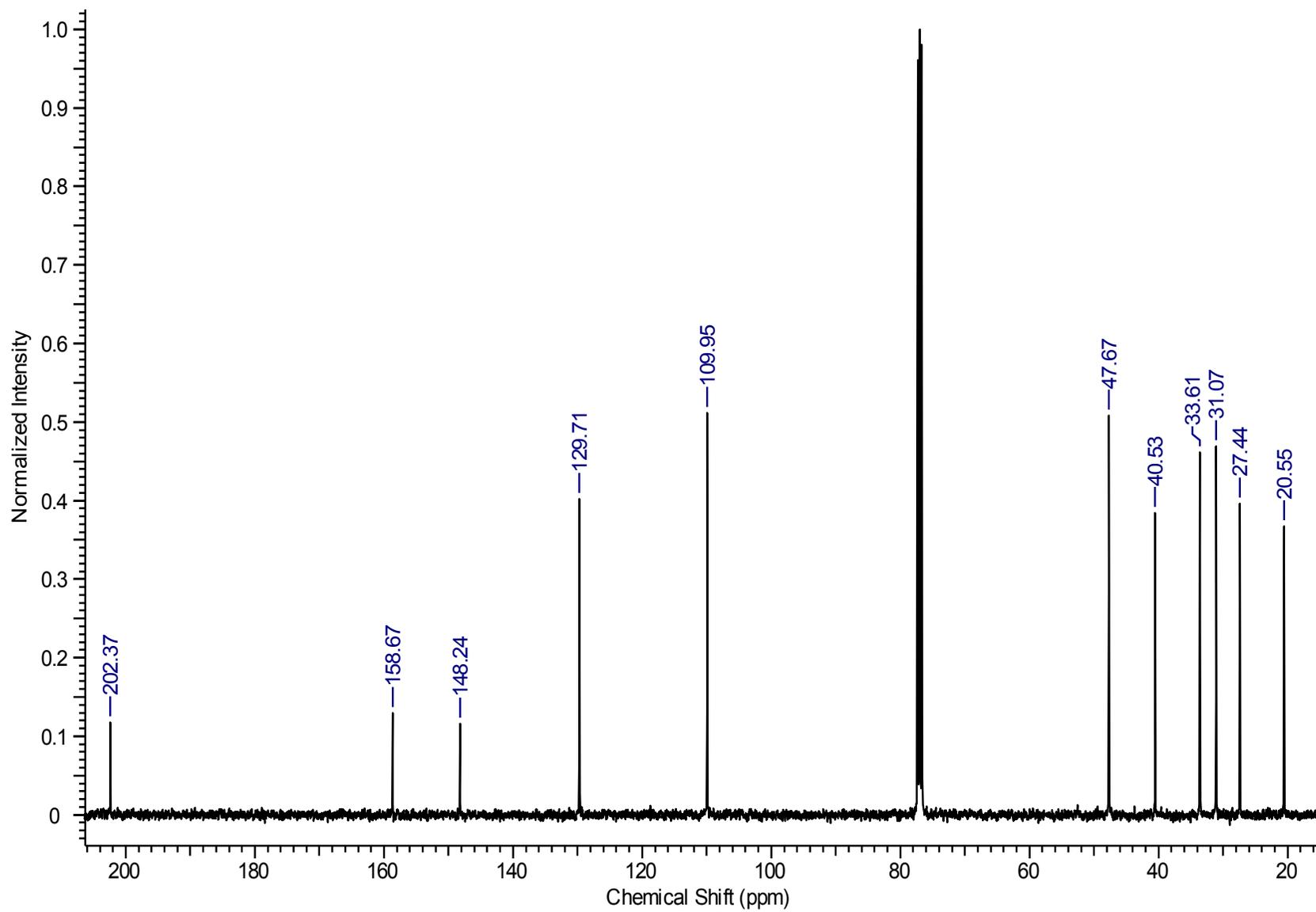
Espectro de Infravermelho de **3**

C	$\delta$ C(ppm)	$\delta$ H(ppm)	Integral	Multiplicidade	Constantes de Acoplamento	gHMBC	gCOSY	gHSQC
1	202,3	-	-	-	-	H6, H7	-	-
2	129,7	5,91-5,96	1	sl	-	H7, H8	H8	H2
3	158,6	-	-	-	-	H4, H5, H8	-	-
4	33,6	(H4a) 2,30-2,40 (H4b) 2,48-2,53	1	m	-	H2, H5, H8	H4b, H5a H4a, H5b, H8	H4
5	31,0	(H5a) 1,77-1,85 (H5b) 1,91-2,00	1	m	-	H4, H5, H8	H4a, H5b H4b, H5a	H5
6	40,5	2,53-2,58	1	m	-	H4, H5, H7, H10, H11	H7	H6
7	47,6	2,62-2,74	2	m	-	H2, H5, H6	H6	H7
8	27,4	1,91-2,00	3	m	-	H2, H4a	H4b	H8
9	148,2	-	-	-	-	H6, H7, H10, H11	-	-
10	109,9	4,72-4,76	2	m	-	H6, H11	H11	H10
11	20,5	1,71-1,75	3	m	-	H10	H10	H11

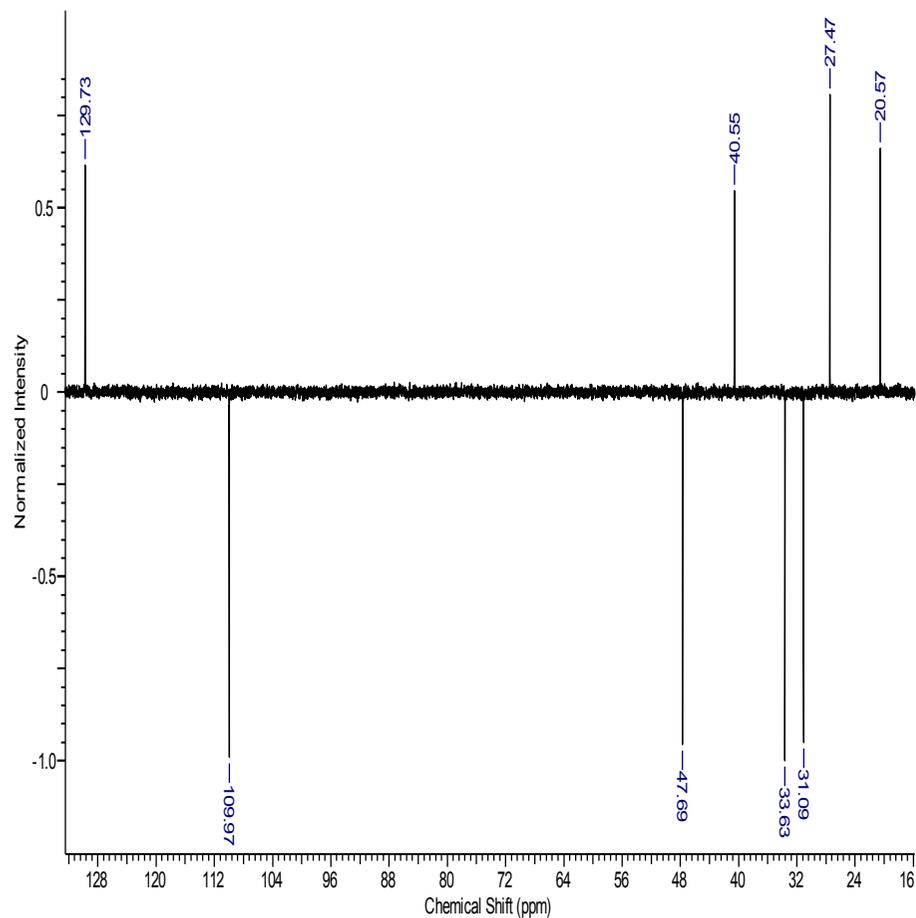




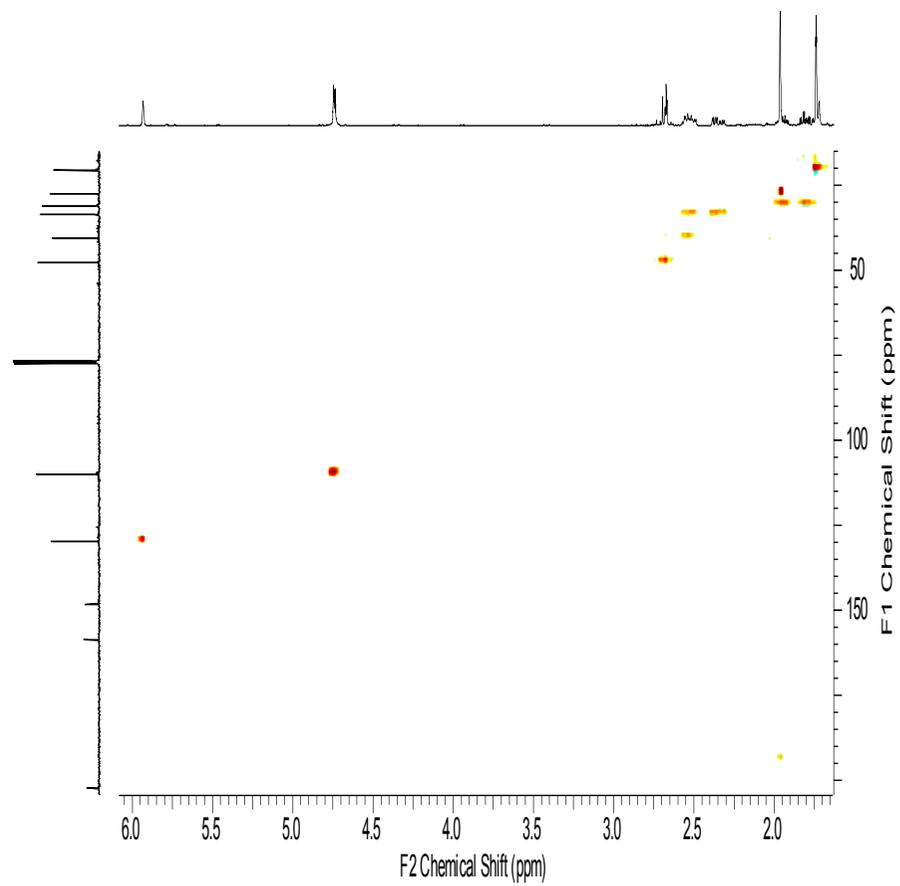
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H de 4



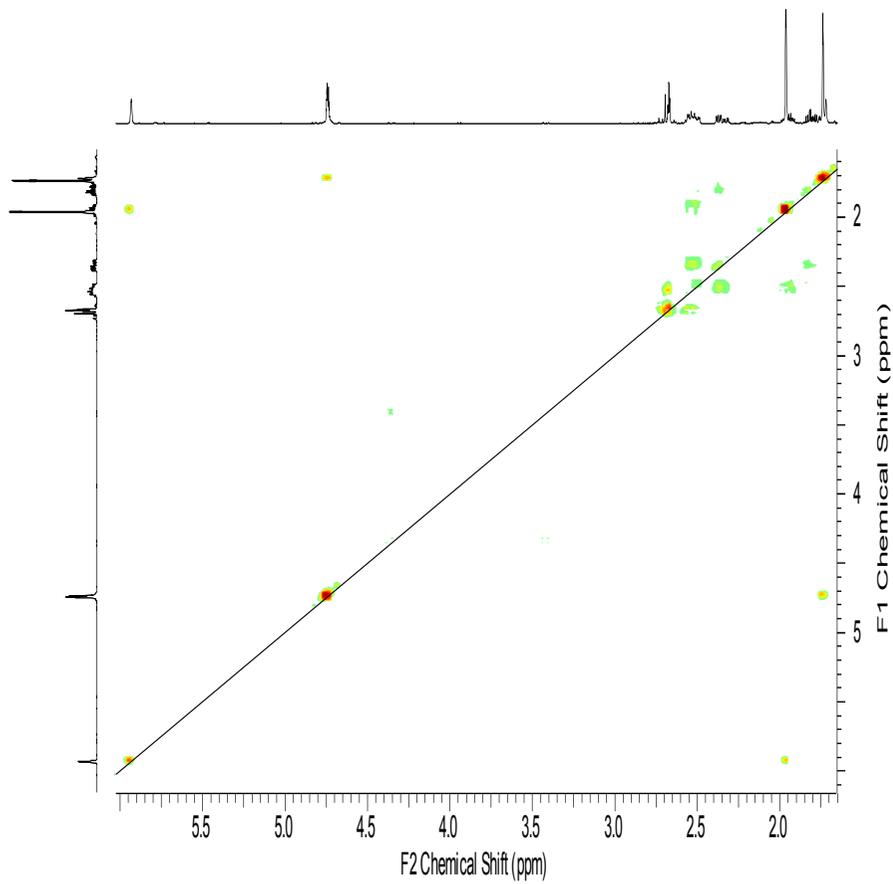
Espectro de RMN de <sup>13</sup>C de 4



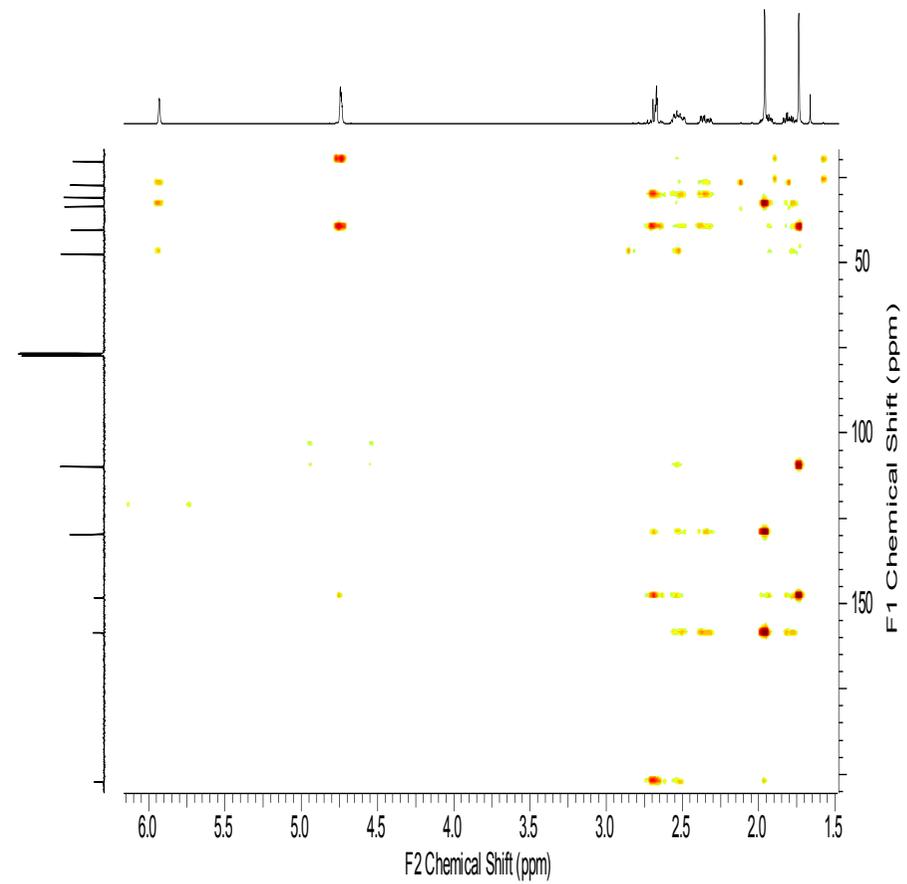
Espectro de RMN de DEPT de 4



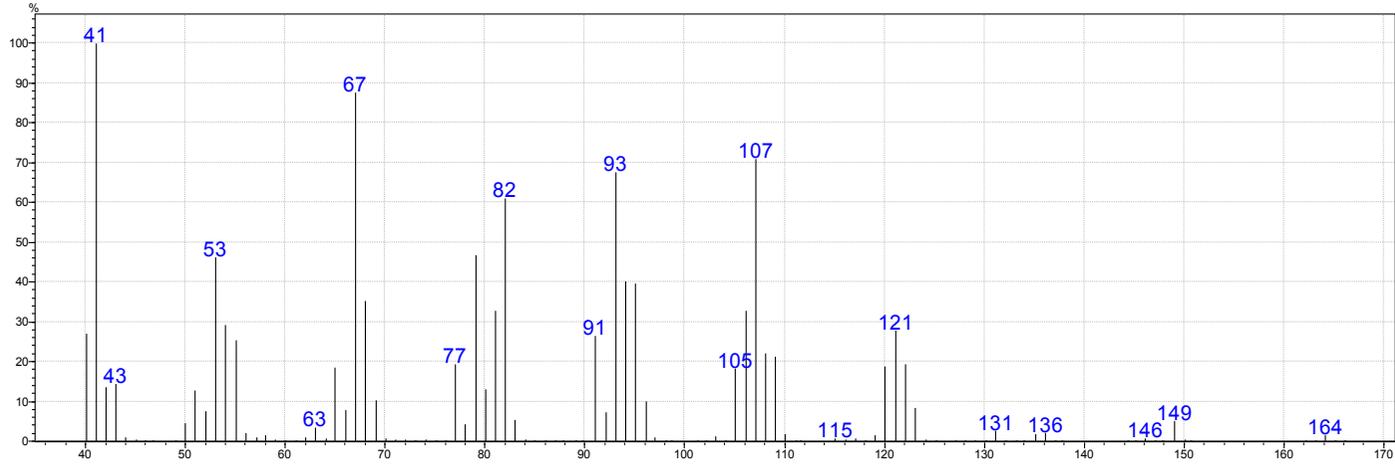
Espectro de RMN de HSQC de 4



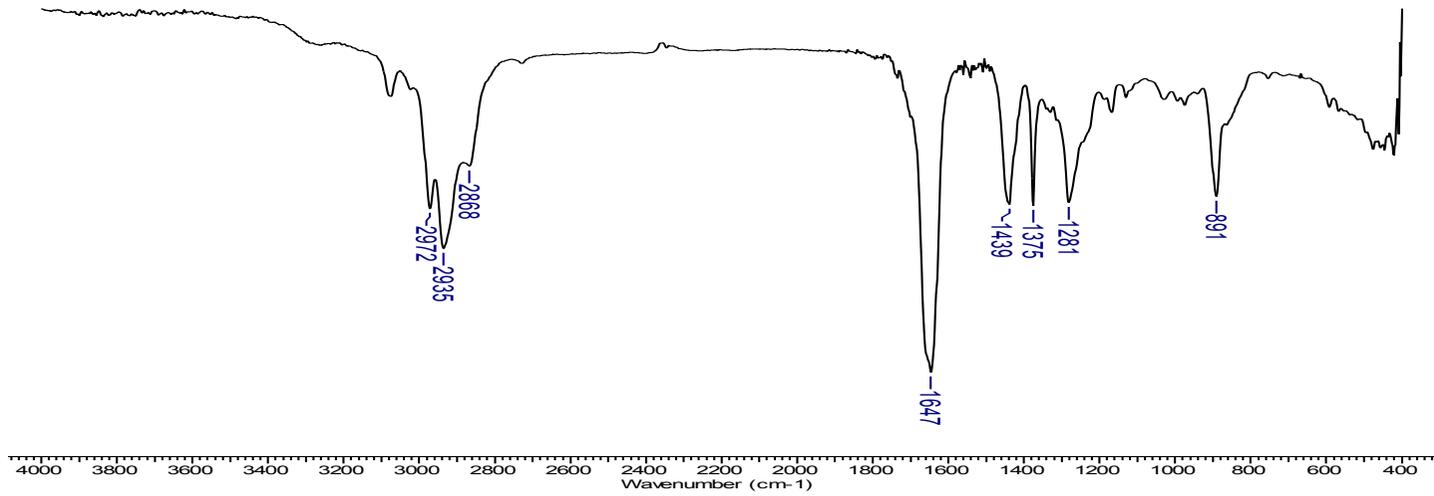
**Espectro de RMN de COSY de 4**



**Espectro de RMN de HMBC de 4**

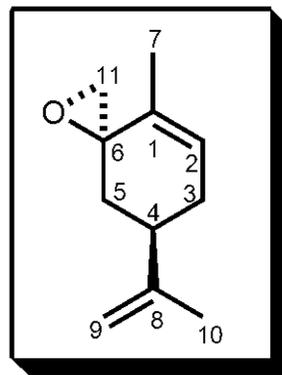


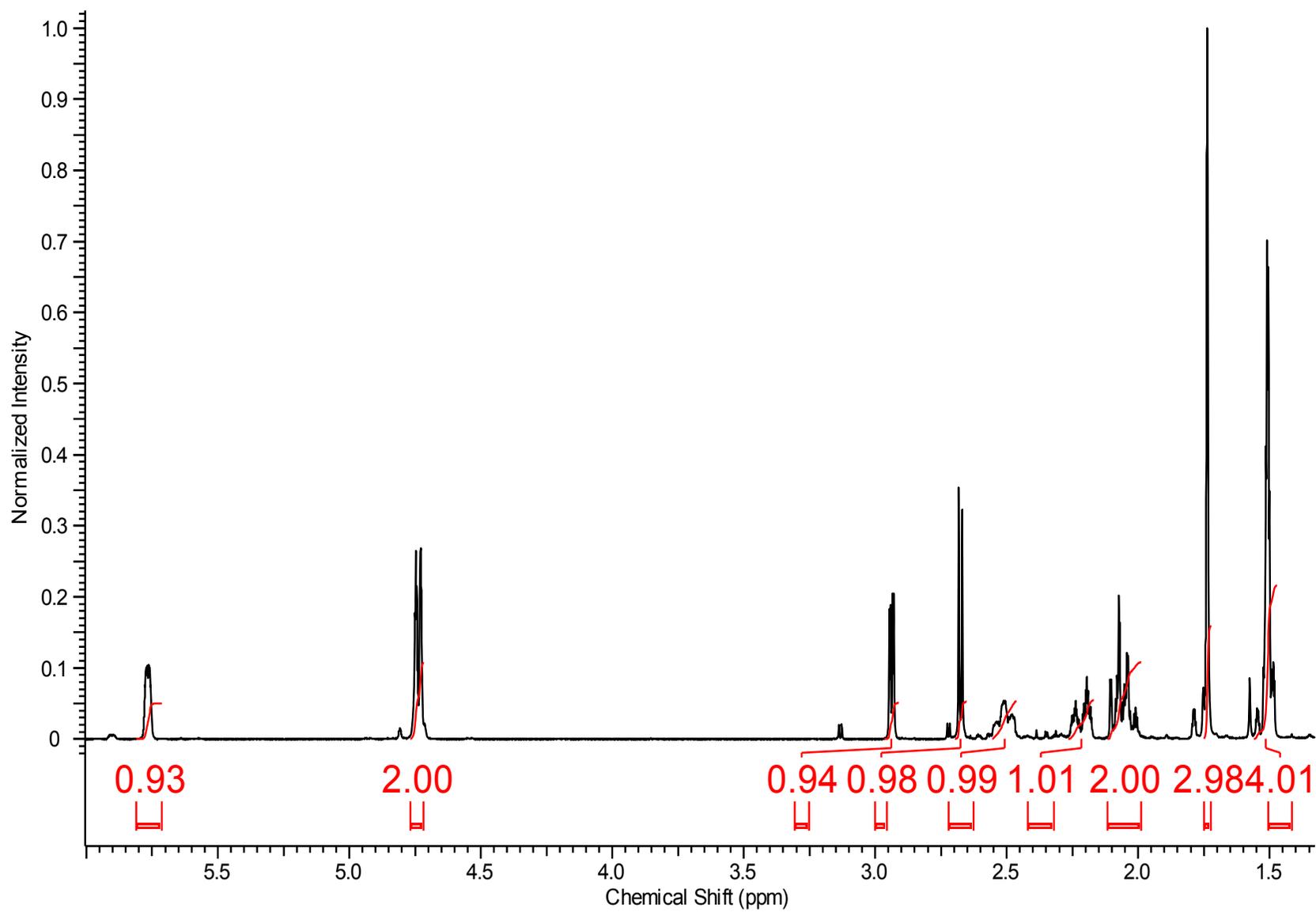
Fragmentação do cromatograma de 4



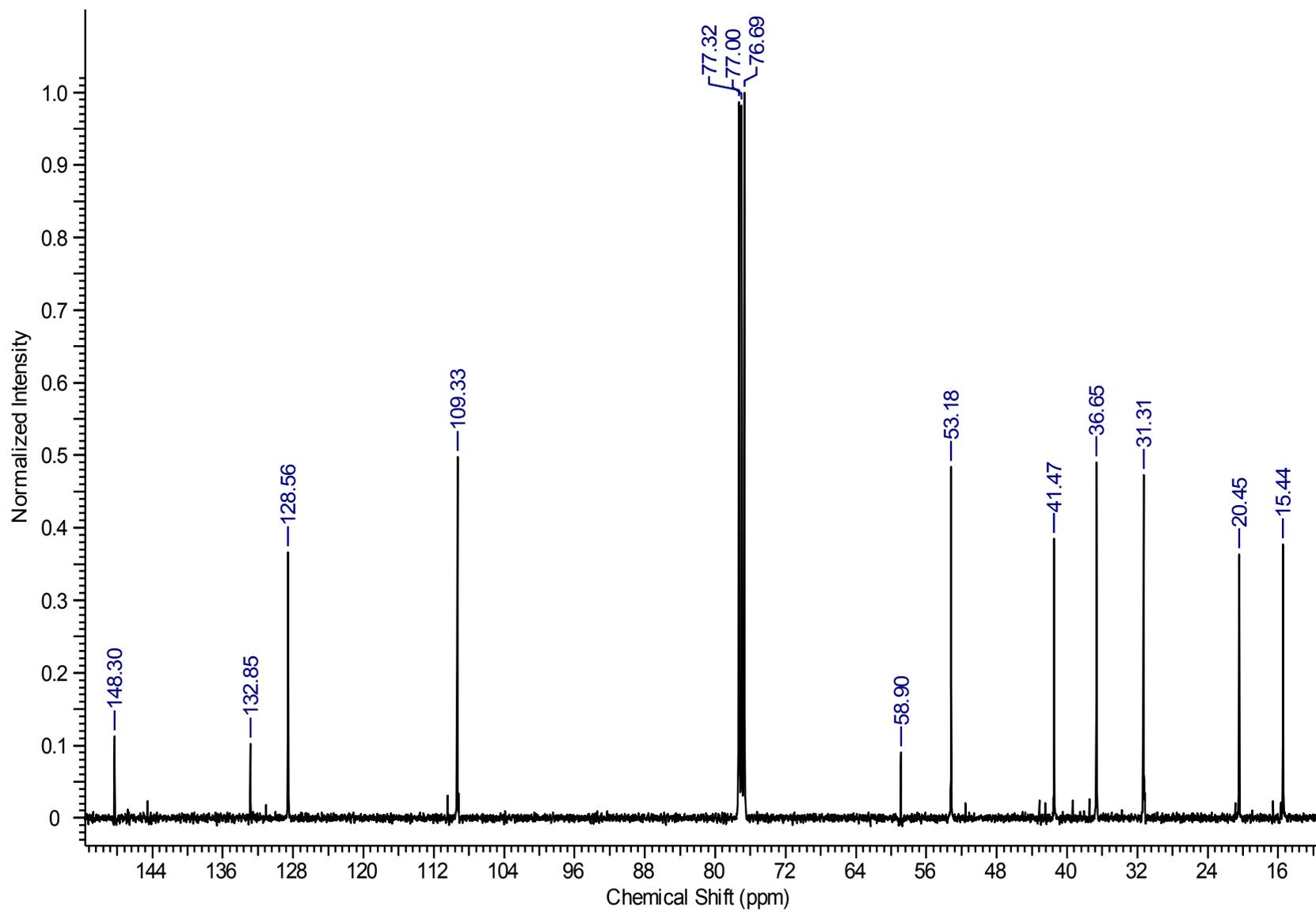
Espectro de Infravermelho de 4

C	$\delta$ C(ppm)	$\delta$ H(ppm)	Integral Relativa	Multiplicidade	Constantes de Acoplamento	gHMBC	gCOSY	gHSQC
1	132,8	-	-	-	-	H7,H11	-	-
2	128,5	5,74-5,79	1H	m	-	H7	H3b, H7	H2
3	31,3	(H3a) 1,99-2,12 (H3b) 2,17-2,27	1H 1H	m m	- -	H5	H3b H3a	H3
4	41,4	2,46-2,56	1H	m	-	H5b,H9, H10	H3a	H4
5	36,6	(H5a) 1,47-1,56 (H5b) 1,99-2,12	1H 1H	m m	- -	H3b, H11a	H5b, H11b H5a, H4	H5
6	58,9	-	-	-	-	H11, H5	-	-
7	15,4	1,74	3H	m	-	-	-	H7
8	148,3	-	-	-	-	H10	-	-
9	109,3	(H9a) 4,72-4,74 (H9b) 4,74,-4,76	1H 1H	m m	- -	H10	H10	H9
10	20,4	1,47-1,56	3H	sl	-	H9	H9	H10
11	53,1	(H11a) 2,68 (H11b) 2,94	1H 1H	d dd	$J_1 = 4,9$ $J_1 = 4,9; J_2 = 1,7$	H5b	H11b H11a	H11

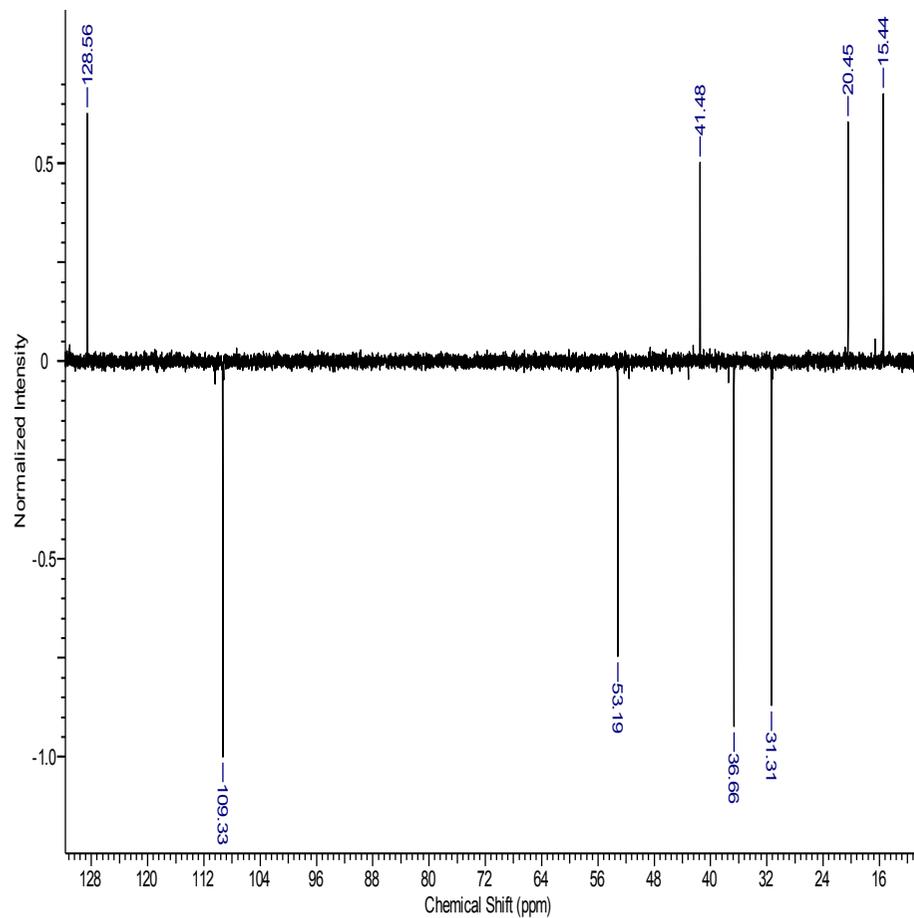




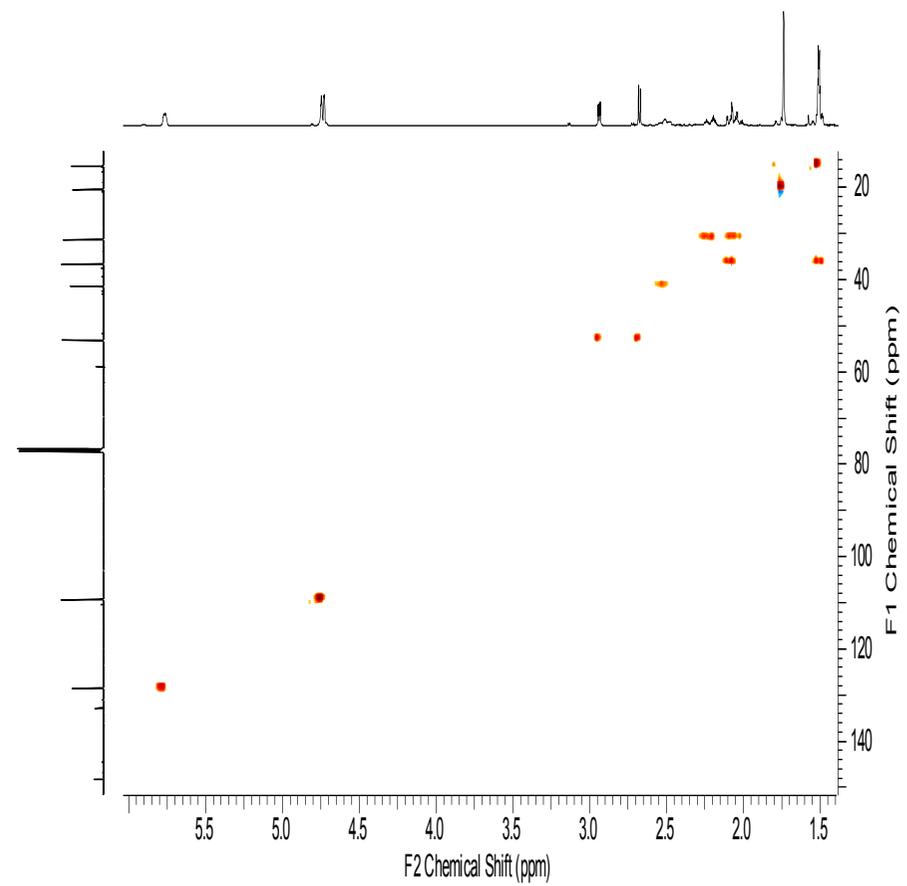
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **5**



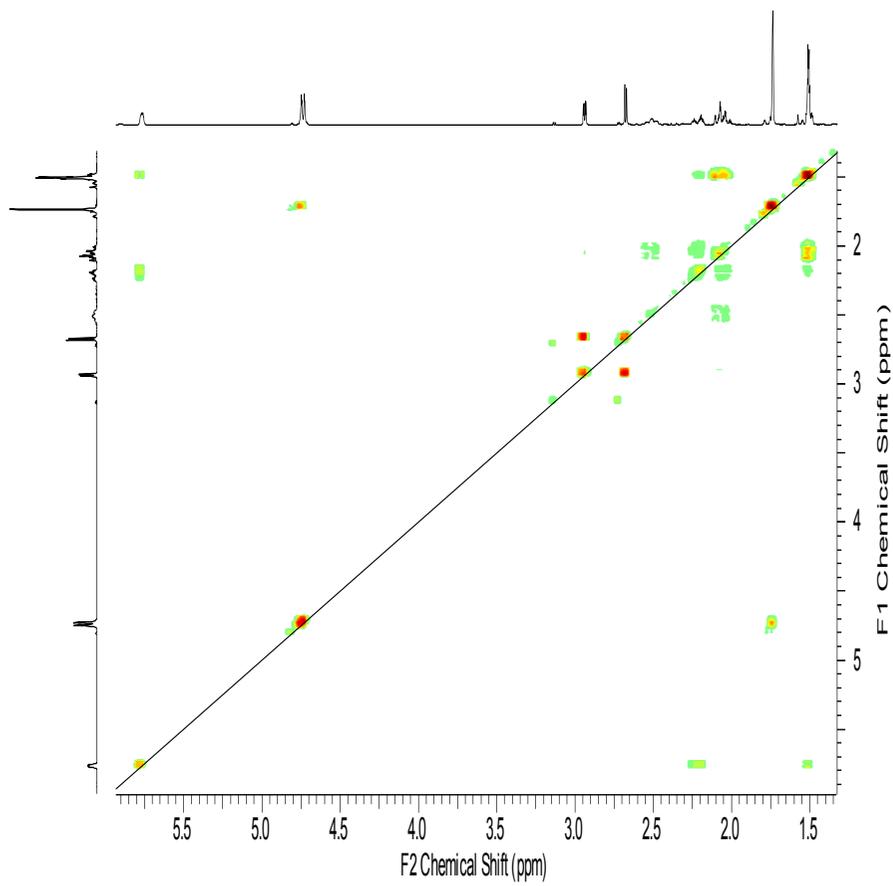
Espectro de RMN de <sup>13</sup>C de 5



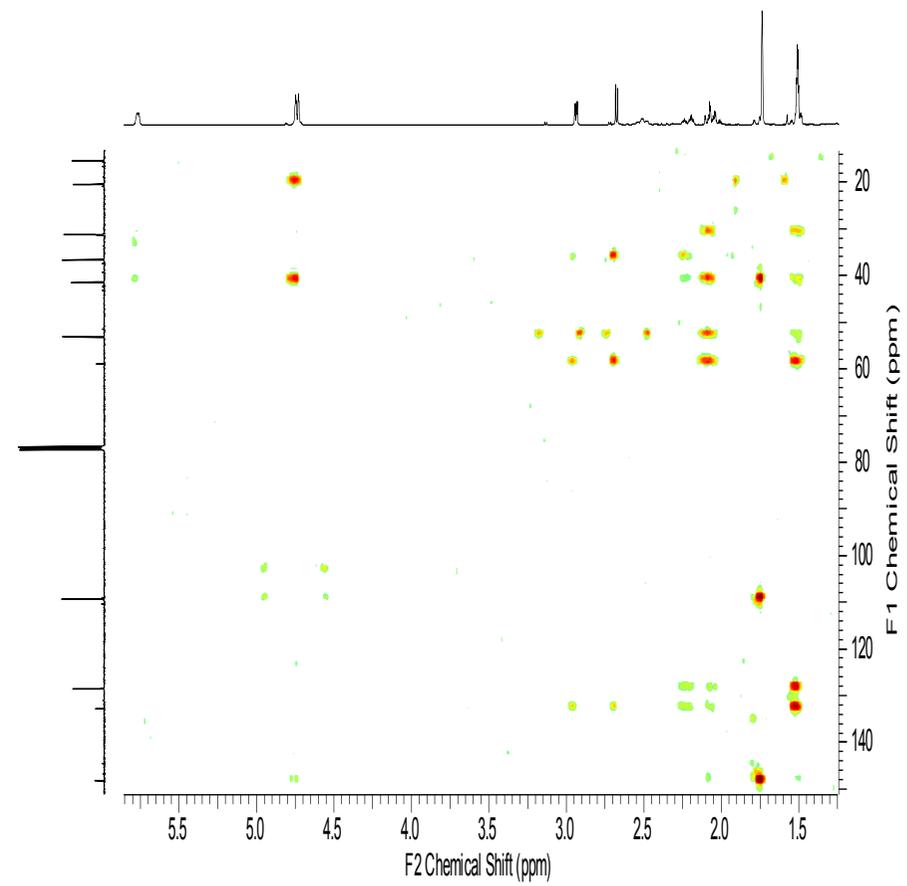
**Espectro de RMN de DEPT de 5**



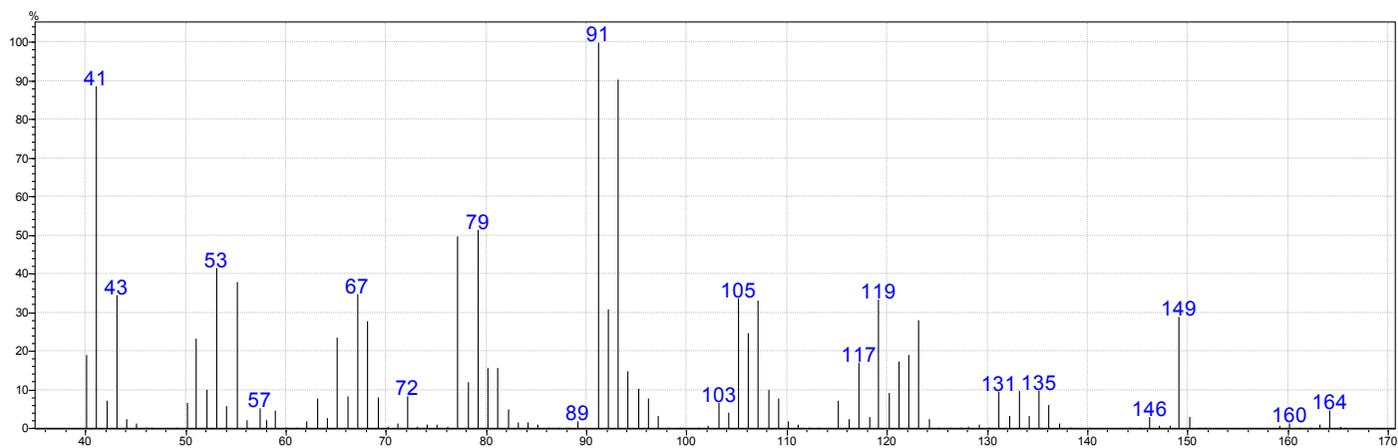
**Espectro de RMN de HSQC de 5**



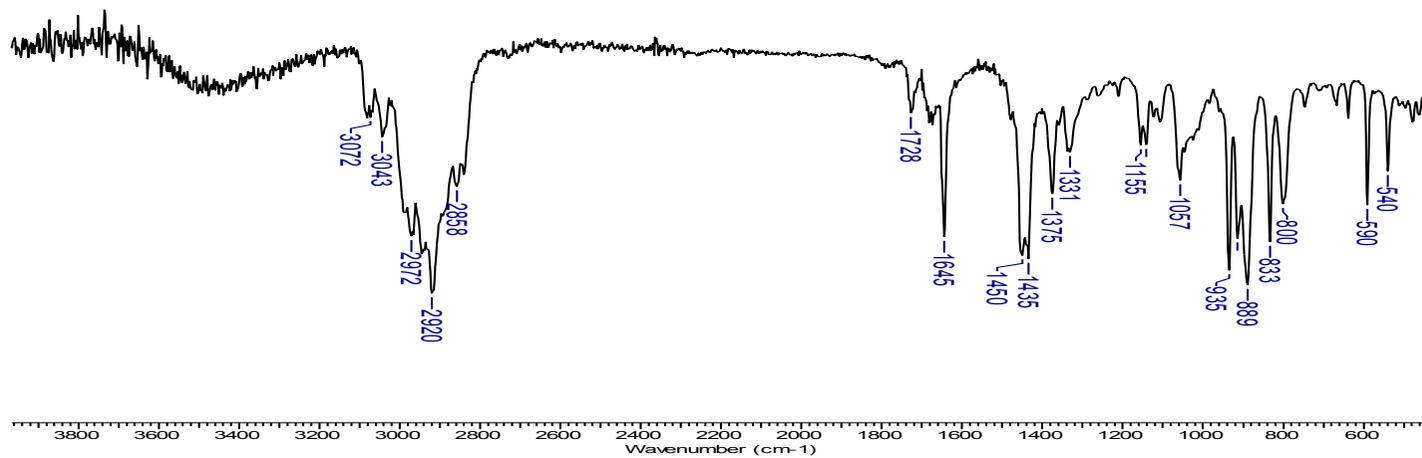
Espectro de RMN de COSY de **5**



Espectro de RMN de HMBC de **5**

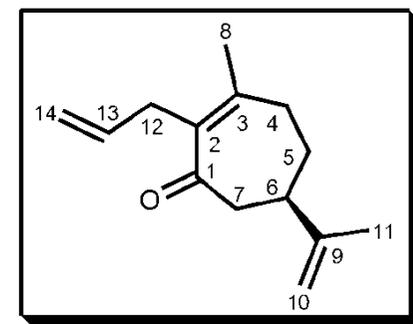


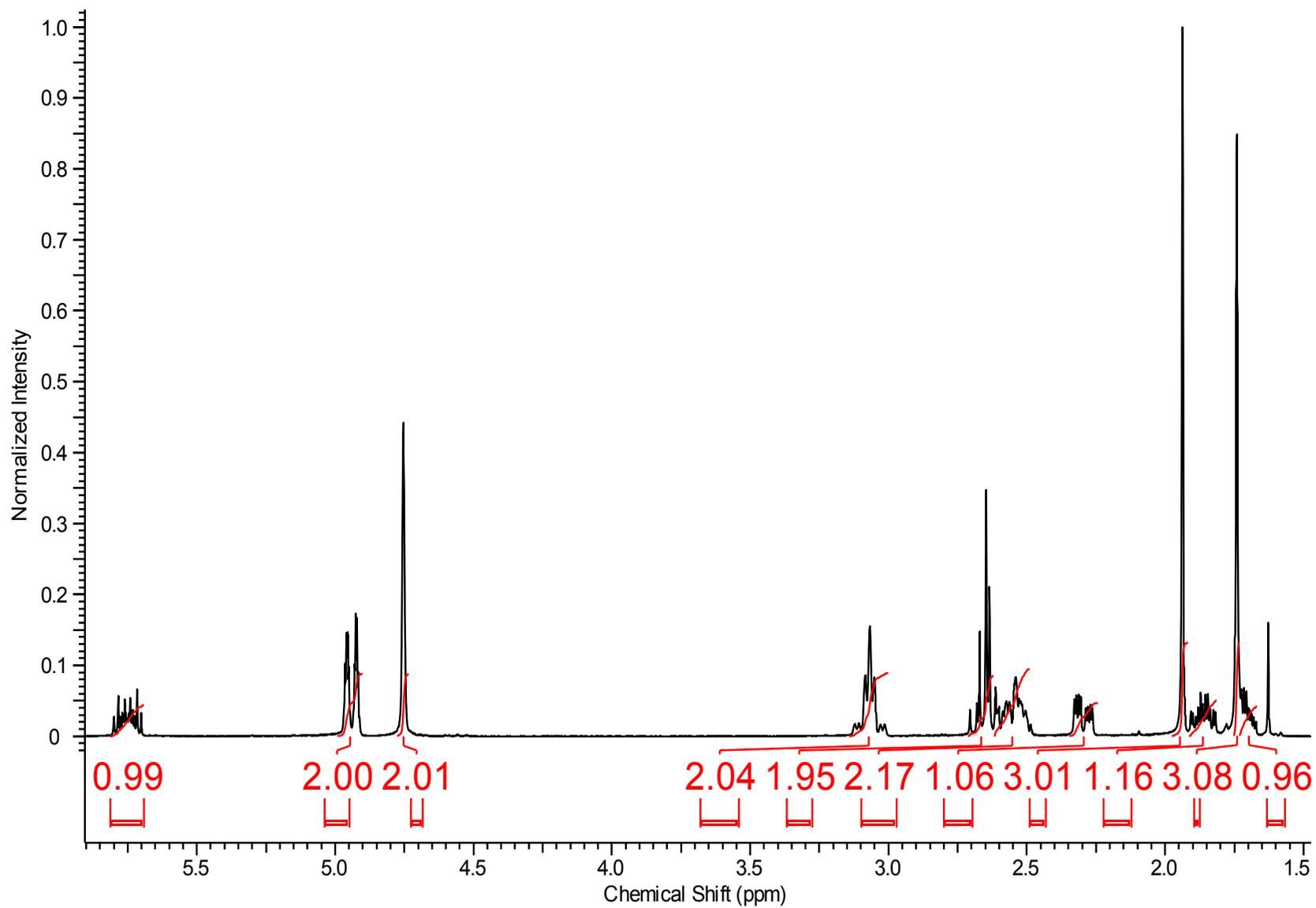
Fragmentação de CG-EM de 5



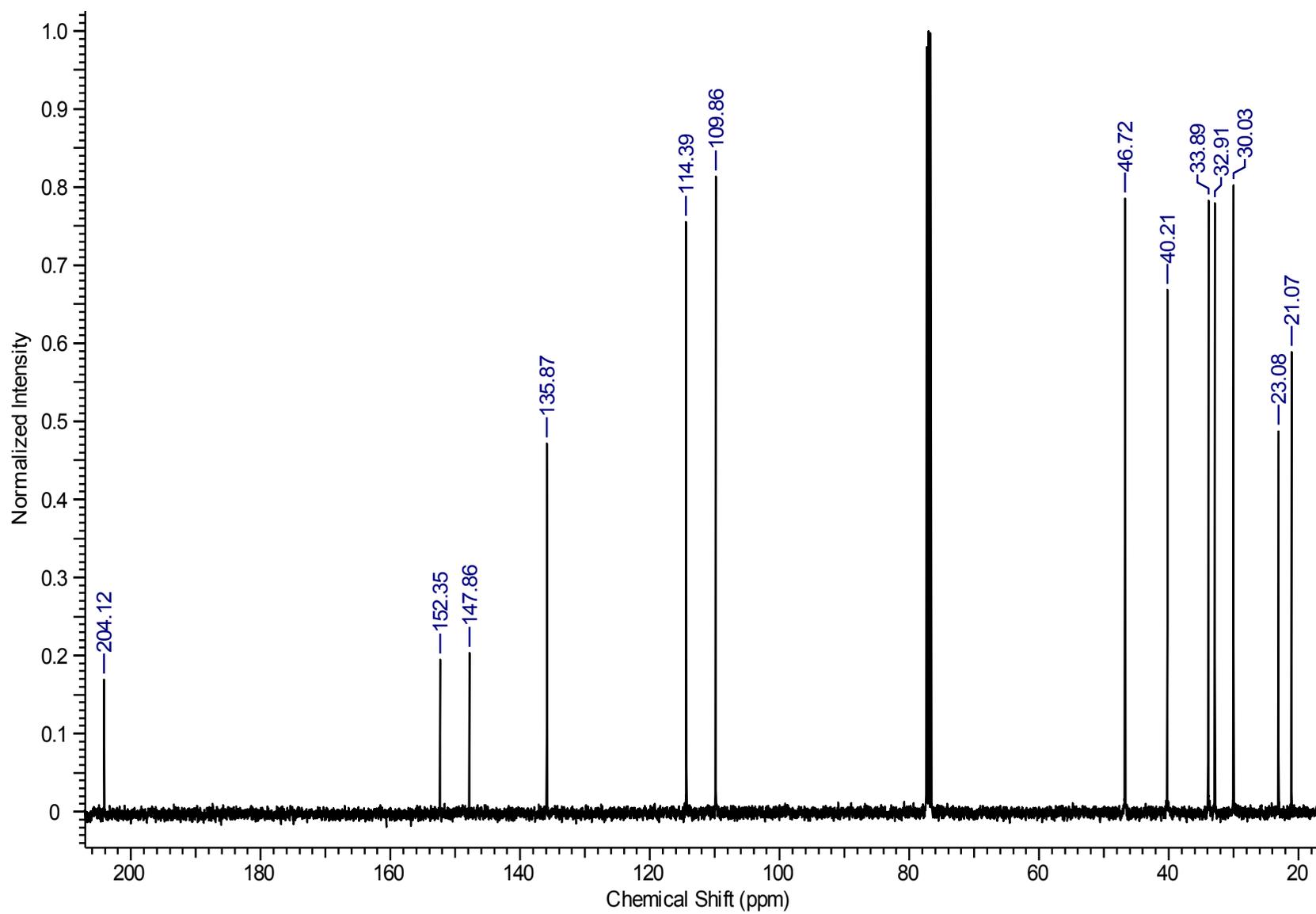
Espectro de Infravermelho de 5

C	$\delta$ C(ppm)	$\delta$ H(ppm)	Integral	Multiplicidade	Constantes de Acoplamento	gHMBC	gCOSY	gHSQC
1	204,1	-	-	-	-	H7, H8, H12	-	-
2	135,8	-	-	-	-	H4, H8, H12	-	-
3	152,3	-	-	-	-	H4, H8, H12	-	-
4	33,8	(H4a) 2,24-2,35 (H4b) 2,49-2,62	1 1	m m	- -	H8	H4b, H5 H4a, H5	H4
5	30,0	(H5a) 1,67-1,73 (H5b) 1,81-1,91	1 1	m m	- -	H4, H6, H7	H4, H5b, H6 H4, H5a, H6	H5
6	40,2	2,49-2,62	1	m	-	H4, H7, H10, H11	H4, H5	H6
7	46,7	2,62-2,71	2	m	-	-	-	H7
8	23,0	1,95	3	s	-	-	-	H8
9	147,8	-	-	-	-	H6, H7, H10, H11	-	-
10	109,8	4,75	2	s	-	H11	H11	H10
11	21,0	1,74	3	s	-	H10	H10	H11
12	32,9	3,00-3,14	2	m	-	H13, H14	H13, H14	H12
13	135,8	5,69-5,81	1	m	-	H12, H14	H12, H14	H13
14	114,3	4,90-4,99	2	m	-	H12	H12, H13	H14

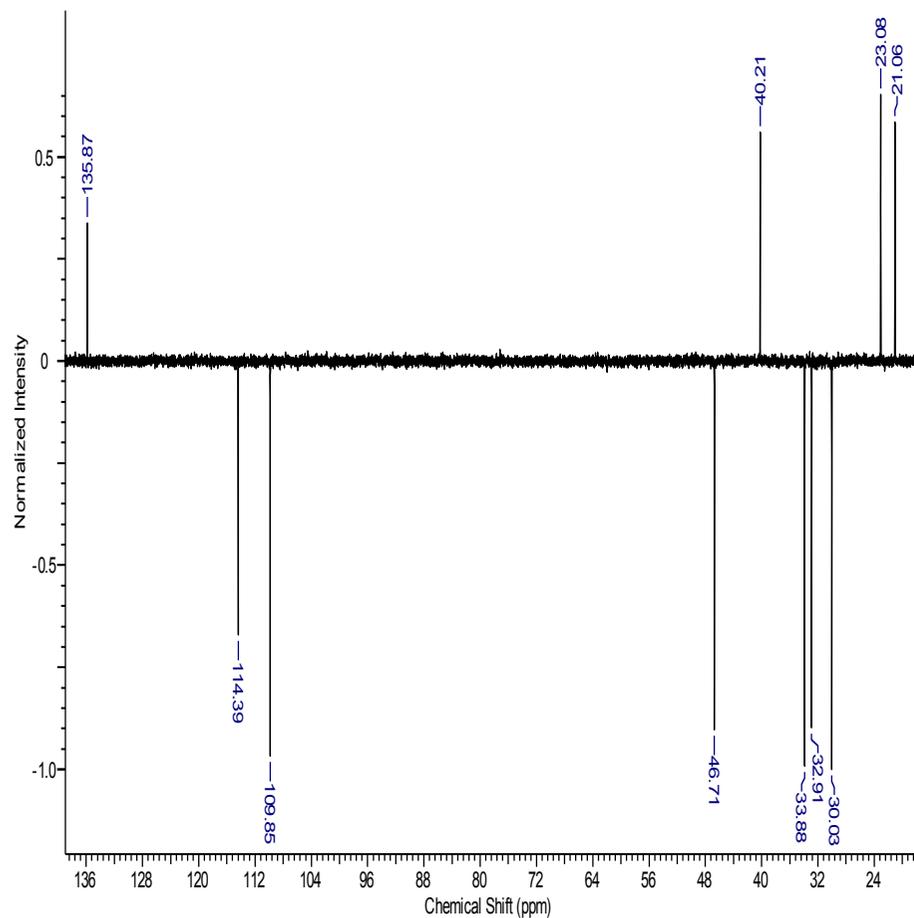




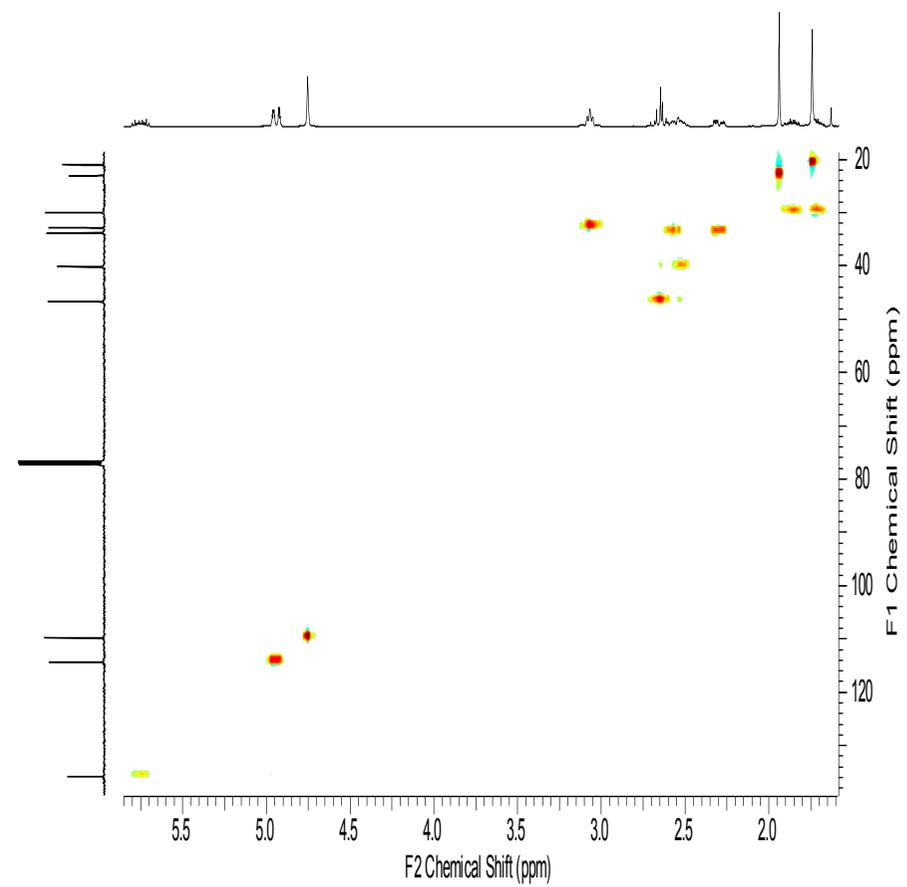
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H de 6



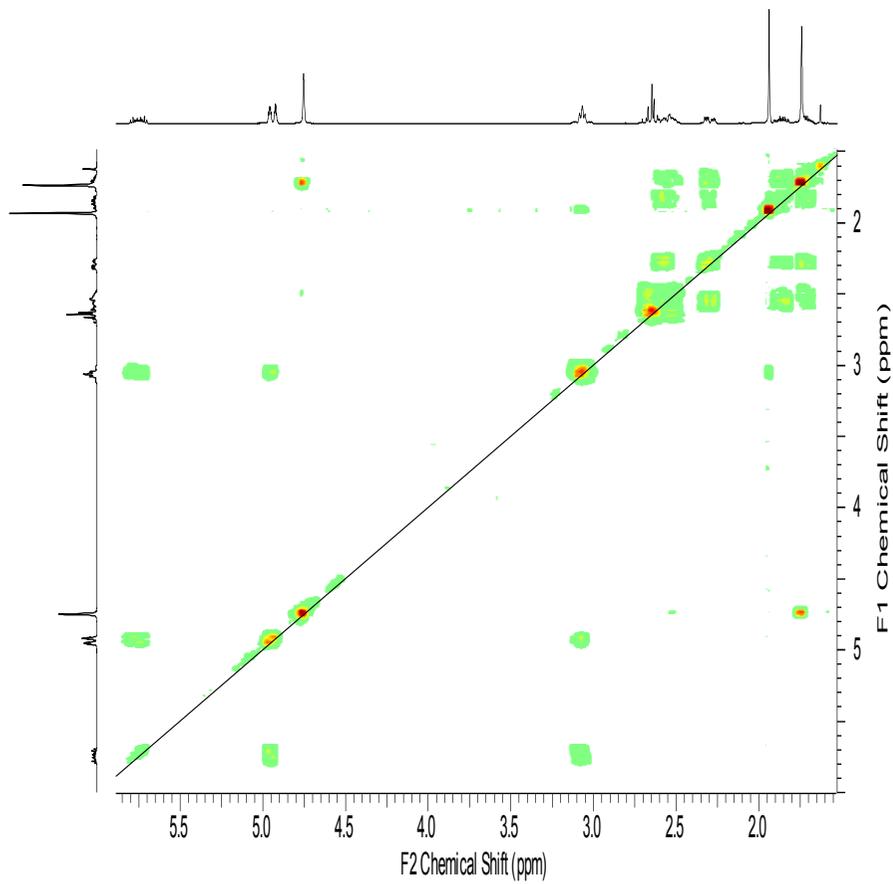
Espectro de RMN de <sup>13</sup>C de 6



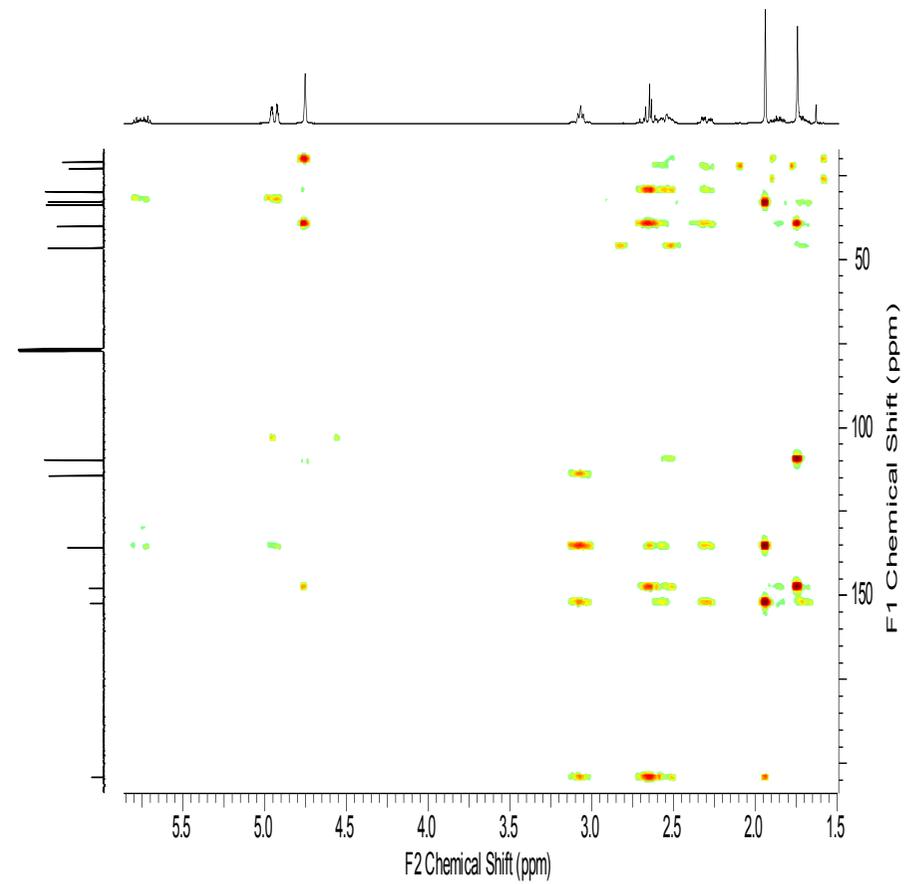
Espectro de RMN de DEPT de **6**



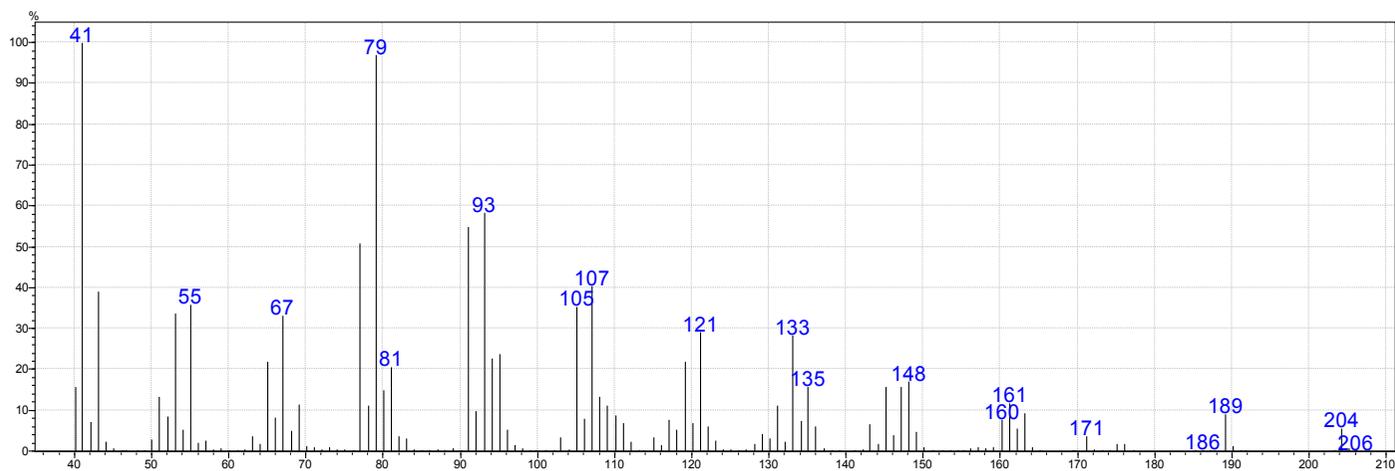
Espectro de RMN de HSQC de **6**



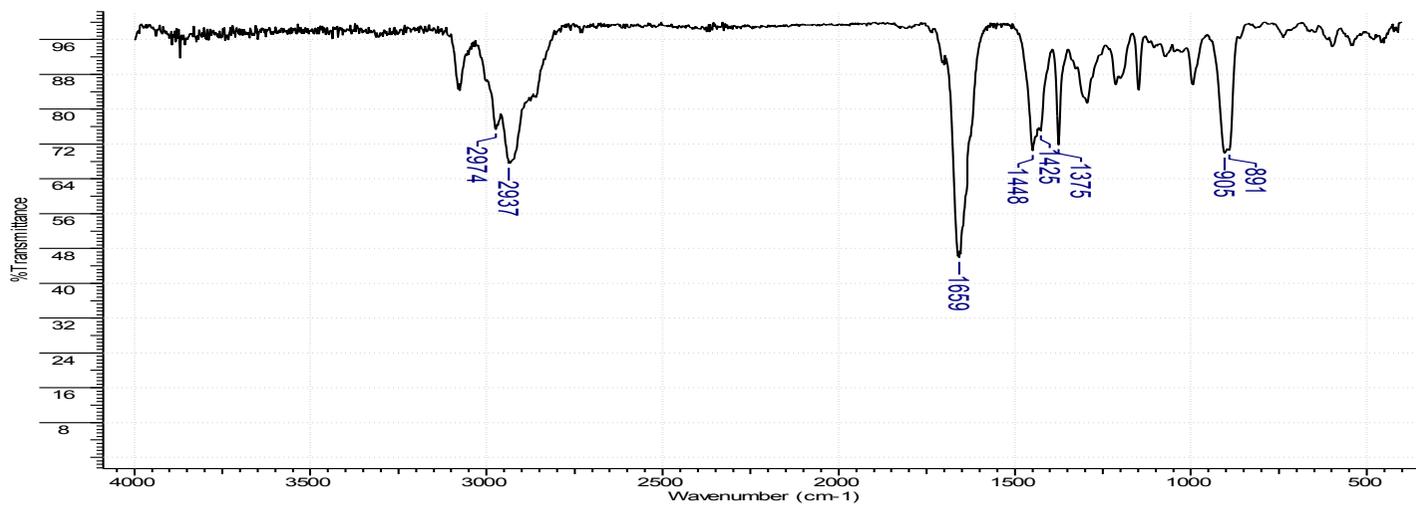
Espectro de RMN de COSY de **6**



Espectro de RMN de HMBC de **6**

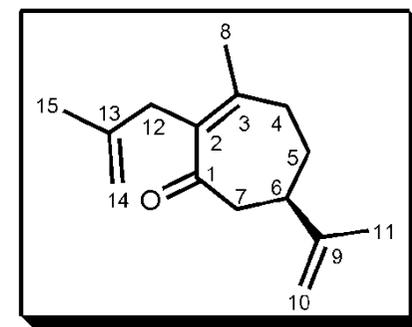


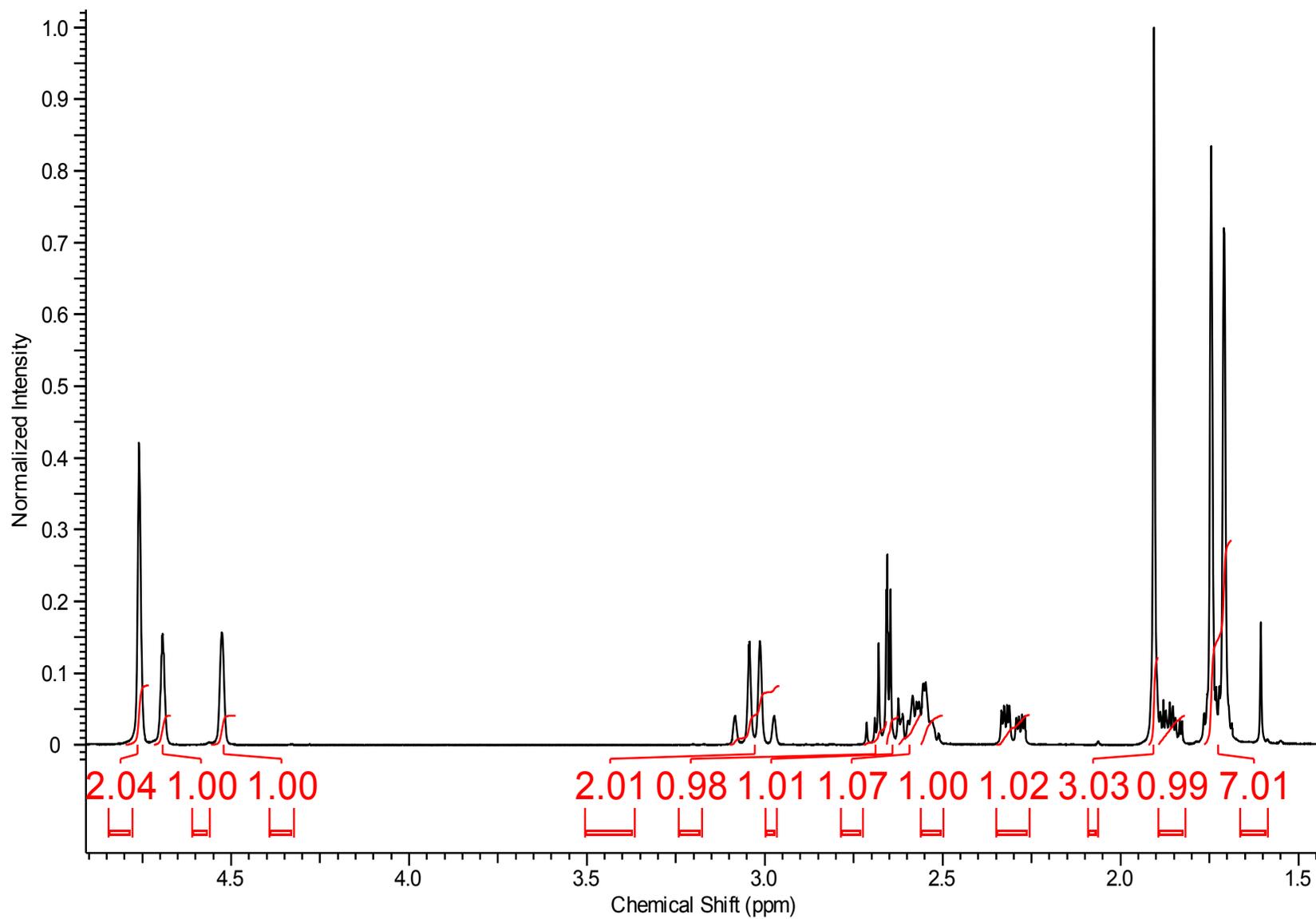
Fragmentação de CG-EM de **6**



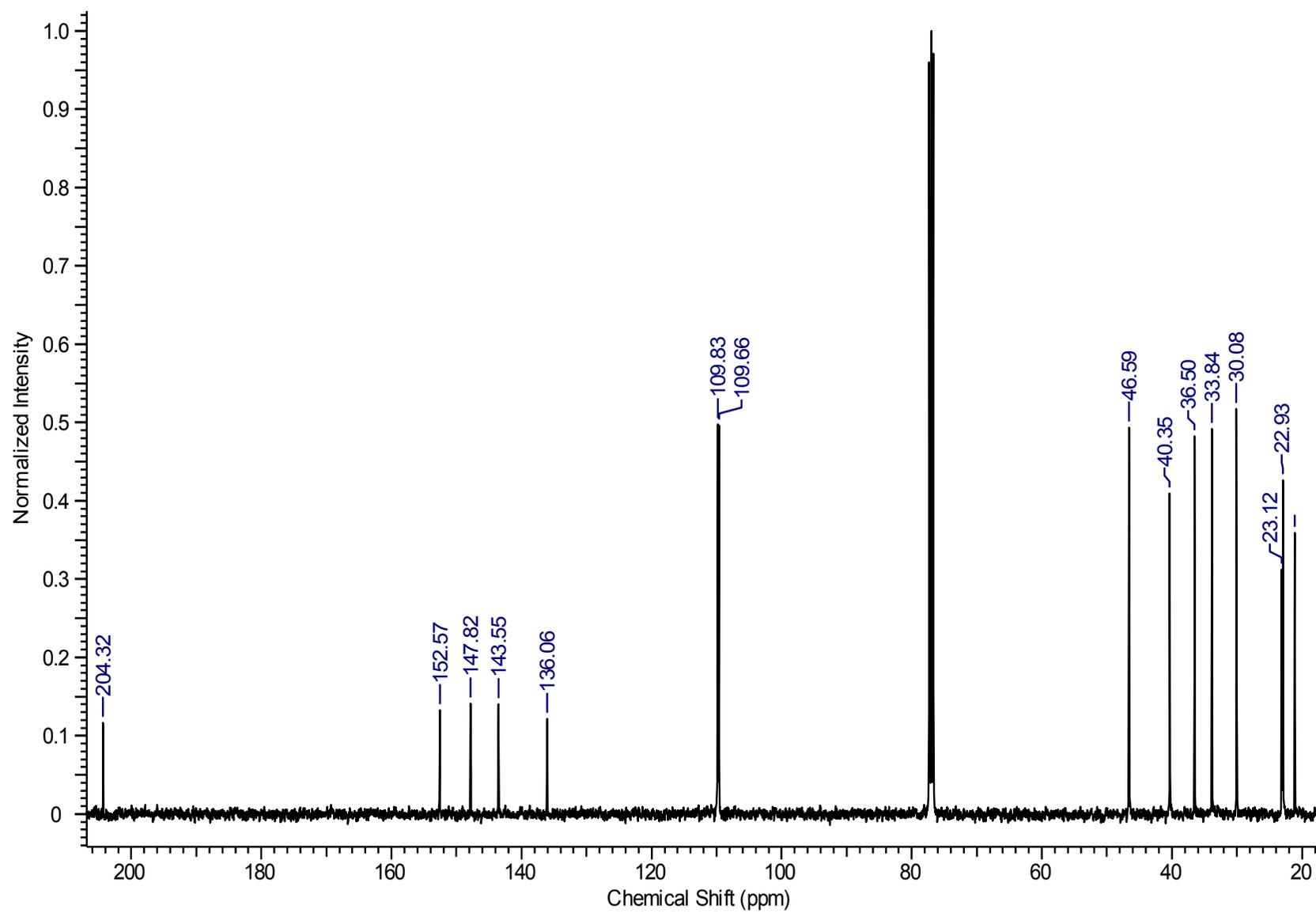
Espectro de Infravermelho de **6**

C	$\delta$ C(ppm)	$\delta$ H(ppm)	Integral	Multiplicidade	Constantes de Acoplamento	gHMBC	gCOSY	gHSQC
1	204,3	-	-	-	-	H12, H7, H6	-	-
2	136,0	-	-	-	-	H12, H7, H5	-	-
3	152,5	-	-	-	-	H12, H8, H5, H4	-	-
4	33,8	(H4a) 2,26-2,35	1	m	-	H8, H5	H4b, H5	H4
		(H4b) 2,56-2,62	1	m	-		H4a	
5	30,0	(H5a) 1,69-1,76	1	m	-	H7, H4	H5b, H4	H5
		(H5b) 1,82-1,89	1	m	-		H4	
6	40,3	2,50-2,56	1	m	-	H10, H7, H4, H5, H11	H7, H5	H6
7	46,5	(H7a) 2,62-2,66	1	m	-	H6, H5	H6, H7a	H7
		(H7b) 2,66-2,72	1	m	-		H6, H7b	
8	23,1	1,90	3	s	-	H4	-	H8
9	147,8	-	-	-	-	H10, H7, H11, H5	-	-
10	109,6	(H10a) 4,49-4,56	2	m	-	H11, H6	H11, H6	H10
		(H10b) 4,67-4,72	2	m	-			
11	21,1	1,74	3	s	-	H10, H6	H10	H11
12	36,5	3,30	2	d	$J_f=11,8$	H14, H15	H15, H12	H12
13	143,5	-	-	-	-	H12, H14, H15	-	-
14	109,4	4,73-4,80	2	m	-	H15, H12	H15	H14
15	22,9	1,71	3	sl	-	H14, H12	H14, H12	H15

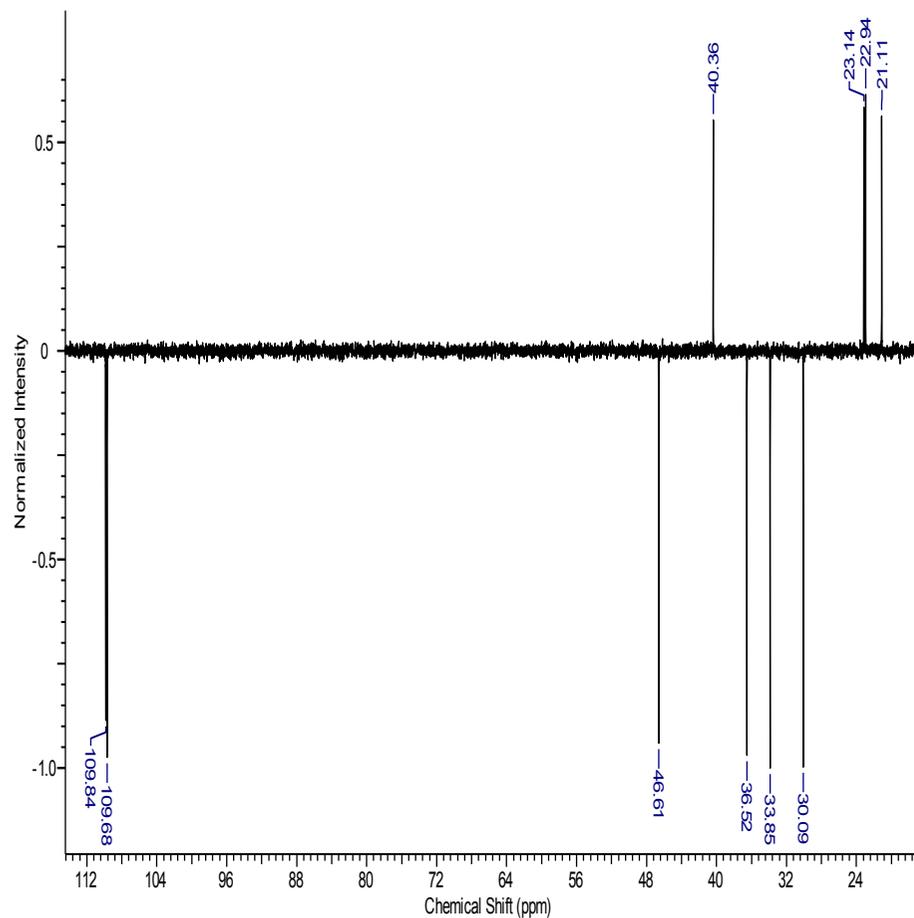




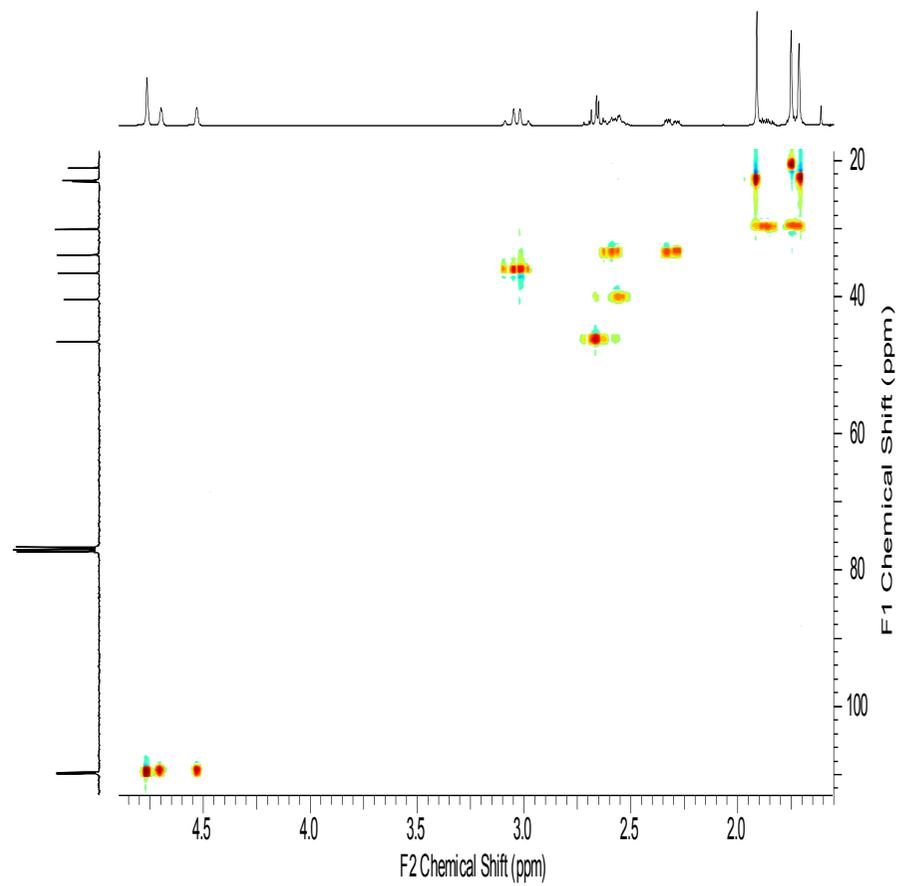
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H de **8**



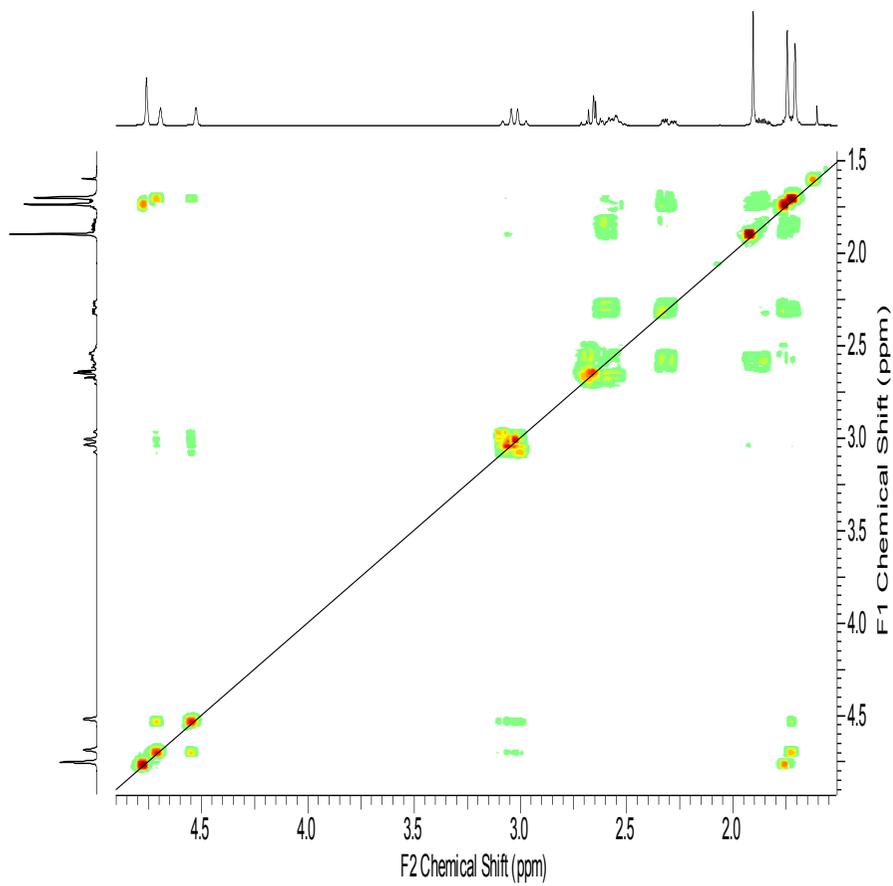
Espectro de RMN de <sup>13</sup>C de **8**



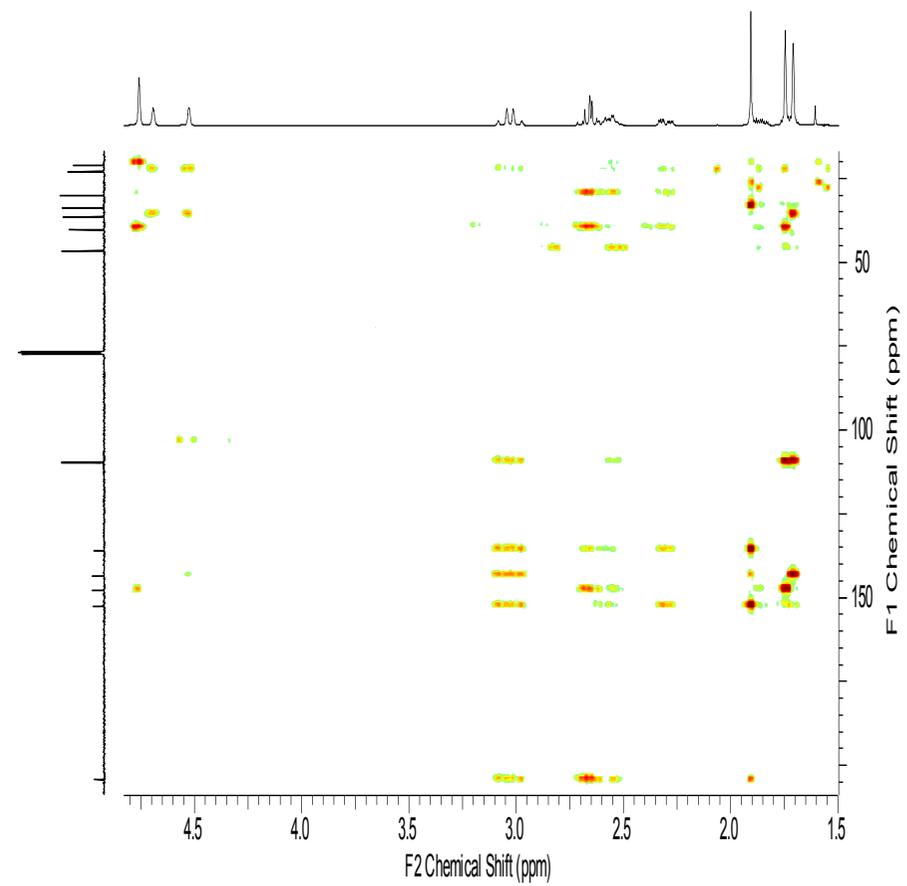
Espectro de RMN de DEPT de **8**



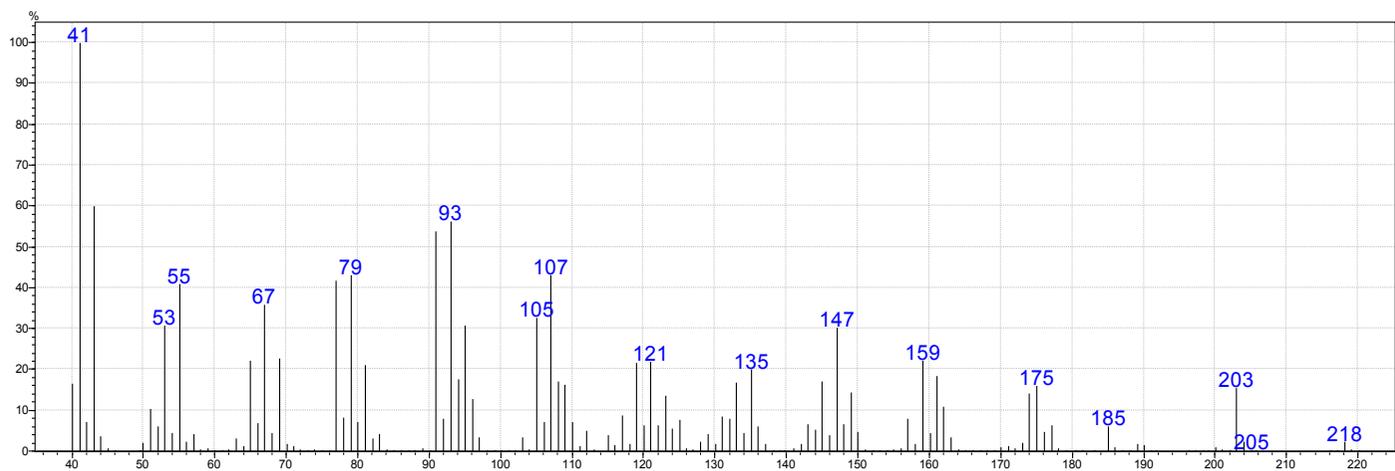
Espectro de RMN de HSQC de **8**



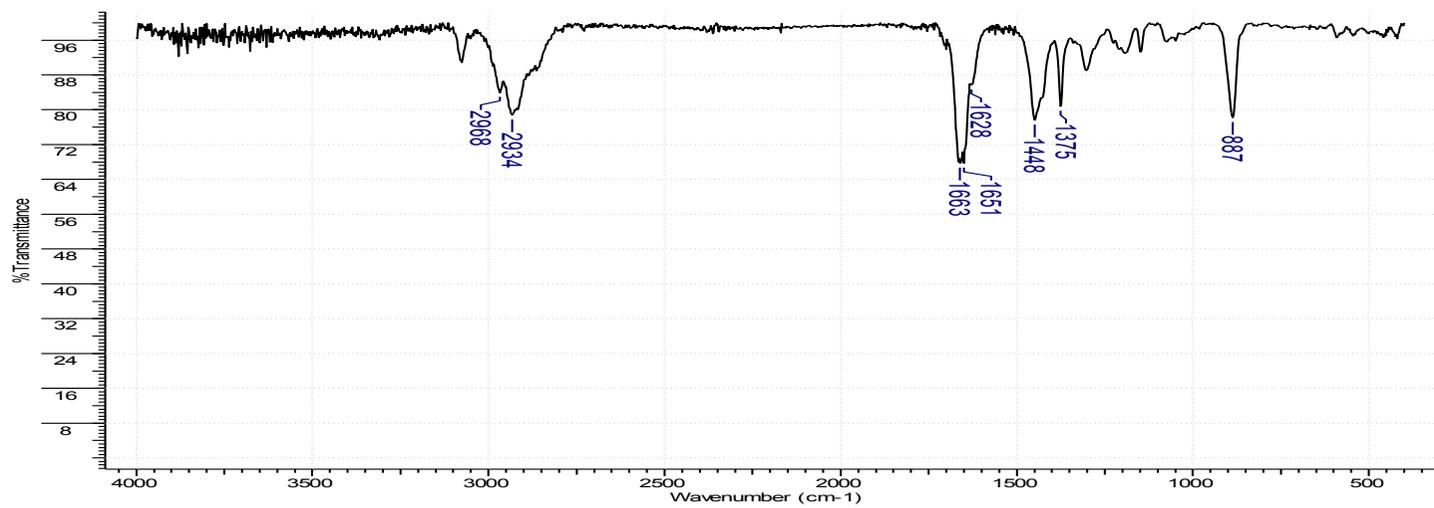
Espectro de RMN de COSY de **8**



Espectro de RMN de HMBC de **8**

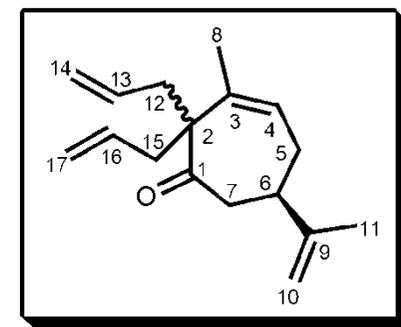


Fragmentação de CG-EM de **8**

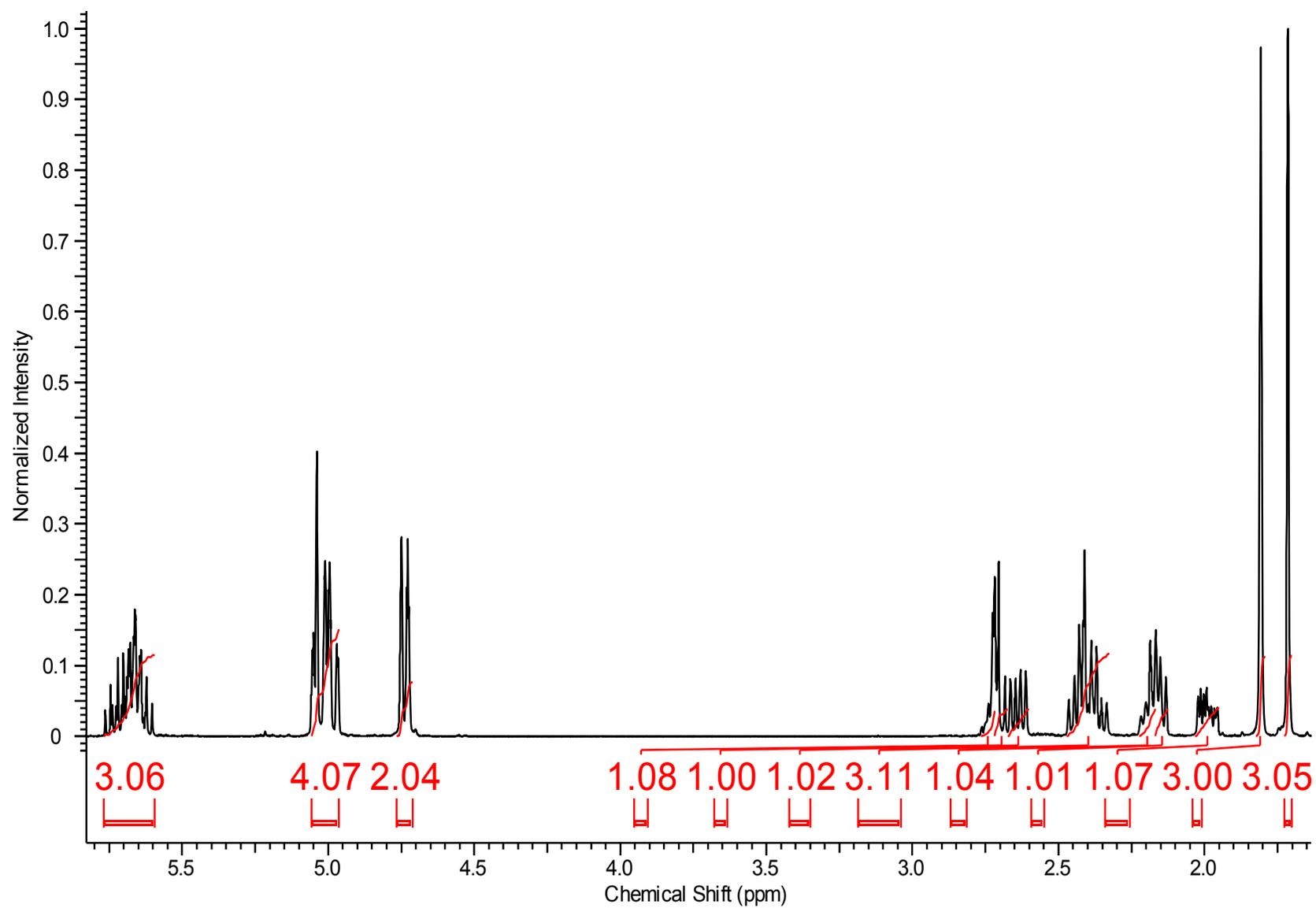


Espectro de Infravermelho de **8**

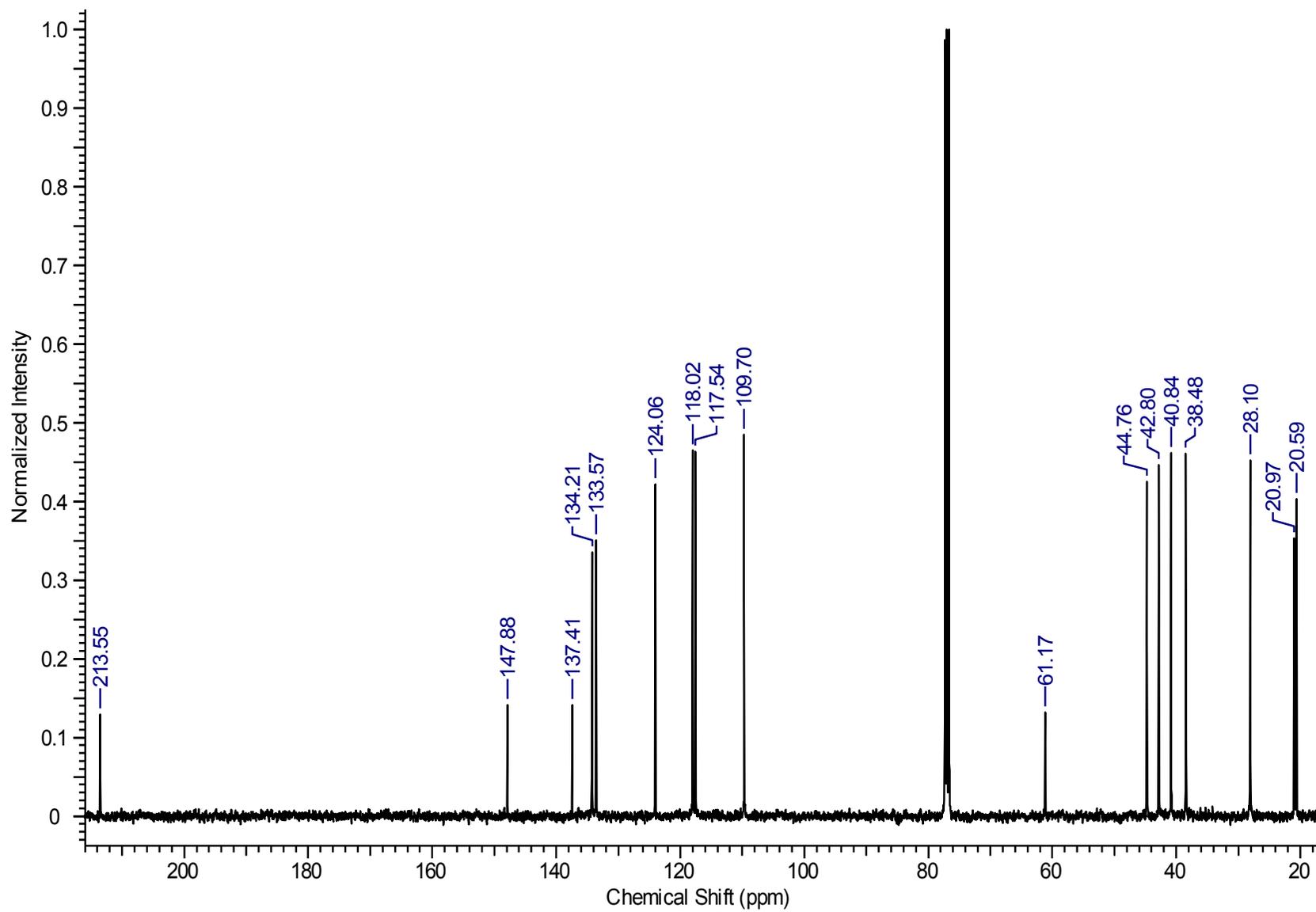
C	$\delta$ C(ppm)	$\delta$ H(ppm)	Integral	Multiplicidade	Constantes de Acoplamento	gHMBC	gCOSY	gHSQC
1	213,5	-	-	-	-	H12, H15, H7	-	-
2	61,1	-	-	-	-	H4, H8, H12, H15	-	-
3	137,4	-	-	-	-	H12, H15, H8, H5, H7	-	-
4	124,0	5,59-5,77	1	m	-	H6, H5, H8	H8, H5	H4
5	28,1	(H5a) 1,95-2,03 (H5b) 2,17-2,22	1	m	-	H4, H7, H6	H5b, H4 H5a, H4	H5
6	44,7	2,72-2,76	1	m	-	H10, H11, H5, H7	H5, H7	H6
7	42,8	(H7a) 2,33-2,47 (H7b) 2,67-2,72	1	m	-	H5	H7b, H6 H7a, H6	H7
8	20,5	1,70	3	s	-	H4	H4	H8
9	147,8	-	-	-	-	H10, H11, H7, H5, H6	-	-
10	109,7	4,71-4,77	2	m	-	H9, H11	H11	H10
11	20,9	1,71	3	s	-	H10, H6	H10	H11
*12	38,4	(H12a) 2,12-2,17 (H12b) 2,60-2,67	1	m	-	H13, H14, H15	H12b, H13 H12a, H13	H12
**13	134,2	5,59-5,77	1	m	-	H12, H14	H14, H12	H13
***14	117,5	4,96-5,06	2	m	-	H12	H13	H14
*15	40,8	2,33-2,47	1	m	-	H16, H17, H12	H16, H14	H15
**16	133,5	5,59-5,77	1	m	-	H15, H17	H17	H16
***17	118,0	4,96-5,06	2	m	-	H15	H16	H17



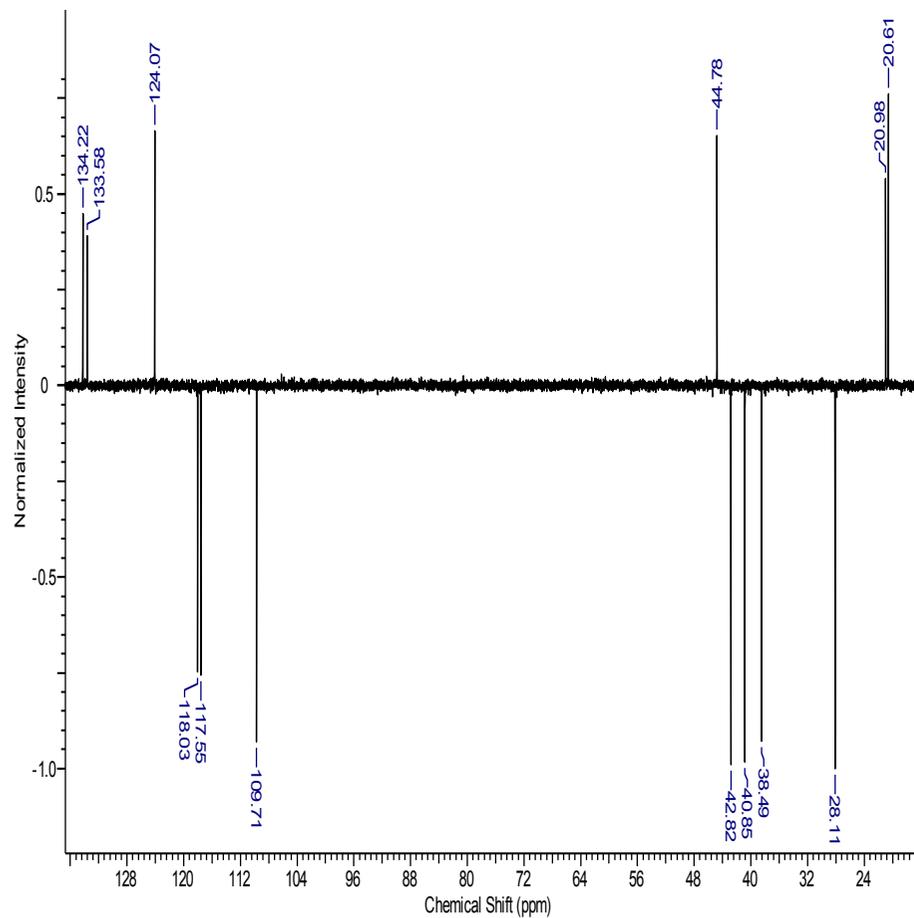
\*, \*\*, \*\*\* = carbonos com possibilidade de estarem trocados



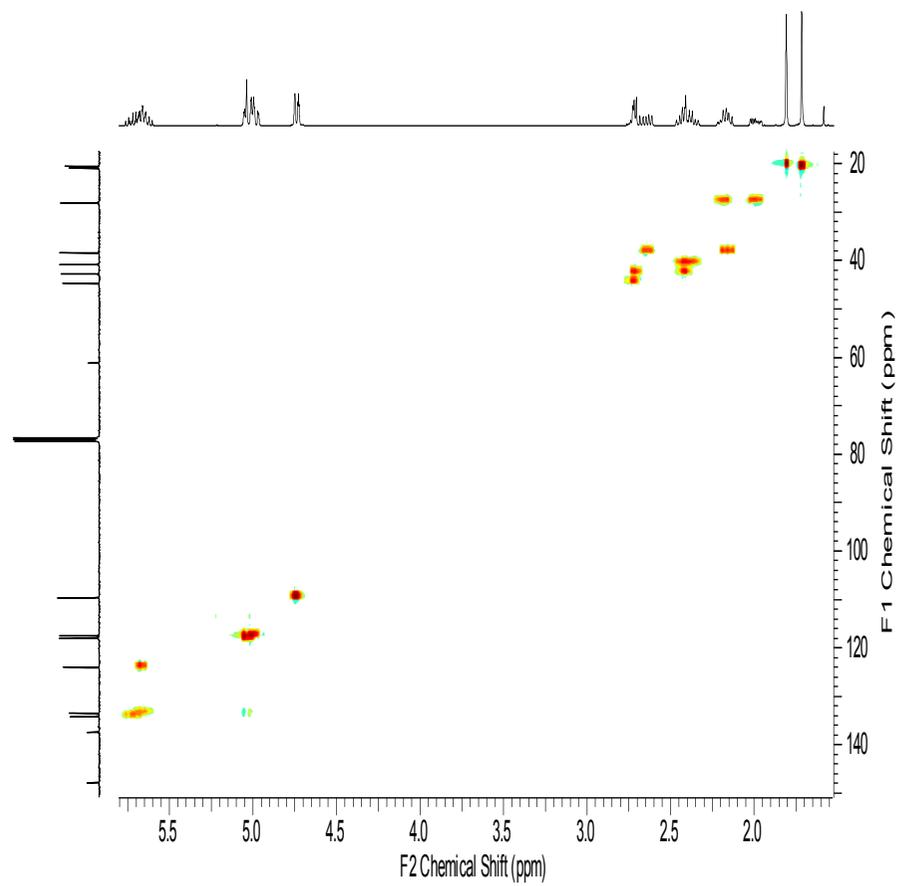
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H de 7



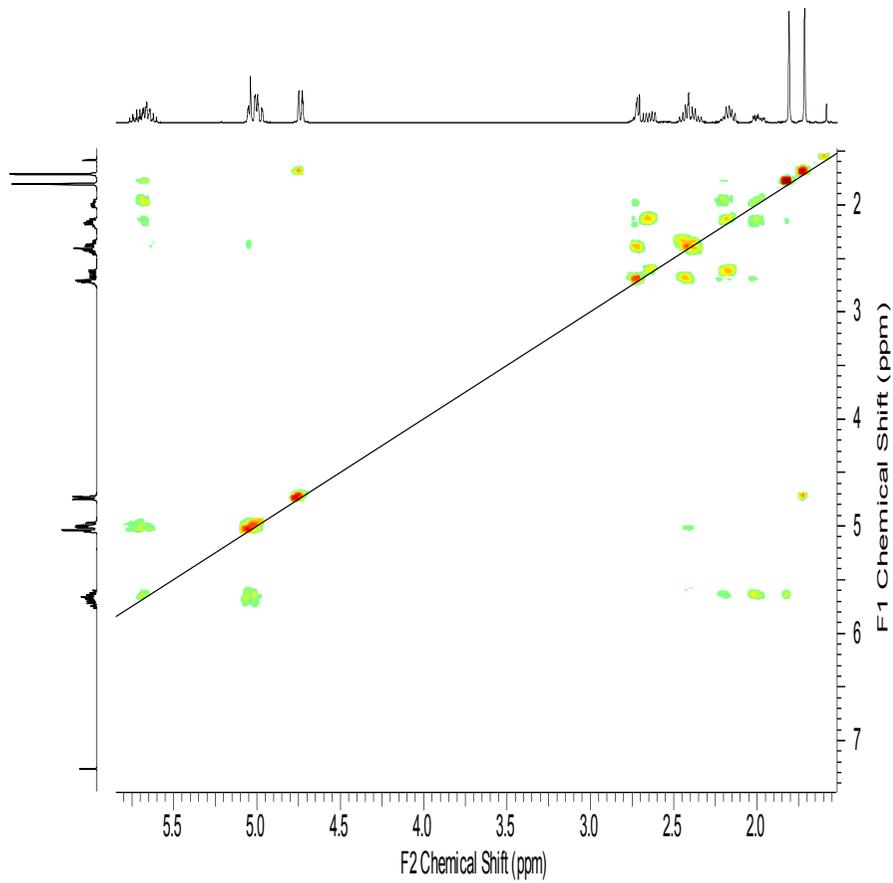
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **7**



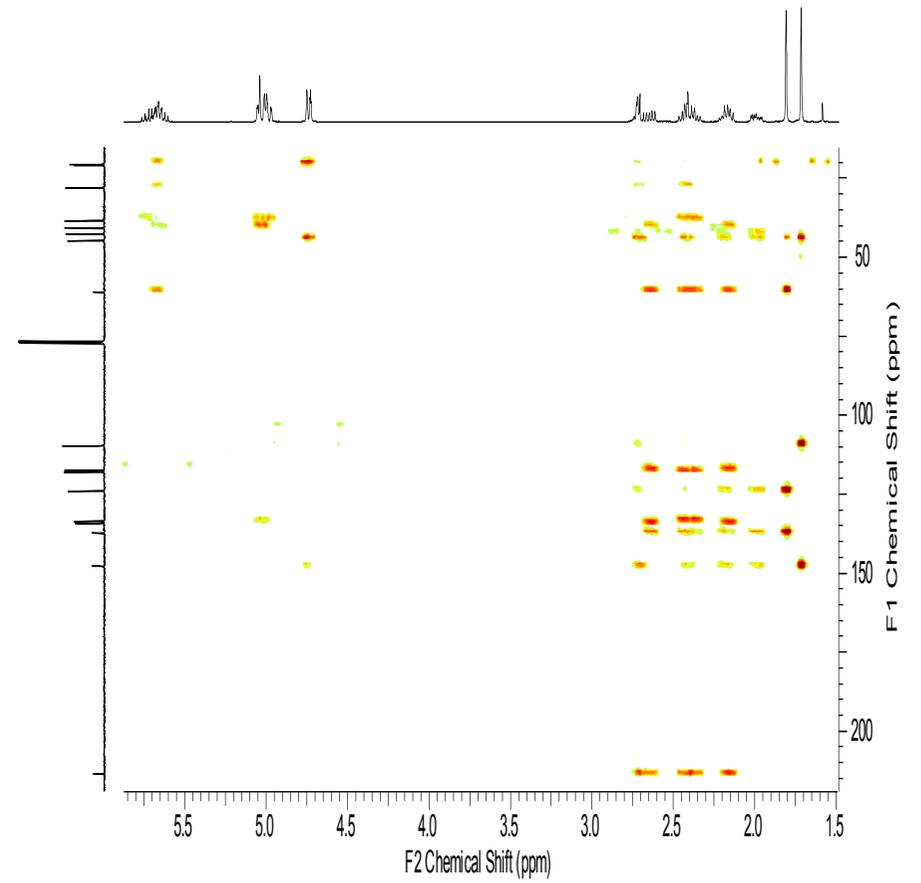
Espectro de RMN de DEPT de 7



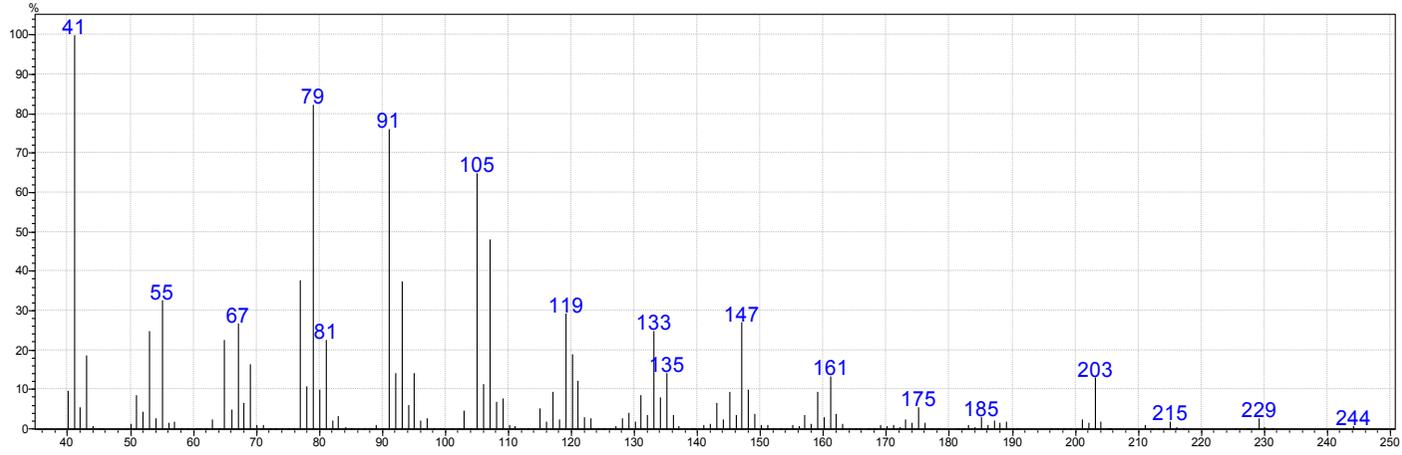
Espectro de RMN de HSQC de 7



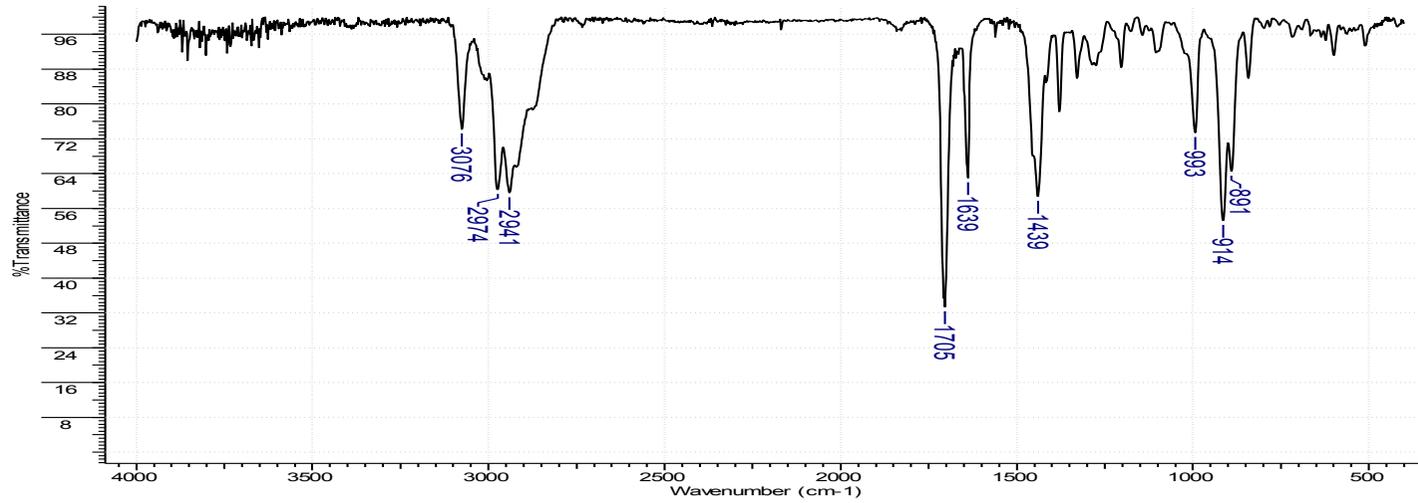
Espectro de RMN de COSY de **7**



Espectro de RMN de HMBC de **7**

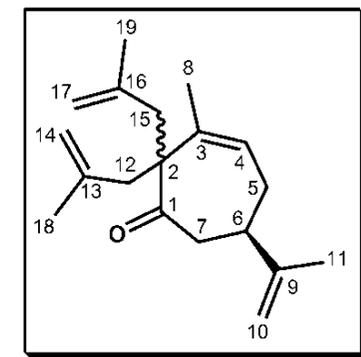


Fragmentação de CG-EM de 7

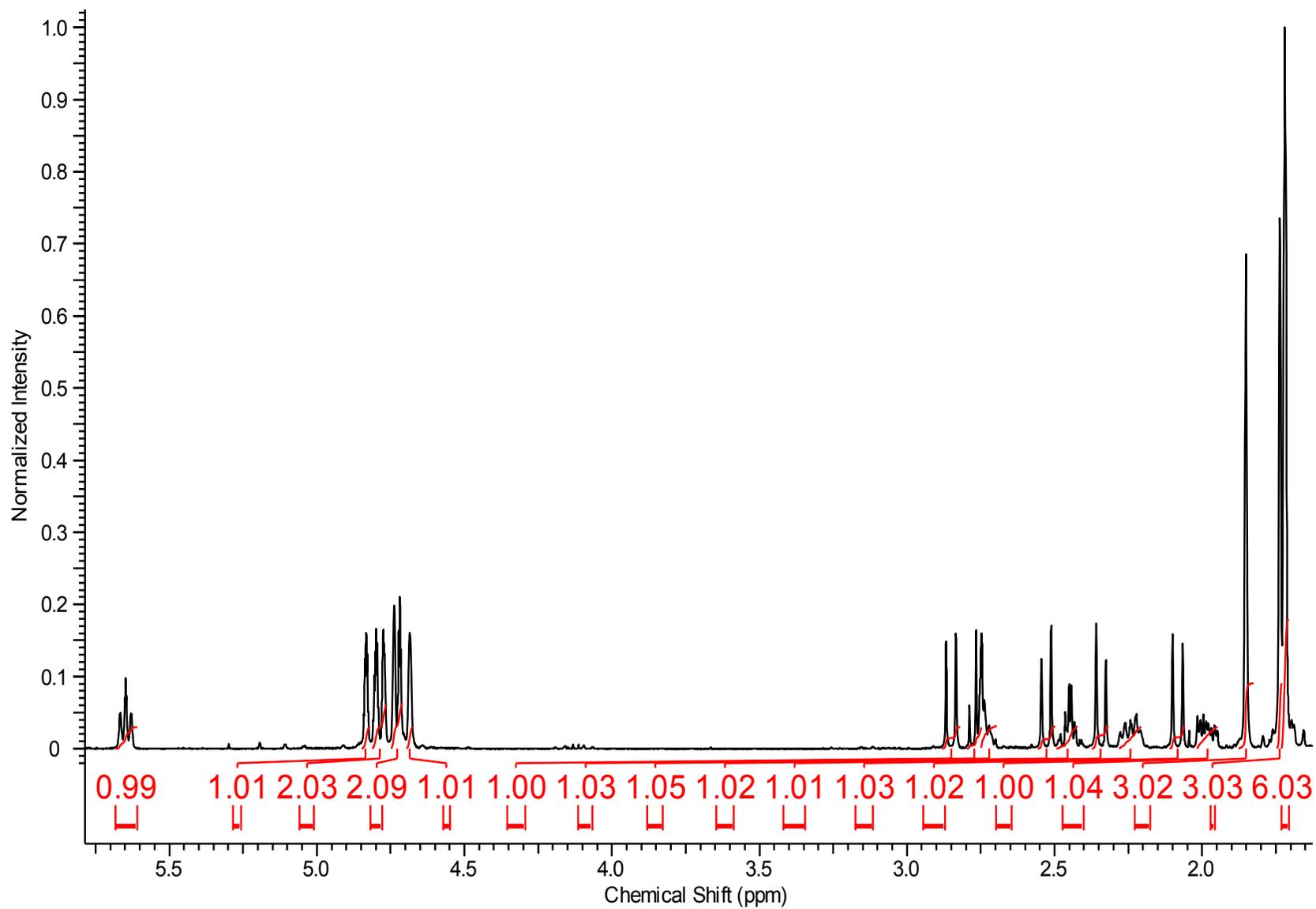


Espectro de Infravermelho 7

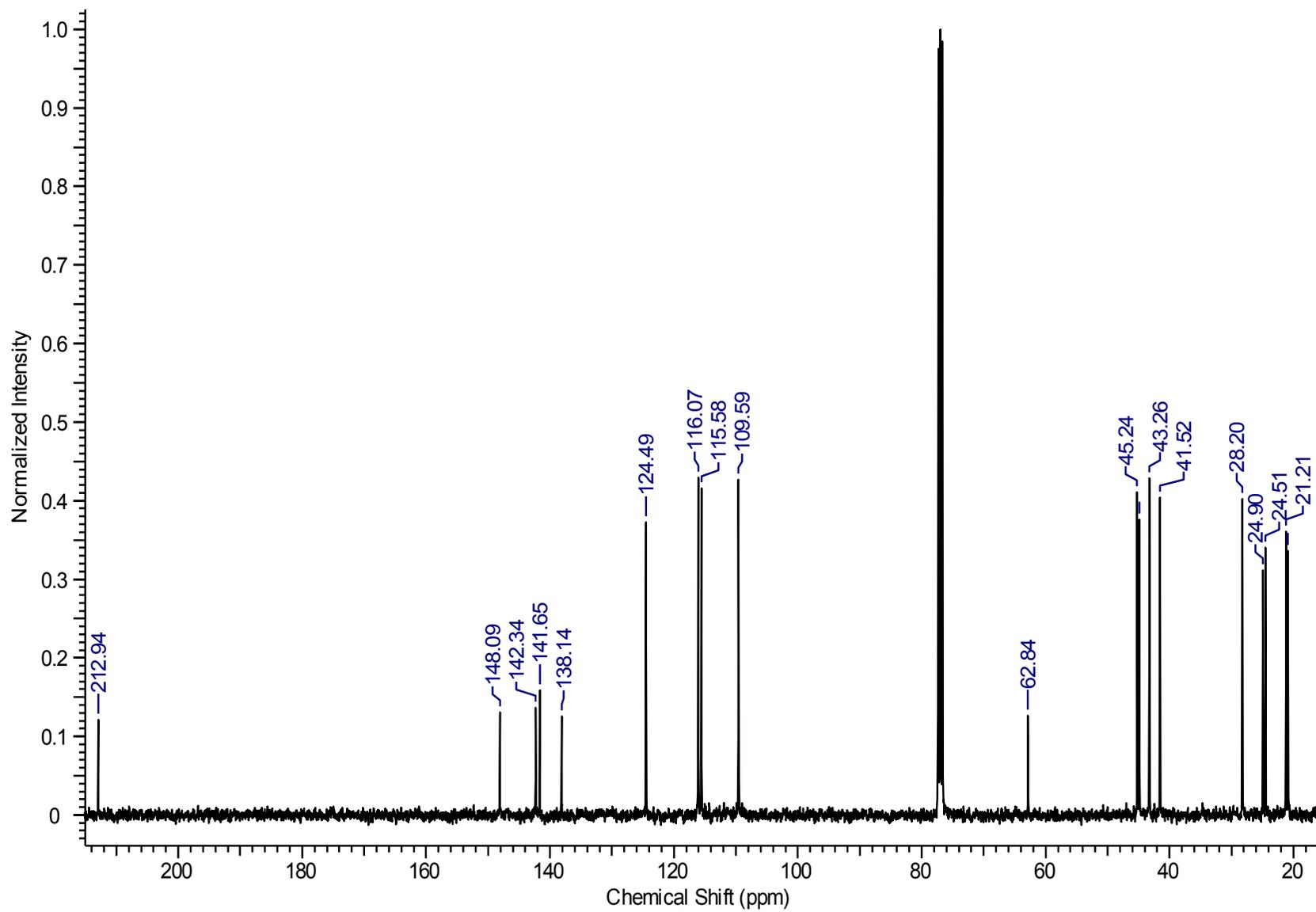
C	δ C(ppm)	δ H(ppm)	Integral	Multiplicidade	Constantes de Acoplamento	gHMBC	gCOSY	gHSQC
1	212,9	-	-	-	-	H12, H15, H7	-	-
2	62,8	-	-	-	-	H4, H15, H12, H8	-	-
3	138,1	-	-	-	-	H15, H12, H5, H8	-	-
4	124,4	5,61-5,68	1	m	-	H8, H5, H6	H8, H5	H4
5	28,2	(H5a) 1,95-2,02 (H5b) 2,21-2,28	1 1	m m	-	H4, H7	H7 H7	H5
6	44,8	2,70-2,75	1	m	-	H4, H7, H5, H10, H11	H5, H7	H6
7	43,2	(H7a) 2,42-2,49 (H7b) 2,75-2,80	1 1	m m	-	H5	H5, H7b H5, H7a	H7
8	21,2	1,85	3	s	-	H4	-	H8
9	148,0	-	-	-	-	H11, H6, H10, H7, H5	-	-
10	109,5	4,71-4,75	2	m	-	H11, H6	H11	H10
11	20,9	1,71-1,73	3	m	-	H10	H10	H11
*12	41,5	(H12a) 2,08 (H12b) 2,85	1 1	d d	$J_1=J_2=13,3$	H14, H15, H18	H12b H12a	H12
+13	142,3	-	-	-	-	H12, H18, H14	-	-
**14	115,5	4,76-4,81	2	m	-	H12, H18	H18	H14
*15	45,2	(H15a) 2,34 (H15b) 2,53	1 1	d d	$J_1=J_2=13,3$	H17, H19, H12	H15b H15a	H15
+16	141,6	-	-	-	-	H17, H15, H19	-	-
**17	116,0	(H17a) 4,67-4,70 (H17b) 4,82-4,85	1 1	m m	-	H15, H19	H19	H7
**18	24,8	1,71-1,73	3	m	-	H12, H14	H14	H18
**19	24,4	1,73	3	sl	-	H17, H15	H17	H19



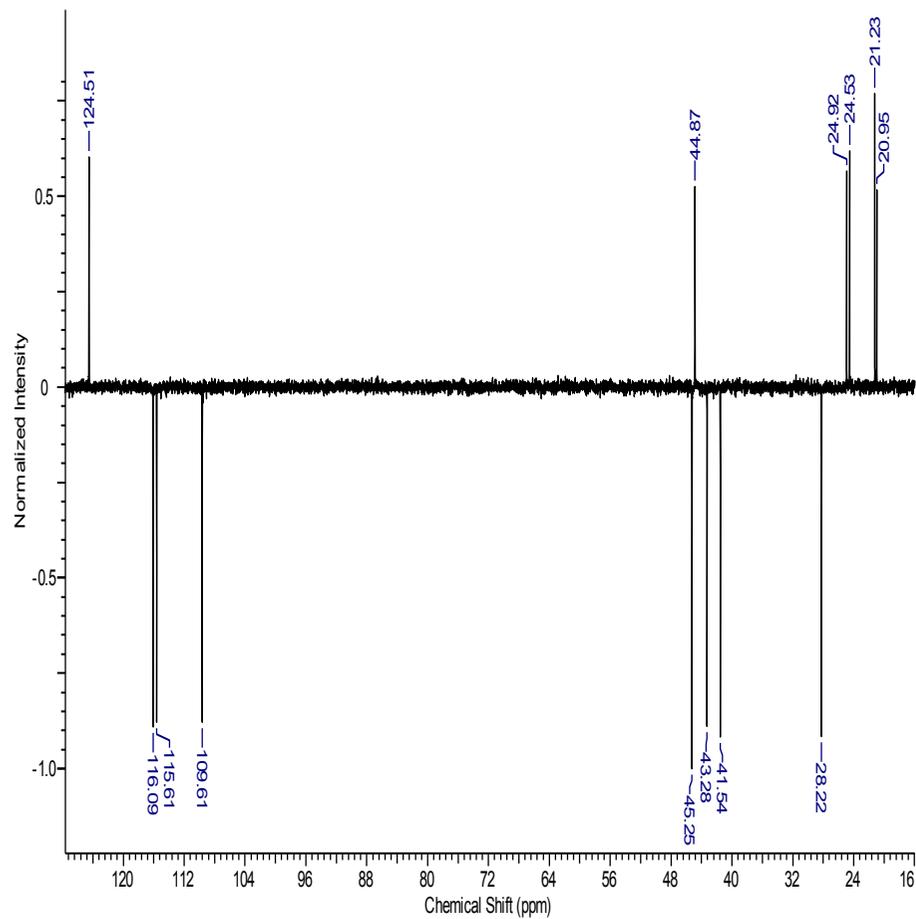
\*, \*\*, +, \*\* = carbonos com possibilidades de estarem trocados



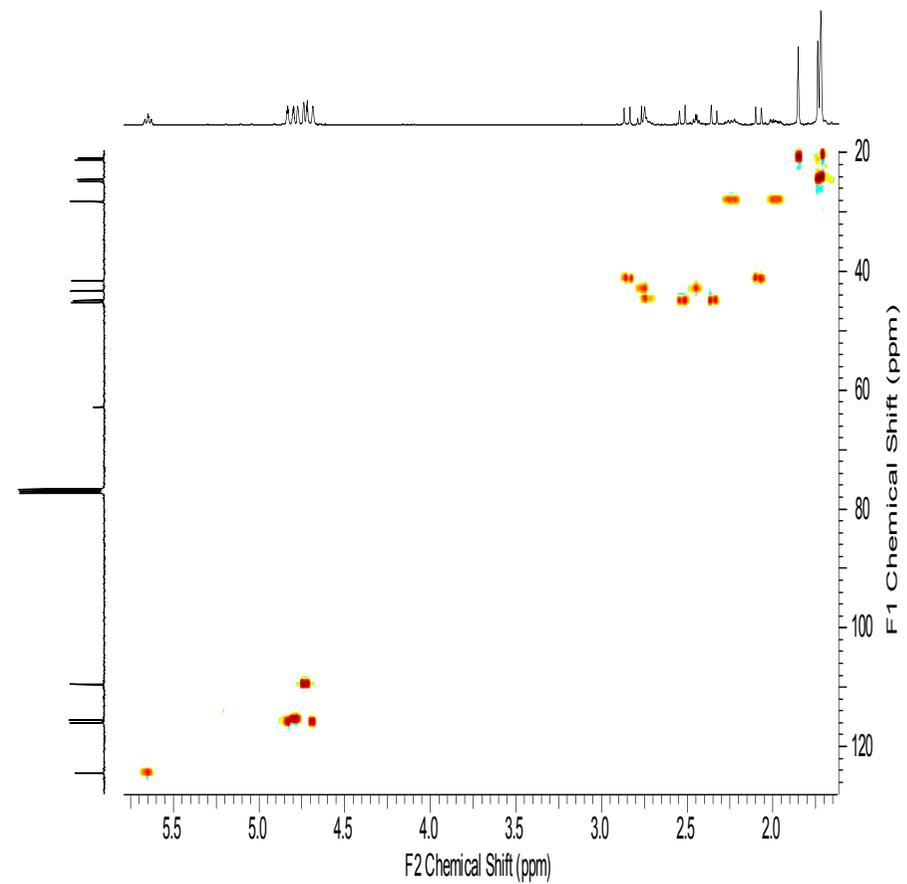
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **9**



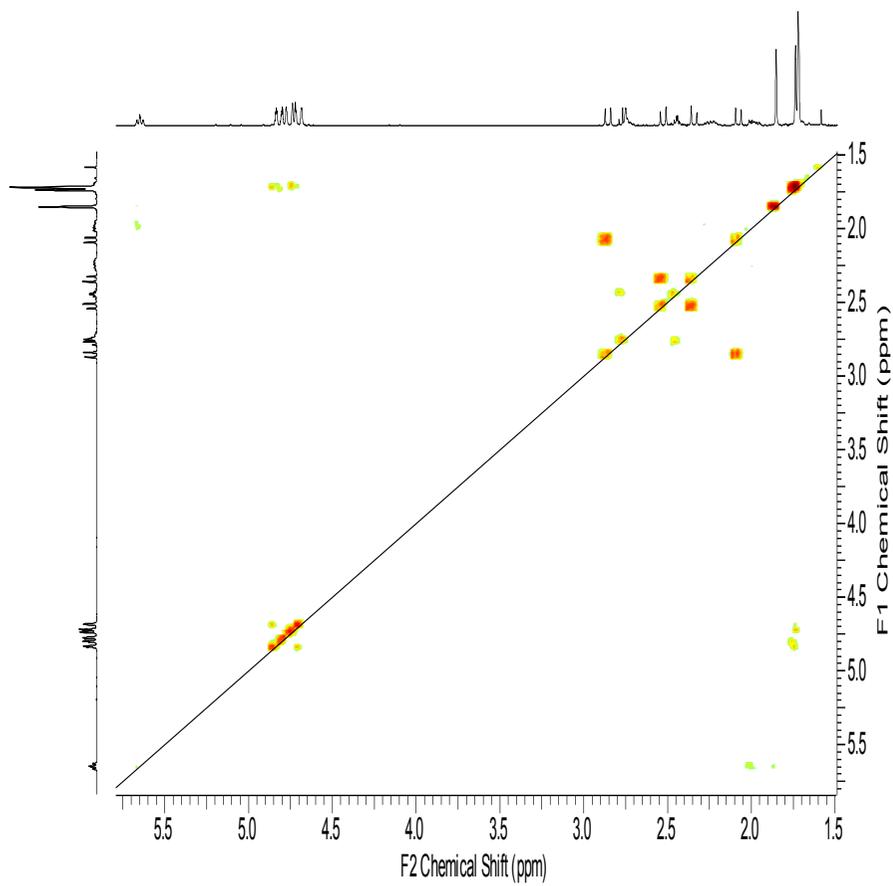
Espectro de RMN de <sup>13</sup>C de 9



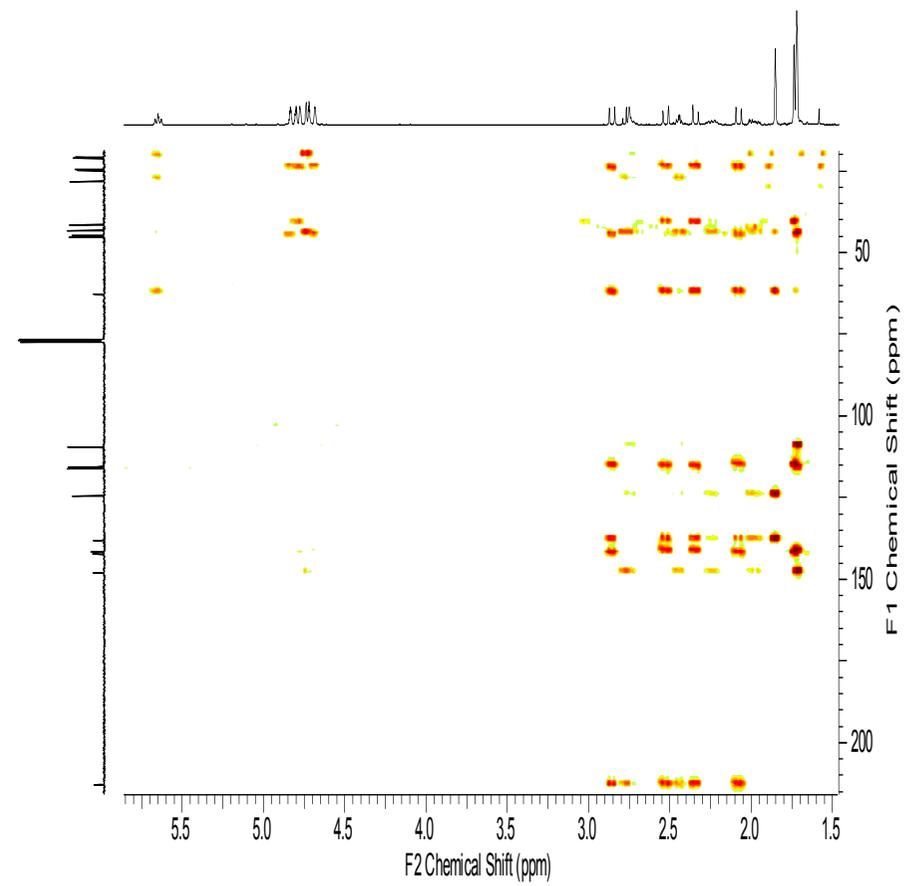
Espectro de RMN de DEPT de **9**



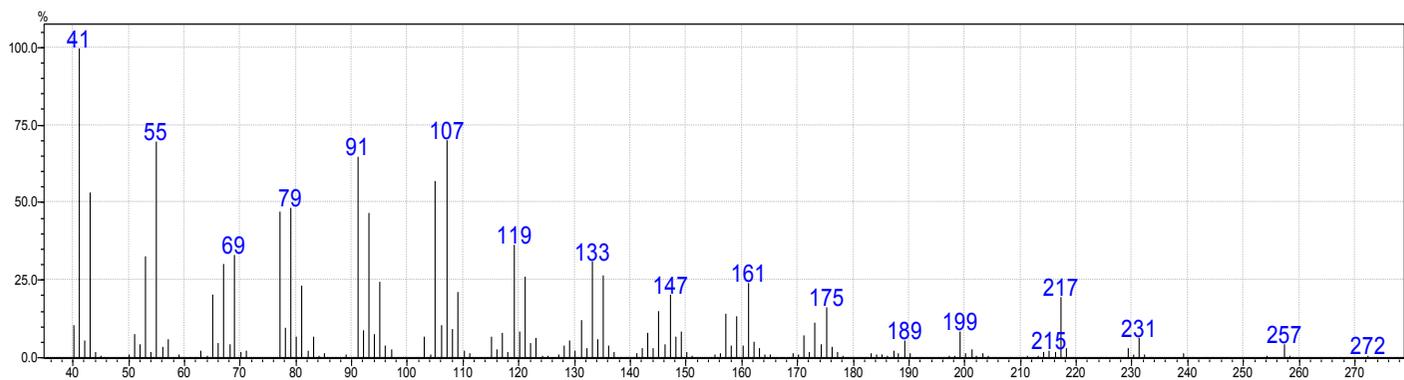
Espectro de RMN de HSQC de **9**



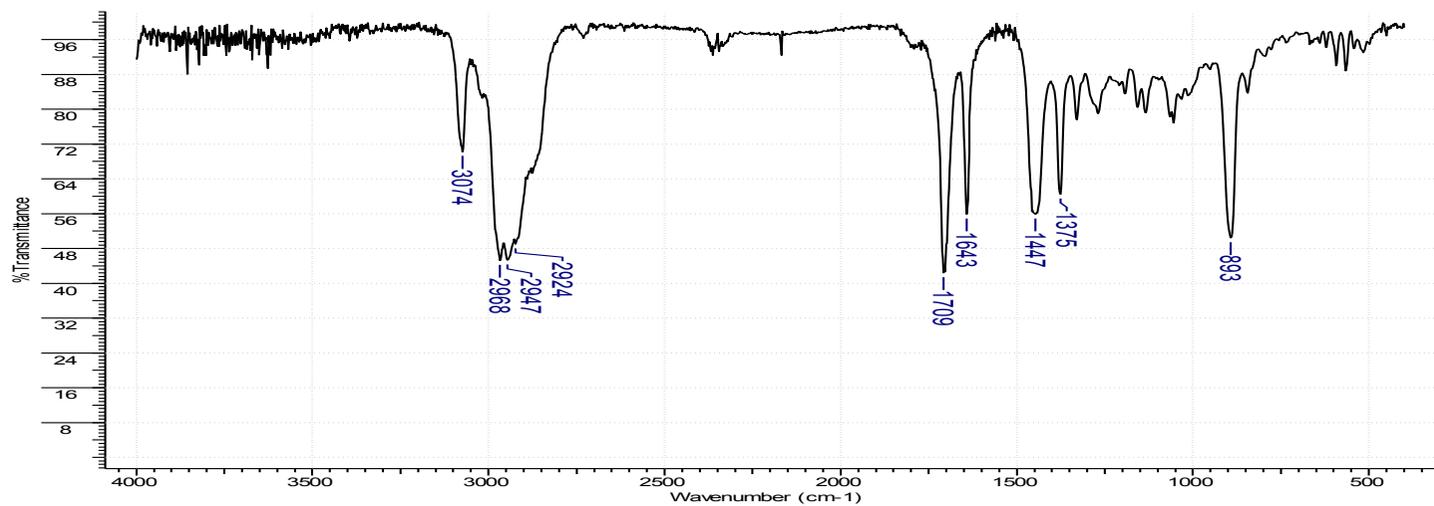
Espectro de RMN de COSY de **9**



Espectro de RMN de HMBC de **9**

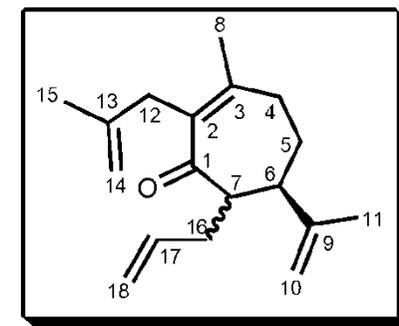


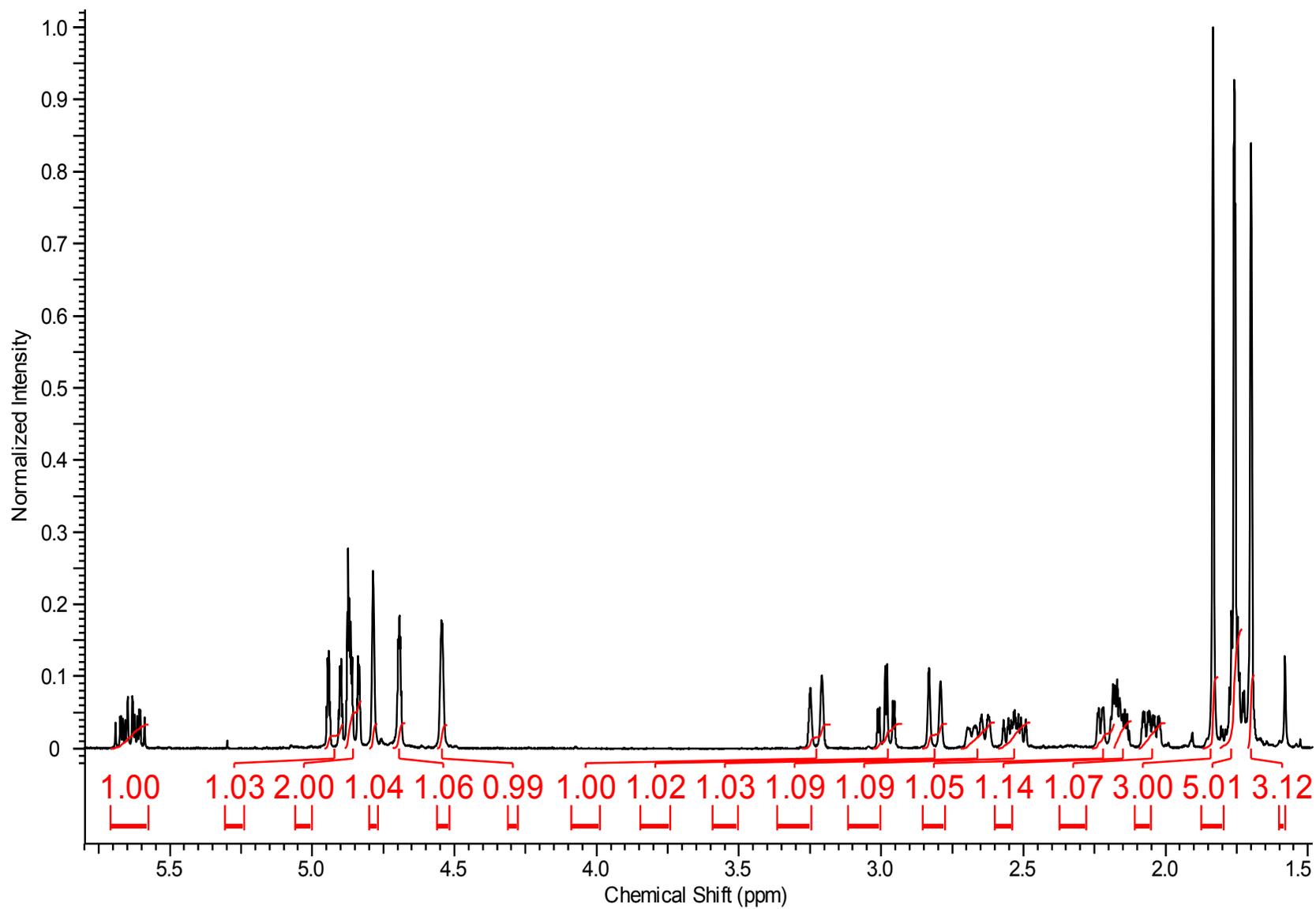
Fragmentação de CG-EM de **9**



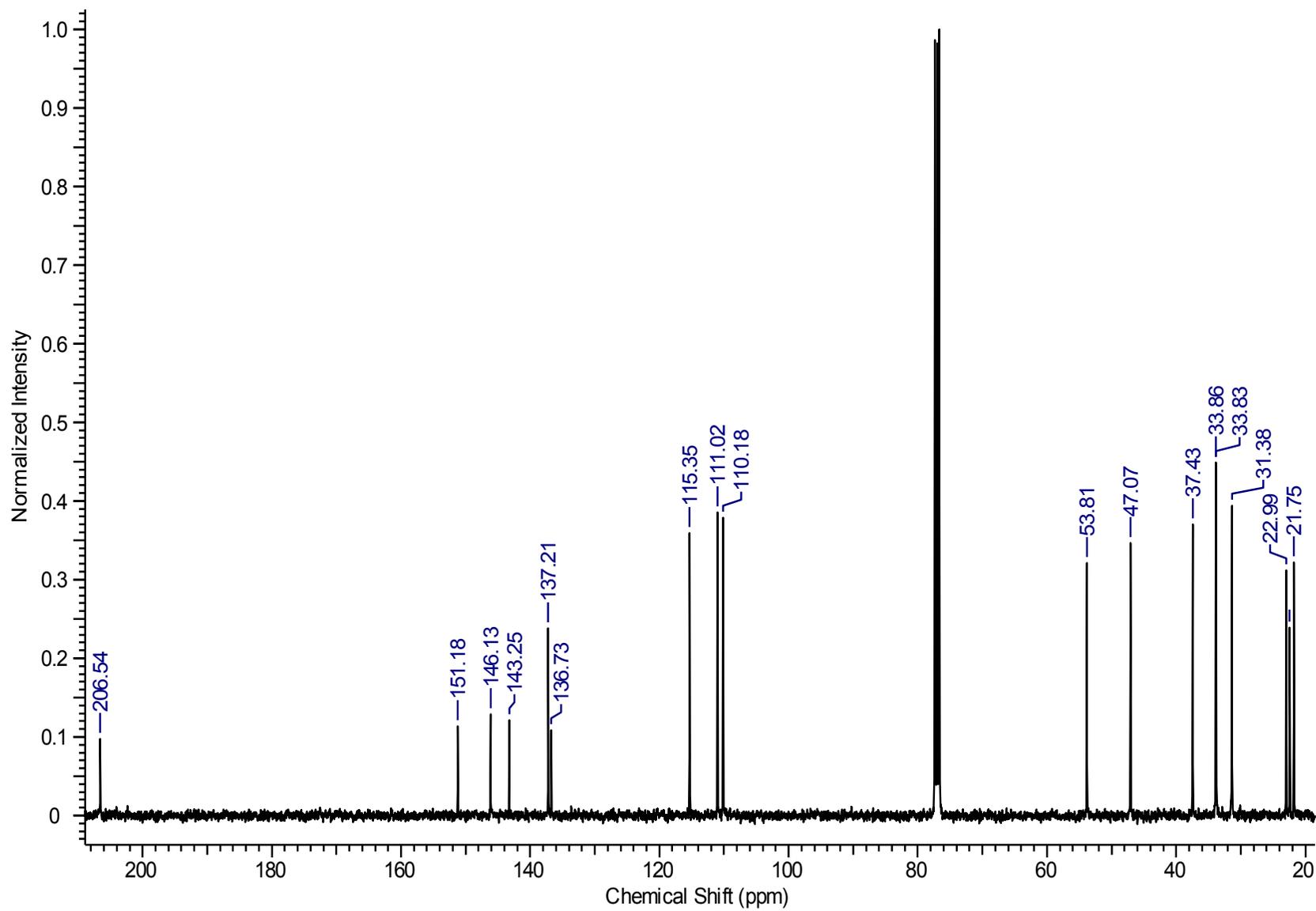
Espectro de Infravermelho de **9**

C	$\delta$ C(ppm)	$\delta$ H(ppm)	Integral	Multiplicidade	Constantes de Acoplamento	gHMBC	gCOSY	gHSQC
1	206,5	-	-	-	-	H12, H6, H8	-	-
2	136,7	-	-	-	-	H12, H4, H8	-	-
3	151,1	-	-	-	-	H12, H8, H5	-	-
4	33,8	(H4a) 2,18-2,26 (H4b) 2,60-2,72	1	m	-	H8, H5	H5, H4b H5, H4a	H4
5	31,3	1,73-1,81	2	m	-	H6, H4	H4	H5
6	47,0	2,12-2,18	1	m	-	H10, H7, H5	H7	H6
7	53,8	2,98	1	dt	$J_1=10,5, J_2=2,7$	H5, H6, H16	H16, H6	H7
8	22,4	1,85	3	s	-	H4	-	-
9	146,1	-	-	-	-	H10, H11	-	-
10	111,0	4,83-4,89	2	m	-	H11, H6	H11	H10
11	21,7	1,77	3	s	-	H10, H6	H10	H11
12	37,4	(H12a) 2,81 (H12b) 3,20	1	dd	$J_f=16,3$	H14, H15	H12b, H15 H12a, H15	H12
13	143,2	-	-	-	-	H12, H15	H14	-
14	110,1	(H14a) 4,53-4,56 (H14b) 4,67-4,72	1	m	-	H12, H15	H16b H16a	H14
15	22,2	1,70	3	s	-	H14, H12	H16	H15
16	33,8	(H16a) 2,00-2,10 (H16b) 2,48-2,59	1	m	-	H18, H17, H6	H7, H16	H16
17	137,2	5,57-5,71	1	m	-	H16	H16, H18	H17
18	115,3	(H18a) 4,77-4,80 (H18b) 4,89-4,96	1	m	-	H16	H17	H18

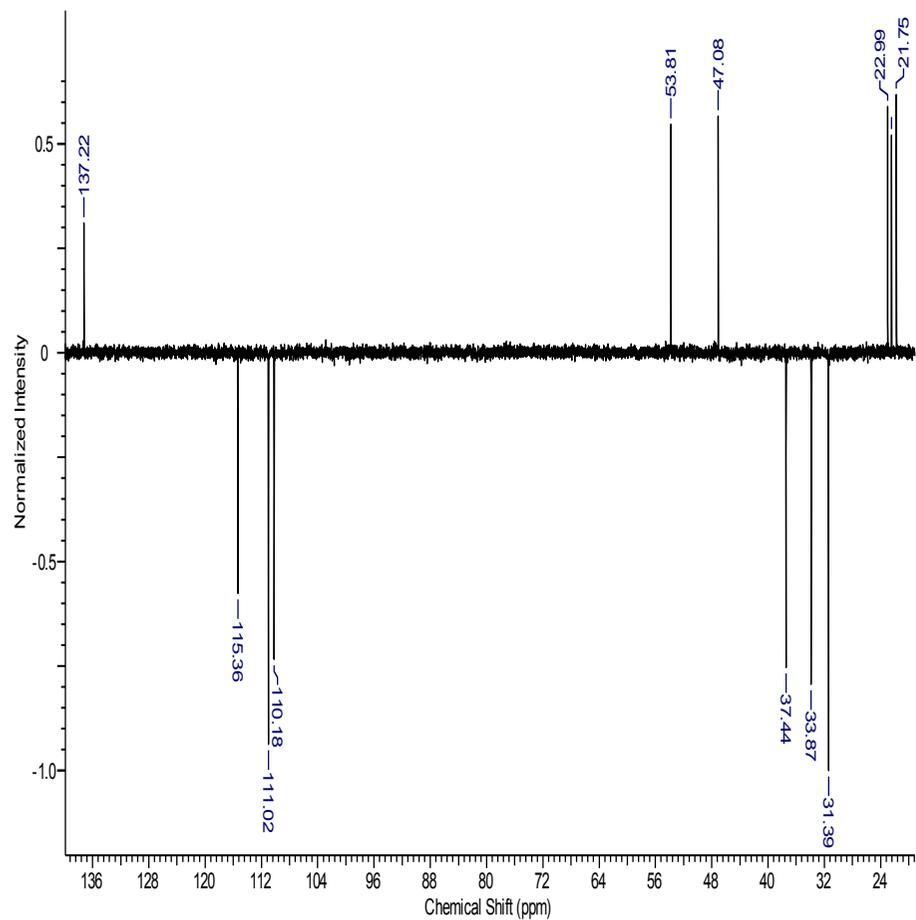




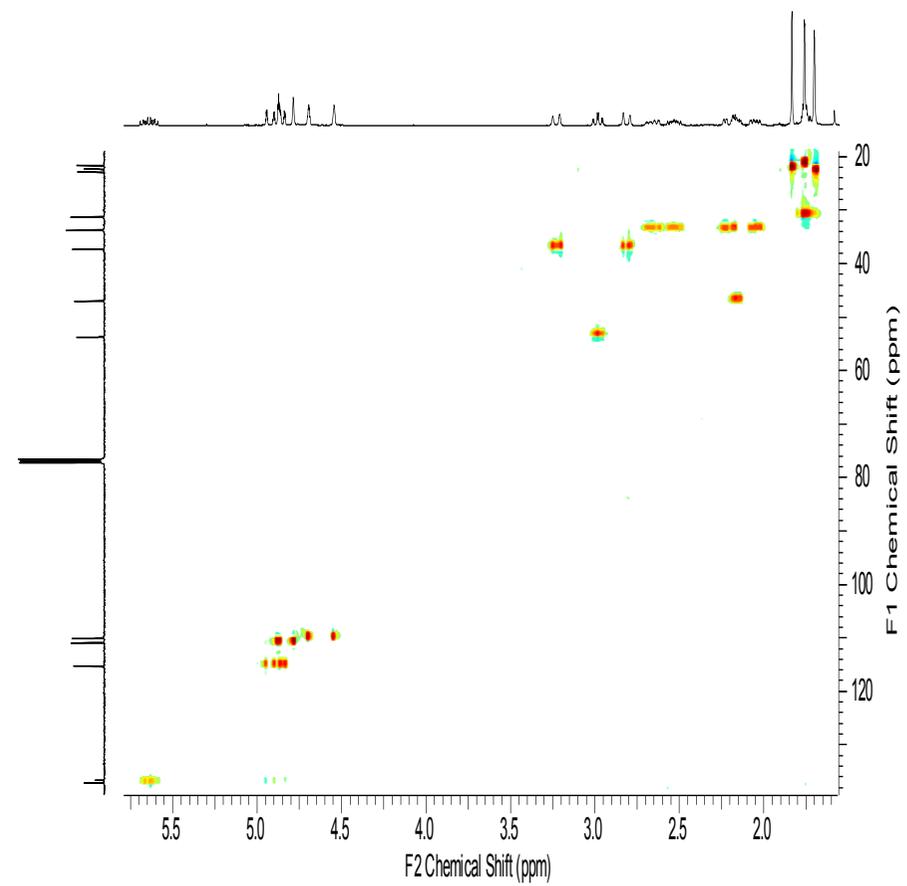
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H de **10**



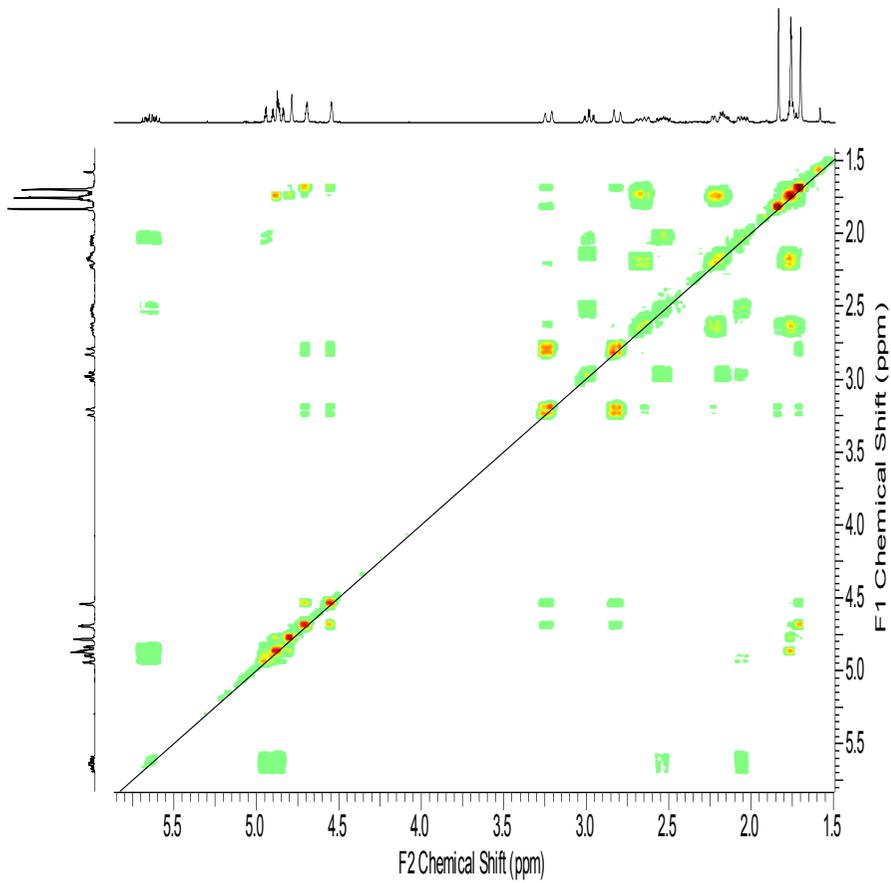
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de 10



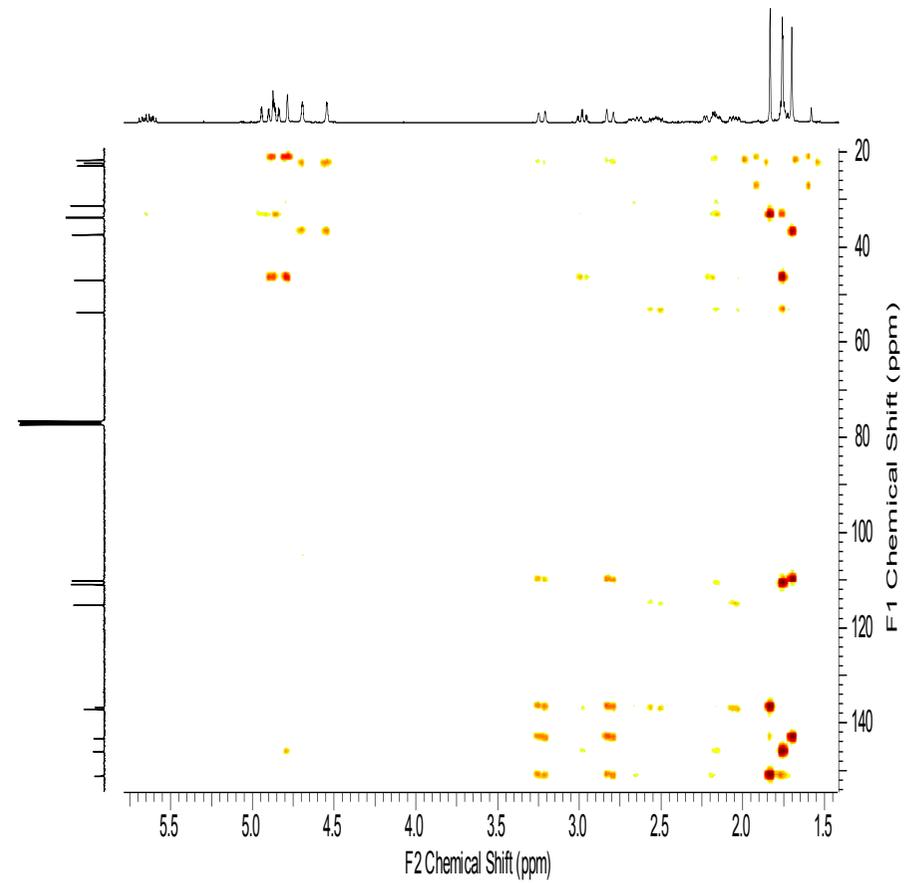
**Espectro de RMN de DEPT de 10**



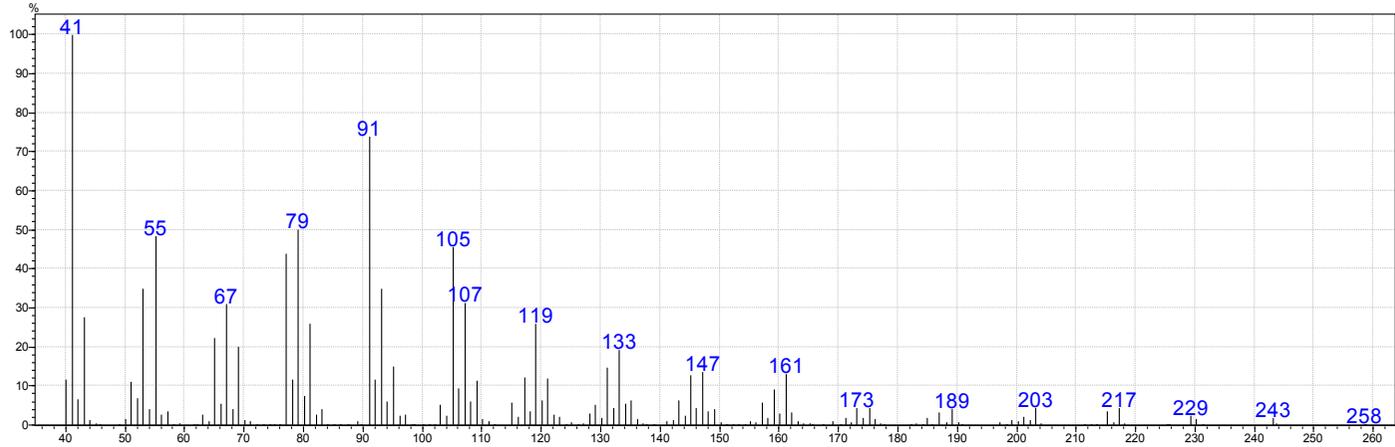
**Espectro de RMN de HSQC de 10**



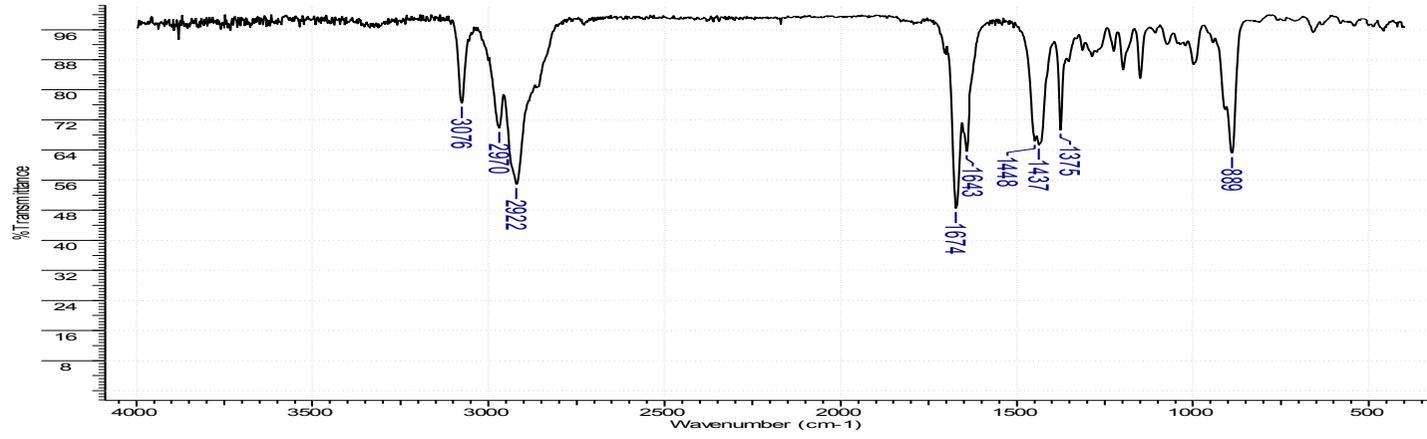
**Espectro de RMN de COSY de 10**



**Espectro de RMN de HMBC de 10**

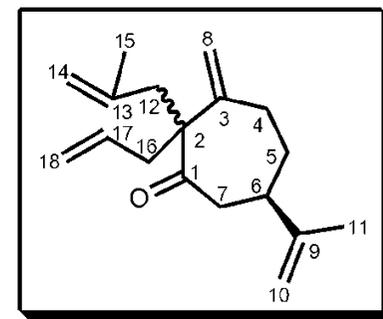


Fragmentação de CG-EM de 10

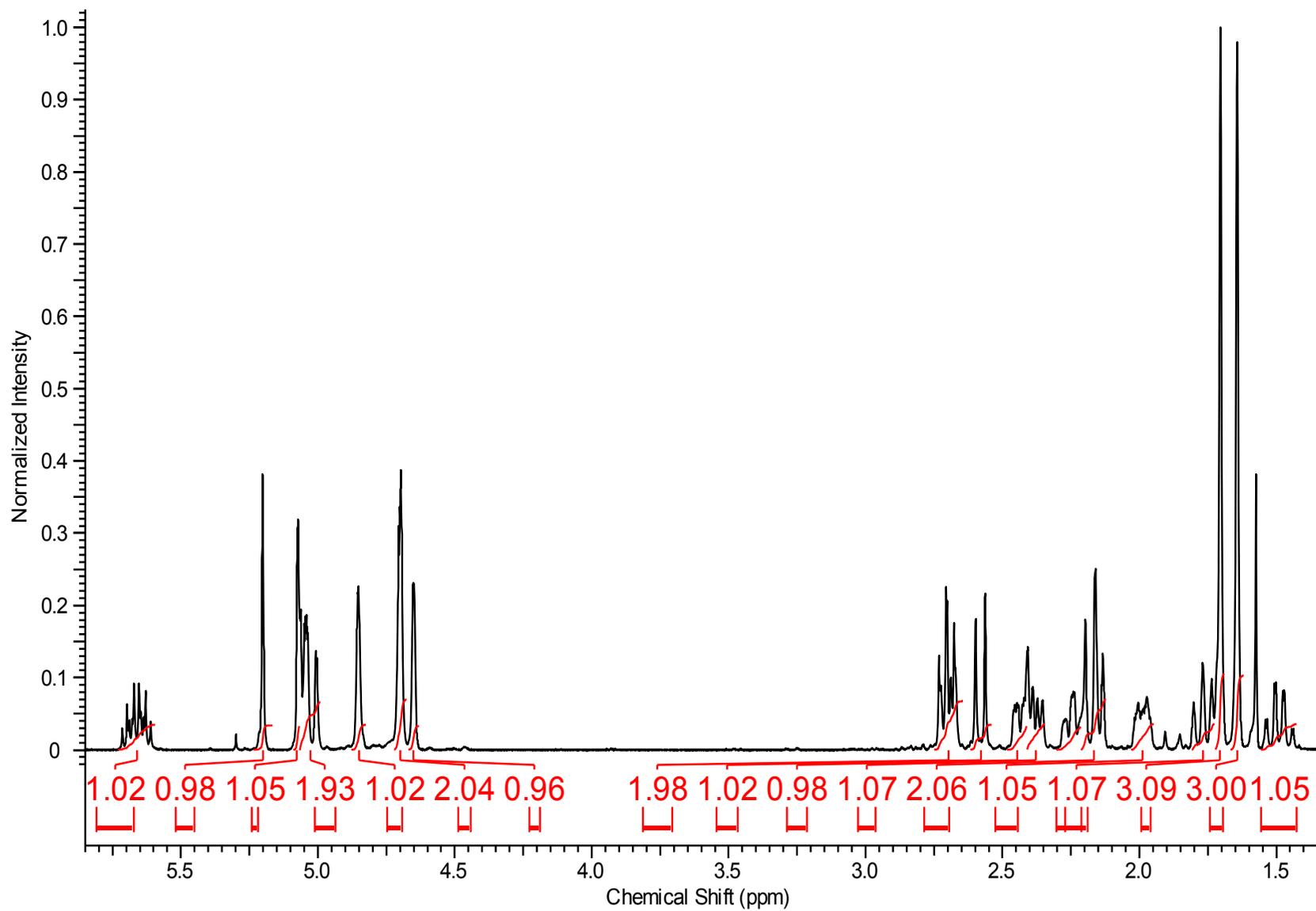


Espectro de Infravermelho de 10

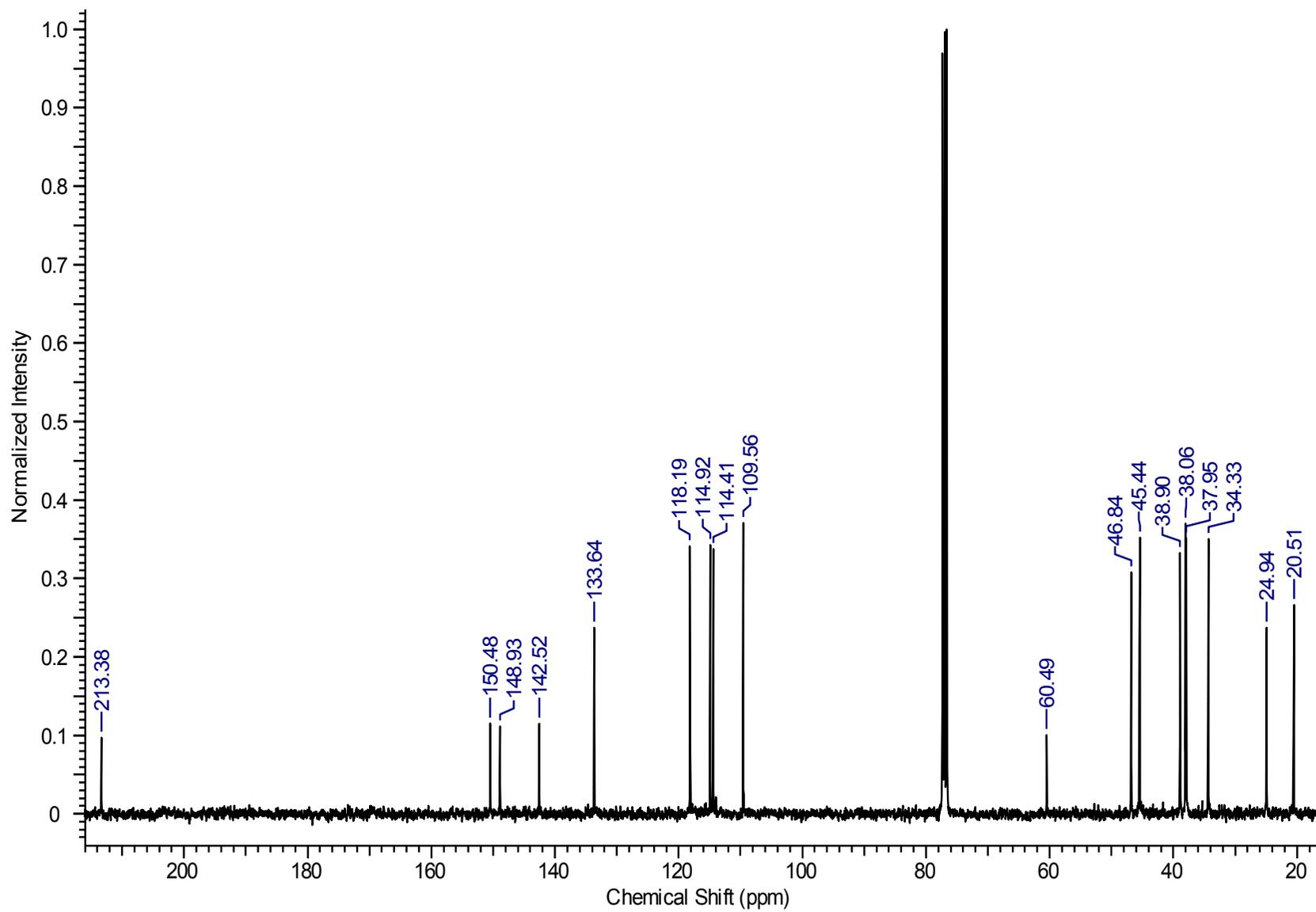
C	$\delta$ C(ppm)	$\delta$ H(ppm)	Integral	Multiplicidade	Constantes de Acoplamento	gHMBC	gCOSY	gHSQC
1	213,3	-	-	-	-	H12, H16	-	-
2	60,4	-	-	-	-	H8, H12, H16, H4, H7	-	-
3	150,4	-	-	-	-	H8, H12, H16, H4, H5	-	H4
4	34,3	(H4a) 1,73-1,81 (H4b) 2,41-2,48	1 1	m m	- -	H8, H5	H4b, H5 H4a, H5	H5
5	38,0	(H5a) 1,43-1,55 (H5b) 1,95-2,03	1 1	m m	- -	H6, H7, H4	H5b, H4 H5a, H4	H6
6	46,8	2,21-2,30	1	m	-	H10, H11, H5, H7, H4	-	H7
7	45,4	(H7a) 2,12-2,21 (H7b) 2,54-2,62	1 1	m m	- -	H16	H7b H7a	H8
*8	114,4	(H8a) 5,07-5,09 (H8b) 5,17-5,23	1 1	m m	- -	H4	H8b, H4 H8a, H4	-
9	148,9	-	-	-	-	H10, H11, H6, H7	-	H10
10	109,5	4,68-4,72	2	m	-	H11, H6	H11	H11
11	20,5	1,70	3	s	-	H10	H10	H12
*12	38,9	(H12) 2,12-2,21 (H12b) 2,56	1 1	m d	$J_f=13,9$ Hz	H14, H15, H16	H12b H12a	-
13	142,5	-	-	-	-	H12, H15	-	H14
*14	114,9	(H14a) 4,63-4,67 (H14b) 4,82-4,88	1 1	m m	- -	H15, H12	H14b, H5, H12	
15	24,9	1,65	3	s	-	H14, H12	H14	H15
*16	37,9	(H16a) 2,39-2,41 (H16b) 2,54-2,62	1 1	m m	- -	H17, H18, H12	H16b, H17 H16a, H17	H16
17	133,6	5,59-5,73	1	m	-	H18, H16	H18, H16	H17
18	118,1	4,99-5,07	2	m	-	H16	H17, H16	H18



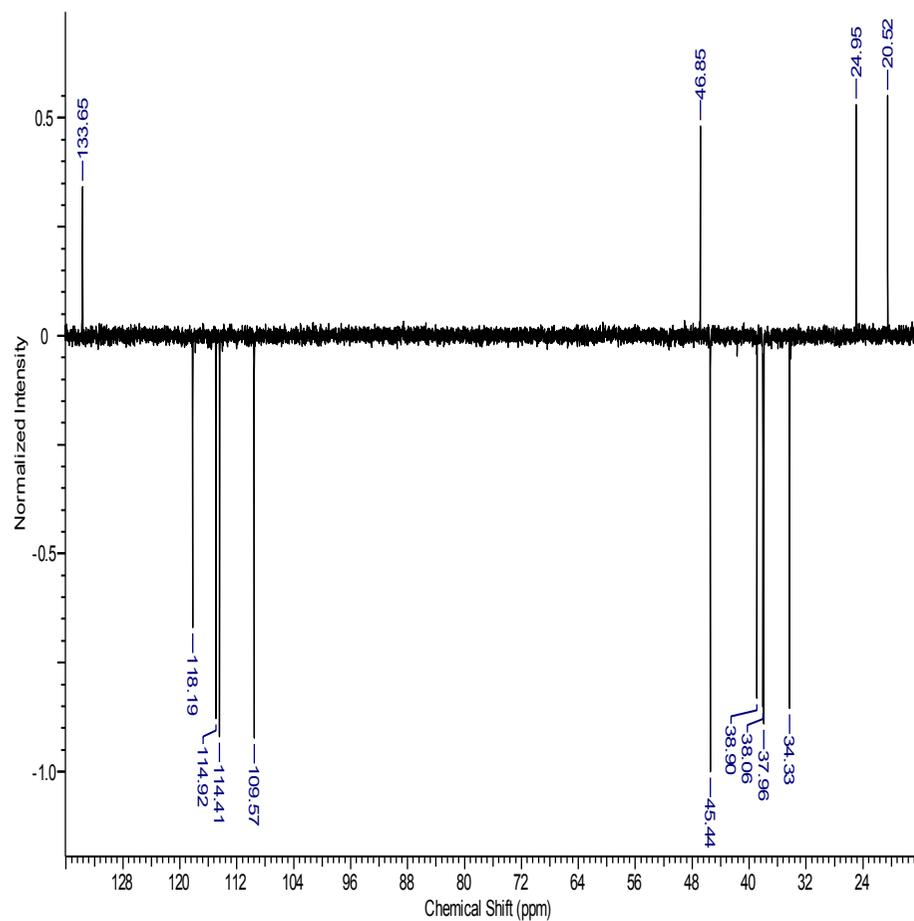
\*, + = carbonos com possibilidades de estarem trocados



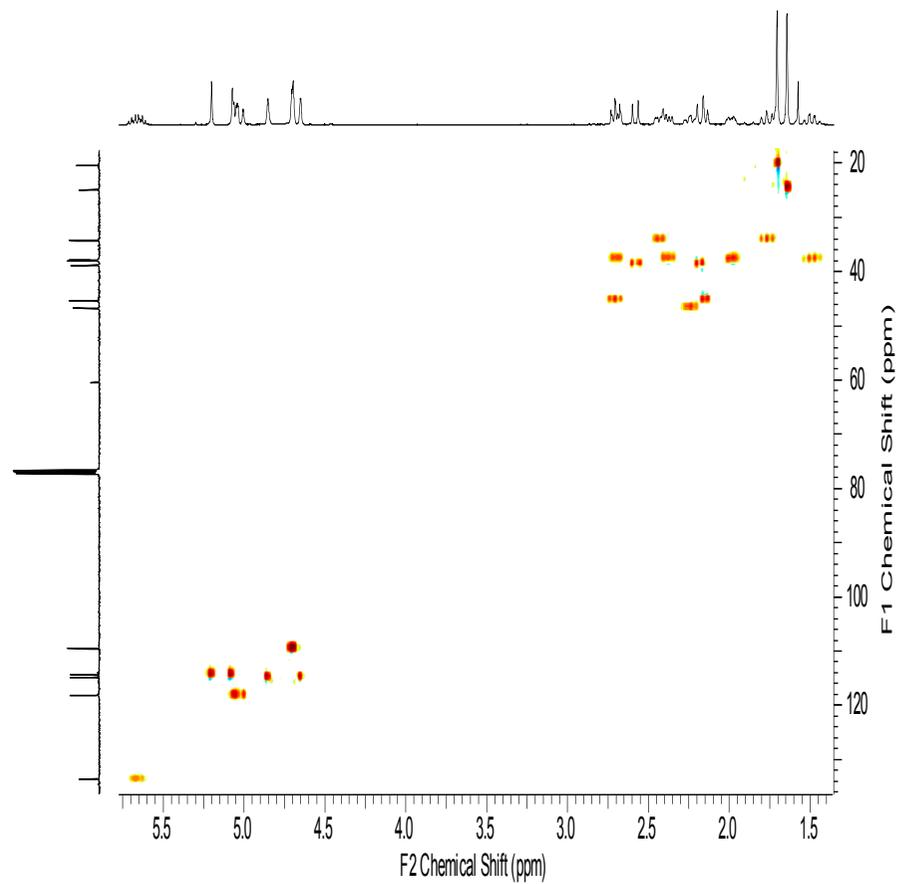
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de 11



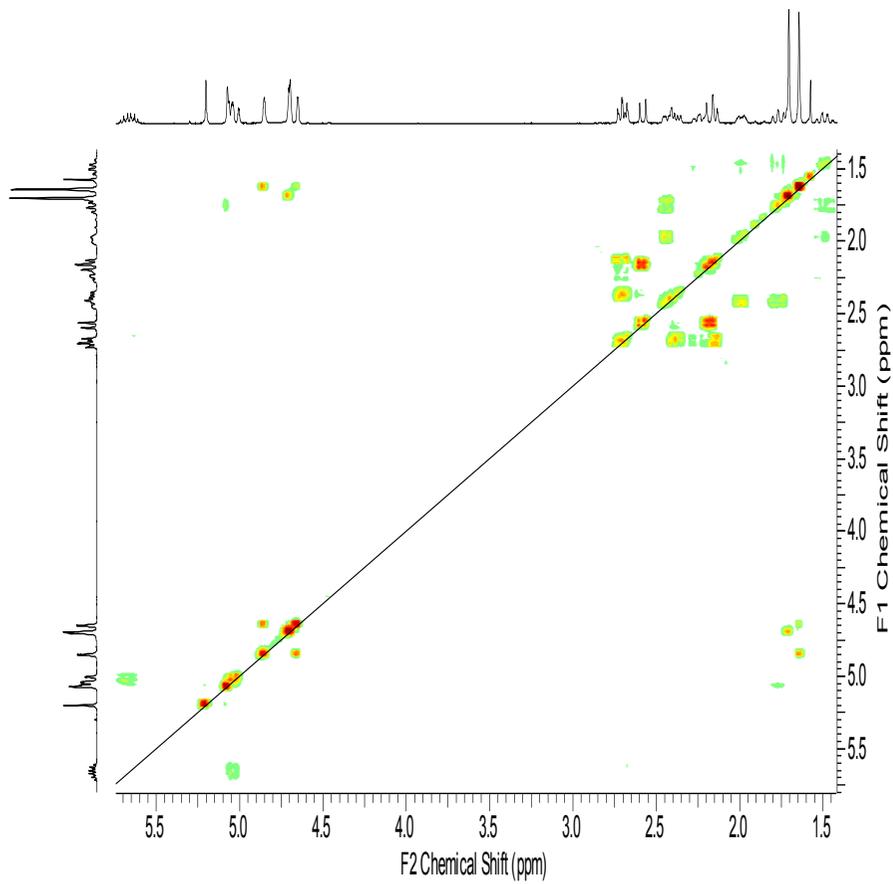
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de 11



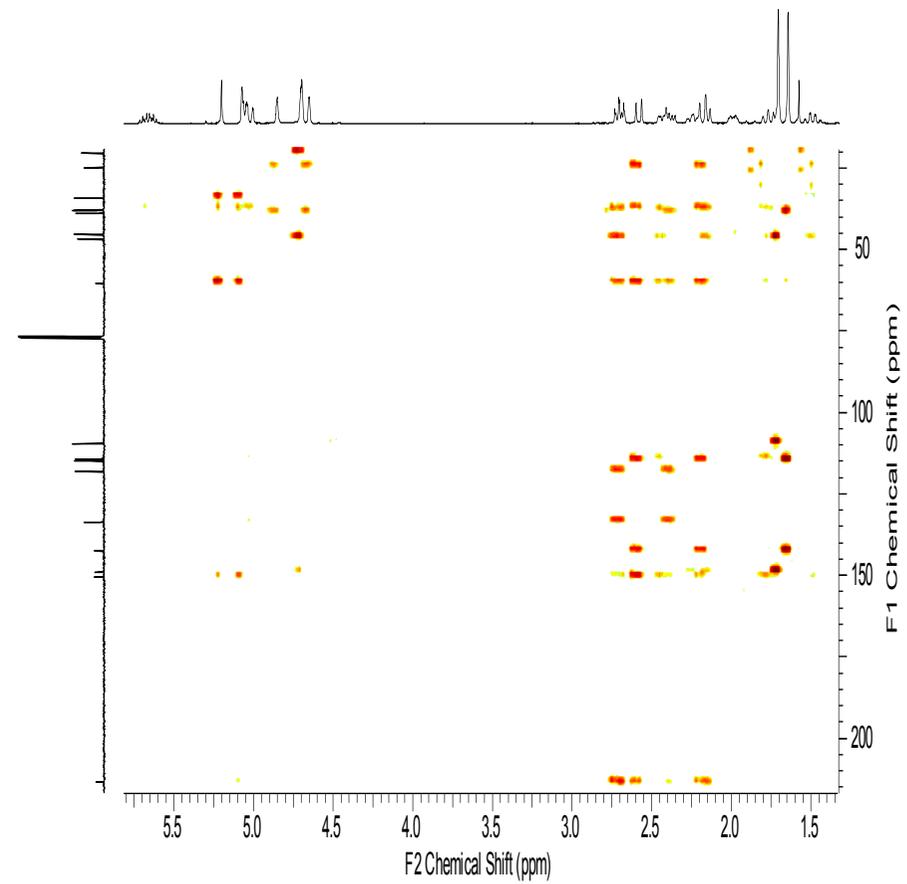
Espectro de RMN de DEPT de 11



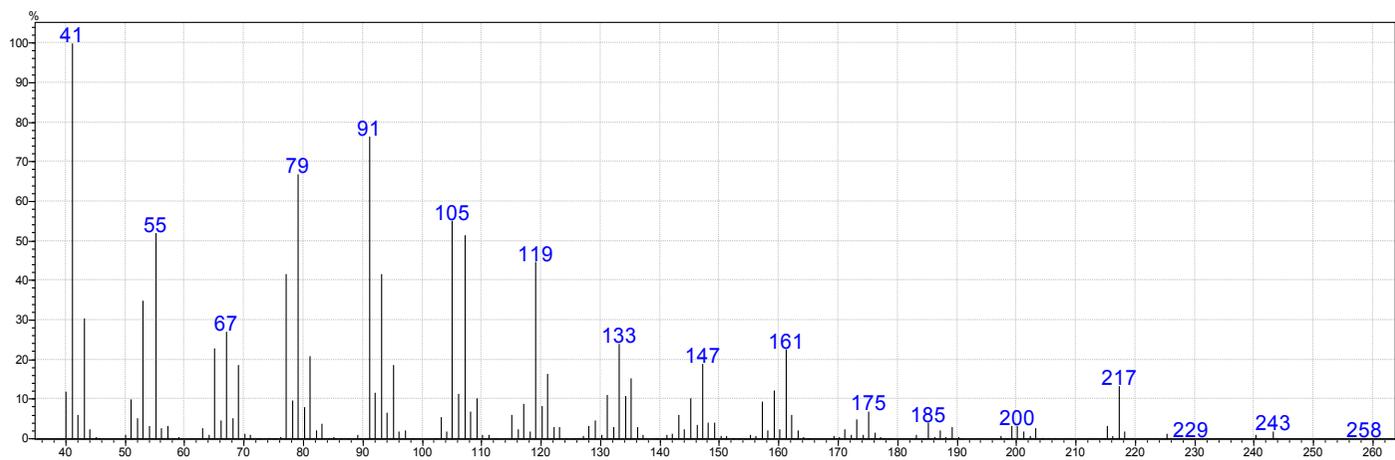
Espectro de RMN de HSQC de 11



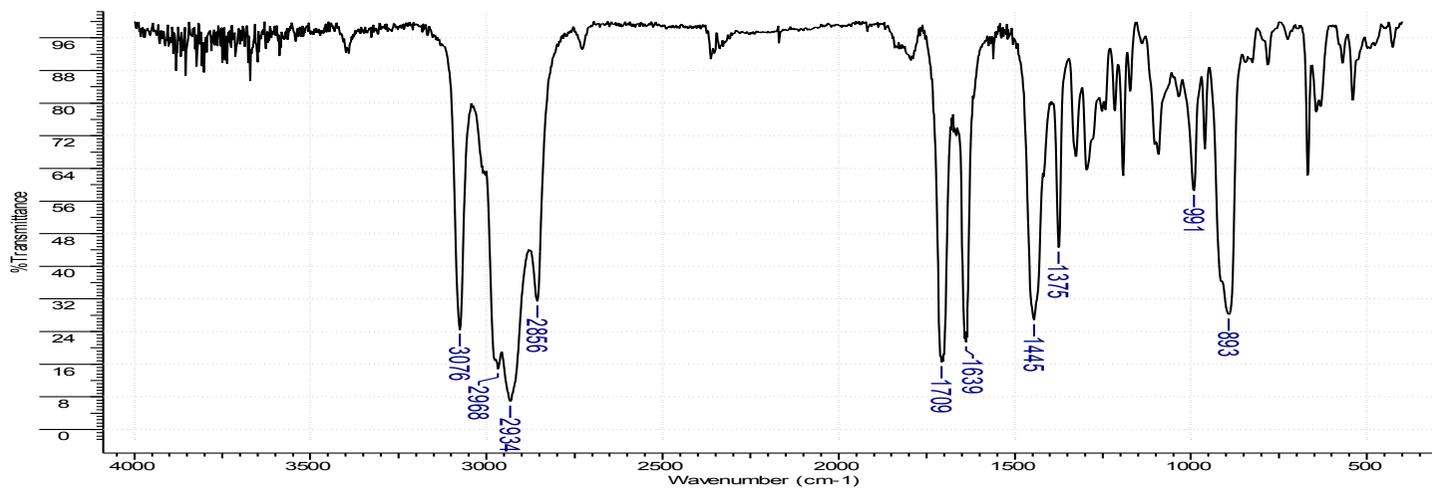
**Espectro de RMN de COSY de 11**



**Espectro de RMN de HMBC de 11**

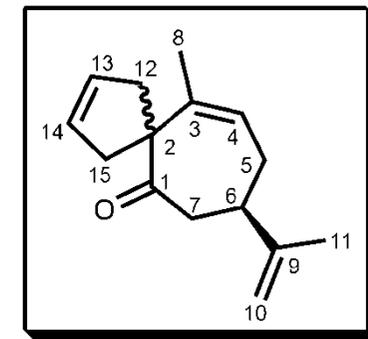


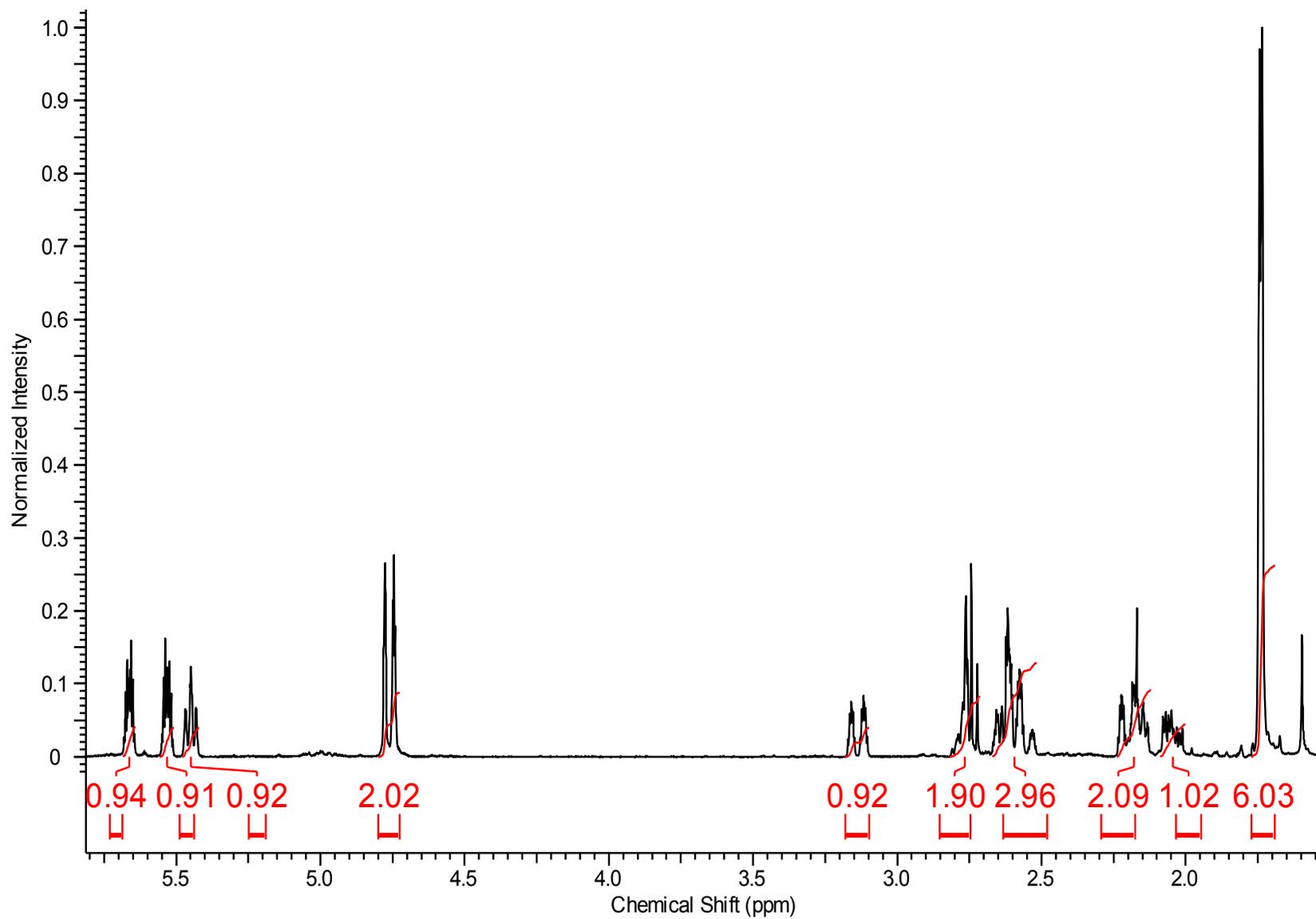
Fragmentação de CG-EM de 11



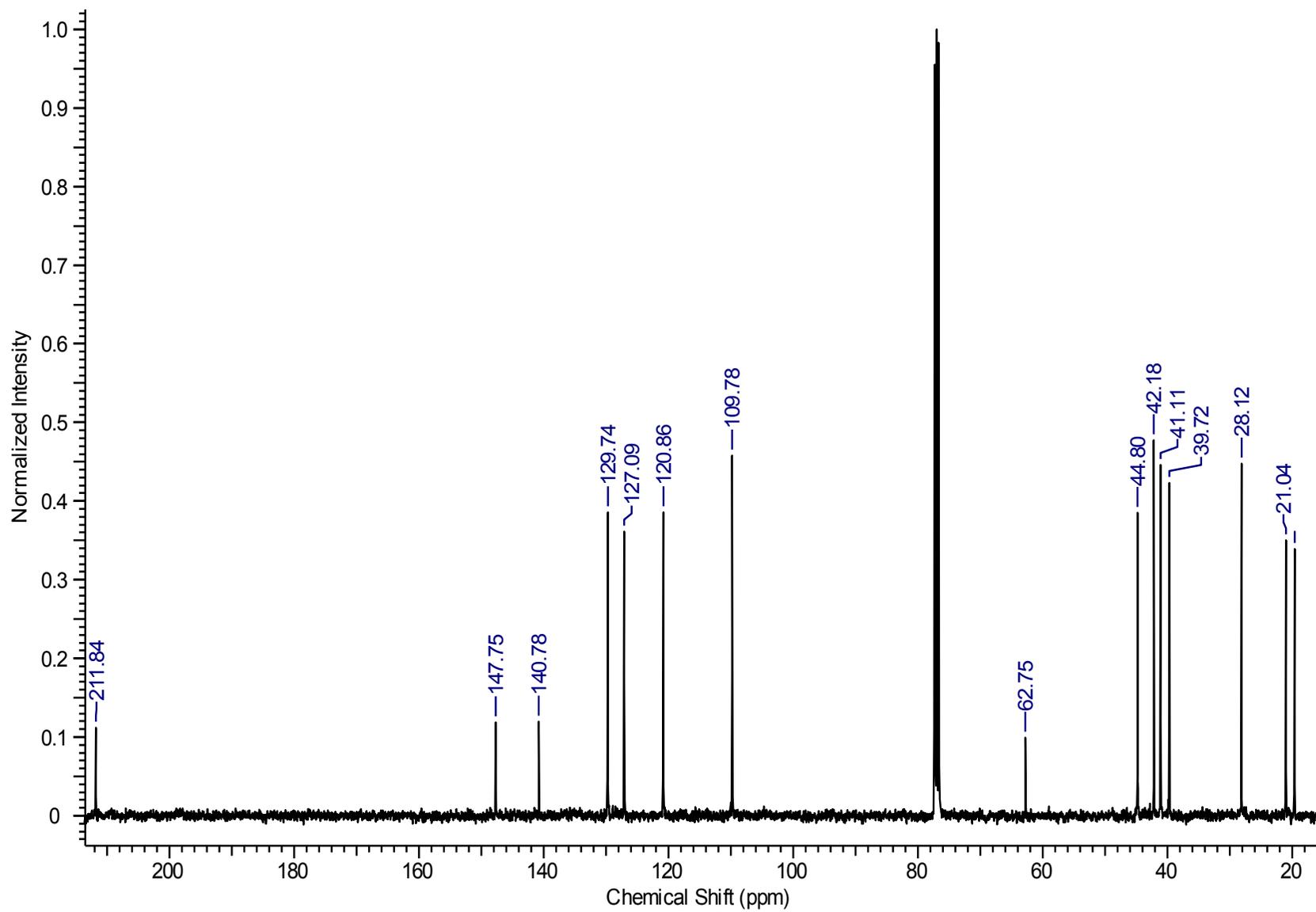
Espectro de Infravermelho de 11

C	$\delta$ C(ppm)	$\delta$ H(ppm)	Integral	Multiplicidade	Constantes de Acoplamento	gHMBC	gCOSY	gHSQC
1	211,8	-	-	-	-	H7, H12a, H15b	-	-
2	62,7	-	-	-	-	H4, H7a, H8	-	-
3	140,7	-	-	-	-	H5, H8, H12b, H15b	-	-
4	120,8	5,42-5,48	1H	m	-	H5, H6, H8	H5, H8	H4
5	28,1	(H5a) 2,00-2,09 (H5b) 2,12-2,16	1H 1H	m m	- -	H4, H6, H7	H4, H5b, H6 H4, H5a, H6	H5
6	44,8	2,76-2,82	1H	m	-	H4, H5, H7, H10b, H11	H5, H7	H6
7	42,1	(H7a) 2,61-2,64 (H7b) 2,72-2,76	1H 1H	m m	- -	H5, H6	H6, H7b H6, H7a	H7
8	19,6	1,74-1,76	3H	m	-	H4	H4, H5b	H8
9	147,7	-	-	-	-	H5, H7, H10b, H11	-	-
10	109,7	(H10a) 4,73-4,76 (H10b) 4,76-4,79	1H 1H	m m	- -	H6, H11	H11 H11, H6	H10
11	21,0	1,72-1,74	3H	m	-	H10, H6	H10a, H12b, H13, H14, H15	H11
12	39,7	(H12a) 3,10-3,18 (H12b) 2,16-2,24	1H 1H	m m	- -	- -	H12, H13, H14, H15	H12
13	129,7	5,64-5,69	1H	m	-	H12, H14, H15	H12, H14, H15	H13
14	127,0	5,51-5,56	1H	m	-	H12, H13, H15	H12, H13, H15	H14
15	41,1	(H15a) 2,51-2,55 (H15b) 2,55-2,61	1H 1H	m m	- -	- -	H12, H13, H14, H15b	H15

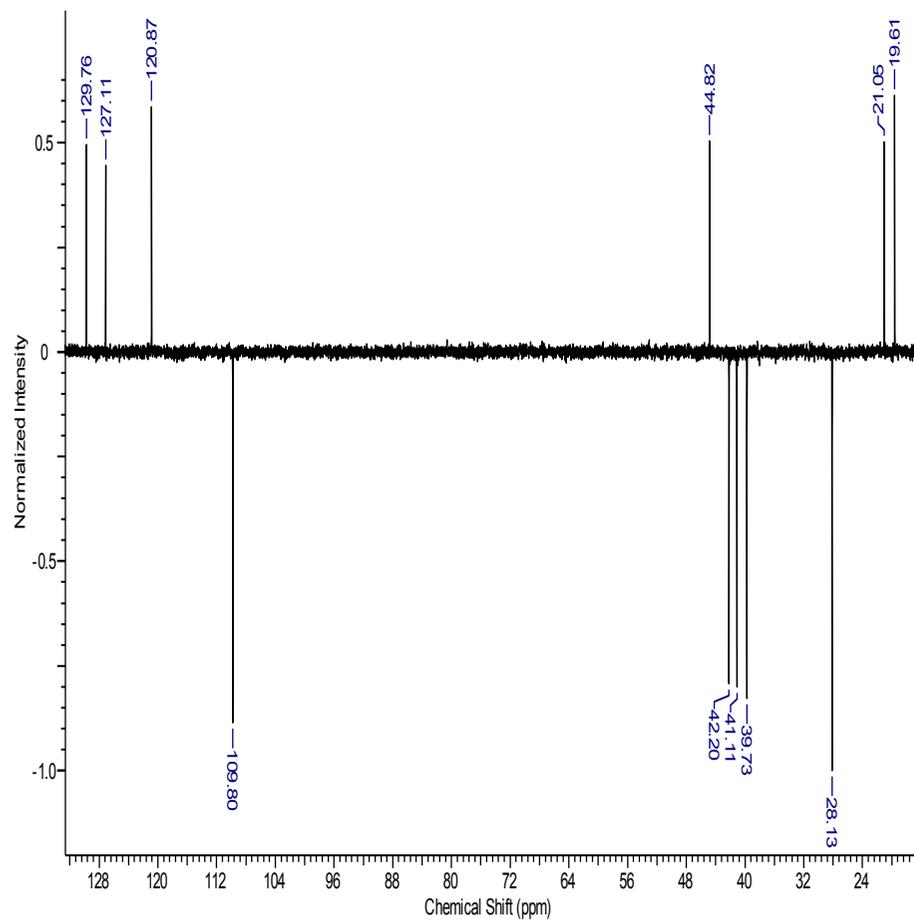




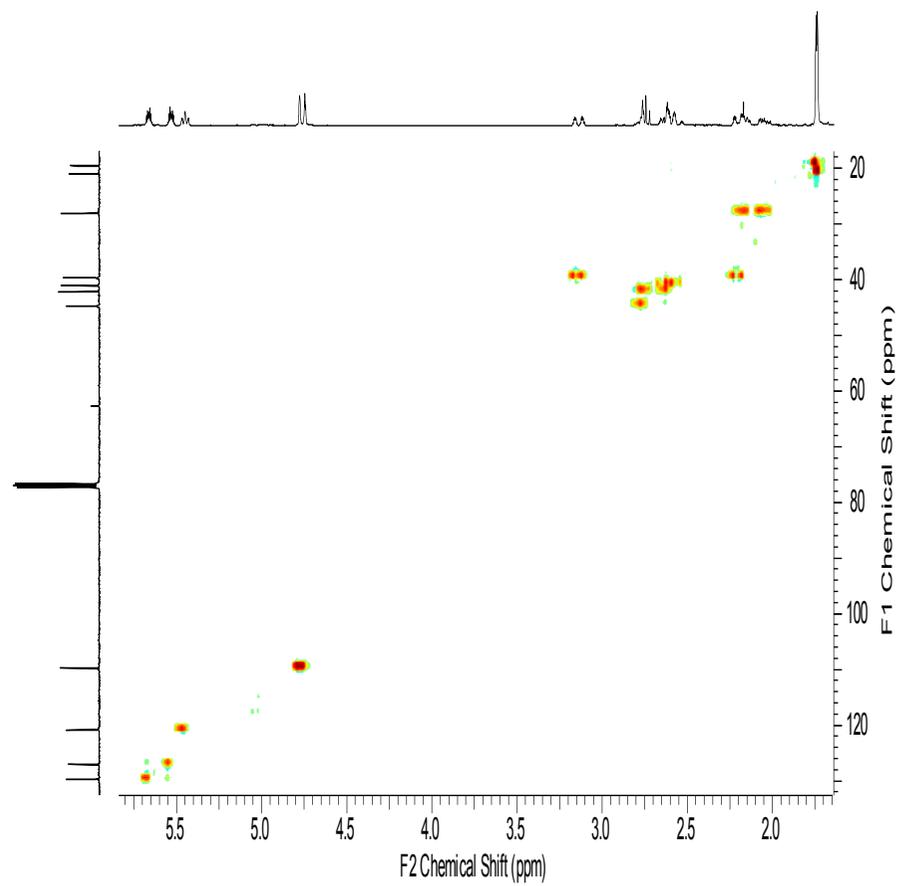
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de 12



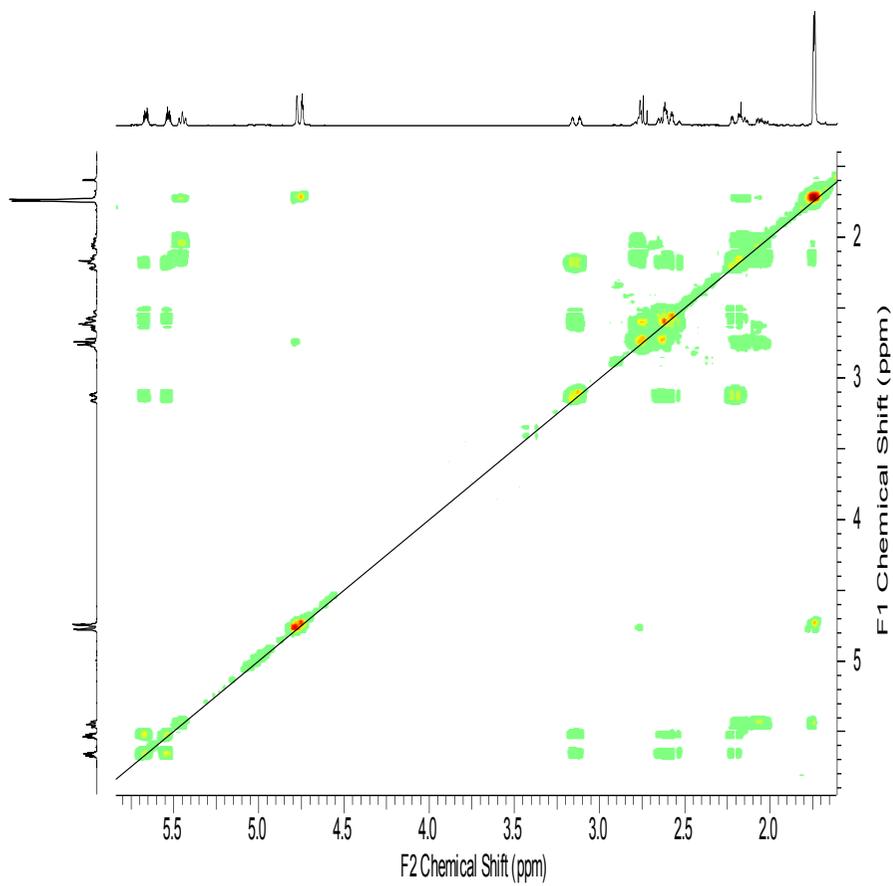
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de 12



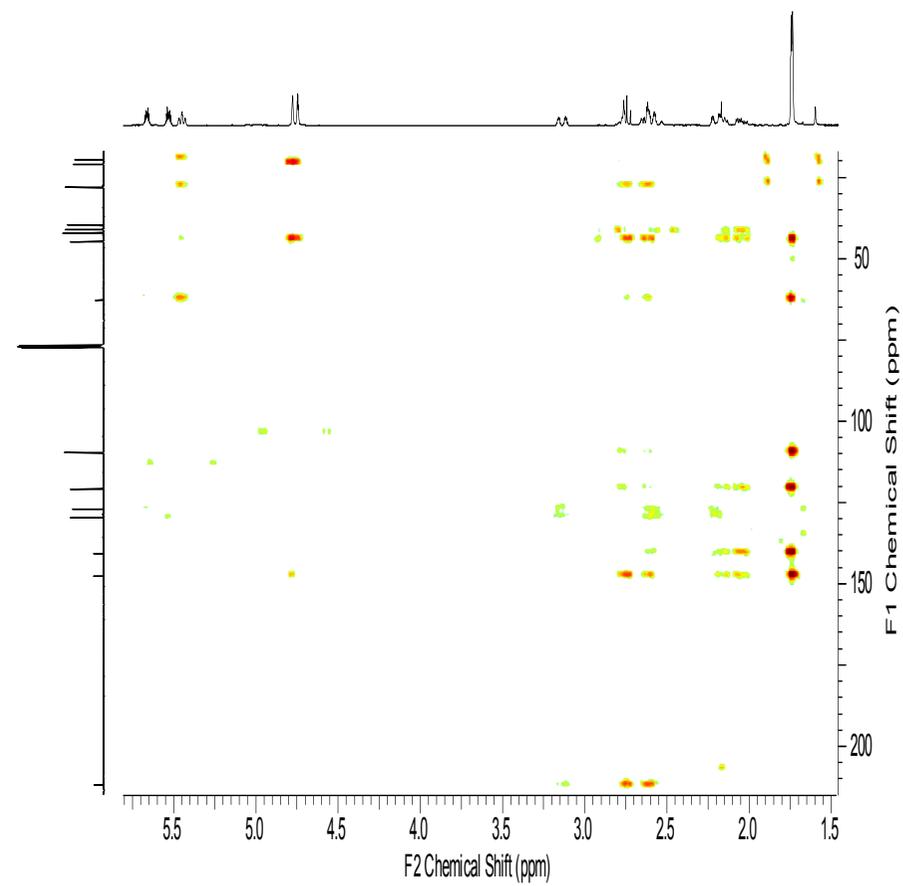
Espectro de RMN de DEPT de 12



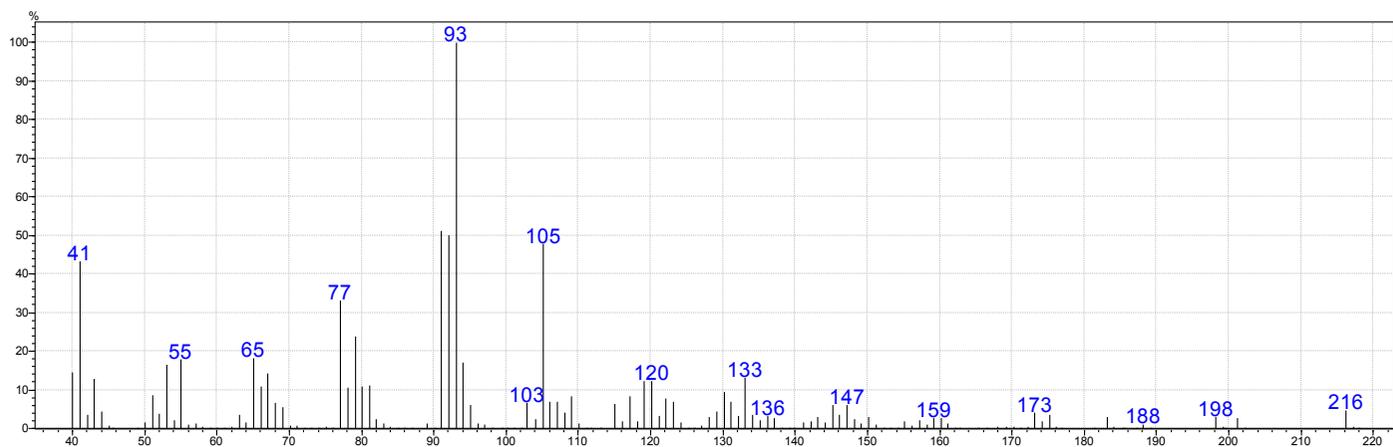
Espectro de RMN de HSQC de 12



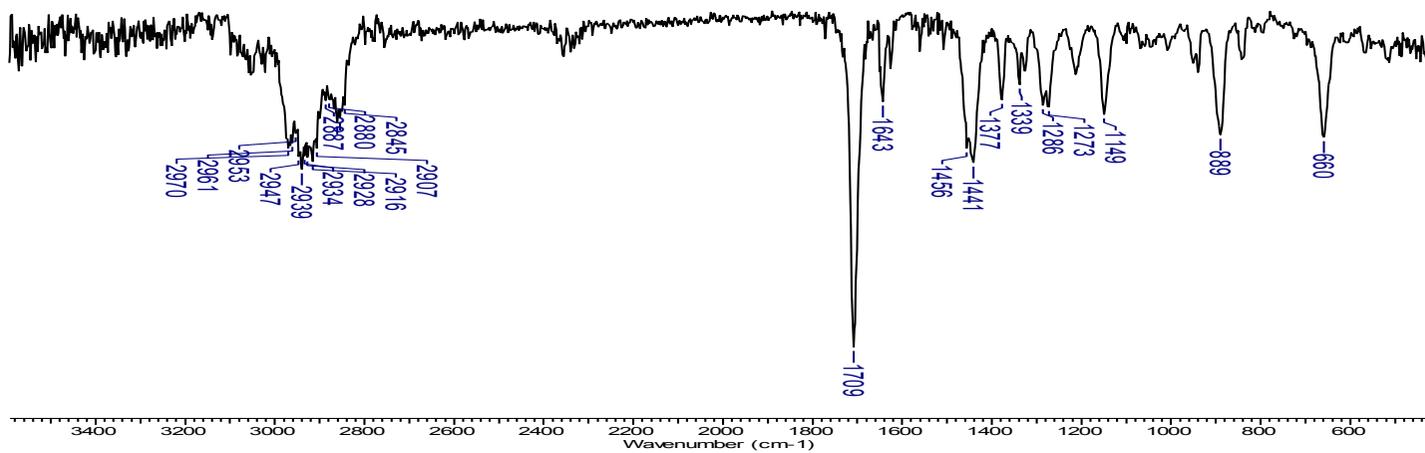
Espectro de RMN de COSY de **12**



Espectro de RMN de HMBC de **12**



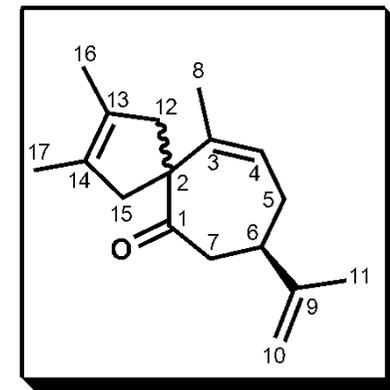
Fragmentação de CG-EM de 12

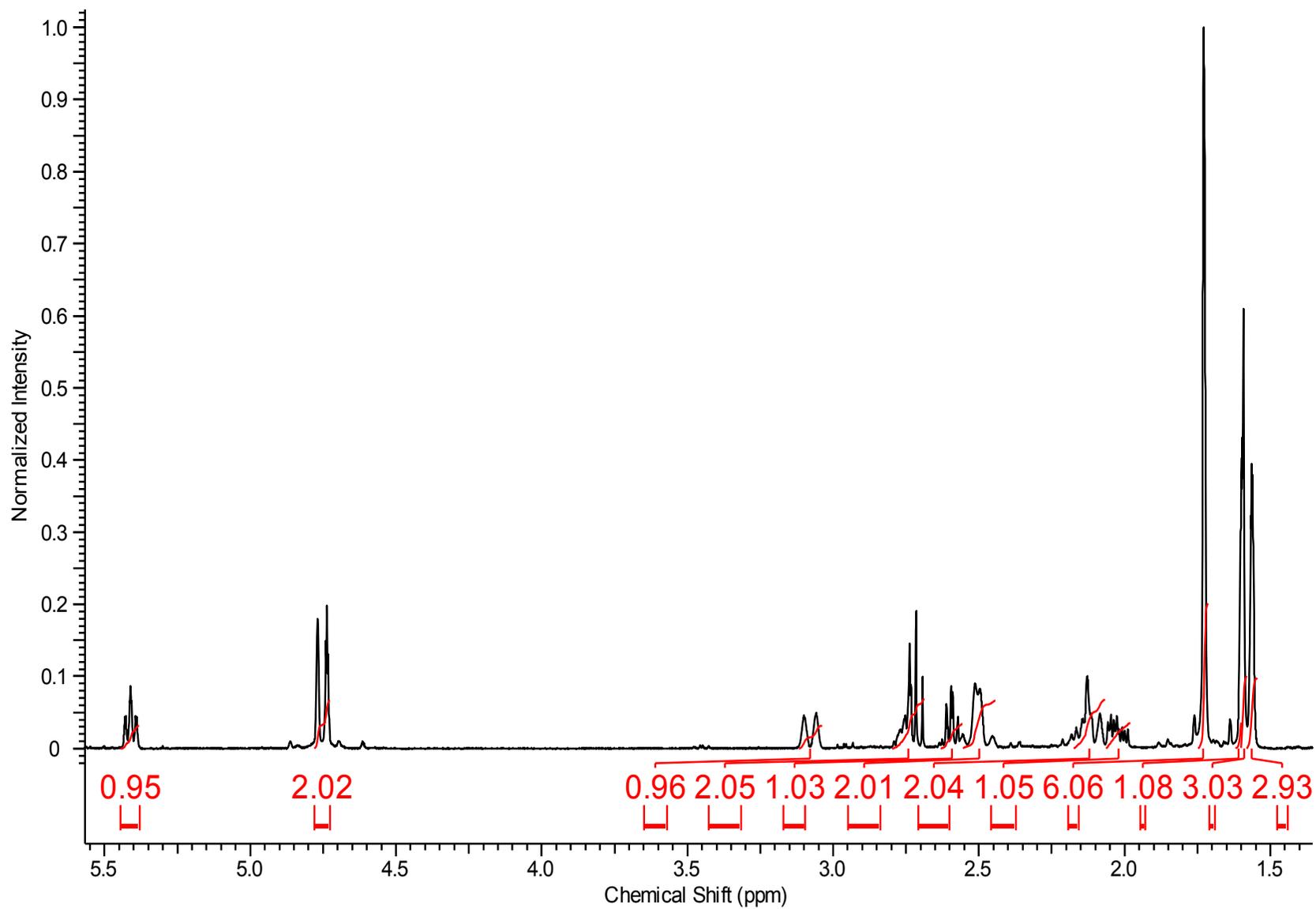


Espectro de Infravermelho de 12

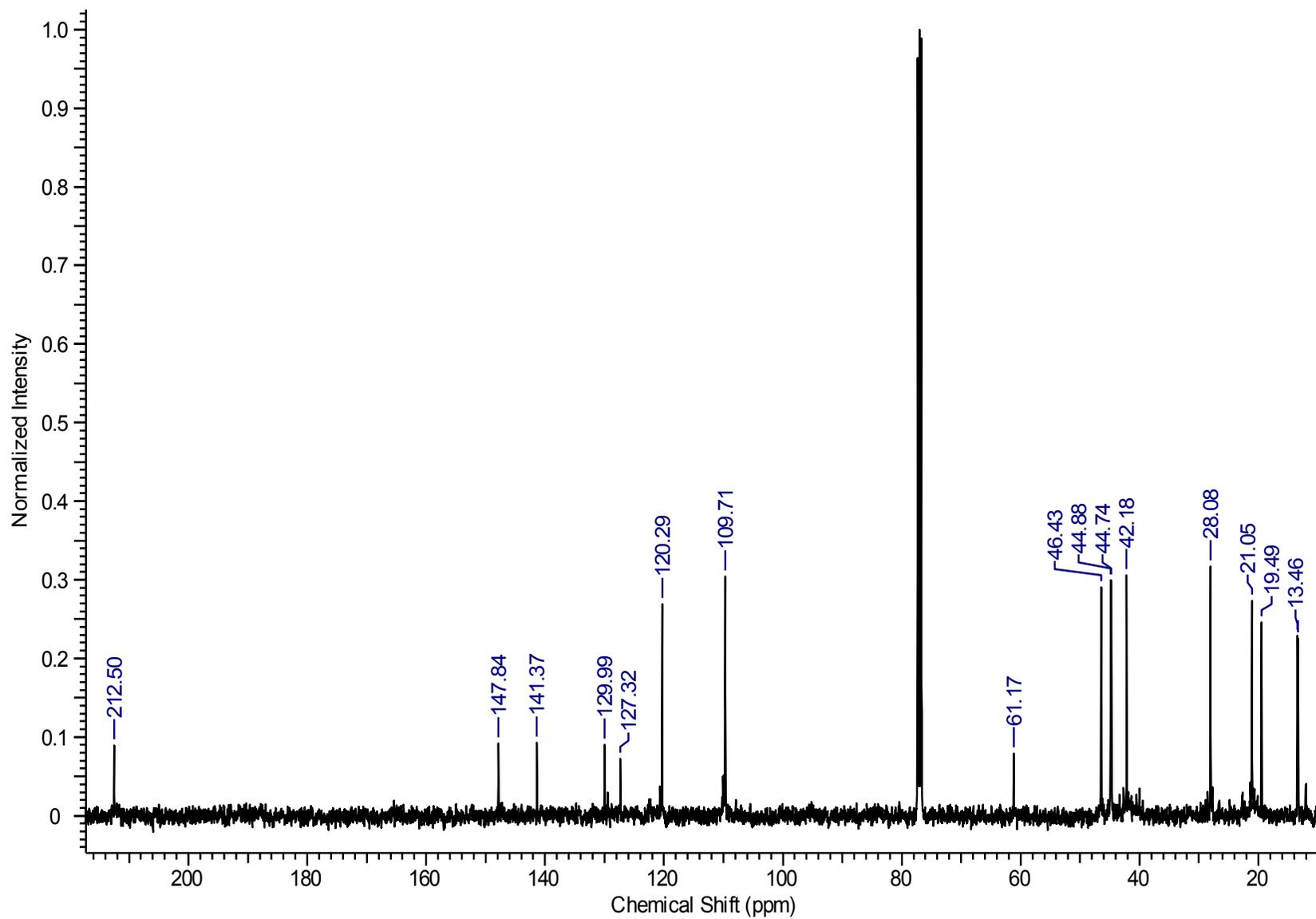
C	$\delta$ C(ppm)	$\delta$ H(ppm)	Integral	Multiplicidade	Constantes de Acoplamento	gHMBC	gCOSY	gHSQC
1	212,5	-	-	-	-	H12	-	-
2	61,1	-	-	-	-	H4, H8	-	-
3	141,3	-	-	-	-	H5, H8	-	-
4	120,3	5,38-5,44	1	m	-	H5, H8	H5a	H4
5	28,8	(H5a) 1,98-2,06 (H5b) 2,07-2,17	1	m	-	H4, H7	H5b, H4 H5a, H6	H5
6	44,7	2,69-2,80	1	m	-	H5, H7, H10, H11	H5b	H6
7	42,1	(H7a) 2,56-2,63 (H7b) 2,69-2,80	1	m	-	H10, H11	H7b H7a	H7
8	19,4	1,73	3	s	-	H4	-	H8
9	147,8	-	-	-	-	H11	-	-
10	109,7	4,73-4,78	2	m	-	H5, H11	H11	H10
11	21,0	1,73	3	s	-	H10	H10	H11
*12	44,8	(H12a) 2,07-2,17 (H12b) 3,04-3,12	1	m	-	H16	H12b H12a	H12
**13	129,9	-	-	-	-	H17	-	-
**14	127,3	-	-	-	-	H16	-	-
*15	46,4	2,44-2,55	2	m	-	H17	H17	H15
+16	13,4	1,58-1,60	3	m	-	-	-	H16
+17	13,3	1,55-1,58	3	m	-	-	-	H17
H <sub>2</sub> O	-	1,60-1,62	1	m	-	-	-	-

\*, \*\*, + = carbonos com possibilidades de estarem trocados

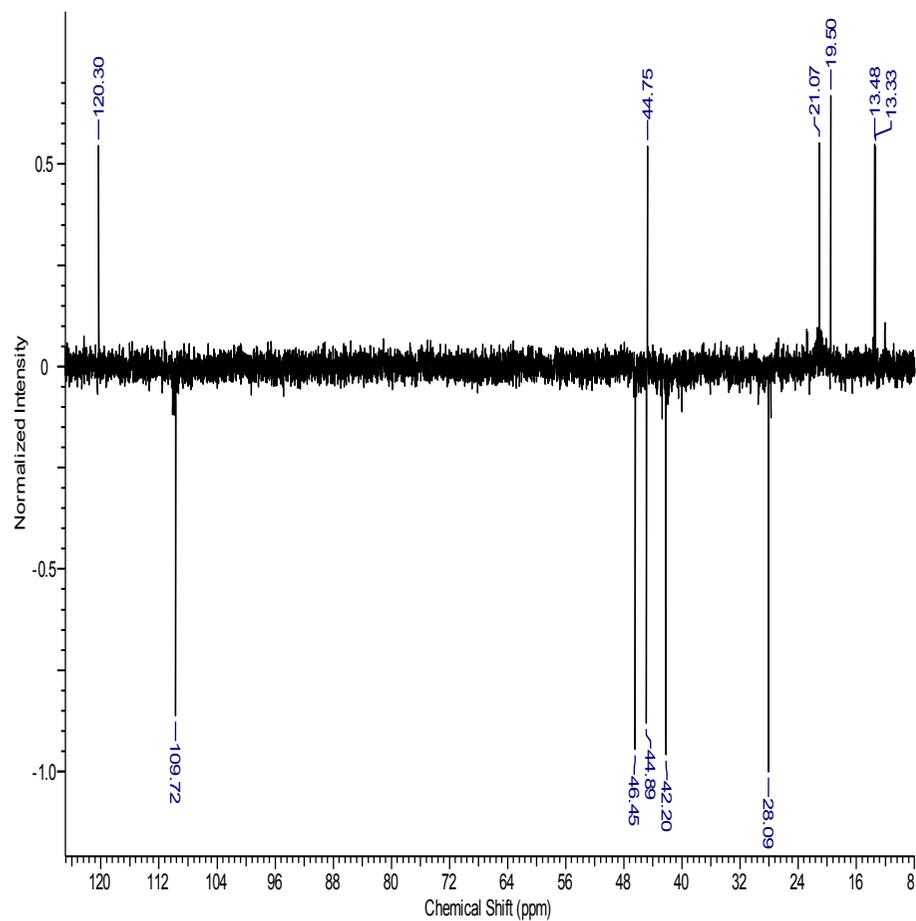




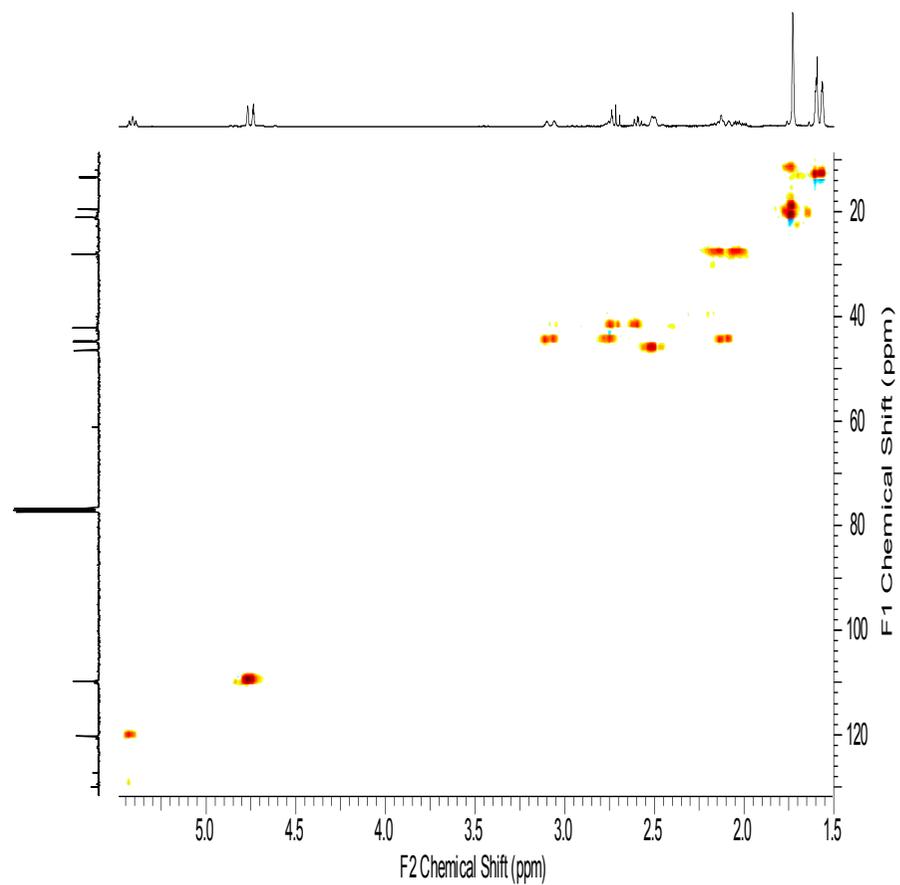
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **13**



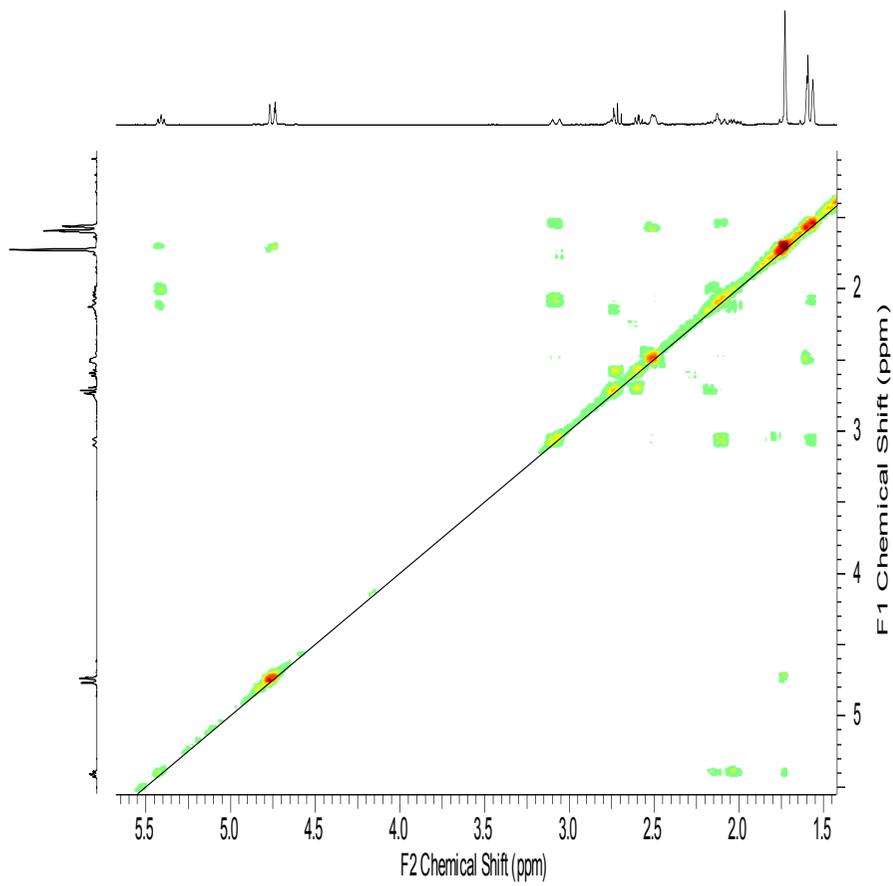
Espectro de RMN de <sup>13</sup>C de 13



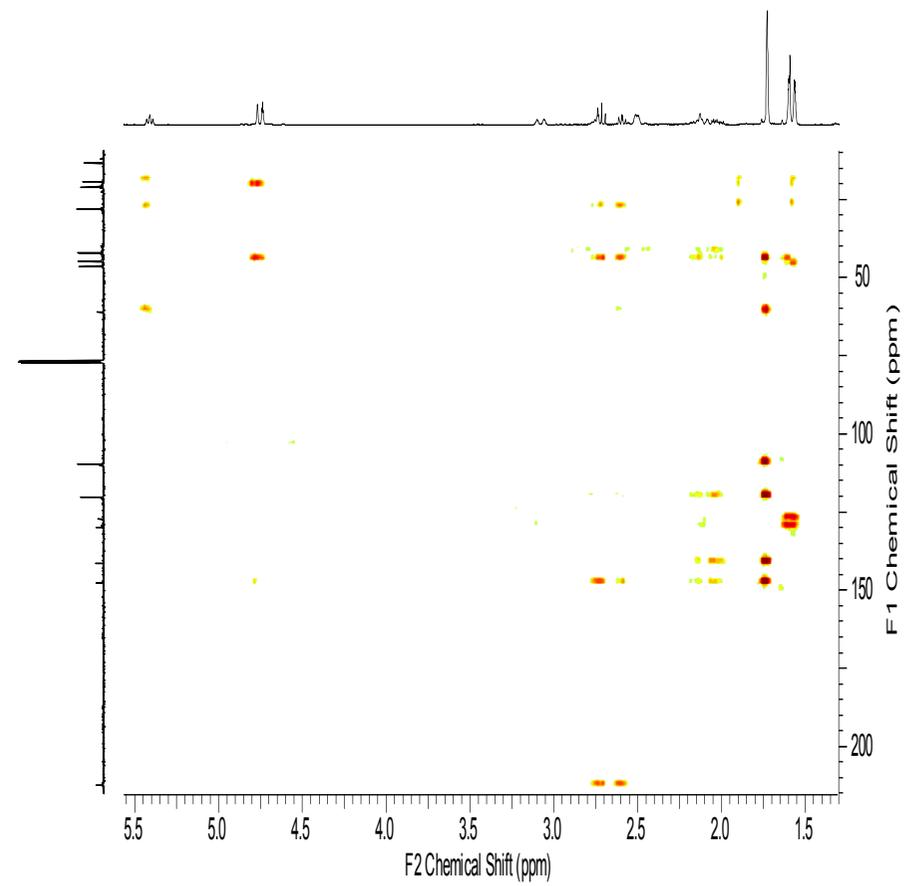
Espectro de RMN de DEPT de 13



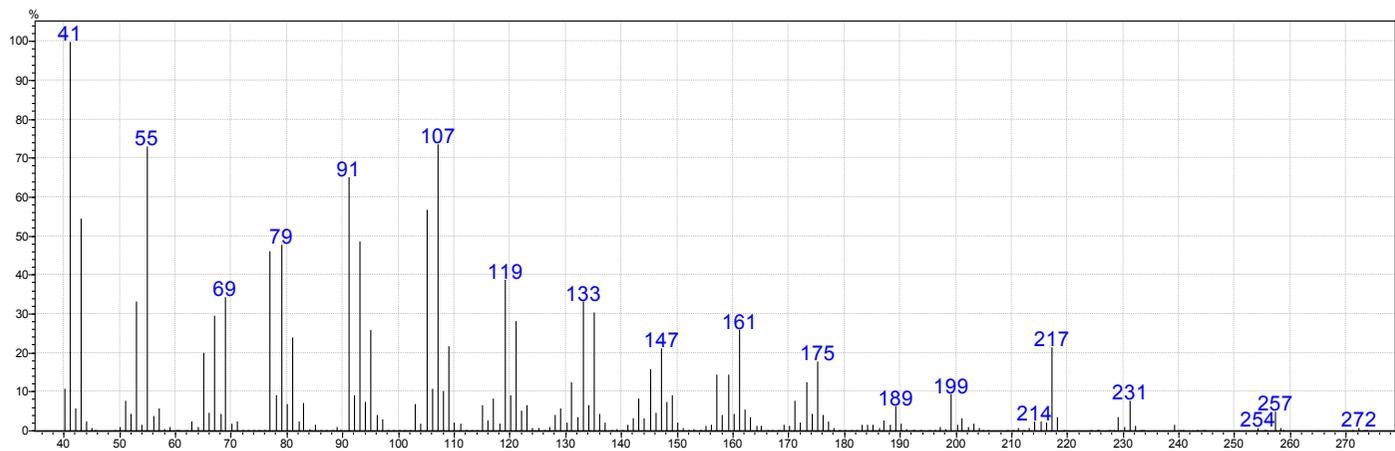
Espectro de RMN de HSQC de 13



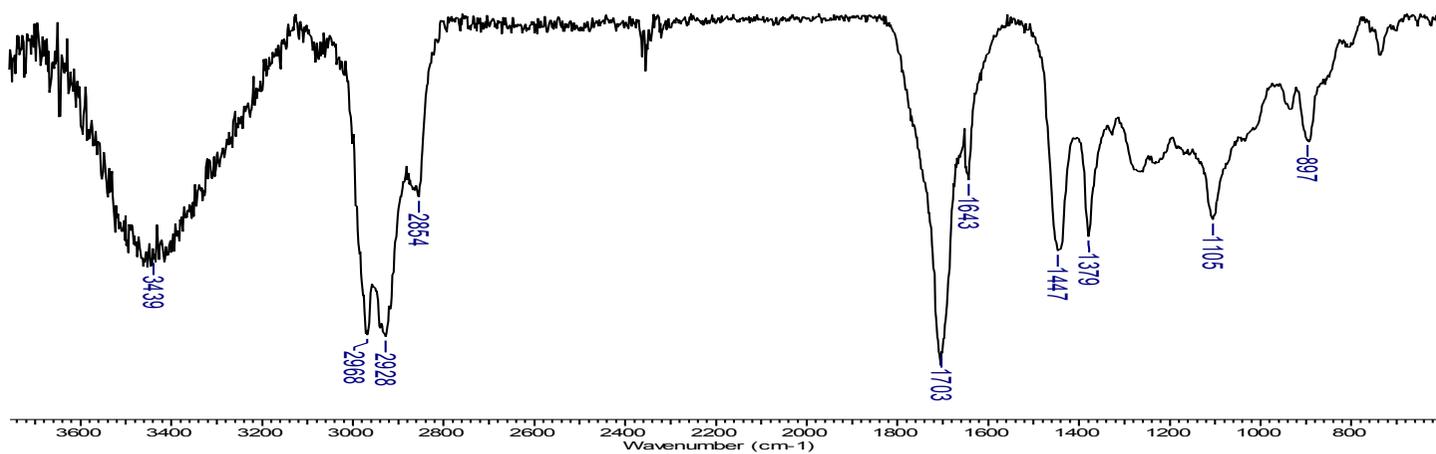
Espectro de RMN de COSY de **13**



Espectro de RMN de HMBC de **13**

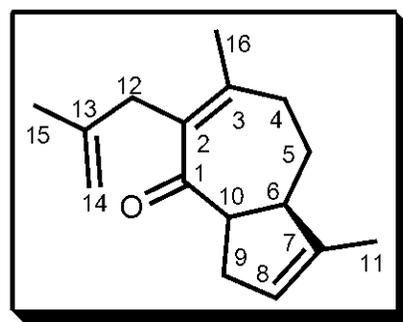


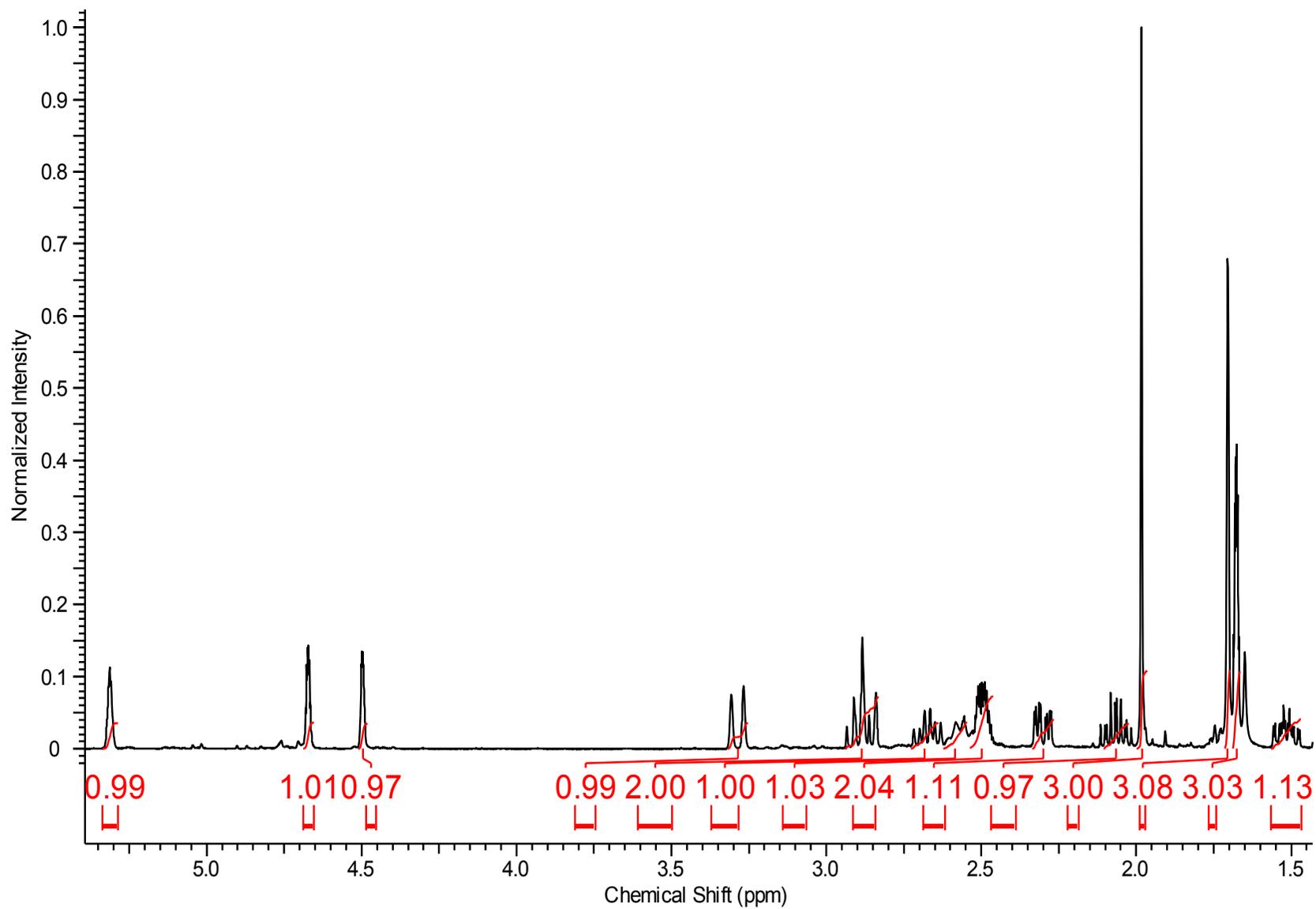
Fragmentação de CG-EM 13



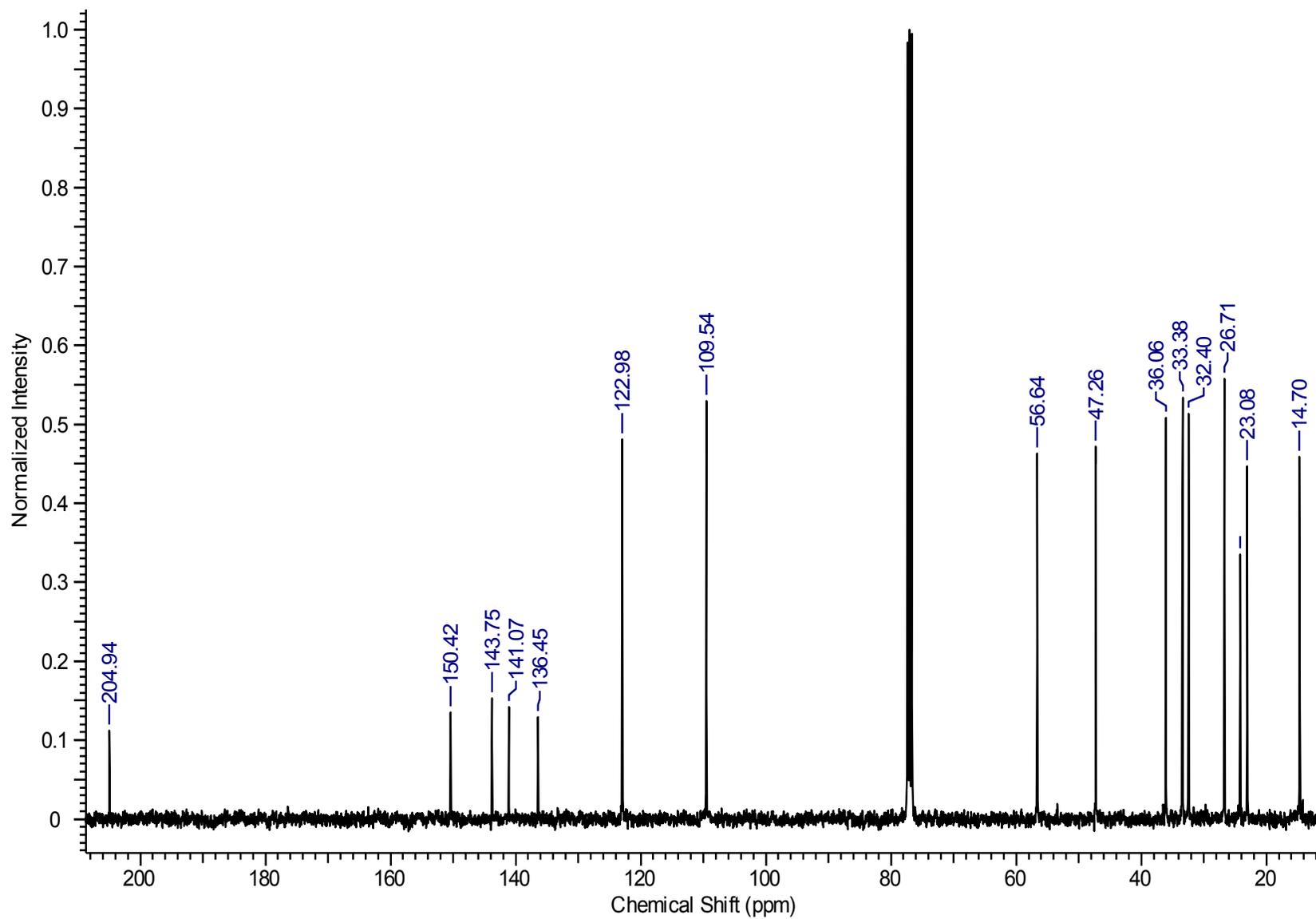
Espectro de Infravermelho de 13

C	$\delta$ C(ppm)	$\delta$ H(ppm)	Integral	Multiplicidade	Constantes de Acoplamento	gHMBC	gCOSY	gHSQC
1	204,9	-	-	-	-	H12, H16	-	-
2	150,4	-	-	-	-	H4, H12, H16	-	-
3	136,4	-	-	-	-	H4, H12, H16	-	-
4	33,4	(H4a) 2,64-2,73 (H4b) 2,30	1 1	m ddd	$J_1=1,88; J_2=5,76, J_3=13,95$	H16	H4b H4a	H4
5	32,4	2,46-2,54	2	m	-	-	-	H5
6	47,3	2,55-2,62	1	m	-	H4a, H9a, H10, H11	-	H6
7	141,1	-	-	-	-	H11	-	-
8	122,9	5,29-5,34	1	m	-	H11	H11	H8
9	26,7	(H9a) 2,03-2,10 (H9b) 1,47-1,56	1 1	m m	-	-	-	H9
10	56,6	2,83-2,93	1	m	-	H9a	-	H10
11	14,7	1,66-1,69	3	m	-	-	H8	H11
12	36,0	(H12a) 3,29 (H12b) 2,83-2,93	1 1	d m	$J_1=15,9$	H14, H15	H12b H12a	H12
13	143,7	-	-	-	-	H12, H15	-	-
14	109,5	(H14a) 4,65-4,69 (H14b) 4,48-4,51	1 1	m m	-	H12, H15	H14b H14a	H14
15	23,1	1,70-1,71	3	m	-	H15	-	H15
16	24,2	1,98	3	s	-	H4	-	H16

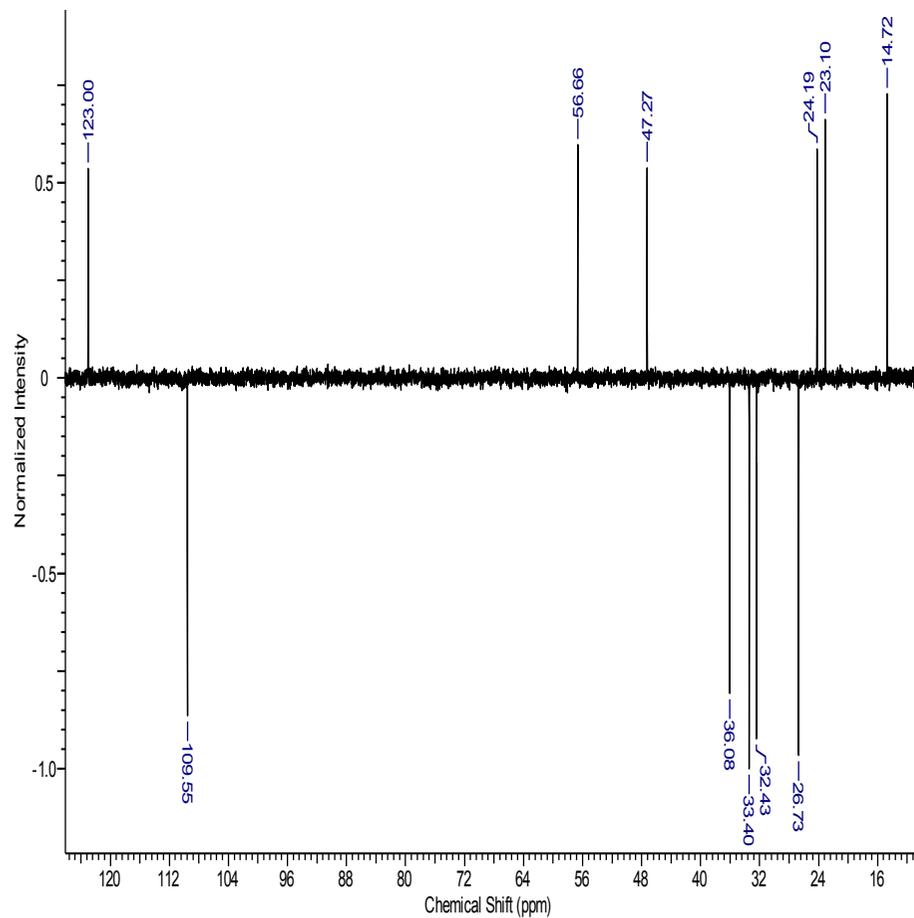




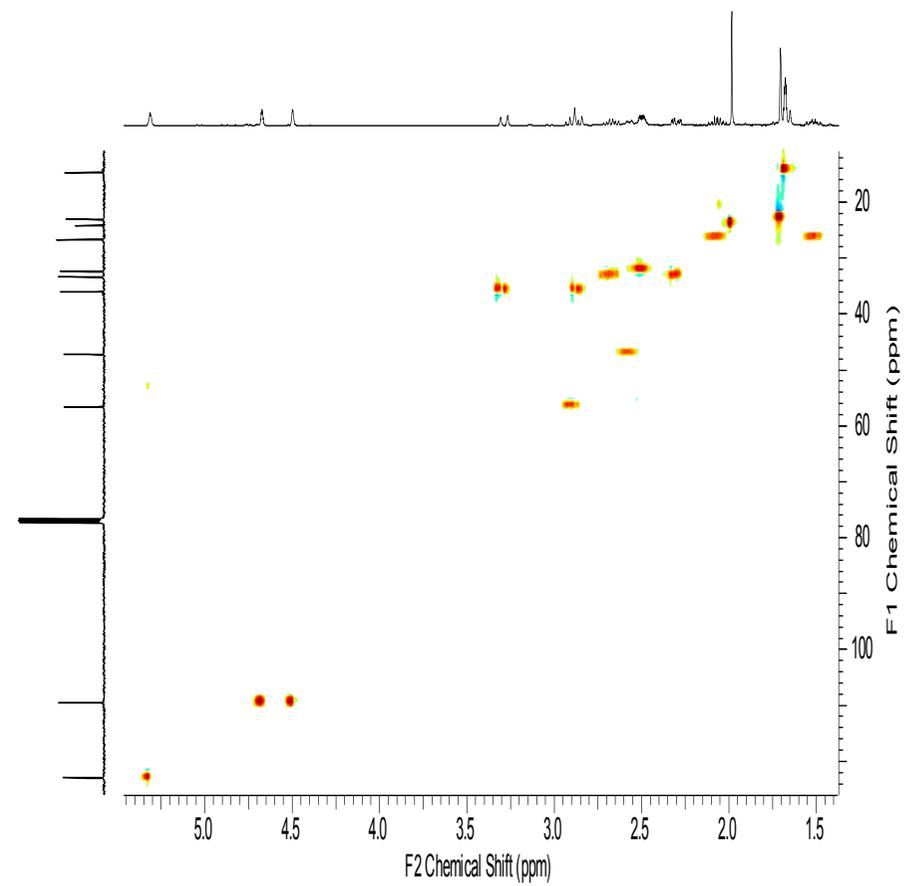
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H de 14



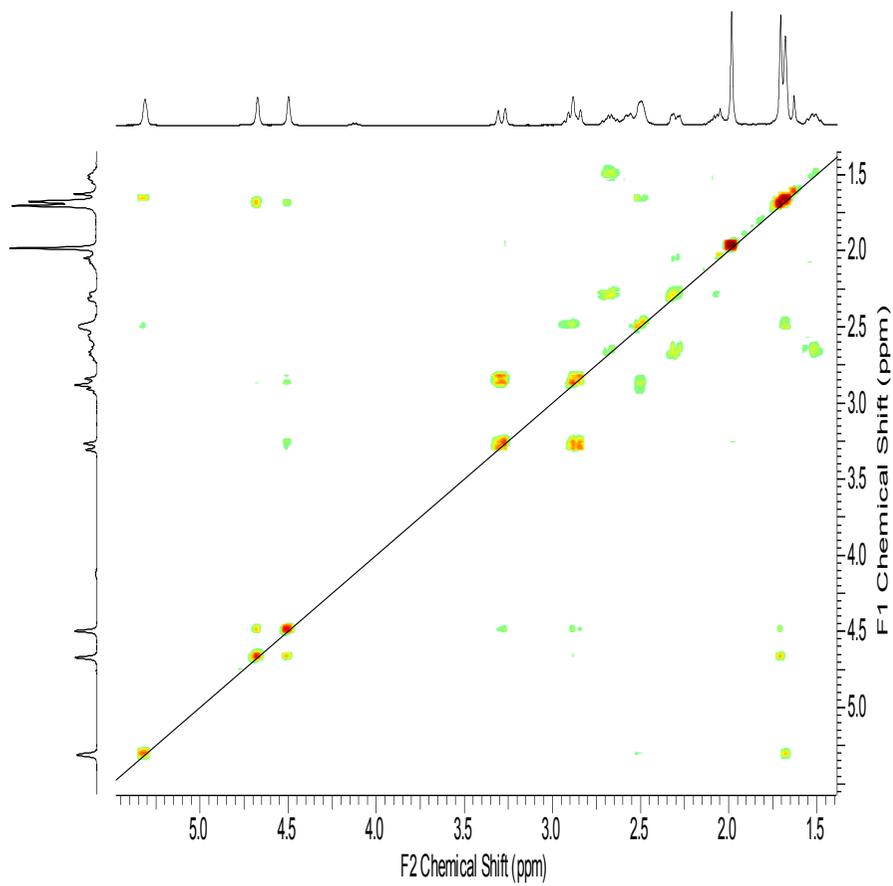
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de 14



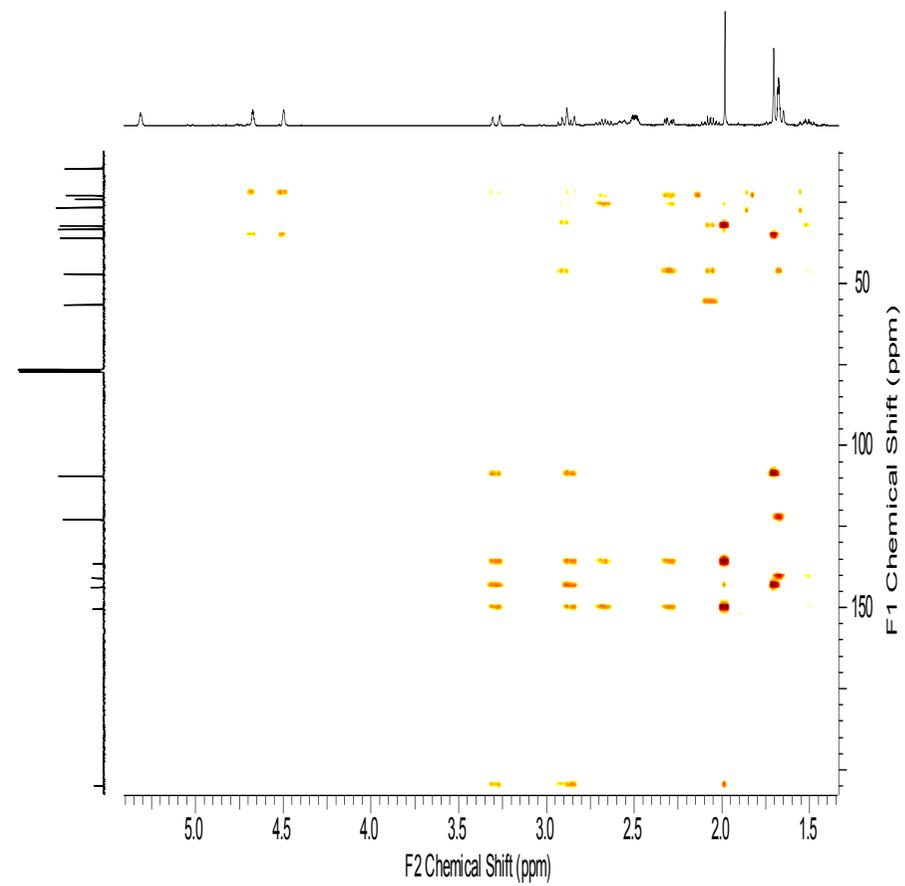
Espectro de RMN de DEPT de **14**



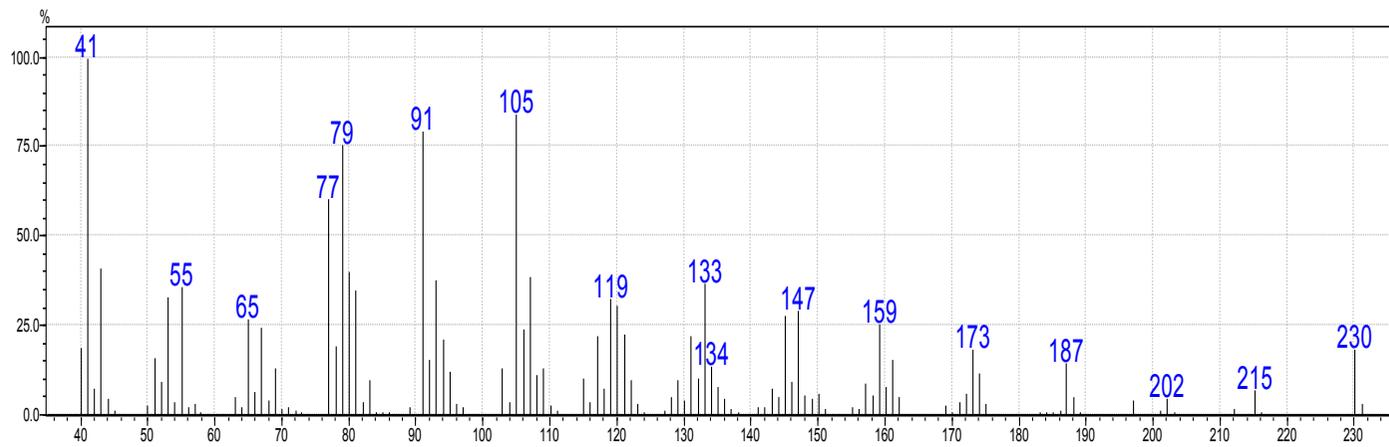
Espectro de RMN de HSQC de **14**



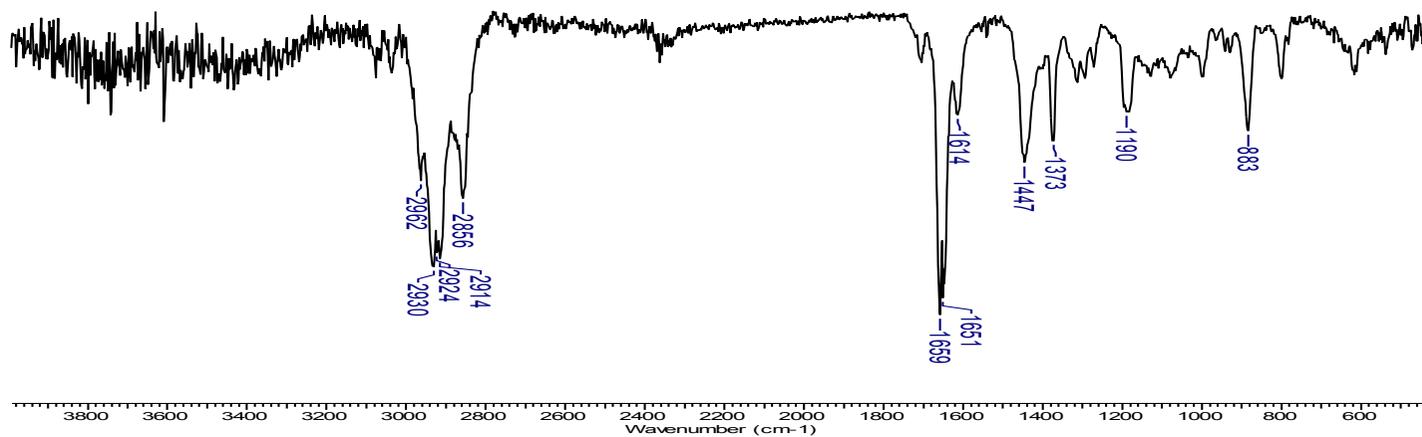
**Espectro de RMN de COSY de 14**



**Espectro de RMN de HMBC de 14**

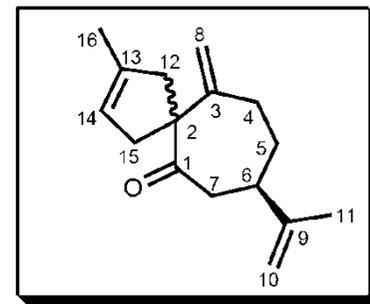


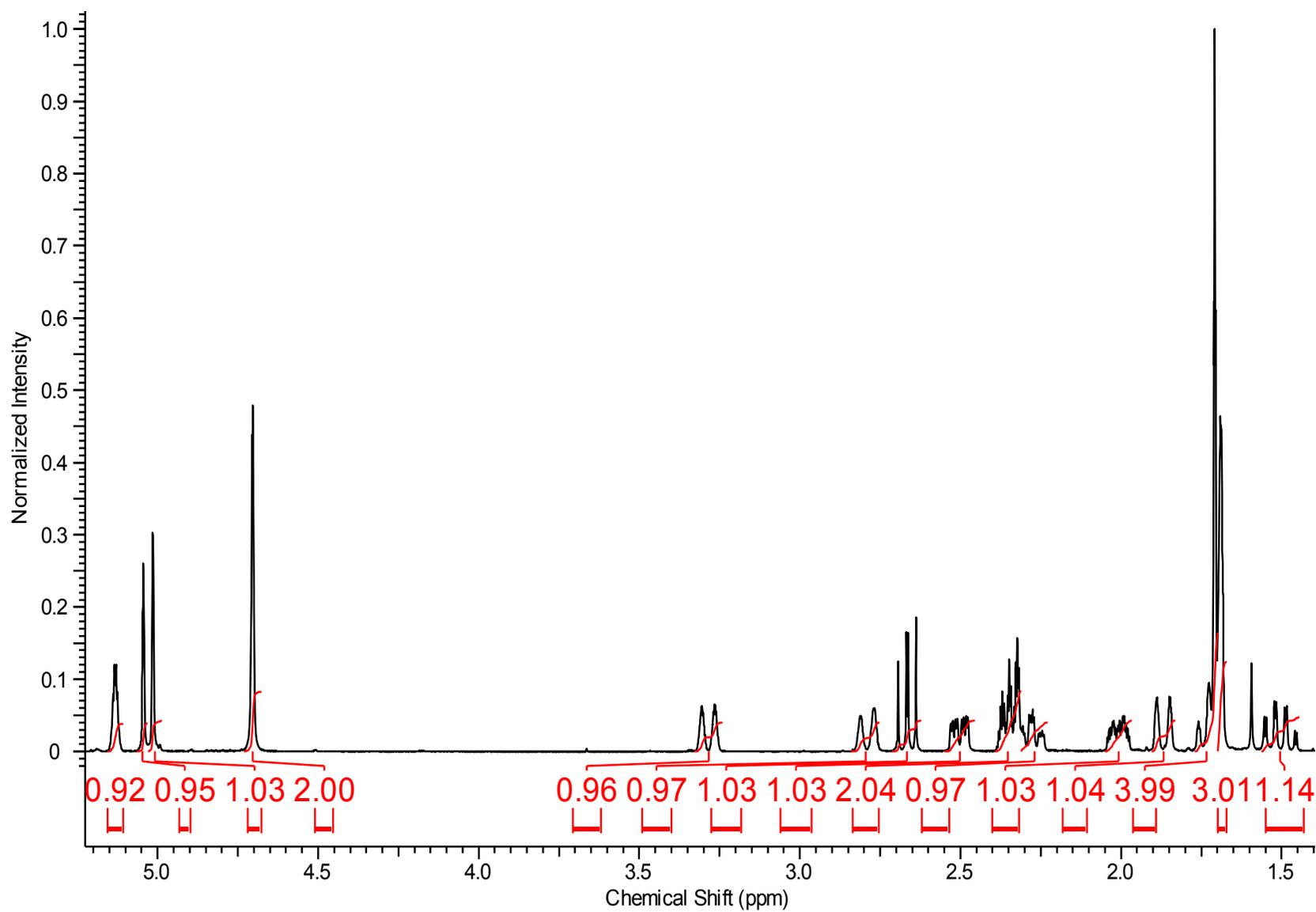
Fragmentação de CG-EM de **14**



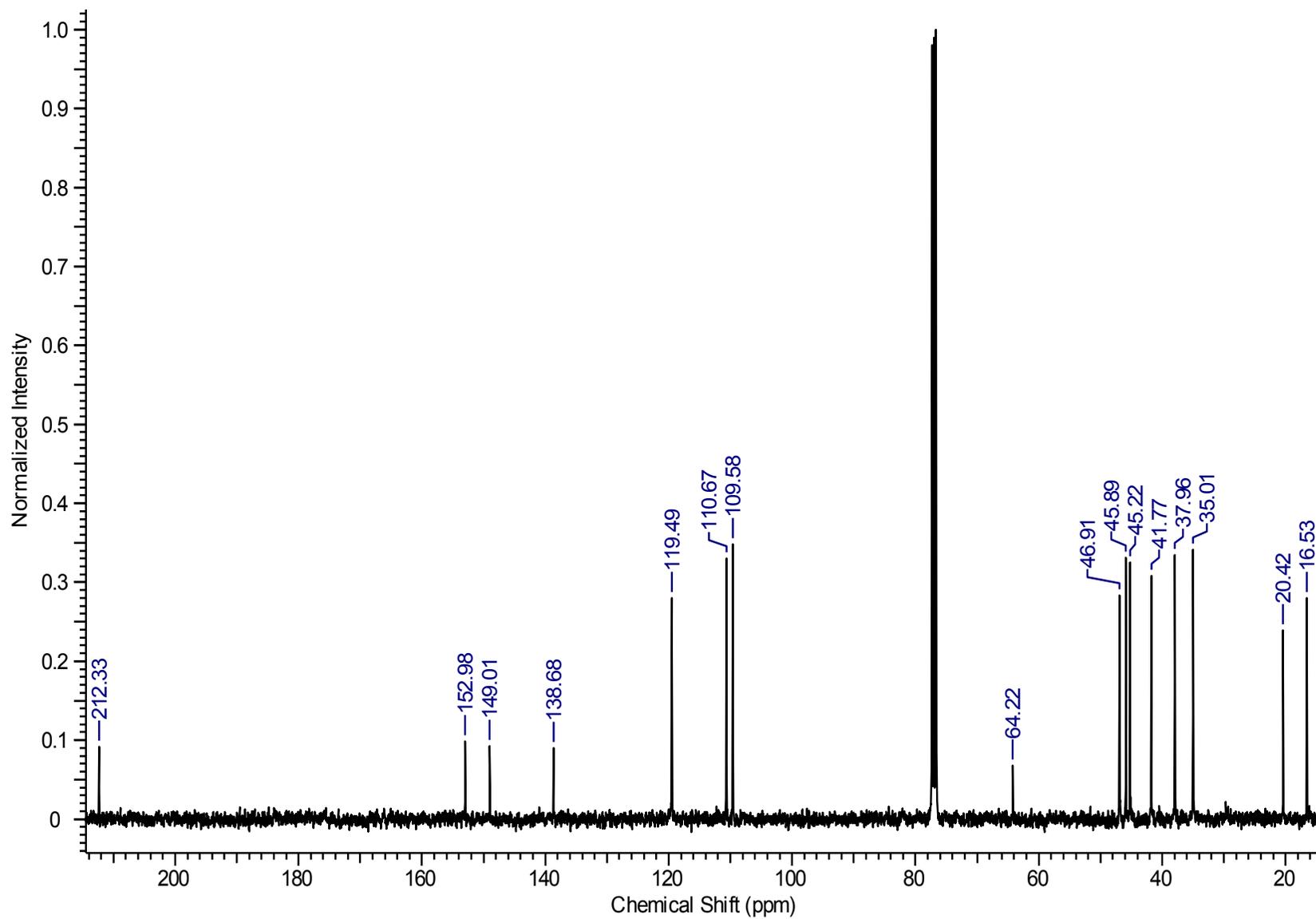
Espectro de Infravermelho de **14**

C	$\delta$ C(ppm)	$\delta$ H(ppm)	Integral	Multiplicidade	Constantes de Acoplamento	gHMBC	gCOSY	gHSQC
1	212,2	-	-	-	-	H6, H7, H15	-	-
2	62,2	-	-	-	-	H4, H8, H12, H14, H15	-	-
3	153,0	-	-	-	-	H4, H5, H8, H15	-	-
4	35,0	(H4a) 1,70-1,77 (H4b) 2,45-2,55	1 1	m m	-	H5, H8	H4b, H8 H4a, H5a, H8	H4
5	37,9	(H5a) 1,50 (H5b) 1,97-2,05	1 1	dq m	$J_1=12,7, J_2=2,5$	H4, H6, H7, H8	H5b H5a	H5
6	46,9	2,23-2,31	1	m	-	H4, H7, H10, H11	-	H6
7	45,8	(H7a) 2,31-2,39 (H7b) 2,67	1 1	m dd	$J_1=12,1, J_2=2,0$	H6, H5b	H7b H7a	H7
8	110,6	(H10a) 5,01 (H10b) 5,04	1 1	sl sl	-	H4	H4	H8
9	148,9	-	-	-	-	H5a, H7, H10, H11	-	-
10	109,5	4,68-4,73	2	m	-	H6, H11	H11	H10
11	20,4	1,70-1,77	3	m	-	H5a, H6, H10	H10	H11
12	41,7	(H12a) 2,31-2,39 (H12b) 2,75-2,84	1 1	m m	-	H14	H12b, H16 H12a, H16	H12
13	138,6	-	-	-	-	H12, H15, H16	-	-
14	119,4	5,11-5,16	1	m	-	H12, H15, H16	H15b	H14
15	45,2	(H15a) 1,83-1,91 (H15b) 3,24-3,33	1 1	m m	-	H8, H14	H15b H15a, H14	H15
16	16,5	1,67-1,70	3	m	-	H15	H12	H16

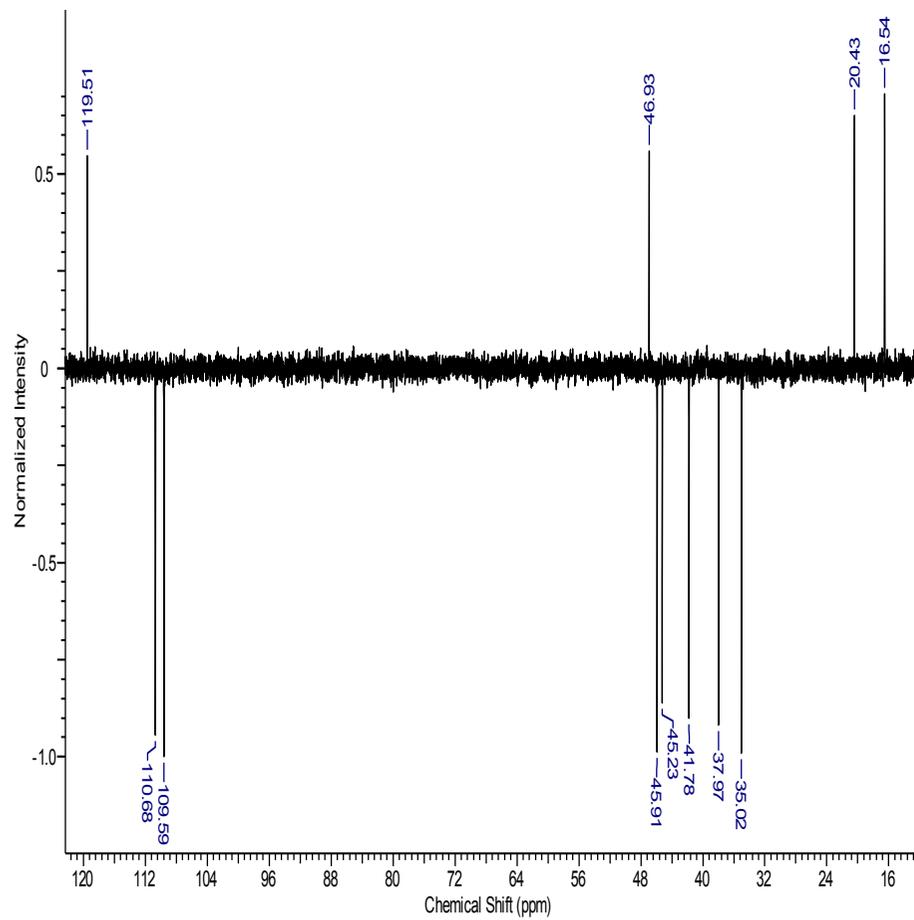




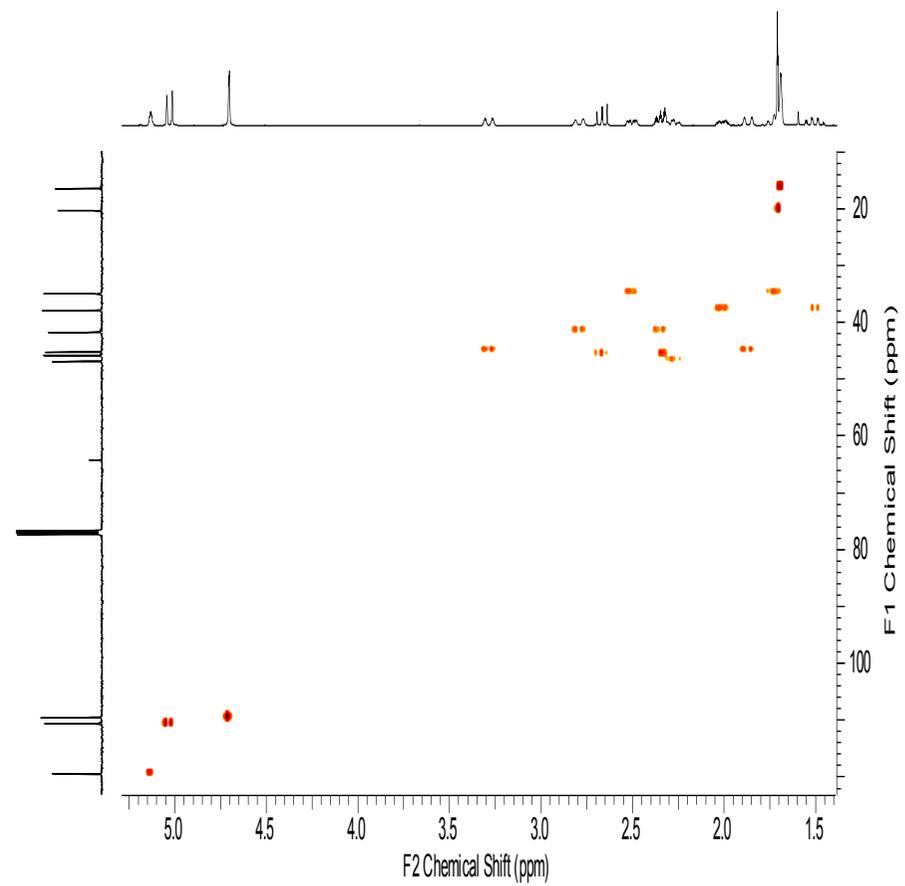
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **15**



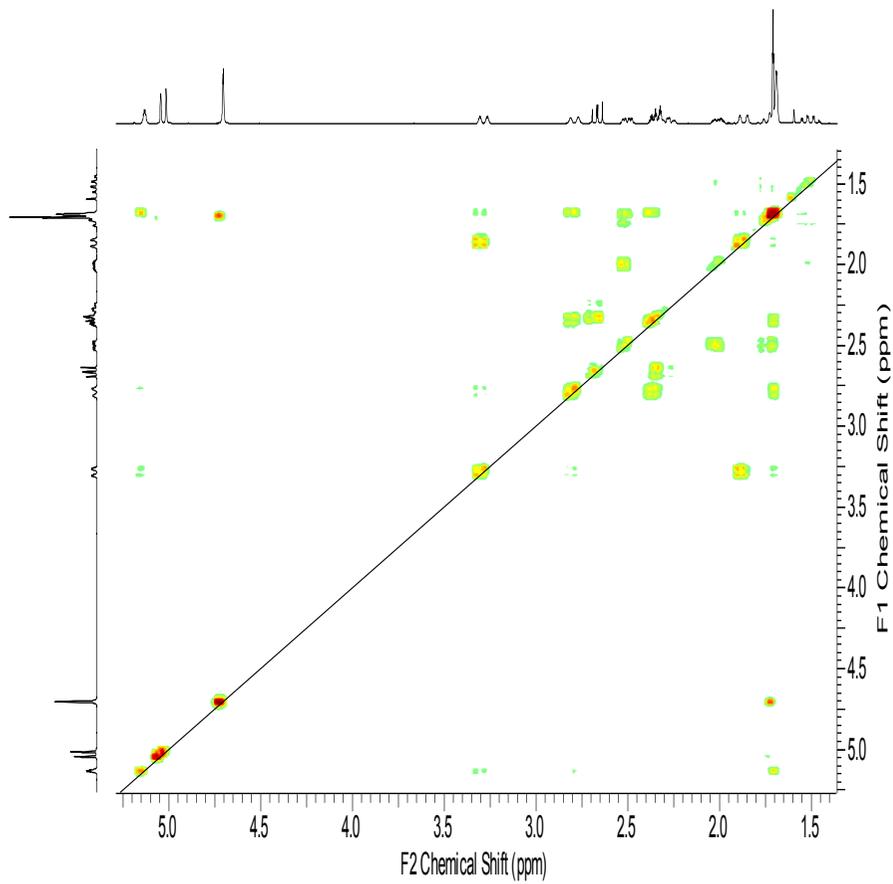
Espectro de RMN de <sup>13</sup>C de 15



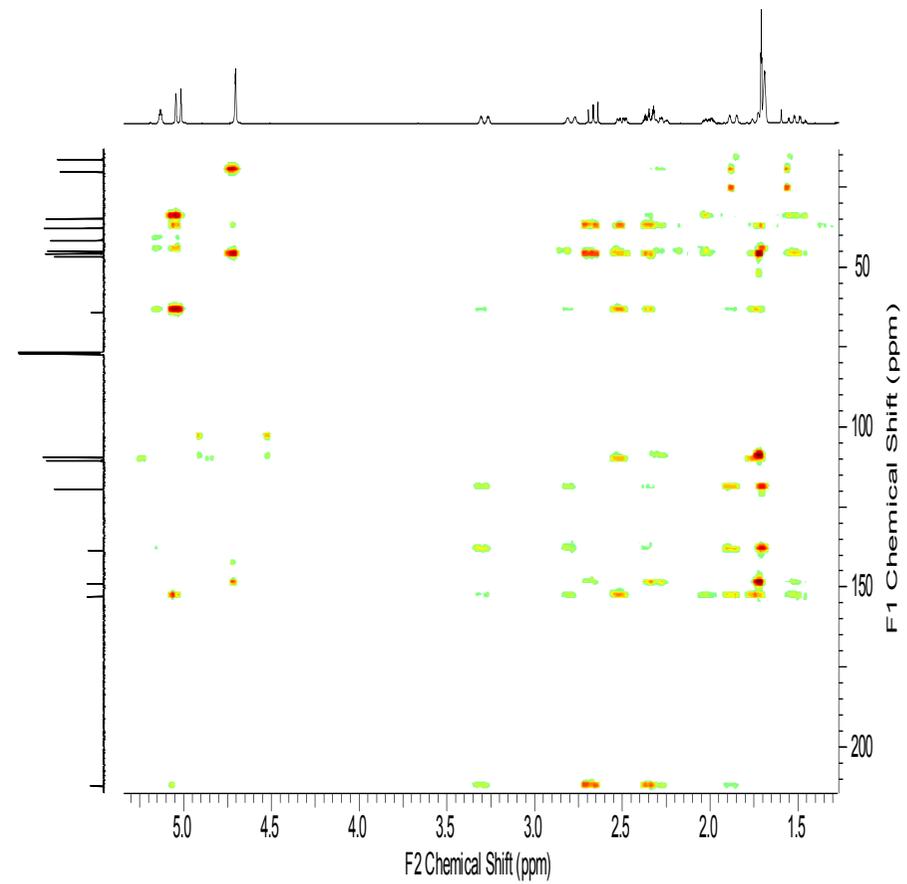
**Espectro de RMN de DEPT de 15**



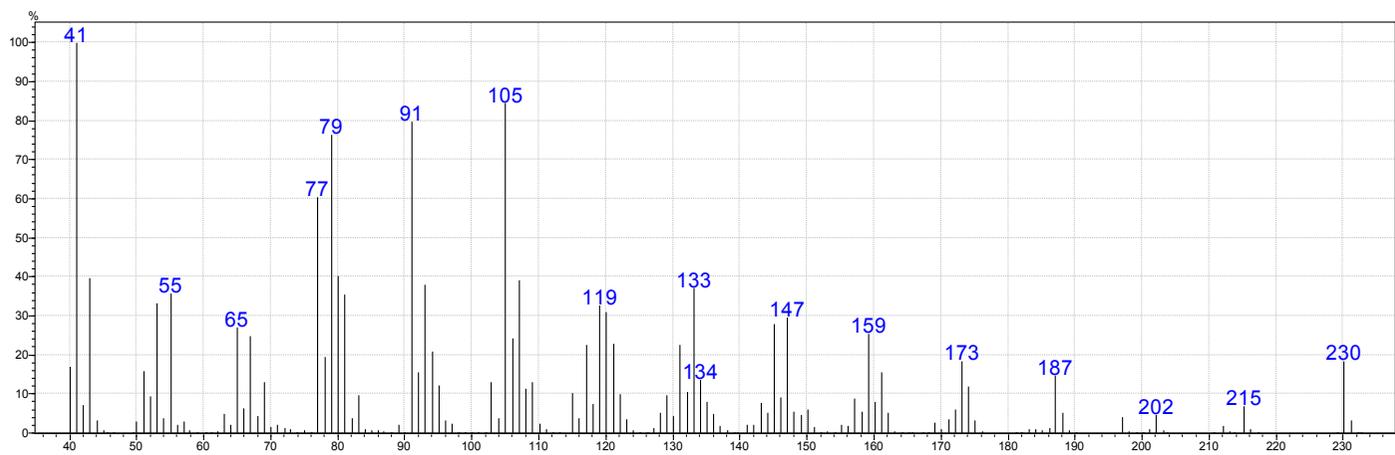
**Espectro de RMN de HSQC de 15**



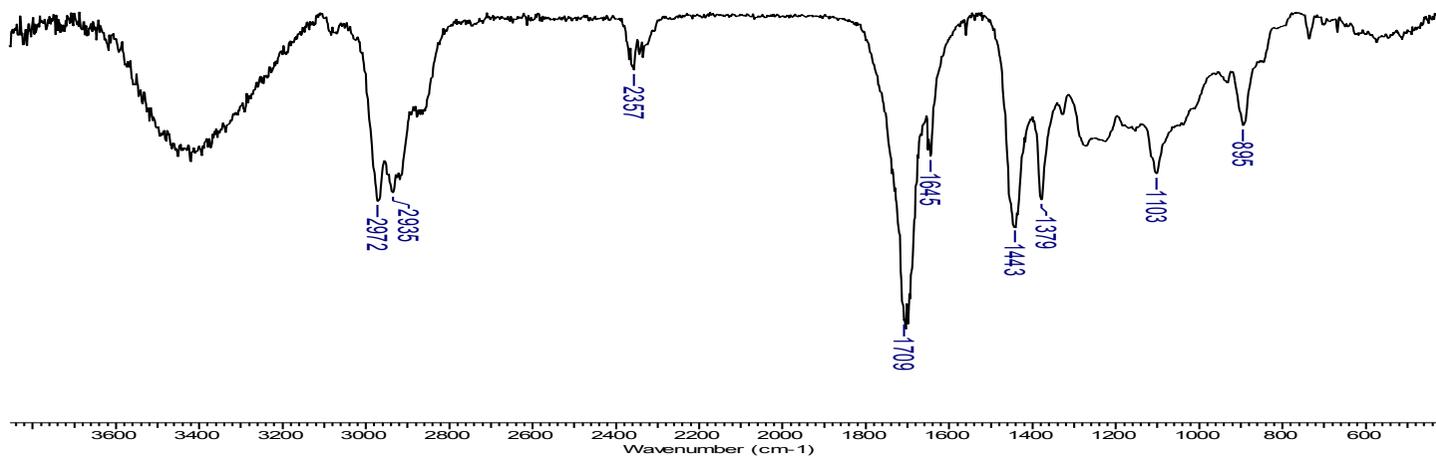
**Espectro de RMN de COSY de 15**



**Espectro de RMN de HMBC de 15**



Fragmentação de CG-EM de 15



Espectro de Infravermelho de 15