



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

“Síntese biomimética de eremantolidos”

Daiane Cristina Sass

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

RIBEIRÃO PRETO -SP

2009

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.



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

“Síntese biomimética de eremantolidos”

Daiane Cristina Sass
Dissertação de Mestrado

Orientador: Prof. Dr. Mauricio Gomes Constantino

RIBEIRÃO PRETO-SP

2009

FICHA CATALOGRÁFICA

Sass, Daiane Cristina

Síntese biomimética de eremantolidos. Ribeirão Preto, 2009.

153 p.: il.; 30 cm

Dissertação de Mestrado, apresentada à Faculdade de Filosofia,

Ciências e Letras de Ribeirão Preto/USP – Área de concentração: Química.

Orientador: Constantino, Mauricio Gomes.

1. Eremantolido. 2. Produto Natural. 3. Síntese biomimética. 4. Reagente de Stryker.

“É muito melhor arriscar coisas grandiosas, alcançar triunfos e glórias, mesmo expondo-se a derrota, do que formar fila com os pobres de espírito que nem gozam muito e nem sofrem muito, porque vivem nessa penumbra cinzenta que não conhecem vitória nem derrota.”

T. Roosevelt

Dedicatória

Dedico este trabalho aos meus amados pais,

Allete e Adão que me concederam pela vontade de Deus o dom da vida, e me dedicaram todo seu amor, carinho, compreensão, sempre me apoiando nas decisões mais difíceis da minha vida. Obrigado por serem este pai e mãe maravilhosos.

Amo vocês.

À minha amada irmã Vanessa, que ilumina minha vida com sua alegria, seu amor, carinho e amizade. Obrigada por me ajudar tanto.

Ao meu namorado Estevan, uma pessoa maravilhosa que Deus colocou em meu caminho, e que há alguns anos tem me dedicado muito amor, carinho, paciência e apoio. A distância física nos fez cada vez mais unidos. Obrigada por estar sempre junto a mim nos momentos de alegria e tristeza.

Agradecimentos Especiais

Primeiramente a Deus pelas bênçãos derramadas em minha vida.

Ao meu avô Otávio, aos meus queridos tios Bolívar, Maria, Isabel, Otávio e Néia e aos meus amados primos Cristiane, Vicente, Rafaela, Júlia, Fábio, Dani, Thierry, Maiara e Pedrinho por encherem minha vida de felicidade e amor e pelo apoio constante.

Aos meus queridos sogros Regina e Moreira que me acolheram tão carinhosamente.

Aos meus queridos cunhados Araldo, Alessandra, Cleberson, Cristiane e Thiago, pelo carinho, amizade e incentivo.

Às minhas grandes amigas Andréia, Carol, Cristiane, Érika, Fernanda, Flávia, Heide, Letícia, Kellen, Paula, Rafaela, Sheron, Tatiane pela grande amizade sincera, dedicada a mim, nos momentos de alegria e de tristeza.

Agradecimentos

Ao meu orientador, Prof. Dr. Mauricio Gomes Constantino, exemplo de profissionalismos e dedicação, pelos seus valiosos ensinamentos, amizade, ajuda, paciência, enfim, por toda colaboração nessa importante etapa de minha formação.

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

Ao Prof. Dr. Kleber Thiago de Oliveira, pela convivência, amizade, ajuda e contribuição neste trabalho.

Ao Prof. Dr. Vladimir, pela contribuição neste trabalho.

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

Ao Prof. Dr. Luiz Alberto Beraldo de Moraes pelos ensinamentos e a amizade.

À Virginia, pela competência, dedicação e excelente obtenção dos espectros de RMN.

À Mércia, pela dedicação, consideração e pelas análises de HPLC;

Ao Djalma, pela amizade e pelos espectros de IV;

Aos amigos do LSO: Dra. Mirela, Edilene, Shirlei, Viviane, Rodrigo, Marcelo, Vinicius, Dra. Érika, Aline, Dra. Valquíria, Prof. Dra. Rosângela, Dr. Álvaro, Paulo, Dr. Valdemar, Prof. Dr. Jamanta, Thiago, Pedro, Murilo, Daniel, Juliana, Ana Carolina agradeço pela amizade, atenção ajuda e pela convivência agradável.

Aos alunos de iniciação científica e mestrado que trabalharam comigo: Emílio, Jader, Galo, André, Thiago e Elisângela, pela colaboração e apoio.

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

A todos os docentes do Departamento de Química, que contribuíram nesta etapa de minha formação.

À Fapesp pela bolsa concedida.

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

Índice

<i>Algumas abreviações.....</i>	<i>1</i>
<i>Resumo.....</i>	<i>2</i>
<i>Summary.....</i>	<i>4</i>
<i>I. Introdução.....</i>	<i>6</i>
<i>II. Objetivo.....</i>	<i>17</i>
<i>III. Planejamento Sintético.....</i>	<i>19</i>
<i>IV. Atividades Realizadas e Resultados Obtidos.....</i>	<i>21</i>
<i>V. Conclusões.....</i>	<i>39</i>
<i>VI. Parte Experimental.....</i>	<i>42</i>
<i>VII. Secção de Espectros de RMN</i>	<i>73</i>
<i>VIII. Referências Bibliográficas.....</i>	<i>141</i>

Algumas abreviações

Ac₂O – Anidrido acético

¹³C{H} – Carbono Totalmente Desacoplado de Hidrogênio

CCD – Cromatografia em camada delgada

CIMOM - clorometoxi-metil-éter

DMAP - Dimetilaminopiridina

DMSO – Dimetilsulfóxido

DPEA - Diisopropiletilamina

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

ESI-Q-TOF – Electron Spray Ionization-Quadrupole-Time of Flight

gCOSY – Correlation Spectroscopy

gHMBC – Heteronuclear Multiple-Bond Correlation

gHMQC – Heteronuclear Multiple-Quantum Correlation

gJres – J resolved

LDA – Di-isopropilamideto de lítio

mult. - multiplicidade

NOE – Nuclear Overhauser Effect

-OAc – Acetato

-OMOM – metóxi-metil-éter

Py - Piridina

(Ph₃PCuH)₆ – Reagente de Stryker

PTSA – Ácido *p*-toluenosulfônico

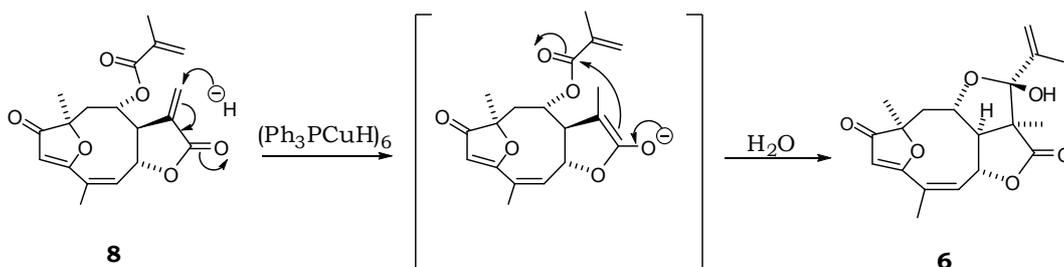
t-BuOK – *t*-butóxido de potássio

TsCl – Cloreto de *p*-toluenossulfonila

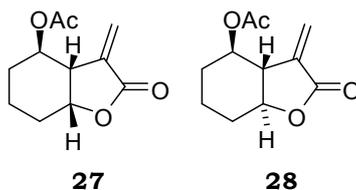
THF – Tetraidrofurano

Resumo

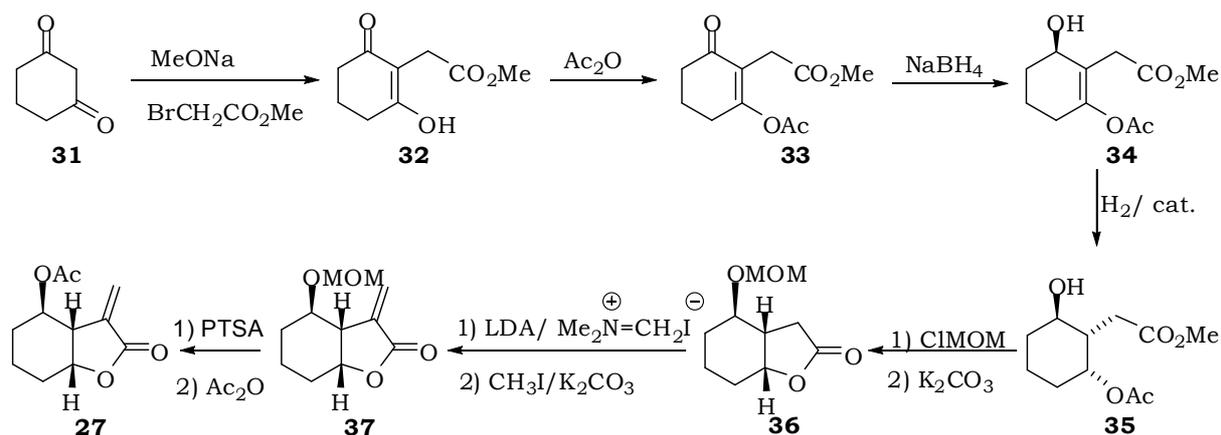
Neste trabalho foram desenvolvidos alguns estudos que tiveram como objetivo principal a transformação de furanoelíngolidos contendo a unidade α -metileno- γ -butirolactona em eremantólidos, através da reação de adição 1,4 de hidreto seguida de ciclização, realizada pelo reagente de Stryker $[(\text{Ph}_3\text{PCuH})_6]$.



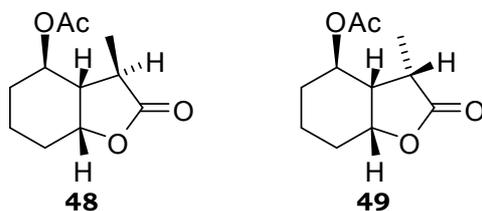
Nossos estudos iniciais foram dirigidos no sentido de sintetizar algumas lactonas (**27** e **28**), para serem testadas com o reagente de Stryker.



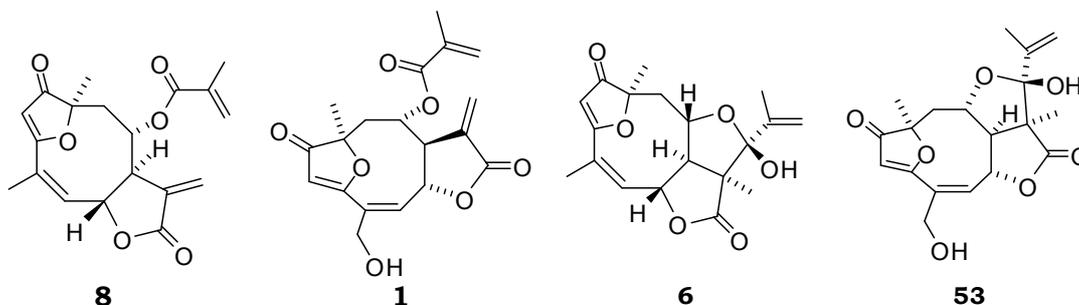
Apesar de termos encontrado algumas dificuldades para a obtenção de **28**, a lactona **27** pôde ser obtida com rendimento global de 7% a partir da 1,3-ciclohexanodiona (**31**) após 10 etapas reacionais.



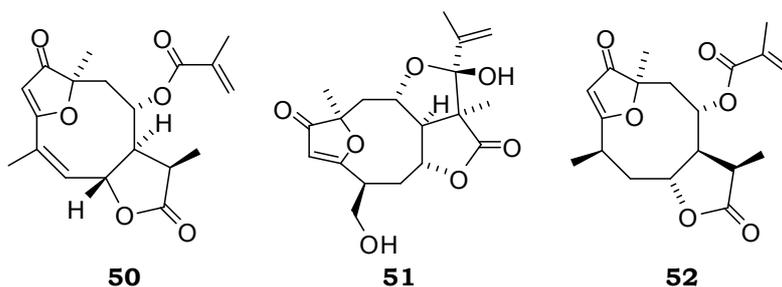
A lactona **27** foi então submetida a experimentos com o reagente de Stryker, obtendo-se os produtos provenientes de adição 1,4 de hidreto no grupo α -metileno (**48** e **49**), sem nenhuma ciclização.



Foram realizados então alguns experimentos utilizando o reagente de Stryker com os furanoeliangolidos: 15-desoxigoiazensolido (**8**) e o goiazensolido (**1**). Nos dois casos foram obtidos os produtos provenientes da reação de adição de hidreto seguida de ciclização, sendo respectivamente os eremantolidos **6** e **53**.



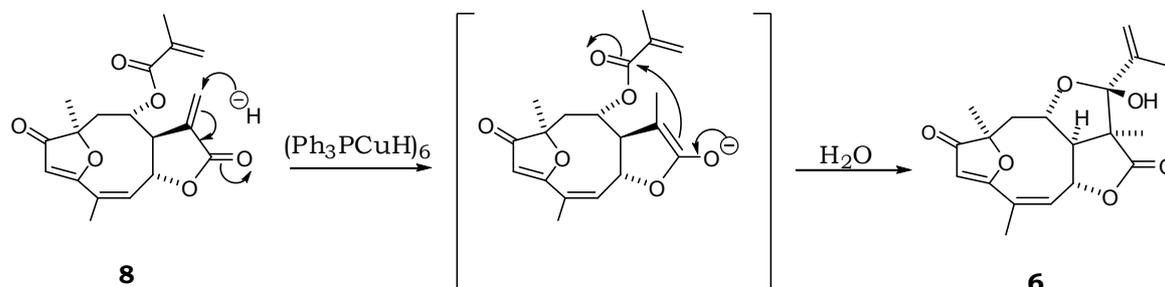
Entretanto, em ambos os casos foram formados outros produtos: para o experimento realizado com o substrato **8** houve também a formação do composto reduzido **50**; no experimento com a lactona **1**, foram obtidos mais dois produtos, o eremantolido **51** e o produto de redução **52**.



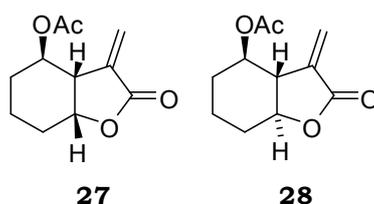
Apesar da formação de vários produtos, foi possível melhorar os rendimentos dos eremantolidos, através de algumas variações nas condições reacionais. Deste modo, os produtos **6**, **53** e **51** foram então obtidos com rendimentos de 64%, 43% e 46%.

Summary

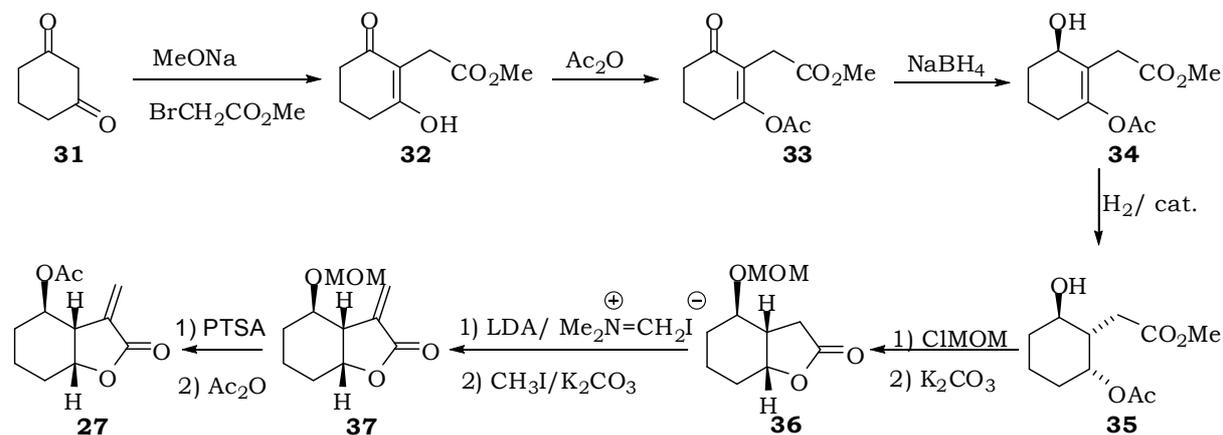
In this work we describe our studies for the biomimetic transformation of furanoheliangolides into eremantholides using the Stryker's reagent $[(\text{Ph}_3\text{PCuH})_6]$.



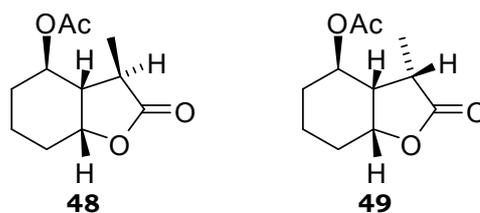
Our first efforts were directed towards the synthesis of simple model lactones (**27** and **28**) to be tested with the reducing reagent.



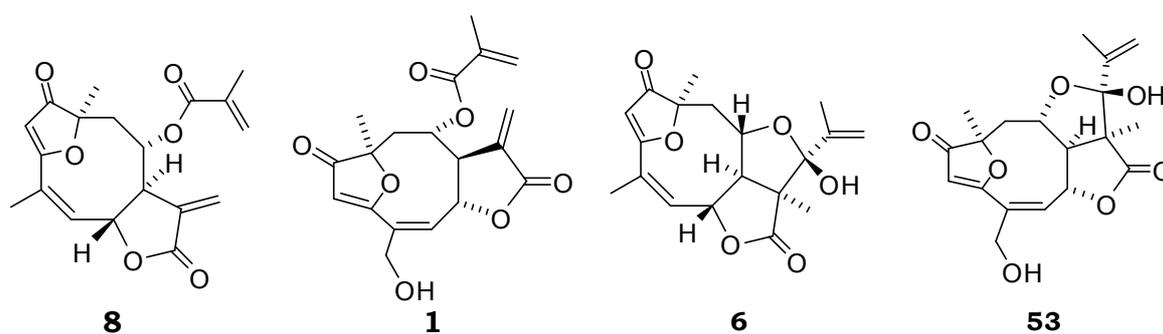
Lactone **27** could be obtained in 10 steps from 1,3-cyclohexanedione (**31**) with an overall yield of 7%.



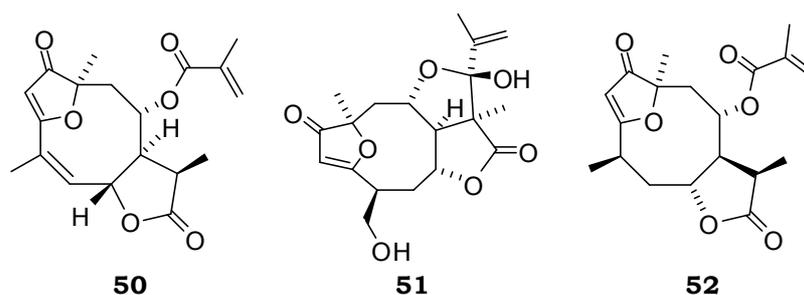
This product (**27**), when treated with Stryker's reagent, gave only the products of 1,4 hydride addition (**48** and **49**). No cyclization was observed.



As we have already noted that the peculiar structure of the furanoheliangolide could be a key feature for the cyclization step, we decided to abandon the model studies and test the reagent directly with the natural products 15-deoxygoyazensolide (**8**) and goyazensolide (**1**). In both cases we could obtain the corresponding eremantholides **6** and **53**.



However, other products were also formed in both cases. Compound **8** gave, besides **6**, the reduced product **50**. Compound **1** gave, besides the expected eremantholide **53**, the reduced eremantholide **51** and the highly reduced product **52**.



We have also demonstrated that the reaction conditions can be modified to improve the yields of eremantholides. Products **6**, **53** and **51** could thus be obtained in 64%, 43% and 46%.

I. Introdução

1. Introdução

As lactonas sesquiterpênicas constituem uma das maiores classes de produtos naturais, compreendendo mais de 4000 estruturas diferentes. Estas substâncias têm sido isoladas a partir de diferentes tipos de fungos e de plantas principalmente da família Asteraceae.¹ Muitas espécies desta família, como a *Arnica montana*, são usadas na medicina tradicional para o tratamento de inflamação, sendo que as lactonas sesquiterpênicas são descritas como os seus constituintes ativos.²

Estas lactonas podem ser classificadas, segundo o seu esqueleto carbocíclico, em quatro grupos principais: germacranolidos (com um anel de 10 membros), eudesmanolidos (com dois anéis de 6 membros), guaianolidos e pseudoguaianolidos (com anéis de 5 e 7 membros), respectivamente apresentados na *figura 1*.

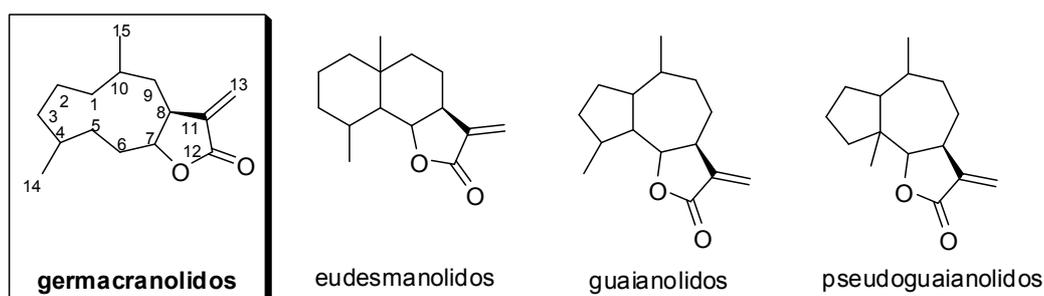


Figura 1: Principais grupos de lactonas sesquiterpênicas.

Os germacranolidos constituem o maior grupo de lactonas sesquiterpênicas naturais.³ Eles são divididos em quatro subgrupos com base na configuração das duplas ligações do ciclodecadieno: os germacrolidos, os quais apresentam um esqueleto *trans-trans* ciclodecadieno; os melampolidos com 1(10)-*cis*,4-*trans*; os heliangolidos com 1(10)-*trans*,4-*cis*; e os *cis,cis*-germacranolidos (*figura 2*).^{4,5,6}

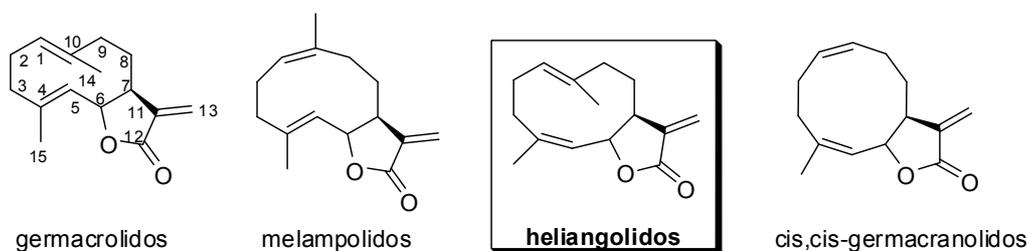


Figura 2: Subgrupos dos germacranolidos.

Muitos dos germacranolidos biologicamente ativos pertencem ao subgrupo dos heliangolidos que possuem um átomo de oxigênio ligando C₃ e C₁₀, denominados furanoeliangolidos. Vários exemplos destes compostos estão apresentados na *figura 3*.

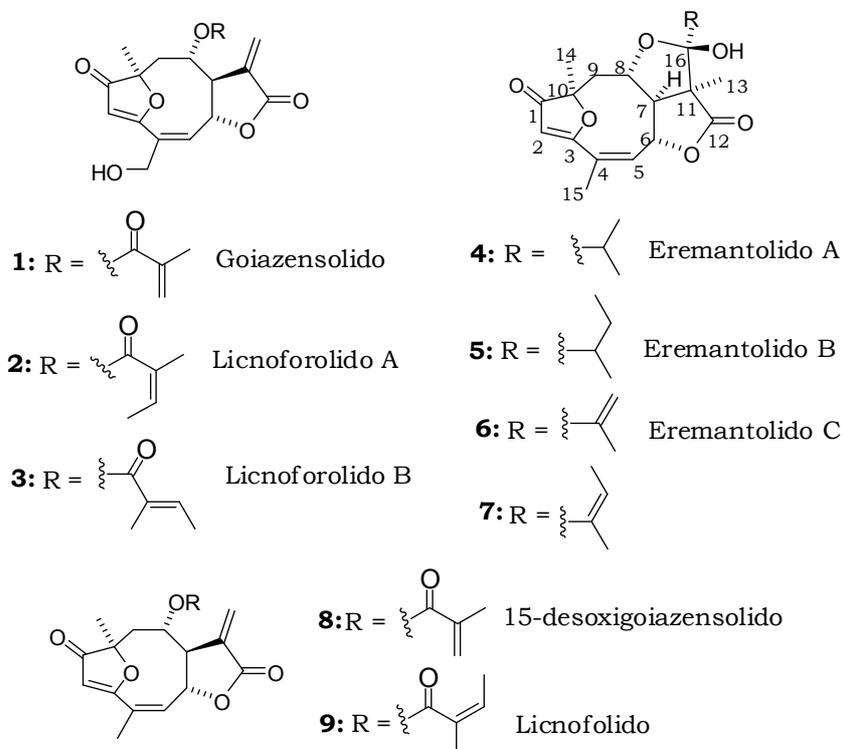


Figura 3: Exemplos de furanoeliangolidos.^{7,8,9,10}

Os furanoeliangolidos têm recebido uma grande atenção na Química Orgânica moderna por apresentarem peculiaridades estruturais interessantes, grande ocorrência na natureza, funções na biossíntese de outros sesquiterpenos e uma variada gama de atividades biológicas, como propriedades citotóxica, antitumoral, bactericida, fungicida, entre outras.^{3,4,7,11,12,13}

Em geral estas atividades são mediadas quimicamente pela presença de carbonilas α,β -insaturadas em suas estruturas, tais como o grupo α -metileno- γ -lactona, furanona e ésteres conjugados. Esses grupos funcionais reagem com nucleófilos, especialmente os grupos sulfidril da cisteína, por adição de Michael. Portanto, grupos tióis expostos, tais como resíduos de cisteína nas proteínas, parecem ser os alvos primários das lactonas sesquiterpênicas,⁷ como mostrado na *figura 4*, que apresenta o mecanismo

proposto por Wagner e colaboradores,² para a adição do grupo sulfidril da cisteína no grupo α -metileno- γ -lactona de lactonas sesquiterpênicas.

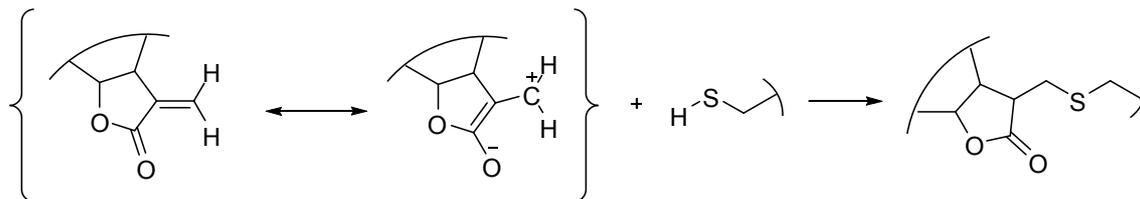
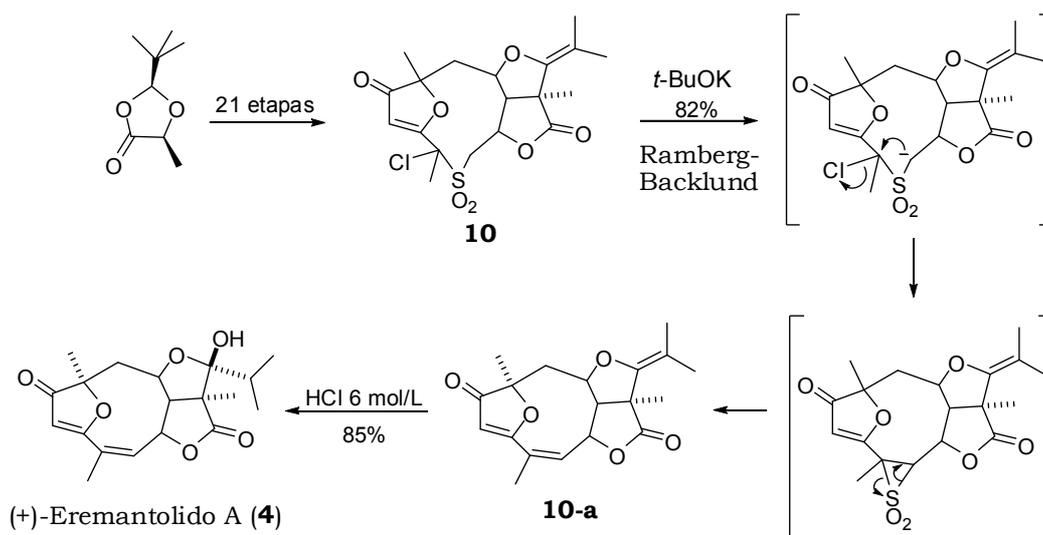


Figura 4: Mecanismo da reação de adição do grupo sulfidril da cisteína no grupo α -metileno- γ -lactona.

Os furanoeliangolidos que contêm esta função α -metileno- γ -lactona (como, por exemplo, **1**, **2**, **3**, **8** e **9**) (*figura 3*) apresentam forte atividade citotóxica, destruindo mesmo em concentrações muito baixas, células saudáveis, dificultando o uso clínico.¹⁴ Já os eremantolidos (como por exemplo, **4**, **5**, **6** e **7**) (*figura 3*), mesmo na ausência desta unidade α -metileno- γ -lactona, mantêm a atividade citotóxica, porém de maneira mais seletiva, apresentando assim um número reduzido de efeitos colaterais.⁹ Esta atividade desenvolvida pelos eremantolidos, de acordo com McDougal e colaboradores, provém do centro eletrofílico C₅ (*figura 3*) do sistema vinilfuranona conjugado.¹⁵

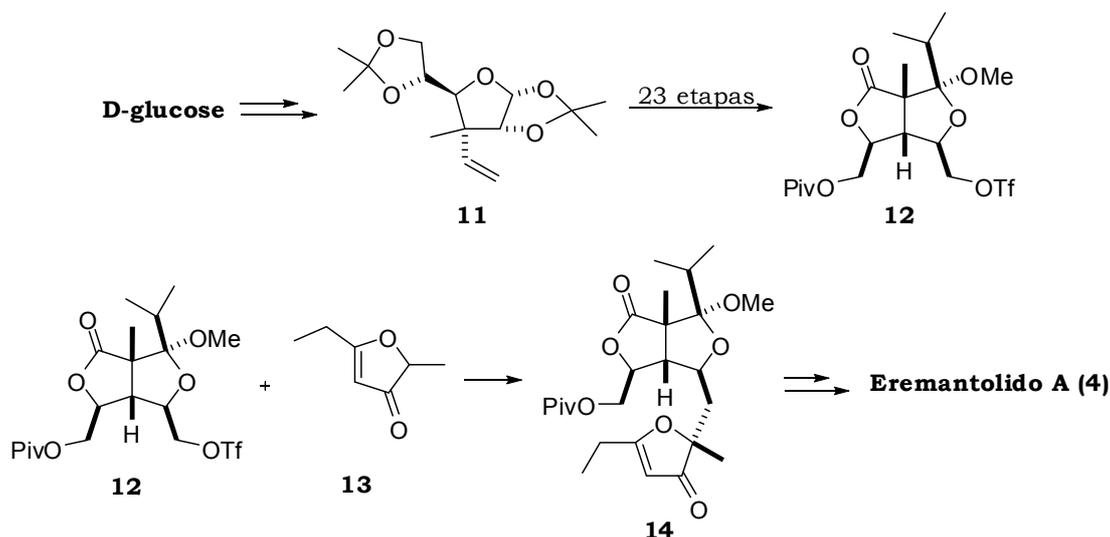
Rotas sintéticas, parciais ou totais, vêm sendo estudadas para a obtenção principalmente de estruturas do tipo eremantolido.^{15,16,17,18} O Eremantolido A (**4**) é o furanoeliangolido mais estudado por diversos grupos de pesquisas, principalmente devido à sua potente atividade antitumoral. Na literatura, são descritas algumas sínteses totais deste produto natural.

Em 1991, Boeckman e colaboradores publicaram uma das primeiras sínteses conforme mostrado no *esquema 1*.¹⁷ A metodologia empregada envolveu a sequência de Ramberg-Backlund, na qual o composto **10**, após o tratamento com *t*-BuOK, dá origem ao alceno **10-a**. Em seguida, este é tratado com HCl para a hidrólise de seu éter enólico, fornecendo o produto natural, (+)-Eremantolido A (**4**).



Esquema 1: Síntese do (+)-Eremantolido A (**4**) desenvolvida por Boeckman.

Em 1995, Takao e colaboradores publicaram uma nova síntese total do Eremantolido A (**4**) (*esquema 2*).¹⁸ A D-glucose, após algumas etapas, originou o composto **11**, o qual foi convertido na lactona **12**, através de uma seqüência reacional de 23 etapas. Posteriormente, esta lactona foi submetida a uma C-alkilação com o enolato de **13**, fornecendo o composto **14**, o qual após algumas etapas reacionais foi transformado no Eremantolido A (**4**).

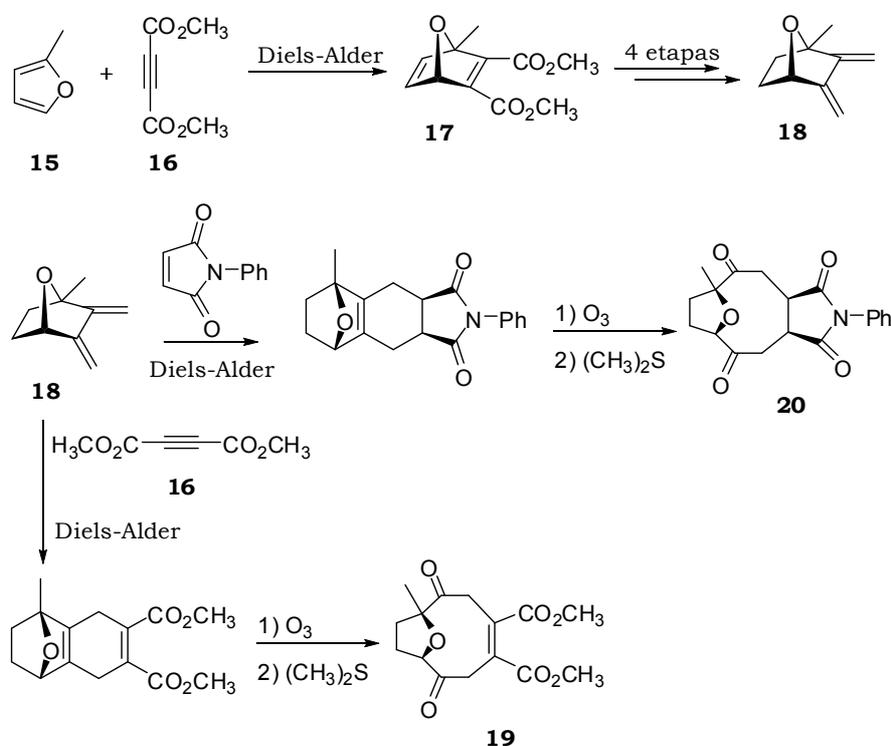


Esquema 2: Síntese do (+)-Eremantolido A (**4**) a partir da D-glucose.

Várias outras metodologias semelhantes à mostrada no *esquema 2*, vêm sendo desenvolvidas por Takao e outros grupos de pesquisa, no sentido de aumentar a eficiência na síntese do eremantolido A.^{20,19}

A síntese de outros compostos contendo o núcleo estrutural dos furanoeliangolidos também são constantemente estudadas e apesar das dificuldades em se preparar tais macrociclos, vários exemplos deste tipo de síntese são encontrados na literatura.^{8,9,20,21,22}

Recentemente nosso grupo de pesquisa desenvolveu uma nova síntese para a obtenção do núcleo estrutural dos furanoeliangolidos.²³ Nesta o 2-metil-furano (**15**) e o dienófilo **16** são submetidos a uma reação de Diels-Alder para a obtenção do aduto **17**, que após 4 etapas reacionais dá origem ao dieno **18**. Este pode ser submetido a uma nova reação de Diels-Alder com diferentes dienófilos para, após ozonólise, formar os macrociclos **19** ou **20** (esquema 3).



Esquema 3: Síntese do núcleo estrutural dos furanoeliangolidos.

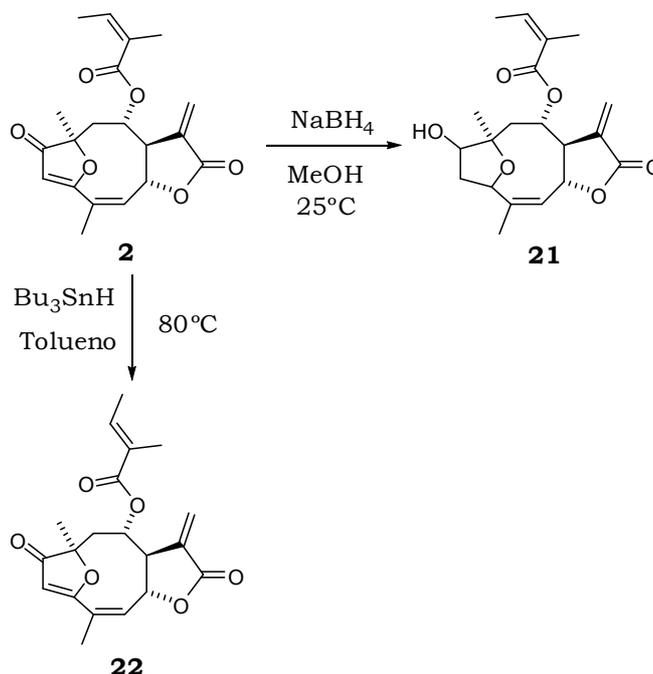
Em 1999, alguns estudos de biotransformação realizados por Barrero e colaboradores,²⁴ comprovaram a hipótese de que os eremantolidos seriam biossinteticamente provenientes de furanoeliangolidos contendo a unidade α -metileno- γ -lactona, como mostrado no esquema 4, em que o furanoeliangolido **2** é biotransformado através da ação de um fungo no eremantolido **7**.



Esquema 4: Reação de biotransformação do furanoeliangolido **2** no eremantolido **7**.

Esta transformação é particularmente interessante porque além dos eremantolidos apresentarem uma atividade biológica mais seletiva, eles são encontrados em menor quantidade nas plantas, quando comparados aos furanoeliangolidos contendo a unidade α -metileno- γ -lactona.

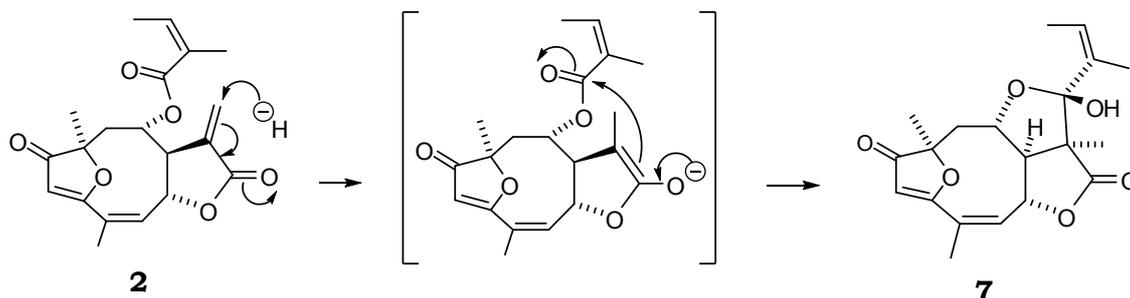
O mesmo autor decidiu realizar também alguns experimentos utilizando hidretos metálicos (NaBH_4 e Bu_3SnH). Entretanto, ao invés da transformação esperada (*esquema 4*), foram obtidos produtos de redução da cetona (**21**) e de isomerização da cadeia lateral do éster (**22**) (*esquema 5*).



Esquema 5: Reação do furanoeliangolido **2** com os hidretos metálicos NaBH_4 e Bu_3SnH

Analisando o *esquema 4* fica evidente que esta biotransformação é equivalente a uma reação de adição 1,4 de hidreto no grupo α -metileno da

lactona **2** (esquema 6), seguida de ciclização, similar a uma condensação aldólica, fornecendo então o eremantolido **7**.



Esquema 6: Mecanismo proposto para a transformação de **2** em **7**.

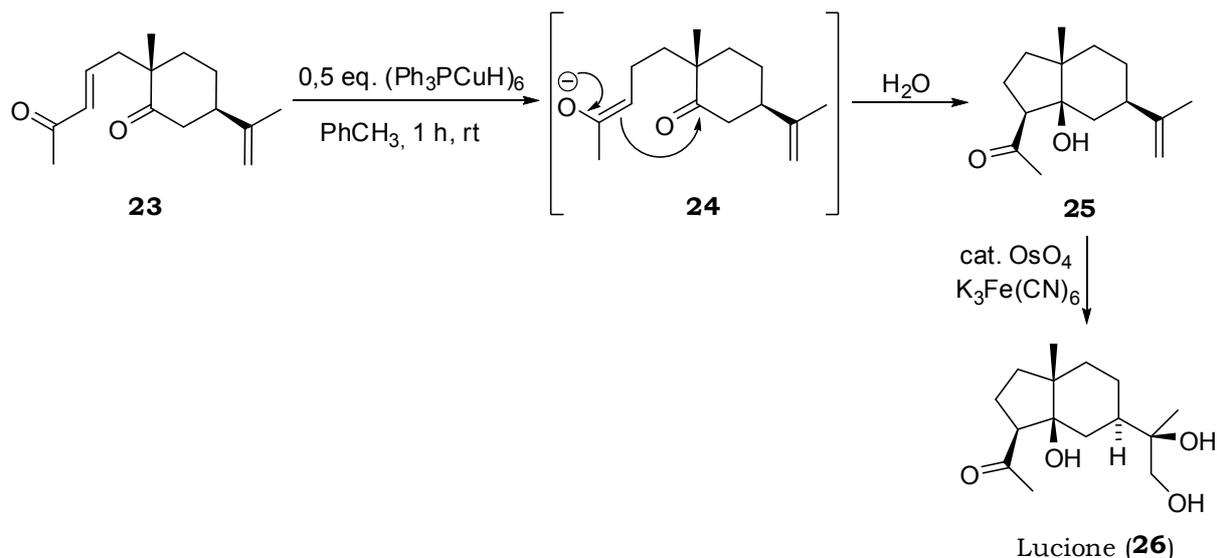
É bem conhecido que compostos carbonílicos α,β -insaturados podem sofrer adição de nucleófilos (H^- , C^- , etc.) tanto em 1,2 como em 1,4. Um grande volume de estudos foi desenvolvido para estabelecer parâmetros que permitissem controlar as adições fornecendo o produto desejado, seja o produto de adição 1,2 ou 1,4. A maioria esmagadora desses estudos, porém, refere-se à adição de carbânion, sendo bem reduzido o volume de estudos referentes à adição de hidreto.

Logo depois da descoberta dos reagentes de Grignard, verificou-se que eles apresentavam forte tendência a fazer adições 1,2 a carbonilas α,β -insaturadas. Uma maneira de fazer adições preferencialmente 1,4 de carbânions foi desenvolvida por Gilman e colaboradores²⁵ na década de 1950, através dos cupratos orgânicos.

Um método realmente eficiente para realizar adições conjugadas (1,4) de hidretos, porém, só foi desenvolvido a partir de 1988 com o hidreto (curiosamente também de cobre) chamado hoje de reagente de Stryker,^{26,27,28,29,30} de fórmula $(Ph_3PCuH)_6$, cuja seletividade é geralmente bem maior do que a de outros hidretos utilizados como de estanho,³¹ cobalto,³² paládio,³³ telúrio,³⁴ entre outros.

Estudos recentes de reações envolvendo o reagente de Stryker $[(Ph_3PCuH)_6]$ na presença de centros eletrofílicos,^{35,36,37,38,39,40} demonstrou que pode ocorrer, além da adição 1,4 de hidreto, uma segunda adição inter- ou intramolecular, dependendo do centro eletrofílico presente. O primeiro

trabalho publicado referente à reação de redução conjugada seguida de adição intramolecular, promovida pelo reagente de Stryker, foi descrito por Chiu e colaboradores,³⁷ no qual o enolato **24**, gerado pela adição de hidreto ao sistema α,β -insaturado **23**, efetua uma segunda adição a uma função carbonílica (centro eletrofílico) presente na própria molécula, formando o composto **25**. Esta reação, de acordo com os autores, foi a etapa principal na síntese total assimétrica da lucione (**26**) (esquema 7).



Esquema 7: Primeira síntese envolvendo reação de adição 1,4 de hidreto seguida de ciclização, utilizando o reagente de Stryker.

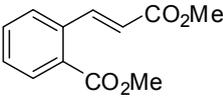
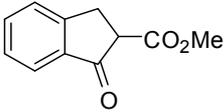
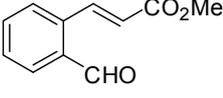
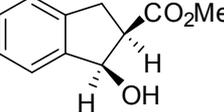
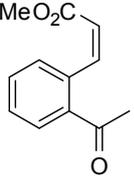
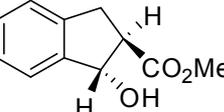
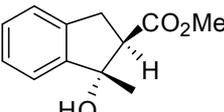
Em seguida, o mesmo autor realizou um estudo mais detalhado envolvendo o reagente de Stryker em reações de adição 1,4 de hidreto seguida de ciclização, utilizando diferentes temperaturas e vários tipos de substratos como: ésteres e nitrilas conjugados, enodionas, entre outros, a fim de estudar tanto a reatividade destes substratos, quanto a estereosseletividade destas reações, como mostrado na *tabela 1*.

Tabela 1: Reações de adição 1,4 de hidreto seguida de ciclização intramolecular, utilizando o reagente de Stryker.

Substrato	T (°C)	t (h)	Produto	Rendimento (%)
	25	18		84
	25	11		66
	-40	1		93
	-10	0,25		12
				58

Também em nosso laboratório foram realizados alguns estudos utilizando este reagente, com alguns substratos aromáticos. Estes, na presença do reagente de Stryker, sofreram uma reação de adição de hidreto na dupla conjugada à carbonila seguida de ciclização, fornecendo assim produtos do tipo indano, como mostrado na *tabela 2*.^{41,42}

Tabela 2: Reações utilizando o reagente de Stryker (Ph_3PCuH)₆ em substratos aromáticos a 25°C.

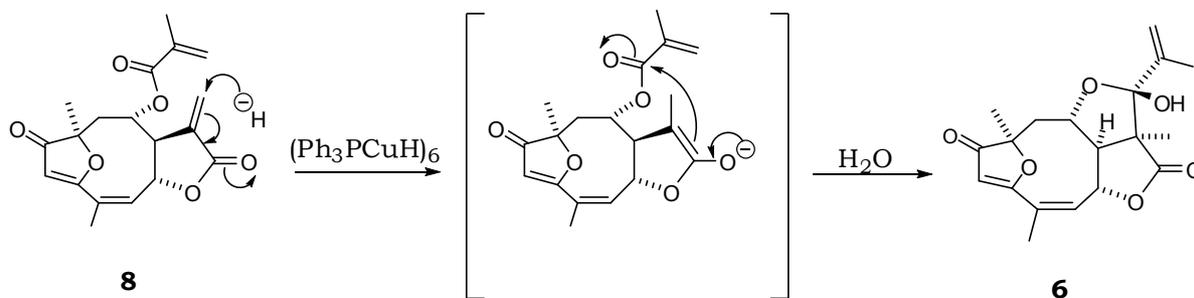
Substratos	t (h)	Produtos	Rendimento (%)
	18		85
	0.25		80
	0.5		90
			

Diante destes resultados fica evidente que o reagente de Stryker pode promover exatamente o tipo de reação proposta para a transformação do furanoeliangolido no seu respectivo eremantolido (*esquema 6*), com alta estereosseletividade e bons rendimentos.

II. Objetivo

2. Objetivo

Este trabalho visa estudar a transformação de furanoeliangólidos contendo a função α -metileno- γ -lactona em estruturas do tipo eremantólido, a partir da reação de adição conjugada de hidreto seguida de ciclização, utilizando o reagente de Stryker (Ph_3PCuH)₆ (esquema 8).



Esquema 8: Proposta de transformação do furanoeliangólido **8** no eremantólido **6** utilizando o reagente de Stryker

A fim de se obter as condições ideais para esta transformação, primeiramente tentaremos realizar alguns testes com algumas lactonas modelos previamente sintetizadas (figura 5), para depois realizar os testes com os próprios produtos naturais (figura 3), de acordo com suas disponibilidades, fornecidos por colaboradores da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto (FCFRP) e da Universidade de Franca (UNIFRAN).

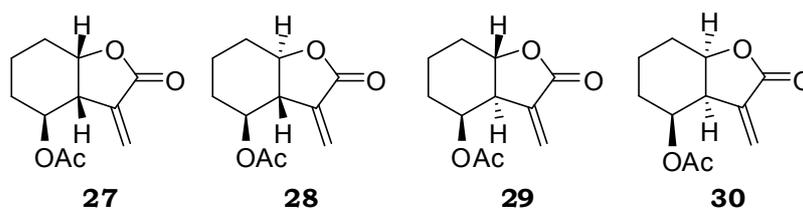
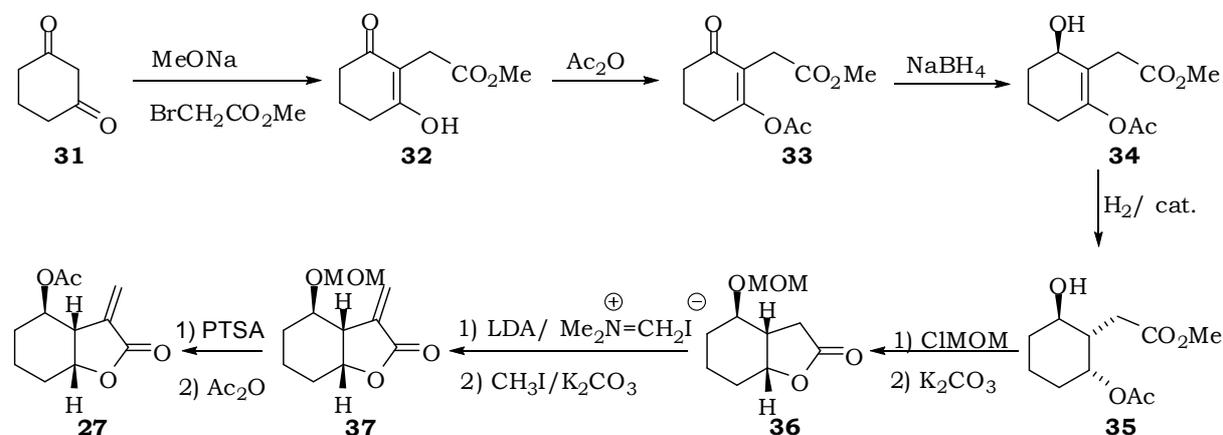


Figura 5: Lactonas modelos.

III. Planejamento Sintético

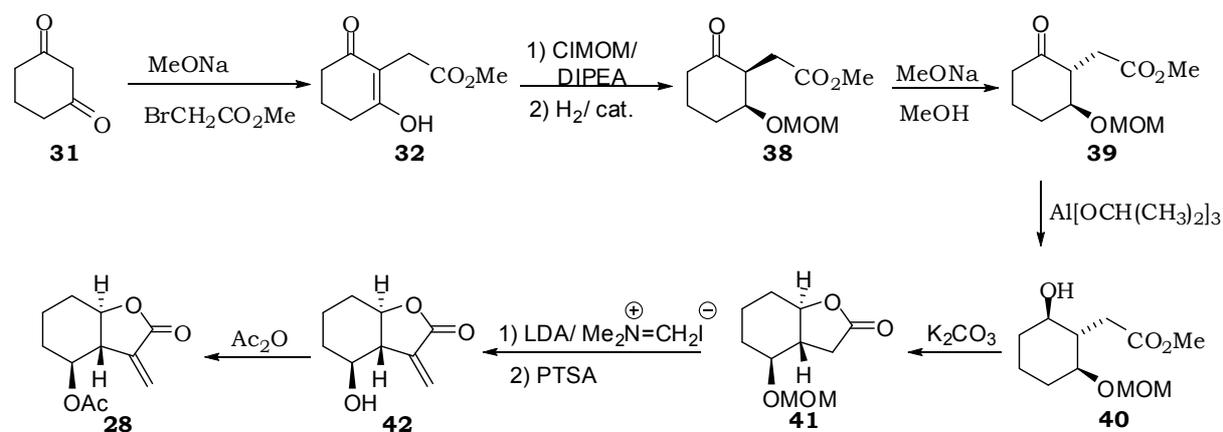
3. Planejamento Sintético

Entre os modelos estruturais mostrados na *figura 5*, a lactona **27** seria obtida através da proposta sintética mostrada no *esquema 9*.⁴³



Esquema 9: Proposta sintética para preparação da lactona **27**.

As lactonas **28**, **29** e **30** (*figura 5*) poderiam ser preparadas a partir de modificações na proposta do *esquema 9*, como mostrado no *esquema 10* para a preparação da lactona **28**.



Esquema 10: Proposta sintética para preparação da lactona **28**.

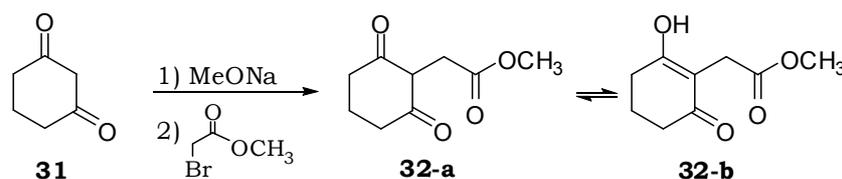
Os compostos representados na *figura 5* e os produtos naturais (*figura 3*) seriam testados com o reagente de Stryker conforme mostradas no *esquema 8*.

IV. Discussão dos Resultados

4. Discussão dos Resultados

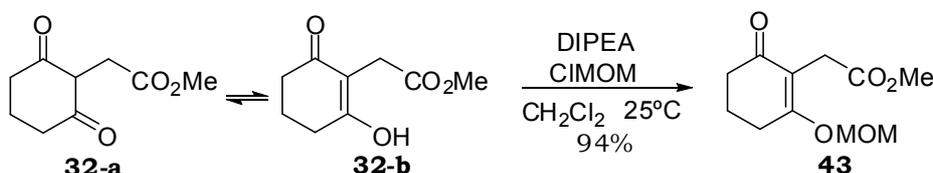
O presente trabalho foi iniciado com o desenvolvimento da rota sintética mostrada no *esquema 10*, a qual descreve a preparação da lactona **28**, que apresenta a configuração preferencial adequada para os estudos propostos, quando comparada aos produtos naturais da *figura 3*.

Dessa forma, os compostos **32-a** e **32-b** foram preparados através da reação de bromo acetato de metila e 1,3-ciclohexanodiona (**31**) (*Esquema 11*), obtendo-se um rendimento de 85%.⁴⁵



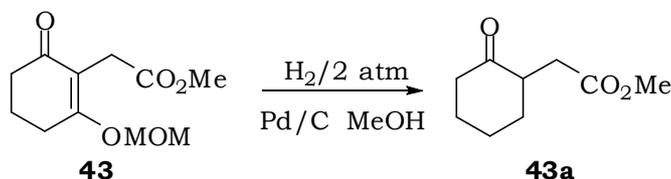
Esquema 11: Preparação do composto **32**.

Em seguida, os compostos **32-a** e **32-b** foram submetidos à reação com clorometoxi-metil-éter (MOMCl) na presença de di-isopropiletilamina (DIPEA), obtendo-se o composto **43** com rendimento de 94% (*esquema 12*).⁴⁶



Esquema 12: Preparação do composto **43**.

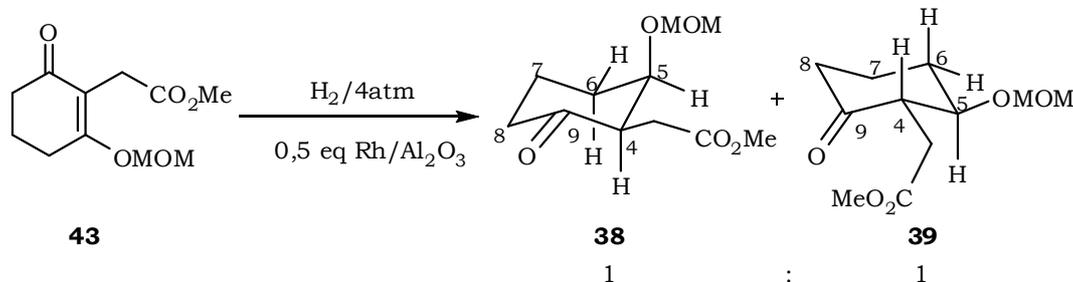
A hidrogenação do composto **43** foi inicialmente testada empregando o catalisador de paládio suportado sobre carvão ativo (Pd/C) em metanol (MeOH), entretanto, verificou-se apenas a formação do produto de hidrogenólise **43a** (*esquema 13*).



Esquema 13: Tentativa de hidrogenação do composto **43**.

A formação do composto hidrogenado desejado foi então obtido através da redução do composto **43** utilizando pressão de hidrogênio de 4

atm e catalisador de Rh/Al₂O₃,⁴⁷ verificando-se através do espectro de RMN de ¹H, a presença dos diastereoisômeros **38** e **39** na proporção 1:1 (*esquema 14*). Algumas tentativas de separação destes isômeros foram realizadas, no entanto, sem sucesso.



Esquema 14: Preparação dos compostos hidrogenados **38** e **39**.

A formação do composto **39** (que corresponde a uma incomum hidrogenação em *trans*) pode ter ocorrido devido à dupla ligação estar conjugada com a carbonila, pois neste caso pode ocorrer formação do enol ou enolato, que podem capturar hidrogênio tanto de um lado quanto do outro, dando origem então à mistura dos dois diastereoisômeros (**38** e **39**).

A determinação da configuração relativa e da proporção de cada diastereoisômero foi realizada a partir do espectro de RMN de ¹H da mistura, respectivamente através da diferença de deslocamento químico e acoplamento do H₅ [nota-se no espectro de RMN de ¹H o sinal de H₅ bem separado dos outros sinais (*figura 6*)] dos compostos **38** e **39**, e também pelas integrais relativas dos sinais de cada composto.

Os dois isômeros (**38** e **39**) só podem ser *cis* ou *trans*; o isômero *trans* (**39**) deve, naturalmente, preferir a conformação em que os grupos mais volumosos permaneçam em equatorial, portanto o H₅ deve ocupar, obrigatoriamente, a posição axial (*esquema 14*). O isômero *cis* (**38**), porém, poderia apresentar o H₅ em posições equatorial ou axial; neste caso, foi possível concluir que ele se apresentou em posição equatorial, facilitando a tarefa de definir os estereoisômeros.

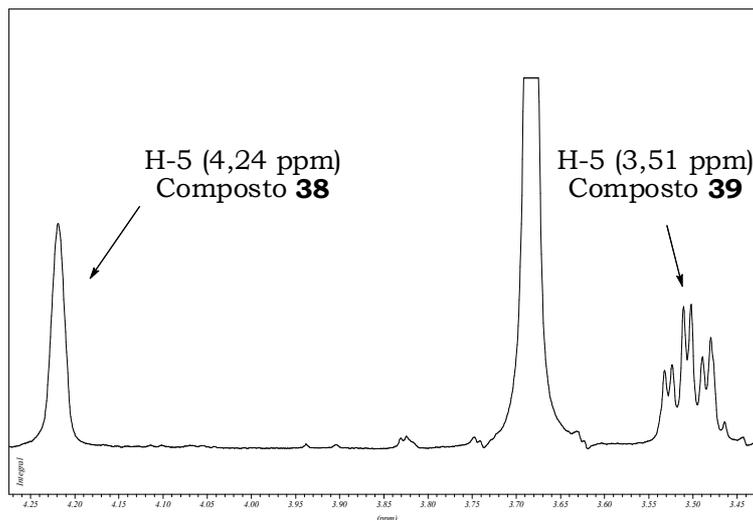
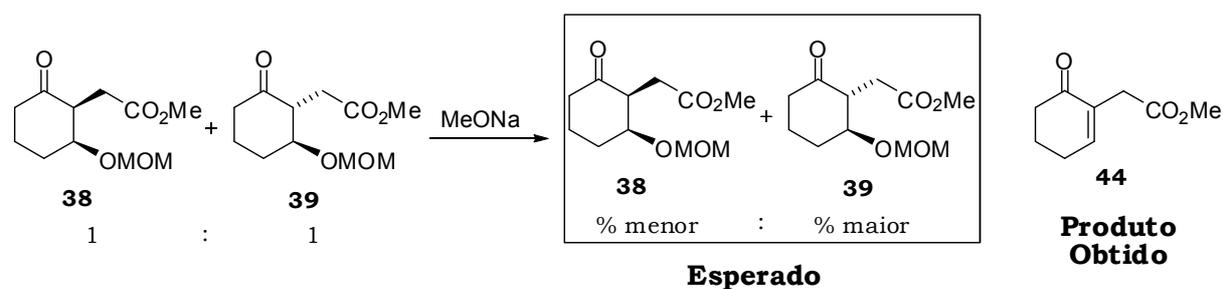


Figura 6: Ampliação do espectro da mistura dos compostos **38** e **39**.

O sinal do H₅ ($\delta=4,24$ ppm) no composto **38** apresentou-se como um singlete largo (*figura 6*), devido a suas constantes de acoplamento equatorial-equatorial e equatorial-axial com seus hidrogênios vizinhos (H₄ e H_{6-axial} e H_{6-equatorial}), serem muito pequenas. Para o composto **39**, o sinal de H₅ ($\delta=3,51$ ppm) apresentou-se como um tripleto de dubletos (*figura 6*), com uma constante de acoplamento de 10,8 Hz com H_{4-axial} e H_{6-axial} e com uma constante de acoplamento de 4,2 Hz com H_{6-equatorial}.

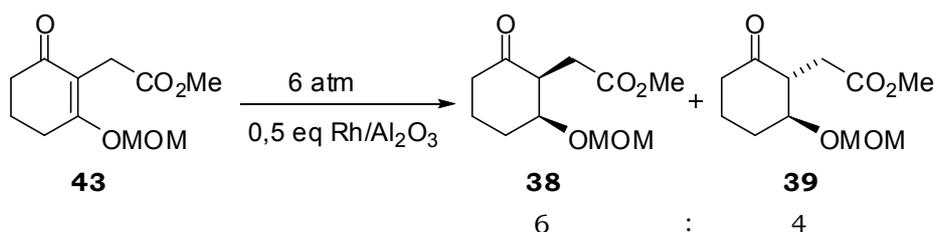
É natural se esperar que o isômero *trans*, o qual pode assumir conformação em que ambos os grupos grandes estejam em equatorial, seja mais estável do que o *cis*. Assim, como há uma cetona em C₉ (*esquema 14*), pode-se imaginar que o enolato correspondente permitiria a inversão da estereoquímica no C₄, possibilitando uma interconversão entre os isômeros. Portanto, o tratamento da mistura com uma base (tal como MeONa em MeOH), poderia favorecer esta interconversão em uma mistura de equilíbrio, com predominância do isômero **39**.

O tratamento desta mistura com base resultou em eliminação do grupo -OMOM (**44**), impedindo a desejada epimerização (*esquema 15*).



Esquema 15: Tentativa de epimerização.

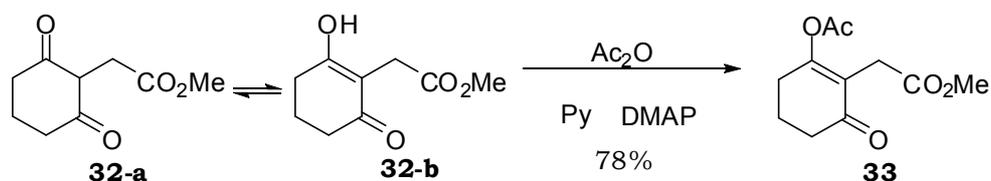
Diante deste resultado, tentou-se alterar as condições reacionais empregadas na hidrogenação, como por exemplo, a pressão de hidrogênio e a quantidade do catalisador. Após alguns testes, observou-se que o aumento da pressão de 4 atm para 6 atm de hidrogênio provocou uma variação na proporção dos diastereoisômeros formados, mas esta foi contra as expectativas, pois a proporção passou a ser 6:4 dos compostos **38** e **39** respectivamente (*esquema 16*).



Esquema 16: Outra tentativa de hidrogenação do composto **43**.

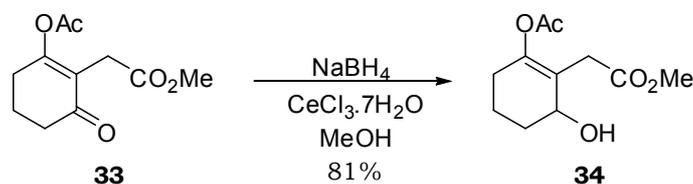
Concomitantemente à execução da rota sintética mostrada no *esquema 10*, para a formação da lactona **28**, tentou-se preparar também a lactona **27**, de acordo com o *esquema 9*.

A partir dos compostos **32-a** e **32-b**, preparados anteriormente através da reação descrita no *esquema 11*, realizou-se uma reação de acetilação e foi possível obter o enolacetato **33** com 78% de rendimento (*esquema 17*).



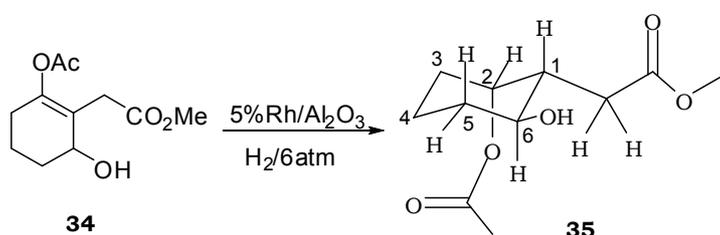
Esquema 17: Preparação do enolacetato **33**.

O composto **33** foi então reduzido em 5 minutos ao álcool correspondente **34** com NaBH_4 e $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ e rendimento de 81% (*esquema 18*).^{48,49,50}



Esquema 18: Redução da cetona **33**.

De acordo com o *esquema 19*, a hidrogenação do composto **34** para a formação de **35** foi realizada empregando uma pressão de 6 atm de H_2 e o catalisador de 5% de ródio em alumina.



Esquema 19: Hidrogenação do composto **34**.

Através dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C e de diversas técnicas bidimensionais de RMN tais como gCOSY, gHMQC, gHMBC e gJ-res, foi possível realizar a atribuição inequívoca dos deslocamentos químicos e constantes de acoplamento do composto **35**, que consideramos mais relevantes.

A determinação da configuração relativa dos três centros estereogênicos do composto **35** foi realizada através dos valores encontrados para as constantes de acoplamento entre os hidrogênios H_1 , H_2 e H_6 . A partir do sinal de H_6 , um tripleto de dubletos com dois valores de $J_{\text{axial/axial}}$ (10,2 Hz), foi possível concluir que H_6 e H_1 estão ambos em posição axial.

O sinal de H_2 , por outro lado, tem apenas pequenos valores de J , mostrando que H_2 deve ser equatorial.

Realizamos também alguns estudos conformacionais, executados por programa de mecânica molecular (GMMX-PCModel).⁵¹ Estes estudos mostraram que a conformação mais estável do composto **35**, representada

na *figura 7*, possui energia consideravelmente menor que a outra conformação em cadeira (na ordem de 2 kcal/mol). O cálculo (considerando a média de Boltzmann encontrada para todas as conformações) apresentou como constantes de acoplamento para H₆ os valores de 10,9, 10,3 e 4,7 Hz, que são muito semelhantes aos valores experimentais de 10,2, 10,2 e 4,1 Hz.

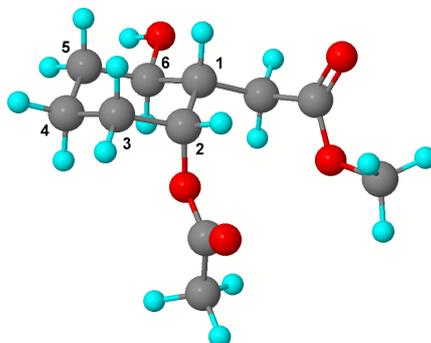
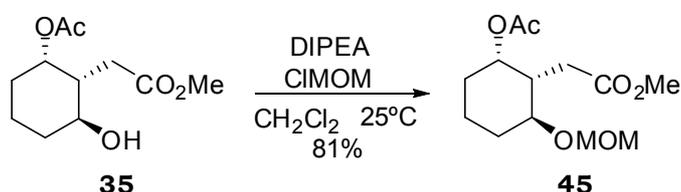


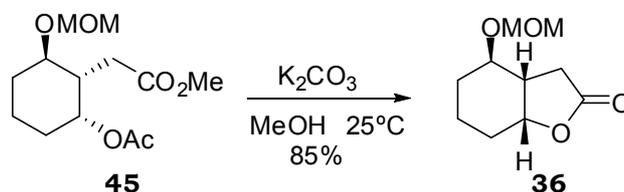
Figura 7: Conformação mais estável do composto **35** calculada pelo programa GMMX.

Dando continuidade ao trabalho experimental, o composto **35** foi submetido à reação com clorometoxi-metil-éter (MOMCl) na presença de diisopropiletilamina (DIPEA), obtendo-se assim o produto **45** com rendimento de 81% (*esquema 20*).



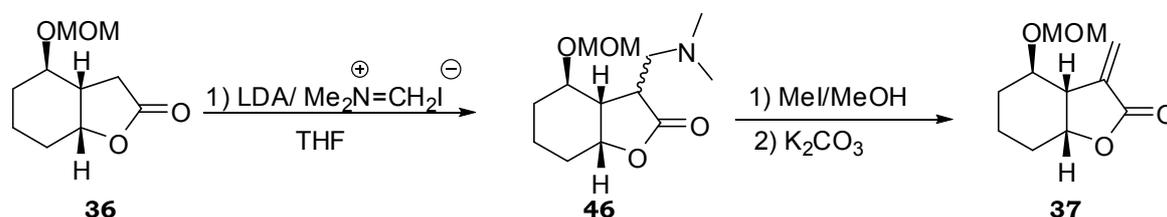
Esquema 20: Preparação do composto **45**.

Em seguida a lactona **36** foi obtida, após 10 horas, através da reação de **45** com K₂CO₃, com 85% de rendimento (*esquema 21*).⁵²



Esquema 21: Preparação da lactona **36**.

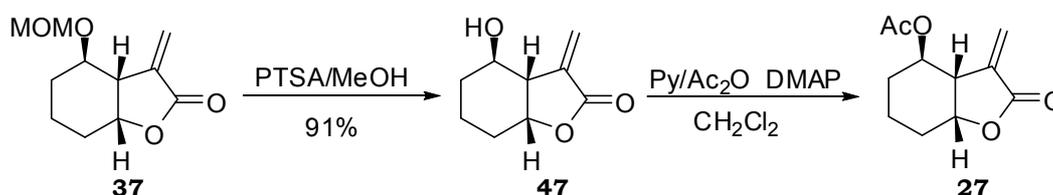
A reação de adição de metileno ao composto **36** foi realizada em duas etapas, utilizando a metodologia de Danishefsky,⁵³ como mostrado no esquema 22.



Esquema 22: Preparação da α -metileno- γ -lactona **37** utilizando a metodologia de Danishefsky.

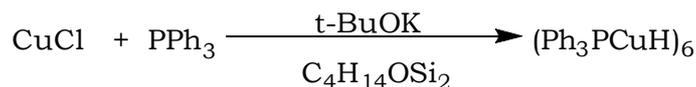
Primeiramente, a lactona **36** foi submetida à reação com LDA, e sal de Eschenmoser (C_3H_8NI) em THF anidro, obtendo assim o intermediário **46** com 60% de rendimento após 6 horas de reação. O composto **37** foi então preparado a partir do tratamento de **46** com MeI/MeOH e K_2CO_3 , durante 2 horas de reação à temperatura ambiente, com 85% de rendimento.

Finalmente, para a obtenção da lactona desejada **27** realizamos primeiramente a desproteção da hidroxila de **37** em meio ácido (PTSA/MeOH) durante 6 horas, e, em seguida, o produto proveniente desta reação (**47**) foi esterificado com anidrido acético e piridina obtendo assim a lactona **27** com 55% de rendimento (esquema 23).



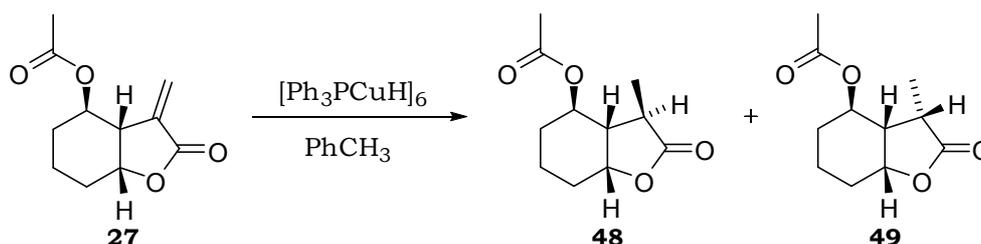
Esquema 23: Preparação da lactona **27**.

Uma vez obtida a lactona **27**, deu-se início aos testes com o reagente de Stryker. Este foi previamente preparado a partir do tratamento de CuCl (recentemente preparado), com PPh_3 , t-BuOK e 1,1,3,3-tetrametildisiloxano ($C_4H_{14}OSi_2$), com 55% de rendimento (esquema 24). Alguns cuidados especiais são necessários na preparação e armazenamento deste reagente sendo recomendado o seu uso por um período curto após sua preparação.



Esquema 24: Preparação do reagente de Stryker [(Ph₃PCuH)₆].

A lactona **27** foi submetida à reação com o reagente de Stryker (0,5 equivalentes) a uma temperatura de -40°C, de acordo com a literatura,¹⁰ e após 2 horas, foi possível observar a formação dos compostos **48** e **49** (esquema 25), provenientes apenas da adição de hidreto na dupla conjugada a carbonila.



Esquema 25: Reação da lactona **27** com o reagente de Stryker.

Os compostos **48** e **49** foram devidamente analisados por RMN de ¹H e suas estereoquímicas devidamente confirmadas através de experimentos de NOE.

A ausência do esperado ataque do carbânion à carbonila do grupo acetil de **27** foi um resultado importante para estimular reflexões e reconsiderações sobre todo o trabalho.

De fato, este resultado parecia indicar que nos modelos contendo anéis de 6 membros, muito menores do que o macrociclo do goiazensolido, pode muito bem acontecer que o carbânion e o carbono carbonílico não possam se aproximar o suficiente para que a reação ocorra. Por outro lado, no furanoeliangolido, como mostrado na *figura 8* (minimizado por GMMX, PCModel), o carbono onde se formaria o carbânion no goiazensolido (**1**) fica muito próximo do carbono carbonílico ao qual teria que se ligar para formar o eremantolido: isto, naturalmente, facilita grandemente a ocorrência da reação.

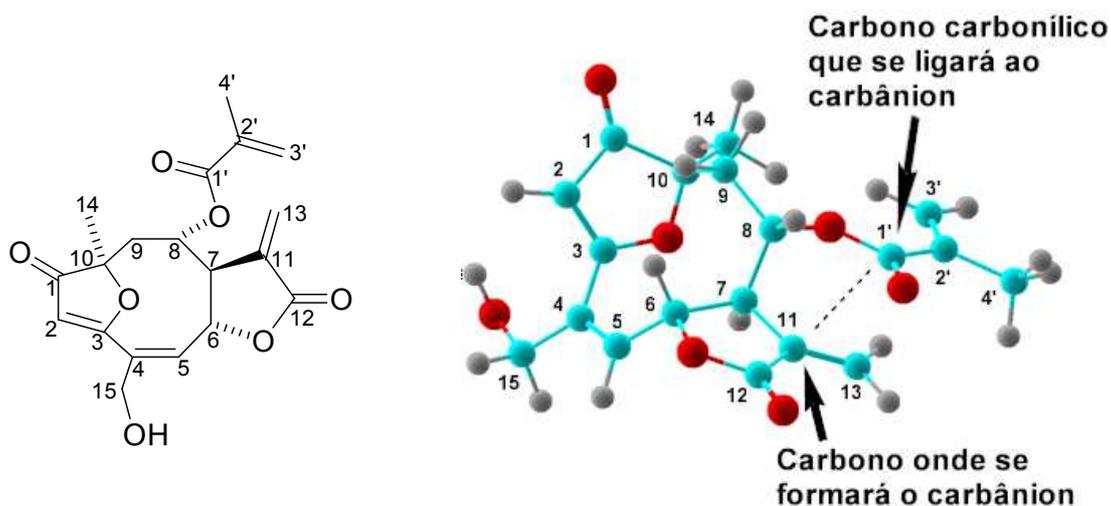
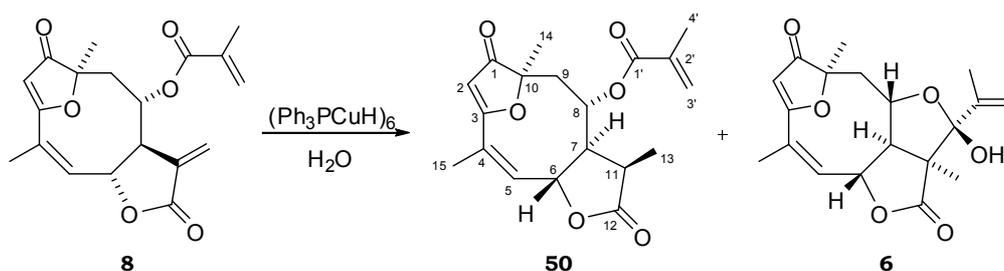


Figura 8: Conformação mais estável do Goiazensolido (**1**) calculada pelo programa GMMX.

Consultando nossos colegas da FCFRP-USP e UNIFRAN, verificamos que poderíamos contar com amostras do 15-desoxigoiazensolido (**8**). Decidimos, portanto, submeter este substrato ao reagente de Stryker.

Dessa forma o 15-desoxigoiazensolido (**8**) foi submetido a reação com o hidreto de cobre à temperatura ambiente durante 5 horas, obtendo como produtos uma mistura do composto **50** e do composto desejado Eremantolido C (**6**) (esquema 26), na proporção de 4:6, sendo o primeiro proveniente apenas da redução do metileno e o segundo da adição conjugada de hidreto seguida da ciclização.



Esquema 26: Reação do o 15-desoxigoiazensolido (**8**) com o reagente de Stryker.

Então, a fim de se obter uma maior proporção do produto **6**, optou-se por aumentar o tempo de reação, já que de acordo com o resultado obtido foi possível concluir que a adição conjugada do hidreto é rápida e a etapa de ciclização é mais lenta. Dessa forma após 12 horas de reação nas mesmas

condições reacionais obtivemos como produtos os mesmos compostos **50** e **6**, mas agora na proporção de 2:8, assim como esperado.

Os dois produtos obtidos foram devidamente separados e identificados através de experimentos de RMN de ^1H e ^{13}C e de diversas técnicas bidimensionais de RMN tais como gCOSY, gHMQC, gHMBC e gJ-res. A estrutura do composto **6** foi confirmada a partir da comparação de seus dados dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C (tabela 26) com os do Eremantolido C conforme dados da literatura (tabela 27).^{54,55}

Analisando o *esquema 26*, é possível perceber que a única diferença do 15-desoxigoiazensolido (**8**) para o composto **50** é a presença da função metileno no material de partida, assim para confirmarmos a estrutura do produto obtido, os dados dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do composto **50** foram comparados com os dados de espectros da lactona **8**.⁵⁶

Para completar a confirmação da estrutura do produto obtido **50**, seria necessário ainda definir a estereoquímica relativa do novo centro estereogênico formado (C_{11}). Esta pôde ser determinada através da comparação dos valores de acoplamento entre H_7 e H_{11} obtidos experimentalmente e calculados (tabela 3), sendo que para os cálculos ambas as possibilidades foram consideradas ($\text{H}_{11\alpha}$ e $\text{H}_{11\beta}$) e estes foram realizados através do programa PCModel.

Tabela 3: Valores de acoplamento entre H_7 e H_{11} .

J	Calculado (Hz)*	Experimental (Hz)
$J_{(7,11\alpha)}$	9.0	---
$J_{(7,11\beta)}$	2.0	---
$J_{(7,11)}$	---	11.6

*PCModel

De acordo com os resultados mostrados na *tabela 3* foi possível determinar que o composto **50** apresenta o H_{11} na posição α , exatamente como proposto no *esquema 26*, pois o $\text{H}_{11\alpha}$ apresentou através dos cálculos computacionais, acoplamento com H_7 de 9.0 Hz, mais próximo do valor

experimental que é de 11,6 Hz. Este resultado também pôde ser verificado quando examinamos a *figura 9*, referente ao enolato mais estável formado na reação do *esquema 26*, determinado pelo programa de mecânica molecular.²²

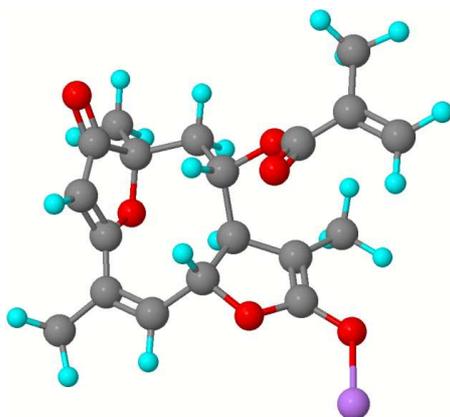
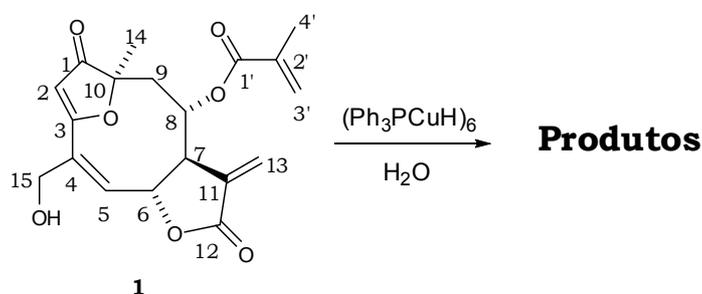


Figura 9: Enolato mais estável formado na reação do *esquema 26*.

Visualizando a *figura 9*, o grupo éster claramente bloqueia a face superior do anel da lactona, de modo que era de se esperar que o próton realmente fosse capturado na outra face, produzindo assim o composto **50** de acordo com o *esquema 26*.

Devido a estes resultados positivos resolvemos então estender nossos estudos testando o reagente de Stryker com um furanoeliangolido mais funcionalizado, contendo um grupo OH no carbono 15. Este é o goiazensolido (**1**), também fornecido pela FCFRP-USP e UNIFRAN.

O goiazensolido (**1**) foi submetido à reação com o reagente de Stryker (*esquema 27*), em duas temperaturas e variadas concentrações de reagente, para verificar a influência desses fatores na composição do produto, conforme mostrado na *tabela 4*.



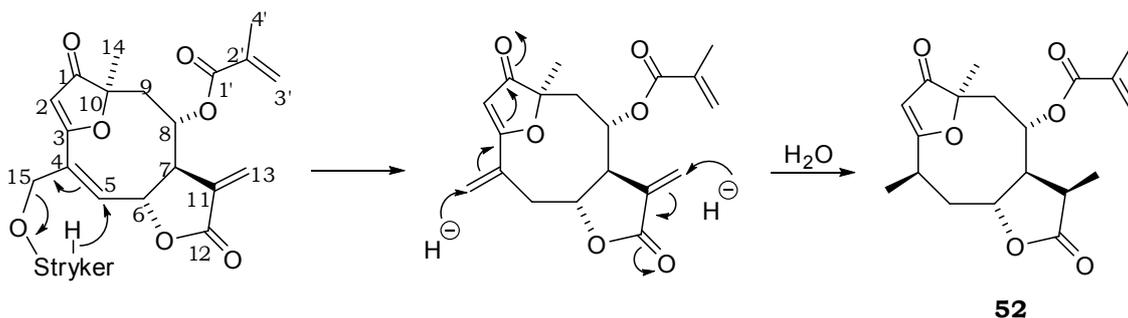
Esquema 27: Reação do Goiazensolido (**1**) com o reagente de Stryker.

Tabela 4 – Reações do reagente de Stryker com o goiazensolido (**1**)

Reação	T(°C)	Equivalente de hidreto	Tempo (h)	Produtos formados com seus respectivos rendimentos
1	25	1,0	4	<p>51 23% 52 38%</p>
2	25	0,5	2	<p>51 43% 52 13% 53 30%</p>
3	25	0,1	12	Não houve formação de produtos
4	0	0,5	2	<p>51 46% 53 43%</p>

Como mostrado na *tabela 4*, os testes foram realizados com o reagente de Stryker em quantidades de equivalentes de 1, 0,5 e 0,1. Estas condições foram estudadas, pois o teste inicial realizado foi com 1 equivalente de hidreto, já que acreditávamos que devido a presença do grupo hidroxila na molécula, este poderia reagir facilmente com o hidreto, fazendo com que o reagente se tornasse menos eficiente.

No entanto, como mostrado acima (*tabela 4*) a reação do goiazensolido na presença de 1 equivalente de hidreto, forneceu como produtos os compostos **51** e **52**. O composto **51** é proveniente de uma adição conjugada de hidreto em C₁₁ e C₁₃ seguida de ciclização, juntamente com uma adição 1,6 de hidreto em C₄ e C₅. Já o composto **52** provavelmente pode ter sido obtido por meio de duas adições conjugadas de hidreto promovida pelo reagente de Stryker em C₄, C₅ e C₁₅, concomitantemente a uma adição 1,4 de hidreto em C₁₁ e C₁₃, como proposto no *esquema 28*.



Esquema 28: Mecanismo proposto para reação do goiazensolido (**1**) com o reagente de Stryker na formação de **52**.

Assim, diante deste resultado, os testes seqüenciais foram realizados em concentrações menores de reagente de Stryker, no sentido de evitar a ocorrência de reações paralelas e, conseqüentemente, a formação de subprodutos. Provavelmente, os compostos formados na primeira reação foram provenientes do excesso de reagente adicionado.

Na reação com 0,1 equivalente do agente redutor não houve aparecimento de produto, apenas o material de partida foi recuperado. Já na reação com 0,5 equivalente de hidreto, além dos produtos obtidos

anteriormente (**51** e **52**), observou-se a formação do composto **53** (*tabela 4*), proveniente da adição conjugada em C₁₁ e C₁₃ seguida de ciclização, em rendimento de 30%.

Por último, testamos a mesma quantidade (0,5 equivalente) de hidreto, mas a uma temperatura mais baixa (0°C), para tentar aumentar a seletividade da reação. Após 2 horas de reação, os compostos **51** e **53** foram obtidos na proporção de 1:1, em bom rendimento.

Os eremantolidos **51** e **53** (*tabela 4*) foram devidamente separados e identificados por RMN, conforme já citado anteriormente, sendo que seus dados espectroscópicos foram comparados com os dados de espectro de RMN de ¹H do 15-hidroxi-eremantolido C,⁵⁷ assim como mostrado na *tabela 5*.

A partir desta comparação foi possível confirmar a estrutura de **53**, já que seus dados espectroscópicos foram praticamente iguais aos dados do 15-hidroxi-eremantolido C obtidos na literatura.

Na comparação dos dados espectroscópicos do 15-hidroxi-eremantolido C com os dados do eremantolido **51**, foi possível concluir que houve uma mudança significativa em alguns sinais do espectro de RMN de ¹H. Dentre estas mudanças pode-se destacar a presença dos hidrogênios H₄, H_{5α} e H_{5β} no espectro de RMN de ¹H para o eremantolido **51**, indicando que dupla ligação em C₄ e C₅ foi reduzida.

Tabela 5 – Comparação dos dados de RMN de ^1H do 15-hidroxi-eremantolido C (**53**) com os dos eremantolidos **53** e **51**.

H	δH (ppm) literatura (53) ⁵⁷	J (Hz) literatura (53) ⁵⁷	δH (ppm) composto 53	J (Hz) composto 53	δH (ppm) composto 51	J (Hz) composto 51
2	5,72	-	5,72	-	5,71	$J_{2/4} = 1,6$
4	-	-	-	-	3,02	$J_{4/5a}=7,9; J_{4/15a} = 6,7; J_{4/15b} = 6,4;$ $J_{4,5\beta}=J_{4,2} = 1,6$
5	6,31	$J_{5/6} = 2,5$	6,31	$J_{5/6} = 1,6$	5 α – 2,27 5 β – 2,42	$J_{5a/5\beta} = 14,1; J_{5a/6} = 11,3; J_{5a/4} = 7,9$ $J_{5\beta/5a} = 14,1; J_{5\beta/6} = J_{5\beta/4} = 1,6$
6	5,06	$J_{6/5} = 2,5; J_{6/7} = 7$	5,06	$J_{6/5} = 1,6; J_{6/7} = 7,3$	4,34	$J_{6/5a} = 11,3; J_{6/7} = 6,7; J_{6,5\beta} = 1,6$
7	2,81	$J_{7/6} = 7; J_{7/8} = 4$	2,92	$J_{7/6} = 7,3; J_{7/8} = 4,1$	2,54	$J_{7/6} = 6,7; J_{7/8} = 4,3$
8	4,16	$J_{8/7} = 4; J_{8/9a} = 11;$ $J_{8/9\beta} = 2,5$	4,17	$J_{8/7} = 4,1; J_{8/9a} = 11,9;$ $J_{8/9\beta} = 2,3.$	4,00	$J_{8/9a} = 11,7; J_{8/7} = 4,3; J_{8/9\beta} = 2,3$
9α	2,08	$J_{9a/8} = 11; J_{9a/9\beta} = 13,5$	2,10	$J_{9a/8} = 11,9; J_{9a/9\beta} = 13,7$	2,04	$J_{9a,9\beta} = 14,0; J_{9a,8} = 11,7$
9β	2,42	$J_{9\beta/8} = 2,5; J_{9\beta/9a} = 13,5$	2,42	$J_{9\beta/8} = 2,3; J_{9\beta/9a} = 13,7$	2,35	$J_{9\beta/9a} = 14,0; J_{9\beta/8} = 2,3$
13	1,20	-	1,20	-	1,15	-
14	1,51	-	1,51	-	1,40	-
15	4,39	-	4,39	-	15-a – 3,92 15-b – 3,80	$J_{15a/15b} = 10,5; J_{15a/4} = 6,7$ $J_{15b,15a} = 10,5; J_{15b,4} = 6,4$
2'a	5,08	$J_{2'a/3'} = J_{2'a/2'b} = 1$	5,08	$J_{2'a/3'} = 1,7; J_{2'a/2'b} = 2,0$	5,01	$J_{2'a/2'b} = 2,2; J_{2'a/3'} = 1,7$
2'b	5,33	$J_{2'b/3'} = J_{2'b/2'a} = 1$	5,33	$J_{2'b/3'} = 0,9; J_{2'b/2'a} = 2,0$	5,27	$J_{2'b/2'a} = 2,2; J_{2'b/3'} = 0,7$
3'	1,90	$J_{3'/2'a} = J_{3'/2'b} = 1$	1,90	$J_{3'/2'a} = 1,7; J_{3'/2'b} = 0,9$	1,87	$J_{3'/2'a} = 1,7; J_{3'/2'b} = 0,7.$

Como resultado da redução da dupla ligação presente em C₄ e C₅, houve a formação de um novo centro estereogênico (C₄), o qual foi possível determinar a estereoquímica relativa a partir da comparação dos valores das constantes de acoplamento (*J*) entre os hidrogênios H₄, H_{5 α} e H_{5 β} obtidos experimentalmente, com valores da literatura⁵³ e valores calculados pelo programa PcModel, assim como mostrado na *tabela 6*.

Tabela 6: Valores de *J* entre os hidrogênios H_{4 α} , H_{4 β} , H_{5 α} e H_{5 β} .

<i>J</i> _{Experimental} (Hz)	<i>J</i> _{calculado} (Hz)	<i>J</i> _{calculado} (Hz)	<i>J</i> _{teórico} ⁵³ (Hz)	<i>J</i> _{teórico} ⁵³ (Hz)
<i>J</i> _(4/5α) = 7,9	<i>J</i> _(4α/5α) = 7,1	<i>J</i> _(4β/5α) = 11,5	<i>J</i> _(4α/5α) = 7,2	<i>J</i> _(4β/5α) = 11,3
<i>J</i> _(4/5β) = 1,6	<i>J</i> _(4α/5β) = 1,1	<i>J</i> _(4β/5β) = 5,1	<i>J</i> _(4α/5β) = 1,0	<i>J</i> _(4β/5β) = 6,3

A partir dos dados apresentados na *tabela 6*, foi possível observar que os valores de acoplamento obtidos experimentalmente entre H₄, H_{5 α} e H_{5 β} foram muito próximos dos valores teóricos e calculados para o H₄ quando este se encontra na posição alfa, assim concluímos que o composto **51** apresenta o H₄ na posição alfa, exatamente como representado na *tabela 4*.

Este resultado também pôde ser verificado através do acoplamento alílico entre H₂ e H₄ (⁴*J*_{4,2} = 1,6 Hz), pois de acordo com literatura,^{58,59} esta interação alílica só ocorre para este tipo de estrutura quando H₄ apresenta-se na posição alfa.

A estrutura do composto reduzido **52** (*tabela 4*) pôde ser determinada através de experimentos de RMN de ¹H e ¹³C e de diversas técnicas bidimensionais de RMN tais como gCOSY, gHMQC, gHMBC, J-res e NOESY. Sendo que através destas também foi possível definir a estereoquímica relativa dos novos centros estereogênicos formados (C₁₁ e C₄).

A estereoquímica de C₁₁ foi determinada de forma semelhante à descrita anteriormente para o composto **50**. Através da comparação dos valores de acoplamento entre H₇ e H₁₁ ($J_{7,11}$) obtidos experimentalmente e os valores de acoplamento calculados, pelo programa PCModel, entre H₇ e H_{11 α} e H₇ e H_{11 β} (*tabela 7*).

Tabela 7: Valores de acoplamento entre H₇ e H₁₁ para o composto **52**.

J	Calculado (Hz)*	Experimental (Hz)
$J_{(7,11\alpha)}$	8,8	---
$J_{(7,11\beta)}$	2.9	---
$J_{(7,11)}$	---	11.7

*PCModel

De acordo com os dados apresentados na *tabela 7* o composto **52** apresenta o H₁₁ na posição α , exatamente como proposto na *tabela 4*, pois através dos cálculos computacionais o H_{11 α} apresentou acoplamento com H₇ de 8,8 Hz, mais próximo do valor experimental que é de 11,7 Hz.

Por fim determinamos a estereoquímica de C₄ do composto **52**. A partir do experimento de NOESY verificamos que os hidrogênios de C₁₅ apresentaram efeito NOE com os hidrogênios H₆ e H_{5 β} , assim foi possível concluir que o composto **52** apresenta o C₁₅ na posição β e conseqüentemente o H₄ na posição α , assim como mostrado na *tabela 4*.

V. Conclusões

5. Conclusões

Neste trabalho foram desenvolvidos alguns testes com os furanoeliangolidos **1** e **8** e com a lactona **27**, utilizando o reagente de Stryker, visando a ocorrência de uma reação de adição 1,4 de hidreto seguida de ciclização.

De acordo com os resultados a lactona **27** sofreu apenas reação de adição 1,4 de hidreto no grupo α -metileno da lactona, sem nenhuma ciclização, já para os testes com os furanoeliangolidos **1** e **8**, houve em ambos os casos a obtenção de produtos proveniente da reação de adição 1,4 de hidreto seguida de ciclização. A partir destes resultados e alguns estudos conformacionais, realizados por programa de computador, foi possível concluir que os furanoeliangolidos apresentam uma conformação que facilita o ataque do carbânion à carbonila do grupo éster vizinho, facilitando assim a ciclização, o que provavelmente não deve ocorrer para a lactona **27**.

Outro ponto importante deste trabalho a ser destacado é com relação à reatividade das duplas ligações presentes nos furanoeliangolidos, perante o reagente de Stryker. No teste do reagente de Stryker com o furanoeliangolido **8**, foram obtidos apenas produtos provenientes da adição de hidreto no grupo α -metileno lactônico, já para o composto **1** além dos três produtos formados terem sido provenientes também da adição de hidreto no grupo α -metileno lactônico, houve em dois deles adição de hidreto na dupla conjugada ao sistema furanona (C₄, C₅ e C₁₅).

De acordo com estes resultados, foi possível concluir que, perante o reagente de Stryker, para ambos os casos a dupla presente no grupo α -metileno lactônico apresentou uma maior reatividade quando comparada as outras duplas ligações presentes nos furanoeliangolidos. No caso do experimento com o furanoeliangolido **1** a presença do grupo hidroxila em C₁₅ deve aumentar a reatividade da dupla conjugada ao

sistema furanona, já que para o furanoeliangolido **8** que não apresenta a hidroxila esta redução não ocorre.

Diante destes resultados foi possível concluir que os eremantolidos podem ser sintetizados a partir de seu correspondente furanoeliangolido contendo a função α -metileno- γ -lactona, através de uma reação de adição 1,4 de hidreto seguida de ciclização, promovida pelo reagente de Stryker.

Ademais, o desenvolvimento destas transformações químicas em sistemas do tipo furanoeliangolido abriu caminho para estudos futuros para substratos semelhantes, ou até mesmo substratos quimicamente modificados.

VI. Parte Experimental

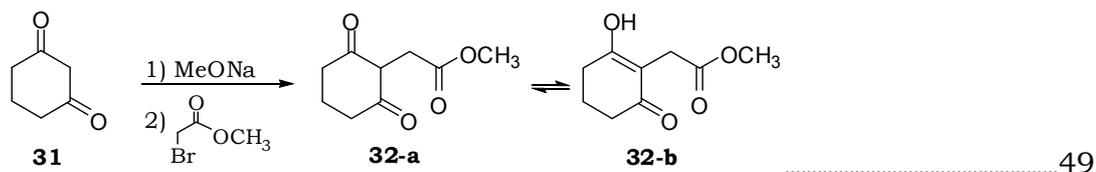
6. Parte Experimental

- Todas as substâncias dotadas de quiralidade foram sintetizadas na forma racêmica.
- Nesta seção, a maioria dos compostos foram nomeados conforme recomendações oficiais da *International Union of Pure and Applied Chemistry* (IUPAC) para nomenclatura de compostos orgânicos.
- Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN ^1H , 400 ou 500 MHz) foram obtidos em um espectrômetro Bruker DRX-400 ou Bruker DRX-500. Os deslocamentos químicos (δ) estão relatados em parte por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS), utilizado como padrão interno, colocando-se entre parênteses a multiplicidade (s = singlete, s.l = singlete largo, d = dublete, t = triplete, q = quadruplete, td = triplo dublete, tt = triplo triplete, qt = quintuplete, dqt = duplo quintuplete, dd = duplo dublete, dq = duplo quadruplete, ddd = duplo duplo dublete, dddd = duplo duplo duplo dublete, ddt = duplo duplo triplete, tdd = triplo duplo dublete, dddt = duplo duplo triplete, dddq = duplo duplo duplo quadruplete, m = multiplete), a constante de acoplamento (J) em Hertz (Hz) e o número de hidrogênios foi deduzido da integral relativa.
- Os espectros de ressonância magnética nuclear de carbono-13 (RMN ^{13}C , 100 ou 125 MHz) foram obtidos em um espectrômetro Bruker DRX-400 ou Bruker DRX-500 e foram traçados de acordo com a conveniência, utilizando-se as seguintes técnicas:
 - $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ - *Carbono Totalmente Desacoplado de Hidrogênio*;
 - DEPT -135- *Distortionless Enhancement by Polarization Transfer*.

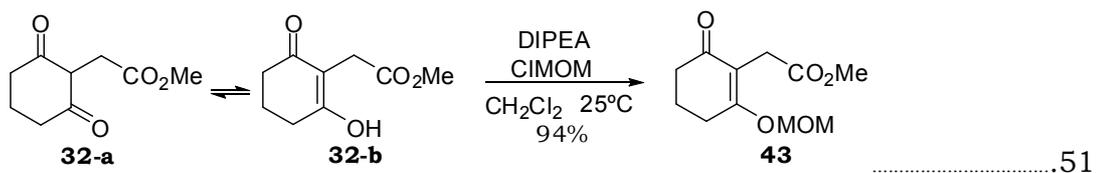
- Os espectros de NOE foram realizados nos espectrômetros Bruker DRX-500.
- Os espectros de RMN-2D foram obtidos em um espectrômetro Bruker DRX-400 ou Bruker DRX-500.
- Os espectros de absorção no infravermelho (IV) foram registrados em um espectrofotômetro Perkin-Elmer modelo 1600-FT, em celas de KBr para líquidos (filme) ou em pastilhas de KBr para sólidos.
- Os espectros de massa de alta resolução foram obtidos em um equipamento Electron Spray ESI-Q-TOF Micromass, no modo positivo.
- Para concentrar as soluções orgânicas foram utilizados evaporadores rotatórios do tipo Buchler e Büchi, operando sob pressão reduzida de aproximadamente 30 mmHg.
- As análises por cromatografia em camada delgada (CCD) foram realizadas utilizando-se placas de sílica gel 60 da Merck[®]. As purificações por cromatografia em coluna foram realizadas utilizando sílica gel 70-230 mesh da Aldrich[®].
- Os pontos de fusão foram determinados em uma placa de aquecimento segundo Kofler com um termômetro não aferido, instalada em um microscópio modelo Bristoline.
- Os solventes e reagentes comerciais foram convenientemente purificados conforme métodos usuais.⁶⁰

Índice das Reações

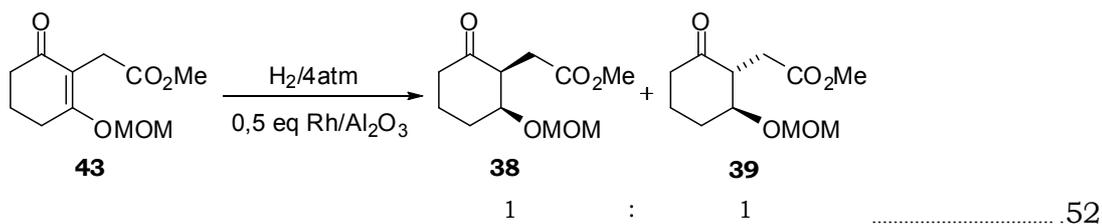
6.1



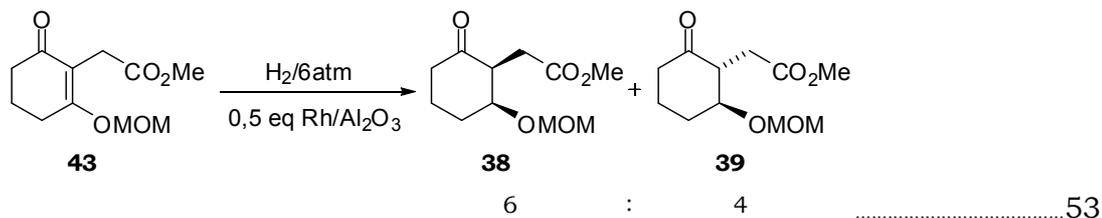
6.2



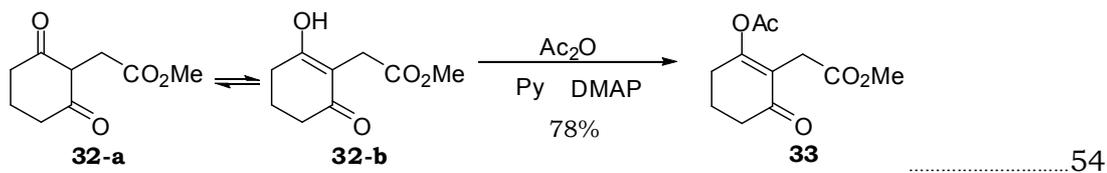
6.3



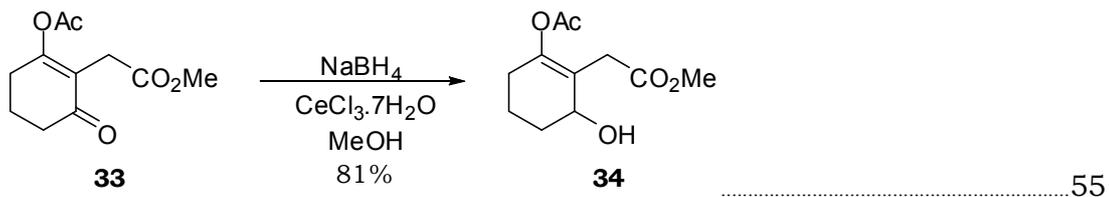
6.4



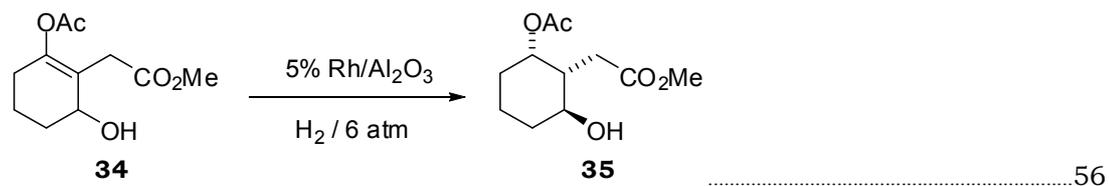
6.5



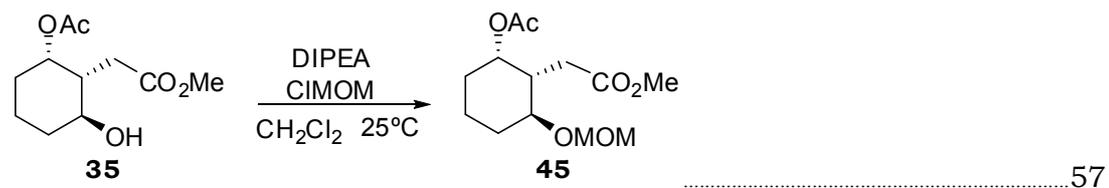
6.6



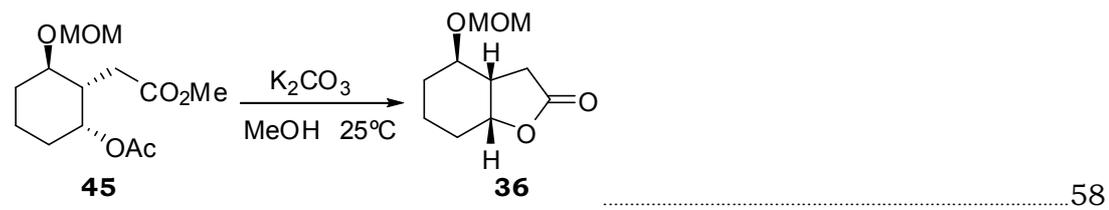
6.7



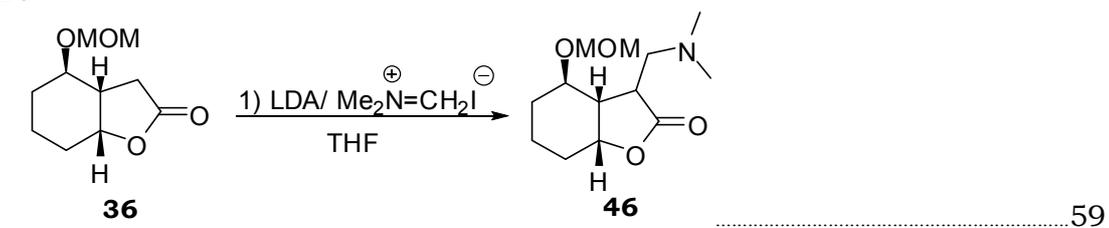
6.8



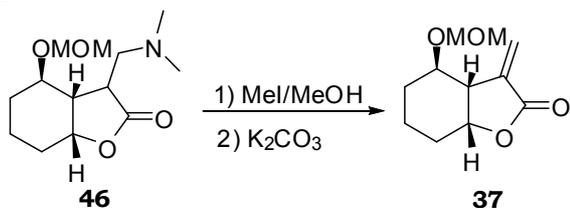
6.9



6.10

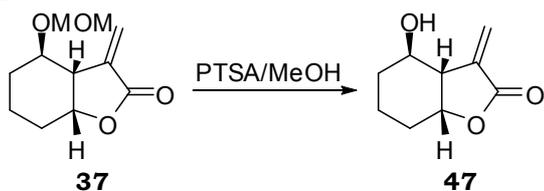


6.11



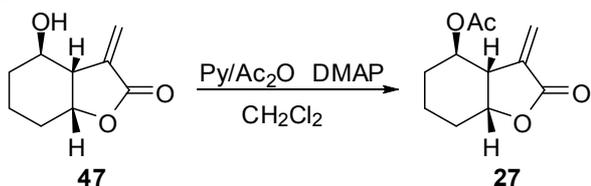
.....60

6.12



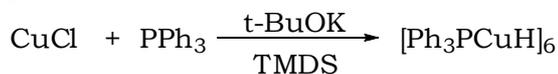
.....61

6.13



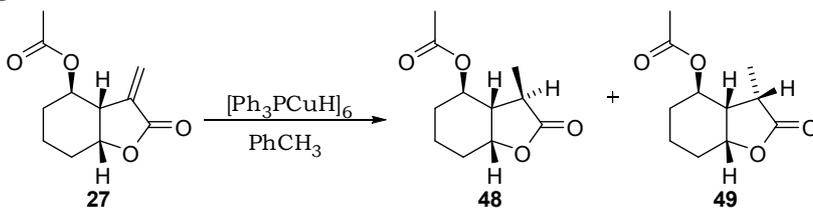
.....62

6.14



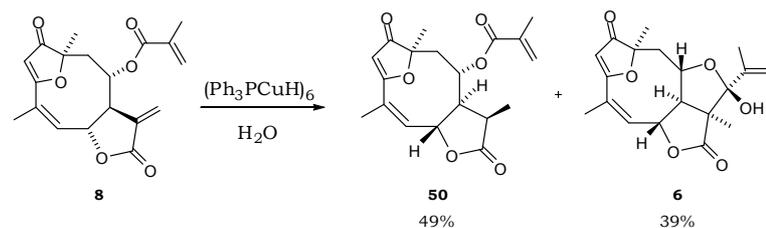
.....63

6.15



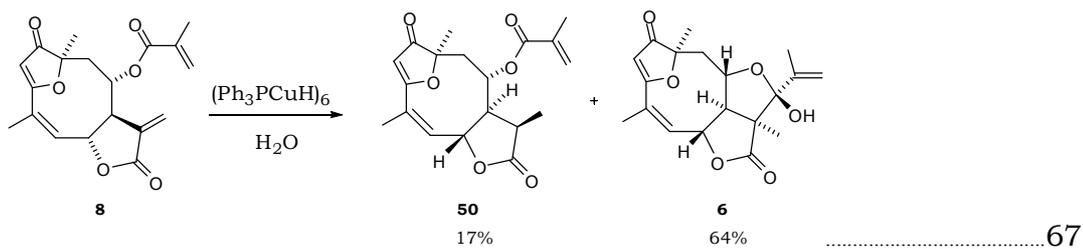
.....64

6.16

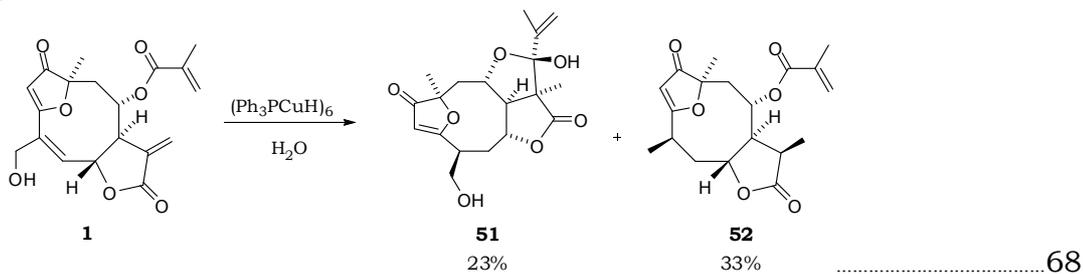


.....65

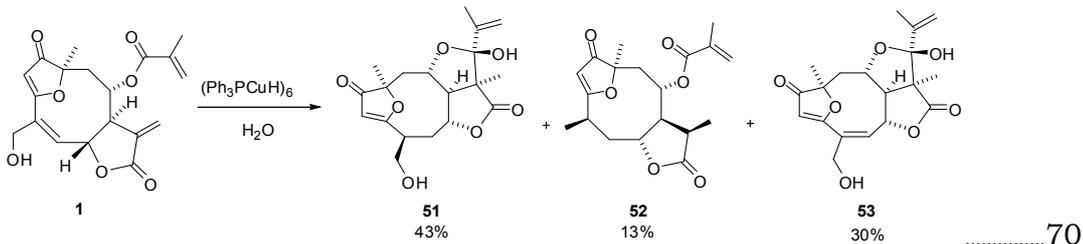
6.17



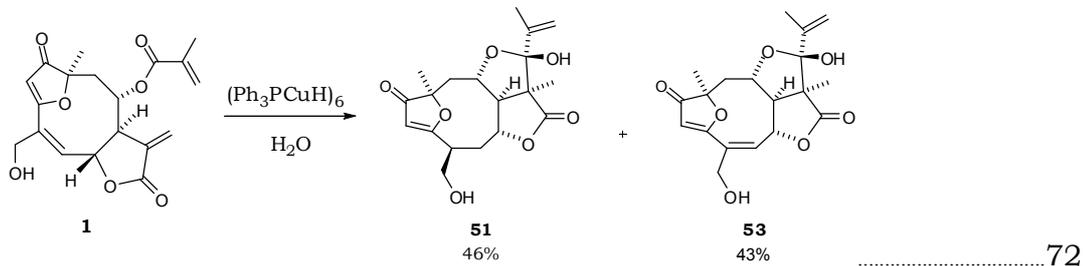
6.18



6.19

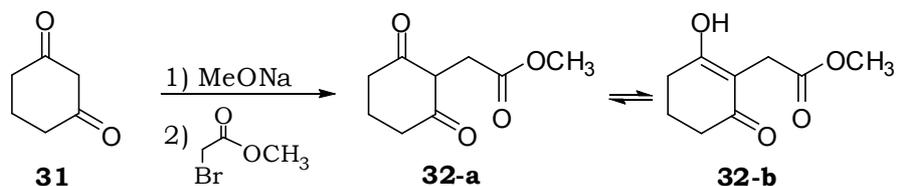


6.20



Procedimentos:

6.1 - (2,6-dioxociclohexil)acetato de metila (32-a e 32-b).



Procedimento: Em um balão de 50 mL adicionou-se metanol anidro (10 mL) e sódio metálico (460 mg, 0,020 mmol) vagarosamente. Após o consumo total do sódio metálico, adicionou-se 1,3-ciclohexanodiona (**31**) (2,20 g, 20,2 mmol) e a mistura permaneceu sob agitação por 10 minutos em refluxo. Em seguida adicionou-se bromo-acetato de metila (3,68 g, 20,2 mmol) e a mistura permaneceu sob agitação em refluxo por mais 3 horas. Após este período destilou-se o metanol do meio reacional e dissolveu-se o resíduo em 10 mL de solução 6% de NaOH a 0°C. A solução formada foi lavada três vezes com porções de 15 mL de éter, e a fase aquosa foi acidificada com HCl (4 mol/L) a 0°C até pH=5. Reduziu-se o volume de água pela metade e deixou-se a solução em uma geladeira por 12 horas para cristalização. Os cristais formados foram filtrados e deixados em um dessecador sob vácuo por 48 horas.

Ponto de Fusão: 134 – 136 °C

Rendimento: 3,2 g (17 mmol, 85 %).

IV (filme) ν_{max} : 3056-2900 (OH enólico); 1732 (C=O); 1570 (C=O); 1168 (C-O); 1148 (C-O).

HRMS (ESI-TOF): calculado por $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_4^+$ (MH^+). Teórico: 185,0814, encontrado: 185,0819.

Forma ceto (32-a):

RMN- ^1H , 400 MHz, (CDCl_3) δ (ppm): 1,88-1,90(m, 1H); 2,22 (dq, 1H, $J = 14,3$ Hz e $J = 6,4$ Hz); 2,47 (t, 2H, $J = 6,8$ Hz); 2,47 (t, 2H, $J = 6,8$ Hz), 2,92 (d, 2H, $J = 5$ Hz); 3,68 (s, 3H); 3,79 (t, 1H, $J = 5,0$ Hz).

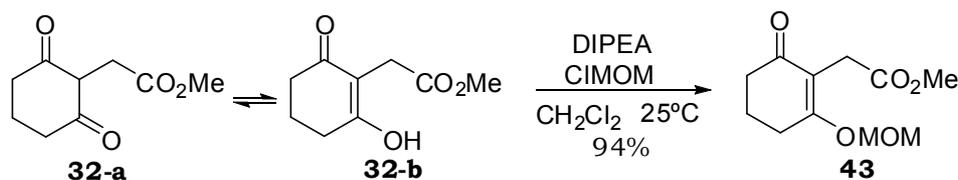
RMN-¹³C, 100 MHz, (CDCl₃) δ (ppm): 203, 7 (C=O); 172,5 (C=O); 62,5 (CH); 52,0 (CH₃); 39,5 (CH₂); 27,5 (CH₂); 17,9 (CH₂).

Forma enólica (32-b):

RMN-¹H, 400 MHz, (CDCl₃) δ (ppm): 1,97 (qt, 2H, *J* = 6,4 Hz); 2,47 (t, 2H, *J* = 6,4 Hz); 2,66-2,69 (m, 2H); 3,45 (s, 2H), 3,72 (s, 3H); 7,33 (s, 1H).

RMN-¹³C, 100 MHz, (CDCl₃) δ (ppm): 203,7 (C=O); 186,8 (=C-OH); 175,5 (C=O); 108,2 (C); 52,7 (CH₃); 39,5 (CH₂); 32,8 (CH₂); 27,8 (CH₂); 20,4 (CH₂).

6.2 – Preparação do [2-(metoximetoxi)-6-oxociclohex-1-en-1-il]acetato de metila (43).



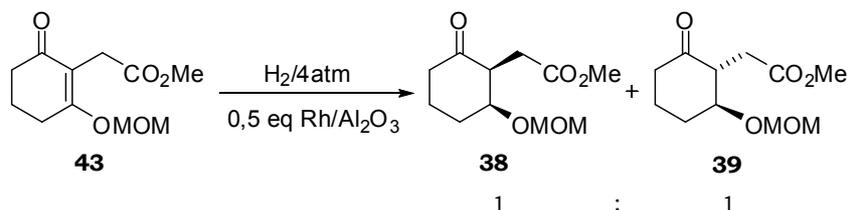
Procedimento: Em um balão de 50 mL sob atmosfera de N₂, contendo os compostos (**32-a** e **32-b**) (500 mg, 2,72 mmol) e diclorometano anidro (12 mL), adicionou-se lentamente a 0°C e com agitação diisopropiletilamina (DIPEA) (0,700 mL, 6,80 mmol) e em seguida adicionou-se clorometóxi-metil-éter (7,10 mL, 2,54 mmol). A reação permaneceu sob agitação à temperatura ambiente por 2 horas. Após este período a solução foi lavada com solução saturada de NaHCO₃, H₂O e solução saturada de NaCl. A fase orgânica foi secada com MgSO₄ anidro, e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto foi obtido com alto grau de pureza.

Rendimento: 584 mg (2,56 mmol, 93,4 %).

RMN-¹H, 300 MHz, (CDCl₃) δ (ppm): 2,00-2,72 (m, 2H); 2,42 (dd, 2H, *J* = 7,5 Hz e *J* = 5,8 Hz); 2,68-2,72 (m, 2H); 3,38 (s, 2H); 3,45 (s, 3H); 3,65 (s, 3H); 5,15 (s, 2H).

RMN-¹³C, 75 MHz, (CDCl₃) δ (ppm): 197,6 (C=O); 172,1 (C=O); 171,5 (C); 114,6 (C); 92,8 (CH₂); 56,6 (CH₃); 51,7 (CH₃); 36,0 (CH₂); 27,6 (CH₂); 24,9 (CH₂); 20,7 (CH₂).

6.3 – Preparação do [(1S,2S)-2-(metoximetoxi)-6-oxociclohexil]acetato de metila (38) e [(1R,2R)-2-(metoximetoxi)-6-oxociclohexil]acetato de metila (39)



Procedimento: Misturou-se o composto **43** (100 mg, 0,440 mmol), acetato de etila (6 mL) e Rh/Al₂O₃ (45,0 mg, 0,220 mmol). A reação permaneceu sob agitação por 4 horas a pressão de 4 atm de H₂. A mistura foi filtrada em sílica e celite. O filtrado foi cromatografado em uma coluna de sílica “flash” (200-400 mesh), utilizando como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila 6:4.

Rendimento: 90,0 mg (0,390 mmol, 89,0 %), contendo 1:1 de **38** e **39**.

Composto 38:

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 1,65-1,85 (m, 2H); 1,90-2,21 (m, 2H); 2,30-2,40 (m, 2H); 2,34 (dd, 1H, *J* = 16,7 Hz e *J* = 6,1 Hz); 2,94 (dd, 1H, *J* = 16,7 Hz e *J* = 7,3); 3,02-3,06 (m, 1H); 3,35 (s, 3H), 3,69 (s, 3H); 4,25 (sl, 1H); 4,52 (d, 1H, *J* = 7,1); 4,65 (d, 1H, *J* = 7,1).

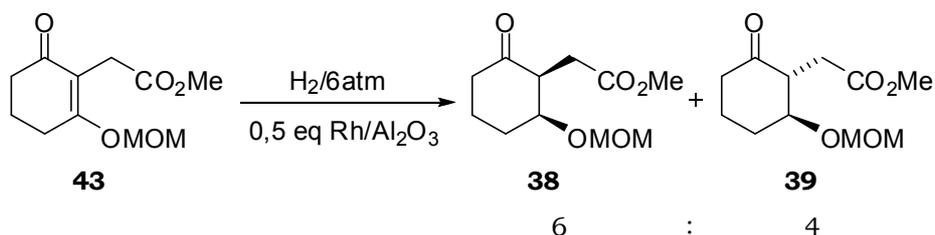
RMN-¹³C 100 MHz, (CDCl₃) δ (ppm): 208,6 (C=O); 173,1 (C=O); 95,2 (CH₂); 78,0 (CH); 55,7 (CH₃); 54,2 (CH₃); 51,6 (CH); 41,2 (CH₂); 31,5 (CH₂); 29,0 (CH₂); 21,3 (CH₂).

Composto 39:

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 1,65-1,85 (m, 1H); 1,90-2,21 (m, 1H); 2,30-2,40 (m, 2H); 2,61 (dd, 1H, *J* = 16,7 Hz e *J* = 4,4 Hz); 2,72 (dd, 1H, *J* = 16,7 Hz e *J* = 7,6 Hz); 2,90-2,96 (m, 1H); 3,38 (s, 3H); 3,50 (td, 1H, *J* = 10,8 Hz e *J* = 4,2 Hz); 3,68 (s, 3H), 4,61 (d, 1H, *J* = 6,9 Hz); 4,74 (d, 1H, *J* = 6,9 Hz).

RMN-¹³C 100 MHz, (CDCl₃) δ (ppm): 207,8 (C=O); 173,2 (C=O); 95,7 (CH₂); 79,0 (CH); 55,8 (CH₃); 51,7 (CH₃); 51,4 (CH); 40,5 (CH₂); 31,5 (CH₂); 30,6 (CH₂); 20,6 (CH₂).

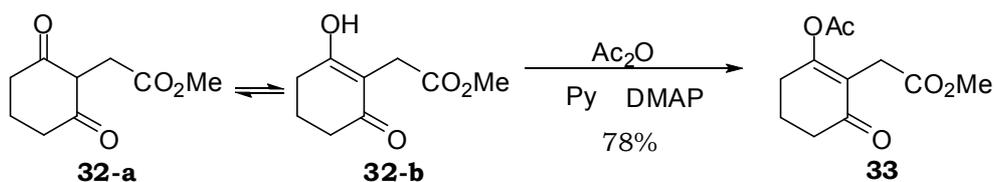
6.4 – Preparação do [(1S,2S)-2-(metoximetoxi)-6-oxociclohexil]acetato de metila (38) e [(1R,2R)-2-(metoximetoxi)-6-oxociclohexil]acetato de metila (39).



Procedimento: Misturou-se o composto **43** (100 mg, 0,440 mmol), acetato de etila (6 mL) e Rh/Al₂O₃ (45,0 mg, 0,220 mmol). A reação permaneceu sob agitação por 4 horas a pressão de 6 atm de H₂. A mistura foi filtrada em sílica e celite. O filtrado foi cromatografado em uma coluna de sílica “flash” (200-400 mesh), utilizando como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila 6:4.

Rendimento: 86,0 mg (0,374 mmol, 85,0%), sendo que a proporção dos diastereoisômeros é de 6:4 para os compostos **38** e **39**.

6.5 – [2-(acetiloxi)-6-oxociclohex-1-en-1-ilacetato de metila] (33).



Procedimento: Em um balão de 50 mL, sob atmosfera de N₂, adicionou-se os compostos (**32-a e 32-b**) (1,4 g, 7,6 mmol), piridina (3 mL), anidrido acético (4 mL) e DMAP em quantidades catalíticas. A reação permaneceu sob agitação a 25°C por 4 horas. A mistura foi dissolvida em éter, lavada 2 vezes com solução saturada de CuSO₄ e 2 vezes com solução saturada de NaHCO₃. A fase orgânica foi secada com MgSO₄ anidro, e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto foi obtido com alto grau de pureza.

Rendimento: 1,3 g (5,9 mmol, 78%).

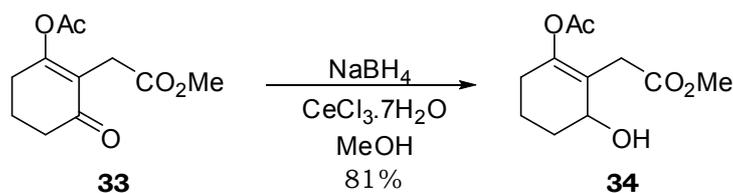
IV (filme) v_{max}: 1770 (C=O); 1742 (C=O); 1678 (C=O conjugada); 1156 (C-O).

HRMS (ESI-TOF): calculado por C₁₁H₁₅O₅⁺ (MH⁺). Teórico: 227,0920, encontrado: 227,0929.

RMN-¹H, 400 MHz, (CDCl₃) δ (ppm): 2,07 (q, 2H, *J* = 6,3 Hz); 2,23 (s, 3H); 2,50 (t, 2H, *J* = 6,3 Hz); 2,66 (t, 2H, *J* = 6,3 Hz); 3,26 (s, 2H); 3,66 (s, 3H).

RMN-¹³C, 100 MHz, (CDCl₃) δ (ppm): 197,7(C=O); 170,9 (C=O); 167,2 (C=O); 166,7 (C); 122,4 (C); 52,0 (CH₃); 36,6 (CH₂); 28,7 (CH₂); 28,4 (CH₂); 20,8 (CH₂); 20,8 (CH₃).

6.6 - [2-(acetiloxi)-6-hidroxiciclohex-1-en-1-il]acetato de metila (34).



Procedimento: Em um balão de 100 mL adicionou-se o composto (**33**) (1,10 g, 4,87 mmol), metanol (10 mL) e $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (1,80 g, 4,87 mmol), deixando-se a mistura agitando por 5 minutos a 0°C . Após esse período adicionou-se NaBH_4 (460 mg, 12,2 mmol) e a reação permaneceu sob agitação por mais 5 minutos a 0°C . A mistura foi diluída com água e o volume de metanol foi reduzido pela metade. A mistura foi extraída com três porções de 10 mL de acetato de etila. A fase orgânica foi secada com MgSO_4 anidro e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi cromatografado em uma coluna de sílica “flash” (200-400 mesh), utilizando como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila 1:1.

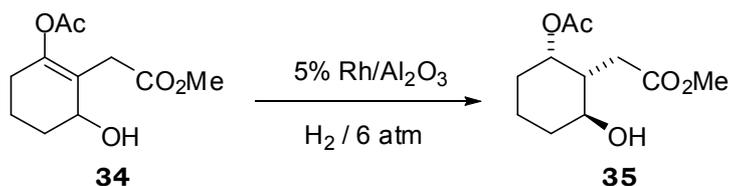
Rendimento: 899 mg (3,94 mmol, 81 %).

IV (filme) ν_{max} : 3460 (OH); 1738 (C=O); 1732 (C=O); 1224 (C-O); 1150 (C-O).

HRMS (ESI-TOF): calculado por $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_5\text{Na}^+$ (MNa^+). Teórico: 251,0884, encontrado: 251,0890.

RMN- ^1H , 400 MHz, (CDCl_3) δ (ppm): 1,65 – 1,94 (m, 4H); 2,14 (s, 3H); 2,16 – 2,21 (m, 2H); 2,72 (sl, 1H); 2,99 (d, 1H, $J = 15,9$ Hz); 3,24 (d, 1H, $J = 15,9$ Hz); 3,68 (s, 3H); 4,27 (t, 1H, $J = 4,6$ Hz).

RMN- ^{13}C , 100 MHz, (CDCl_3) δ (ppm): 172,6 (C=O); 168,5 (C=O); 149,2 (C); 120,0 (C); 68,2 (CH); 52,1 (CH_3); 33,3 (CH_2); 31,2 (CH_2); 27,4 (CH_2); 20,7 (CH_3); 17,9 (CH_2).

6.7 – [(rel-1S,2R,6R)-2-acetoxi-6-hidroxiciclohexil]acetato de metila (35).

Procedimento: Misturou-se o composto **34** (760 mg, 3,33 mmol), acetato de etila (20 mL) e Rh/Al₂O₃ (5%) (68 mg, 0,33 mmol). A reação permaneceu sob agitação por 4 horas a pressão de 6 atm de H₂. A mistura foi filtrada em sílica e celite. O filtrado foi cromatografado em uma coluna de sílica “flash” (200-400 mesh), utilizando como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila 1:1.

Rendimento: 558 mg (2,43 mmol, 78%).

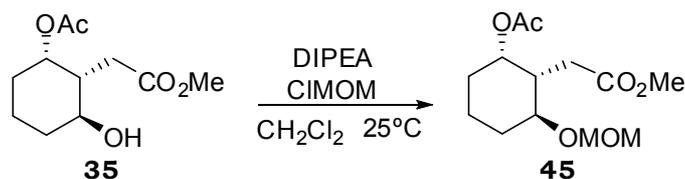
IV (filme) v_{max}: 3490 (OH); 1736 (C=O); 1246 (C-O).

HRMS (ESI-TOF): calculado por C₁₁H₁₈O₅Na⁺ (MNa⁺). Teórico: 253,1041, encontrado: 253,1044.

RMN-¹H, 500 MHz, (C₆D₆) δ (ppm): 1,16 (tdd, 1H, *J* = 12,9 Hz, *J* = 10,2 Hz e *J* = 3,8 Hz); 1,18-1,23 (m, 1H); 1,35-1,48 (m, 2H); 1,70-1,80 (m, 1H); 1,73 (s, 3H); 1,83 (dq, 1H, *J* = 12,9 Hz e *J* = 3,9 Hz); 2,09 (sl, 1H); 2,14 (tdd, 1H, *J* = 10,2 Hz, *J* = 6,8 Hz e *J* = 3,8 Hz), 2,39 (dd, 1H, *J* = 16,0 Hz e *J* = 10,2 Hz); 2,85 (dd, 1H, *J* = 16,0 Hz e *J* = 6,8 Hz); 3,46 (s, 3H); 3,58 (td, 1H, *J* = 10,2 Hz e *J* = 4,1 Hz); 5,38 (q, 1H, *J* = 3,8 Hz).

RMN-¹³C, 100 MHz, (C₆D₆) δ (ppm): 173,9 (C=O); 170,0 (C=O); 72,8 (CH); 70,4 (CH); 51,6 (CH₃); 45,1 (CH); 35,3 (CH₂); 34,2 (CH₂); 29,9 (CH₂); 20,8 (CH₃); 19,9 (CH₂).

6.8 - [rel-(1S,2R,6R)-2-acetoxi-6-(metoximetoxi)ciclohexil]acetato de metila (45).



Procedimento: Em um balão de 15 mL sob atmosfera de N₂, contendo o composto (**35**) (290 mg, 1,27 mmol) e diclorometano anidro (6 mL), adicionou-se lentamente a 0°C e com agitação diisopropiletilamina (0,26 mL, 2,5 mmol) e em seguida adicionou-se clorometoxi-metil-éter (0,19 mL, 2,5 mmol). A reação permaneceu sob agitação à temperatura ambiente por 6 horas. Após este período a solução foi lavada com solução saturada de NaHCO₃, H₂O e solução saturada de NaCl. A fase orgânica foi secada com MgSO₄ anidro, e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi cromatografado em uma coluna de sílica “flash” (200-400 mesh), utilizando como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila 6:4.

Rendimento: 282 mg (1,03 mmol, 81%).

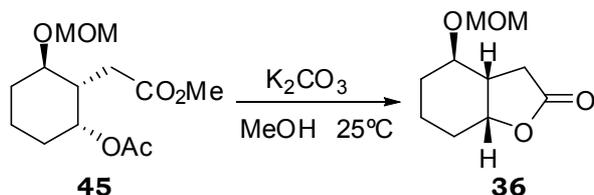
IV (filme) v_{max}: 2948; 1740; 1244; 1150.

HRMS (ESI-TOF): calculado por C₁₃H₂₃O₆⁺ (MH⁺), 275,1489 encontrado: 275,1497.

RMN-¹H, 400 MHz, (CDCl₃) δ (ppm): 1,25-1,60 (m, 5H); 1,80 - 1,90 (m, 1H); 2,05 (s, 3H); 2,05-2,24 (m, 1H); 2,30 (dd, 1H, *J* = 15,2 Hz e *J* = 8,1Hz); 2,60 (dd, 1H, *J* = 15,2 Hz e *J* = 5,3 Hz); 3,38 (s, 3H); 3,56 (td, 1H, *J* = 9,8 Hz e *J* = 4,3 Hz), 3,66 (s, 3H); 4,60 (d, 1H, *J* = 7,1 Hz); 4,71 (d, 1H, *J* = 7,1 Hz); 5,10-5,20(m, 1H).

RMN-¹³C, 100 MHz, (CDCl₃) δ (ppm): 172,6 (C=O); 169,4 (C=O); 95,4(CH₂); 76,0 (CH); 71,9 (CH); 55,2 (CH₃); 51,1 (CH₃); 42,9 (CH); 33,4 (CH₂); 31,21 (CH₂); 29,1 (CH₂); 20,4 (CH₃); 19,2 (CH₂).

6.9 – Rel-(3aS,4R,7aR)-4-(metoximetoxi)hexahidro-1-benzofuran-2(3H)-ona (36).



Procedimento: Em um balão de 25 mL contendo o composto (**45**) (280 mg, 1,02 mmol) e metanol (5 mL) adicionou-se K_2CO_3 (281 mg, 2,04 mmol). A reação permaneceu sob agitação por 6 horas, o volume de metanol foi reduzido pela metade e a mistura foi diluída com água. A mistura foi extraída com 3 porções de 10 mL de acetato de etila e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo foi cromatografado em uma coluna de sílica “flash” (200-400 mesh), utilizando como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila 6:4.

Rendimento: 173 mg (0,867 mmol, 85 %).

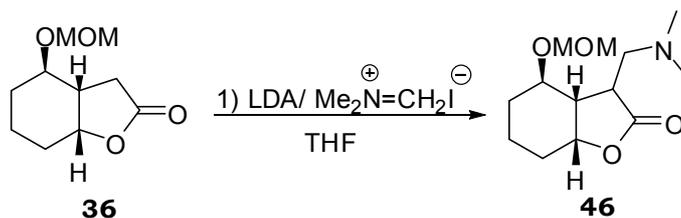
IV (filme) v_{max} : 2944; 1778; 1736; 1152; 1038, 736.

HRMS (ESI-TOF): calculado por $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{O}_4^+$ (MH^+), 201,1121 encontrado: 201,1124.

RMN- ^1H (CDCl_3 , 500 MHz), δ (ppm): 0,90-0,97 (m, 1H); 0,98-1,30 (m, 2H); 1,15-1,25 (m, 2H); 1,65-1,73 (m, 1H); 1,68 (ddd, 1H, $J = 10,5$ Hz, $J = 6,9$ Hz, $J = 4,0$ Hz e $J = 0,9$ Hz); 1,70-1,80 (m, 1H); 2,15 (dd, 1H, $J = 17,0$ Hz e $J = 6,9$ Hz); 2,47 (dd, 1H, $J = 17,0$ Hz e $J = 0,9$ Hz); 3,14 (s, 3H); 3,16 (ddd, 1H, $J = 10,5$ Hz, $J = 8,8$ Hz, $J = 4,3$ Hz); 3,96 (q, 1H, $J = 4,0$ Hz); 4,32 (d, 1H, $J = 7,0$ Hz); 4,46 (d, 1H, $J = 7,0$ Hz).

RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 175,4(C=O); 95,2 (CH_2); 78,9 (CH); 76,2 (CH); 55,0 (CH_3); 41,9 (CH); 35,4 (CH_2); 29,5 (CH_2); 27,2 (CH_2); 18,2 (CH_2).

6.10 – 3-[(dimetilamino)metil]-4-(metoximetoxi)hexahidro-1-benzofuran-2(3H)-ona (46)

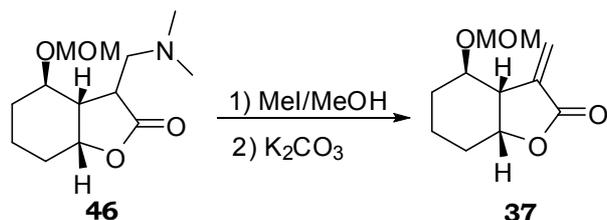


Procedimento: Em um balão de 25 mL sob atmosfera de N₂, contendo THF (3 mL) e diisopropilamina (1,4 mmol, 0,20 mL) a 0°C foi adicionado butil lítio (1,3 mmol, 0,58 mL), a mistura foi agitada por 15 minutos e em seguida resfriada a -78°C. O composto **36** (180 mg, 0,900 mmol) após resfriado também a -78°C foi adicionado à mistura e esta permaneceu sob agitação por 40 minutos a -78°C, depois deste período adicionou-se o N,N-Dimethylmethyleammonium iodide (sal de eschenmoser) (333 mg, 1,80 mmol), e manteve-se sob agitação por mais 30 minutos a -78°C, e após este período aumentou-se a temperatura gradualmente até chegar a temperatura ambiente. Ao meio reacional foi adicionado água e a mistura foi extraída com éter. A fase orgânica foi secada com MgSO₄ anidro, e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi cromatografado em uma coluna de sílica “flash” (200-400 mesh), utilizando como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila 6:4.

Rendimento: 137 mg (0,540 mmol, 60 %).

RMN-¹H, 400 MHz, (CDCl₃) δ (ppm): 1,3-1,5 (m, 2H); 1,6-1,7 (m, 2H); 1,8-1,9 (m, 2H); 2,20 (s, 6H), 2,34 (ddd, 1H, *J* = 8,1 Hz, *J* = 5,3 Hz e *J* = 3,8 Hz); 2,46 (dd, 1H, *J* = 12,4 Hz e *J* = 5,3 Hz); 2,56 (d, 1H, *J* = 12,4 Hz e *J* = 9,8 Hz); 2,68 (ddd, 1H, *J* = 9,8 Hz, *J* = 5,3 Hz e *J* = 3,8 Hz); 3,30 (s, 3H); 3,49 (td, 1H, *J* = 8,1 Hz e *J* = 3,7 Hz); 4,55 (d, 1H, *J* = 6,8 Hz); 4,67 (d, 1H, *J* = 6,8 Hz); 4,65-4,69 (m, 1H).

6.11 – Rel-(3a*S*,4*R*,7a*R*)-4-(metoximetoxi)-3-metilenohexahidro-1-benzofuran-2(3*H*)-ona (37).



Procedimento: Em um balão de 25 mL adicionou-se o composto **46** (70 mg, 0,27 mmol), metanol (5 mL) e iodeto de metila (1 mL), a mistura permaneceu sob agitação por 2 horas. Ao meio reacional adicionou-se solução de bicarbonato de potássio e a mistura foi agitada por 5 minutos e extraída com diclorometano (3 x 20 mL). A fase orgânica foi secada com MgSO₄ anidro e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi cromatografado em uma coluna de sílica “flash” (200-400 mesh), utilizando como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila 1:1.

Rendimento: 48 mg (0,23 mmol, 85 %).

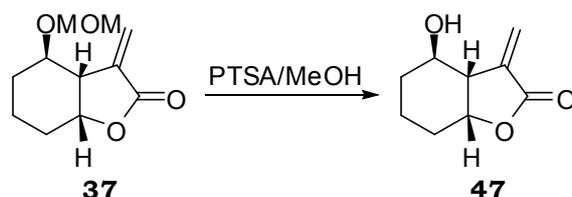
IV (filme) v_{\max} : 2924, 1760, 1108, 1020.

HRMS (ESI-TOF): calculado por C₁₁H₁₇O₄⁺ (MH⁺), 213,1122 encontrado: 213,1137.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 1,4-2,0 (m, 6H,); 2,94 (ddt, 1H, $J = 7,3$ Hz, $J = 6,1$ Hz e $J = 1,8$ Hz); 3,35 (s, 3H); 3,60 (ddd, 1H, $J = 8,6$ Hz, $J = 7,3$ Hz e $J = 3,8$ Hz); 4,60 (d, 1H, $J = 7,1$ Hz); 4,63-4,68 (m, 1H); 4,72 (d, 1H, $J = 7,1$ Hz), 5,68 (d, 1H, $J = 1,8$ Hz); 6,24 (d, 1H, $J = 1,8$ Hz).

RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 170,4 (C=O); 138,6 (C); 121,8 (CH₂); 95,6 (CH₂); 77,3 (CH); 75,1 (CH); 55,6 (CH₃); 46,0 (CH); 28,2 (CH₂); 27,6 (CH₂); 17,5 (CH₂).

6.12 - Rel-(3aS,4R,7aR)-4-hidroxi-3-metilenohexahidro-1-benzofuran-2(3H)-ona (47).



Procedimento: Em um balão de 15 mL adicionou-se o composto **37** (40 mg, 0,19 mmol), ácido *p*-tolueno sulfônico (PTSA) em quantidades catalíticas e MeOH (4 mL). A mistura permaneceu sob agitação por 6 horas à temperatura ambiente e ao meio reacional foi adicionada água, a solução foi extraída com acetato de etila (3 x 20 mL). A fase orgânica foi secada com MgSO₄ anidro e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi cromatografado em uma coluna de sílica “flash” (200-400 mesh), utilizando como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila 1:1.

Rendimento: 29 mg (0,17 mmol, 91%).

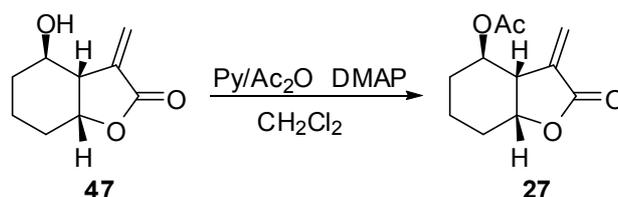
IV (filme) ν_{max} : 3396, 2930, 2858, 1760.

HRMS (ESI-TOF): calculado por C₉H₁₃O₃⁺ (MH⁺), 169,0859 encontrado: 169,0859.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 1,3-2,0 (m, 7H,); 2,72 (ddt, 1H, $J = 8,1$ Hz, $J = 6,0$ Hz e $J = 1,6$ Hz); 3,53 (ddd, 1H, $J = 10,1$ Hz, $J = 8,1$ Hz e $J = 4,0$ Hz); 4,57 (ddd, 1H, $J = 6,0$ Hz, $J = 4,8$ Hz e $J = 3,5$ Hz); 5,65 (d, 1H, $J = 1,6$ Hz); 6,16 (d, 1H, $J = 1,6$ Hz).

RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 170,4 (C=O); 139,1 (C=C); 121,8 (CH₂); 77,6 (CH); 70,0 (CH); 48,2 (CH); 31,5 (CH₂); 27,2 (CH₂); 18,2 (CH₂).

6.13 - Acetato de *rel*-(3a*S*,4*R*,7a*R*)-3-metileno-2-oxooctahidro-1-benzofuran-4-ila (27).



Procedimento: Em um balão de 15 mL sob atmosfera de N₂ adicionou-se o composto (**47**) (20 mg, 0,12 mmol) dissolvido em 2 mL de diclorometano, em seguida foi adicionado piridina (0,5 mL), anidrido acético (1 mL) e quantidades catalíticas de DMAP. A reação permaneceu sob agitação à temperatura ambiente por 2 horas. A mistura foi dissolvida em éter, lavada 2 vezes com solução saturada de CuSO₄ e 2 vezes com solução saturada de NaHCO₃. A fase orgânica foi secada com MgSO₄ anidro, e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto foi obtido com alto grau de pureza.

Rendimento: 14 mg (0,065 mmol, 55 %).

IV (filme) ν_{\max} : 2932, 1770, 1734, 1238.

RMN-¹H, 400 MHz, (CDCl₃) δ (ppm): 1,50-2,00 (m, 2H); 1,60-1,75 (m, 2H); 1,80-1,90 (m, 2H); 2,10 (s, 3H); 3,06 (tt, 1H, $J = 6,6$ Hz e $J = 2,0$ Hz); 4,67-4,72 (m, 1H); 4,93 (ddd, 1H, $J = 7,6$ Hz, $J = 6,6$ Hz e $J = 3,5$ Hz); 5,65 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz), 6,26 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz).

RMN-¹³C, 100 MHz, (CDCl₃) δ (ppm): 169,7 (C=O); 170,0 (C=O); 137,3 (C=C); 122,2 (CH₂); 76,5 (CH); 71,6 (CH); 44,4 (CH); 27,8 (CH₂); 27,1 (CH₂); 21,1 (CH₃); 17,2 (CH₂).

6.14 – Reagente de Stryker (Ph_3PCuH)₆.

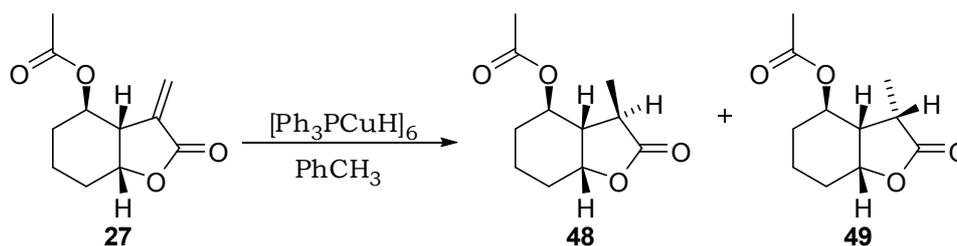


Procedimento: Em um balão de 125 mL sob ambiente de argônio, adicionou-se CuCl (1,00 g, 1,01 mmol), t-BuOK (1,12 g, 10,0 mmol) e PPh₃ (2,6 g, 10 mmol), em seguida adicionou-se tolueno (50 mL) (recentemente destilado, refluxado com CaH₂ e desgaseificado). A reação permaneceu protegida da luz e sob agitação por 60 minutos, após este período adicionou-se então TMDS (Tetrametildisiloxano) (1,8 mL, 9,8 mmol). Após 2 horas a reação de coloração vermelha escuro foi filtrada em um funil de Schlenk com 1 cm de celite e pressão de argônio. O filtrado vermelho foi então concentrado em aproximadamente 20 mL e a ele foi adicionado 40 mL de acetonitrila anidra e desgaseificada. A mistura permaneceu durante 12 horas a 0°C e em ambiente de argônio para a cristalização. Os cristais vermelhos foram obtidos por separação do sobrenadante, e lavados com 30 mL de acetonitrila devidamente tratada.

Rendimento: 2,3 g (1,2 mmol, 54%)

RMN-¹H 400 MHz, (C₆D₆) δ (ppm): 3,51 (s, 6H); 6,73 (t, 36H, J=7,5Hz); 6,95 (t, 18H, J=7,3Hz); 7,67 (t, 36H, J=8,1Hz).

6.15 - Acetato de *rel*-(3*S*,3*aR*,4*S*,7*aS*)-3-metil-2-oxooctahidro-1-benzofuran-4-ila (48) e Acetato de *rel*-(3*R*,3*aR*,4*S*,7*aS*)-3-metil-2-oxooctahidro-1-benzofuran-4-ila (49).



Procedimento: Em um balão de 15 mL sob atmosfera de argônio adicionou-se $[\text{Ph}_3\text{PCuH}]_6$ (60 mg, 0,03 mmol) e o composto **27** (12 mg, 0,06 mmol) dissolvido em 4 mL de tolueno (recentemente destilado, refluxado com CaH_2 e degaseificado). A reação permaneceu sob agitação a -40°C por 2 horas. Em seguida adicionou-se 2 mL de solução saturada de NH_4Cl , e deixou-se agitar a reação por mais meia hora. A mistura foi filtrada e lavada com acetato de etila. Do filtrado foi separada a fase orgânica da aquosa, e a fase aquosa foi extraída com 4 porções de 10 mL de acetato de etila. As fases orgânicas foram reunidas e secadas com MgSO_4 anidro. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi cromatografado em uma coluna de sílica “flash” (200-400 mesh), utilizando como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila 6:4.

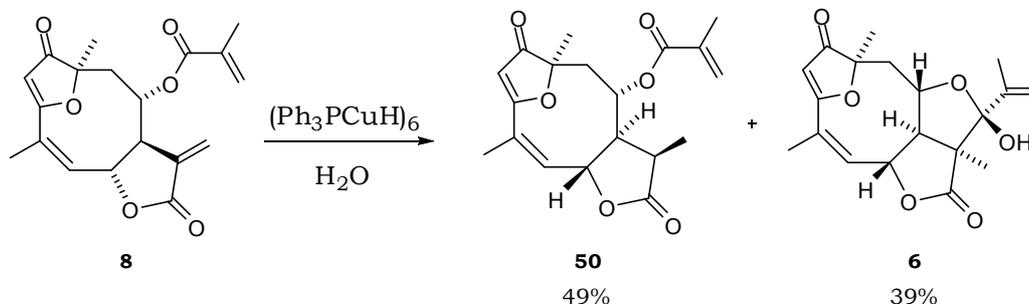
Rendimento: Composto **48**: 4 mg (0,02 mmol, 32%).

RMN- ^1H , 400 MHz, (CDCl_3) δ (ppm): 1,25 (d, 3H, $J = 7,3$ Hz); 1,45-1,60 (m, 6H); 2,02 (s, 3H); 2,10- 2,20 (m, 1H); 2,39-2,45 (m, 1H); 4,59-4,65 (m, 1H); 4,85-4,91 (m, 1H).

Rendimento: Composto **49**: 7 mg (0,04 mmol, 59 %).

RMN- ^1H , 400 MHz, (CDCl_3) δ (ppm): 1,10 (d, 3H, $J = 7,3$ Hz); 1,42-1,52 (m, 4H); 1,95 (s, 3H); 2,00- 2,09 (m, 1H); 2,11-2,20 (m, 1H); 2,37 (ddd, 1H, $J = 9,8$ Hz, $J = 7,3$ Hz e $J = 4,6$ Hz); 2,77 (q, 1H, $J = 7,33$ Hz); 4,48-4,52 (m, 1H); 4,60 (ddd, 1H, $J = 11,1$ Hz, $J = 9,8$ Hz e $J = 4,6$ Hz).

6.16 – Acrilato de Rel-(2Z,4R,7R,8R,9S,11R)-2,7,11-trimetil-6,12-dioxo-5,14-dioxatriciclo[9.2.1.0^{4,8}]tetradeca-1(13),2-dien-9-il 2-metil (50) e 6,9-Epoxi-2H-1,4-dioxaciclodeca[cd]pentaleno-2,7(4aH)-diona,2a,3,5,6,11a,11b-hexahidro-3-hidroxi-2a,6,10-trimetil-3-(1-metilethenil)-,(2aS,3R,4aS,6R,10Z,11aR,11bR)-(6).



Procedimento: Em um balão de 15 mL sob atmosfera de argônio adicionou-se $(\text{Ph}_3\text{PCuH})_6$ (30 mg, 0,014 mmol), o 15-desoxigoiazensolido (**8**) (10 mg, 0,029 mmol) e tolueno (3 mL) (recentemente destilado, refluxado com CaH_2 e degaseificado). A reação permaneceu sob agitação a temperatura ambiente por 5 horas, em seguida adicionou-se 2 mL de solução saturada de NH_4Cl , e deixou-se agitar a reação por mais meia hora. A mistura foi filtrada e lavada com acetato de etila. Do filtrado foi separada a fase orgânica da aquosa, e a fase aquosa foi extraída com 3 porções de 5 mL de acetato de etila. As fases orgânicas foram reunidas e secadas com MgSO_4 anidro. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi cromatografado em uma coluna de sílica “flash” (200-400 mesh), utilizando como eluente uma mistura de benzeno/acetato de etila 9:1.

Rendimento: Eremantolido C (**6**): 3,9 mg (0,011 mmol, 39%).

IV (filme) ν_{max} : 3395; 2973; 2923; 1775; 1699; 1659; 1585 cm^{-1} .

HRMS (ESI-TOF): calculado por $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NaO}_6^+$ (MNa^+), 369,1314 encontrado: 369,1304.

RMN-¹H, 500 MHz, (CDCl_3) δ (ppm): 1,19 (s, 3H); 1,49 (s, 3H); 1,90 (dd, 3H, $J = 1,5$ Hz e $J = 0,9$ Hz); 2,06 (dd, 1H, $J = 13,6$ Hz e $J = 11,9$ Hz); 2,06 (dd, 3H, $J = 2,4$ Hz e $J = 1,6$ Hz); 2,41 (dd, 1H, $J = 13,6$ Hz e $J =$

2,6 Hz); 2,85 (dd, 1H, $J = 7,0$ Hz e $J = 4,2$ Hz); 4,14 (dddd, 1H, $J = 11,9$ Hz, $J = 4,2$ Hz, $J = 2,6$ Hz e $J_4 = 0,6$ Hz); 4,98 (dddq, 1H, $J = 7,0$ Hz, $J = 2,7$ Hz, $J = 2,4$ Hz e $J = 0,6$ Hz); 5,07 (dd, 1H, $J = 2,0$ Hz e $J = 1,5$ Hz); 5,32 (dd, 1H, $J = 2,0$ Hz e $J = 0,9$ Hz); 5,61 (s, 1H); 6,03 (dq, 1H, $J = 2,7$ Hz e $J = 1,6$ Hz).

RMN-¹³C, 125 MHz, (CDCl₃) δ (ppm): 18,9 (CH₃); 20,3 (CH₃); 20,6 (CH₃); 21,9 (CH₃); 43,7 (CH₂); 59,8 (C); 62,5 (CH); 78,5 (CH), 81,5 (CH); 89,9 (C); 104,5 (CH); 106,2 (C); 116,1 (CH₂); 130,2(C); 134,6 (CH); 142,0 (C); 175,4 (C=O); 186,7 (C); 205,1 (C=O).

Rendimento: Composto **50**: 4,9 mg (0,014 mmol, 49 %).

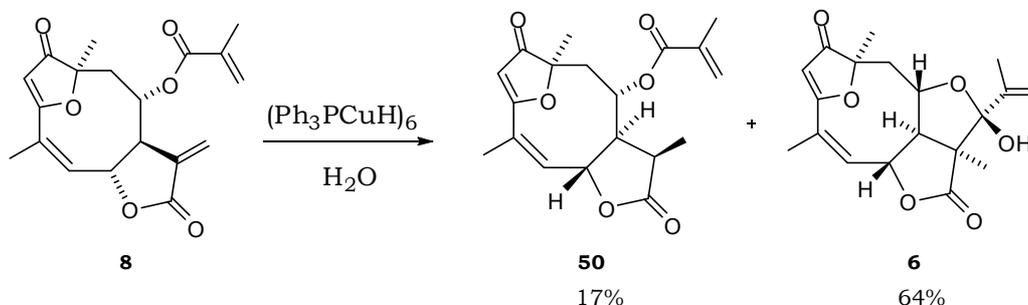
IV (filme) ν_{\max} : 2979; 2941; 1779; 1716; 1665; 1576 cm⁻¹.

HRMS (ESI-TOF): calculado por C₁₉H₂₃O₆⁺ (MH⁺), 347,1495 encontrado: 347,1501.

RMN-¹H, 500 MHz, (CDCl₃) δ (ppm): 1,35 (d, 3H, $J = 6,7$ Hz); 1,50 (s, 3H); 1,91 (dd, 3H, $J = 1,45$ Hz e $J = 0,8$ Hz); 2,12 (dd, 3H, $J = 2,4$ Hz e $J = 1,7$ Hz); 2,20 (dd, 1H, $J = 13,4$ Hz e $J = 1,4$ Hz); 2,35 (dd, 1H, $J = 13,4$ Hz e $J = 11,6$ Hz); 2,40 (dq, 1H, $J = 11,6$ Hz e $J = 6,7$ Hz); 3,00 (ddd, 1H, $J = 11,6$ Hz, $J = 9,2$ Hz e $J = 2,2$ Hz); 4,92 (dddd, 1H, $J = 11,6$ Hz, $J = 2,2$ Hz, $J = 1,4$ Hz e $J = 0,6$ Hz); 5,05 (dddq, 1H, $J = 9,2$ Hz, $J = 2,9$ Hz, $J = 2,4$ Hz e $J = 0,6$ Hz); 5,63 (q, 1H, $J = 1,4$ Hz); 5,78 (s, 1H); 5,99 (dq, 1H, $J = 2,9$ Hz e $J = 1,7$ Hz); 6.08 (dq, 1H, $J = 1,4$ Hz e $J = 0,8$ Hz).

RMN-¹³C, 125 MHz, (CDCl₃) δ (ppm): 15,4 (CH₃); 18,1 (CH₃); 20,5 (CH₃); 21,6 (CH₃); 38,4 (CH); 44,8 (CH₂); 55,2 (CH); 67,9 (CH); 80,3 (CH), 88,9 (C); 105,1 (CH); 126,9 (CH₂); 128,6 (C); 133,2 (CH); 135,3 (C); 166,3 (C=O); 176,6 (C=O); 186,8 (C=O); 203,9 (C=O).

6.17 - Acrilato de Rel-(2Z,4R,7R,8R,9S,11R)-2,7,11-trimetil-6,12-dioxo-5,14-dioxatriciclo[9.2.1.0^{4,8}]tetradeca-1(13),2-dien-9-il 2-metil (50) e 6,9-Epoxi-2H-1,4-dioxaciclodeca[cd]pentaleno-2,7(4aH)-diona,2a,3,5,6,11a,11b-hexahidro-3-hidroxi-2a,6,10-trimetil-3-(1-metilethenil)-,(2aS,3R,4aS,6R,10Z,11aR,11bR)-(6).

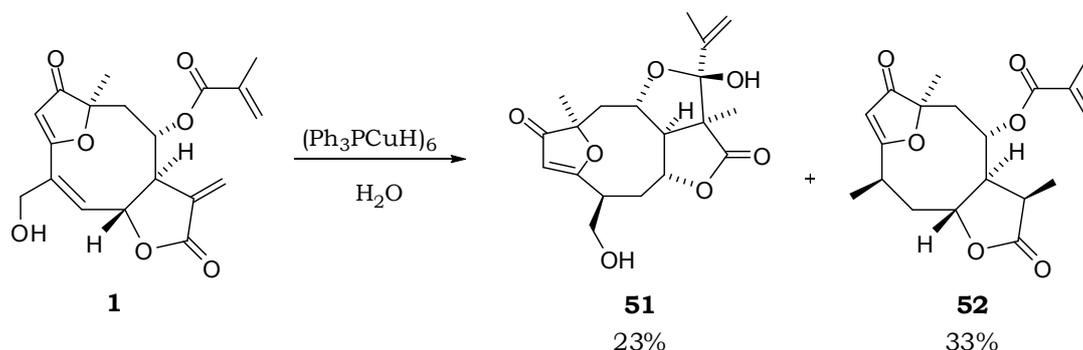


Procedimento: Em um balão de 15 mL sob atmosfera de argônio adicionou-se $[\text{Ph}_3\text{PCuH}]_6$ (90 mg, 0,044 mmol), o 15-desoxigoiazensolido (**8**) (30 mg, 0,087 mmol) e tolueno (5 mL) (recentemente destilado, refluxado com CaH_2 e degaseificado). Inicialmente a reação permaneceu sob agitação a temperatura ambiente por 5 horas, após este período foi adicionado mais reagente de Stryker (90 mg, 0,044) e a mistura foi agitada por mais 14 horas na mesma temperatura. Em seguida adicionou-se 4 mL de solução saturada de NH_4Cl , e deixou-se agitar a reação por mais meia hora. A mistura foi filtrada e lavada com acetato de etila. Do filtrado foi separada a fase orgânica da aquosa, e a fase aquosa foi extraída com 3 porções de 10 mL de acetato de etila. As fases orgânicas foram reunidas e secadas com MgSO_4 anidro. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi cromatografado em uma coluna de sílica “flash” (200-400 mesh), utilizando como eluente uma mistura de benzeno/acetato de etila 9:1.

Rendimento: Eremantolido C (**6**): 19 mg (0,056 mmol, 64%).

Rendimento: Composto **50**: 5 mg (0,015 mmol, 17 %).

6.18 – Composto 51 e 2-metilacrilato de rel-(2R,4R,7R,8S,9S,11R)-2,7,11-trimetil-6,12-dioxo-5,14-dioxatriciclo[9.2.1.0^{4,8}]tetradec-1(13)-en-9-il (52).



Procedimento: Em um balão de 15 mL sob atmosfera de argônio adicionou-se $[\text{Ph}_3\text{PCuH}]_6$ (172 mg, 0,0830 mmol), o goiazensólido (**1**) (30 mg, 0,083 mmol) e tolueno (8 mL) (recentemente destilado, refluxado com CaH_2 e degaseificado). A reação permaneceu sob agitação a temperatura ambiente por 4 horas, em seguida adicionou-se 4 mL de solução saturada de NH_4Cl , e deixou-se agitar a reação por mais meia hora. A mistura foi filtrada e lavada com acetato de etila. Do filtrado foi separada a fase orgânica da aquosa, e a fase aquosa foi extraída com 3 porções de 10 mL de acetato de etila. As fases orgânicas foram reunidas e secadas com MgSO_4 anidro. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi cromatografado em uma coluna de sílica “flash” (200-400 mesh), utilizando como eluente uma mistura de benzeno/acetato de etila 1:1.

Rendimento: Composto **51**: 7,0 mg (0,019 mmol, 23 %).

RMN-¹H, 500 MHz, (CDCl_3 e 2% de DMSO) δ (ppm): 1,15 (s, 3H); 1,40 (s, 3H); 1,87 (dd, 3H, $J = 1,7$ Hz e $J = 0,7$ Hz); 2,04 (dd, 1H, $J = 14,0$ Hz e $J = 11,7$ Hz); 2,27 (ddd, 1H, $J = 14,1$ Hz, $J = 11,3$ Hz e $J = 7,9$ Hz); 2,35 (dd, 1H, $J = 14,0$ Hz e $J = 2,3$ Hz); 2,42 (dt, 1H, $J = 14,1$ Hz, e $J = 1,6$ Hz); 2,54 (dd, 1H, $J = 6,7$ Hz, $J = 4,3$ Hz); 3,02 (dddt, 1H, $J = 7,9$ Hz, $J = 6,7$ Hz, $J = 6,4$ Hz e $J = 1,6$ Hz); 3,80 (dd, 1H, $J = 10,5$ Hz e $J = 6,4$ Hz); 3,92 (dd, 1H, $J = 10,5$ Hz e $J = 6,4$ Hz); 4,00 (ddd, 1H, $J = 11,7$ Hz, $J = 4,3$ Hz e $J = 2,3$ Hz); 4,34 (ddd, 1H, $J = 11,3$ Hz, $J = 6,7$ Hz e $J = 1,6$

Hz); 5,01 (dq, 1H, $J = 2,2$ Hz e $J = 1,7$ Hz); 5,27 (dq, 1H, $J = 2,2$ Hz e $J = 0,7$ Hz); 5,71 (d, 1H, $J = 1,6$ Hz).

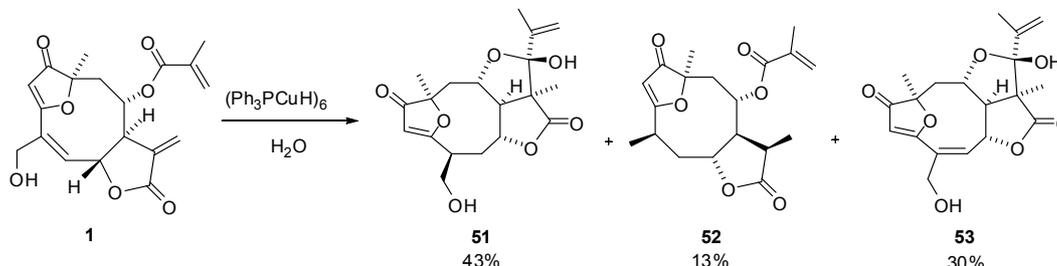
RMN-¹³C, 125 MHz, (CDCl₃ e 2% de DMSO) δ (ppm): 18,6 (CH₃); 20,7 (CH₃); 22,0 (CH₃); 35,9 (CH₂); 38,5 (CH); 43,7 (CH₂); 59,9 (C); 60,8 (CH₂), 66,2 (CH); 75,9 (CH); 80,1 (CH); 88,5 (C); 104,1 (CH); 105,8 (C); 114,3 (CH₂); 142,2 (C); 175,9 (C=O); 190,4 (C); 205,5 (C=O).

Rendimento: Composto **52**: 10 mg (0,027 mmol, 33 %).

RMN-¹H, 500 MHz, (C₆D₆) δ (ppm): 0,33 (d, 3H, $J = 7,1$ Hz); 0,85 (s, 3H); 0,87 (d, 3H, $J = 7,1$ Hz); 1,33 (dd, 3H, $J = 1,7$ Hz, $J = 1,0$ Hz); 1,42 (ddd, 1H, $J = 14,0$ Hz, $J = 2,7$ Hz e $J = 1,2$ Hz); 1,50 (dd, 1H, $J = 13,3$ Hz e $J = 11,3$ Hz); 1,70 (ddd, 1H, $J = 11,7$ Hz, $J = 8,2$ Hz e $J = 3,4$ Hz); 1,73 (ddd, 1H, $J = 14,0$ Hz, $J = 10,7$ Hz e $J = 6$ Hz); 1,75 (dd, 1H, $J = 13,3$ Hz e $J = 1,7$ Hz); 1,82 (qdd, 1H, $J = 7,1$ Hz, $J = 6,0$ Hz e $J = 1,2$ Hz); 2,01 (dq, 1H, $J = 11,7$ Hz e $J = 7,1$ Hz); 3,68 (ddd, 1H, $J = 10,7$ Hz, $J = 8,2$ Hz e $J = 2,7$ Hz); 4,55 (ddd, 1H, $J = 11,3$ Hz, $J = 3,4$ Hz e $J = 1,7$ Hz); 4,79 (q, 1H, $J = 1,7$ Hz); 5,00 (d, 1H, $J = 1,4$ Hz); 5,59 (dq, 1H, $J = 1,7$ Hz e $J = 1,0$ Hz).

RMN-¹³C, 125 MHz, (C₆D₆) δ (ppm): 15,3 (CH₃); 16,3 (CH₃); 18,0 (CH₃); 20,7 (CH₃); 31,6 (CH); 38,4 (CH); 41,5 (CH₂); 46,8 (CH₂); 59,4 (CH), 68,3 (CH); 78,5 (CH); 89,9 (C); 104,6 (CH); 125,5 (CH₂); 135,9 (C); 166,5 (C=O); 177,0 (C=O); 194,2 (C); 204,7 (C=O).

6.19 – Composto 51; 2-metilacrilato de rel-(2R,4R,7R,8S,9S,11R)-2,7,11-trimetil-6,12-dioxo-5,14-dioxatriciclo[9.2.1.0^{4,8}]tetradec-1(13)-en-9-il (52) e 6,9-Epoxi-2H-1,4-dioxaciclodeca[cd]pentaleno-2,7(4aH)-diona, 2a,3,5,6,11a,11b-hexahidro-3-hidroxi-10-(hidroximetil)-2a,6-dimetil-3-(1-metiletetil)-, (2aS,3R,4aS,6R,10Z,11aR,11bR) (53).



Procedimento: Em um balão de 15 mL sob atmosfera de argônio adicionou-se $[\text{Ph}_3\text{PCuH}]_6$ (87 mg, 0,042 mmol), o goiazensólido (**1**) (30 mg, 0,083 mmol) e tolueno (8 mL) (recentemente destilado, refluxado com CaH_2 e desgaseificado). A reação permaneceu sob agitação a temperatura ambiente por 2 horas, em seguida adicionou-se 4 mL de solução saturada de NH_4Cl , e deixou-se agitar a reação por mais meia hora. A mistura foi filtrada e lavada com acetato de etila. Do filtrado foi separada a fase orgânica da aquosa, e a fase aquosa foi extraída com 3 porções de 10 mL de acetato de etila. As fases orgânicas foram reunidas e secadas com MgSO_4 anidro. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi cromatografado em uma coluna de sílica “flash” (200-400 mesh), utilizando como eluente uma mistura de benzeno/acetato de etila 1:1.

Rendimento: Composto **53**: 9,0 mg (0,025 mmol, 30 %).

RMN-¹H, 500 MHz, (CDCl_3) δ (ppm): 1,20 (s, 3H); 1,51 (s, 3H); 1,90 (dd, 3H, $J = 1,7$ Hz e $J = 0,9$ Hz); 2,10 (dd, 1H, $J = 13,7$ Hz e $J = 11,9$ Hz); 2,42 (dd, 1H, $J = 13,7$ Hz e $J = 2,3$ Hz); 2,92 (dd, 1H, $J = 7,3$ Hz e $J = 4,1$ Hz); 4,13 (ddd, 1H, $J = 11,9$ Hz, $J = 4,1$ Hz e $J = 2,3$ Hz); 4,39 (sl, 2H); 5,06 (dd, 1H, $J = 7,0$ Hz, $J = 2,0$ Hz); 5,08 (dd, 1H, $J = 2,0$ Hz e $J = 1,7$ Hz); 5,33 (dd, 1H, $J = 2,0$ Hz e $J = 0,9$ Hz); 5,72 (s, 1H); 6,31 (sl, 1H).

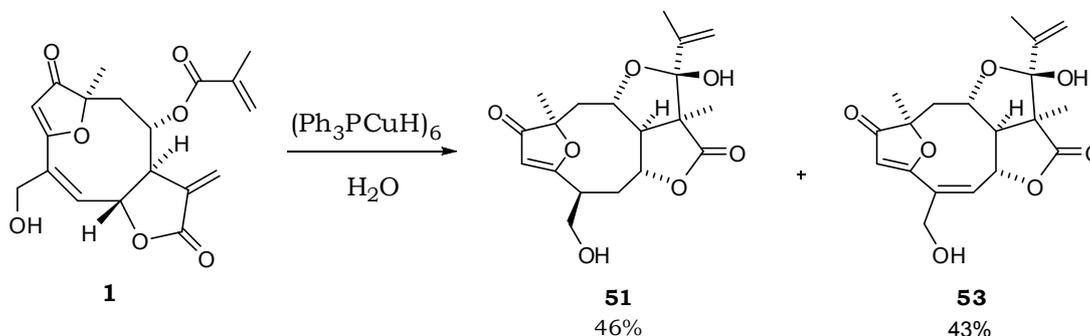
RMN-¹³C, 125 MHz, (CDCl_3) δ (ppm): 19,1 (CH_3); 20,7 (CH_3); 21,8 (CH_3); 43,8 (CH_2); 62,1 (CH); 63,3 (CH_2); 78,3 (CH); 81,3 (CH); 90,2 (C); 106,4 (CH); 106,8

(C); 106,5 (C); 116,2 (CH₂); 134,5(C); 135,3(CH); 141,7 (C); 175,3 (C=O); 184,0 (C); 205,1 (C=O).

Rendimento: Composto **51**: 13 mg (0,036 mmol, 43 %).

Rendimento: Composto **52**: 4,0 mg (0,011 mmol, 13 %).

6.20 – Composto 51 e 6,9-Epoxi-2H-1,4-dioxaciclododeca[cd]pentaleno-2,7(4aH)-diona, 2a,3,5,6,11a,11b-hexahidro-3-hidroxi-10-(hidroximetil)-2a,6-dimetil-3-(1-metiletetil)-, (2aS,3R,4aS,6R,10Z,11aR,11bR) (53).



Procedimento: Em um balão de 15 mL sob atmosfera de argônio adicionou-se $[\text{Ph}_3\text{PCuH}]_6$ (87 mg, 0,042 mmol), o goiazensólido (**1**) (30 mg, 0,083 mmol) e tolueno (8 mL) (recentemente destilado, refluxado com CaH_2 e degaseificado). A reação permaneceu sob agitação a 0°C por 2 horas, em seguida adicionou-se 4 mL de solução saturada de NH_4Cl , e deixou-se agitar a reação por mais meia hora. A mistura foi filtrada e lavada com acetato de etila. Do filtrado foi separada a fase orgânica da aquosa, e a fase aquosa foi extraída com 3 porções de 10 mL de acetato de etila. As fases orgânicas foram reunidas e secadas com MgSO_4 anidro. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi cromatografado em uma coluna de sílica “flash” (200-400 mesh), utilizando como eluente uma mistura de benzeno/acetato de etila 1:1.

Rendimento: Composto **53**: 13 mg (0,036 mmol, 43 %).

Rendimento: Composto **51**: 14 mg (0,038 mmol, 46 %).

VII. Seção de Espectros de RMN

7 – Seção de Espectros de RMN

Nesta seção serão apresentados os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C dos compostos deste trabalho. Também serão incluídas algumas tabelas de atribuição contendo dados obtidos pelas técnicas de correlação gCOSY, gHMQC, gHMBC e gJres, além de experimentos de NOE. Todos os espectros foram visualizados pelo “*software*” da Bruker.

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

Mistura do equilíbrio ceto (32-a) - enólico (32-b)

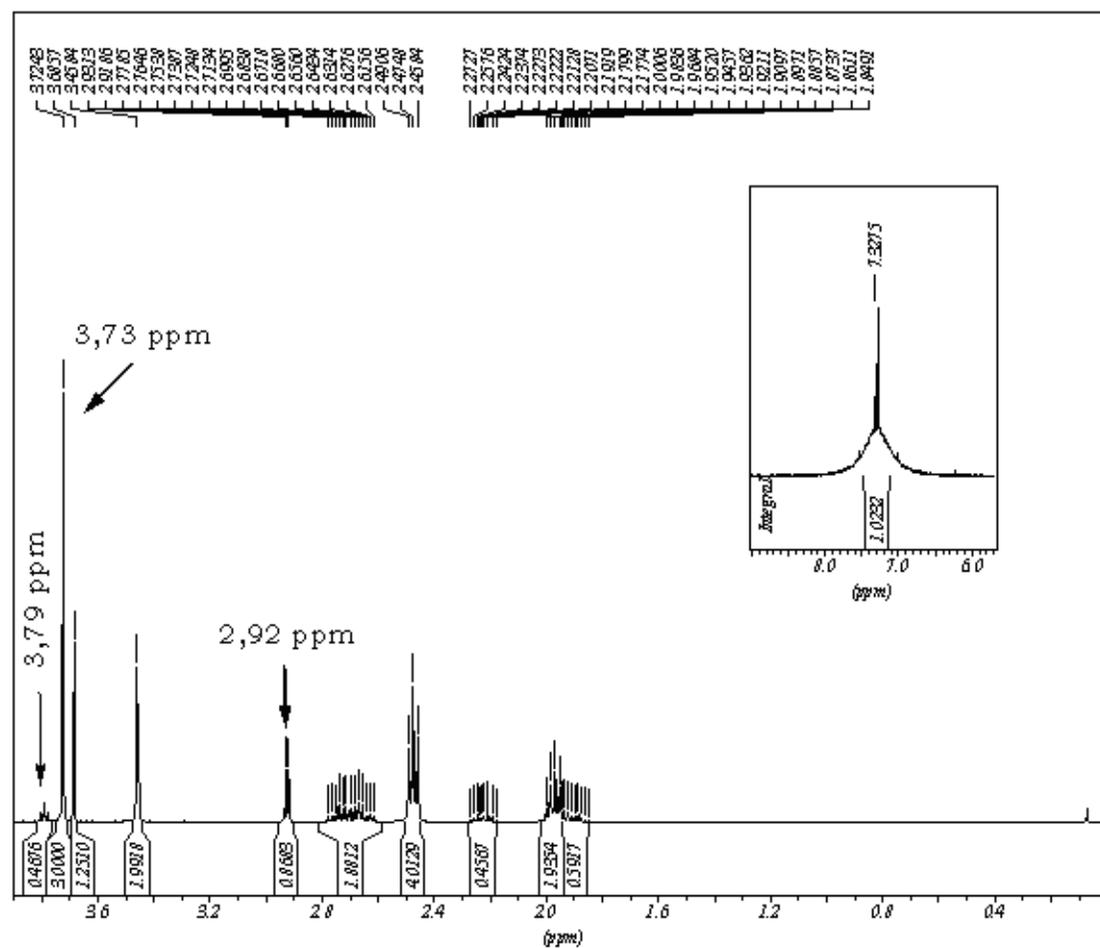
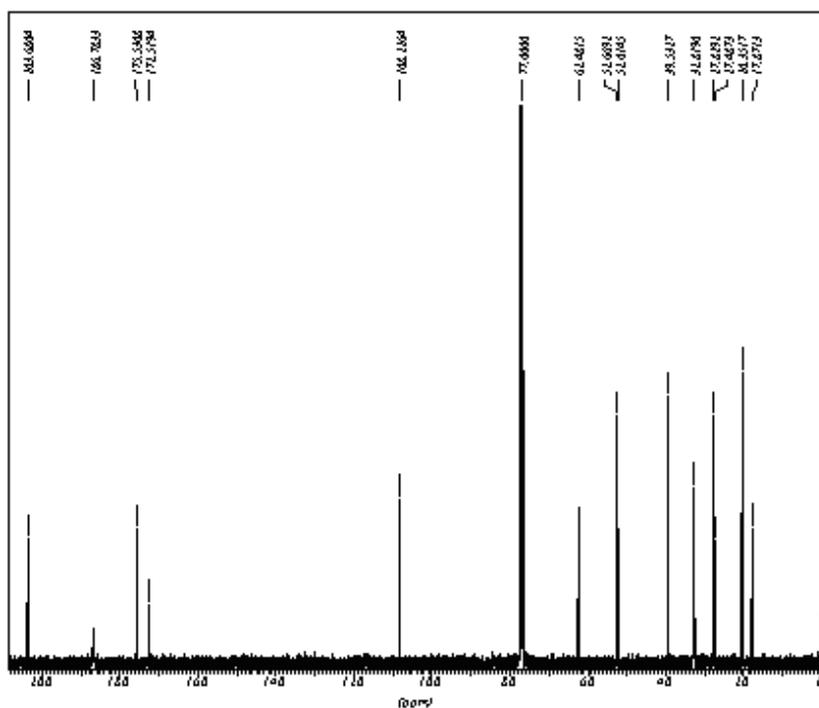
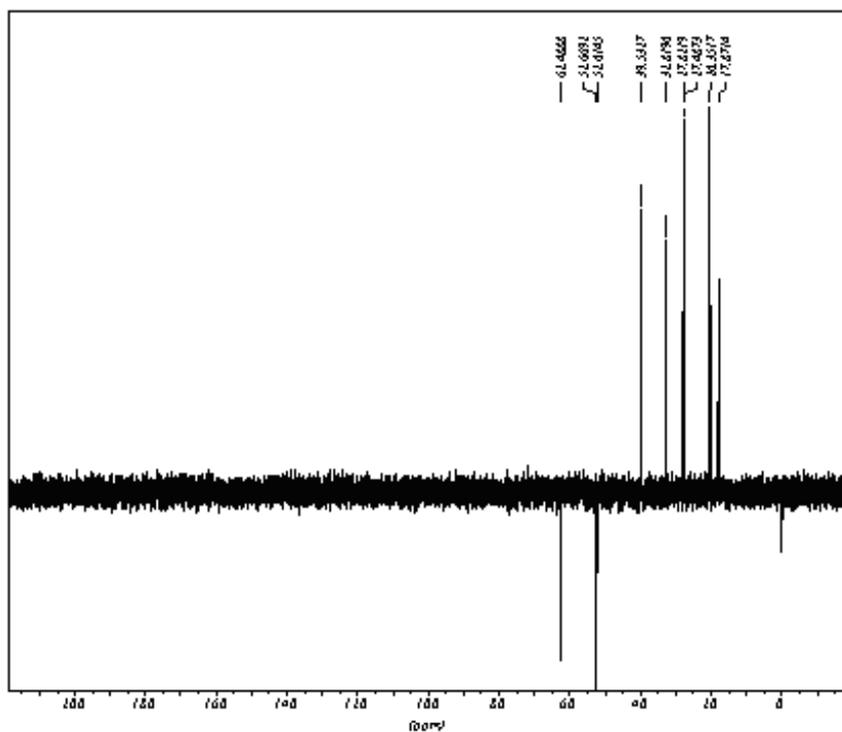


Figura 10: Espectro de RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3) da mistura de **32-a** e **32-b**.

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



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



*Espectro de RMN $^{13}\text{C}(100 \text{ MHz}, \text{CDCl}_3)$ DEPT-135 da mistura de **32-a** e **32-b**. ↓(CH, CH₃),
↑(CH₂).

Figura 11: Espectros de RMN $^{13}\text{C}(100 \text{ MHz}, \text{CDCl}_3)$ da mistura de **32-a** e **32-b**.

Tabela 8: Dados espectroscópicos do composto **32-a**.

C	δC (ppm)	δH (ppm)	Integral relativa	Multiplicidade	Constantes de Acoplamento (Hz)
1	52,0	3,68	3H	s	
2	172,5				
3	27,5	2,92	2H	d	$J_{3/4} = 5,0$
4	62,5	3,79	1H	t	$J_{4/3} = 5,0$
5	203,7				
6	39,5	2,47	2H	t	$J_{6/7} = 6,4$
7 _a	17,9	2,22	1H	dqt	$J_{7a/7b} = 14,3$ e $J_{7a/6}$ e $J_{7a/8} = 6,4$
7 _b	17,9	1,88-1,90	1H	m	
8	39,5	2,47	2H	t	$J_{8/7} = 6,4$
9	203,7				

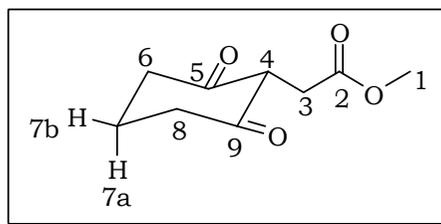
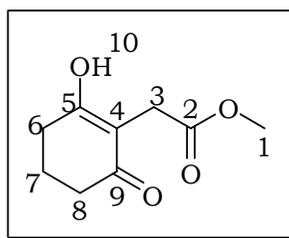
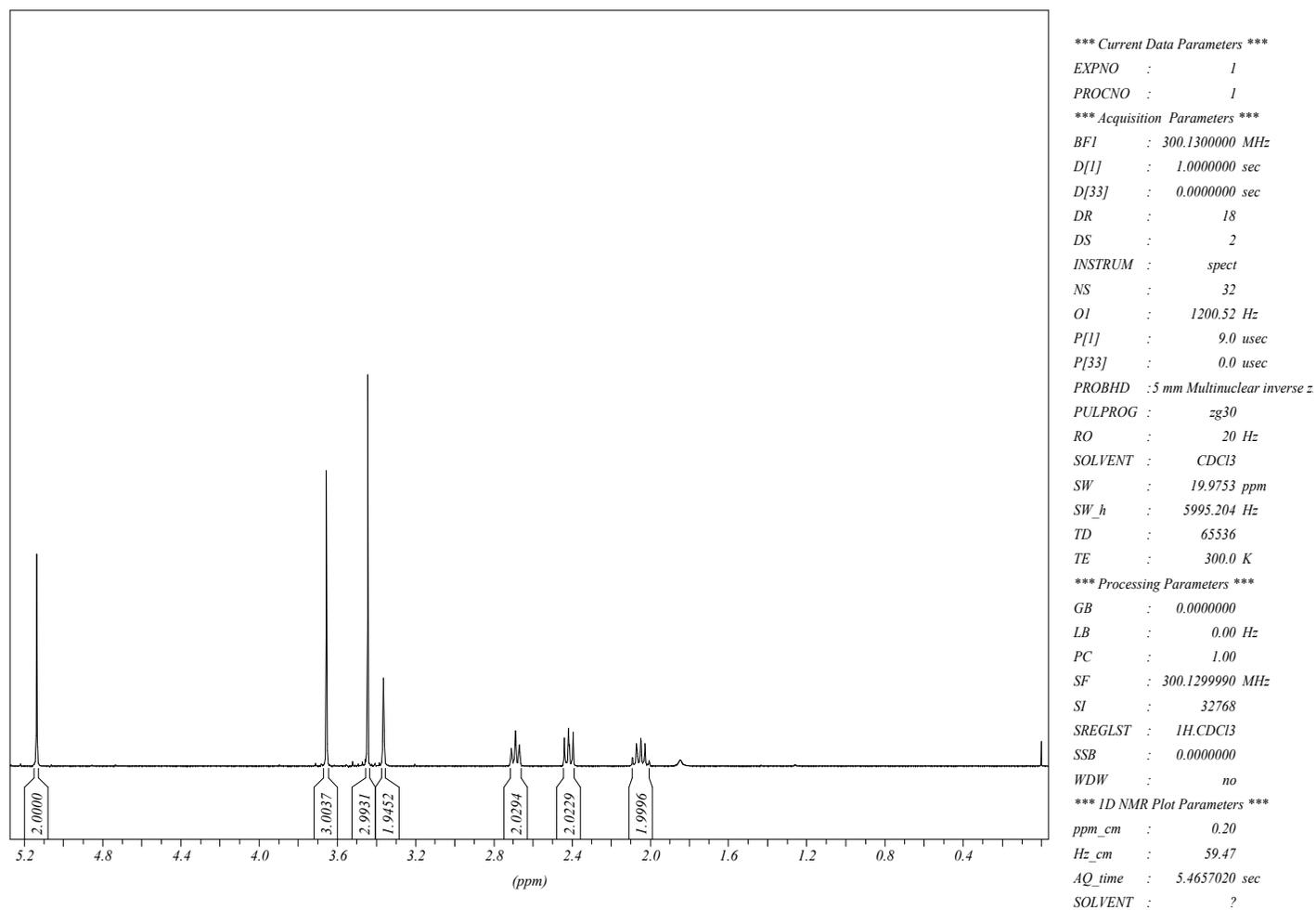


Tabela 9: Dados espectroscópicos do composto **32-b**.

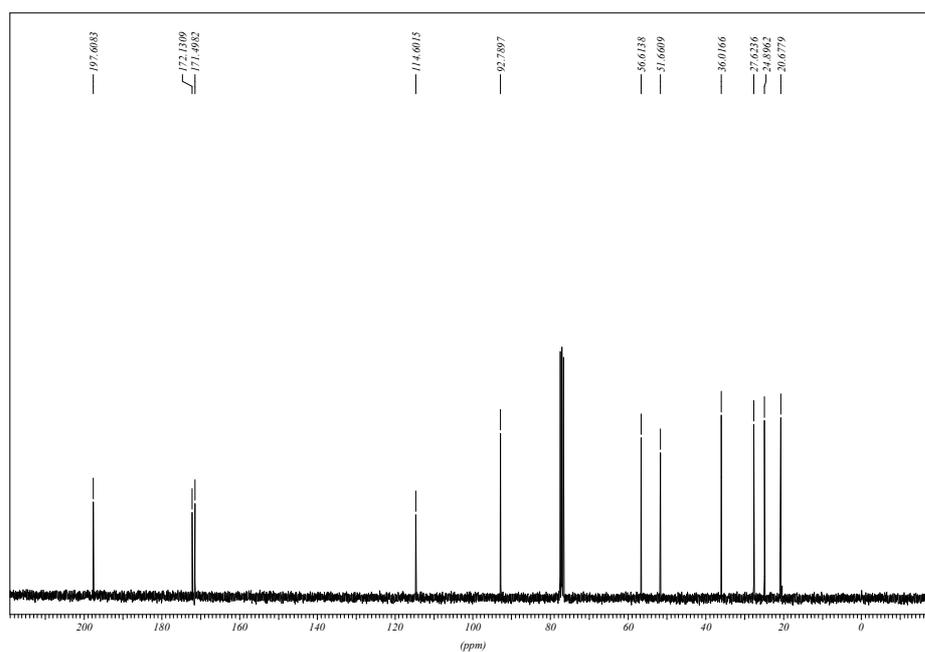
C	δC (ppm)	δH (ppm)	Integral relativa	Multiplicidade	Constantes de Acoplamento (Hz)
1	52,7	3,72	3H	s	
2	175,5				
3	27,8	3,45	2H	s	
4	108,2				
5	186,8				
6	32,8	2,47	2H	t	$J_{6/7} = 6,4$
7	20,4	1,97	2H	qt	$J_{7/6} = J_{7/8} = 6,4$
8	39,5	2,66-2,69	2H	m	
9	203,7				
10 (OH)		7,33	1H	s	



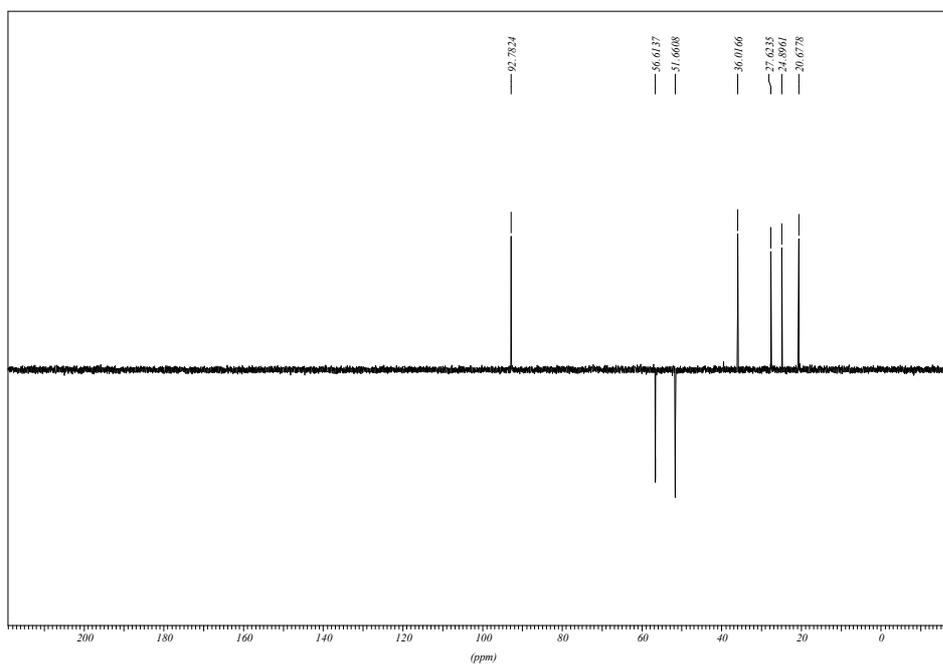
Composto 43

Figura 12: Espectro de RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **43**.

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



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

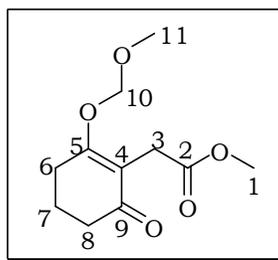


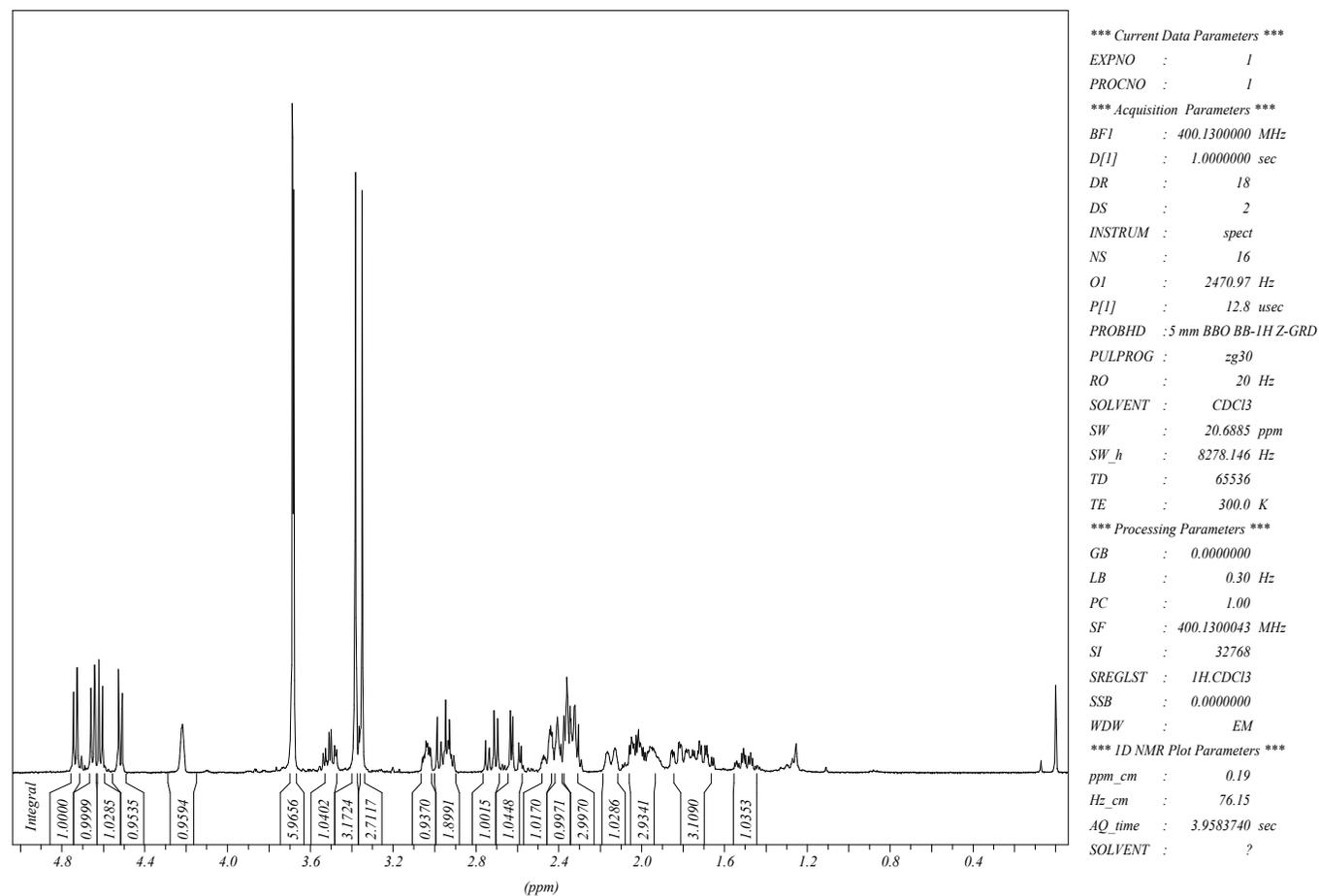
*Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) DEPT-135 do composto **43**. \downarrow (CH, CH_3), \uparrow (CH_2).

Figura 13: Espectros de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **43**.

Tabela 10: Dados espectroscópicos do composto **43**.

C	δC (ppm)	δH (ppm)	Integral relativa	Multiplicidade	Constantes de Acoplamento (Hz)
1	51,7	3,65	3H	s	
2	172,1				
3	24,9	3,38	2H	s	
4	114,6				
5	171,5				
6	27,6	2,42	2H	dd	$J_1=7,5; J_2=5,8$
7	20,7	2,00-2,09	2H	m	
8	36,0	2,66-2,72	2H	m	
9	197,6				
10	92,8	5,15	2H	s	
11	56,6	3,45	3H	s	



Mistura dos compostos **38** e **39** (1:1)Figura 14: Espectro de RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) dos compostos **38** e **39** na proporção 1:1.

Mistura dos compostos **38** e **39** (6:4)

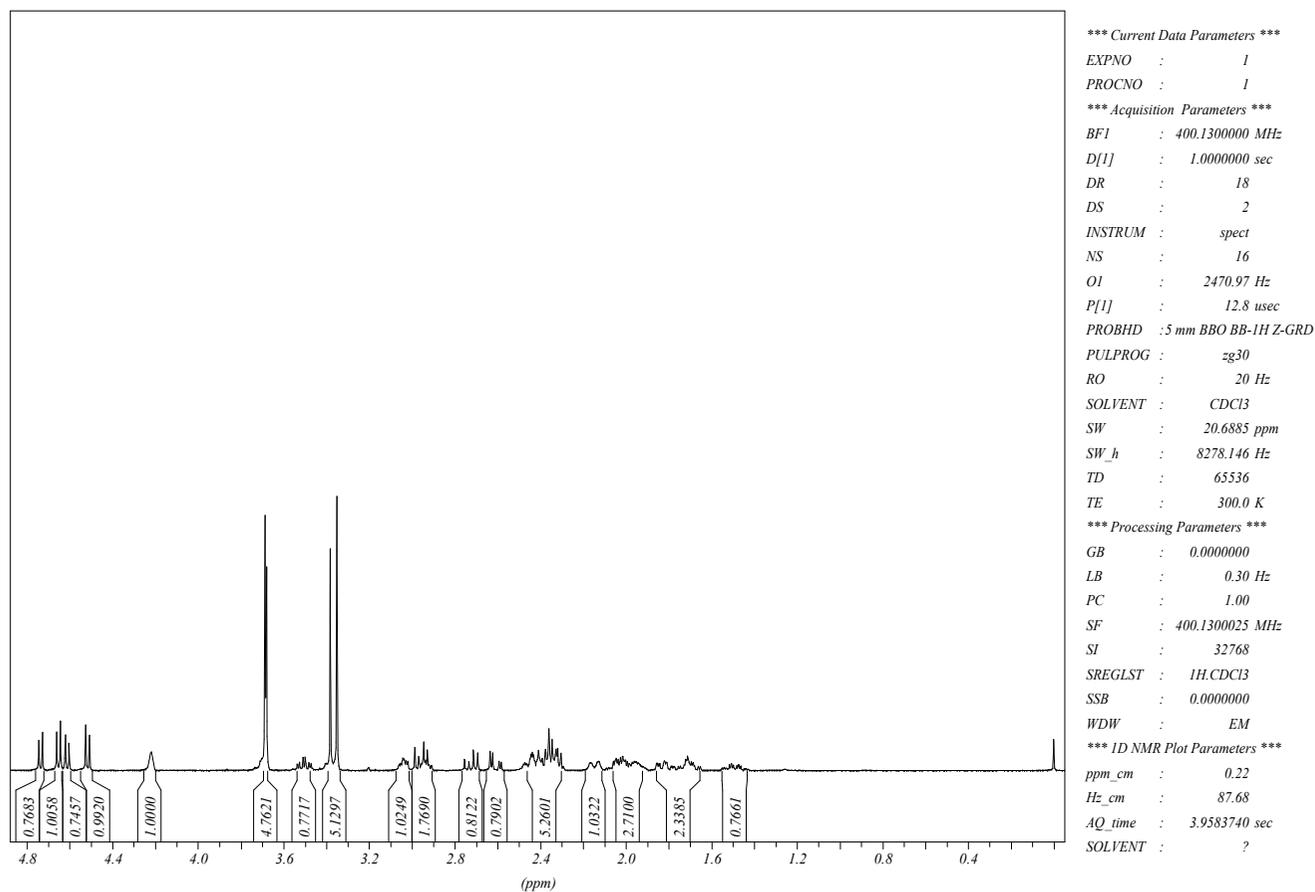
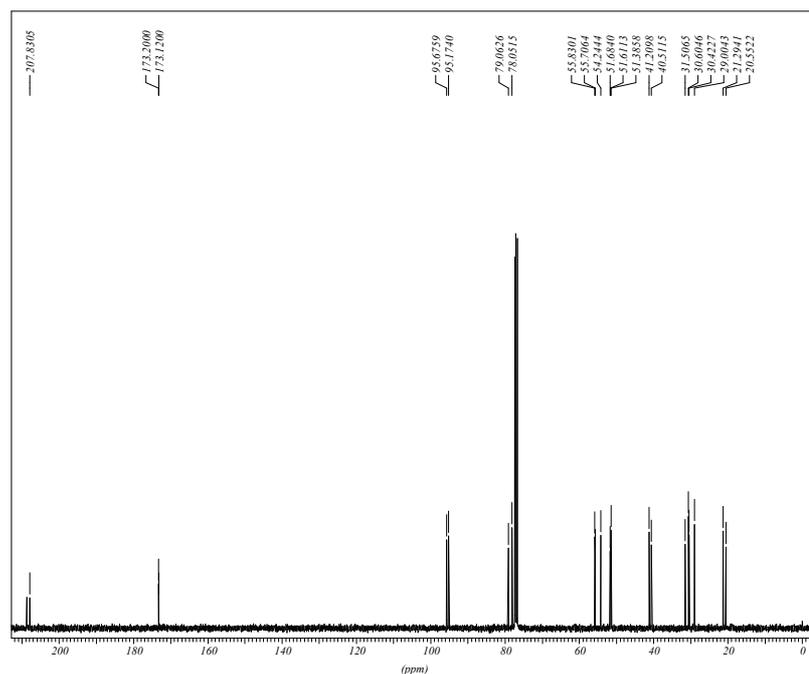
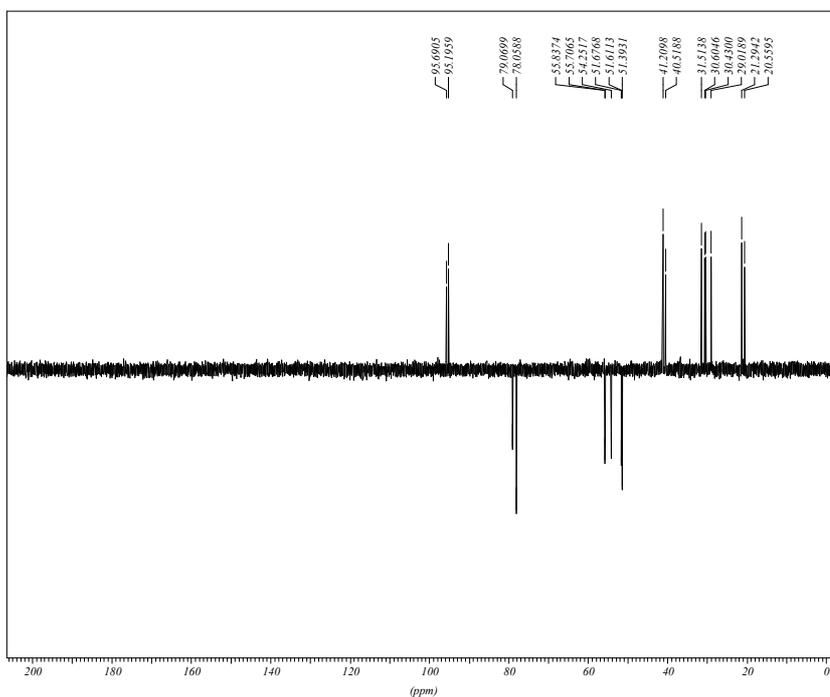


Figura 15: Espectro de RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) dos compostos **38** e **39** na proporção 6:4.

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



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



*Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) DEPT-135 dos compostos **38** e **39**. \downarrow (CH, CH_3), \uparrow (CH_2).

Figura 16: Espectros de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) dos compostos **38** e **39**.

Tabela 11: Dados espectroscópicos do composto **38**.

C	δC (ppm)	δH (ppm)	Integral relativa	Multiplicidade	Constantes de Acoplamento (Hz)
1	55,7	3,69	3H	s	
2	173,1				
3	31,5	3c*-2,34	1H	dd	$J_{3c/3d} = 16,7$; $J_{3c/4} = 6,1$
3	31,5	3d*-2,94	1H	dd	$J_{3d/3c} = 16,7$; $J_{3d/4} = 7,3$
4	54,2	3,02-3,06	1H	m	
5	78,0	4,25	1H	sl	
6	29,0	1,90-2,21	2H	m	
7	21,3	1,65-1,85	2H	m	
8	41,2	2,30-2,40	2H	m	
9	208,6				
10	95,2	10c*-4,52	1H	d	$J_{10c/10d} = 7,1$
10	95,2	10d*-4,65	1H	d	$J_{10d/10c} = 7,1$
11	51,6	3,35	3H	s	

*Podem estar trocados.

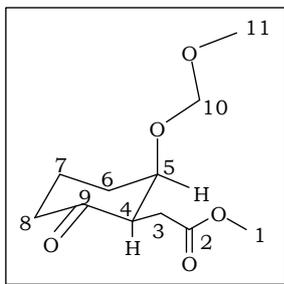
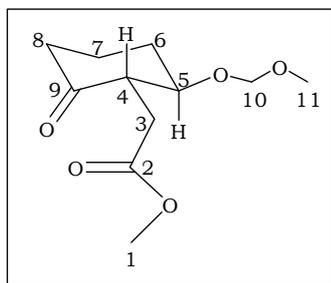


Tabela 12: Dados espectroscópicos do composto **39**.

C	δC (ppm)	δH (ppm)	Integral relativa	Multiplicidade	Constantes de Acoplamento (Hz)
1	55,8	3,68	3H	s	
2	173,2				
3	30,6	3c*-2,61	1H	dd	$J_{3c/3d} = 16,7; J_{3c/4} = 4,4$
3	30,6	3d*-2,72	1H	dd	$J_{3d/3c} = 16,7; J_{3d/4} = 7,6$
4	51,4	2,90-2,96	1H	m	
5	79,0	3,50	1H	td	$J_{5/4} = J_{5/6ax} = 10,8; J_{5/6eq.} = 4,2$
6	31,5	1,90-2,21	2H	m	
7	20,6	1,65-1,85	2H	m	
8	40,5	2,30-2,40	2H	m	
9	207,8				
10	95,7	10c*-4,61	1H	d	$J_{10c/10d} = 6,9$
10	95,7	10d*-4,74	1H	d	$J_{10d/10c} = 6,9$
11	51,7	3,38	3H	s	

*Podem estar trocados.



Composto 33

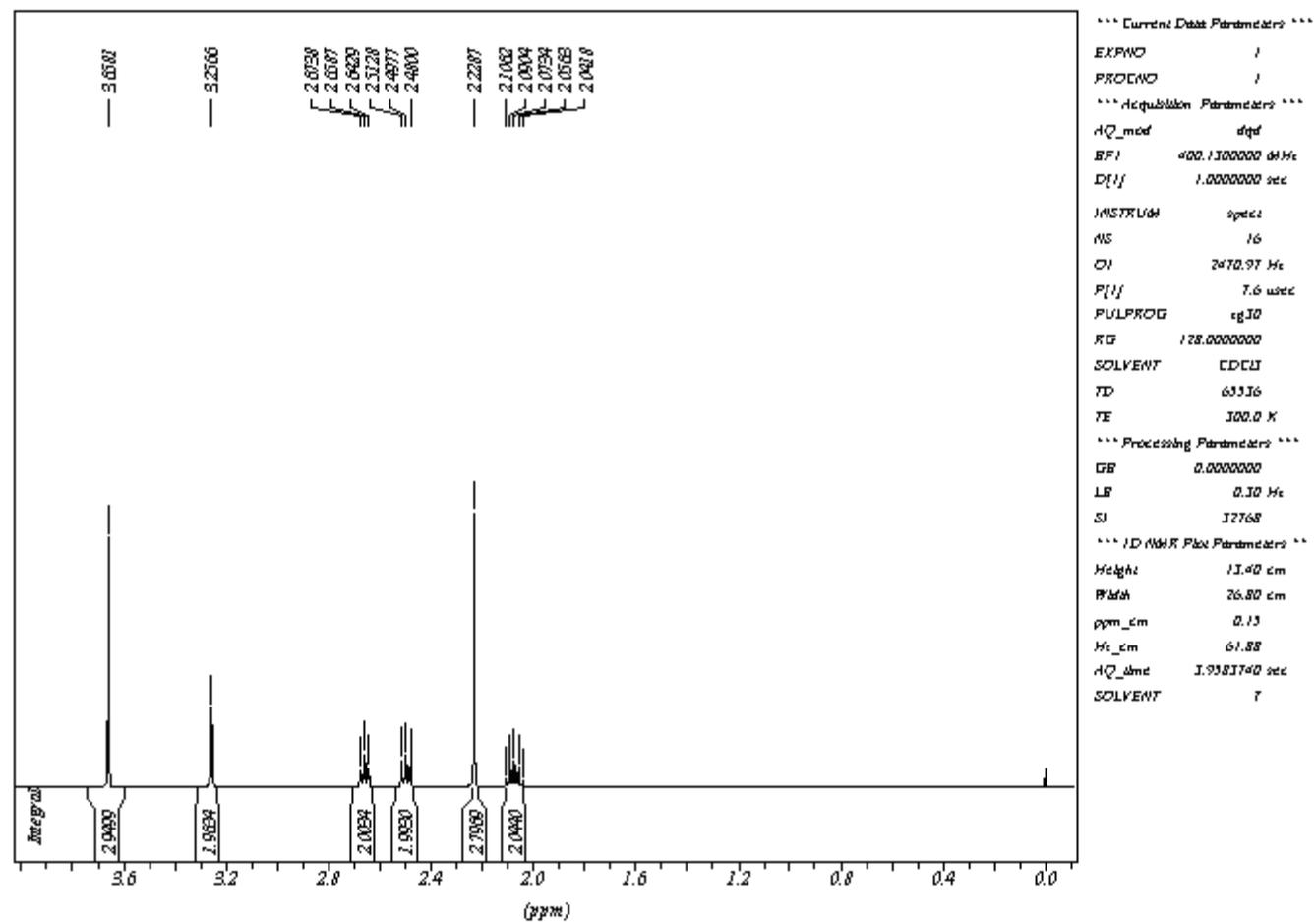
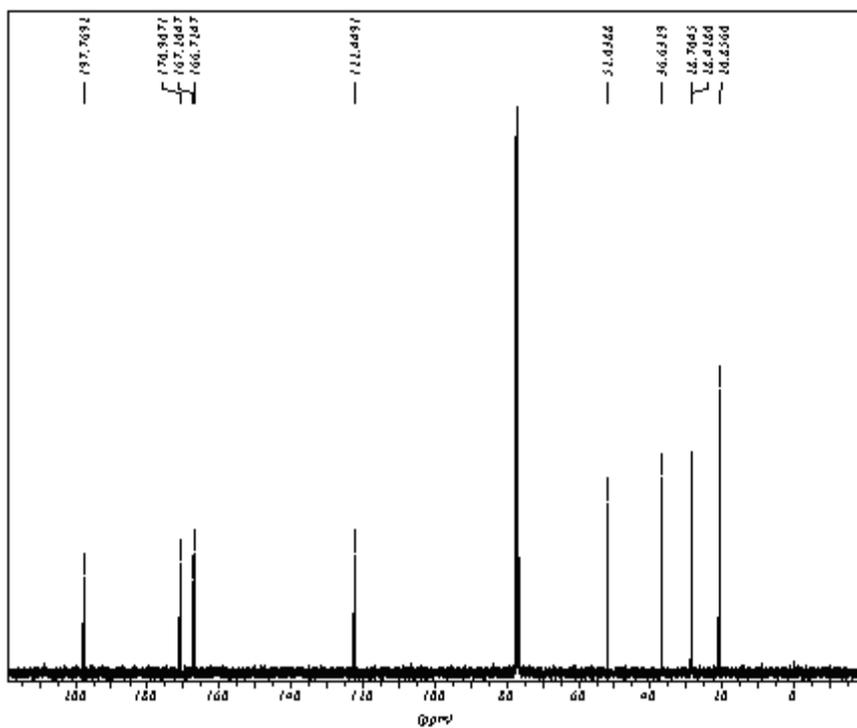
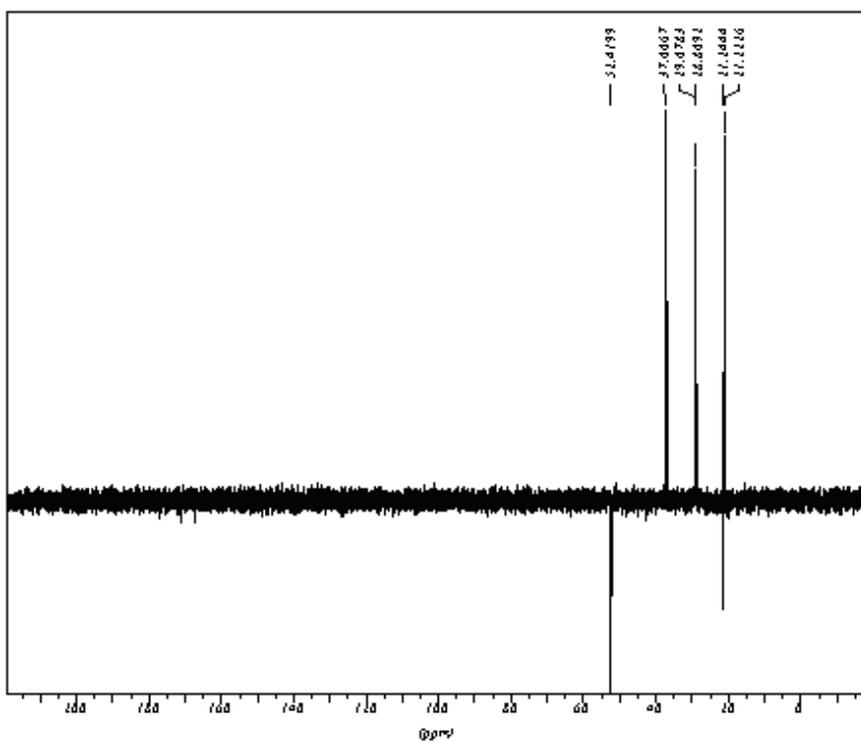


Figura 17: Espectro de RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **33**.

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



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

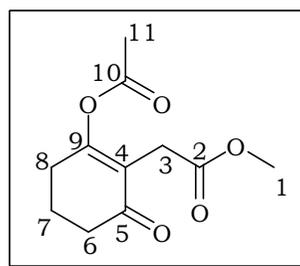


*Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) DEPT-135 do composto **33**. ↓(CH, CH_3), ↑(CH_2).

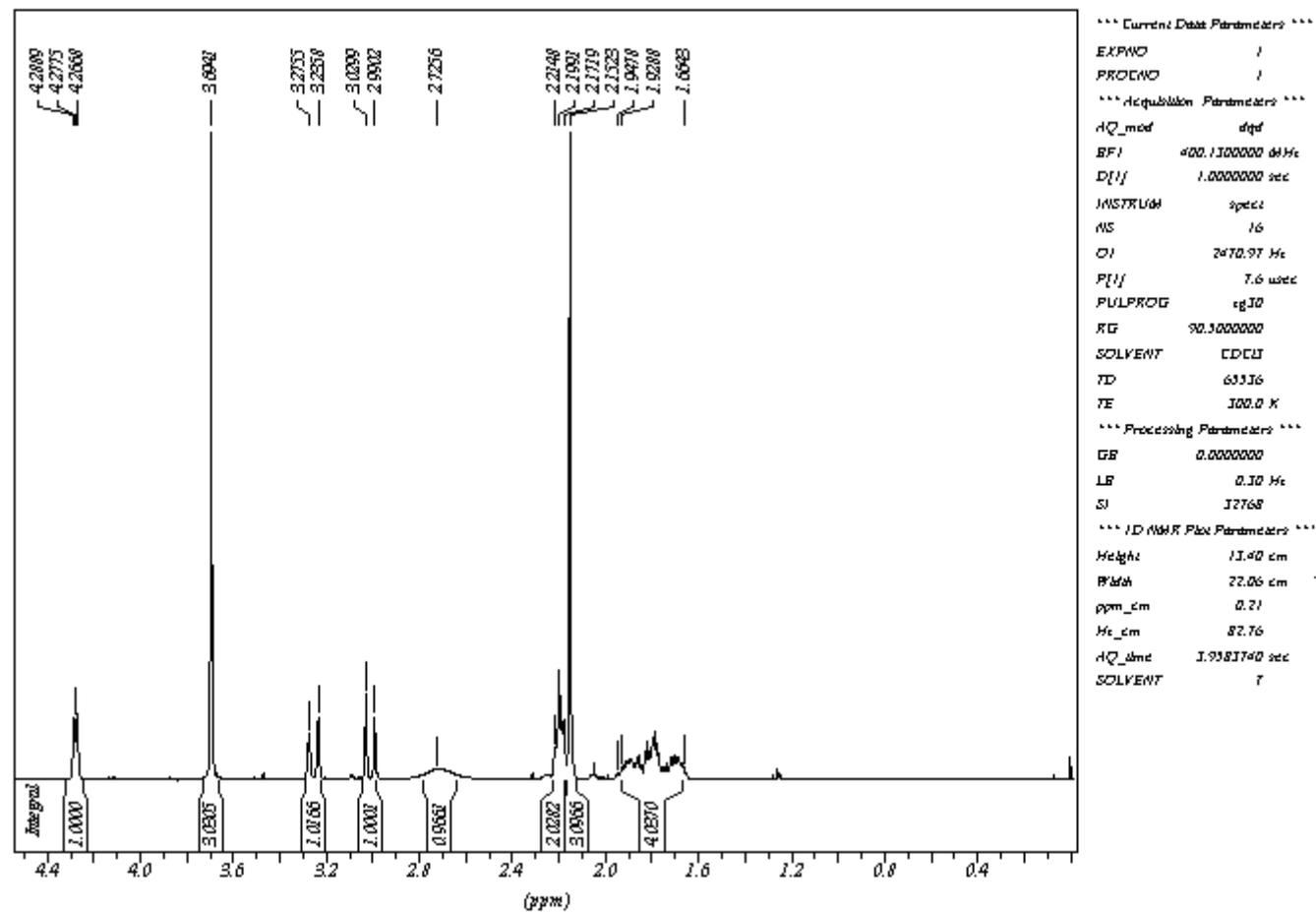
Figura 18: Espectros de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **33**.

Tabela 13: Dados espectroscópicos do composto **33**.

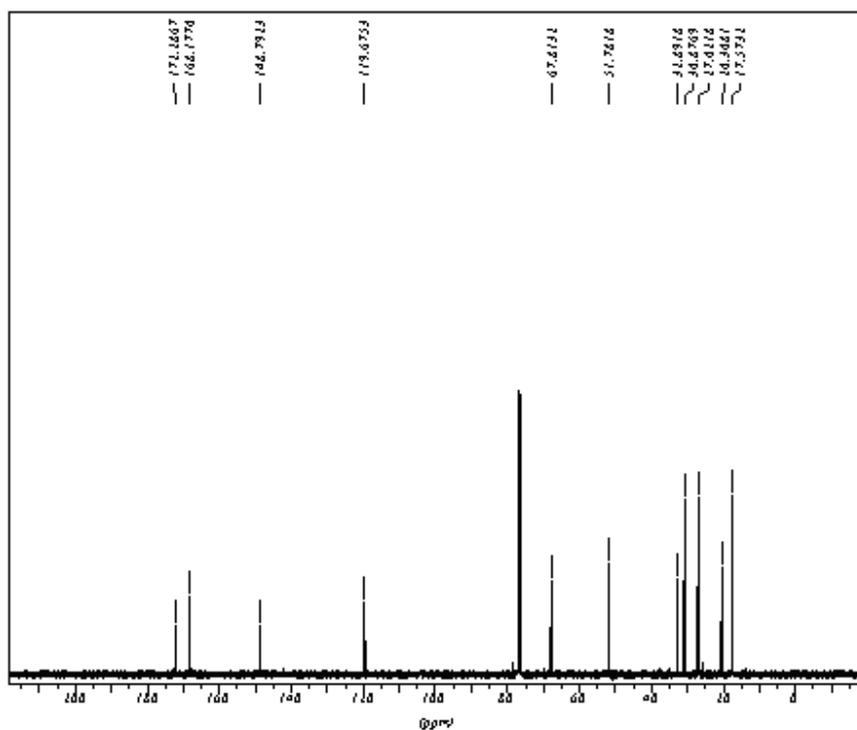
C	δC (ppm)	δH (ppm)	Integral relativa	Multiplicidade	Constantes de Acoplamento (Hz)
1	52,0	3,66	3H	s	
2	170,9				
3	28,4	3,26	2H	s	
4	122,4				
5	197,7				
6	36,6	2,66	2H	t	$J_{6/7} = 6,3$
7	20,8	2,07	2H	qt	$J_{7/6} = J_{7/8} = 6,3$
8	28,7	2,50	2H	t	$J_{8/7} = 6,3$
9	166,7				
10	167,2				
11	20,8	2,23	3H	s	



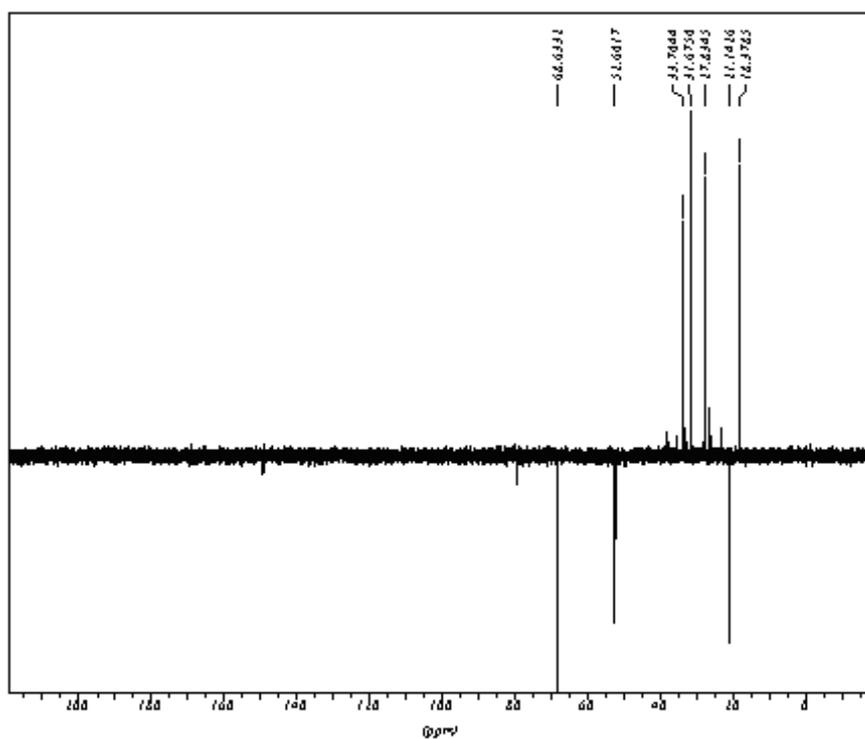
Composto 34

Figura 19: Espectro de RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 34.

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



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



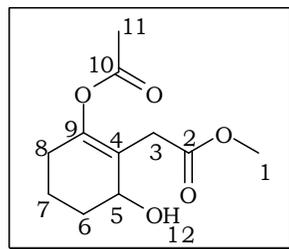
*Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) DEPT-135 do composto **34**. ↓(CH, CH_3), ↑(CH_2).

Figura 20: Espectros de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **34**.

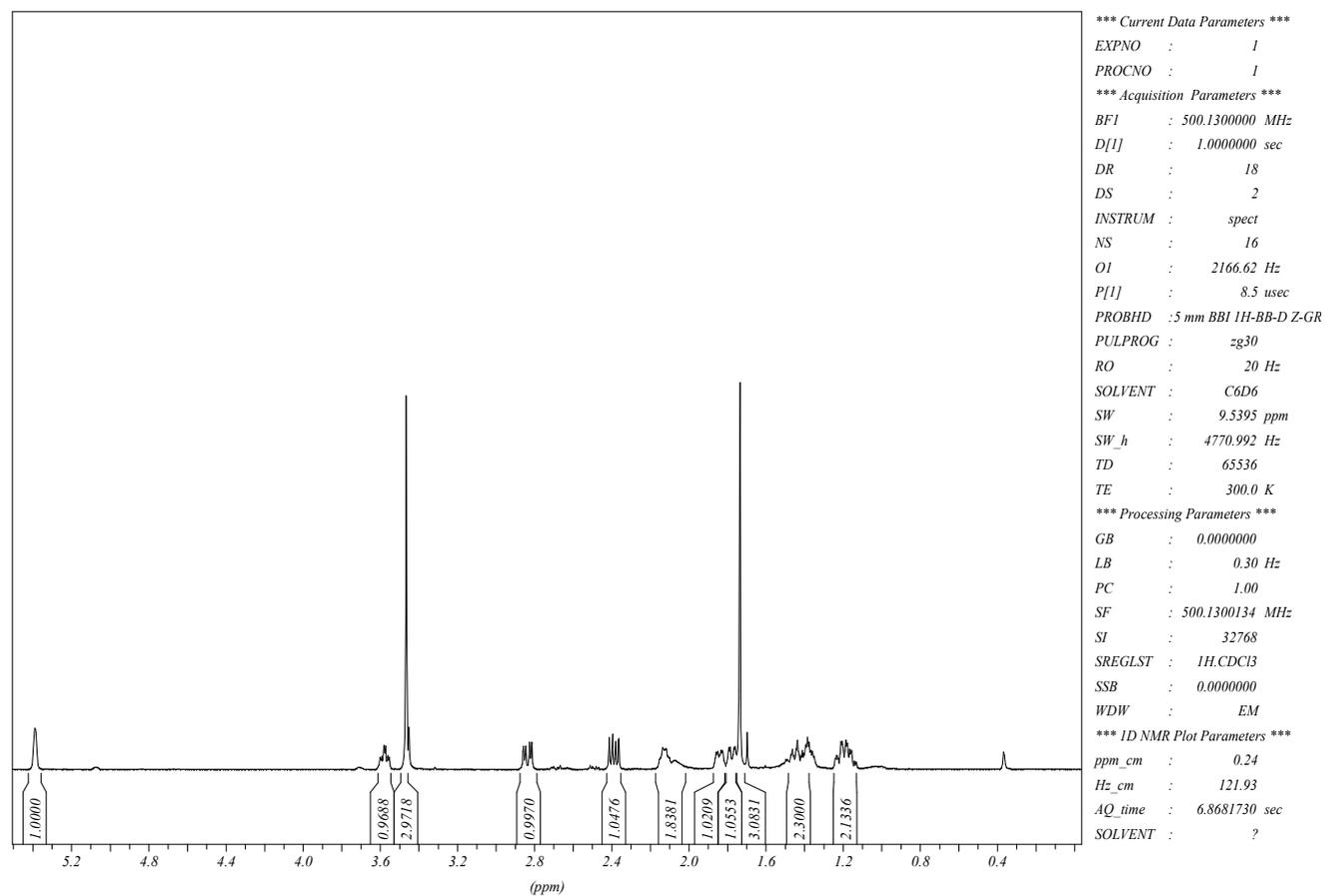
Tabela 14: Dados espectroscópicos do composto **34**.

C	δC (ppm)	δH (ppm)	Integral relativa	Multiplicidade	Constantes de Acoplamento (Hz)
1	52,1	3,69	3H	s	
2	172,7				
3	27,4	3a*-2,99	1H	d	$J_{3a/3b} = 15,9$
3	27,4	3b*-3,24	1H	d	$J_{3b/3a} = 15,9$
4	120,0				
5	68,2	4,27	1H	t	$J_{5/6} = 4,6$
6	33,3	1,65-1,94	2H	m	
7	17,9	1,65-1,94	2H	m	
8	31,2	2,16-2,21	2H	m	
9	149,2				
10	168,5				
11	20,7	2,14	3H	s	
12 (OH)		2,72	1H	sl	

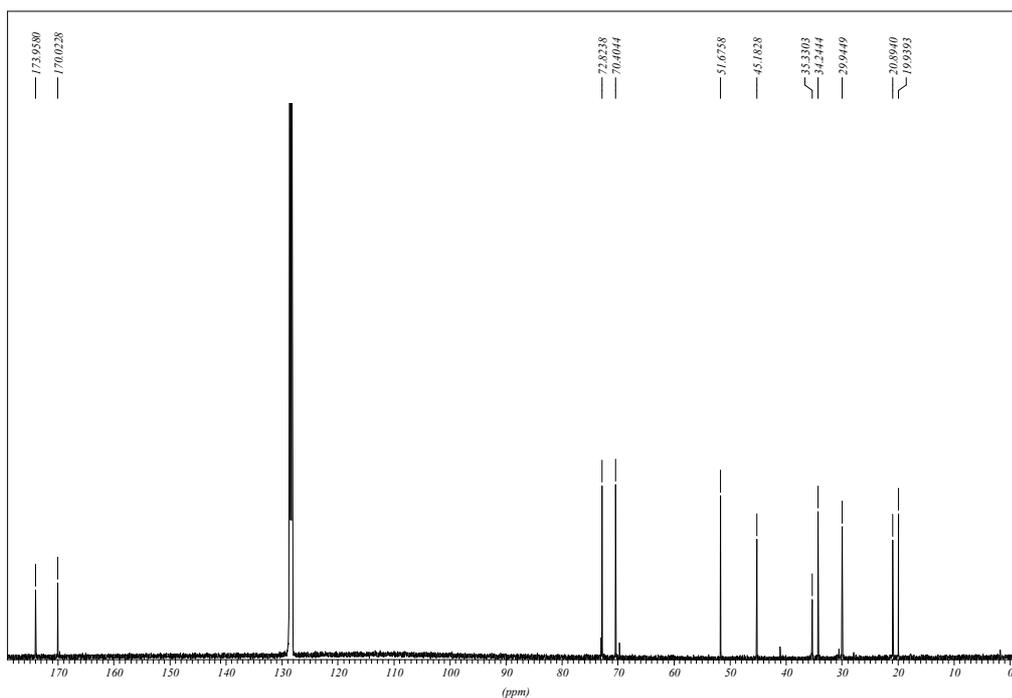
*Podem estar trocados.



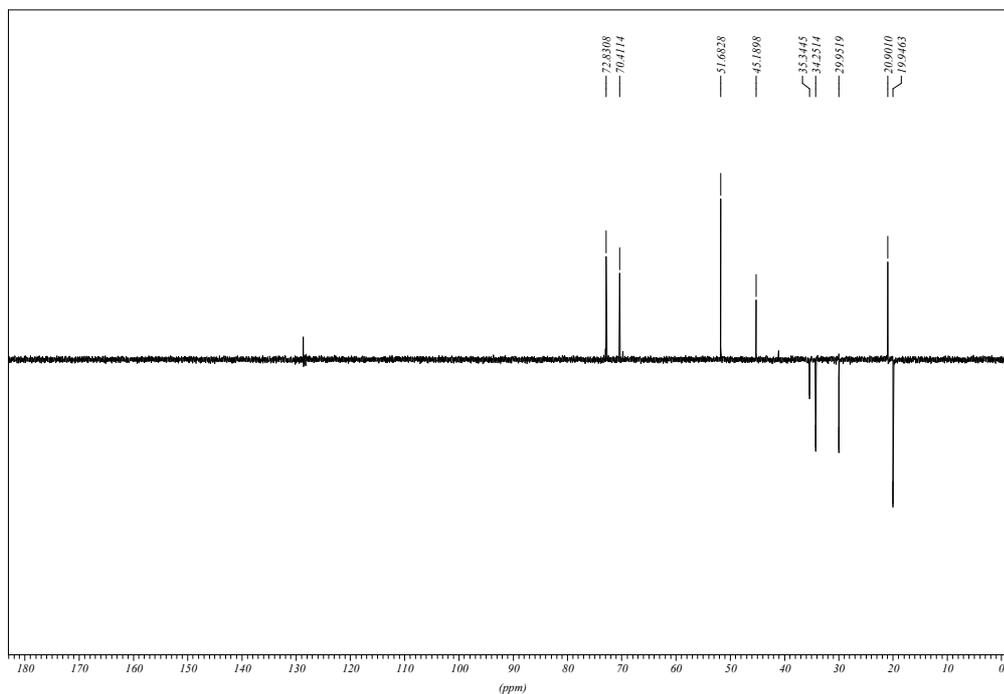
Composto 35

Figura 21: Espectro de RMN- ^1H (500 MHz, C_6D_6) do composto 35.

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



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



*Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, C_6D_6) DEPT-135 do composto **35**. \uparrow (CH, CH_3), \downarrow (CH_2).

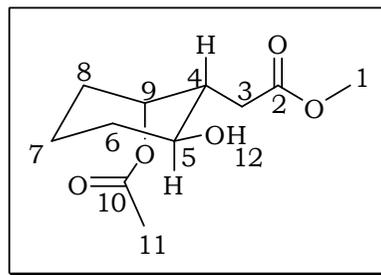
Figura 22: Espectros de RMN ^{13}C (100 MHz, C_6D_6) do composto **35**.

Tabela 15: Dados espectroscópicos do composto **35**.

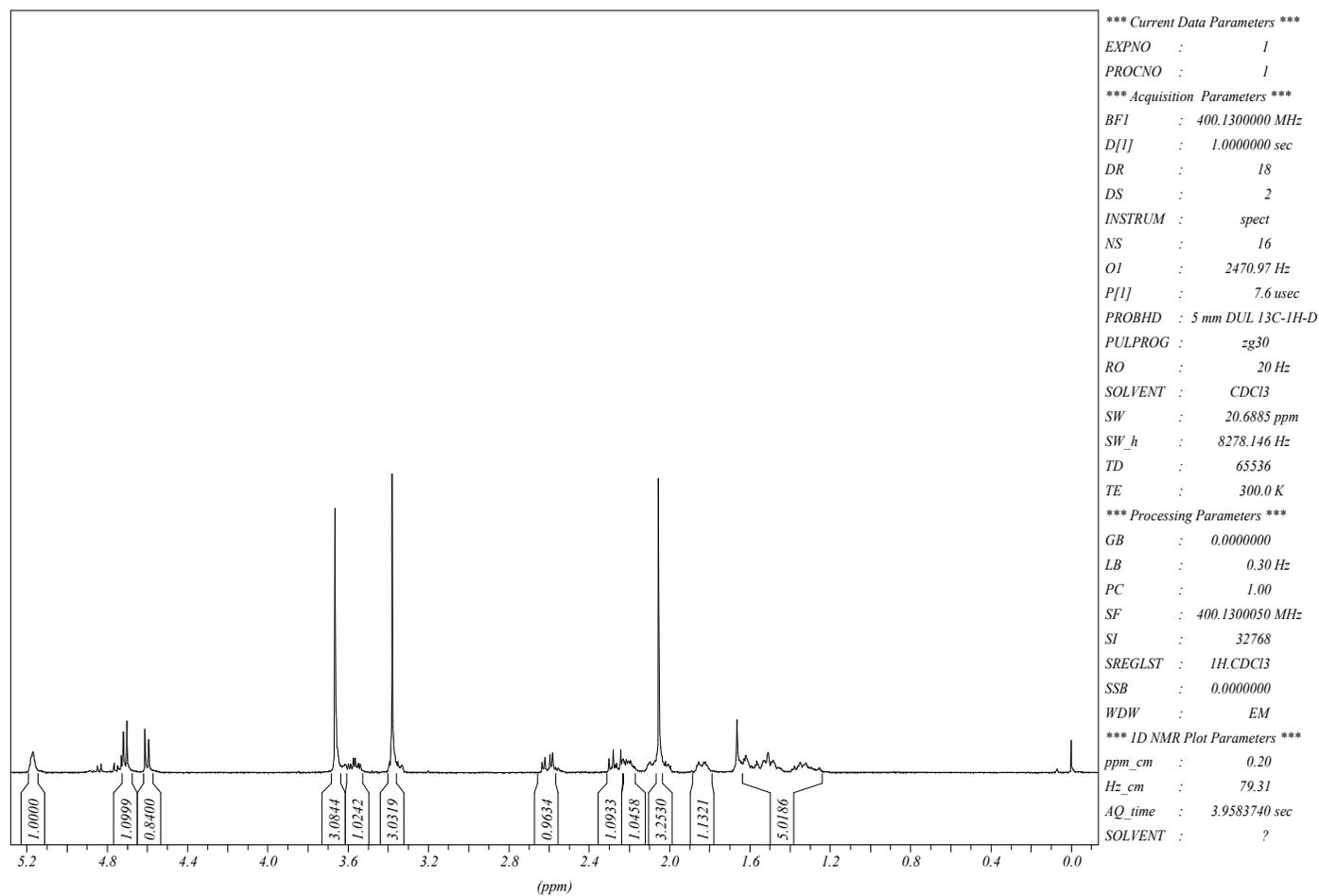
C	δC (ppm)	δH (ppm)	Integral relativa	Multiplicidade	Constantes de Acoplamento (Hz)	COSY
1	51,6	3,46	3H	s		
2	173,9					
3	34,2	*H-3c - 2,85	1H	dd	$J_{3c/3d} = 16,0; J_{3c/4} = 6,8$	H-3d e H-4
		*H-3d - 2,39	1H	dd	$J_{3d/3c} = 16,0; J_{3d/4} = 10,2$	H-3c e H-4
4	45,1	2,14	1H	tdd	$J_{4/3d} = J_{4/5} = 10,2; J_{4/3c} = 6,8; J_{4/9} = 3,8$	H-3d, H-5, H-3c e H-9
5	70,4	3,58	1H	td	$J_{5/6ax} = J_{5/4} = 10,2; J_{5/6eq} = 4,1$	H-6 _{ax} , H-4, H-6 _{eq}
6	35,3	H-6 _{axial} = 1,16	1H	tdd	$J_{6ax}/J_{7ax} = J_{6ax/6eq} = 12,9; J_{6ax/5} = 10,2, J_{6ax/7eq} = 3,9$	H-7 _{ax} , H-7 _{eq} , H-5 e H-6 _{eq}
		H-6 _{eq} = 1,83	1H	dq	$J_{6eq}/J_{6ax} = 12,9, J_{6eq/7eq} = J_{6eq/7ax} = J_{6eq/5} = 3,9$	H-7 _{ax} , H-7 _{eq} , H-5 e H-6 _{ax}
7	19,9	1,35-1,48	2H	m		H-8 _{ax} , H-8 _{eq} , H-6 _{ax} e H-6 _{eq}
8	29,9	*H-8 _{ax} = 1,18-1,23	1H	m		H-8 _{eq} , H-7 _{ax} , H-7 _{eq} e H-9.
	29,9	*H-8 _{eq} = 1,70-1,80	1H	m		H-8 _{ax} , H-7 _{ax} , H-7 _{eq} e H-9.
9	72,8	5,38		q	$J_{9/8eq} = J_{9/8ax} = J_{9/4} = 3,8$	H-8 _{eq} , H-8 _{ax} e H-4

10	170,0		
11	20,8	1,73	s
12		2,09	sl

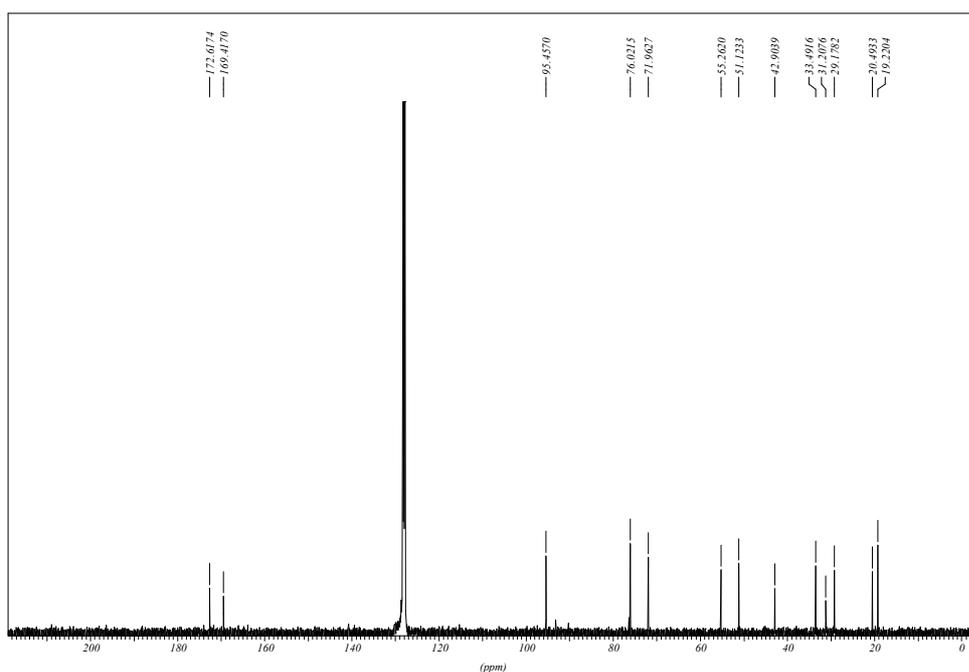
* podem estar trocados.



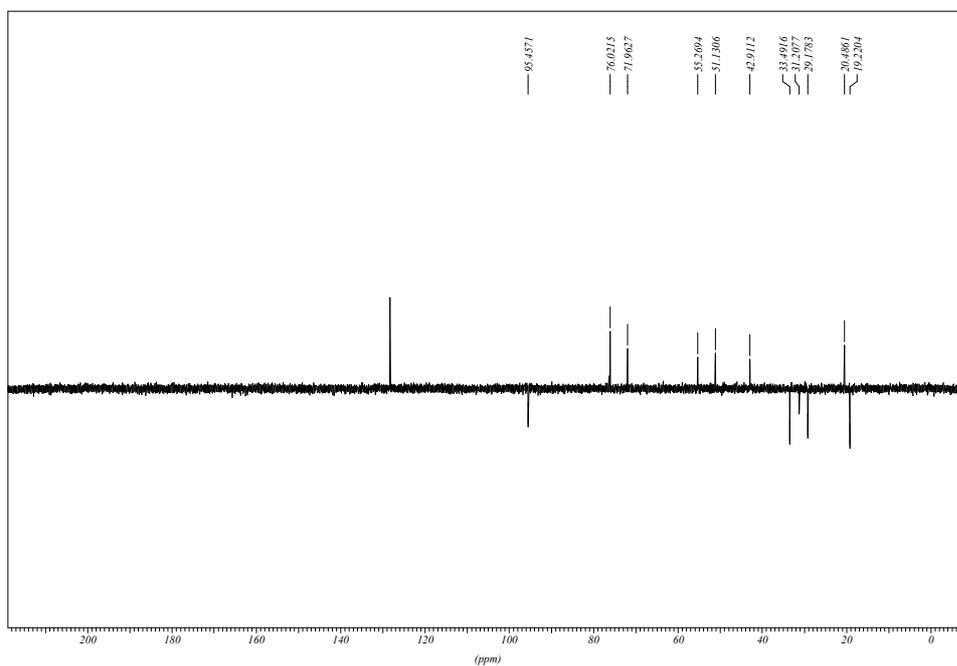
Composto 45

Figura 23: Espectro de RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **45**.

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



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



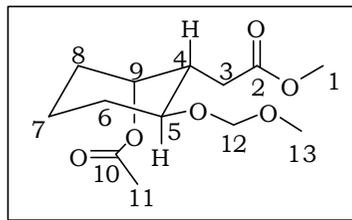
*Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, C_6D_6) DEPT-135 do composto **45**. \uparrow (CH, CH_3), \downarrow (CH_2).

Figura 24: Espectros de RMN ^{13}C (100 MHz, C_6D_6) do composto **45**.

Tabela 16: Dados espectroscópicos do composto **45**.

C	δC (ppm)	δH (ppm)	Integral relativa	Multiplicidade	Constantes de Acoplamento (Hz)
1	51,1	3,66	3H	s	
2	172,6				
3*	29,1	3a*-2,30	1H	dd	$J_{3a/3b} = 15,2, J_{3a/4} = 8,1$
3*	29,1	3b*-2,60	1H	dd	$J_{3b/3a} = 15,2, J_{3b/4} = 5,3$
4	42,9	2,05-2,24	1H	m	
5	76,0	3,56	1H	td	$J_{5/6axial} = J_{5/4axial} = 9,8, J_{5/6eq} = 4,3$
6	33,4	1,25-1,60	2H	m	
7	19,2	1,25-1,60	2H	m	
8	31,2	8axial-1,25-1,60	1H	m	
8	31,2	8eqt.-1,80-1,90	1H	m	
9	71,9	5,10-5,20	1H	m	
10	169,4				
11	20,4	2,05	3H	s	
12	95,4	*H-12c - 4,60	1H	d	$J_{12c/12d} = 7,1$
12	95,4	*H-12-d -4,71	1H	d	$J_{12d/12c} = 7,1$
13	55,2	3,38	3H	s	

* podem estar trocados.



Composto 36

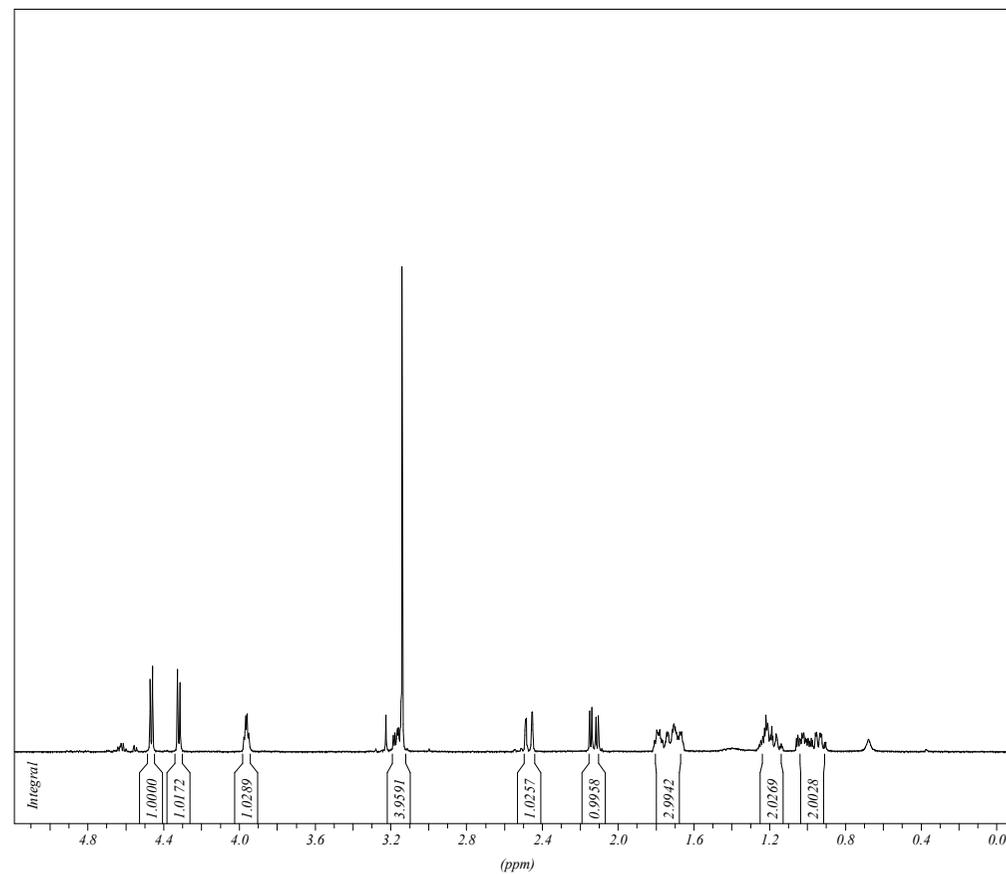
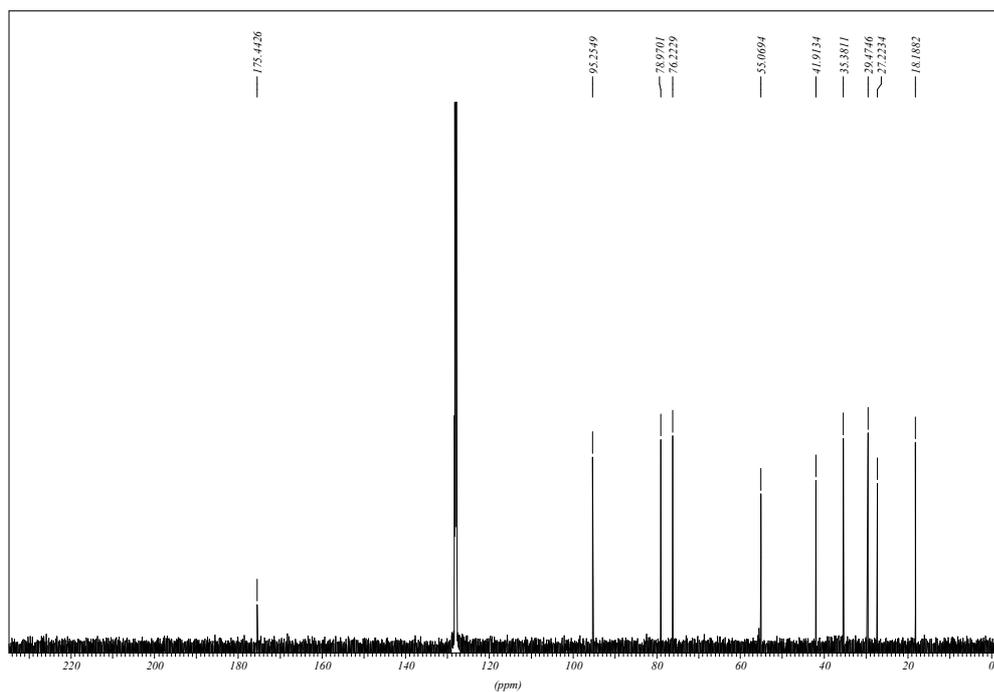
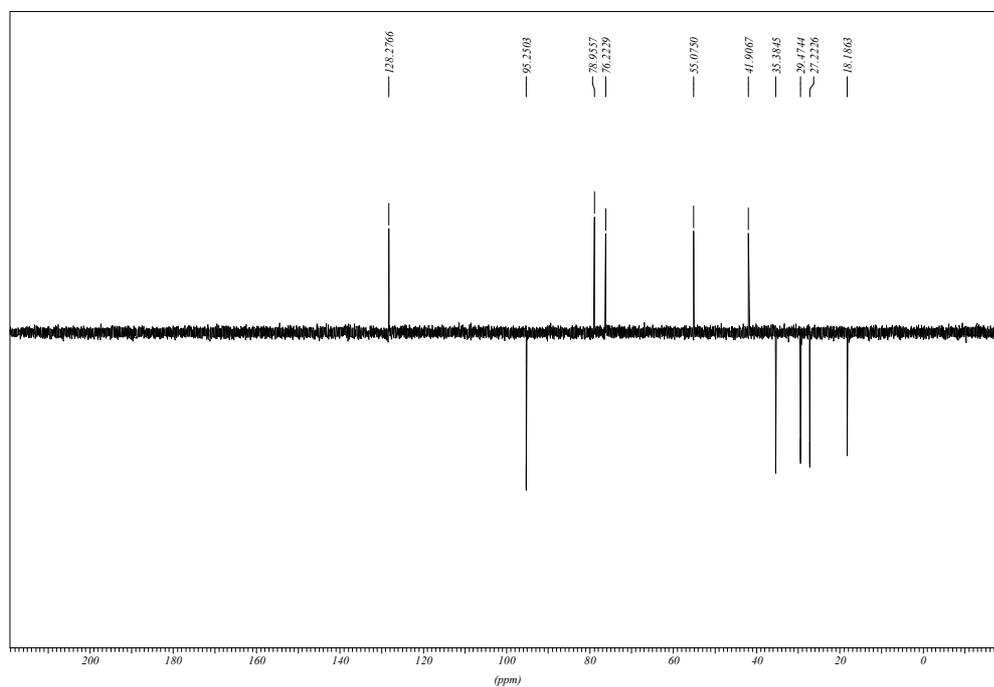


Figura 25: Espectro de RMN- ^1H (500 MHz, C_6D_6) do composto **36**.

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



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



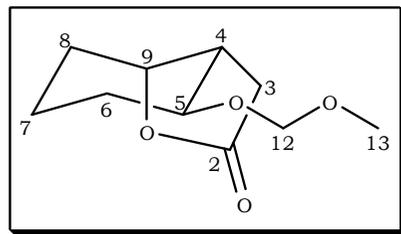
*Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, C_6D_6) DEPT-135 do composto **36**. \uparrow (CH, CH_3), \downarrow (CH_2).

Figura 26: Espectros de RMN ^{13}C (100 MHz, C_6D_6) do composto **36**.

Tabela 17: Dados espectroscópicos do composto 36.

C ou H	δC (ppm)	δH (ppm)	Integral relativa	Multiplicidade	Constantes de Acoplamento (Hz)
2	175,4				
3-a	35,4	2,47	1H	dd	$J_{3a/3b} = 17,0$; $J_{3a/4} = 0,9$
3-b	35,4	2,15	1H	dd	$J_{3b/3a} = 17,0$; $J_{3b/4} = 6,9$
4	41,9	1,68	1H	dddd	$J_{4/5} = 10,5$; $J_{4/3b} = 6,9$; $J_{4/9} = 4,0$; $J_{4/3a} = 0,9$
5	76,2	3,16	1H	ddd	$J_{5/4} = 10,5$; $J_{5/6ax} = 8,8$; $J_{5/6eq} = 4,3$
6 _{ax}	29,5	0,90-0,97	1H	m	
6 _{eq}	29,5	1,65-1,73	1H	m	
7	18,2	1,15-1,25	2H	m	
8 _{ax}	27,2	0,98-1,3	1H	m	
8 _{eq}	27,2	1,70-1,80	1H	m	
9	78,9	3,96	1H	q	$J_{9/4} = J_{9/8ax} = J_{9/8eq} = 4,0$
*12-c	95,2	4,32	1H	d	$J_{12c/12d} = 7,0$
*12-d	95,2	4,46	1H	d	$J_{12d/12c} = 7,0$
13	55,0	3,14	3H	s	

* podem estar trocados.



Composto 46

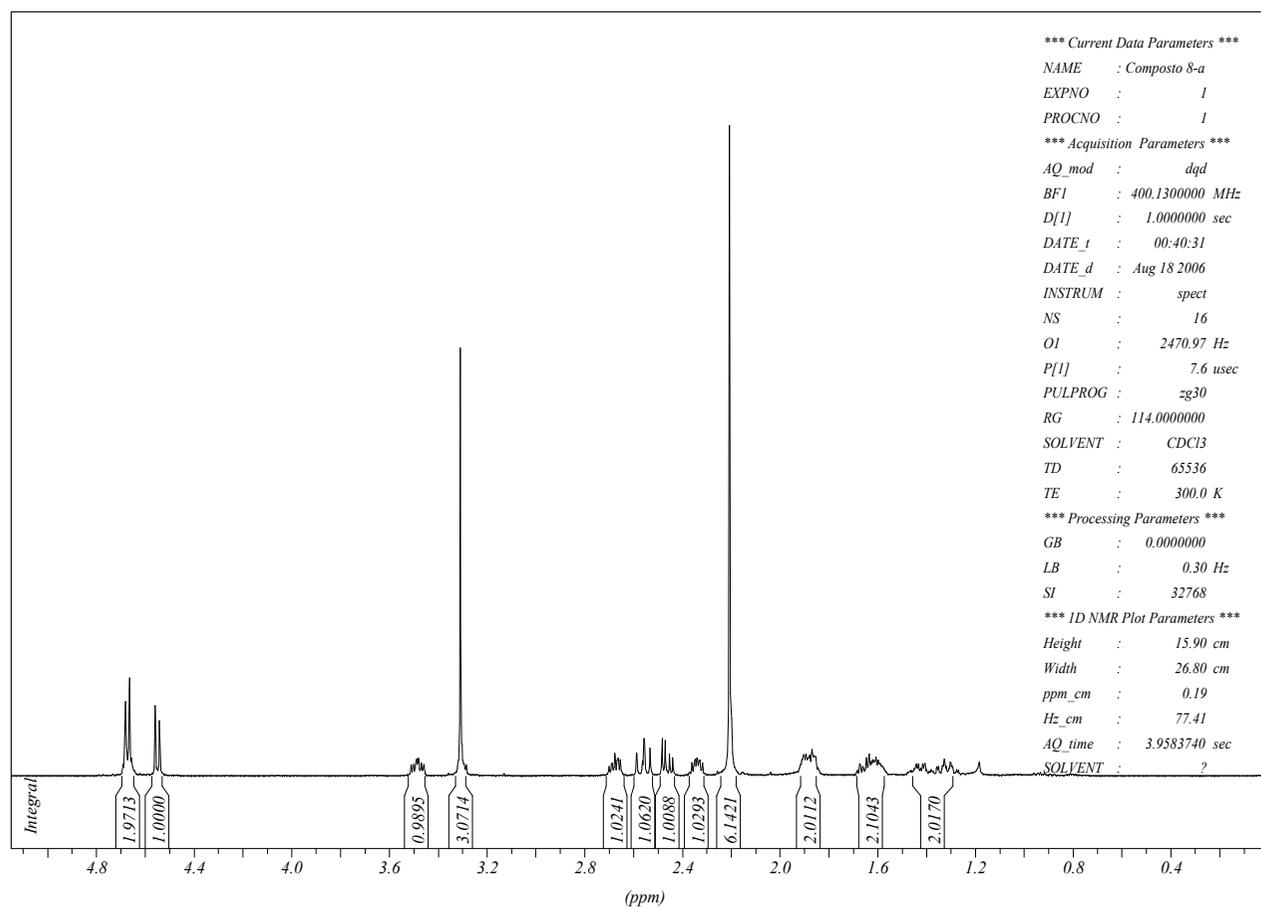
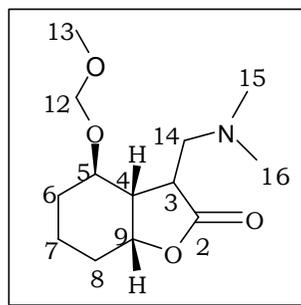
Figura 27: Espectro de RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **46**.

Tabela 18: Dados espectroscópicos do composto **46**.

C ou H	δ H (ppm)	Integral relativa	Multiplicidade	Constantes de Acoplamento (Hz)
2	-			
3	2,68	1H	ddd	$J_{3/14-a}=9,8$; $J_{3/14-b}=5,3$; $J_{3/4}=3,8$
4	2,34	1H	ddd	$J_{4/5}=8,1$; $J_{4/9}=5,3$; $J_{4/3}=3,8$
5	3,5	1H	td	$J_{5/4}=J_{5/6}=8,1$; $J_{5/6}=3,7$
6	1,6-1,7	2H	m	
7	1,3-1,5	2H	m	
8	1,8-1,9	2H	m	
9	4,65-4,69	1H	m	
*H-12-c	4,67	1H	d	$J_{12-c/12-d}=6,8$
*H-12-d	4,55	1H	d	$J_{12-d/12-c}=6,8$
13	3,30	3H	s	
H-14-a	2,46	1H	dd	$J_{14-a/14-b}=12,4$; $J_{14-a/3}=5,3$
H-14-b	2,56	1H	dd	$J_{14-b/14-a}=12,4$; $J_{14-b/3}=9,8$
15	2,20	3H	s	
16	2,20	3H	s	

* Podem estar trocados.



Composto 37

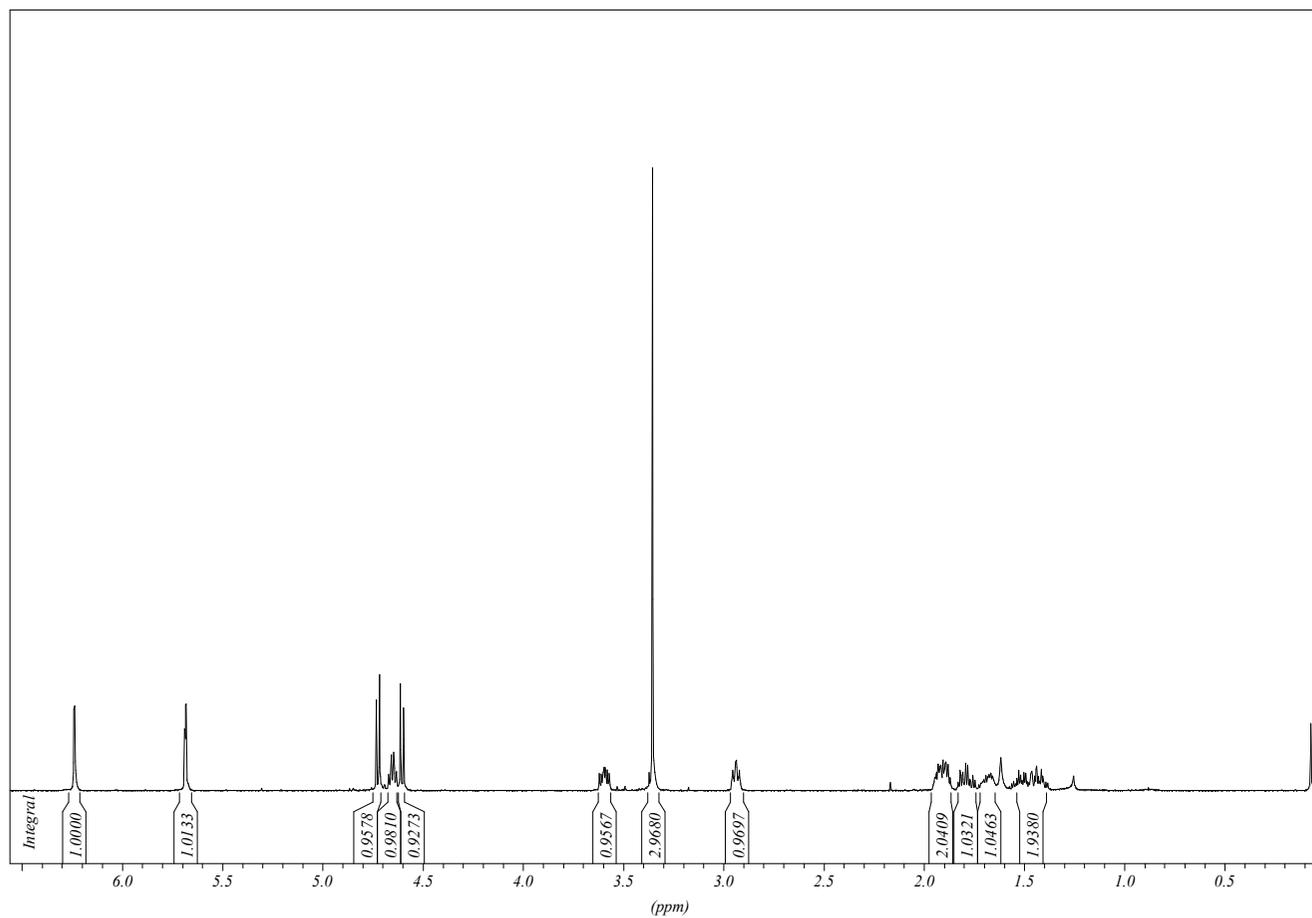
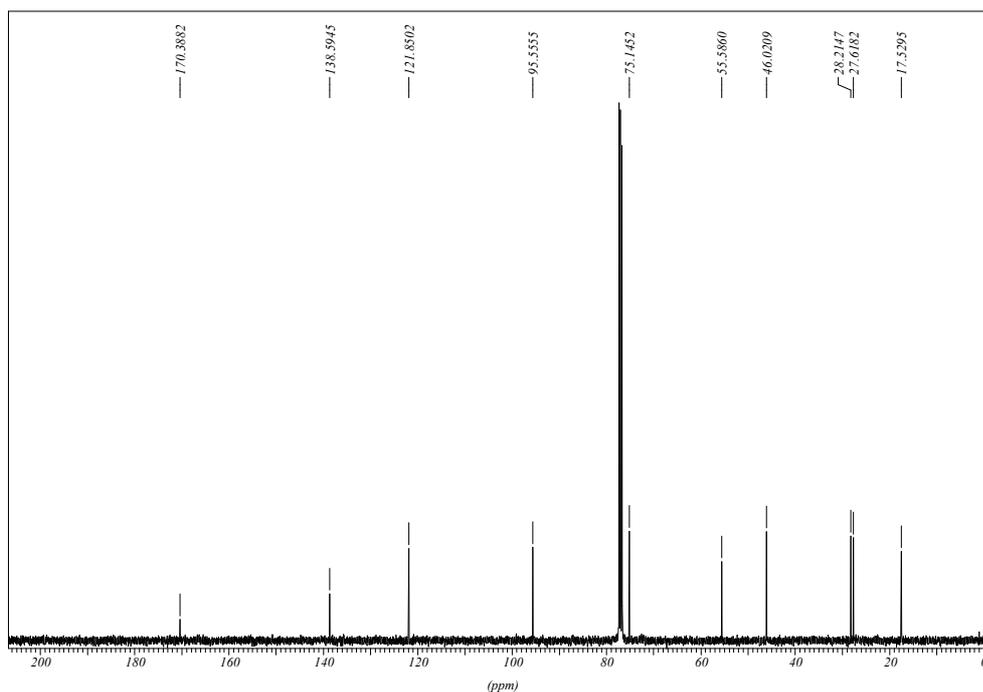
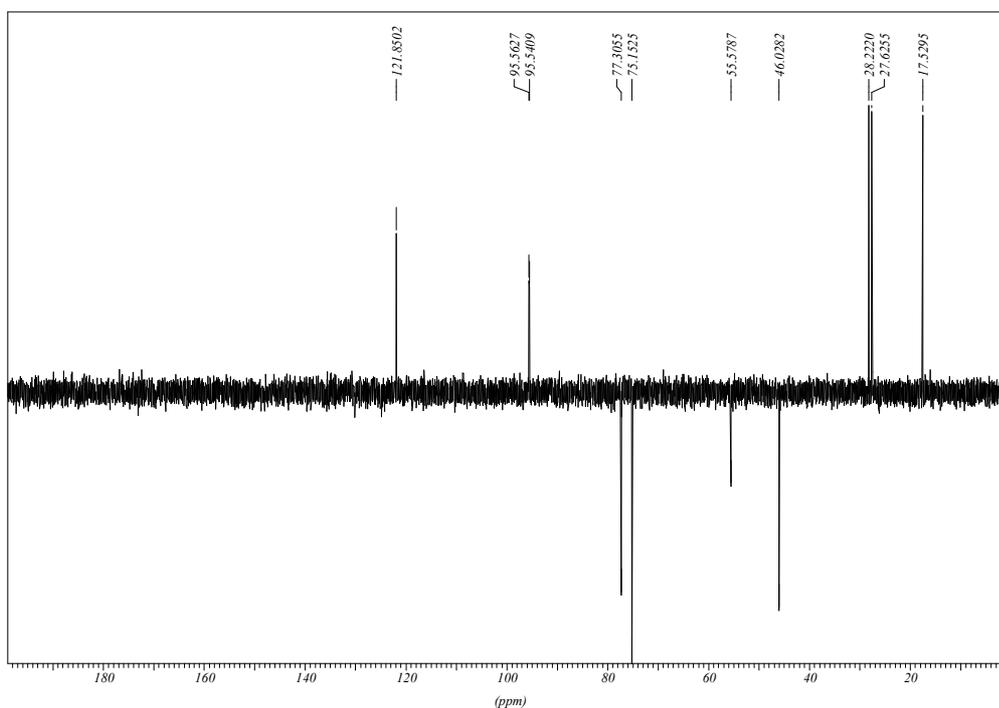


Figura 28: Espectro de RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **37**.

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



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



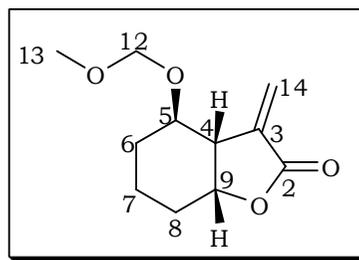
*Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) DEPT-135 do composto **37**. \downarrow (CH, CH_3), \uparrow (CH_2).

Figura 29: Espectros de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **37**.

Tabela 19: Dados espectroscópicos do composto **37**.

C ou H	δC (ppm)	δH (ppm)	Integral relativa	Multiplicidade	Constantes de Acoplamento (Hz)
2	170,39				
3	138,59				
4	46,02	2,94	1H	ddt	$J_{4/5} = 7,3; J_{4/9} = 6,1; J_{4/14-a} = J_{4/14-b} = 1,8$
5	75,14	3,60	1H	ddd	$J_{5/6axial} = 8,6; J_{5/4} = 7,3; J_{5/6eq.} = 3,8$
6	28,21	1,40 - 2,00	2H	m	
7	17,53	1,40 - 2,00	2H	m	
8	27,62	1,40 - 2,00	2H	m	
9	77,30	4,63 - 4,68	2H	m	
* H-12-c	95,56	4,60	1H	d	$J_{12-c/12-d} = 7,1$
* H-12-d	95,56	4,72	1H	d	$J_{12-d/12-c} = 7,1$
13	55,59	3,35	3H	s	
H-14-a	121,85	5,68	1H	d	$J_{14-a/14-b} = 1,8$
H-14-b	121,85	6,24	1H	d	$J_{14-b/14-a} = 1,8$

* Podem estar trocados.



Composto 47

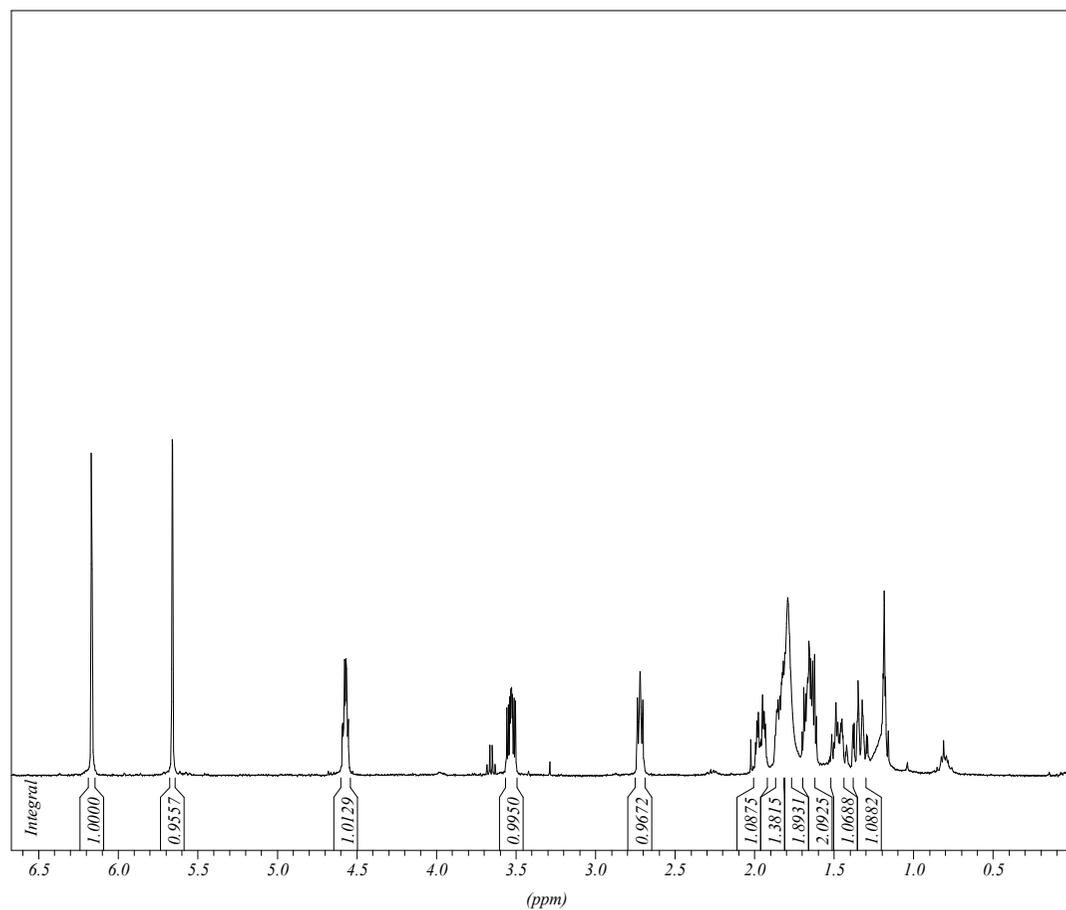
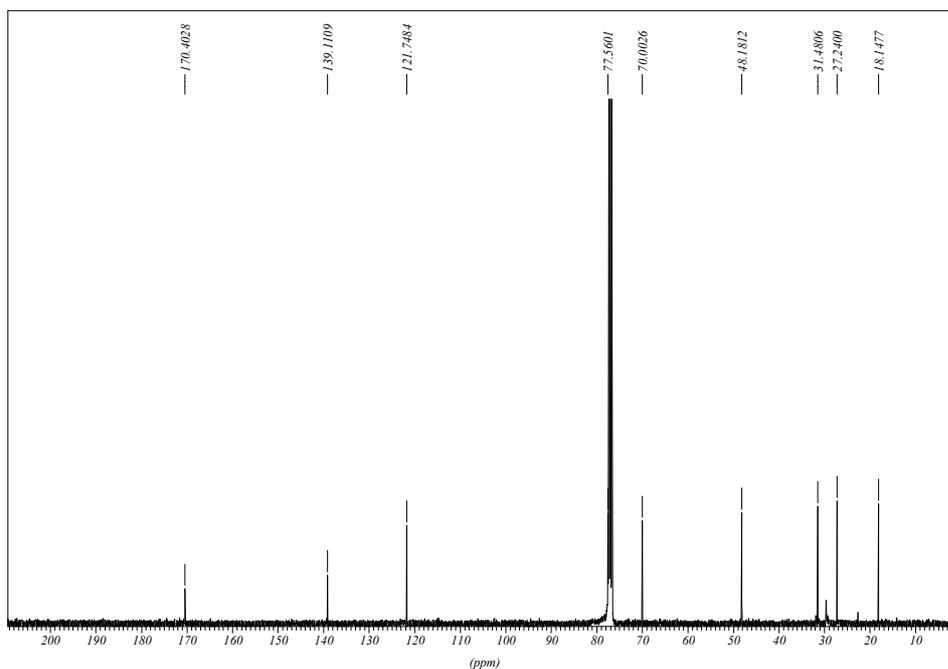
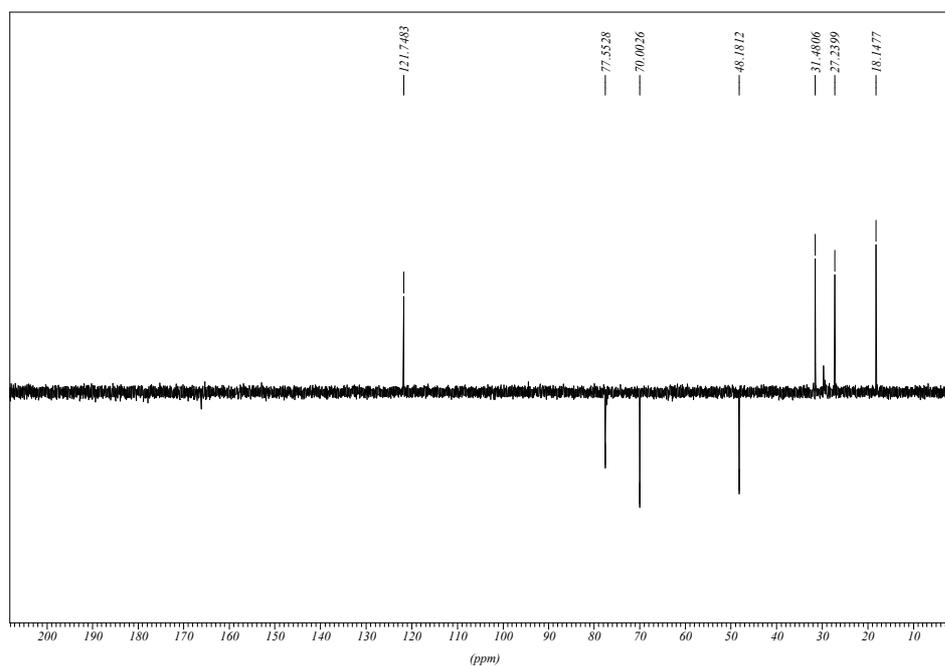


Figura 30: Espectro de RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **47**.

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



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



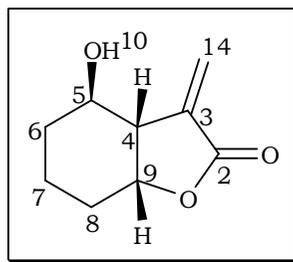
*Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) DEPT-135 do composto **47**. \downarrow (CH, CH_3), \uparrow (CH_2).

Figura 31: Espectros de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **47**

Tabela 20: Dados espectroscópicos do composto **47**.

C ou H	δC (ppm)	δH (ppm)	Integral relativa	Multiplicidade	Constantes de Acoplamento (Hz)
2	170,40				
3	139,11				
4	48,18	2,72	1H	ddt	$J_{4/5} = 8,1$; $J_{4/9} = 6,0$; $J_{3/14-a} = J_{3/14-b} = 1,6$
5	70,00	3,53	1H	ddd	$J_{5/6axial} = 10,1$; $J_{5/4} = 8,1$; $J_{5/6eq.} = 4,0$
6	27,24	1,30 – 2,00	2H	m	
7	18,15	1,30 – 2,00	2H	m	
8	31,48	1,30 – 2,00	2H	m	
9	77,56	4,57	1H	ddd	$J_{9/4} = 6,0$; $J_{9/8axial} = 4,8$; $J_{9/8eq.} = 3,5$
10 (OH)		1,30 – 2,00	1H	m	
*H-14-a	121,75	5,65	1H	d	$J_{14-a/14b} = 1,6$
*H-14-b	121,75	6,16	1H	d	$J_{14-b/14a} = 1,6$

*Podem estar trocados



Composto 27

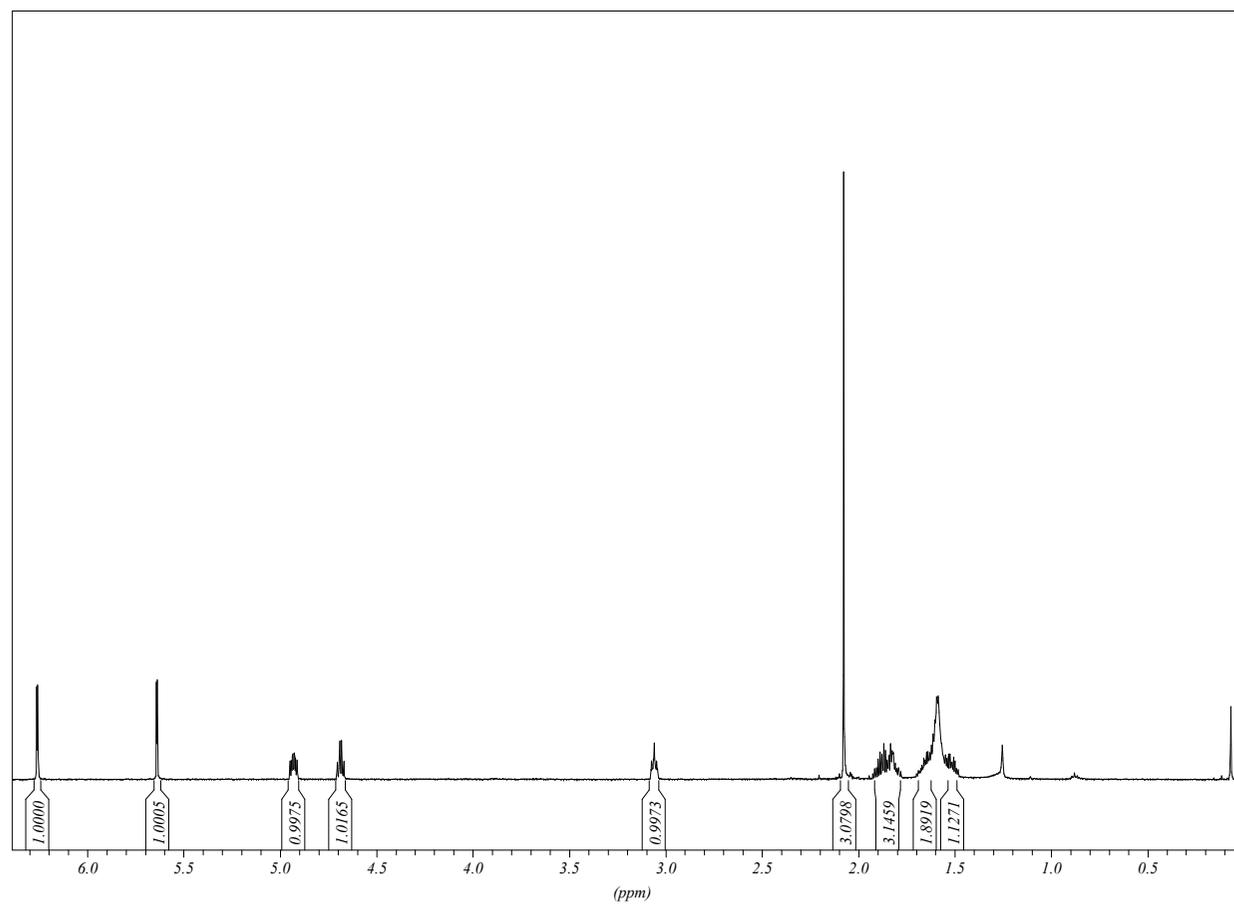
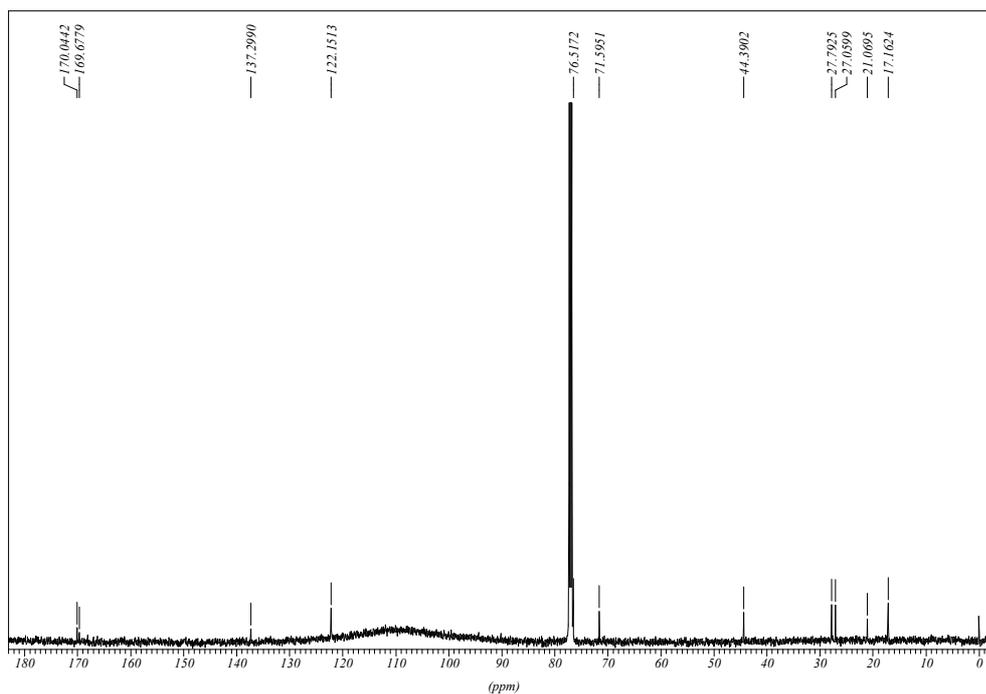
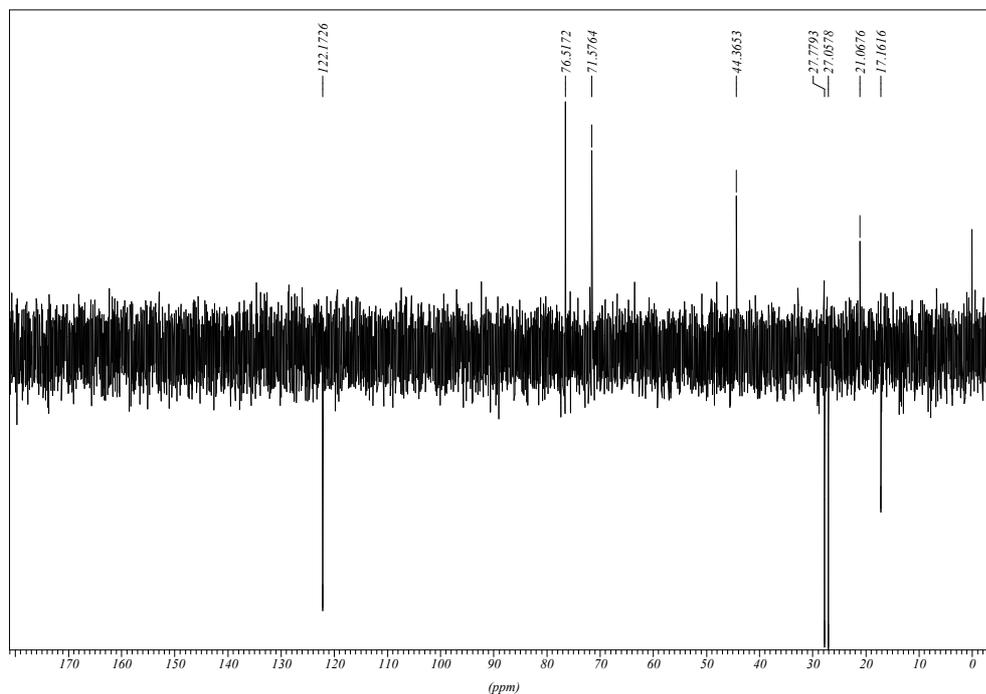


Figura 32: Espectro de RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **27**.

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



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

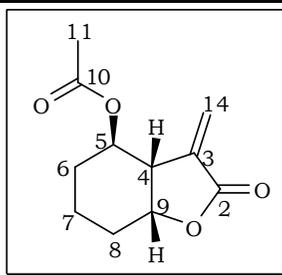


*Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) DEPT-135 do composto **27**. \uparrow (CH, CH_3), \downarrow (CH_2).

Figura 33: Espectros de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **27**

Tabela 21: Dados espectroscópicos do composto **27**.

C ou H	δC (ppm)	δH (ppm)	Integral relativa	Multiplicidade	Constantes de Acoplamento (Hz)
2	169,67				
3	137,30				
4	44,39	3,06	1H	tt	$J_{4/9} = J_{4/5} = 6,6$; $J_{4/14-a} = J_{4/14-b} = 2,02$
5	71,59	4,93	1H	ddd	$J_{5/6-a} = 7,6$; $J_{5/4} = 6,57$; $J_{5/6eq.} = 3,54$
6 _{axial}	27,06	1,50 - 2,00	1H	m	
6 _{eq.}	27,06	1,50 - 2,00	1H	m	
7	17,16	1,6 - 1,75	2H	m	
8	27,79	1,8 - 1,9	2H	m	
9	76,52	4,69	1H	m	
10	170,04				
11	21,07	2,10	3H	s	
14-a	122,15	5,65	1H	d	$J_{14-a/14-b} = 2,0$
14-b	122,15	6,26	1H	d	$J_{14-b/14-a} = 2,0$



reagente de Stryker

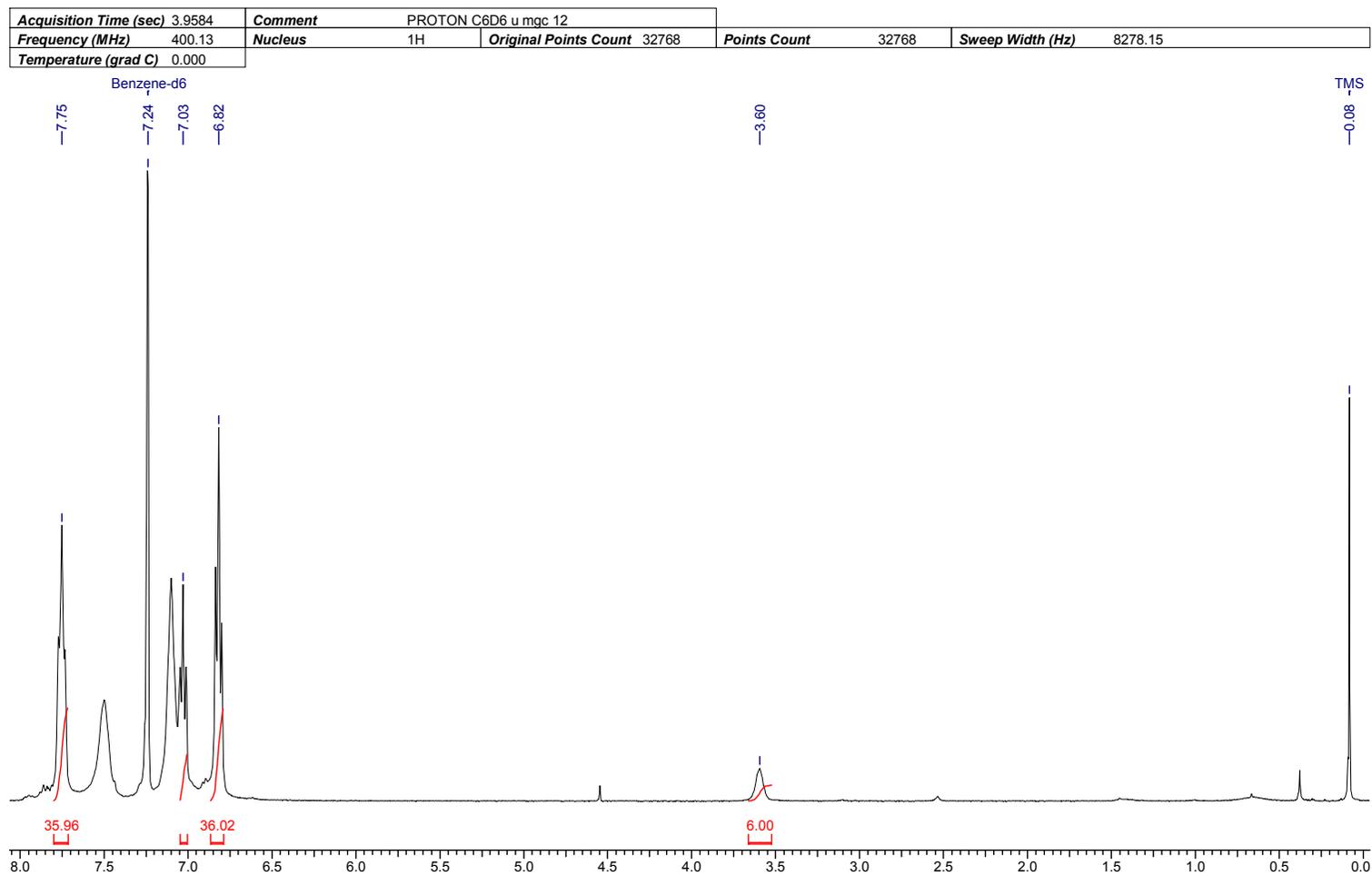
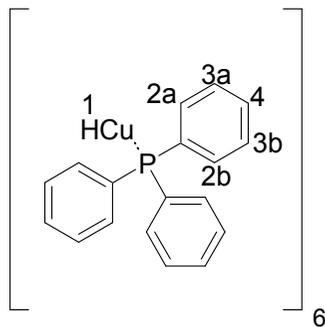


Figura 34: Espectro de RMN-¹H (400 MHz, C₆D₆) do reagente de Stryker.

Tabela 22: Dados espectroscópicos do reagente de Stryker.

C ou H	δ H	Integral relativa	Multiplicidade	Constantes de Acoplamento (Hz)
1(H)	3,51	6H	s	
2a e 2b	6,73	36H	t	$J=7,3$
3a e 3b	7,67	36H	t	$J=7,8$
4	6,95	18H	t	$J=7,3$



Composto 48

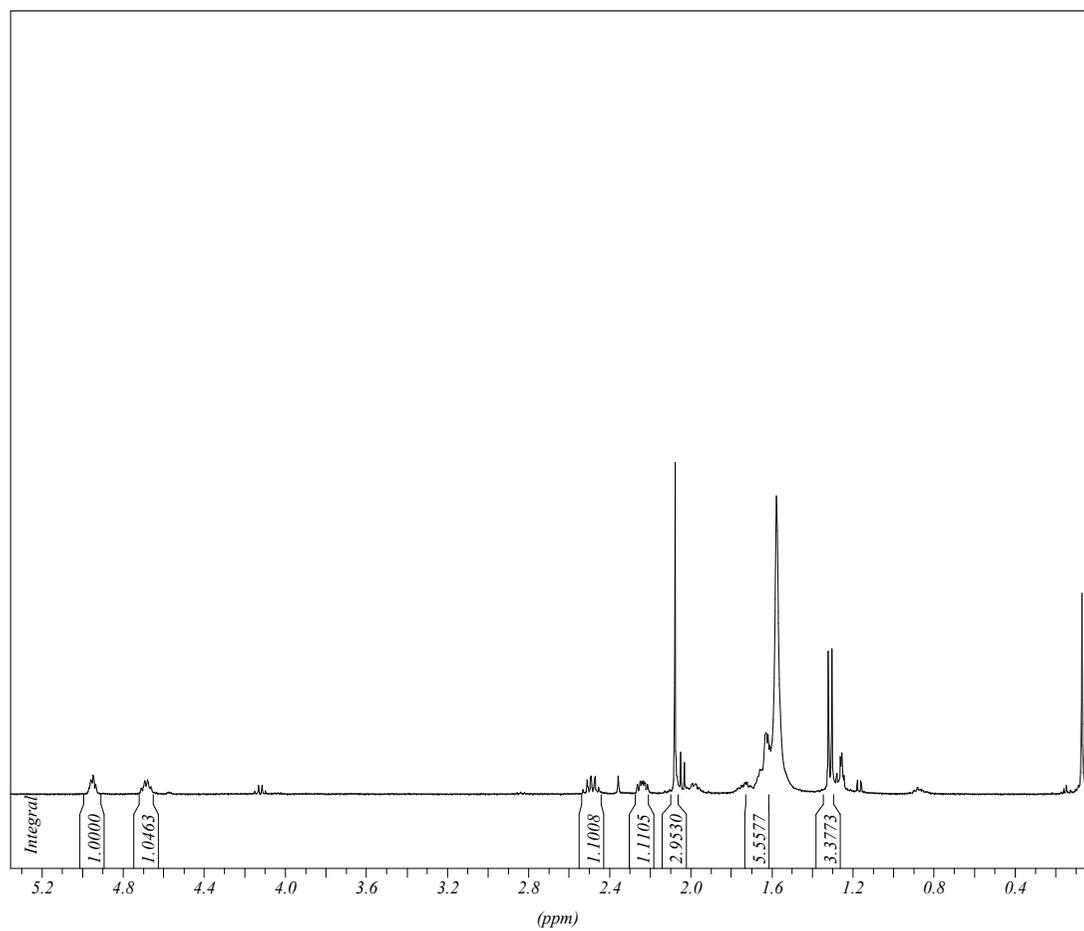
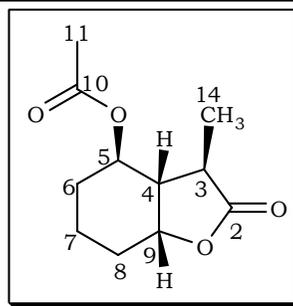


Figura 35: Espectro de RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **48**.

Tabela 23: Dados espectroscópicos do composto **48**.

C	δ H (ppm)	Integral relativa	Multiplicidade	Constantes de Acoplamento (Hz)
2				
3	2,39-2,45	1H	m	
4	2,10-2,20	1H	m	
5	4,85-4,91	1H	m	
6	1,45-1,60	2H	m	
7	1,45-1,60	2H	m	
8	1,45-1,60	2H	m	
9	4,59-4,65	1H	m	
10		2H	m	
11	2,02	3H	s	
14	1,25	3H	d	$J_{14/3} = 7,3$



Composto 49

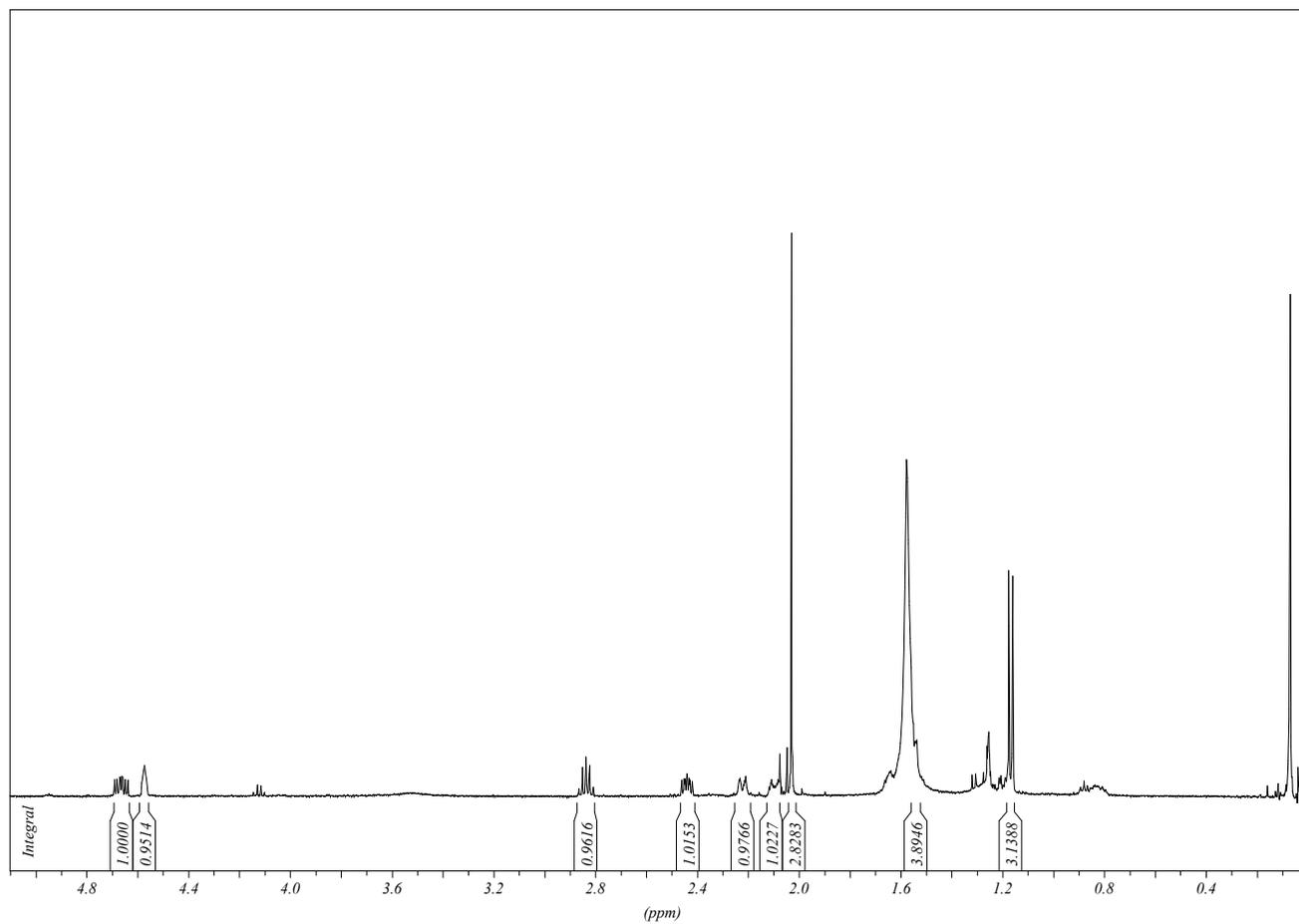


Figura 36: Espectro de RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **49**.

Tabela 24: Dados espectroscópicos do composto **49**.

C	δ H (ppm)	Integral relativa	Multiplicidade	Constantes de Acoplamento (Hz)
2		3H	s	
3	2,77	1H	qt	$J_{3/14e4} = 7,3$
4	2,37	1H	ddd	$J_{4/5} = 9,8$ Hz, $J_{4/3} = 7,3$ Hz, $J_{4/9} = 4,6$
5	4,60	1H	ddd	$J_{5/6ax.} = 11,1$ Hz, $J_{5/4} = 9,8$ Hz, $J_{5/6eq.} = 4,6$
6	2,00-2,09	1H	m	
7	1,43-1,60	2H	m	
8	1,43-1,60	2H	m	
9	4,48-4,52	1H	m	
10				
11	1,95	1H	s	
14	1,10	3H	d	$J_{14/3} = 7,3$

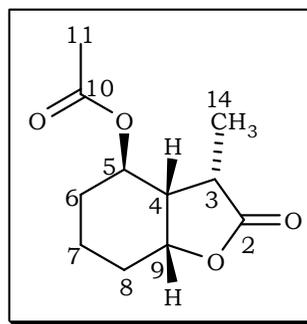
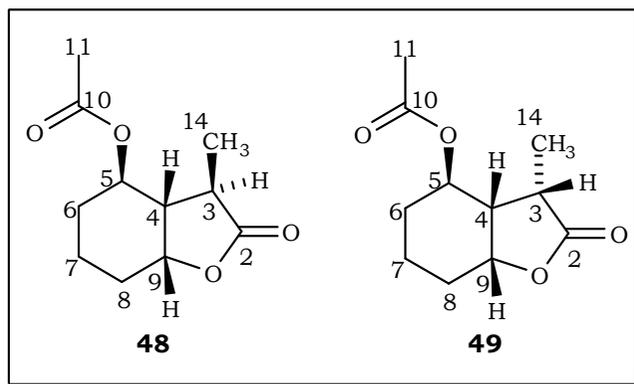


Tabela 25: Experimentos de NOE para os compostos **48** e **49**.

Hidrogênio Irradiado	Efeito NOE para composto 48	Efeito NOE para composto 49
H₃	H₅ e H₁₄	H₉ e H₁₄



Composto 6

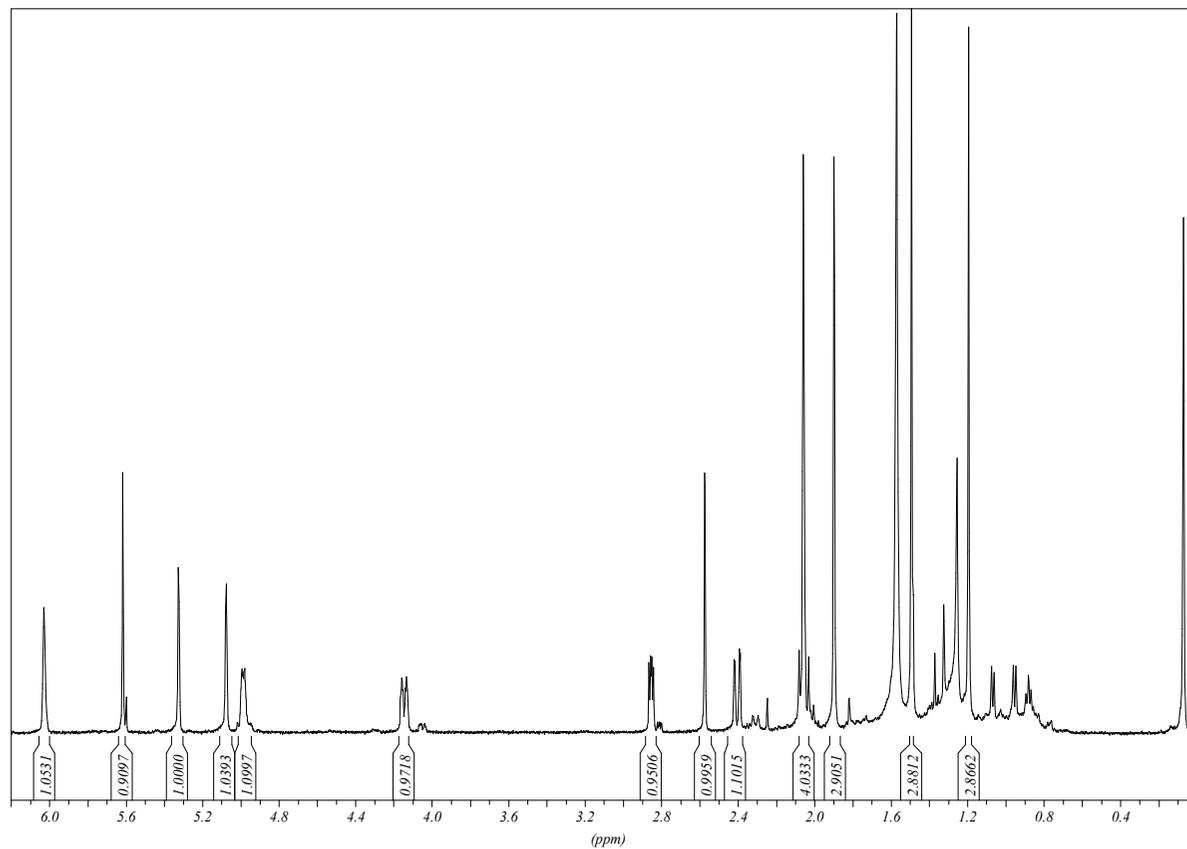
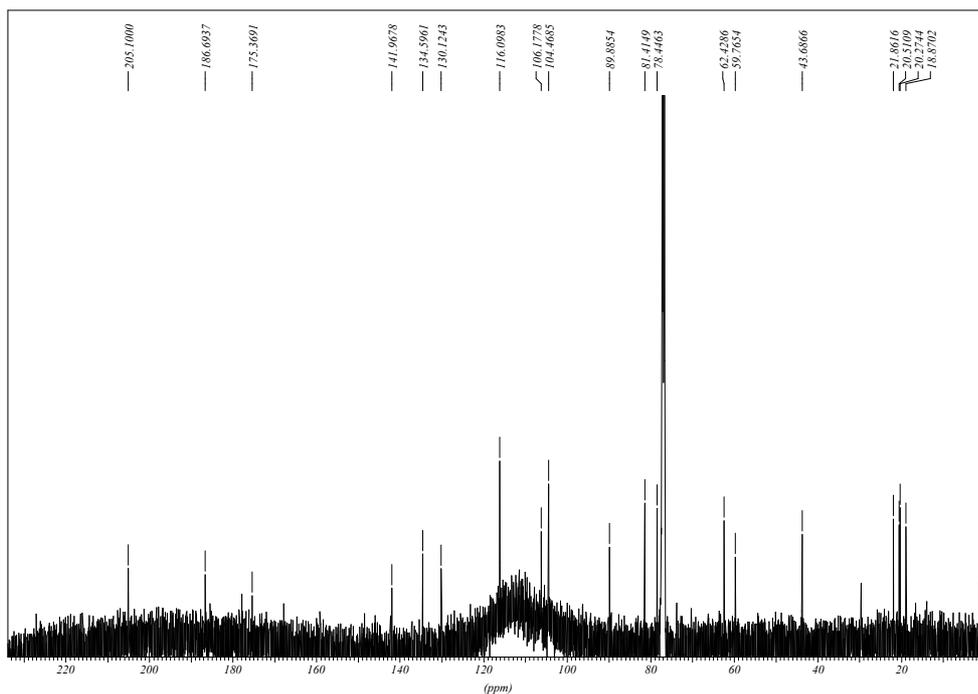
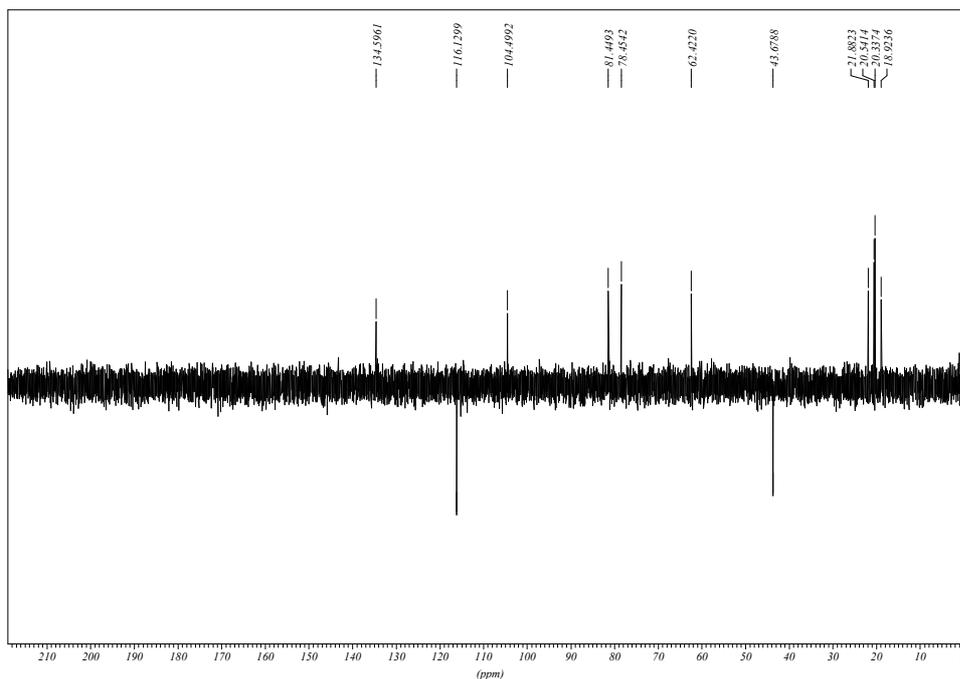


Figura 37: Espectro de RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto 6.

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



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



*Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) DEPT-135 do composto **6** $\uparrow(\text{CH}, \text{CH}_3)$, $\downarrow(\text{CH}_2)$.

Figura 38: Espectros de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **6**

Tabela 26: Dados espectroscópicos do composto **6**.

C	δC (ppm)	H	δH (ppm)	mult.	J (Hz)
1	205,1	---	---	---	
2	104,5	2	5,61	s	
3	186,7	---	---	---	
4	130,2	---	---	---	
5	134,6	5	6,03	dq	$J(5,6)=2,7$; $J(5,15)=1,6$
6	81,5	6	4,98	dddq	$J(6,5)=2,7$; $J(6,7)=7,0$; $J(6,8)=0,6$; $J(6,15)=2,4$
7	62,5	7	2,85	dd	$J(7,6)=7,0$; $J(7,8)=4,2$
8	78,5	8	4,14	dddd	$J(8,6)=0,6$; $J(8,7)=4,2$; $J(8,9\alpha)=11,9$; $J(8,9\beta)=2,6$
9	43,7	9 α	2,06	dd	$J(9\alpha,8)=11,9$; $J(9\alpha,9\beta)=13,6$
		9 β	2,41	dd	$J(9\beta,8)=2,6$; $J(9\beta,9\alpha)=13,6$
10	89,9	---	---	---	
11	59,8	---	---	---	
12	175,4	---	---	---	
13	21,9	13	1,19	s	
14	20,6	14	1,49	s	
15	20,3	15	2,06	dd	$J(15,5)=1,6$; $J(15,6)=2,4$
16	106,2	---	---	---	
1'	142,0	---	---	---	
2'	116,1	2'a	5,07	dq	$J(2'a,2'b)=2,0$; $J(2'a,3')=1,5$
		2'b	5,32	dq	$J(2'b,2'a)=2,0$; $J(2'b,3')=0,9$
3'	18,9	3'	1,90	dd	$J(3',2'a)=1,5$; $J(3',2'b)=0,9$

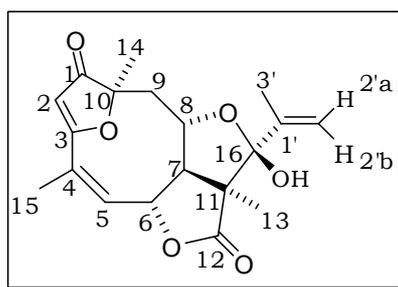


Tabela 27: Dados espectroscópicos do eremantolido C⁵³

C	δC (ppm)	H	δH (ppm)	mult.	J (Hz)
1	205,8	---	---	---	
2	104,5	2	5,63	s	
3	187,2	---	---	---	
4	130,0	---	---	---	
5	134,7	5	6,03	dq	$J(5,6)=2,7$; $J(5,15)=1,6$
6	81,4	6	5,00	dddq	$J(6,5)=2,7$; $J(6,7)=7,1$ $J(6,8)=0,6$; $J(6,15)=2,2$
7	62,5	7	2,82	dd	$J(7,6)=7,1$; $J(7,8)=4,2$
8	78,3	8	4,10	dddd	$J(8,6)=0,6$; $J(8,7)=4,2$; $J(8,9\alpha)=11,9$; $J(8,9\beta)=2,6$
9	43,5	9 α	2,01	dd	$J(9\alpha,8)=11,9$; $J(9\alpha,9\beta)=13,6$
		9 β	2,47	dd	$J(9\beta,8)=2,6$; $J(9\beta,9\alpha)=13,6$
10	90,2	---	---	---	
11	59,8	---	---	---	
12	175,7	---	---	---	
13	21,9	13	1,18	s	
14	20,5	14	1,46	s	
15	20,3	15	2,05	dd	$J(15,5)=1,6$; $J(15,6)=2,2$
16	106,1	---	---	---	
1'	142,1	---	---	---	
2'	115,8	2'a	5,07	dq	$J(2'a,2'b)=2,0$; $J(2'a,3')=1,8$
		2'b	5,30	dq	$J(2'b,2'a)=2,0$; $J(2'b,3')=1,1$
3'	18,9	3'	1,90	dd	$J(3',2'a)=1,8$; $J(3',2'b)=1,1$

Composto 50

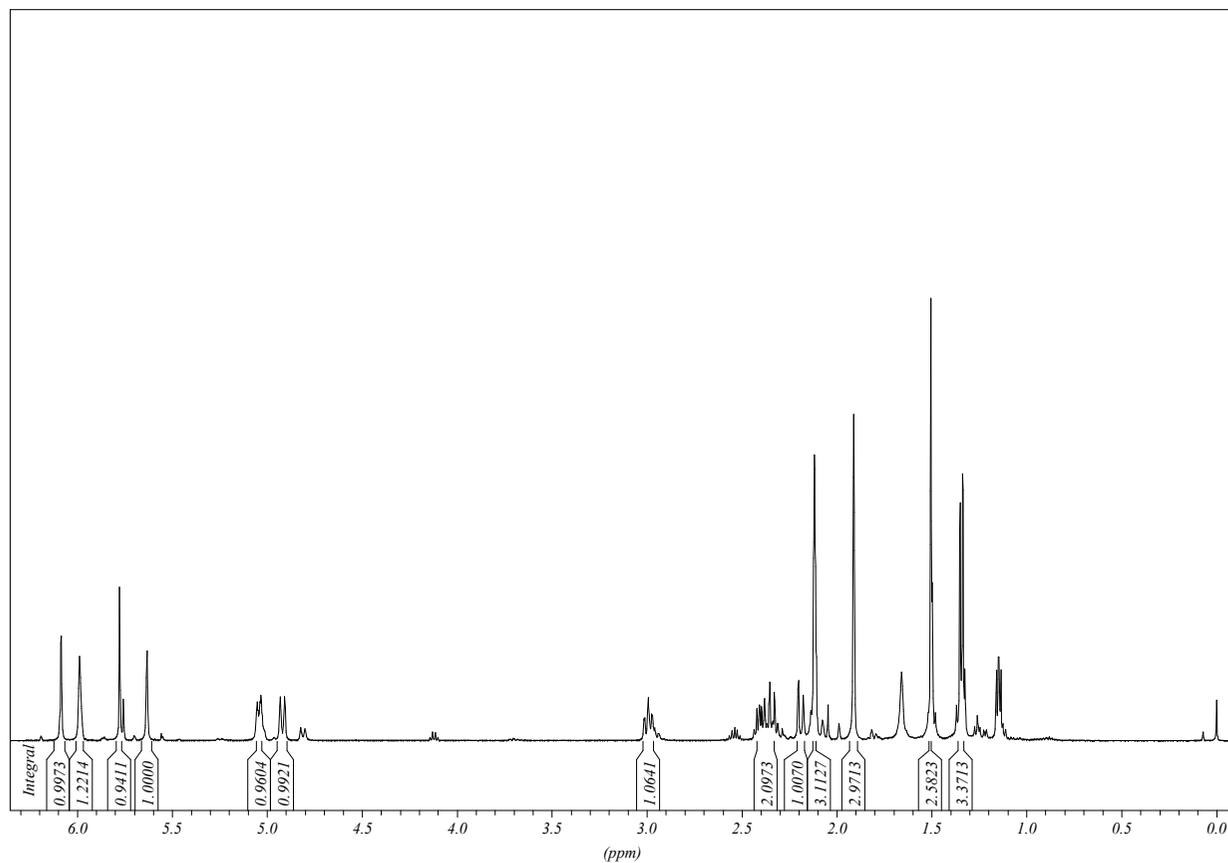
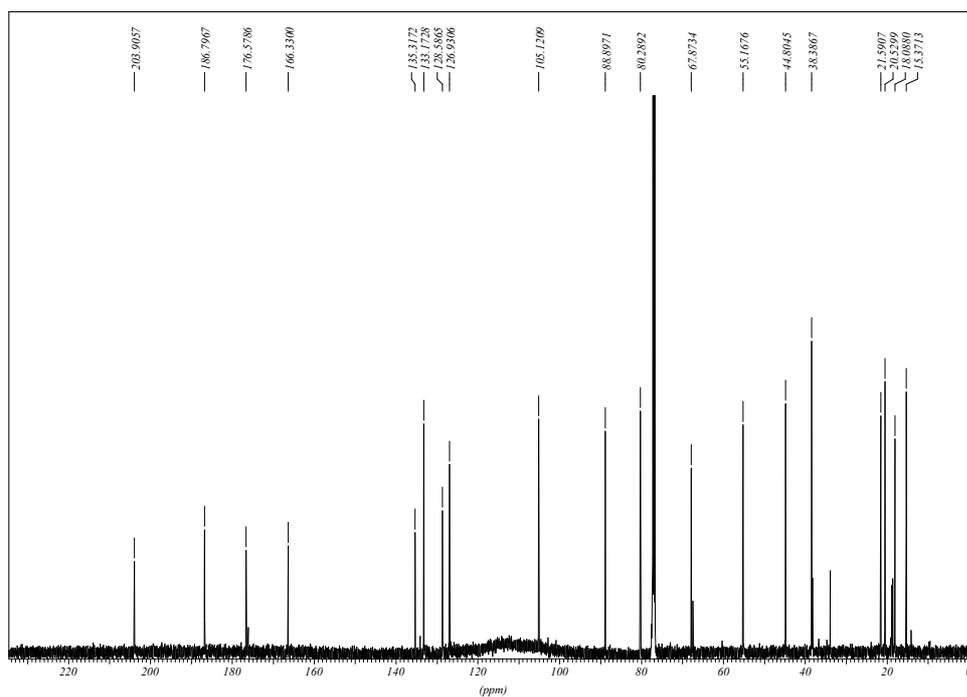
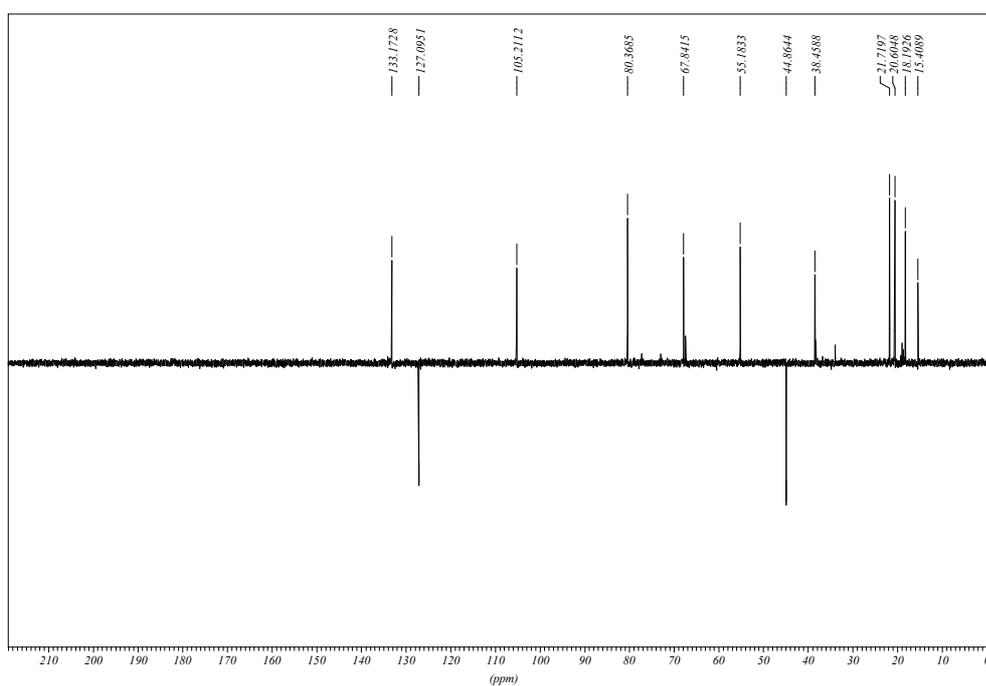


Figura 39: Espectro de RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **50**

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

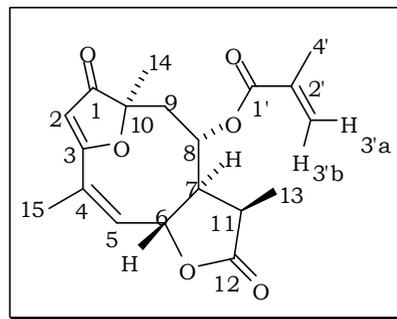


Espectro de RMN $^{13}\text{C}(\text{DEPT-135})^*$



*Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) DEPT-135 do composto **50** ($\uparrow(\text{CH}, \text{CH}_3)$, $\downarrow(\text{CH}_2)$).

Figura 40: Espectros de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **50**.

Tabela 28: Dados espectroscópicos do composto **50**.

C	δC (ppm)	δH (ppm)	mult.	J (Hz)	gCOSY	gHMBC	gHMQC
1	203,90	---	---	---	---	H ₂ ; H ₁₄ ; H _{9α} ; H _{9β}	---
2	105,12	5,78	s	---	---	---	H ₂
3	186,80	---	---	---	---	H ₂ ; H ₅ ; H ₁₅	---
4	128,59	---	---	---	---	H ₁₅	---
5	133,17	5,99	dq	$J(5,6)=2,9$; $J(5,15)=1,7$	H ₁₅ ; H ₆	H ₇ ; H ₁₅	H ₅
6	80,29	5,05	dddq	$J(6,5)=2,9$; $J(6,7)=9,2$; $J(6,8)=0,6$; $J(6,15)=2,4$	H ₅ ; H ₇ ; H ₈ ; H ₁₅	H ₇ ; H ₈	H ₆
7	55,17	3,00	ddd	$J(7,6)=9,2$; $J(7,8)=2,2$; $J(7,11)=11,6$	H ₆ ; H ₈ ; H ₁₁	H ₅ ; H ₁₁ ; H _{9α} ; H _{9β} ; H ₁₃	H ₇
8	67,88	4,92	dddd	$J(8,6)=0,6$; $J(8,7)=2,2$; $J(8,9\alpha)=11,6$; $J(8,9\beta)=1,4$	H ₆ ; H ₇ ; H _{9α} ; H _{9β}	H ₁₄ ; H ₁₁ ; H _{9α} ; H _{9β}	H ₈
9	44,80	9 α -2,35	dd	$J(9\alpha,8)=11,6$; $J(9\alpha,9\beta)=13,4$	H ₈ ; H _{9β}	H ₈ ; H ₇ ; H ₁₄	H ₉
9		9 β -2,20	dd	$J(9\beta,8)=1,4$; $J(9\beta,9\alpha)=13,4$	H ₈ ; H _{9α}	H ₈ ; H ₇ ; H ₁₄	H ₉

Seção de Espectros de RMN

10	88,90	---	---	---	---	H ₈ ; H ₂ ; H ₁₄ ; H _{9α} ; H _{9β}	---
11	38,39	2,40	dq	$J(11,7)=11,6$; $J(11,13)=6,7$	H ₇ ; H ₁₃	H ₇ ; H ₁₃	H ₁₁
12	176,58	---	---	---	---	H ₁₁ ; H ₁₃	---
13	15,37	1,35	d	$J(13,11)=6,7$	H ₁₃	H ₇ ; H ₁₁	H ₁₃
14	18,11	1,50	s	---	---	H _{9α} ; H _{9β}	H ₁₄
15	21,59	2,12	dd	$J(15,5)=1,7$; $J(15,6)=2,4$	H ₅ ; H ₆	H ₅	H ₁₅
1'	166,33	---	---	---	---	H ₈ ; H _{3'a} ; H _{3'b} ; H _{4'}	---
2'	135,32	---	---	---	---	H _{3'b} ; H _{4'}	---
3'	126,93	6,08	dq	$J(3'a,3'b)=1,5$; $J(3'a,4')=0,8$	H _{3'b} ; H _{4'}	H _{4'}	H _{3'}
		5,63	q	$J(3'b,3'a)=J(3'b,4')=1,5$	H _{3'a} ; H _{4'}	H _{4'}	H _{3'}
4'	20,52	1,91	dd	$J(4',3'a)=0,8$; $J(4',3'b)=1,5$	H _{3'b} ; H _{3'a}	H _{3'a} ; H _{3'b}	H _{4'}

Composto 51

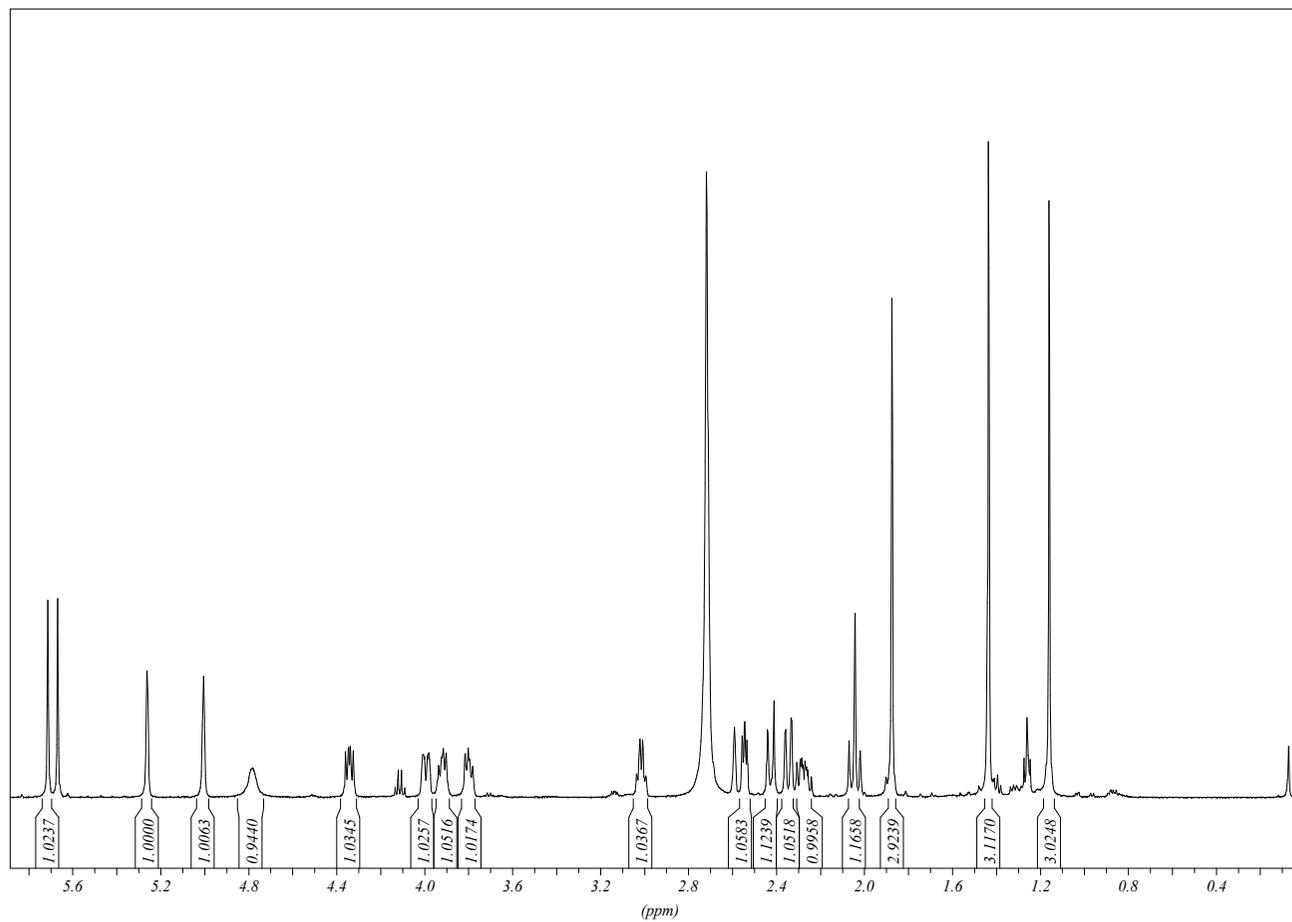
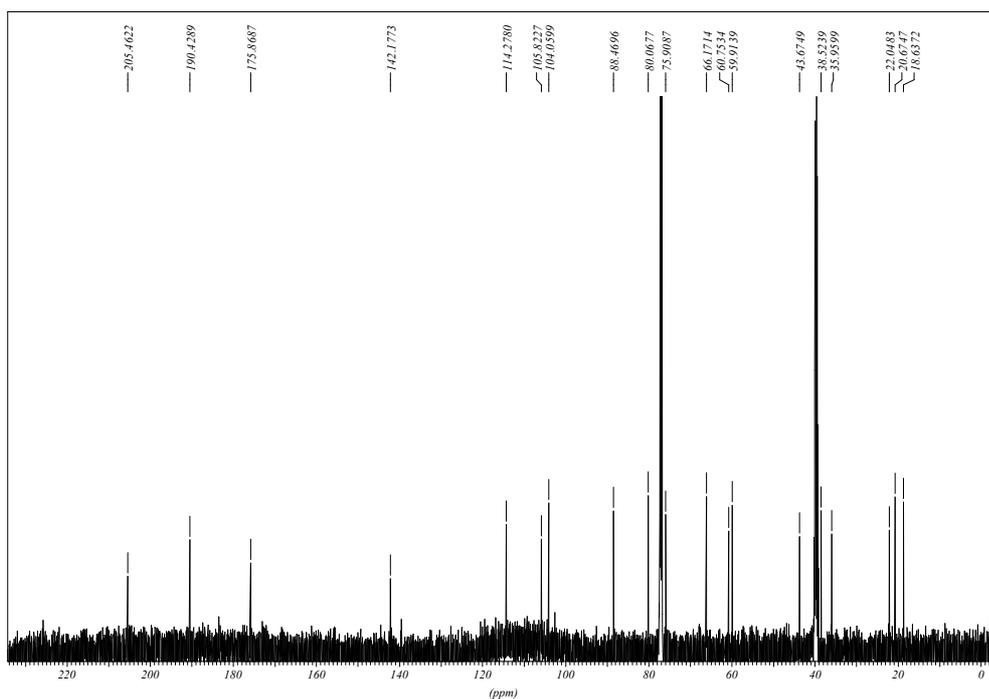
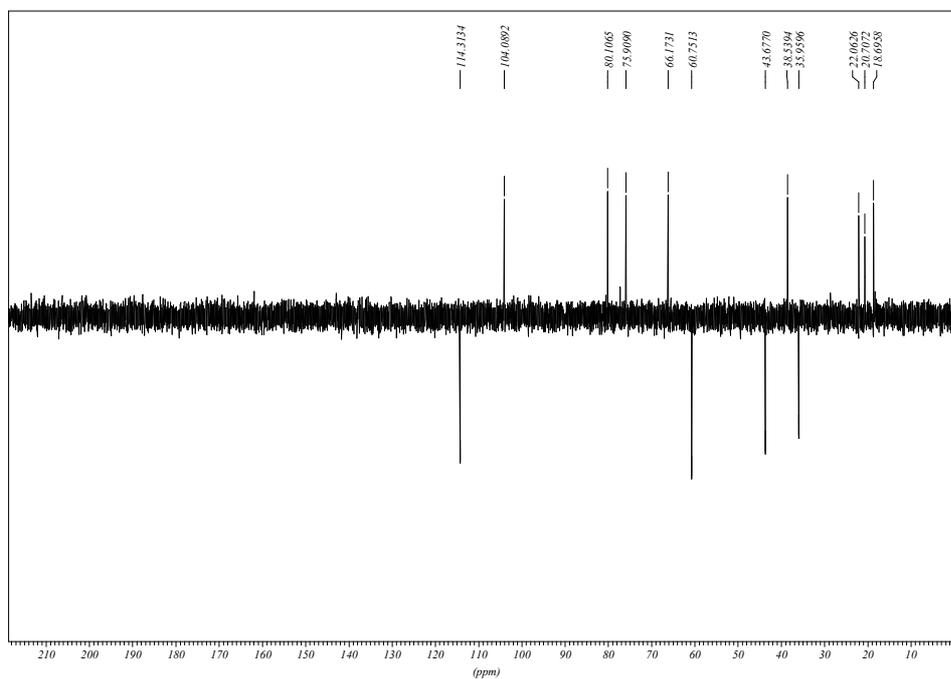


Figura 41: Espectro de RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3 + 10% DMSO) do composto **51**.

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

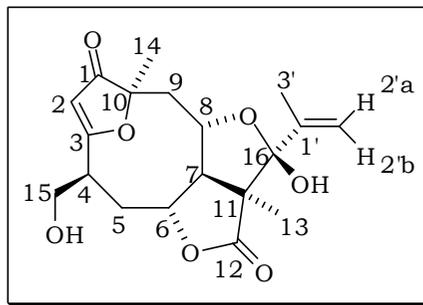


Espectro de RMN $^{13}\text{C}(\text{DEPT-135})^*$



*Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, $\text{CDCl}_3 + 10\% \text{DMSO}$) DEPT-135 do composto **51** ($\uparrow(\text{CH}, \text{CH}_3)$,
 $\downarrow(\text{CH}_2)$).

Figura 42: Espectros de RMN ^{13}C (100 MHz, $\text{CDCl}_3 + 10\% \text{DMSO}$) do composto **51**.

Tabela 29: Dados espectroscópicos do composto **51**.

C	δC (ppm)	δH (ppm)	mult.	J (Hz)	gCOSY	gHMBC	gHMQC
1	205,5	---	---	---	---	H ₂ ; H _{9a} ; H ₁₄	---
2	104,1	5,71	d	$J(2,4) = 1,6$	H ₄	H ₄	H ₂
3	190,4	---	---	---	---	H ₂ ; H _{15a} ; H _{15b} ; H ₄ ; H _{5β}	---
4	38,5	3,02	ddd	$J(4,5a) = 7,9$; $J(4,15a) = 6,7$; $J(4,15b) = 6,4$; $J(4,5\beta) = J(4,2) = 1,6$.	H _{5a} ; H _{15a} ; H _{15b} ; H _{5β} ; H ₂	H ₆ ; H _{15a} ; H _{15b} ; H _{5a} ; H _{5β}	H ₄
5	35,9	5 α -2,27	ddd	$J(5a,5\beta) = 14,1$; $J(5a,6) = 11,3$; $J(5a,4) = 7,9$.	H ₆ ; H ₄ ; H _{5β}	H _{15a} ; H _{15b} ; H ₇ ; H ₄	H ₅
5	35,9	5 β -2,42	dt	$J(5\beta,5a) = 14,1$; $J(5\beta,6) = J(5\beta,4) = 1,6$.	H _{5a} ; H ₆ ; H ₄		
6	80,1	4,34	ddd	$J(6,5a) = 11,3$; $J(6,7) = 6,7$; $J(6,5\beta) = 1,6$.	H _{5a} ; H ₇ ; H _{5β}	H ₈ ; H ₄ ; H ₇ ; H _{5a} ; H _{5β}	H ₆
7	66,2	2,54	dd	$J(7,6) = 6,7$; $J(7,8) = 4,3$.	H ₆ ; H ₈	H ₆ ; H _{9a} ; H _{9β} ; H _{5a} ; H _{5β} ; H ₁₃	H ₇
8	75,9	4,00	ddd	$J(8,9a) = 11,7$; $J(8,7) = 4,3$; $J(8,9\beta) = 2,3$.	H _{9a} ; H ₇ ; H _{9β}	H ₆ ; H ₇ ; H ₁₄ ; H _{9a} ; H _{9β}	H ₈
9	43,7	9 α -2,04	dd	$J(9\alpha,9\beta) = 14,0$; $J(9\alpha,8) = 11,7$	H ₈ ; H _{9β}	H ₇ ; H ₁₄	H ₉

Seção de Espectros de RMN

9	43,7	9 β -2,35	dd	$J(9\beta,9\alpha) = 14,0; J(9\beta,8) = 2,3.$	H _{9a} ; H ₈	H ₇ ; H ₁₄	H ₉
10	88,5	---	---	---	---	H ₂ ; H ₁₄ ; H _{9a} ; H _{9β}	---
11	59,9	---	---	---	---	H ₇ ; H ₁₃	---
12	175,9	---	---	---	---	H ₇ ; H ₁₃ ; H ₆	---
13	22,0	1,15	s	---	---	H ₇	H ₁₃
14	20,7	1,40	s	---	---	H _{9a}	H ₁₄
15a	60,8	3,92	dd	$J(15a,15b) = 10,5; J(15a,4) = 6,7.$	H _{15b} ; H ₄	H ₄ ; H _{5a} ; H _{5β}	H _{15a}
15b	60,8	3,80	dd	$J(15b,15a) = 10,5; J(15b,4) = 6,4.$	H _{15a} ; H ₄	H ₄ ; H _{5a} ; H _{5β}	H _{15b}
16	105,82	---	---	---	---	H _{2'a} ; H _{2'b} ; H ₇ ; H _{3'} ; H ₁₃	---
1'	142,2	---	---	---	---	H _{2'a} ; H _{3'}	---
2'a	114,3	5,01	dq	$J(2'a,2'b) = 2,2; J(2'a,3') = 1,7.$	H _{2'b} ; H _{3'}	H _{3'}	H _{2'}
2'b	114,3	5,27	dq	$J(2'b,2'a) = 2,2; J(2'b,3') = 0,7.$	H _{2'a} ; H _{3'}	H _{3'}	H _{2'}
3'	18,6	1,87	dd	$J(3',2'a) = 1,7; J(3',2'b) = 0,7.$	H _{2'a} ; H _{2'b}	H _{2'a} ; H _{2'b}	H _{3'}

Composto 52

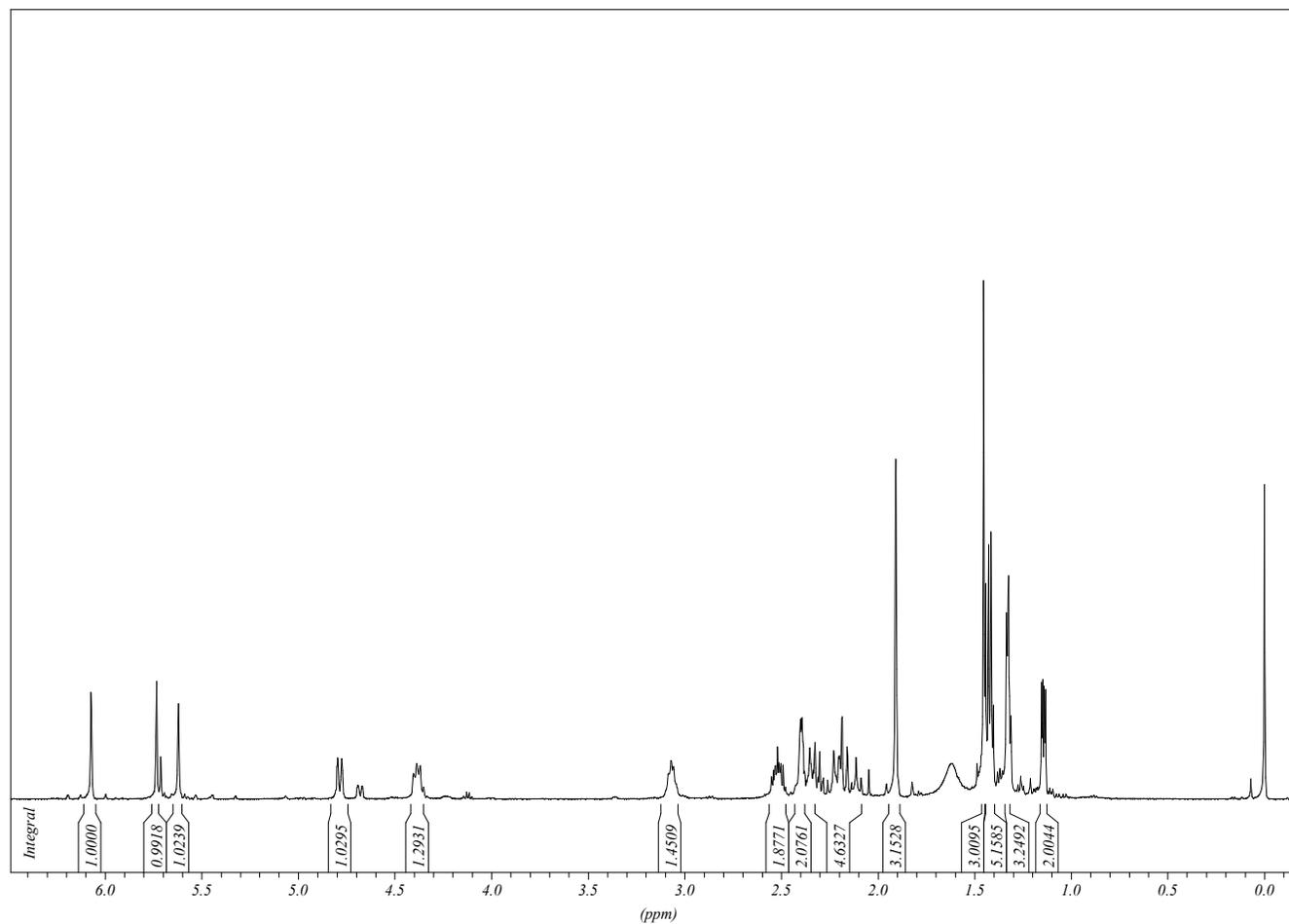
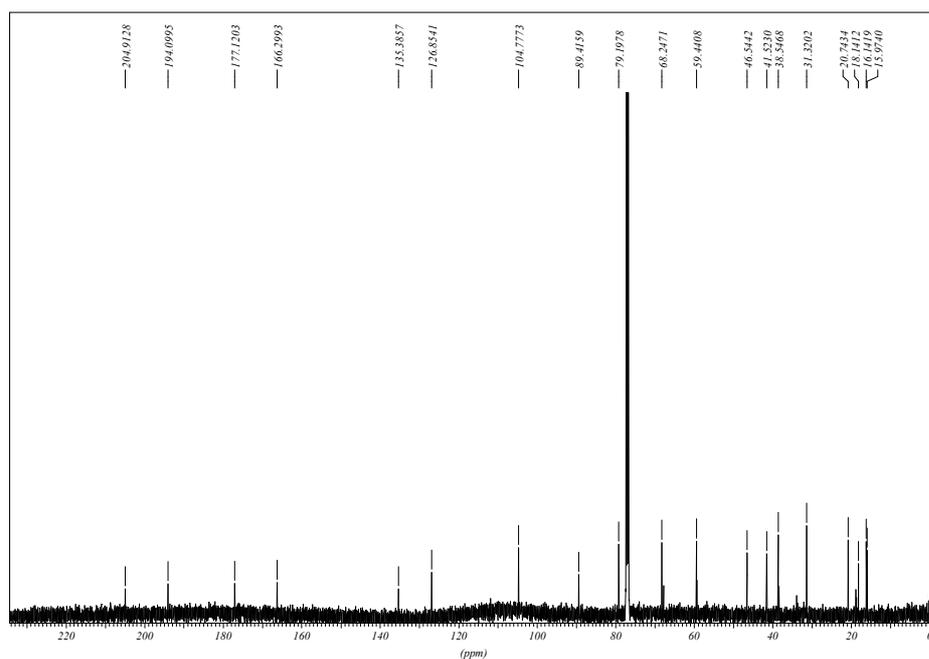
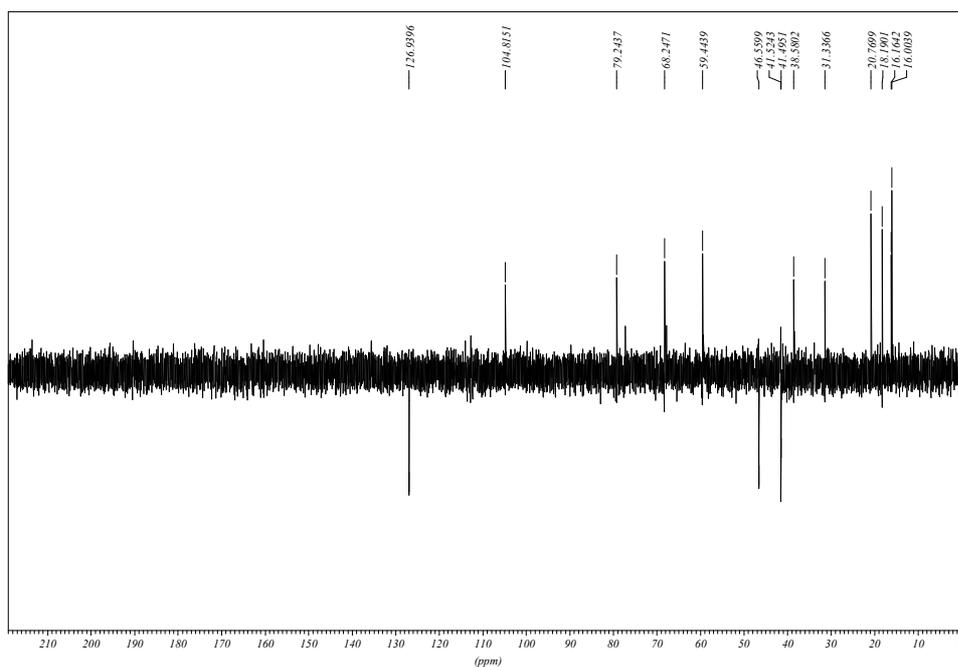


Figura 43: Espectro de RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) do composto **52**

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

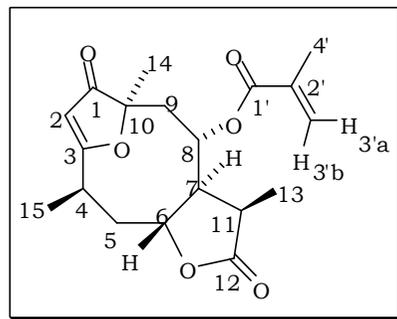


Espectro de RMN $^{13}\text{C}(\text{DEPT-135})^*$



*Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) DEPT-135 do composto **52** $\uparrow(\text{CH}, \text{CH}_3)$, $\downarrow(\text{CH}_2)$.

Figura 44: Espectros de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **52**.

Tabela 30: Dados espectroscópicos do composto **52**.

C	δ^C (ppm)	δ^H (ppm)	mult.	J (Hz)	NOESY	gCOSY	gHMBC	gHMQC
1	204,9	---	---	---		---	H ₂ ; H ₁₄ ; H _{9a} ; H _{9β}	---
2	104,8	5,73	d	$J(2,4)=1,7$	H₁₅	H ₄	H ₄	H ₂
3	194,1	---	---	---		---	H ₂ ; H ₄ ; H ₅ ; H ₁₅	---
4	59,4	3,08	qddd	$J(4,15) = 7,1$; $J(4,5a) = 6$; $J(4,2)=1,7$; $J(4,5\beta) = 1,2$		H _{5a} ; H ₁₅ ; H _{5β} ; H ₂	H ₁₅ , H _{5a} ; H ₆ ; H _{5β}	H ₄
		5a-2,25	ddd	$J(5a,5\beta) = 14$; $J(5a,6) = 10,7$; $J(5a,4) = 6$.		H ₆ ; H ₄ ; H _{5β}		
5	41,5						H ₁₅ ; H ₆ ; H ₇ ; H ₄	H ₅
		5 β -2,52	ddd	$J(5\beta,5a) = 14,1$; $J(5\beta,6) =$ $2,7$; $J(5\beta,4) = 1,2$.	H₁₅	H _{5a} ; H ₆ ; H ₄		
6	79,2	4,40	ddd	$J(6,5a) = 10,7$; $J(6,7) = 8,2$; $J(6,5\beta)$ $= 2,7$.	H₁₅	H _{5a} ; H ₇ ; H _{5β}	H ₈ ; H ₄ ; H ₇ ; H _{5a} ; H _{5β}	H ₆
7	31,3	2,28	ddd	$J(7,6) = 8,2$; $J(7,8) = 3,4$; $J(7,11) =$ $11,7$		H ₆ ; H ₈ ; H ₁₁	H ₆ ; H _{9a} ; H _{9β} ; H _{5a} ; H _{5β} ; H ₁₁ ; H ₁₃	H ₇

8	68,2	4,81	ddd	$J(8,9\alpha) = 11,3; J(8,7) = 3,4; J(8,9\beta) = 1,7.$	$H_7; H_{9\alpha}; H_{9\beta}$	$H_{14}; H_6; H_7; H_{9\alpha}; H_{9\beta}$	H_8
9	41,5	9 α -2,35	dd	$J(9\alpha,9\beta) = 13,3; J(9\alpha,8) = 11,3$	$H_8; H_{9\beta}$	$H_8; H_7; H_{14}$	H_9
		9 β -2,15	dd	$J(9\beta,9\alpha) = 13,3; J(9\beta,8) = 1,7$	$H_8; H_{9\alpha}$		
10	89,4	---	---	---	---	$H_8; H_2; H_{14}; H_{9\alpha}; H_{9\beta}$	---
11	38,5	2,30	dq	$J(11,13) = 7,1; J(11,7) = 11,7$	$H_7; H_{13}$	$H_7; H_{13}$	H_{11}
12	177,1	---	---	---	---	$H_{11}; H_{13}$	---
13	16,0	1,33	d	$J(13,11) = 7,1$	H_{13}	$H_7; H_{11}$	H_{13}
14	20,7	1,46	s	---	---	$H_{9\alpha}; H_{9\beta}$	H_{14}
15	46,5	1,42	d	$J(15,4) = 7,1$	$H_6; H_{5\beta}; H_2$	$H_4; H_{5\alpha}; H_{5\beta}$	H_{15}
1'	166,3	---	---	---	---	$H_8; H_{3'a}; H_{3'b}; H_{4'}$	---
2'	135,4	---	---	---	---	$H_{3'b}; H_{4'}$	---
3'a	126,8	6,08	dq	$J(3'a,3'b) = 1,7; J(3'a,4') = 1,0$	$H_{3'b}; H_{4'}$	$H_{4'}$	$H_{3'}$
3'b	126,8	5,62	qt	$J(3'b,3'a) = J(3'b,4') = 1,7$	$H_{3'a}; H_{4'}$	$H_{4'}$	$H_{3'}$
4'	18,1	1,90	dd	$J(4',3'a)=1,0; J(4',3'b)=1,7$	$H_{3'a}; H_{3'b}$	$H_{3'a}; H_{3'b};$	$H_{4'}$

Composto 53

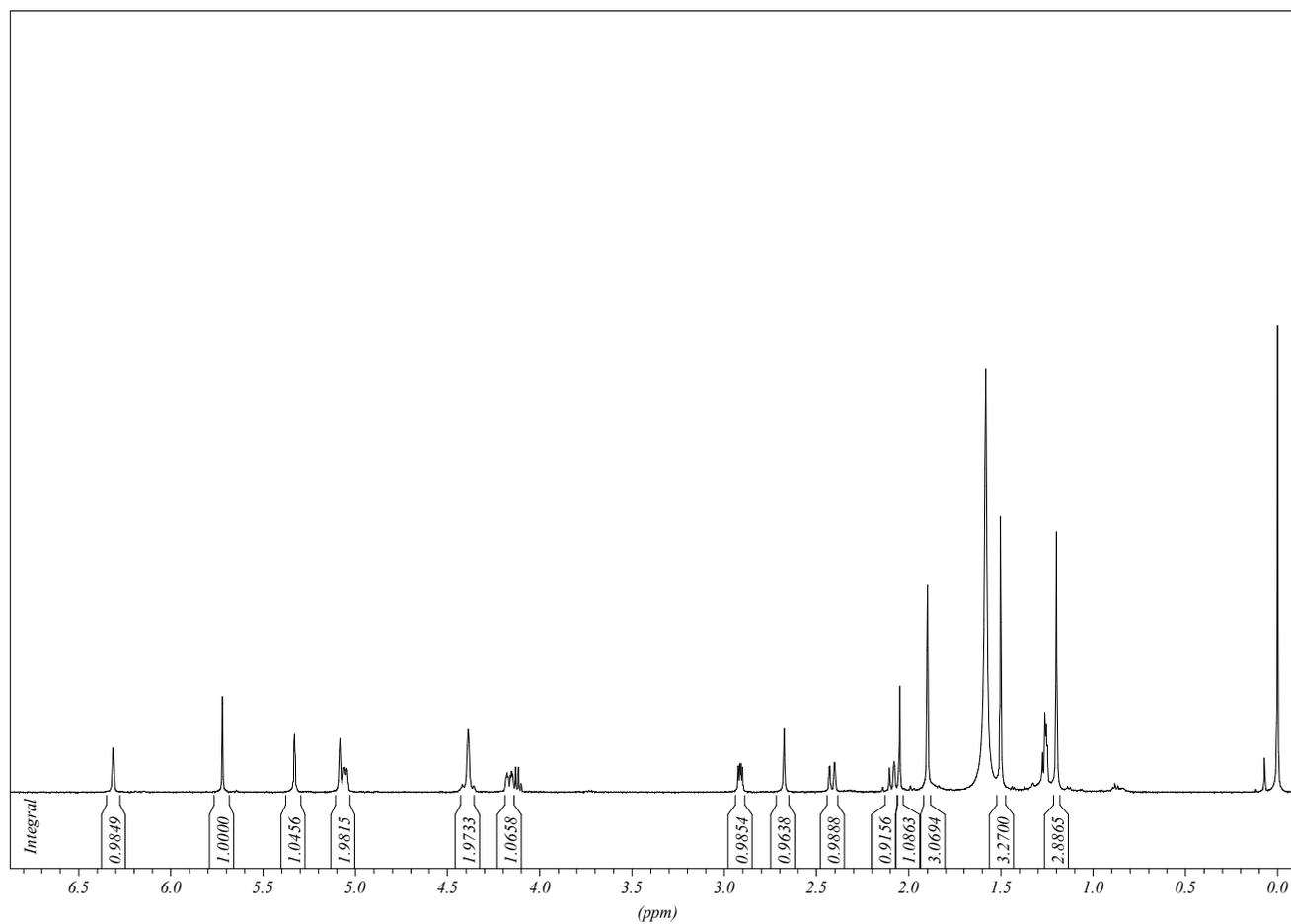
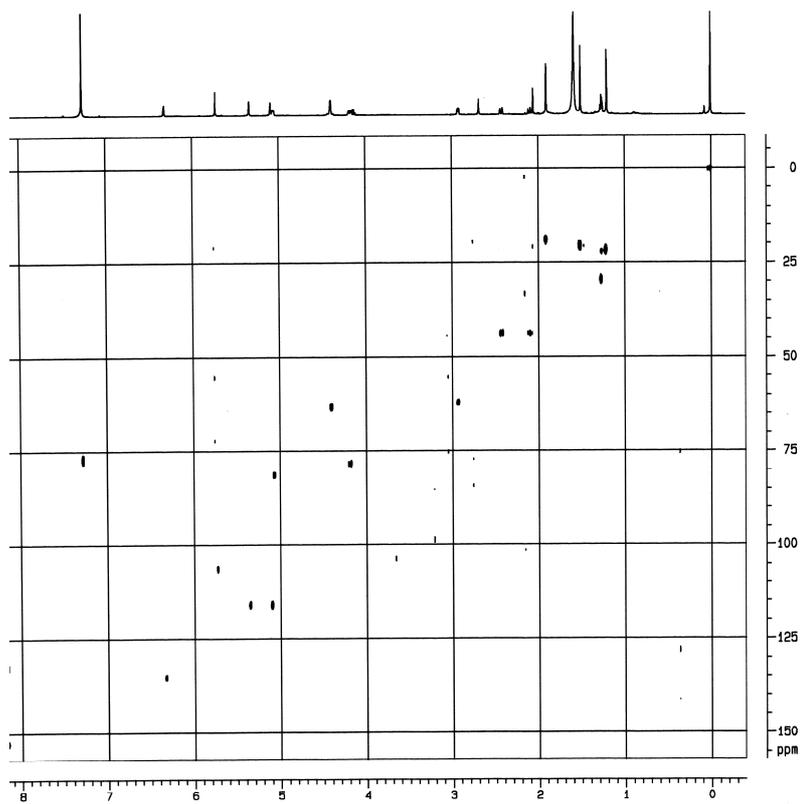
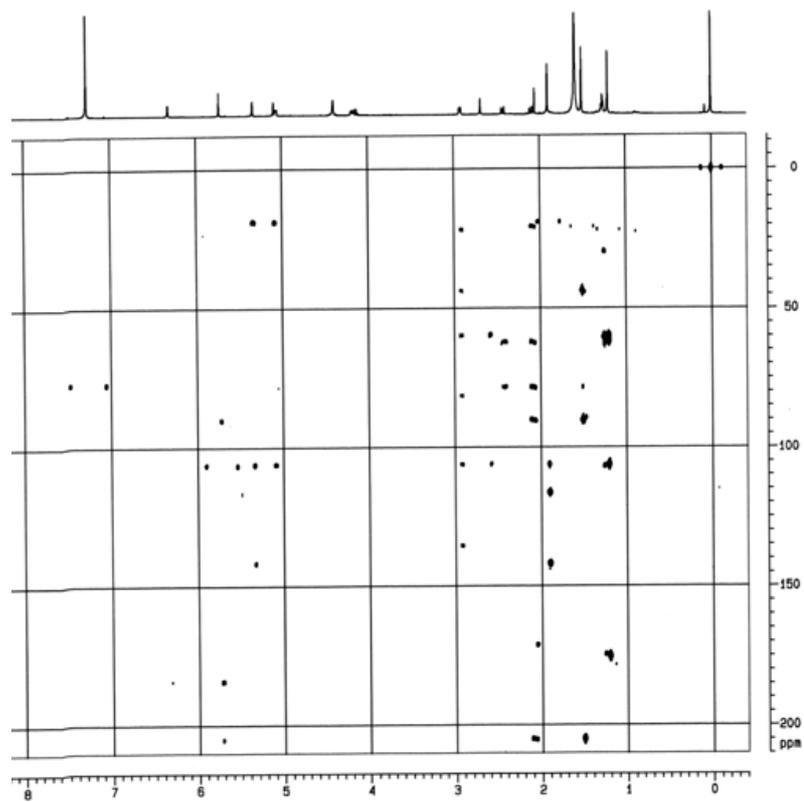


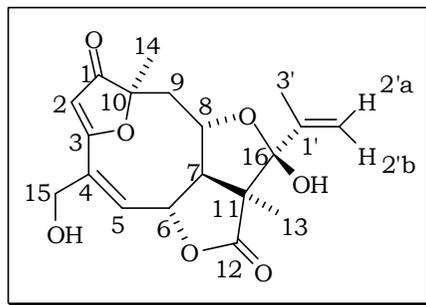
Figura 45: Espectro de RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **53**.

HMQC – Composto 53



HMBC – Composto 53



Tabela 31: Dados espectroscópicos do composto **53**.

C	δC (ppm)	δH (ppm)	mult.	J (Hz)	gCOSY	gHMBC	gHMQC
1	205,0	---	---	---	---	H ₂ ; H _{9α} ; H ₁₄	---
2	106,4	5,72	s	---	---	---	H ₂
3	184,0	---	---	---	---	H ₂	---
4	134,5	---	---	---	---	---	---
5	135,3	6,31	d	$J(5,6) = 1,6$	H ₆	H ₇	H ₅
6	81,3	5,06	dd	$J(6,7) = 7,3$; $J(6,5) = 1,6$.	H ₅ ; H ₇	H ₇	H ₆
7	62,1	2,92	dd	$J(7,6) = 7,3$; $J(7,8) = 4,1$.	H ₆ ; H ₈	H _{9α} ; H _{9β} ; H ₁₃	H ₇
8	78,3	4,17	ddd	$J(8,9\alpha) = 11,9$; $J(8,7) = 4,1$; $J(8,9\beta) = 2,3$.	H _{9α} ; H ₇ ; H _{9β}	H ₁₄ ; H _{9α} ; H _{9β}	H ₈
9	43,8	9 α -2,10	dd	$J(9\alpha,9\beta) = 13,7$; $J(9\alpha,8) = 11,9$	H ₈ ; H _{9β}	H ₇ ; H ₁₄	H ₉
9	43,8	9 β -2,42	dd	$J(9\beta,9\alpha) = 13,7$; $J(9\beta,8) = 2,3$.	H _{9α} ; H ₈	H ₇ ; H ₁₄	H ₉
10	90,2	---	---	---	---	H ₂ ; H ₁₄ ; H _{9α}	---
11	106,8	---	---	---	---	H ₇ ; H ₁₃	---

Seção de Espectros de RMN

12	175,3	---	---	---	---	---	H ₁₃	---
13	21,8	1,20	s	---	---	---	H ₇	H ₁₃
14	20,7	1,51	s	---	---	---	H _{9a}	H ₁₄
15	63,3	4,39	s	---	---	---	---	H ₁₅
16	106,5	---	---	---	---	---	H _{2'a} ; H _{3'} ; H _{2'b}	---
1'	141,7	---	---	---	---	---	H _{2'a} ; H _{3'}	---
2'	116,2	2'a-5,08	dq	$J(2'a,2'b) = 2,0$; $J(2'a,3') = 1,7$.	H _{2'b} ; H _{3'}	---	H _{3'}	H _{2'}
2'	116,2	2'b-5,33	dq	$J(2'b,2'a) = 2,0$; $J(2'b,3') = 0,9$.	H _{2'a} ; H _{3'}	---	H _{3'}	H _{2'}
3'	19,1	1,90	dd	$J(3',2'a) = 1,7$; $J(3',2'b) = 0,9$.	---	---	H _{2'a} ; H _{2'b}	H _{3'}

Obs: Os sinais de carbono foram determinados através dos espectros de HMQC e HMBC.

VIII. Referências Bibliográficas

VIII - Referências Bibliográficas:

- ¹ Schmidt, T. J. *Curr. Org. Chem.* **1999**, 3, 577-608.
- ² Wagner, S.; Hofmann, A.; Siedle, B.; Terfloth, L.; Merfort, I.; Gasteiger, J. J. *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 2241.
- ³ Fischer, N. H. *Recent Advances in Phytochemistry* **1991**, 24, 161.
- ⁴ Picman, A. K. *Biochem. Syst. Ecol.* **1986**, 14, 255.
- ⁵ Minnaard, A. J.; Wijnberg, J. B. P. A.; de Groot, A. *Tetrahedron* **1999**, 55, 2115.
- ⁶ Lange, G. L.; Huggins, M. A.; Neidert, E. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 49, 4409.
- ⁷ Rüngeler, P.; Castro, V.; Mora, G.; Gören, N.; Vichnewski, W.; Pahl, H. L.; Merfort, I.; Schmidt, T. J. *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, 7, 2343.
- ⁸ Brown, D. S.; Paquette, L. A. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 4512.
- ⁹ McDougal, P. G.; Oh, Y.; VanDerveer, D. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 91.
- ¹⁰ Vichnewski, W.; Takahashi, A. M.; Nasi, A. M. T.; Gonçalves, D. C. R. G.; Dias, D. A.; Lopes, J. N. C.; Goedken, V. L.; Gutiérrez, A. B.; Herz, W. *Phytochemistry* **1989**, 28, 1441.
- ¹¹ Graef, C. F. F.; Vichnewski, W.; De Souza, G. E. P.; Lopes, J. L. C.; Albuquerque, S.; Cunha, W. R. *Phytother. Res.* **2000**, 14, 203.
- ¹² Barrero, A. F.; Oltra, J. E.; Alvarez, M.; Raslan, D. S.; Saúde, D. A.; Akssira, M. *Fitoterapia* **2000**, 71, 60.
- ¹³ Raffauf R. F.; Huang, P. C.; Le Quesne, P. W.; Levery, S. B.; Brennan, T. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 6884.
- ¹⁴ Howie, G. A.; Manni, P. E.; Cassady, J. M. *J. Med. Chem.* **1974**, 17, 840.
- ¹⁵ Boeckman Jr., R. K.; Heckendorn, D. K.; Chinn, R. L. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 3551-3554.
- ¹⁶ Boeckman Jr., R. K.; Yoon, S. K.; Heckendorn, D. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 9682-9684.
- ¹⁷ Takao, K.; Ochiai, H.; Hashizuka, T.; Koshimura, H.; Tadano, K.; Ogawa, S. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 1487-1490.

- ¹⁸ Li, Y.; Hale, K. J. *Org. Lett.* **2007**, 9, 1267-1270.
- ¹⁹ Takao, K.; Ochiai, H.; Yoshida, K.; Hashizuka, T.; Koshimura, H.; Tadano, K.; Ogawa, S. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 8179.
- ²⁰ Paquette, L. A. *Chem. Soc. Rev.* **1995**, 9.
- ²¹ Wang, W.; Roskamp, E. J. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 7631.
- ²² Rosales, A.; Estévez, R. E.; Cuerva, J. M.; Oltra, J. E. *Angew. Chem.* **2005**, 117, 323-326.
- ²³ Constantino, M. G.; Aragão, V.; da Silva, G. V. J. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 1393.
- ²⁴ Barrero, A. F.; Oltra, J. E.; Raslan D. S.; Saúde, D. A. *J. Nat. Prod.* **1999**, 62, 726.
- ²⁵ Gilman, H.; Jones, R. G.; Woods, L. A. *J. Org. Chem.* **1952**, 17, 1630-1634.
- ²⁶ Brestensky, D. M.; Huseland, D. E.; McGettigan, C.; Stryker, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 3749-3752.
- ²⁷ Mahoney, W. S.; Brestensky, D. M.; Stryker, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 291-293.
- ²⁸ Brestensky, D. M.; Stryker, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 5677-5680.
- ²⁹ Koenig, T. M.; Daeuble, J. F.; Brestensky, D. M.; Stryker, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 3237-3240.
- ³⁰ Brunner, H.; Miehl, W. *J. Organomet. Chem.* **1984**, 275, C17-C21.
- ³¹ Hays, D. S.; Scholl, M.; Fu, G. C. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 6751.
- ³² Ikeno, T.; Kimura, T.; Ohtsuka, Y.; Yamada, T. *Synlett* **1999**, 96.
- ³³ Monguchi, D.; Beemelmans, C.; Hashizume, D.; Hamashima, Y.; Sodeoka, M. *J. Organometallic Chem.* **2008**, 693, 867.
- ³⁴ Yamashita, M.; Tanaka, Y.; Arita, A.; Nishida, M. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 3500.
- ³⁵ Lipshutz, B. H.; Chrisman, W.; Noson, K.; Papa, P.; Scalfani, J. A.; Vivian, R. W.; Keith, J. M. *Tetrahedron* **2000**, 56, 2779-2788.

- ³⁶ Chiu, P.; Szeto, C.-P.; Geng, Z.; Cheng, K.-F. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1901–1903.
- ³⁷ Chiu, P.; Szeto, C. P.; Geng, Z.; Cheng, K. F. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4091–4093.
- ³⁸ Chiu, P.; Leung, S. K. *Chem. Comm.* **2004**, 2308–2309.
- ³⁹ Chung, W. K.; Chiu, P. *Synlett* **2005**, 55–58.
- ⁴⁰ Kamenecka, T. M.; Overman, L. E.; Ly Sakata, S. K. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 79.
- ⁴¹ - Sass, D. C.; Oliveira, K. T.; Silva, G. V. J.; Constantino, M. G. *28^a Reunião Anual da SBQ, QO–120* **2005**.
- ⁴² De Lucca Júnior, E. C.; Sass, D. C.; Oliveira, K. T.; Silva, G. V. J.; Constantino, M. G. *31^a Reunião Anual da SBQ, QO–95* **2008**.
- ⁴³ - Sass, D. C.; Oliveira, K. T.; Da Silva, G. V. J.; Constantino, M. G. *31^a Reunião Anual da SBQ, QO - 121*, **2008**.
- ⁴⁵ - Stetter, H. *Angew. Chem.* **1955**, *67*, 769.
- ⁴⁶ - Santos, F. A. F. *Tese de Doutorado* **2004**, FFCLRP-USP.
- ⁴⁷ - Johnson, F.; Starkovsky, N. A.; Paton, A. C.; Carlson, A. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 149.
- ⁴⁸ - Marchand, A. P.; LaRoe, W. D.; Sharma, G. V. M.; Suri, S. C.; Reddy, D. S. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1622.
- ⁴⁹ - Gemal, A. L.; Luche, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5454.
- ⁵⁰ - Constantino, M. G.; Matias, L. G. O.; da Silva, G. V. J.; Heleno, V. C. G. *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 4285.
- ⁵¹ PCModel, version 7.0, Serena Software, P.O.Box 3076, Bloomington, IN 474-23076.
- ⁵² - Hanzlik, R. P.; Grieder, A.; Büchi, G. *Org. Synth.* **1988**, *6*, 560.
- ⁵³ - Danishefsky, S.; Kitara, T.; Mckee, R.; Schuda, P. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 6715. Roberts, J. L.; Borromeo, P. S.; Poulter, C. D. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *19*, 1621.
- ⁵⁴ - Heleno, V. C. G.; de Oliveira, K. T.; Lopes, N. P.; Lopes, J. L. C.; Ferreira, A. G. *Magn. Reson. Chem.* **2008**, *46*, 576–581.

- ⁵⁵ - LeQuesne, P. W.; Levery, S. B.; Menachery, M. D.; Brennan, T. F.; Raffauf, R. F. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1978**, 1572-1580.
- ⁵⁶ - Heleno, V. C. G.; Crotti, A. E. M.; Constantino, M. G.; Lopes, N. P.; Lopes, J. L. C. *Magn. Reson. Chem.* **2004**, 42, 364-367.
- ⁵⁷ - Bohlmann, F.; Wallmeyer, M.; King, R. M.; Robinson, H. *Phytochemistry* **1982**, 21, 1439.
- ⁵⁸ - Jackman, L. M.; Sternhell, S. *Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry, 2nd Edition*; Pergamon Press: Oxford, 1978; p 316.
- ⁵⁹ Silva, G. V. J.; Heleno, V. C. G.; Constantino, M. G. *Molecules* **2000**, 5, 908-915.
- ⁶⁰ Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F.; Perrin, D. R. *Purification of Laboratory Chemicals*, 2nd ed., Pergamon Press Ltd: Oxford **1980**.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)