

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE QUÍMICA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

***DESSIMETRIZAÇÃO E ENRIQUECIMENTO ENANTIOMÉRICO DE
DERIVADOS DO TRICICLO[5.2.1.0^{2,6}]DECANO ATRAVÉS DE ENZIMAS E
DE INDUTORES QUIRAIS. PREPARAÇÃO DOS RESPECTIVOS
PSEUDOPEPTÍDEOS RESTRITOS***

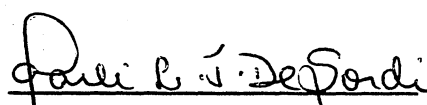
Marli Luiza Tebaldi De Sordi

Dissertação de Mestrado

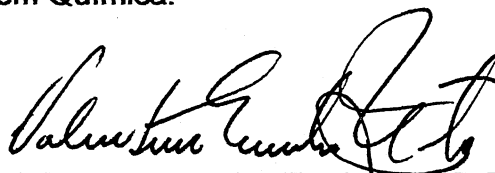
Porto Alegre, 22 de maio de 2001

INSTITUTO DE QUÍMICA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

O trabalho descrito na presente dissertação foi realizado entre 04/1999 e 04/2001 no Instituto de Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, inteiramente pelo autor, salvo eventuais agradecimentos que apareçam no texto, sob orientação do professor Valentim Emílio Uberti Costa e co-orientação da professora Adriana Raffin Pohlmann.

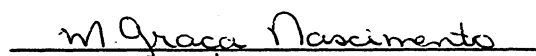

Marli Luiza Tebaldi De Sordi

Esta dissertação foi julgada adequada para a obtenção do título de **MESTRE EM QUÍMICA**, e aprovada em sua forma final, pelo Orientador e pela Comissão Examinadora, no Curso de Pós-Graduação em Química.



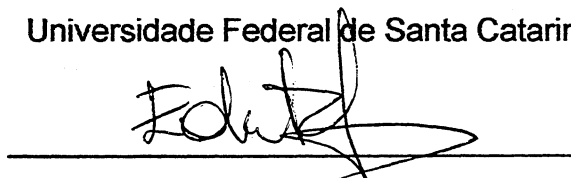
Orientador: Dr. Valentim Emílio Uberti Costa

Comissão Examinadora:



Dra. Maria da Graça Nascimento

Universidade Federal de Santa Catarina



Dr. Eduardo Rolim de Oliveira

Universidade Federal do Rio Grande do Sul



Dra. Beatriz Soares Machado Tenius

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Agradecimentos

Ao meu Orientador, Prof. Dr. Valentim Emílio Uberti Costa, pela orientação, pelo apoio e amizade;

À Prof. Dra. Adriana Raffin Pohlmann, pela co-orientação, paciência, incentivo e interesse;

Aos Profs. Drs. Aloir Merlo, Denis Russowski, Eduardo Rolim de Oliveira pela paciência, disponibilidade e interesse no início deste trabalho;

Aos meus colegas do laboratório K-202, que me auxiliaram imensamente para a realização deste trabalho, em especial a Katia pela amizade, e o "Zé" pela paciência e simpatia;

À minha amiga Ana Paula, pelas conversas, convivência e amizade;

Aos funcionários desta instituição, em especial ao "Seu Manuel", pelo carinho e disponibilidade;

A coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Ensino Superior (CAPES), pela bolsa relativa à execução deste trabalho;

A Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande Sul (FAPERGS) e ao Conselho Nacional de Pesquisa e Desenvolvimento (CNPq) pelo financiamento da pesquisa realizada;

A todas as pessoas que de alguma forma colaboraram para a realização deste trabalho;

Aos meus pais, meus irmãos e todos os demais familiares que envolvi nesta batalha.

Ao meu esposo, Jandir, pelo apoio, e minhas filhas, Luana, Larissa e Marja, pela compreensão e por tê-las privado da minha presença durante este tempo.

Índice Geral

1. Introdução.....	1
1.1. Objetivos.....	1
2. Revisão bibliográfica.....	4
2.1. Compostos meso como substratos para obtenção de produtos quirais.....	5
2.1.1. Catálise enzimática.....	5
2.1.1.1. Dessimetração de meso compostos através de esterases.....	5
2.1.1.2. Dessimetração através de lipases.....	9
2.1.2. Utilização de indutores quirais.....	14
2.2. Aplicações de aminoálcoois quirais.....	16
2.2.1. Oxazolidonas e oxazolininas como indutores quirais.....	16
2.3. Aplicações de derivados policíclicos na obtenção de análogos peptídicos.....	19
2.3.1. Pseudopeptídeos.....	20
2.3.2. Depsipeptídeos.....	22
2.3.2.1. Análogos de inibidores da protease HIV-1.....	24

2.3.2.2. Outras aplicações.....	25
3. Resultados e discussões.....	27
3.1. Obtenção dos materiais de partida.....	27
3.2. Síntese dos substratos para os ensaios com lipases.....	29
3.2.1. Oxidação da olefina 1.....	29
3.2.2. Preparação dos derivados do diácido 2.....	31
3.3. Ensaios de dessimetração de meso-compostos.....	42
3.3.1. Utilização de indutores quirais na síntese de restritores conformacionais de cadeias peptídicas.....	42
3.3.1.1. Dessimetração do anidrido 5 utilizando catálise de quinina e quinidina.....	42
3.3.1.2. Dessimetração do anidrido 5 utilizando aminoácido como indutores quirais.....	44
3.4. Condensação do monoácido (\pm)-8	47
3.5. Preparação de depsipeptídeos utilizando o meso-diol 3 como substrato.....	48
3.3.2. Resolução cinética através do uso de enzimas.....	50
3.3.2.1. Diéster 4 como substrato (diéster metílico).....	50
3.3.2.2. Meso-diol 3 como substrato.....	51

3.6.	Obtenção de derivados quirais a partir do hidróxi-acetato (+)-9.....	53
3.7.	Preparação do material de partida para a síntese de análogos peptídicos de inibidores da protease HIV-1.....	56
3.7.1.	Oxidação do dimetóxi-tetraciclo 91.....	58
4.	Conclusões.....	60
5.	Perspectivas.....	61
6.	Parte Experimental.....	62
6.1.	Considerações gerais.....	62
6.2.	Obtenção do <i>endo-exo</i> tetraciclo[6.2.1.1 ^{3,6} .0 ^{2,7}]dodec-4-eno (olefina-1).....	63
6.3.	Obtenção do ácido-triciclo[5.2.1.0 ^{2,6}]decano-3,5-dióico (2).....	63
6.4.	Obtenção do tetraciclo[6.2.1.1 ^{3,6} .0 ^{2,7}]dodecan- 4,5-diol (81).....	64
6.5.	Obtenção do triciclo[5.2.1.0 ^{2,6}]decano-3,5-dicarbaldéido (82).....	65
6.6.	Obtenção do 3,5-dicarbometóxi-triciclo[5.2.1.0 ^{2,6}]decano (4).....	65
6.7.	Obtenção do anidrido do triciclo[5.2.1.0 ^{2,6}]decano-3,5-dióico (5).....	66
6.8.	Obtenção do ácido- <i>exo</i> -5-carbometóxi-triciclo[5.2.1.0 ^{2,6}]decano-3-óico (±)-8.....	66

- 6.9. Obtenção do meso-*endo,exo*-3,5- dihidróximetileno-triciclo [5.2.1.0^{2,6}]decano (3).....67
- 6.10. Obtenção do 3-Hidróximetileno-5-acetometileno-triciclo[5,2,1,0^{2,6}]decano (±)9.....68
- 6.11. Obtenção de 3-hidróximetil-5-acetometil-triciclo[5,2,1,0^{2,6}]decano (+)-9.....68
- 6.12. Obtenção do *endo,exo*-3-Acetometileno-triciclo[5,2,1,0^{2,6}]decano-5-carbaldeído (-)-85.....69
- 6.13. Obtenção do 3-acetometileno-5-oximometileno-triciclo [5,2,1,0^{2,6}]decano (+)-86.....69
- 6.14. Obtenção do 3-hidróximetileno-5-acetoamidometileno-triciclo[5,2,1,0^{2,6}]decano (88).....70
- 6.15. Obtenção de ácido-mono-3-(oxometoxifenilalanina)-triciclo[5.2.10^{2,6}]decan-5-óico (7).....71
- 6.16. Obtenção do ácido-mono-3-(oxometoxileucina)-triciclo [5.2.10^{2,6}]decan-5-óico (6).....72
- 6.17. Obtenção do 5-carbometóxi-3-(oxometoxifenilalanina)-triciclo [5.2.10^{2,6}]decano (83).....72
- 6.18. Obtenção do meso-3,5-bis(BOC-alaninametileno)-triciclo [5.2.1.0^{2,6}]decano (84)73
- 6.19. Obtenção do 3,4,5,6-tetracloro-12,12-dimetóxi-tetraciclo [6.2.1.1^{3,6}.0^{2,7}]dodec-4-eno (90).....74

6.20. Obtenção do 12,12-dimetóxitetraciclo[6.2.1.1 ^{3,6} .0 ^{2,7}]dodec-4-eno (91).....	75
6.21. Obtenção do 12,12-dimetóxitetraciclo [6.2.1.1 ^{3,6} .0 ^{2,7}]dodecano-4,5-diol (92).....	75
7. Bibliografia.....	77
8. Espectros.....	80

Índice de figuras

Figura 1	Grupo de meso-diésteres utilizados por Bloch na investigação da reatividade.....	7
Figura 2	Representação geral dos peptídeos.....	19
Figura 3	Representação geral de pseudopeptídicos.....	20
Figura 4	Análogo peptídico derivado do norborneno sintetizado por Ranganathan e colaboradores.....	21
Figura 5	Análogo peptídico derivado do norborneno sintetizado por North e colaboradores	21
Figura 6	Representação geral de depsipeptídeos.....	22
Figura 7	Pseudopeptídeos e depsipeptídeos sintetizados por Ranganathan.....	23
Figura 8	Análogo do inibidor da protease HIV-1.....	24
Figura 9	Análogo do inibidor da protease HIV-1 derivado de ciclizações controladas de peptídeos.....	25
Figura 10	Peptídeo utilizado como indutor de quiralidade.....	26
Figura 11	Espectro de COSY-45 do composto 1.....	28
Figura 12	Espectro de RMN ¹ H do diácido 2.....	30
Figura 13	Espectro de RMN ¹³ C (APT) do diéster 4.....	33
Figura 14	Espectro de RMN ¹³ C (APT) do anidrido 5	34
Figura 15	Espectro de RMN ¹ H do monoéster 8.....	35
Figura 16	Conformações do meso-diol 3.....	36
Figura 17	Espectro de RMN ¹ H do meso-diol 3.....	37
Figura 18	Espectro de RMN ¹³ C (APT) do meso-diol 3.....	38
Figura 19	Cromatograma da reação de acetilação do meso-diol 3.....	40

Figura 20	Espectro de RMN ¹³ C (APT) do hidróxi-acetato (+)- 9	41
Figura 21	Ataque nucleofílico na formação do monoéster 8	43
Figura 22	Espectro de RMN ¹ H do composto 6	45
Figura 23	Espectro de RMN ¹ H do composto 7	46
Figura 24	Espectro de RMN ¹ H do composto 83	48
Figura 25	Espectro de RMN ¹³ C (APT) do composto 84	49
Figura 26	Cromatograma do composto 8 em CG quiral.....	51
Figura 27	Espectro de RMN ¹ H do composto (-)- 85	55
Figura 28	Espectro de RMN ¹ H do composto tetraclorado 90	57
Figura 29	Espectro de RMN ¹ H do composto 91	57
Figura 30	Espectro de RMN ¹ H do composto 92	59

Lista de Abreviaturas

1. APT - Attached proton test
2. CG - Cromatografia em fase gasosa
3. RMN¹H - Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
4. RMN¹³C - Ressonância Magnética Nuclear de Carbono-13
5. COSY - Homonuclear Correlation Spectroscopy
6. HETCOR - Heteronuclear Shift Correlation
7. IV - Infravermelho
8. PCC - Clorocromato de piridínio (Pyridinium Chloro Chromate)
9. δ - Deslocamento químico (ppm)
10. $[\alpha]_D^{20}$ - Rotação Específica (raio de sódio a 20°C)
11. CCD - Cromatografia em Camada delgada
12. THF - Tetraidrofurano
13. DMAP - *N,N*-Dimetilaminopiridina
14. DCC - Diciclohexilcarbodiimida

15. DCU - Dicclohexiluréia

16. NMM - *N*- metilmorfolina

17. PLE - Esterase de figado de porco (*Pig Liver Esterase*)

18. PS - Lipase de *Pseudomonas sp.*

19. PPL - Lipase do pâncreas do porco (*Porcine pancreatic lipases*)

20. CRL - Lipase da cândida rugosa

21. TMS - Tetrametilsilano

22. BOC - *Terc*-butoxicarbonilo

RESUMO

Uma série de derivados quirais (e.e. > 99%) foram sintetizados a partir do *meso-exo*-(3*R*,5*S*)-3,5-dihidróximetilenotriciclo[5,2.1.0^{2,6}]decano com altos rendimentos, usando catálise enzimática (lipases) em reações de transesterificação. A resolução do respectivo diéster racêmico através da hidrólise catalisada com esterase (PLE) não forneceu o monoéster opticamente enriquecido; enquanto que a dessimetrização do anidrido usando indutores quirais (quinina e quinidina) resultou no monoéster opticamente enriquecido (e.e.≅ 60%). O respectivo amino-álcool protegido foi preparado. Alguns análogos inéditos de peptídeos restritos incorporados do triclodecano foram sintetizados.

Abstract

A serie of chiral derivatives (e.e.>99%) from *meso-endo,exo*-3,5-dihydroxymethylenetricyclo[5.2.1.0^{2,6}]decane were synthesized with high yields using enzyme (lipase) catalysis in transesterification reactions. The respective aminoalcohol with protected amino group was prepared. Resolution of the respective racemic diester through enzymatic hydrolyses with esterase catalysis (PLE) didn't give rise to an optically enriched monoester; while the desymmetrization of the anhydride using inductors (quinine and quinidine) furnished optically enriched monoester (e.e.≅ 60%). Some unpublished constrained peptides analogues incorporating the tricyclo decane residue were synthesized.

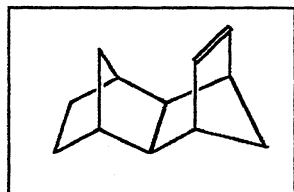
TRABALHOS QUE COMPÕEM ESTA DISSERTAÇÃO

1. TRABALHOS APRESENTADOS EM CONGRESSOS

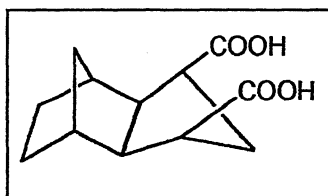
1.1 Trabalho “Aplicação de hidrolases na dessimetrização quiral de meso-derivados do triciclo[5.2.1.0^{2,6}]decano,” apresentado na 23^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, maio de 2000 em Poços de Caldas, Minas Gerais.

1.2. Trabalho “Dessimetrização do meso-3,5-dihidóximetileno triciclo [5.2.1.0^{2,6}]decano e síntese de derivados opticamente puros, aprovado para ser apresentado na 24^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, maio de 2001 em Poços de Caldas, Minas Gerais.

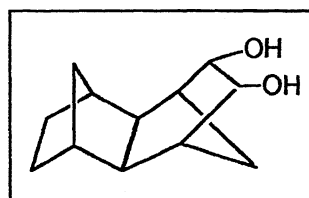
RELAÇÃO DOS COMPOSTOS SINTETIZADOS NESTE TRABALHO



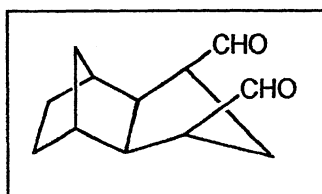
endo-exo-Tetraciclo[6.2.1.1^{3,6}.0^{2,7}]dodec-4-eno (1)



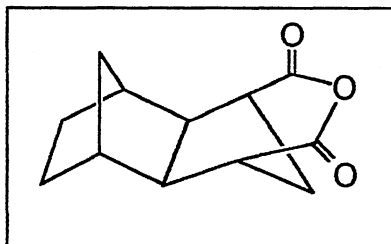
Ácido *exo*-triciclo[5.2.1.0^{2,6}]decano-3,5-dióico (2)



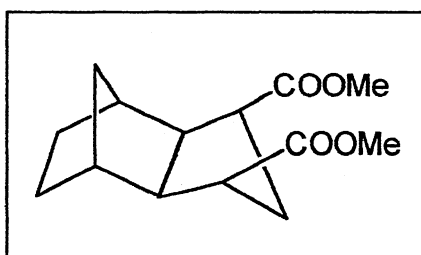
Endo,exo-Tetraciclo[6.2.1.1^{3,6}.0^{2,7}]dodecan-4,5-diol (81)



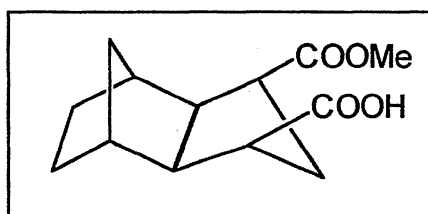
exo-Triciclo[5.2.1.0^{2,6}]decano-3,5-dicarbaldeído (82)



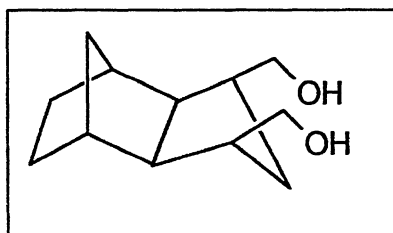
Anidrido do triciclo[5.2.1.0^{2,6}]decano-3,5-dióico ..(5)



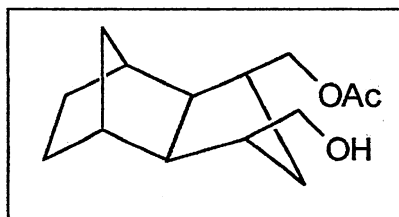
exo-3,5-Dicarbometóxi-triciclo[5.2.1.0^{2,6}]decano (4)



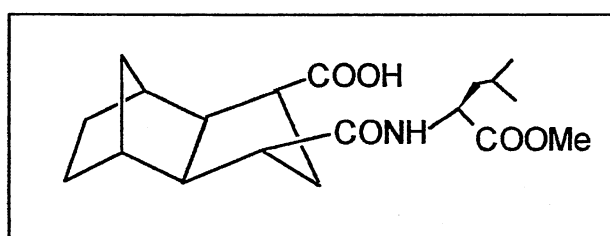
Ácido exo-5-carbometóxi-triciclo[5.2.1.0^{2,6}]decano-3-óico (8)



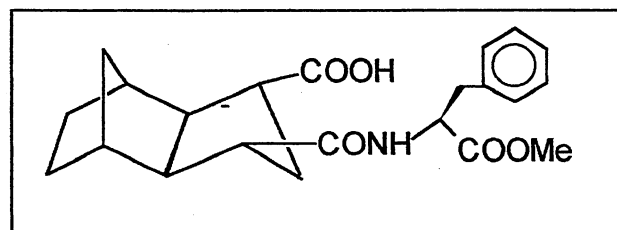
Meso-endo,exo-3,5- dihidróximetileno-triciclo[5.2.1.0^{2,6}]decano (3)



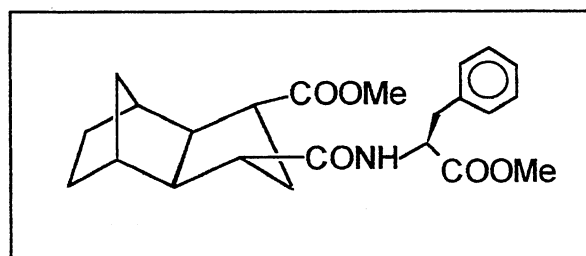
Endo,exo-3-Hidróximetileno-5-acetometileno-triciclo[5,2,1,0^{2,6}]decano (9)



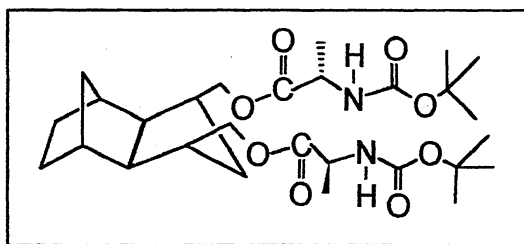
Ácido-mono-3-(oxometoxileucina)-triciclo[5.2.10^{2,6}]decan-5-óico (6)



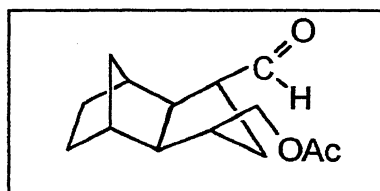
Ácido-mono-3-(oxometoxifenilalanina)-triciclo[5.2.10^{2,6}]decan-5-óico (7)



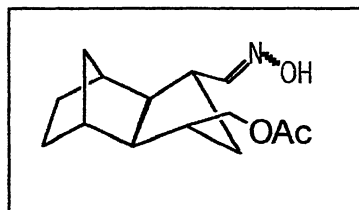
5-Carbometóxi-3-(oxometoxifenilalanina)-triciclo[5.2.10^{2,6}]decano (83)



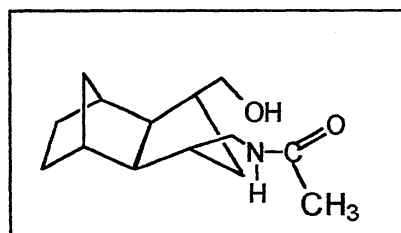
Meso-3,5-bis(BOC-alaninametileno)-tricyclo[5.2.1.0^{2,6}]decano (**84**)



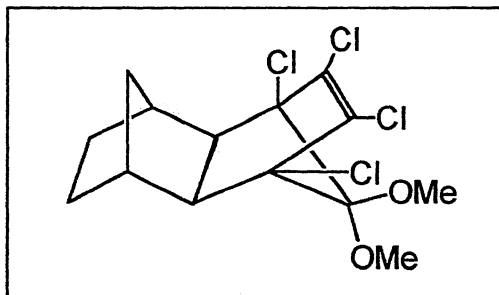
Endo,exo-3-Acetometileno-tricyclo[5,2,1,0^{2,6}]decano -5-carbaldeido (**85**)



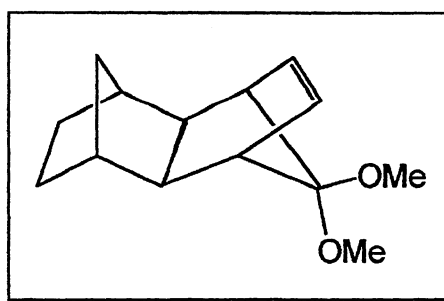
3-Acetometileno-5-oximometileno-tricyclo[5,2,1,0^{2,6}]decano (**86**)



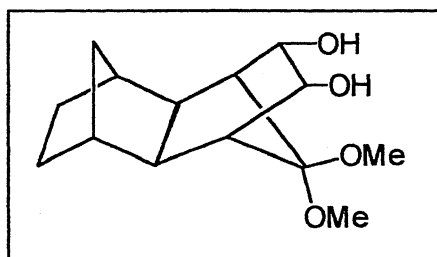
3-Hidróximetileno-5-acetoamidometileno-tricyclo[5,2,1,0^{2,6}]decano (**88**)



3,4,5,6-Tetracloro-12,12-dimetóxitetraciclo[6.2.1.1^{3,6}.0^{2,7}]dodec-4-eno (90)



12,12-Dimetóxitetraciclo[6.2.1.1^{3,6}.0^{2,7}]dodec-4-eno (91)



12,12-dimetóxitetraciclo[6.2.1.1^{3,6}.0^{2,7}]dodecano-4,5-diol (92)

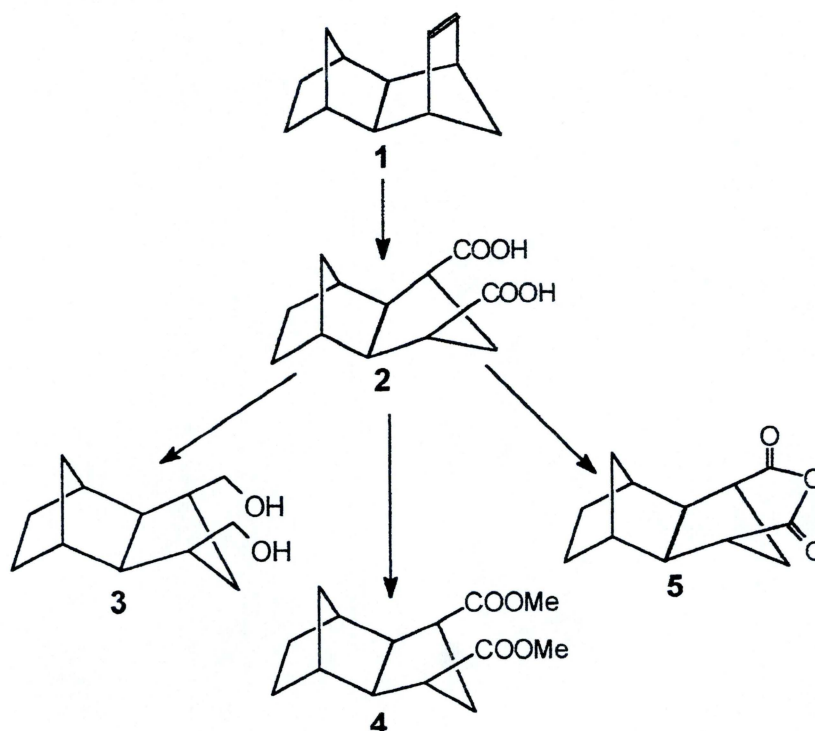
1. INTRODUÇÃO

O estudo de obtenção de derivados policíclicos, metodologias de dessimetrização, enriquecimento enantiomérico e preparação de análogos peptídicos constitui o tema deste trabalho.

1.1. OBJETIVOS

- Síntese de derivados tricíclicos simétricos a partir do *endo-exo* tetraciclo [6.2.1.1^{3,6}0^{2,7}]dodec-4-eno

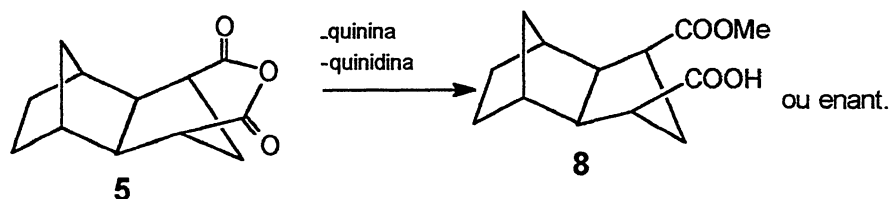
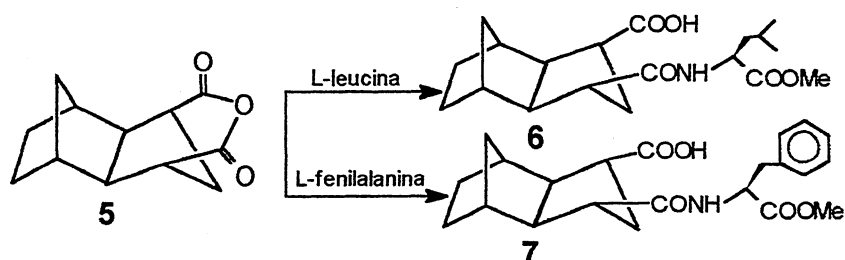
Nesta etapa do trabalho tem-se como objetivo sintetizar derivados tricíclicos simétricos a partir do *endo-exo* tetraciclo[6.2.1.1^{3,6}0^{2,7}]dodec-4-eno para serem utilizados como substratos nos ensaios de dessimetrização com indutores quirais e/ou catálise enzimática (**Esquema 1**).



Esquema 1

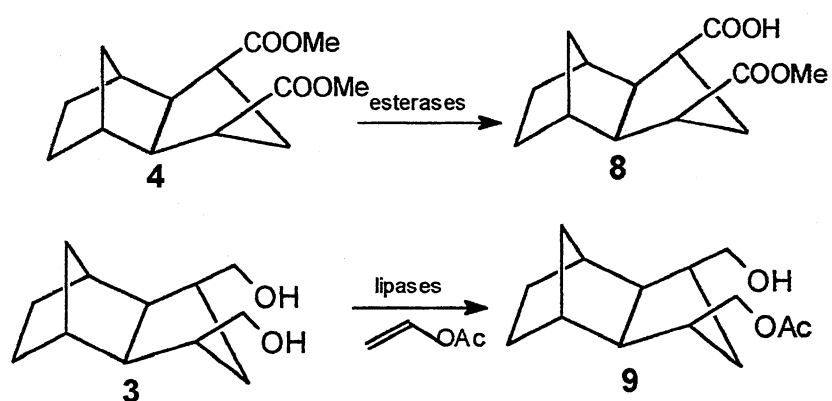
- **Dessimetração do anidrido do triciclo [5.2.1.0^{2,6}] decano-3,5-dióico utilizando indutores de quiralidade**

O presente objetivo é realizar a dessimetração do *meso*-composto **5** através de indutores quirais, para tal serão utilizados os aminoácidos L-leucina, L-fenilalanina (**Esquema 2**) e, ainda, os diastereoisômeros quinina e quinidina (**Esquema 3**).



- **Dessimetração de *meso*-compostos através de sistemas enzimáticos e preparação de intermediários quirais**

Realizar a dessimetração através de processos enzimáticos, utilizando a esterase de fígado de porco (PLE) e as lipases da *Candida rugosa* (CrL), do pâncreas do porco (PPL), e as *pseudomonas sp* (PS C-Amano II, PS D-Amano I e PS Amano) e preparação de intermediários quirais.



Esquema 4

- **Preparação de análogos peptídicos restritos.**

Utilizando-se os compostos policíclicos como restritores conformacionais, nesta etapa do trabalho, serão realizados ensaios de condensações com aminoácidos quirais na obtenção de análogos peptídicos de conformação restrita. Cabe salientar que os compostos a serem obtidos nessa etapa são inéditos na literatura.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Inúmeros estudos de assimetização ou dessimetização de *meso* compostos tem sido relatados na literatura, envolvendo processos de catálise enzimática (lipases ou esterases) ou utilização de indutores quirais.

A noção da diferença de propriedades farmacológicas de pares enantioméricos conduziu ao desenvolvimento dos estudos de compreensão dos fenômenos biológicos. Os elementos de quiralidade e a conformação molecular são de extrema importância para o desenvolvimento de novos agentes terapêuticos. Por isso a síntese orgânica e a análise estereoquímica constituem as ferramentas na obtenção de análogos de substâncias naturais com potencial biológico.¹

Para o químico sintético, desenvolver uma síntese assimétrica no laboratório é um desafio. A preocupação da indústria farmacêutica com produtos quirais intensificou-se depois dos graves efeitos causados por drogas como a talidomida, por exemplo. Sabe-se hoje que a teratogênese fetal é decorrente da ação do enantiômero (-). O mercado de cardio-vasculares, antibióticos, hormônios, vitaminas, anti-inflamatórios e anticancerígenos enantioméricos, entre 1993 e 1994 girava em torno de 27%. Este mercado "explodiu" nos últimos anos e o faturamento de produtos quirais produzidos a partir de plantas, só neste ano, alcançou 45,2 bilhões de dólares.²

2.1. COMPOSTOS MESO COMO SUBSTRATOS PARA OBTENÇÃO DE PRODUTOS QUIRAIS

2.1.1. CATÁLISE ENZIMÁTICA

Um dos processos que vem ganhando espaço na síntese assimétrica, é o uso de enzimas, em especial as hidrolases, na preparação de intermediários quirais. O aumento da demanda de compostos enantiomericamente puros por companhias farmacêuticas e agroquímicas é, certamente, a "força motriz" da exploração de hidrolases em processos sintéticos, que tem como maior aplicação a resolução cinética de racematos³.

Nesses últimos quinze anos vários trabalhos tem demonstrado que muitas enzimas atuam em solventes orgânicos na presença ou não de pequenas quantidades de água. Provavelmente, no futuro, descobertas de novas e úteis propriedades das enzimas deverão ocorrer, mesmo em meios a elas hostis ou pouco convencionais.⁴

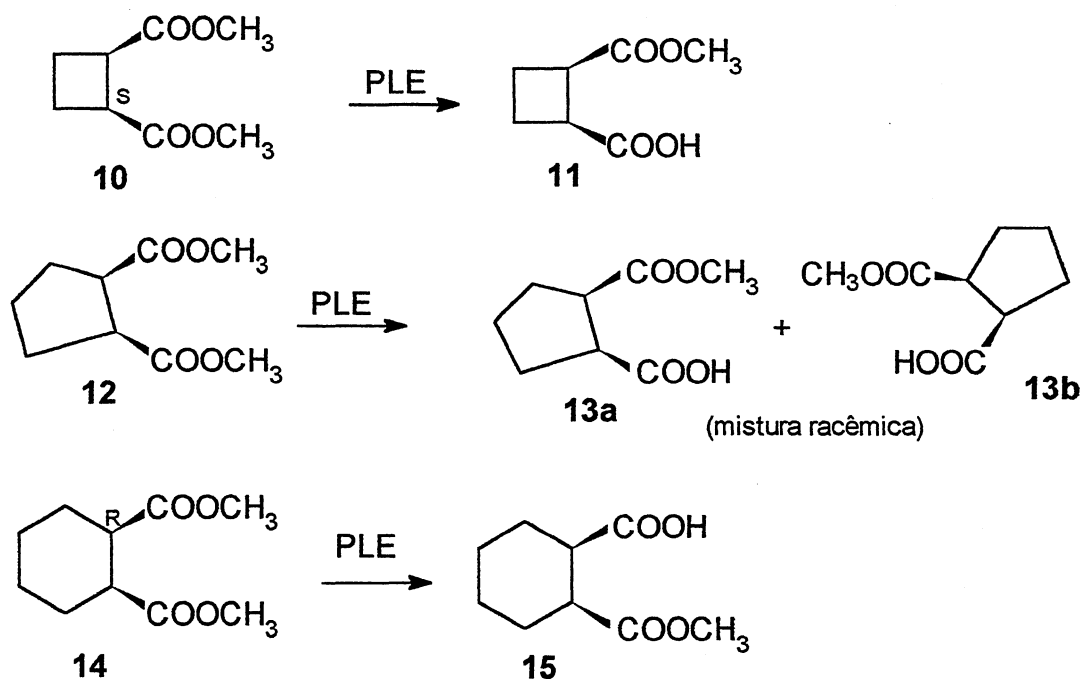
A utilização de enzimas como catalisadores em síntese orgânica apresenta algumas vantagens diante dos métodos tradicionais, catalisam a formação de um grande nº de reações, possuem elevada atividade, alta especificidade, além de serem biodegradáveis.^{5,6}

2.1.1.1. DESSIMETRIZAÇÃO DE MESO-COMPOSTOS ATRAVÉS DE ESTERASES

Dentro deste grupo, a esterase de fígado de porco (PLE) é a mais utilizada, pois catalisa a hidrólise de um grande número de ésteres de ácidos carboxílicos.

A PLE é amplamente utilizada para resolução de ésteres racêmicos, assim como para produzir intermediários (ácidos - ésteres) quirais a partir de

substratos de diésteres pró-quirais. Jones, em 1993⁷ usou a PLE em uma série homóloga de três *meso*-diésteres e observou que para os substratos com anel ciclobutânico **10** e ciclohexânico **14** os ácidos-ésteres **11** e **15** formados foram enantiomericamente puros. Porém quando o substrato era o derivado com anel ciclopentânico **12**, o ácido-éster **13** foi obtido uma mistura racêmica (**Esquema 5**).

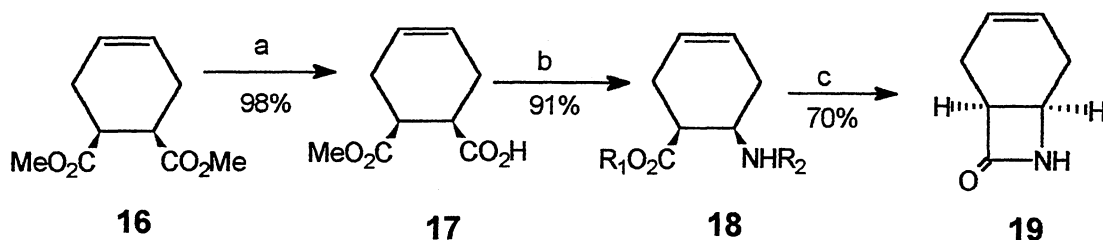


Esquema 5

O autor observou que para o substrato **12** os centros *R* e *S* da função éster podem se "encaixar" dentro das esferas do sítio ativo da enzima resultando assim uma mistura racêmica. No entanto, quando os substratos eram **10** ou **14** (**Esquema 5**) ocorreu uma preferência para a hidrólise do grupo éster nos centros *S* e *R* respectivamente, do derivado ciclobutânico **10** e do derivado ciclohexânico **14**.

Ohno e colaboradores⁸ divulgaram em 1985 a obtenção de monoésteres dessimetrizados com alto excesso enantiomérico através da hidrólise enzimática de *meso*-diésteres cíclicos utilizando a esterase PLE em solução tampão de fosfato (pH entre 7 e 8). O monoéster **17** foi obtido com 98% de rendimento químico e 96% de excesso enantiomérico (**Esquema 6**). O composto **17** foi convertido no biciclo β -

lactama **19** que pode ser usado como intermediário para a síntese de antibióticos β -lactâmicos.



- a) PLE / pH 8,0 em sol. de K_2PO_4 , 10% acetona, 30°C , 3h b) (1) $\text{ClCO}_2\text{Et}/\text{Et}_3\text{N}$
 (2) NaN_3 (3) Δ (4) $\text{PhCH}_2\text{OH}/p\text{-TsOH}$ (5) HBr/AcOH
 c) $\text{Ph}_3\text{P}/\text{PySSPy} / \text{CH}_3\text{CN}$

Esquema 6

Bloch e colaboradores⁹ investigaram a reatividade na hidrólise dos *meso*-diésteres **20-24** utilizando catálise de PLE (Figura 1). Os compostos **20-22** mostraram-se bons substratos para a PLE, formando os correspondentes monoésteres com excesso enantiomérico $\geq 98\%$ para os diésteres **20** e **21** e um e.e. de 97% para o diéster **22**, os quais posteriormente foram convertidos em lactonas tricíclicas que são importantes intermediários para a síntese de produtos naturais (Esquema 7). O diéster **23** formou o produto com um e.e. $< 10\%$, enquanto para o substrato **24** não foi observado a reação de hidrólise. Os autores sugeriram que a pureza óptica dos monoésteres decresceu com o acréscimo da mobilidade do sistema cíclico.

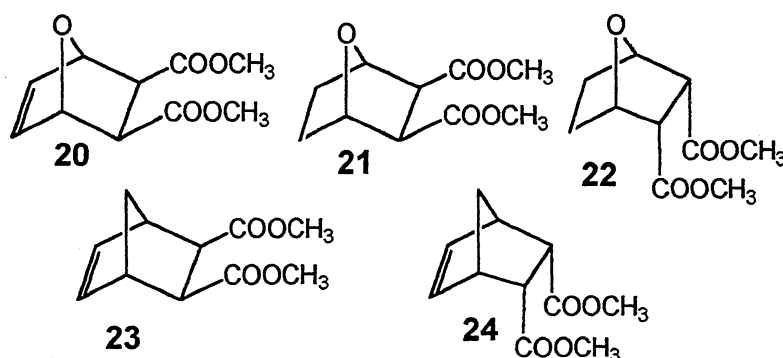
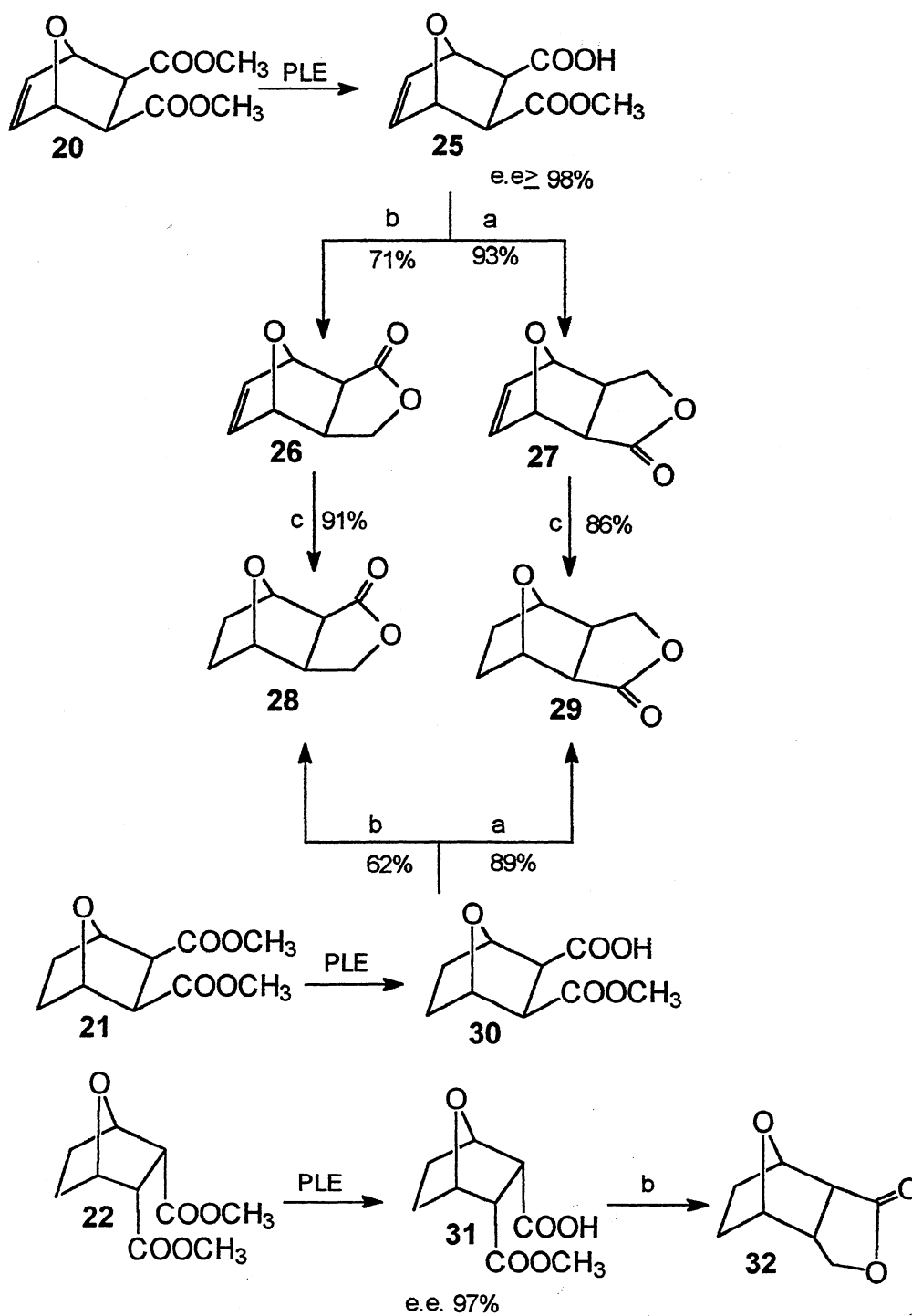


Figura 1- Grupo de *meso*-diésteres utilizados por Bloch na investigação da reatividade.



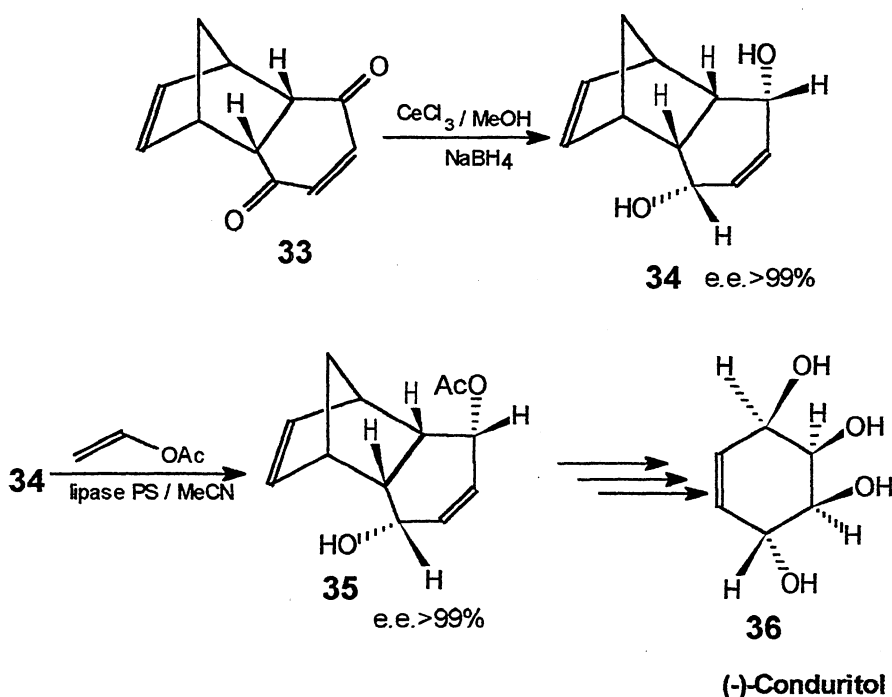
a) ClCO_2Et , NEt_3 , NaBH_4 , MeOH ; b) $n\text{BuLi}$, LiBH_4 , THF ;
 c) H_2 , Pd/C , CH_3COCH_3 .

Esquema 7

2.1.1.2. DESSIMETRIZAÇÃO ATRAVÉS DE LIPASES

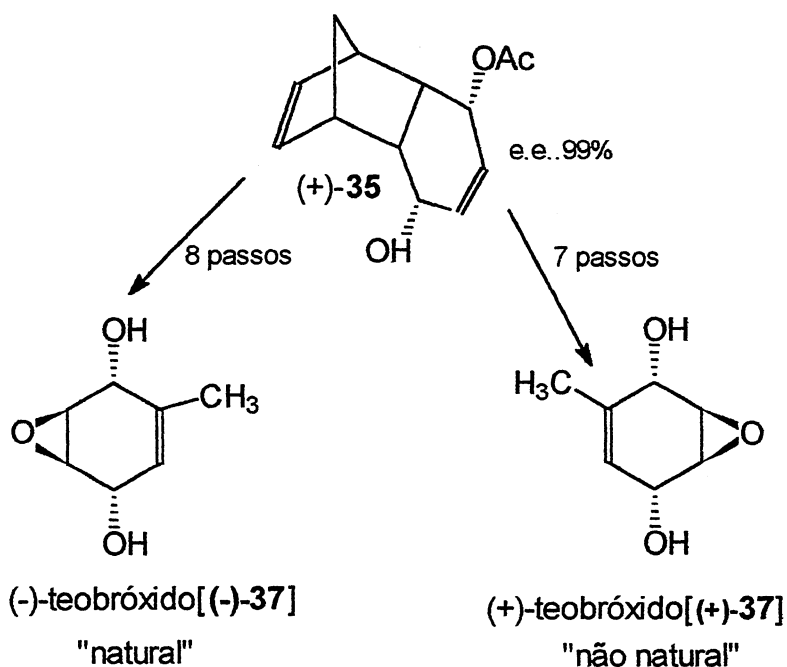
Lipases são uma classe de enzimas amplamente utilizadas para dessimetração de *meso*-compostos e preparação de intermediários opticamente puros. Estes intermediários podem ser úteis como materiais de partida na síntese de uma variedade de equivalentes sintéticos de produtos naturais, tais como a (-)-carvona¹⁰.

Uma série de trabalhos realizados por Ogasawara e colaboradores¹¹ relatam inúmeros estudos sobre a dessimetração de *meso*-dióis em sistemas rígidos policíclicos tratados com acetato de vinila na presença de lipases para a preparação de intermediários (monoacetatos) ópticamente puros, para serem utilizados como materiais de partida na síntese de vários produtos naturais. No trabalho divulgado em 1993, os autores^{11a} utilizaram o *meso*-diol **34** na preparação do monoacetato quiral **35**, através de uma reação de transesterificação catalisada pela lipase PS (*Pseudomonas sp. Amano*) e, a partir deste sintetizaram o (-)-Conduritol (**36**) (Esquema 8).



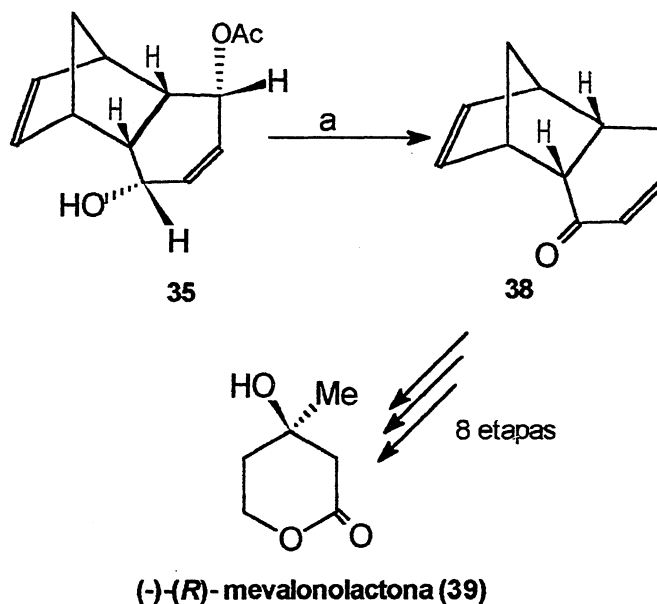
Esquema 8

Em 1995 em outro trabalho deste grupo^{11b} foi divulgada a síntese enantiodivergente dos enantiômeros naturais e sintéticos do Teobróxido (**Esquema 9**).



Esquema 9

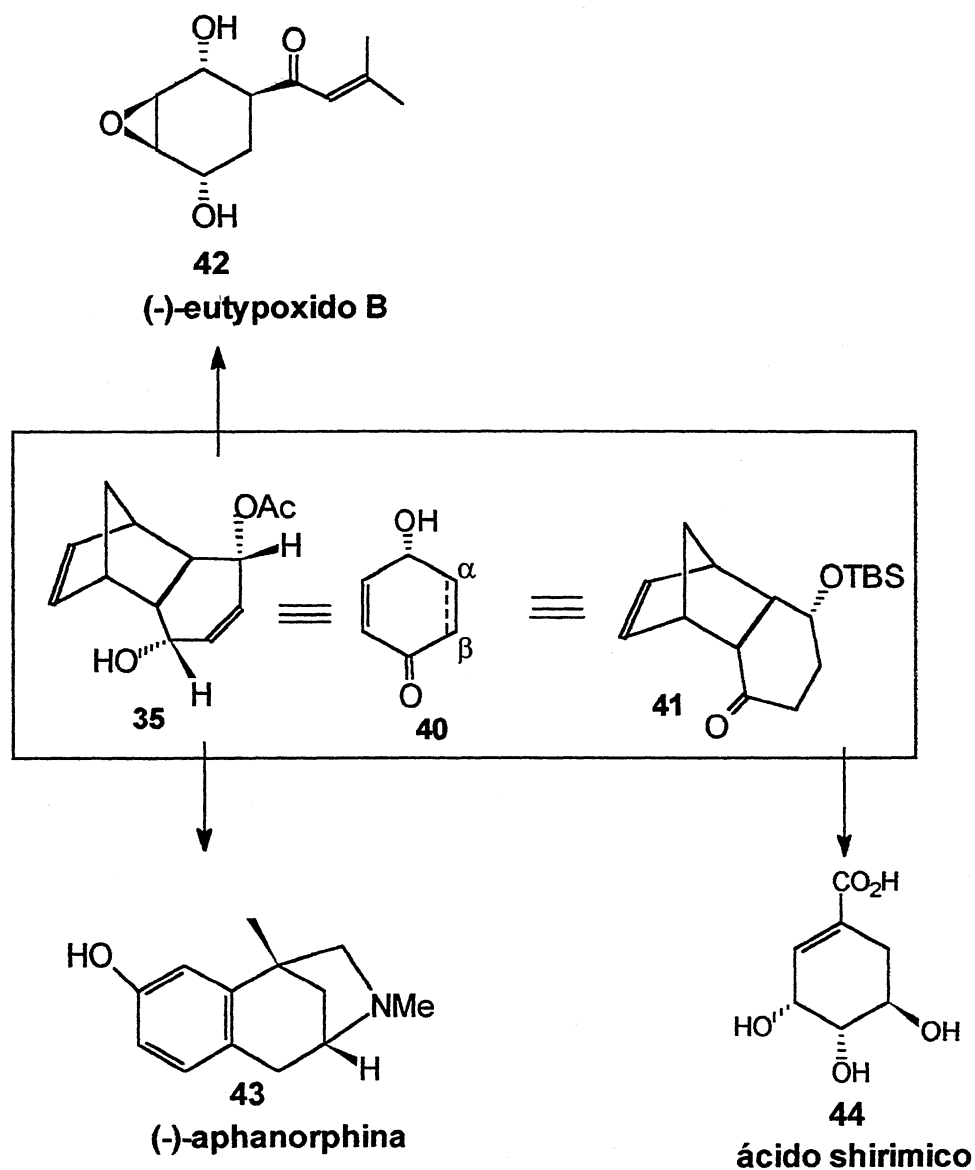
Empregando a mesma metodologia de dessimetração do *meso* diol **34** para a obtenção de **35**, os autores^{11c} divulgaram em 1997 a síntese enantiocontrolada da (-)-(*R*)-mevalonolactona (**39**) (**Esquema 10**).



a) HCO_2NH_4 , $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)$ (cat), MeCN, refluxo 20 min, 80%: >99 ee

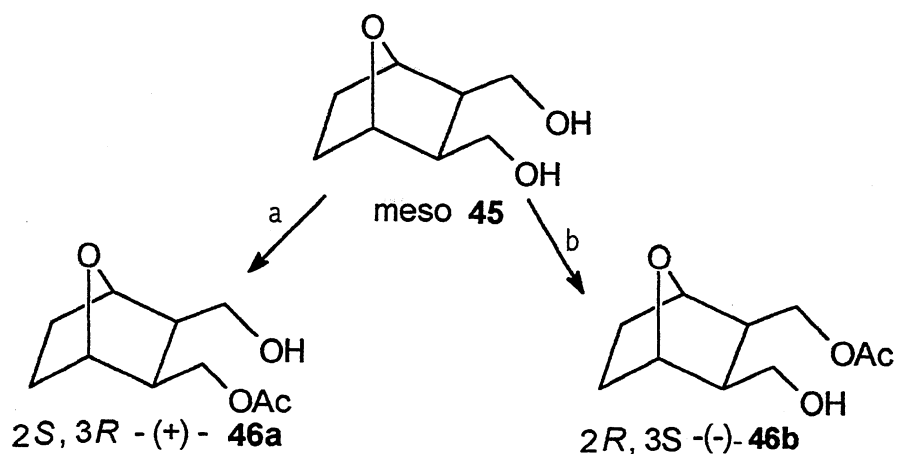
Esquema 10

Dando prosseguimento aos estudos de preparação de compostos quirais para serem utilizados como intermediários na construção de uma série de substâncias naturais e sintéticas, Ogasawara e colaboradores^{11d} em 1999, relataram a síntese de triciclos quirais derivados de ciclohexanóis na presença da lipase LIP (*Pseudomonas sp.* Toyobo) (Esquema 11).



Esquema 11

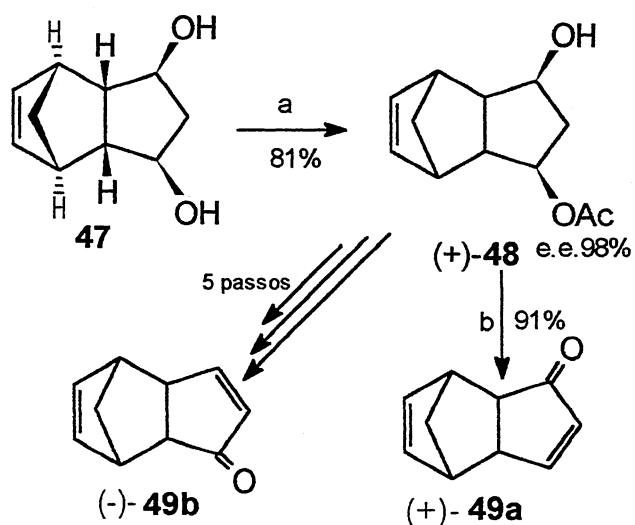
A utilização da lipase do pâncreas de porco (PPL) e de *Candida cylindracea* (CrL) foram eficientes na enantiosseletividade do *exo*-aduto **45**, resultando em diferentes enantiômeros,¹² com rendimento químico de 92% e excesso enantiomérico >99% para o enantiômero **46a** e rendimento químico de 70% e excesso enantiomérico de 76% para o enantiômero **46b** (Esquema 12).



- a) PPL, acetato de vinila, 92% de rendimento, e.e.>99%
- b) CcL, acetato de vinila, 70% de rendimento, e.e.76%

Esquema 12

Liu e colaboradores¹³ utilizaram a Lipase de *candida rugosa* (CrL) na dessimetização do *meso*-diol **47** para a preparação do monoacetato **48** com um excesso enantiomérico de 98% (Esquema 13). O composto **48** foi utilizado na obtenção dos produtos (+)-**49a** e (-)-**49b** que podem servir de intermediários na síntese de produtos naturais.



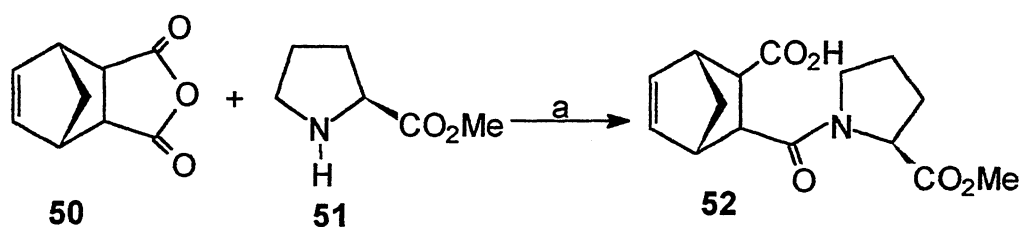
- a) acetato de vinila, CrL, 28°C, 21 dias
- b) PDC, CH₂Cl₂, t.a. 18 h

Esquema 13

2.1.2. UTILIZAÇÃO DE INDUTORES QUIRAIS

Uma série de trabalhos envolvendo dessimetração de anidridos em sistemas cíclicos rígidos usando aminoácidos como indutores de quiralidade já foram divulgados na literatura.¹⁴ Em 1995, North e colaboradores^{14a} divulgaram o resultado de um trabalho usando aminoácidos como indutores quirais e relataram que a dessimetração é altamente específica para derivados da prolina. No entanto, com outros aminoácidos com grupos amino primários a reação ocorreu com altos rendimentos, porém sem nenhuma indução de quiralidade.

No trabalho divulgado pelos autores em 1997,^{14b} o grupo relatou o resultado da dessimetração de *meso*-anidridos cíclicos rígidos utilizando éster de prolina como indutor de quiralidade para a síntese de aminoácidos enantiomericamente puros, que posteriormente foram convertidos em β -aminoácidos que podem ser utilizados como restritores conformacionais na síntese de análogos peptídicos (**Esquema 14**). O composto **52** foi obtido com um excesso diastereoisomérico de aproximadamente 50%. Os autores propuseram que a indução de quiralidade observada depende do impedimento estérico entre as duas faces do anidrido.

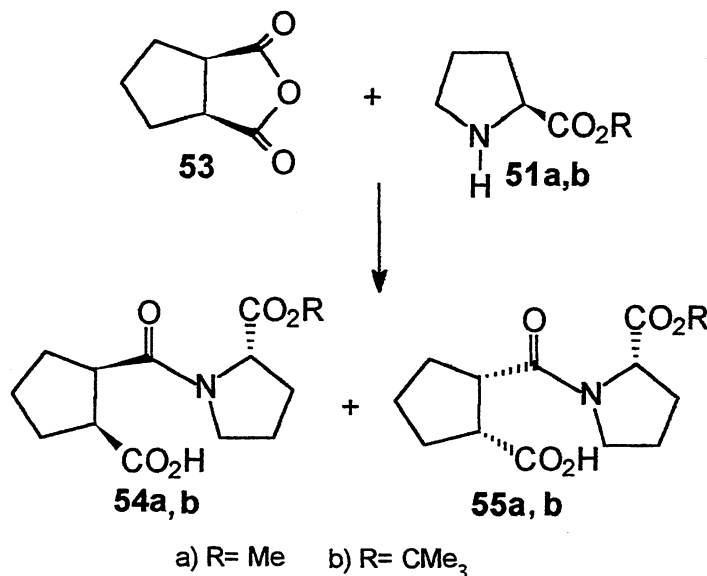


a) CH₂Cl₂/Et₃N

Esquema 14

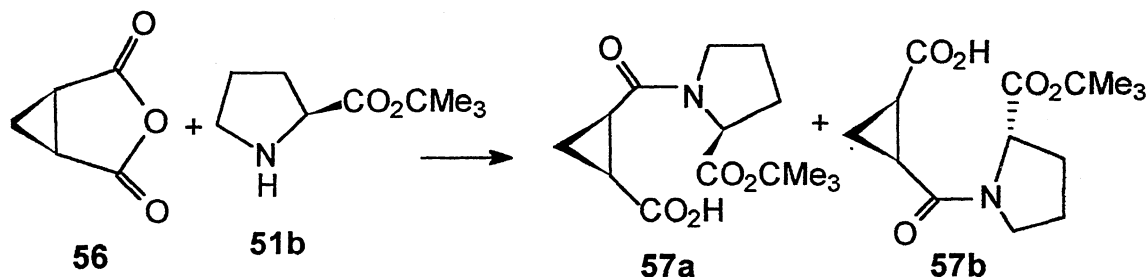
Em outro trabalho em 1997, North e colaboradores,^{14c} empregando a mesma estratégia, divulgaram a dessimetração de *meso* anidridos bicíclicos derivados de anéis ciclopropanicos e ciclopentânicos, também usando éster de prolina como

indutor de quiralidade. Na dessimetração do anidrido **53**, os autores investigaram o excesso diastereoisomérico para os compostos **54** e **55** (Esquema 15). O anidrido **54** fornece uma mistura de diastereoisômeros numa relação de 3:1, respectivamente, quando dessimetrizado usando (S)-prolinato de metila e uma relação de 4:1 quando tratado com (S)-prolinato de *tert*-butila.



Esquema 15

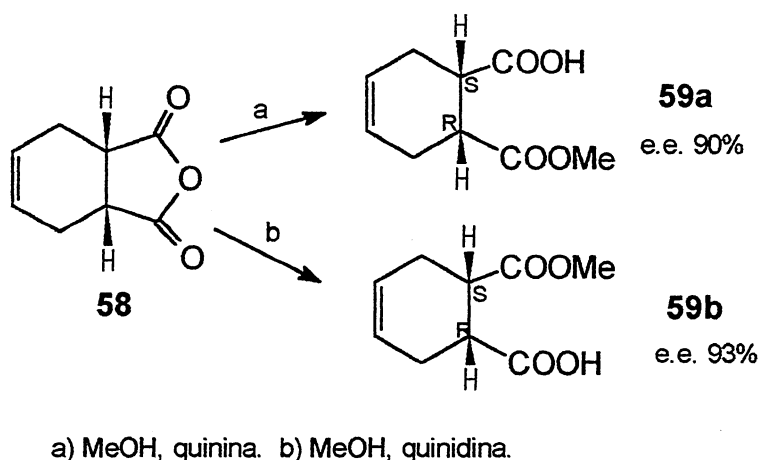
A dessimetração do anidrido **56** derivado ciclopropânico, empregando (S)-prolinato de *tert*-butila (**51b**) resulta predominantemente no diastereoisômero (2S-3R) **57a**, com excesso diastereoisomérico de 50% (Esquema 16).



Esquema 16

Bernardi A. e colaboradores¹⁵ divulgaram em 1999 a síntese de monoácidos com alto grau de pureza óptica utilizando indução quiral de quinina e quinidina na dessimetração do anidrido **58**. Os monoácidos **59a** (1S,2R) e **59b** (1R,2S) foram

obtidos com excessos enantioméricos de 90% e 93%, respectivamente (**Esquema 17**). Os compostos produzidos possuem numerosas aplicações na síntese de complexos moleculares, incluindo produtos naturais.

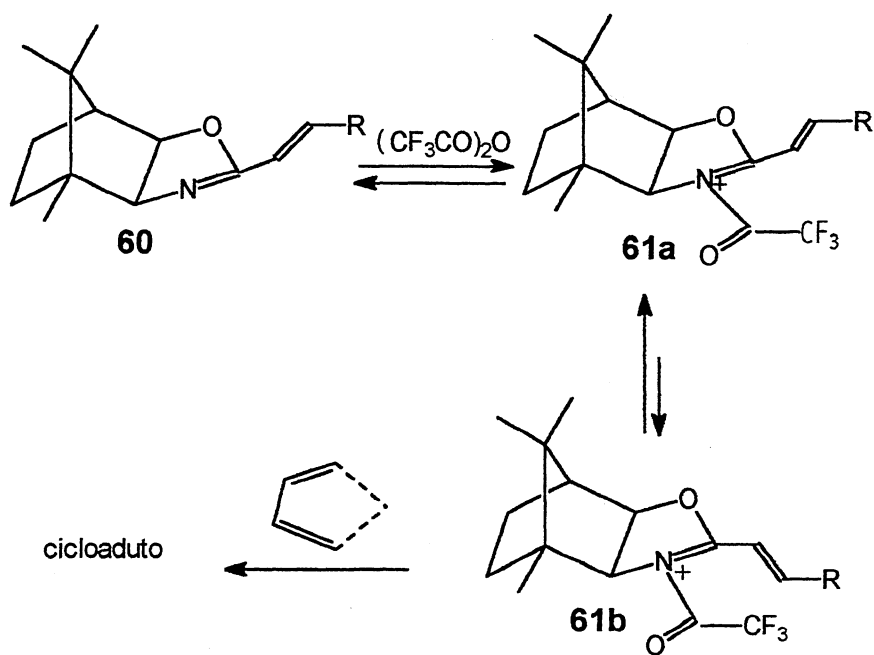


Esquema 17

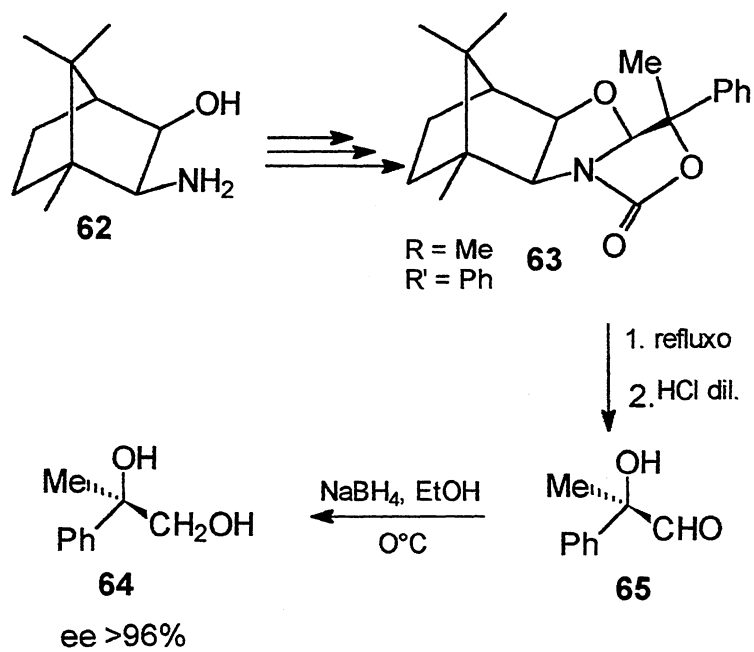
2.2. APLICAÇÕES DE AMINOÁLCOIS QUIRAIS

2.2.1. OXAZOLIDONAS E OXAZOLINAS COMO INDUTORES QUIRAIS

Os aminoácidos são de grande importância na preparação de oxazolidonas e oxazolininas α,β -insaturadas para serem utilizadas como indutores quirais em cicloadições de Diels-Alder¹⁶ (**Esquema 18**) e como ligantes quirais e intermediários sintéticos para a síntese assimétrica, como por exemplo, na obtenção de 1,2-dióis,¹⁵ com excesso enantiomérico >96% (**Esquema 19**). Estes compostos também são componentes importantes na química biológica e farmacêutica.¹⁸

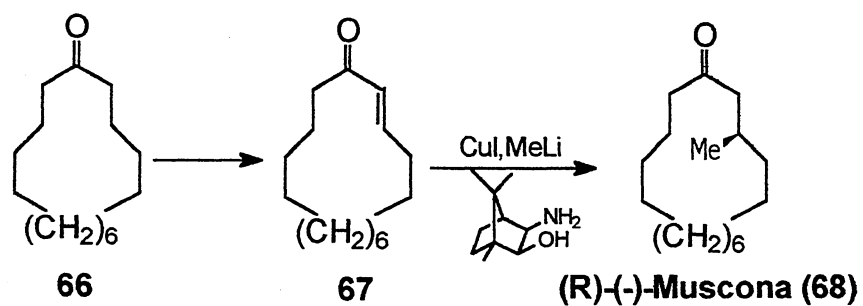


Esquema 18



Esquema 15

Tanaka e colaboradores,¹⁹ em 1991, divulgaram a síntese da *R*-(-)-Muscona (**68**), principal constituinte do perfume "Musk", utilizando um aminoálcool derivado da cânfora como indutor de quiralidade (**Esquema 20**).



Esquema 20

2.3. APLICAÇÕES DE DERIVADOS POLICÍCLICOS NA OBTENÇÃO DE ANÁLOGOS PEPTÍDICOS

Os peptídeos são poliamidas resultantes de reações entre grupos amina e carboxila de aminoácidos naturais (**Figura 2**).

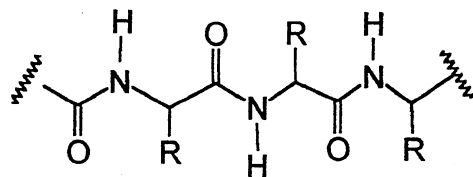


Figura 2 - Representação geral de peptídeos

As proteínas e os peptídeos são componentes essenciais nos organismos vivos. As proteínas possuem tanto as funções de constituintes dos tecidos, como de agentes biocatalíticos e hormonais. Os peptídeos se comportam como hormônios, neurotransmissores e neuromoduladores, apresentando uma grande diversidade de atividades biológicas e inúmeras propriedades terapêuticas. Entretanto, suas utilizações como agentes terapêuticos é limitada devido à sua baixa disponibilidade oral e/ou características farmacodinâmicas e ainda por sua sensibilidade às peptidases.²⁰

Os recentes progressos da síntese orgânica focalizou a atenção nas estruturas dos peptídeos que podem levar ao desenvolvimento de potentes agentes terapêuticos. Os peptídeos lineares são flexíveis e exibem numerosas conformações em solução e até mesmo no estado sólido. Porém, ao se restringir a liberdade conformacional destes peptídeos, introduzindo restritores na estrutura, poder-se-ia fazer um peptídeo biologicamente ativo mais potente, mais específico e oralmente mais ativo e isto poderia dar lugar a uma espécie com grande importância terapêutica.²¹

A introdução de restritores conformacionais pode apresentar numerosas vantagens como a potencialização da atividade farmacológica por estabilização de um confôrmero, a diminuição da degradação enzimática pela eliminação das formas metabolizáveis, o aumento da seletividade pela diminuição dos confôrmeros bioativos responsáveis por efeitos secundários e, enfim, fornecer inúmeras

informações sobre a conformação biologicamente ativa de um peptídeo em relação a um receptor específico.²²

As formas normalmente utilizadas para buscar uma menor flexibilidade de cadeias peptídicas são:

- metilação dos átomos de nitrogênio na cadeia;
- formação de pontes dissulfeto;
- incorporação de ligações duplas na sequência;
- utilização de um resíduo prolina ;
- substituição dos constituintes na cadeia por outros grupos; ou ainda
- ciclização entre os constituintes da sequência.

2.3.1. PSEUDOPEPTÍDEOS

Os pseudopeptídeos são os análogos que contêm um grupo metileno no lugar do NH ou da carbonila na cadeia principal (**Figura 3**).

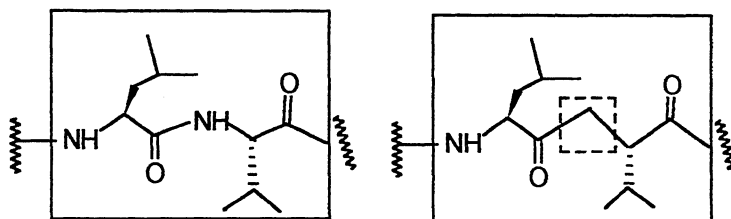


Figura 3 - Representação geral de pseudopeptídeos

Os compostos que contêm a incorporação de cadeias hidrocarbônicas também foram designados pseudopeptídeos, a exemplo dos análogos produzidos por Ranganathan e colaboradores²³ e por North e colaboradores²⁴ (**Figuras 4 e 5**).

Segundo Ranganathan,²³ a conformação rígida e arquitetura não linear no esqueleto do norborneno são dados adicionais importantes e atraentes para a preparação de análogos peptídicos que poderão servir de base para a síntese de fármacos (**Figura 4**).

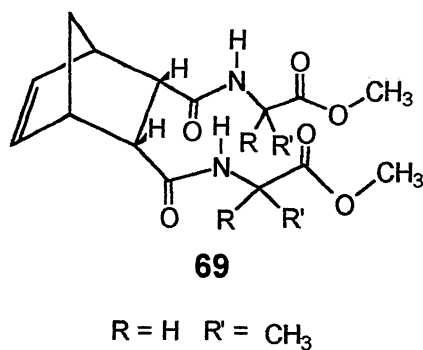


Figura 4 - Análogo peptídico derivado do norborneno sintetizado por Ranganathan e colaboradores²¹

North e colaboradores²⁴ relataram metodologias sintéticas para a síntese de peptídeos e pseudopeptídeos incorporando β-aminoácidos derivados do norborneno como restritores conformacionais (**Figura 5**).

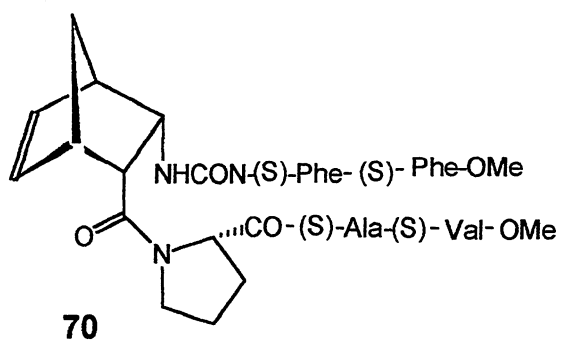


Figura 5 - Análogo peptídico derivado do norborneno sintetizado por North e Colaboradores²²

2.3.2. DEPSIPEPTÍDEOS

Os análogos em que ligações amida são substituídas por ligações éster são chamados de **depsipeptídeos** (Figura 6).

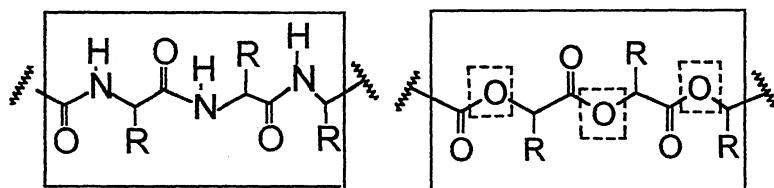
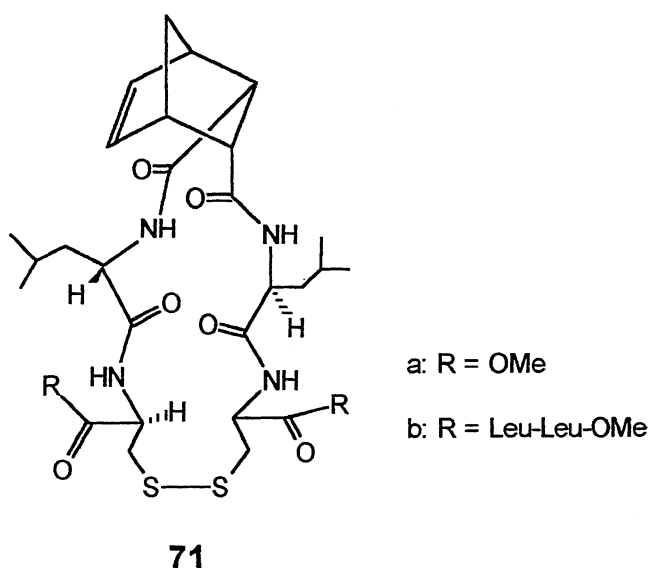


Figura 6 - Representação geral de depsipeptídeos

Outra divulgação recente de Ranganathan e colaboradores²⁵ com uma variedade de compostos de cadeias peptídicas cíclicas contendo uma unidade de norborneno, como por exemplo, o pseudopeptídeo **71a,b** ou os depsipeptídeos **72a,b** e **73a,b** com uma unidade de norborneno em conjunto com uma cadeia de adamantina ou duas unidades de norborneno. Estes análogos mostraram-se eficientes no transporte de íons através de membrana composta de bicamada fosfolipídica (Figura 7).



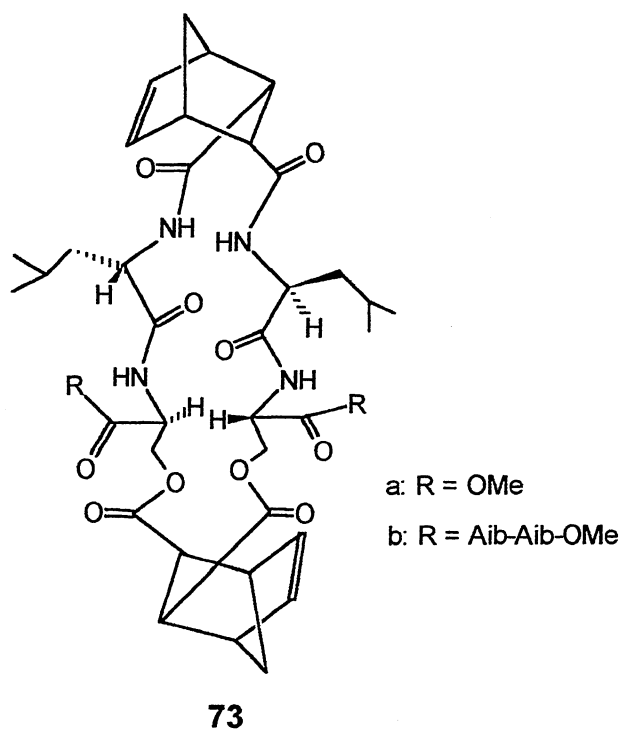
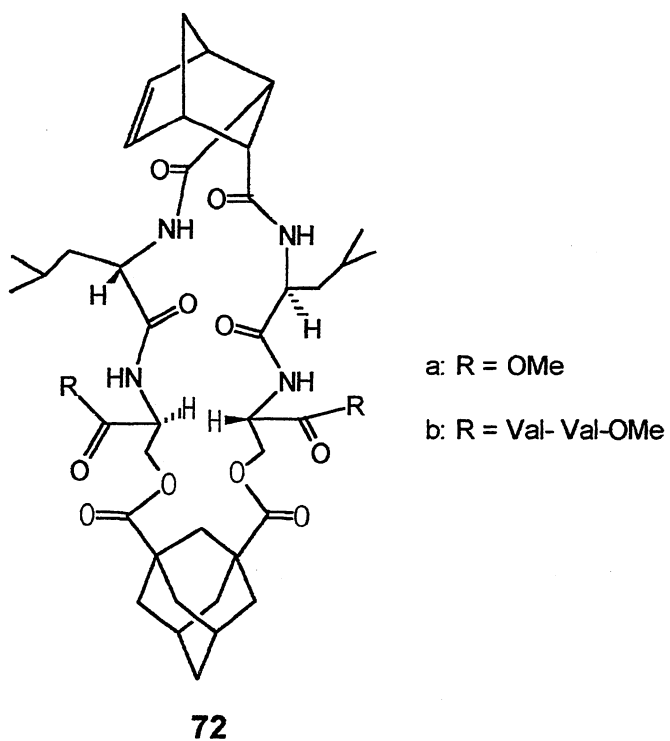


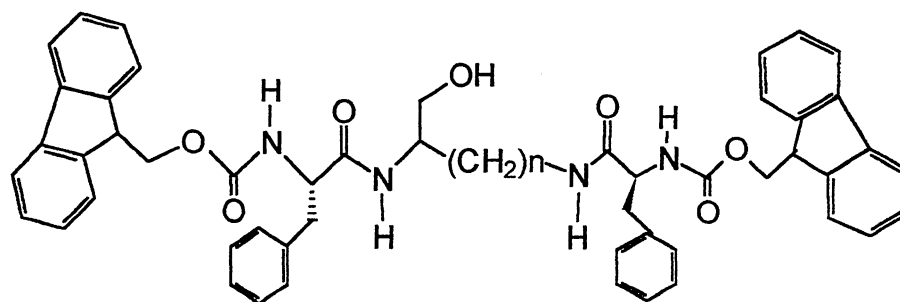
Figura 7 - Pseudopeptídeos e depsipeptídeos sintetizados por Ranganathan²⁵

2.3.2.1. ANÁLOGOS DE INIBIDORES DA PROTEASE HIV-1

Vários estudos sobre estrutura e atividade de análogos peptídicos estão sendo realizados por Marastoni e colaboradores.²⁶

Duas séries de pseudopeptídeos contendo um novo C₂ pseudosimétrico hidroxialquildiamino no centro da estrutura foram preparados a partir de aminoácidos como materiais de partida e testados para atividade inibidora da protease HIV-1. Os compostos **74a** e **74b** mostraram resultados satisfatórios como inibidores da protease HIV-1, os quais sugeriram boa penetração na membrana celular por esta classe de compostos.

Entre esses compostos, o **74b** apresenta uma atividade biológica inibidora maior que **74a**. Isto sugere que o grupo apolar menor permite interações menos efetivas entre o inibidor e a protease (**Figura 8**).

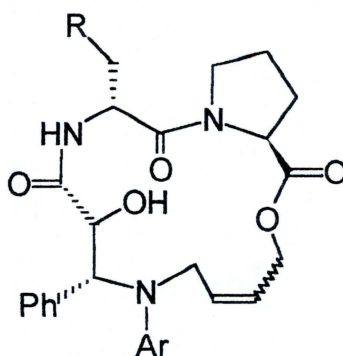


74a, $n=1$

74b, $n=2$

Figura 8 - Análogo do inibidor da protease HIV-1.

Prabhakaran e colaboradores²¹ divulgaram em 2001 um trabalho de ciclizações controladas de peptídeos para restringir a flexibilidade conformacional e obter análogos dos inibidores da protease HIV-1 (**Figura 9**).



75a; R= CH(CH₃)₂

75b; R= Ph

Figura 9 - Análogo do inibidor da protease HIV-1 derivado de ciclizações controladas de peptídeos.

2.3.2.2. OUTRAS APLICAÇÕES

Miller e colaboradores²⁷ em recente publicação, divulgaram a utilização de peptídeos simples como indutores de quiralidade na catálise assimétrica em reações de adição conjugadas de azida em compostos carbonílicos α,β -insaturados (**Figura 10, Esquema 21**). O substrato **77** na presença do peptídeo **76** como catalisador (2,5 mol%) forneceu o produto **78** com 79% de rendimento e 85% de excesso enantiomérico.

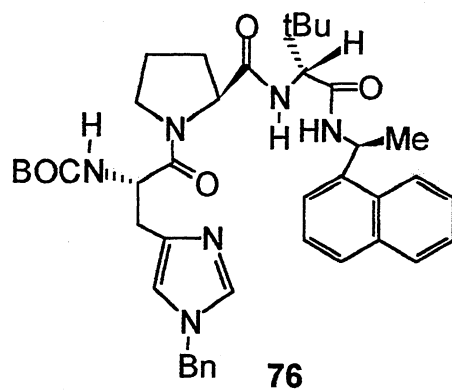
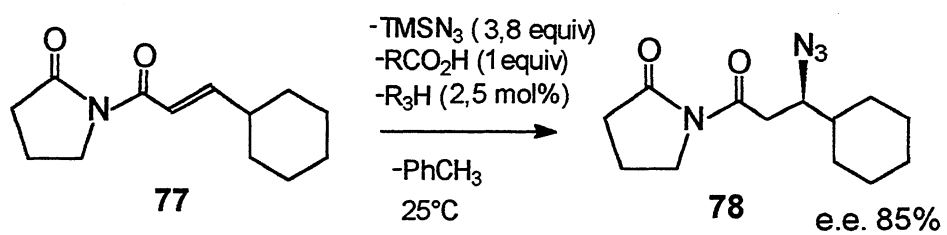


Figura 10 - Peptídeo utilizado como indutor de quiralidade.



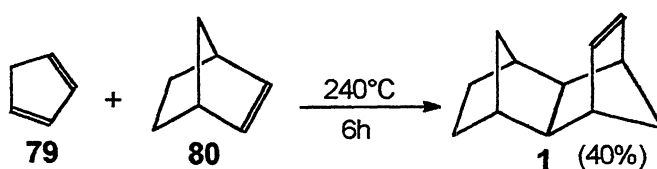
Esquema 21

3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

3.1. OBTENÇÃO DOS MATERIAIS DE PARTIDA

O material de partida utilizado foi a olefina *endo-exo* tetraciclo[6.2.1.1.1.^{3,6}0^{2,7}]dodec-4-eno (**1**), obtida através de uma reação de Diels-Alder, seguindo o procedimento de Alder²⁸ entre o norborneno e o ciclopentadieno (**Esquema 22**), com um rendimento de 40%. O rendimento nessa etapa é baixo devido a polimerização do ciclopentadieno que ocorre durante o processo reacional. . A caracterização da olefina **1** foi realizada através de análise de RMN¹H e APT, onde observa-se no espectro de RMN¹H o sinal dos hidrogênios da dupla ligação em 5,9 ppm (**Espectro 1**), enquanto no APT os carbonos olefínicos aparecem em 135 ppm (**Espectro 2**).

Esquema 18



Os assinalamentos dos sinais desta olefina foram efetuados pela interpertração do experimento de COSY-45, conforme **Figura 11**.

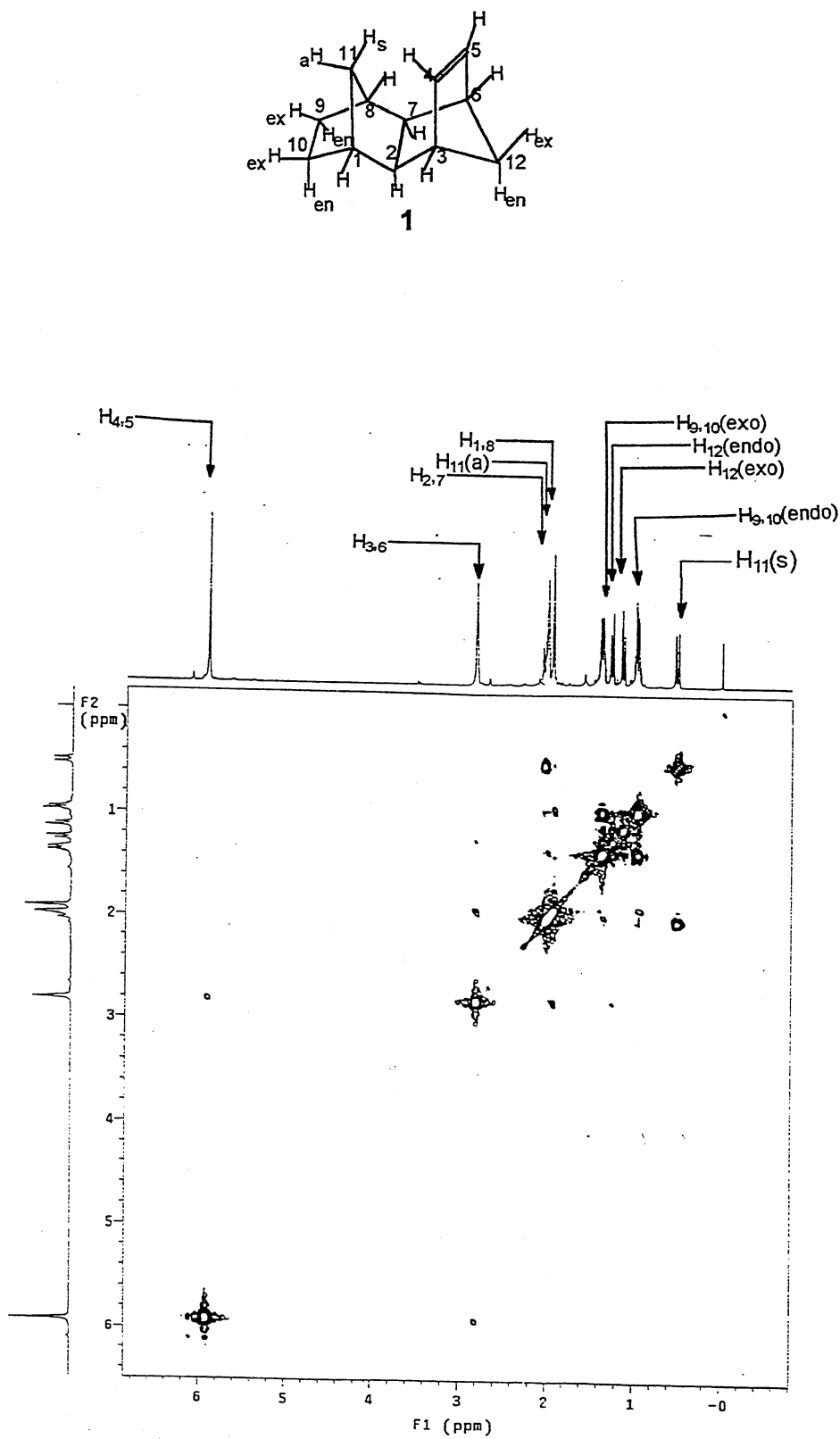


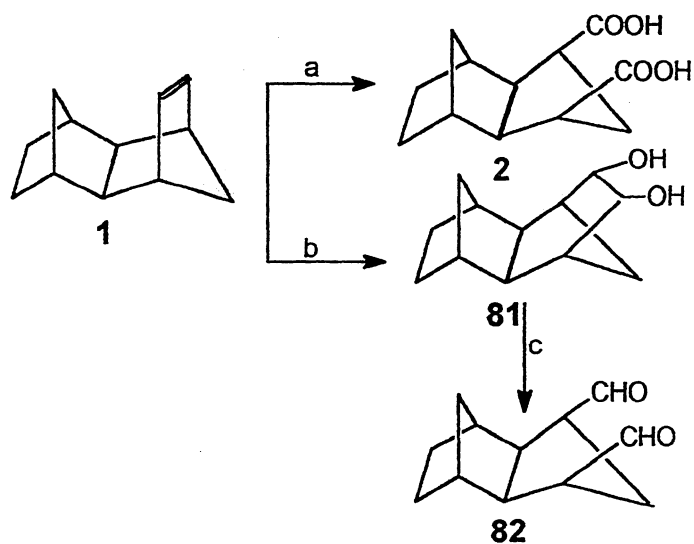
Figura 11 - Espectro de COSY-45 do composto 1

3.2. SÍNTESE DOS SUBSTRATOS PARA OS ENSAIOS COM LIPASES

3.2.1. OXIDAÇÃO DA OLEFINA 1

A estratégia escolhida para a síntese de derivados tricíclicos, adequadamente funcionalizados para posterior condensação com aminoácidos ou peptídeos, envolve inicialmente a oxidação da olefina **1** (**Esquema 23**). Adaptando-se o procedimento de Hayashi e colaboradores²⁹ a oxidação da olefina **1** levou a obtenção do diácido **2**, com 82% de rendimento, enquanto que a oxidação de **1** na presença de KMnO_4 e meio básico forneceu o diol **81** com 53% de rendimento. O processo para a obtenção do dialdeído **82** envolve a oxidação do composto **81** usando como reagente oxidante periodato de sódio, fornecendo o produto desejado com 95% de rendimento. Estas transformações foram acompanhadas por CG, onde se observou nos cromatogramas diferentes tempos de retenção dos produtos. Na análise de RMN do ^1H confirmou-se a formação dos produtos desejados pelo desaparecimento do sinal característico dos prótons da dupla ligação da olefina em 5,9 ppm (**Espectro 1**) e o aparecimento do sinal dos prótons ácidos em 9,9 ppm no diácido **2** (**Figura 12**), e no dialdeído **82** o sinal dos prótons α -carbonila em 4,4 ppm (**Espectro 3**), enquanto no diol **81** observa-se o sinal característico dos prótons da hidroxila em 3,3 ppm e os prótons α -hidroxila em 4,15 ppm (**Espectro 4**).

O diácido **2** e o dialdeído **82** foram sintetizados com o intuito de utilizá-los como substratos em reações de substituição e restritores em reações de adição, respectivamente, com aminoácidos, na síntese de análogos peptídicos. No entanto, quando se utilizou o dialdeído **82** na tentativa de obter a correspondente diamina para sua utilização em reações de adição com aminoácidos, não se obteve o resultado esperado. Então, utilizou-se o dialdeído **82** em reações de redução para a obtenção de correspondente *meso*-diol que vai servir como substrato nos ensaios de dessimetração com lipases e em reações de adição na síntese de análogos peptídicos.



- a) KMnO_4 , NaIO_4 , H_2O , $t\text{BuOH}$, t.a, 6h (82%).
 b) KMnO_4 , NaOH , H_2O , EtOH , t.a, 6h (53%).
 c) NaIO_4 , H_2O , Et_2O , t.a, 4h (95%)

Esquema 23

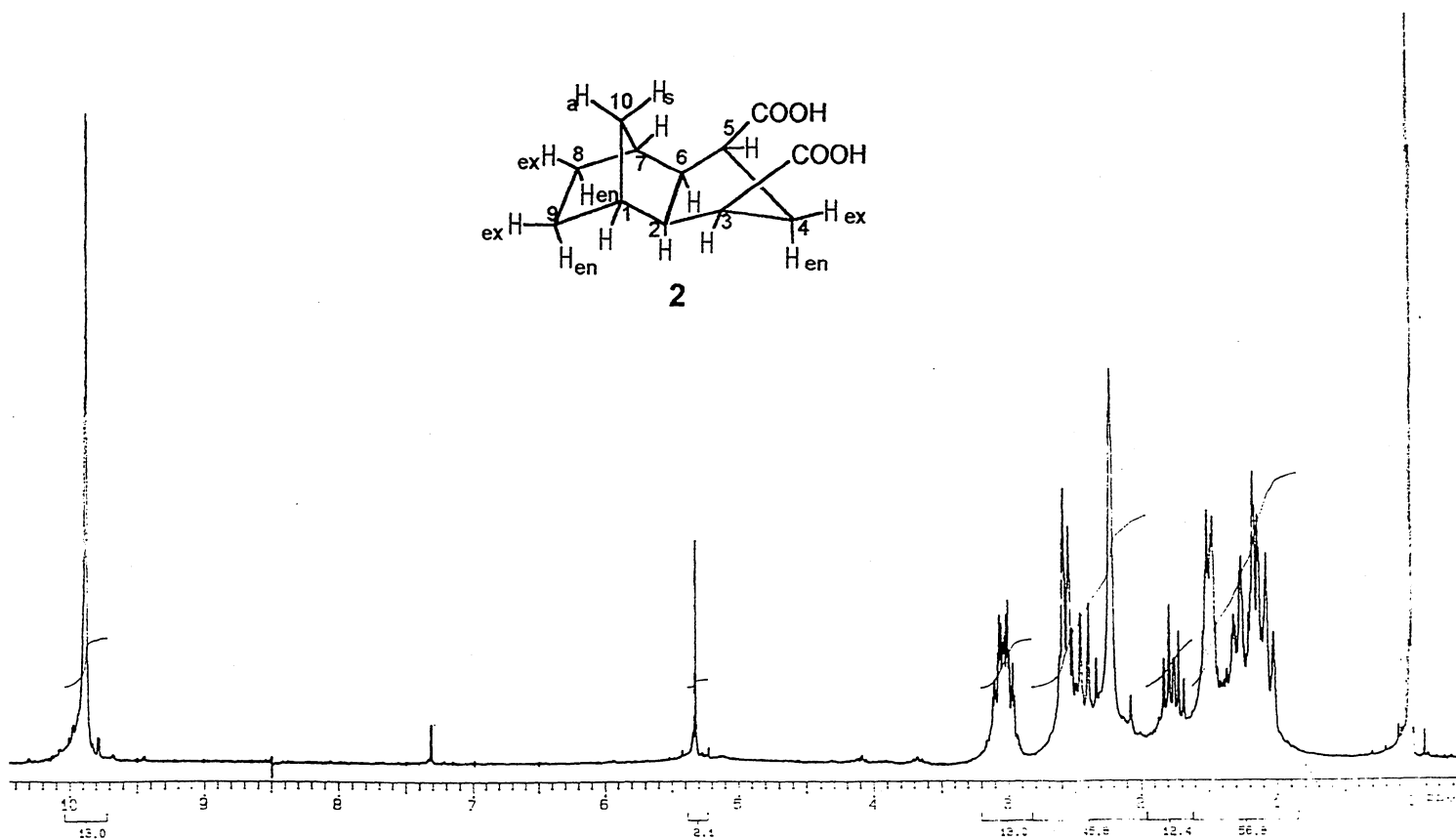
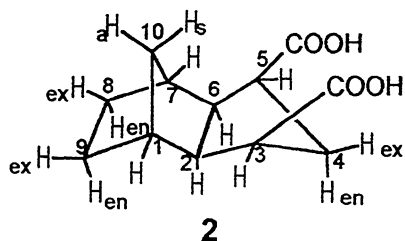


Figura 12 - Espectro de RMN^1H do diácido 2 (CDCl_3 , 200MHz)

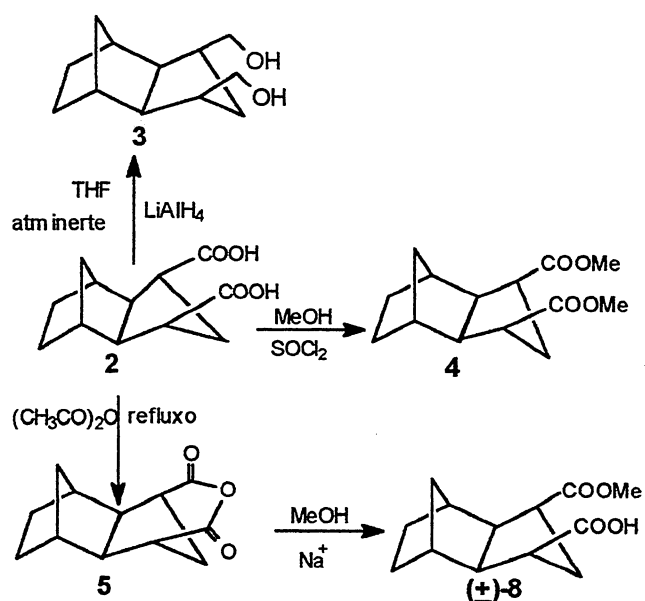
No espectro de RMN do ^1H do composto **2** observa-se um singlete em 9,9 ppm referente aos hidrogênios das carboxilas, na região entre 2,9 e 3,0 ppm aparece um multiplete que indica os hidrogênios H_3 e H_5 α -carboxila, os demais sinais na região de 1,0 ppm a 3,2 ppm são característicos deste tipo de estrutura policíclica.

Os compostos **81** e **82** também foram caracterizados por RMN ^1H e RMN ^{13}C -APT (Espectros 4 e 5).

3.2.2. PREPARAÇÃO DOS DERIVADOS DO DIÁCIDO 2

Com o propósito de sintetizar intermediários opticamente puros, utilizou-se o diácido **2** em reações de redução para a preparação de novos *meso* compostos que foram então utilizados nos ensaios de dessimetração através de catálise enzimática (Esquema 24).

O composto **2** foi tratado com cloreto de tionila (SOCl_2) e metanol, fornecendo o diéster **4** com rendimento de 95%. Por outro lado, o diácido **2**, quando tratado com anidrido acético sob aquecimento, forneceu o anidrido **5** com 98% de rendimento. Este, por sua vez, foi transformado no (\pm)-monoéster **8**, através de uma reação de adição nucleofílica, utilizando como reagentes sódio metálico (1 equivalente) e metanol. O composto (\pm)-**8** vai servir como padrão racêmico para as análises de cromatografia em coluna quiral.



Esquema 24

Na caracterização do composto 4 por RMN^1H pode-se observar o sinal dos seis hidrogênios das metilas em 3,7 ppm, em 3,0 ppm aparece um multiplete referente aos hidrogênios α -carbonila. Os demais sinais referem-se aos hidrogênios do triciclo (**Espectro 6**). O composto também foi caracterizado por RMN de ^{13}C - APT (**Figura 13**).

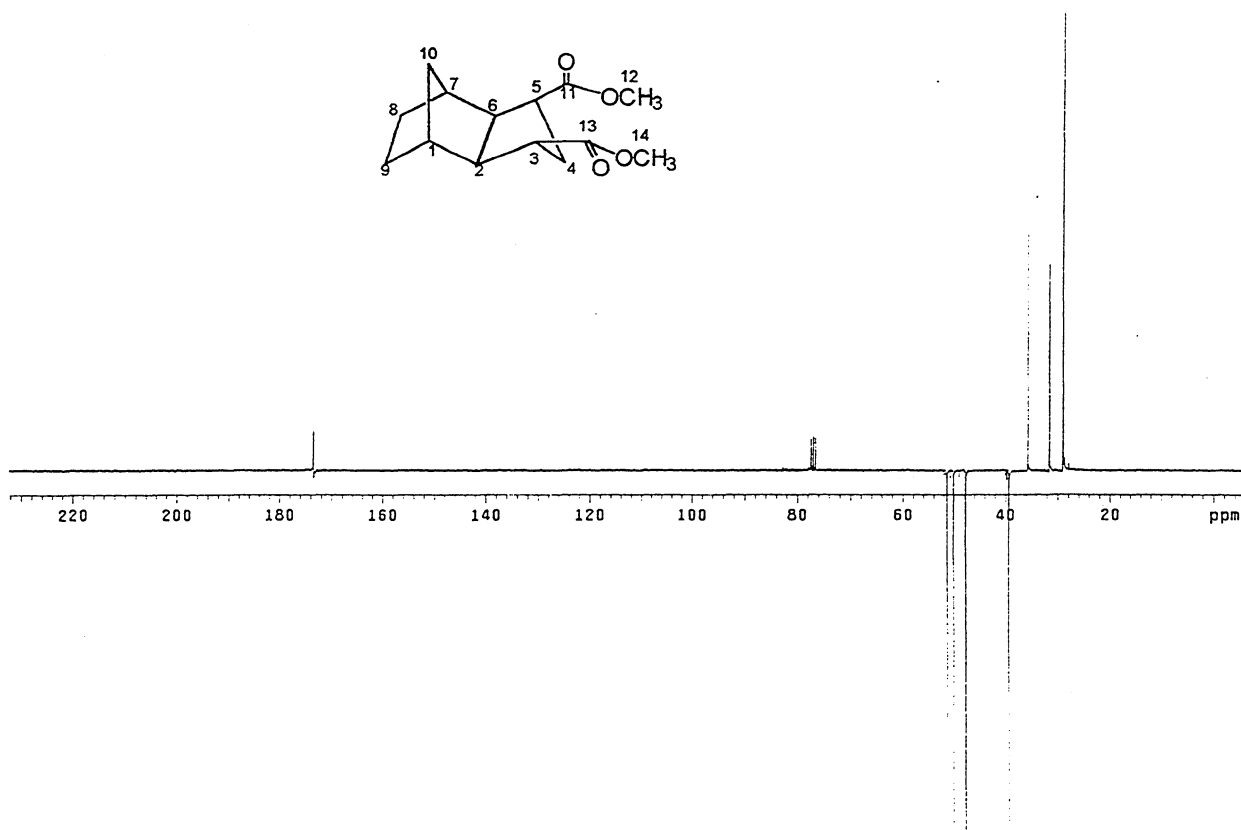


Figura 13 - Espectro de RMN¹³C (APT) do diéster **4** (CDCl₃, 75 MHz)

Pela análise do espectro de RMN¹³C (APT) do composto **4** observa-se um sinal em 173,6 ppm referente ao carbono quaternário das carbonilas C₁₁ e C₁₃, em 51,4 ppm o sinal dos carbonos primários das metoxilas C₁₂ e C₁₄, em 50,1 ppm um sinal que se refere aos carbonos terciários C₃ e C₅, em 47,8 ppm um sinal referente aos carbonos terciários C₂ e C₆, em 39,3 ppm o sinal dos carbonos terciários cabeça de ponte C₁ e C₇, em 35,6 ppm aparece o sinal do carbono de ponte C₄, em 31,5 ppm um sinal que representa outro carbono de ponte C₁₀ e em 29,1 ppm um sinal referente aos carbonos secundários C₈ e C₉.

A caracterização do anidrido **5** ocorreu através de RMN¹H (**Espectro 7**) e RMN¹³C-APT (**Figura 14**)

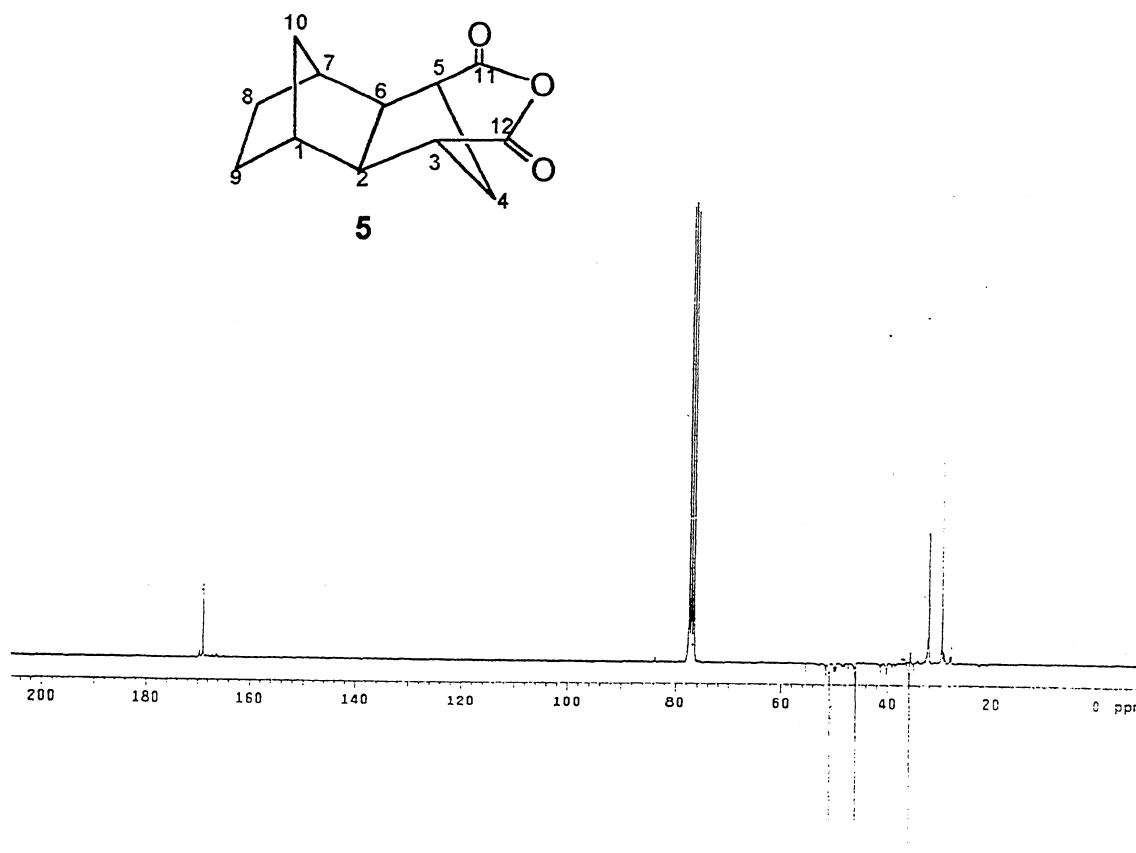


Figura 14 - Espectro de RMN¹³C (APT) do anidrido **5** (CDCl_3 , 75 MHz)

Pela análise do espectro de RMN¹³C (APT) do composto **8** podemos observar um sinal de carbono quaternário em 168,9 ppm que se refere aos carbonos das carbonilas C₁₁ e C₁₂, em 50,8 ppm aparece um sinal de carbono terciário que representa os carbonos α -carbonila C₃ e C₅, em 45,9 ppm outro sinal de carbono terciário que refere-se aos carbonos C₂ e C₆, o sinal em 35,9 ppm se refere aos carbonos terciários de ponte, C₁ e C₇, em 32,15 ppm e 32,12 ppm aparecem sobrepostos os carbonos de ponte C₁₀ e C₄, em 29,5 ppm o sinal dos carbonos secundários C₈ e C₉.

O monoéster **8** foi caracterizado por IV, onde observam-se as absorções em 3000 cm^{-1} , característica da função ácido, confirmada pela banda em 1700 cm^{-1} e

1736 cm^{-1} indicando a carbonila da função éster (**Espectro 8**). No espectro de RMN^1H pode-se observar na região de 9,6 ppm um sinal alargado característico de hidrogênio de carboxila, em 3,7 ppm um sinal que se refere aos hidrogênios da metoxila, na região entre 2,95 e 3,10 ppm aparece um sinal que representa os hidrogênios $\alpha\text{-COOH}$ e $\alpha\text{-COOMe}$. Os demais sinais correspondem aos hidrogênios do tríciclo (**Figura 15**).

O composto **8** também foi caracterizado por RMN de ^{13}C - APT (**Espectro 9**).

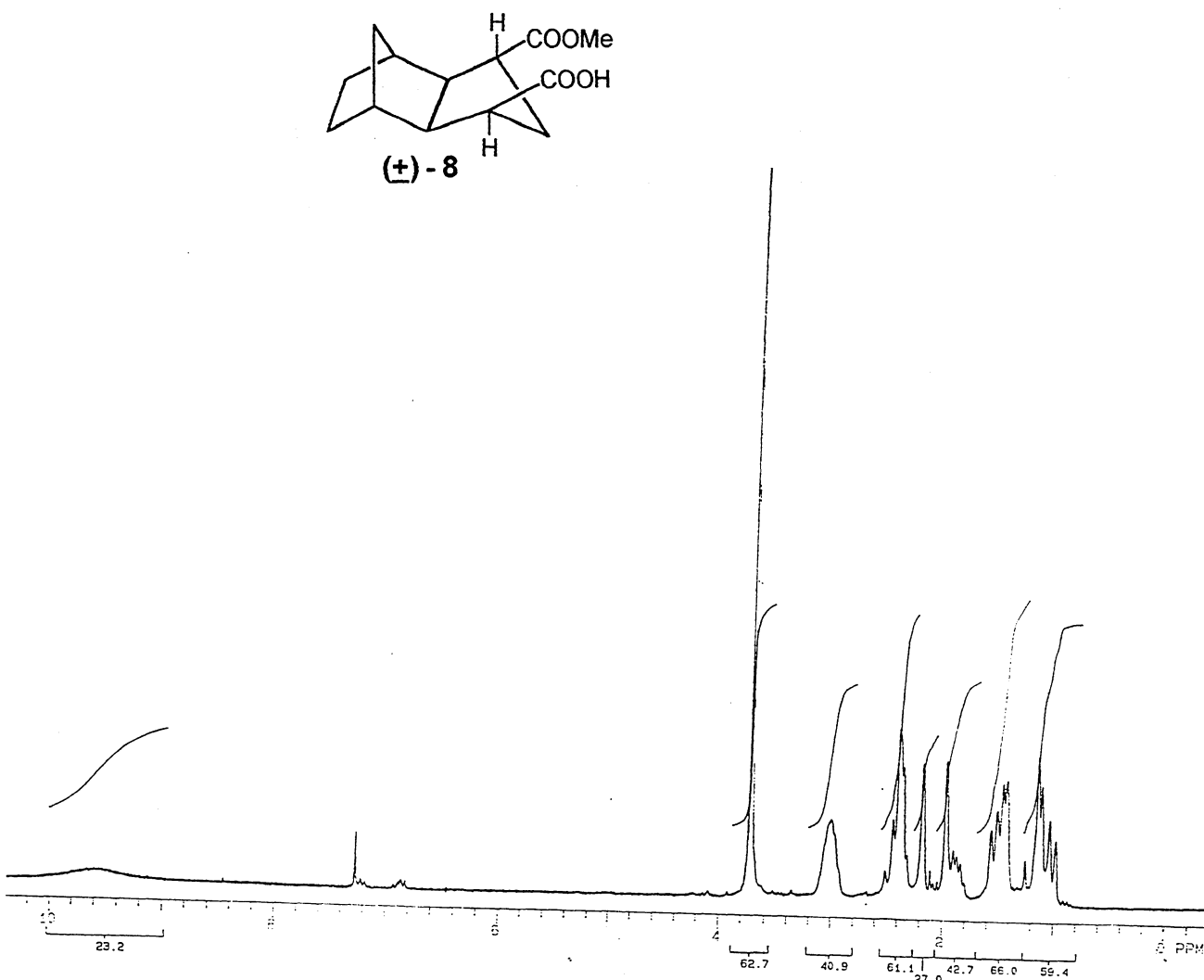


Figura 15 - Espectro de RMN^1H do monoéster **8** (CDCl_3 , 75 MHz)

O meso-diol **3** foi preparado para ser utilizado como substrato nos estudos de dessimetração através do uso de lipases para a obtenção de intermediários opticamente puros, que servirão de base para preparação de amino-álcoois quirais. A síntese do composto **3** foi realizada através da redução do diácido **2** com LiAlH_4 em THF, sob atmosfera inerte (**Esquema 24**), com rendimento de 80%. As transformações foram acompanhadas por CG, observando-se os tempos de retenção dos produtos de partida. Os compostos foram caracterizados por IV, RMN de hidrogênio e APT, onde pode-se observar no espectro de IV a banda alargada característica da função ácido na região de $3100\text{-}2500\text{ cm}^{-1}$, e a da carbonila em 1711 cm^{-1} (**Espectro 10**), enquanto no espectro do diol **3** observa-se o desaparecimento da banda da carbonila e a banda característica de hidroxila na região de 3200 cm^{-1} (**Espectro 11**). No RMN do ^1H do composto **3** observa-se um multiplete entre 3,6 e 3,9 ppm que se refere aos hidrogênios ligados ao carbono α -hidroxila (**Figura 17**). O dubleto de dubleto que se observa em maior proporção, provavelmente, se deve aos hidrogênios geminais e vicinais do carbono α -hidroxila do confôrmero mais estável com acoplamentos entre si ($\cong 7\text{Hz}$). Além disso, é possível a participação de outra forma de confôrmero, com formação de pontes de hidrogênio intramoleculares, porém com menor proporção, em função de sua estabilidade (**Figura 16**). O composto também foi caracterizado por RMN de ^{13}C - APT (**Figura 18**).

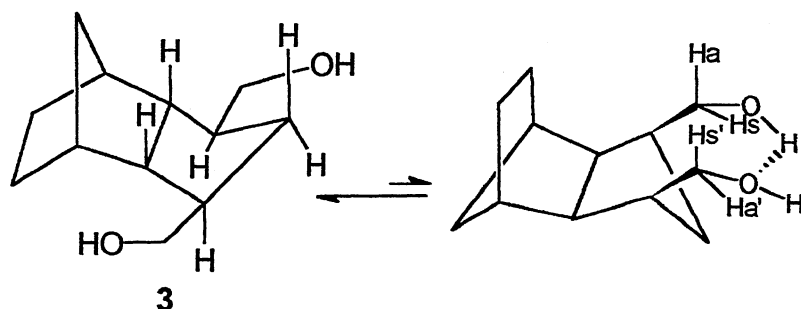


Figura 16 - Conformações do meso-diol **3**.

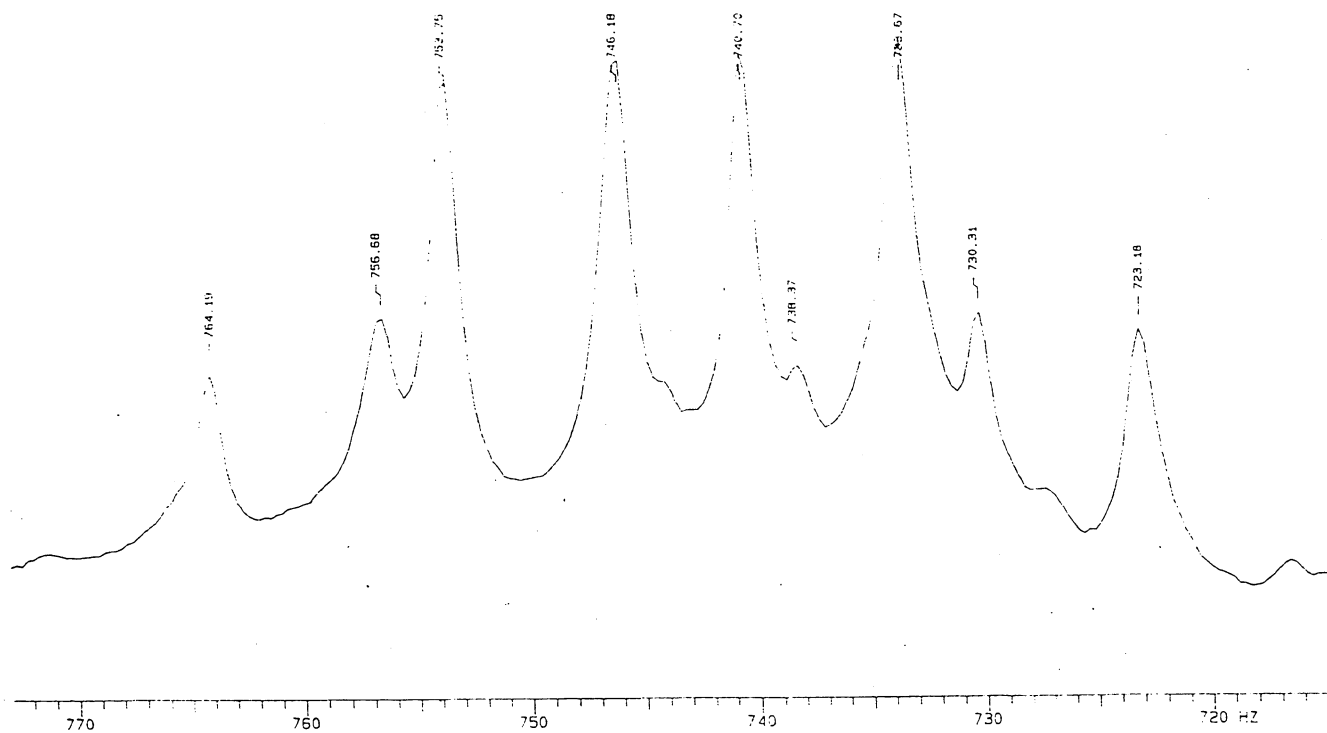
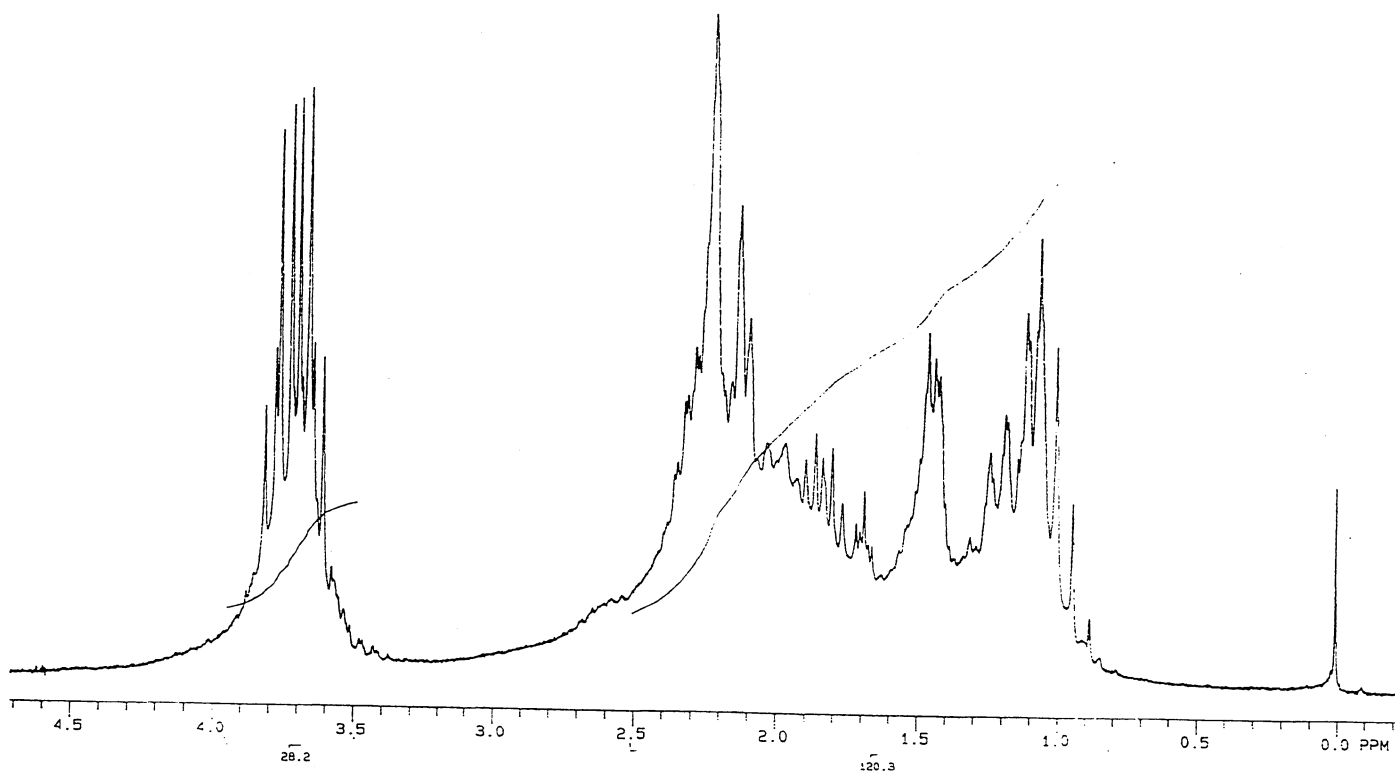


Figura 17 - Espectro de RMN¹H do *meso*-diol **3** (CDCl₃, 200 MHz)

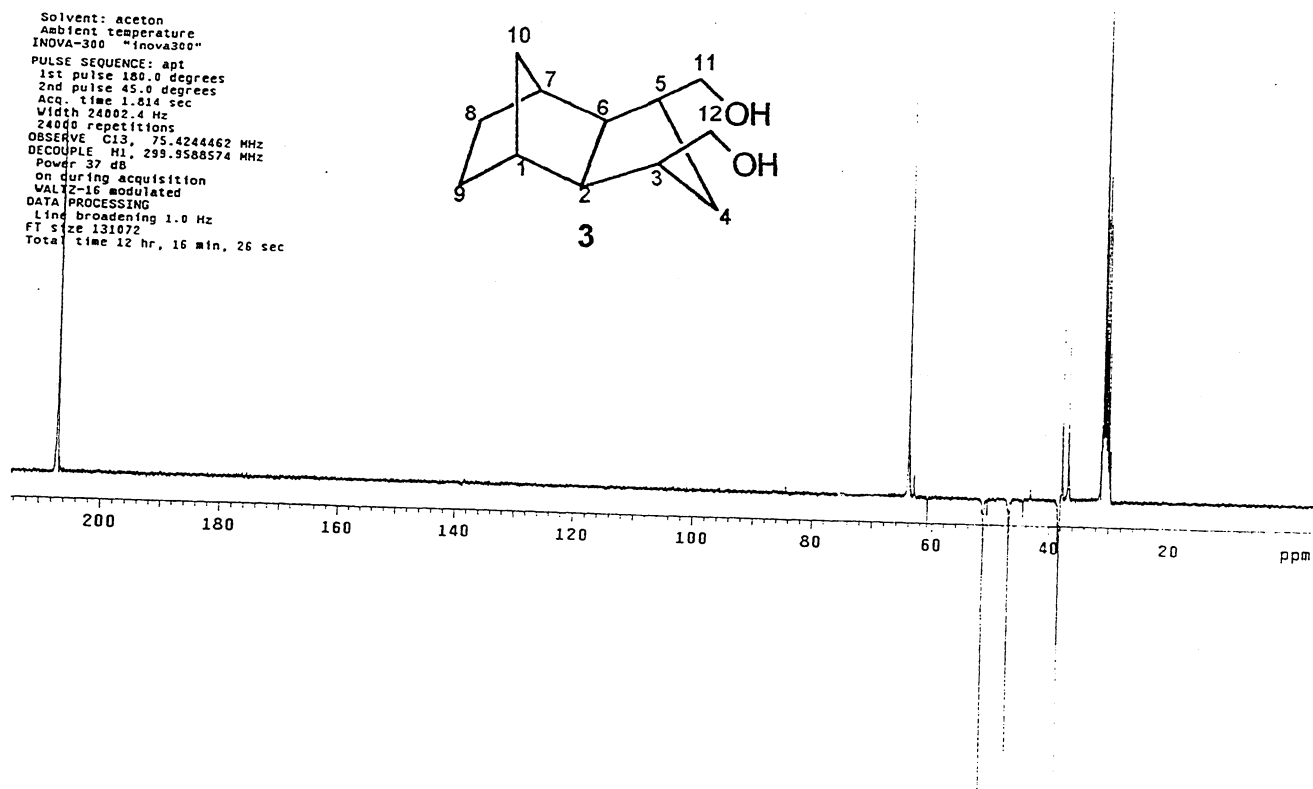
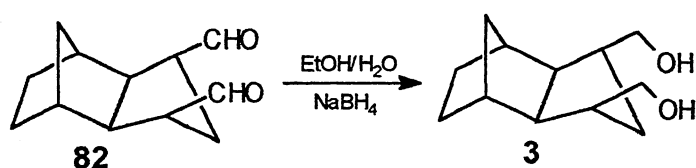


Figura 18 - Espectro de APT do *meso*-diol 3[(CD₃)₂CO, 75 MHz)

No espectro de RMN do ¹³C (APT) do composto 3 observa-se um sinal de carbono secundário em 64 ppm que representa os carbonos C α-OH C₁₁ e C₁₂, em 51,4 ppm o sinal se refere aos carbonos terciários C₃ e C₅, em 47,0 ppm o sinal indica os carbonos terciários C₂ e C₆, em 38,2 ppm o sinal refere-se aos carbonos terciários C₁ e C₇, em 37,8 ppm e 36,8 ppm os sinais indicam os carbonos secundários C₄ e C₁₀, respectivamente e em 30 ppm o sinal que se refere aos carbonos secundários C₈ e C₉.

O *meso*-diol **3** também foi obtido através da reação de redução do dialdeído **82** com NaBH₄ em EtOH/H₂O, conforme **Esquema 25**.

As duas rotas sintéticas fornecem o produto desejado, porém, os rendimentos globais foram de 65% e 48%, respectivamente, quando utilizou-se o diácido **2** ou o dialdeído **82**. Deste modo optou-se por sintetizar o diol **3** a partir do diácido **2**.



Esquema 25

O hidróxi-acetato (\pm)-**9** foi preparado para ser utilizado como padrão racêmico nos estudos de dessimetriação do *meso* diol **3**. Para a obtenção do produto (\pm)-**9** utilizou-se o sistema sílica gel/anidrido acético³⁰ (**Esquema 26**). A reação foi acompanhada através de cromatografia gasosa, sendo que a alíquota retirada após 2 horas e 30 minutos apresentou o cromatograma mostrado na **Figura 19**, o qual apresenta o desempenho da reação neste tempo. No cromatograma podem ser vistos três produtos **A**, **B** e **C**, respectivamente, o produto **A** corresponde ao *meso*-diol **3**, produto de partida que não foi consumido (tempo de retenção 14,22 minutos, na proporção de 27%), produto **B** (tempo de retenção 15,13 minutos, na proporção de 56%), e o produto **C** (tempo de retenção 15,88 minutos, na proporção de 17%), conforme **Figura 19**. Após tratamento do meio reacional, o produto **B** foi isolado por cromatografia em coluna preparativa e caracterizado como sendo o aceto-álcool (\pm)-**9**, que foi caracterizado por IV, onde observou-se em 3448 cm⁻¹ banda característica de OH, em 1740 cm⁻¹ banda de carbonila (**Espectro 12**). Na caracterização do composto por RMN do ¹H, pode-se observar o sinal dos hidrogênios da metila em 2,3 ppm, enquanto o hidrogênio da hidroxila aparece em 3,3 ppm (**Espectro 13**). O composto também foi caracterizado por RMN de ¹³C (**Figura 20**).

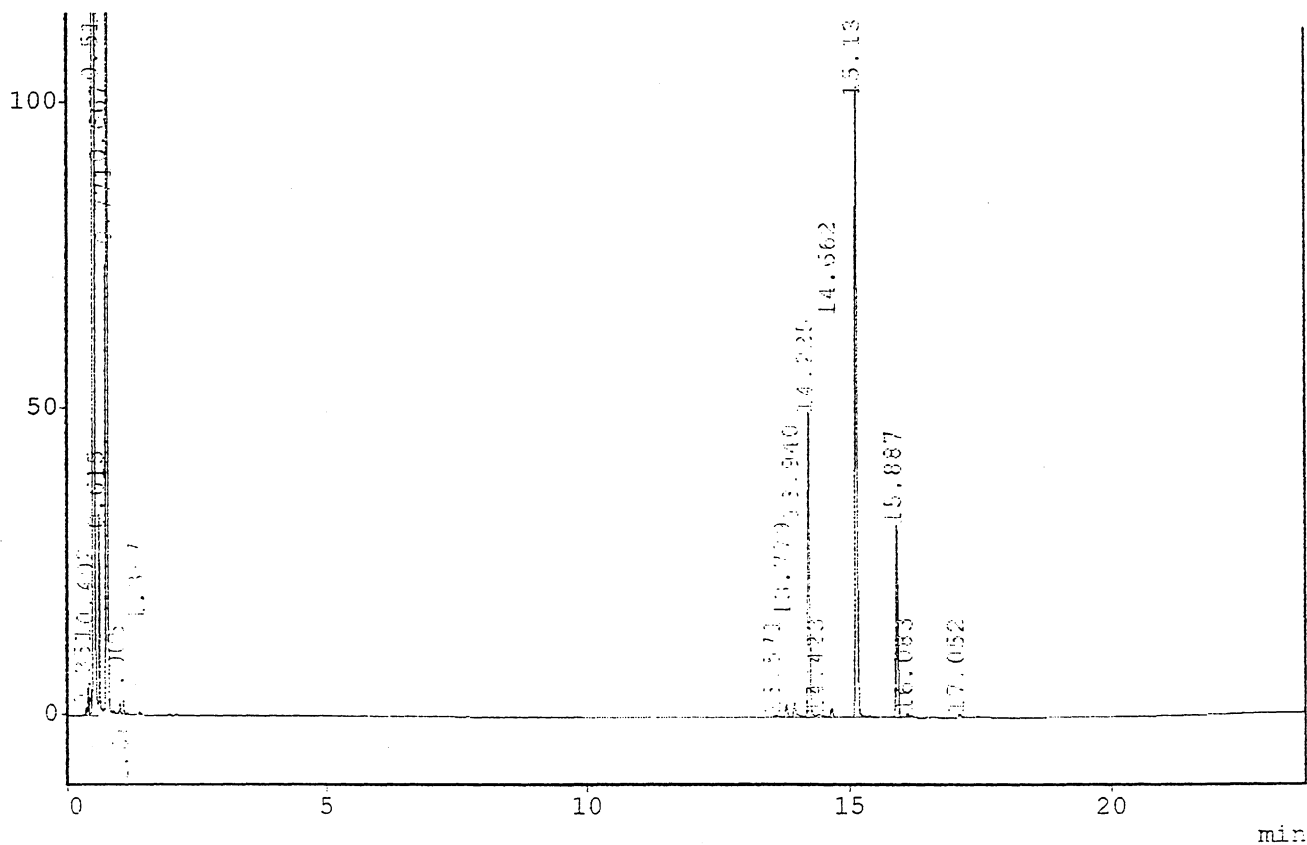
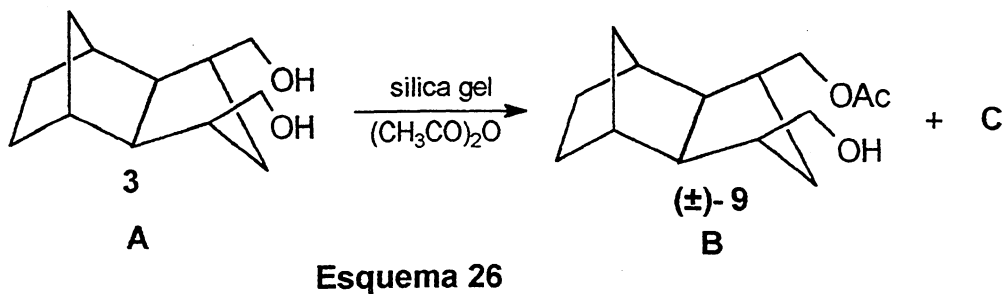


Figura 19 - Cromatograma da reação de acetilação do *meso*-diol 3

Condições experimentais:

Temperatura inicial da coluna (°C): 60

Temperatura máxima da coluna (°C): 300

Pressão da coluna (Kpa): 15

Fluxo da coluna (mL/min): 11,5

Velocidade linear (cm/s): 91,7

Total de fluxo (mL): 400

Razão de split (1:X): 30

Temperatura do detector (°C): 300

Temperatura do injetor (°C): 250

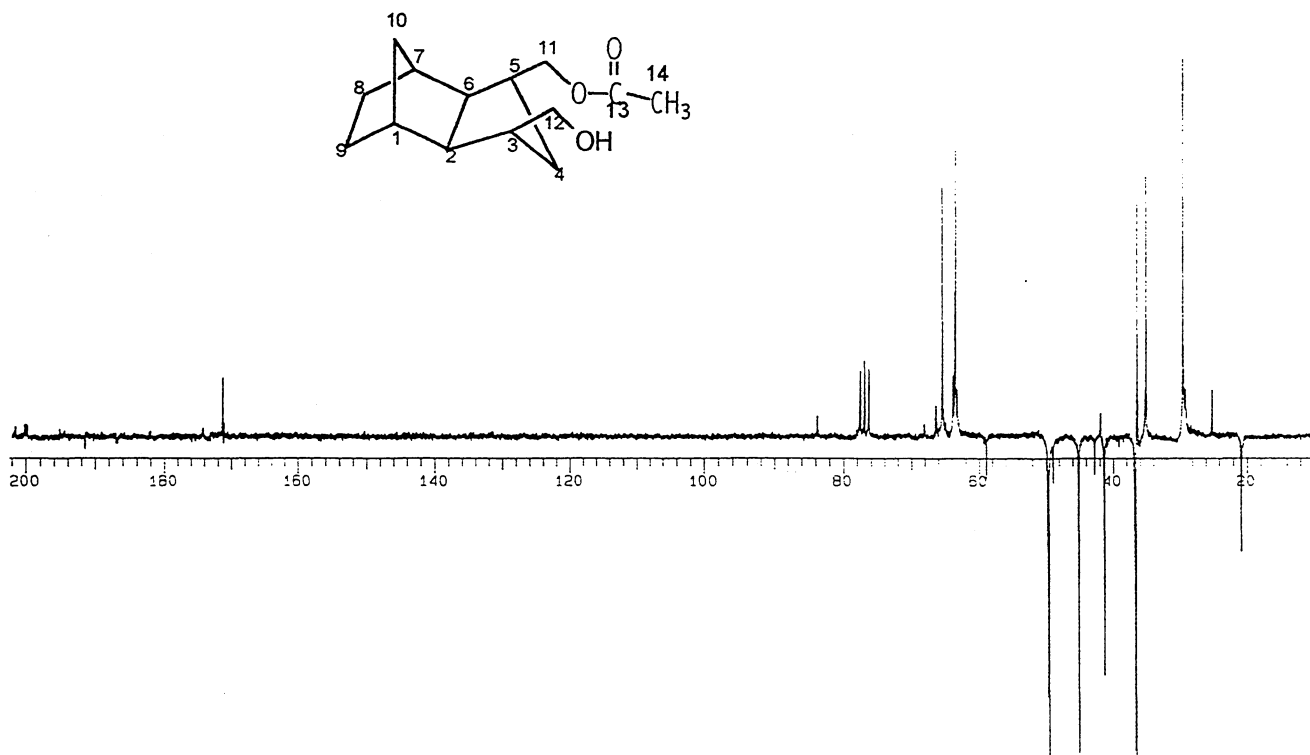


Figura 20 - Espectro de RMN ^{13}C (APT) do hidróxi-acetato (\pm)-9 (CDCl_3 , 200 MHz)

O espectro de RMN 1 de ^{13}C (APT) do composto (\pm)-9 apresenta um sinal de carbono quaternário em 171,3 ppm que se refere ao carbono da carbonila C_{13} , em 66,2 ppm e 65,2 ppm os sinais referem-se aos carbonos secundários C_{11} e C_{12} respectivamente, em 49,6 ppm o sinal indica o carbono terciário C_3 , em 45,2 ppm o sinal representa o carbono terciário C_5 , em 41,4 ppm observa-se os sinais dos carbonos terciários C_2 e C_6 , em 36,7 ppm e 36,8 ppm os sinais dos carbonos cabeça de ponte C_1 e C_7 , em 36,5 ppm o sinal do carbono secundário de ponte C_4 , em 35,2 ppm o sinal do outro carbono de ponte C_{10} , em 29,5 ppm o sinal dos carbonos secundários C_8 e C_9 e em 20,9 ppm um sinal que indica o carbono primário C_{14} .

3.3. ENSAIOS DE DESSIMETRIZAÇÃO DE MESO-COMPOSTOS

3.3.1 UTILIZAÇÃO DE INDUTORES QUIRAIS NA SÍNTESE DE RESTRITORES CONFORMACIONAIS DE CADEIAS PEPTÍDICAS

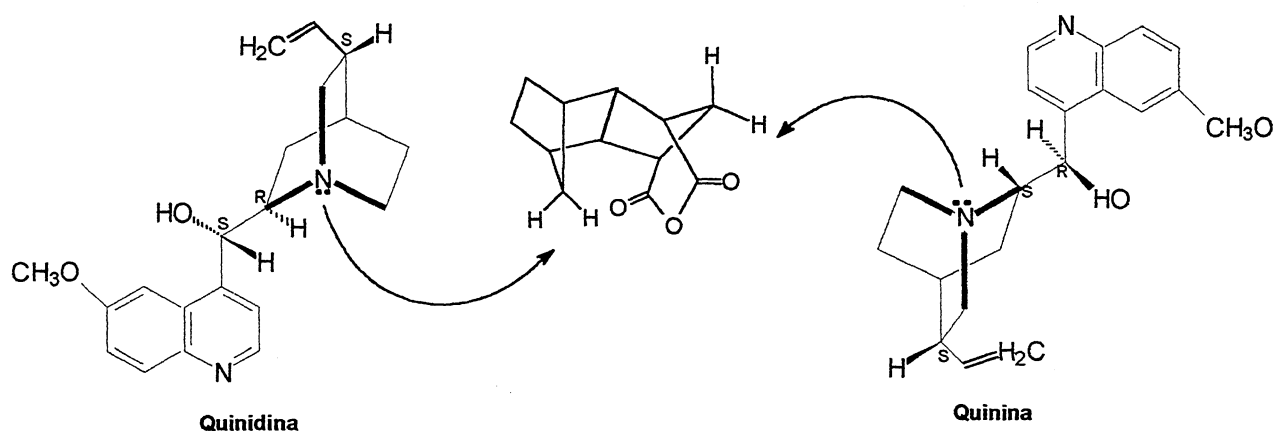
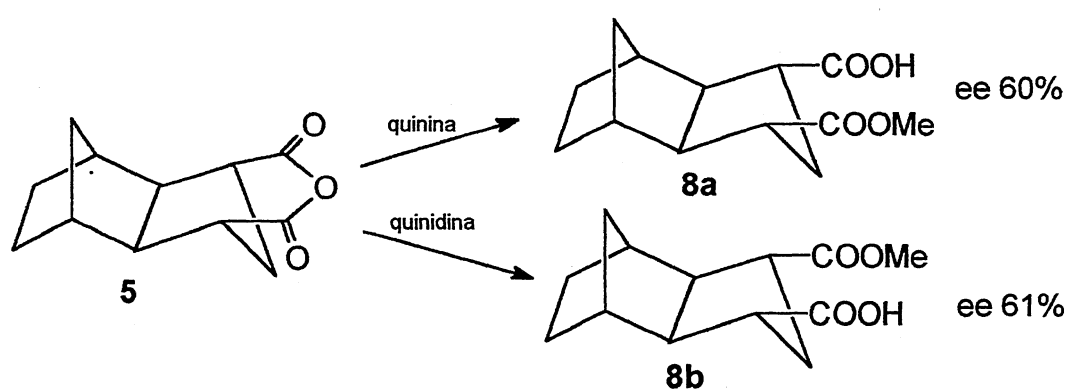
A obtenção de intermediários opticamente puros através da dessimetração de anidridos cíclicos utilizando indutores quirais vem sendo muito explorada nas últimas décadas na síntese assimétrica.^{14,15}

3.3.1.1. DESSIMETRIZAÇÃO DO ANDRIDO 5 UTILIZANDO CATÁLISE DE QUININA E QUINIDINA

Seguindo-se a estratégia proposta por Bernardi e colaboradores¹⁵ a dessimetração do anidrido **5** ocorreu usando indução de quinina ou quinidina em 1:1 de tolueno:CCl₄ e MeOH (3 equiv). O balão contendo a mistura reacional ficou imerso num banho de gelo seco/clorofórmio contido num dewar durante 48 h numa temperatura entre -50 a -65°C. A reação foi monitorada por cromatografia gasosa e para tal, foram retiradas alíquotas do meio reacional e neutralizadas com solução 1 normal de HCl antes da análise. Nessas condições não se observou a reação. É muito provável que nessa temperatura a reação não ocorra devido ao impedimento estéreo causado pelas pontes metilênicas do anidrido **5** (**Figura 21**), o que não ocorre no caso do anidrido **58** utilizado por Bernardi e col.¹⁵ Então, aumentou-se a temperatura gradativamente e a reação começou a ocorrer na temperatura de aproximadamente -20°C. O sistema foi mantido nestas condições durante 48 h, quando se observou que o produto de partida havia sido totalmente consumido. A reação foi encerrada e o meio reacional neutralizado. O produto foi extraído e analisado através de CG quiral. Obteve-se o monoéster **8a** com 74% de rendimento e 60% de e.e. e o monoéster **8b** com 76% de rendimento e 61% de e.e. (**Esquema 23**). Uma mistura reacional equivalente utilizando a catálise de quinina foi mantida à temperatura ambiente e após 12 horas extraiu-se o produto de reação que

apresentou um excesso enantiomérico de 41%. Quando a reação foi feita 0°C, esta ocorreu em 24 horas e o excesso enantiomérico foi de 48%. Portanto, comprovou-se que o aumento da temperatura diminui a seletividade da reação.

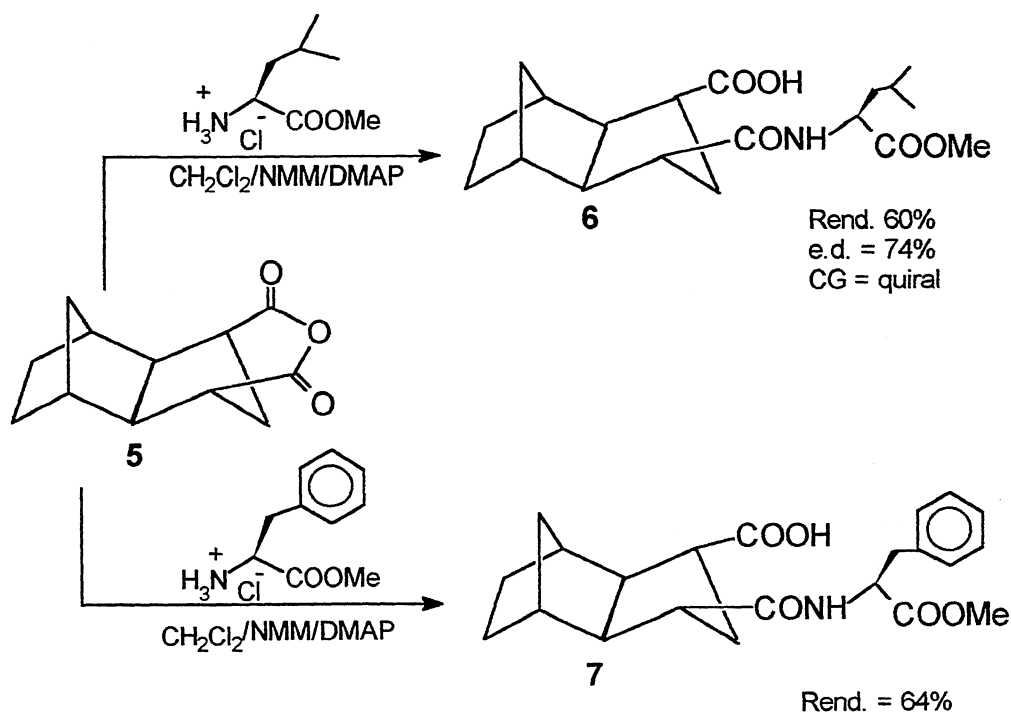
O mecanismo proposto na formação do monoéster **8** é o ataque do sítio básico da quinina ou quinidina ao carbono carbonílico do anidrido. Ocorre a preferência a uma das faces do anidrido devido a presença do centro quiral na estrutura da quinina ou quinidina (**Figura 21**)



3.3.1.2. DESSIMETRIZAÇÃO DO ANIDRIDO 5 UTILIZANDO AMINOÁCIDOS COMO INDUTORES QUIRAIS

Com a finalidade de preparar pseudopeptídeos o anidrido **5** foi tratado com os aminoácidos L-leucina e L-fenilalanina na forma de ésteres metílicos (**Esquema 28**).

Adaptando-se o procedimento de North e colaboradores³¹ o anidrido **5** foi tratado com L-Leucina metil éster obtendo-se o produto **6** com rendimento de 60% e excesso diastereoisomérico de 74%. O excesso diastereoisomérico foi determinado através de cromatografia gasosa quiral. Quando o anidrido **5** foi tratado com L-fenilalanina metil éster obteve-se o produto **7**, que após purificação em coluna de sílica gel apresentou um rendimento de 64%. Na caracterização por RMN do ¹H do composto **6** (**Figura 22**) e do composto **7** (**Figura 23**) observam-se os sinais característicos que confirmam a obtenção destes compostos. Através da análise de RMN de ¹³C da mistura diastereomérica do composto **6** (**Espectro 14**) pode-se observar os sinais dos carbonos que confirmam a estrutura proposta.



Esquema 28

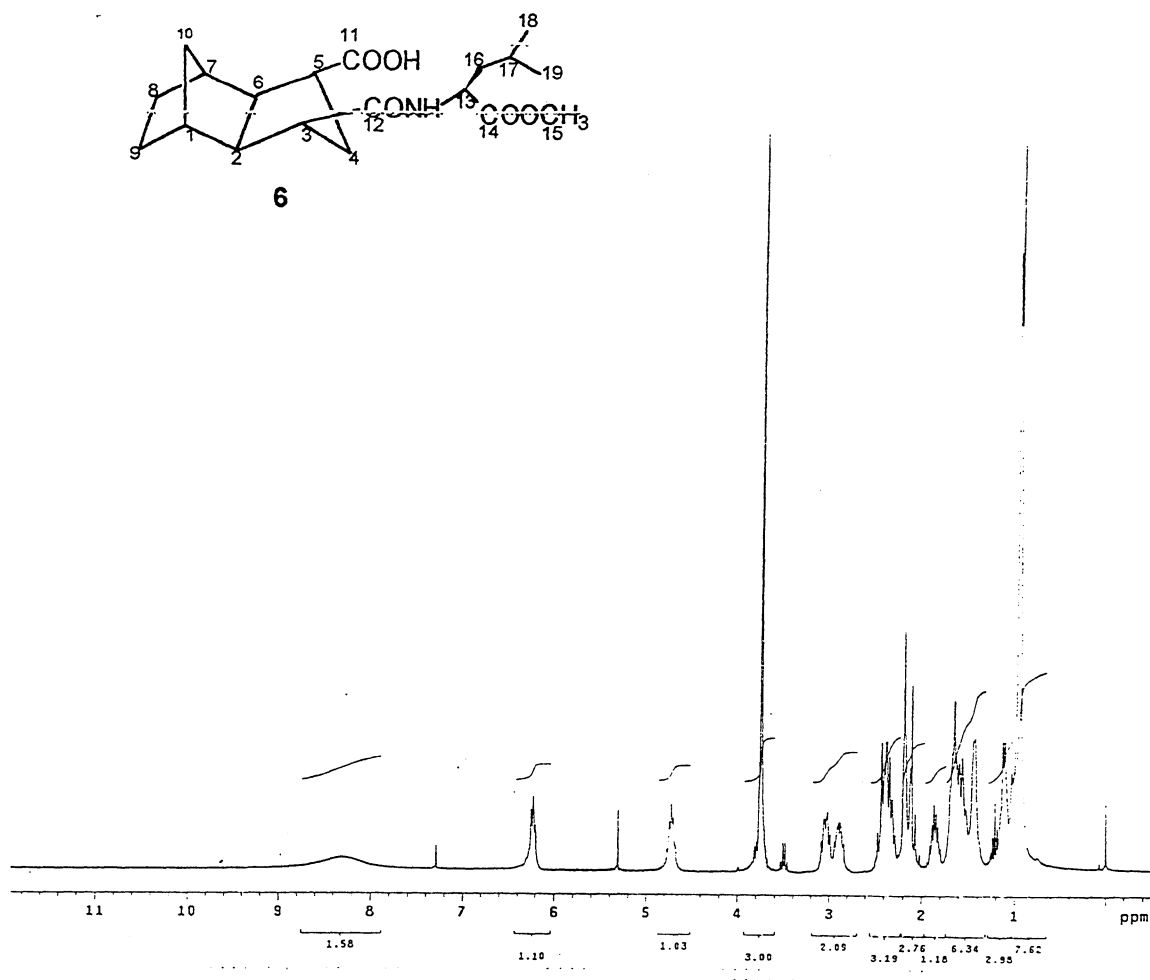


Figura 22 - Espectro de RMN ^1H do composto 6 (CDCl_3 , 300MHz)

O espectro de RMN do ^1H da mistura diastereoisomérica do composto 6 apresenta um sinal alargado na região entre 8 ppm e 9 ppm característico de hidrogênio de carboxila, em 6,2 ppm aparece um dubleto que se refere ao hidrogênio ligado ao nitrogênio, em 4,7 ppm observa-se um multiplete que se refere aos hidrogênios α -carbonílicos ligados aos carbonos C_3 e C_5 , em 3,7 ppm o singlete representa os hidrogênios da metoxila do carbono C_{15} , os sinais na região entre 0,9 e 1,0 ppm refere-se aos hidrogênios da metila ligados aos carbonos C_{18} e C_{19} ,

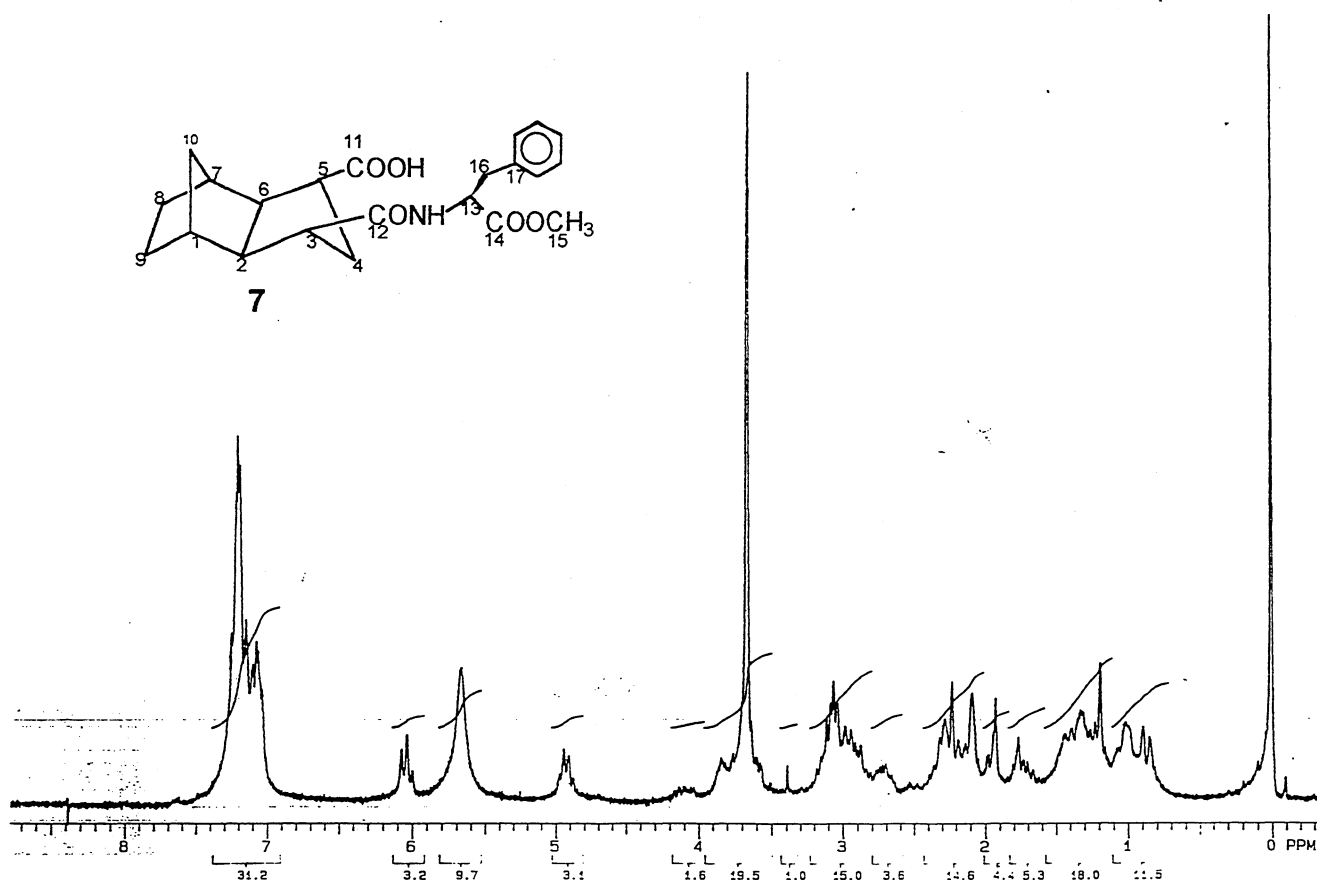


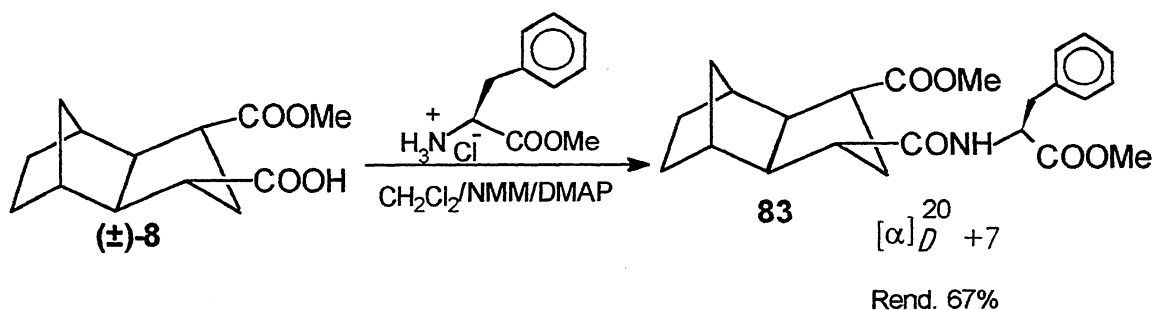
Figura 23 - Espectro de RMN^1H do composto **7** (CDCl_3 , 200MHz)

Pela análise do espectro de RMN^1H pode-se observar sinais característicos do composto **7** que apresenta um multiplete entre 7,0 e 7,2 ppm correspondente aos hidrogênios do anel aromático, em 6,0 ppm e 4,9 ppm os sinais dos hidrogênios ligados aos carbonos C₃ e C₅, enquanto o sinal do hidrogênio ligado ao nitrogênio aparece em 5,6 ppm, em 3,6 ppm observa-se os sinais dos hidrogênios da metila do grupo éster, em 6,2 ppm o multiplete indica o hidrogênio ligado ao C₃, em 5,0 ppm aparece o sinal do hidrogênio ligado ao C₅. Os demais sinais são característicos destas estruturas policíclicas.

3.4. CONDENSAÇÃO DO MONOÁCIDO (±)-8

Em continuação ao trabalho de preparação de análogos peptídicos, o monoácido (±)-8 foi utilizado como substrato para estes estudos.

O monoácido (±)-8 foi tratado com L-fenilalanina metil éster em presença de DMAP(dimetilaminopiridina) e NMM(N-metilmorfolina), formando o produto **83** (Esquema 29), com 67%, após purificação em coluna preparativa. No processo de purificação em coluna "flash" de sílica gel, eluida em ciclohexano/acetato de etila ocorreu a separação parcial dos dois diastereoisômeros que foram analisados por RMN de próton e APT. O diastereoisômero **A** apresentou um $[\alpha]_D^{20} +7(2, \text{THF})$. Para o isômero **B** não foi realizada a determinação do desvio óptico, pois houve problemas na estabilização durante a medida, salientando que foram feitas várias tentativas com diversos solventes (THF, CH₃OH, CH₂Cl₂, CHCl₃, (CH₃)₂CO, (C₂H₅)₂O). Na caracterização por IV do produto **83**, pode-se observar absorções em 3322 e 3360 cm⁻¹ característicos de grup NH, confirmada pela banda 2 de amida em 1673 cm⁻¹, e em 1720 cm⁻¹ observa-se a presença de carbonila da função éster (Espectro 15). No espectro de RMN do ¹H observa-se na região entre 7-7,2 ppm os sinais dos hidrogênios ligados ao anel aromático, em 5,8 o dublete que representa o hidrogênio ligado ao nitrogênio, entre 3,6 e 3,7 ppm os sinais que representam os hidrogênios das metilas de éster (Figura 24). O composto também foi caracterizado por RMN de ¹³C -APT (Espectro 16).



Esquema 29

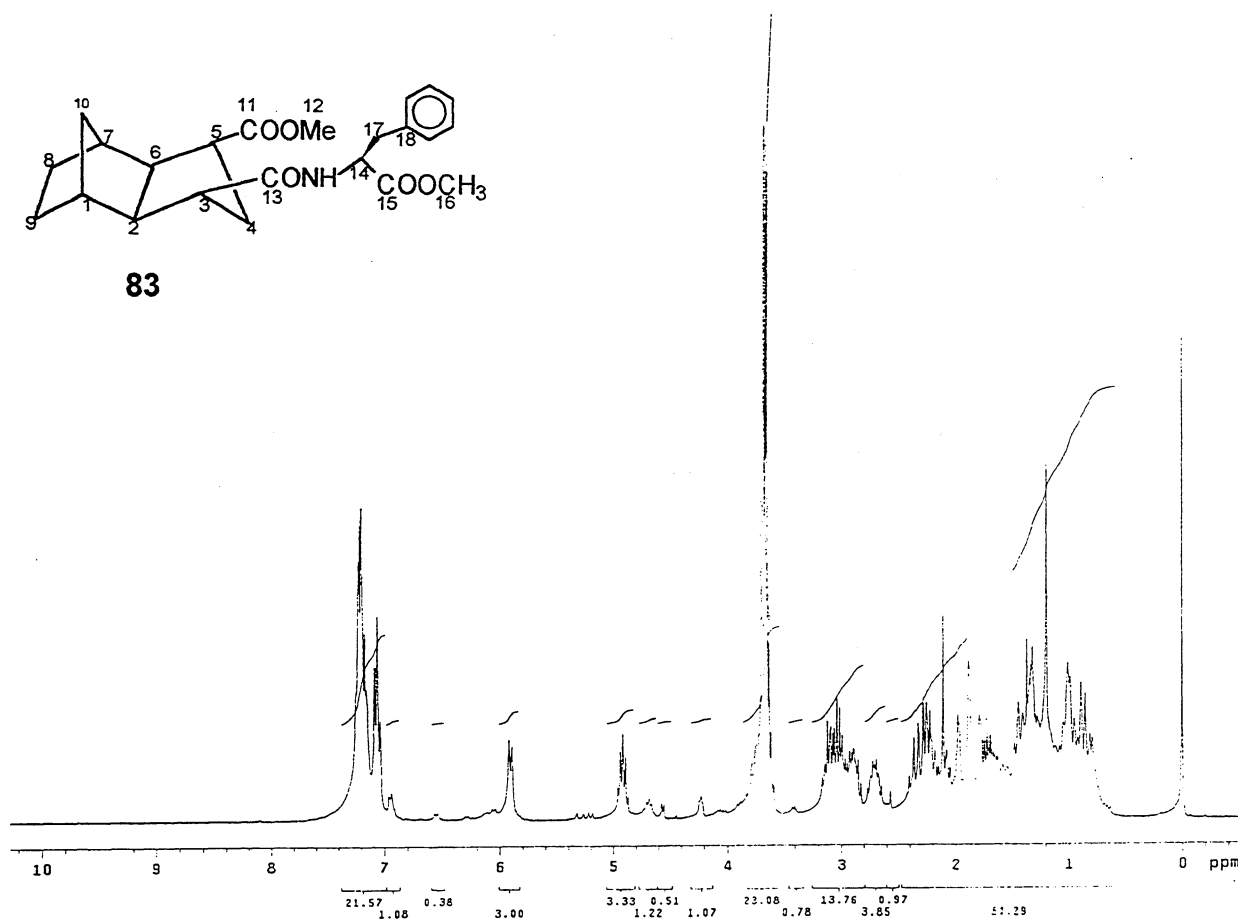


Figura 24 - Espectro de RMN¹H do composto **83** (CDCl₃, 300 MHz)

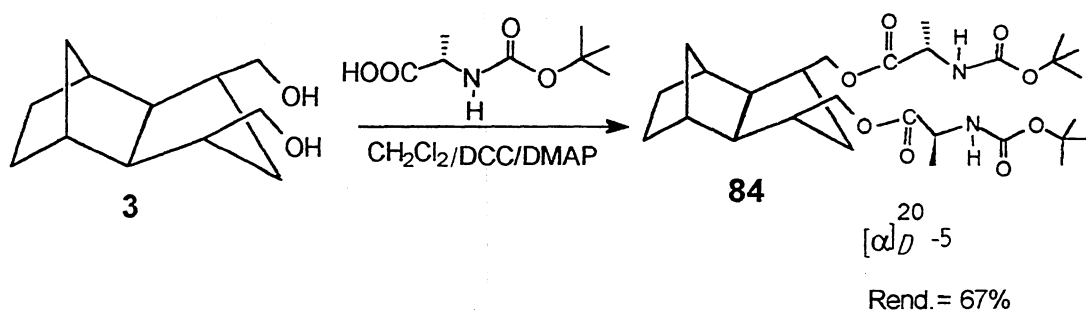
3.5. PREPARAÇÃO DE DEPSIPEPTÍDEOS UTILIZANDO O MESO-DIOL **3** COMO SUBSTRATO

Dando continuidade à preparação de análogos peptídicos, utilizou-se o meso-diol **3** como substrato para estes estudos.

O composto **3** foi tratado com BOC-Alanina resultando o depsipeptídeo **84** (Esquema 30), que após purificação em coluna de sílica gel apresentou um rendimento de 67% e um $[\alpha]_D^{20}$ -5 (2, CH₂Cl₂). O composto foi caracterizado por RMN do ¹H e APT (Figura 25). O espectro de RMN do ¹H, mostra sinais

característicos do composto, entre 1,3 e 1,45 ppm os sinais das metilas, em 5 ppm o sinal do hidrogênio ligado ao nitrogênio, entre 4 e 4,2 ppm o multiplete que indica os hidrogênios ligados aos carbonos secundários α -oxigênio (**Espectro 17**).

O composto também foi caracterizado por RMN em 2-D, através do experimento de HETCOR, utilizado para realizar um assinalamento mais preciso do composto (**Espectro 18**).



Esquema 30

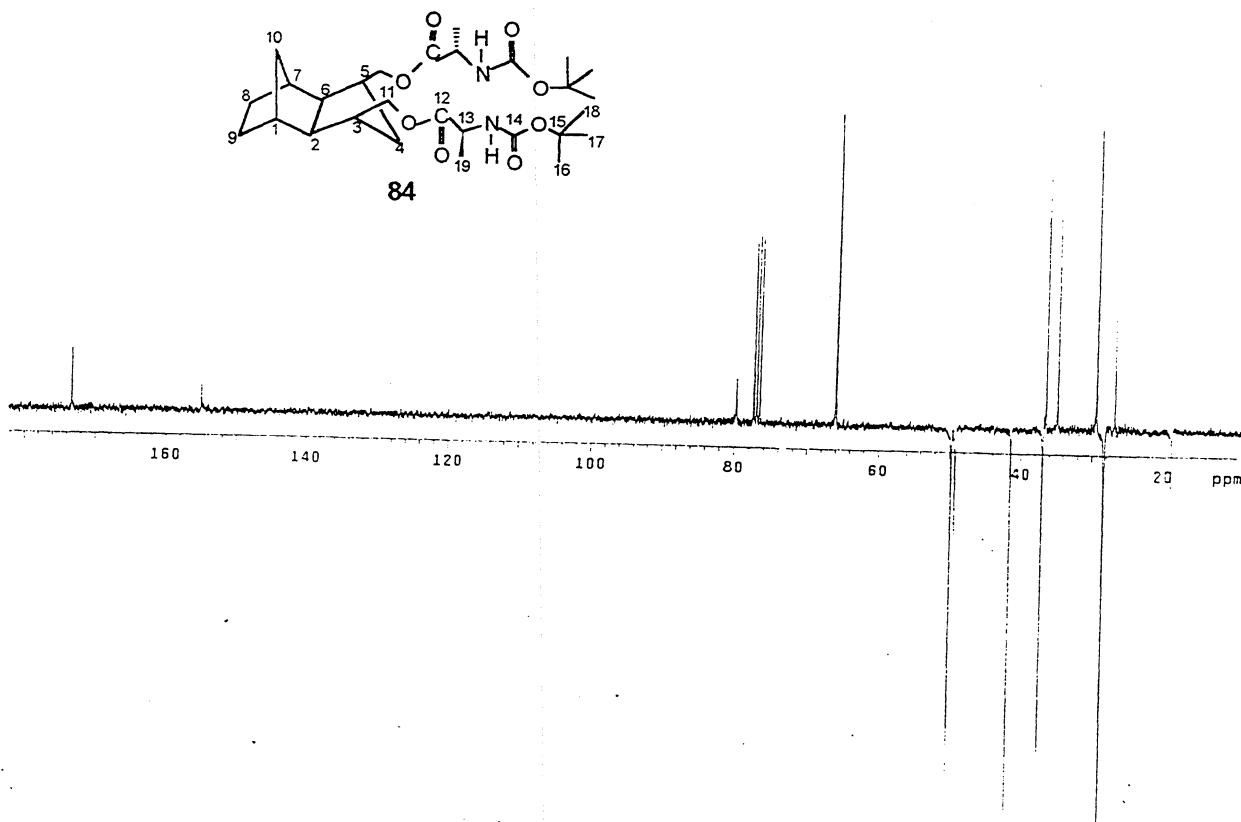


Figura 25 - Espectro de APT do composto **84** (CDCl_3 , 75 MHz)

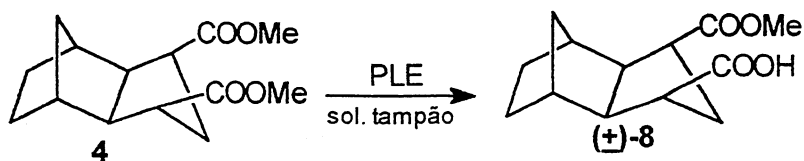
No espectro de APT do composto **84**, pode-se observar um sinal de carbono quaternário em 173,3 ppm que representa o C₁₄, em 155 ppm o sinal indica o carbono quaternário C₁₂, em 79,7 ppm outro sinal de carbono quaternário que se refere ao C₁₅, em 66 ppm um sinal de carbono secundário que indica o C₁₁, em 49,7 ppm o sinal de carbono terciário representa o C₁₃, em 49,1 ppm um sinal que se refere ao carbono terciário C₃, em 41,4 ppm o sinal do carbono terciário C₂, em 36,9 ppm o sinal indica o carbono terciário C₁, em 36,4 ppm e 34,8 ppm os sinais que representam os carbonos secundários C₄ e C₁₀, respectivamente, em 29,4 ppm o sinal dos carbonos C₈ e C₉, em 28,2 ppm o sinal que se refere aos carbonos C₁₆, C₁₇ e C₁₈ e em 18,7 ppm o sinal que indica os carbonos primários C₁₉.

3.3.2. RESOLUÇÃO CINÉTICA ATRAVÉS DO USO DE ENZIMAS

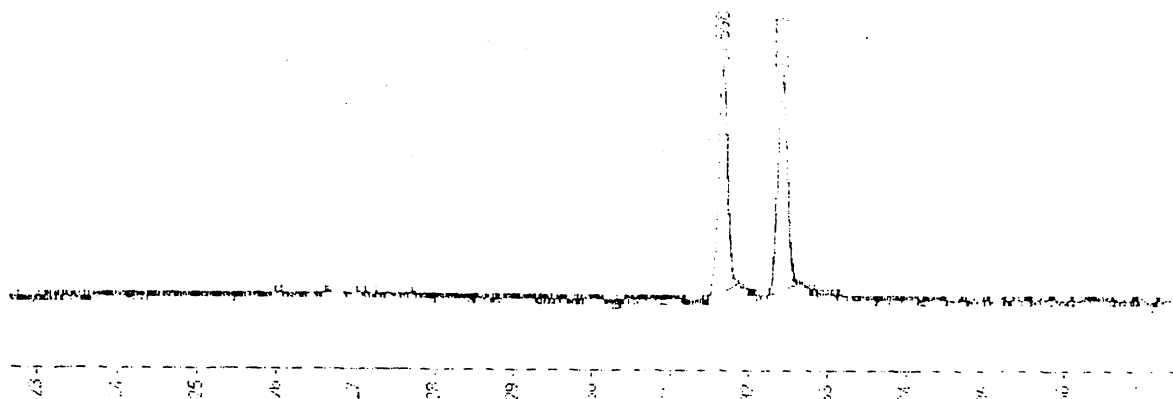
Com o propósito de estudar a dessimetrização através da catálise enzimática utilizou-se meso-diéster **4** como substrato para estes estudos.

3.3.2.1. DIÉSTER **4** COMO SUBSTRATO (DIÉSTER METÁLICO)

O substrato **4** foi tratado com a esterase de fígado de porco (PLE), adquirida da SIGMA, com atividade de 160 u/mg em presença de solução tampão de fosfato de sódio e potássio. Foram feitos vários ensaios, variando-se o pH entre 7,0 e 8,5. Os resultados através de cromatografia gasosa de coluna quiral mostraram que para o composto **4** a enzima utilizada não foi específica (**Figura 26**). A hidrólise ocorreu com bom rendimento químico (87%), porém o produto obtido foi uma mistura racêmica (**Esquema 31**). Durante o processo reacional foram retiradas aliquotas e estas analisadas por CG, utilizando como padrão de comparação o monoéster (\pm)-**8**, previamente preparado através da reação do diéster **4** com 1equivalente de metóxido de sódio.



Esquema 31

Figura 26 - Cromatograma do composto **8** em CG quiral

3.3.2.2. MESO-DIOL 3 COMO SUBSTRATO

Em continuidade aos nossos estudos sobre dessimetração através de sistemas enzimáticos com o propósito de obtenção de intermediários quirais, tratou-se o meso-diol **3** na presença das lipases de *Pseudomonas sp.* (PS C-Amano II, PS D-Amano I, PS-Amano), doadas pela "Amano Pharmaceutical Co. Ltd.", e das lipases pancreática de porco (PPL) e a de *Candida rugosa* (CrL), adquiridas pela SIGMA, a fim de se obter intermediários opticamente puros para serem utilizados no desenvolvimento desse trabalho. As lipases PS C-Amano II e PS D-amano I e em terra diatomácea respectivamente, foram

doadas pela "Amano" já imobilizadas. A atividade das enzimas está descrita na **Tabela 1**.

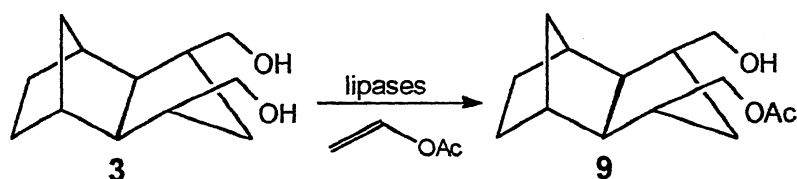
O aceto-álcool **9** foi preparado pelo tratamento do *meso*-diol **3** na presença de acetato de vinila como solvente agente acetilante, utilizando catálise enzimática com diferentes lipases (**Esquema 32**). As lipases PS-Amano e a do pâncreas de porco (PPL) mostraram-se muito eficientes quanto a especificidade enantiomérica fornecendo o composto (+)-**9** opticamente puro. Usando a lipase de *Cândida rugosa* (CrL), ocorreu a assimetriação, e a enzima foi inespecífica, produzindo uma mistura racêmica. As enzimas PS com suporte foram as que apresentaram melhor resultado quanto ao tempo de reação e rendimento. A lipase PS C-Amano II, suportada em cerâmica modificada com grupos metanila foi a mais eficiente, seguida da PS D-Amano I, suportada em terra diatomácea. Os excessos enantioméricos foram determinados em cromatografia gasosa de coluna quiral, usando como padrão racêmico o hidróxi acetato (\pm)-**9** previamente preparado. Os resultados obtidos estão apresentados na **Tabela 2**.

Tabela 1: Atividade das lipases utilizadas

Lipase	Atividade	pH
PPL (Sigma)	30800 u/g	(7,0 - 8,0)
CrL (Sigma)	87500 u/g	(7,0 - 8,0)
PS C-Amano II	33200 u/g	(7,0 - 8,0)
PS D Amano I	601 u/g	(7,0 - 8,0)
PS-Amano	492 u/g	(7,0 - 8,0)

Tabela 2. Resultados obtidos nas reações do diol **3** na presença de diferentes lipases:

Enzima	Tempo de reação	Rendimento(%)	ee	$[\alpha]_D^{20}$ (2,CH ₂ Cl ₂)
PPL	96 h	78	> 99	+1
CrL	20 h	48	0	
PS C-Amano II	1,5 h	93	> 99	+1
PS D Amano I	7 h	80	> 99	+1
PS-Amano	48 h	80	> 99	+1



Lipases: PPL, CrL, PS C-Amano II, PS D-Amano I, PS Amano.

Esquema 32

3.6. OBTENÇÃO DE DERIVADOS QUIRAIS A PARTIR DO HIDRÓXI-ACETATO (+)-**9**

Com o intuito de obtenção de aminoálcoois quirais o aceto-álcool (+)-**9** foi tratado com clorocromato de piridínio (PCC) fornecendo o aceto-aldeído (-)-**85**. O rendimento nessa etapa foi de 95% e o $[\alpha]_D^{20}$ -16 (2,CH₂Cl₂).

Na caracterização por RMN do ¹H do aceto-aldeído (-)-**85** observa-se o sinal do próton da função aldeído em 9,9,ppm, entre 4 ppm e 4,3 ppm um multiplete que indica os hidrogênios ligados aos carbonos α-CHO e α-OAc, em 2,1 ppm os sinais dos hidrogênios ligados ao carbono da metila (**Figura 27**).

A oximação do composto (-)-**85** ocorreu em presença de acetato de sódio e cloridrato de hidroxilamina com rendimento de 65% e um $[\alpha]_D^{20}$ +24

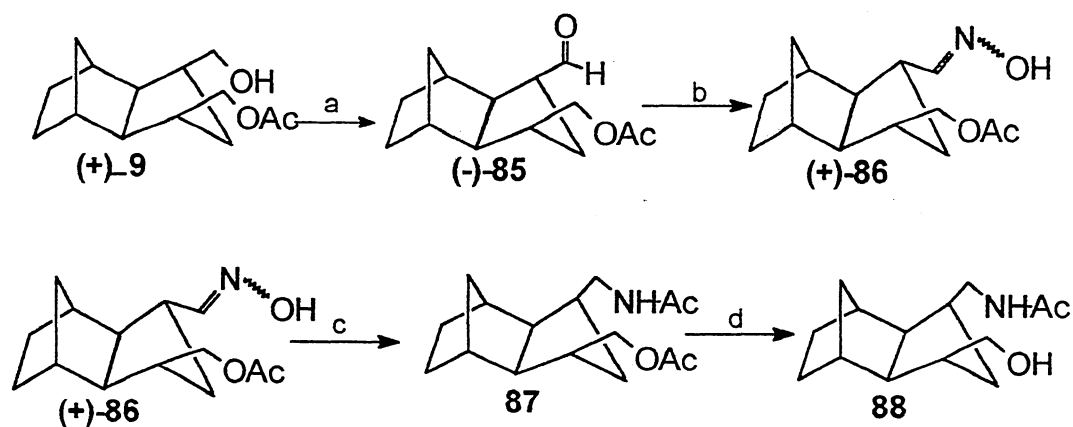
(2,CH₂Cl₂). A redução da aceto-oxima (+)-**86** foi efetuada com cloreto de níquel hexahidratado e borohidreto de sódio em metanol, e o aminoálcool resultante, após remoção do solvente, foi acetilado *in situ* com anidrido acético. Optou-se por seguir este procedimento tendo em vista à dificuldade de extração do aminoálcool, devido à alta solubilidade em água desses produtos. O produto **87** foi obtido com um rendimento de 76%. A reação de **87** com metóxido de sódio, para a hidrólise nos grupos amida e éster e obtenção do correspondente aminoálcool, ocorreu apenas no grupo éster e o produto obtido foi o monoacetato **88** (**Esquema 33**). Foram feitos vários ensaios, com alterações no tempo de refluxo e excesso de sódio metálico. No entanto, não ocorreu hidrólise do grupo amida. Outras metodologias foram empregadas na tentativa de sintetizar o aminoálcool desejado, como o tratamento da aceto-oxima (+)-**86** com LiAlH₄ em THF e atmosfera inerte, porém não foi possível a obtenção do produto.

O produto (+)-**86** foi caracterizado por IV, onde observa-se as absorções em 3388 e 1740 cm⁻¹ características das funções oxima e éster (**Espectro 19**).

O composto também foi caracterizado por RMN do ¹H e RMN de ¹³C-APT (**Espectros 20 e 21**)

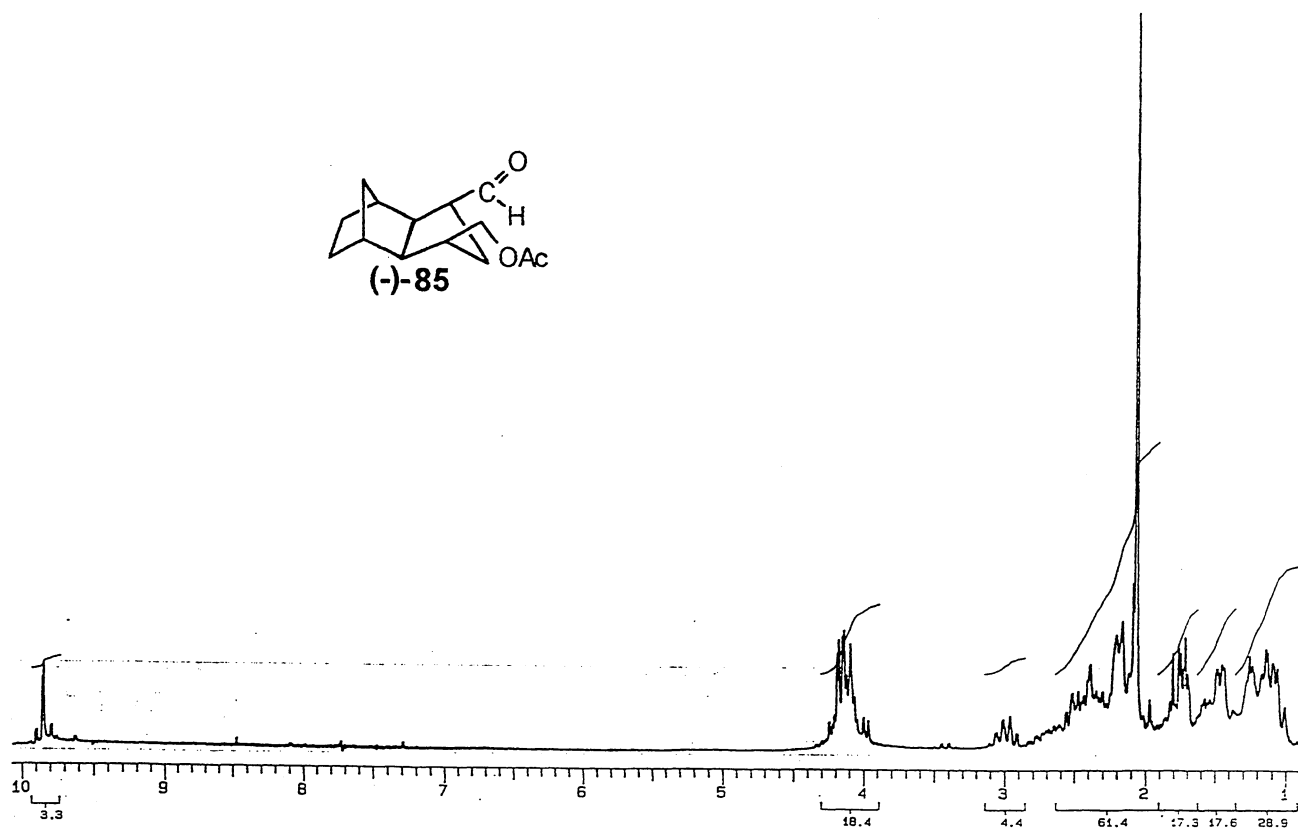
Na caracterização por infravermelho do composto **87** observa-se um banda em 3297 cm⁻¹ que indica a presença de NH, confirmada pela absorção em 1650 cm⁻¹ que indica a carbonila de amida, e em 1739 cm⁻¹ outra banda intensa típica de carbonila da função éster (**Espectro 22**).

No IV do composto **88** observa-se o desaparecimento da banda de carbonila da função éster e a presença da banda em 1641 cm⁻¹ que deve representar a carbonila da função amida, enquanto a banda em 3277 cm⁻¹ é característica da função álcool (**Espectro 23**).



- a) PCC / CH₂Cl₂,
 b) AcONa / NH₂OH.HCl / MeOH;
 c) NiCl₂.H₂O / NaBH₄ / MeOH;
 d) (CH₃CO)₂O / refluxo

Esquema 33

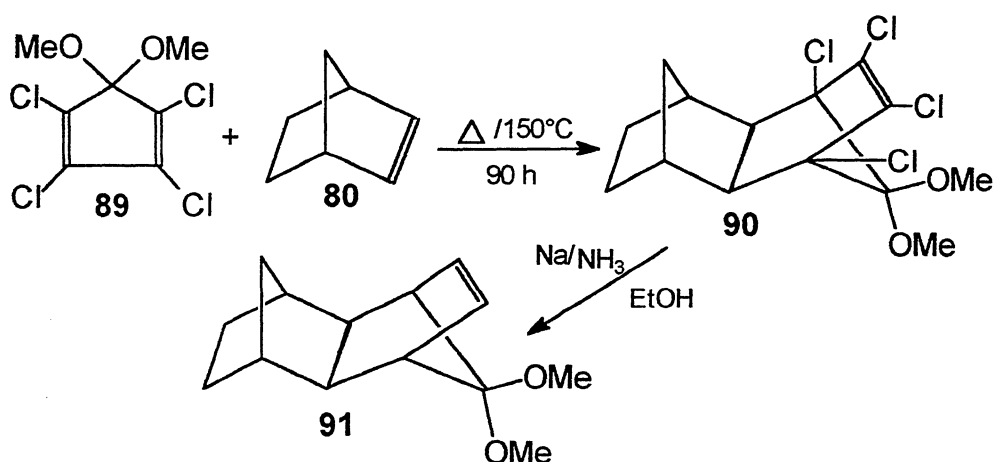
Figura 27 - Espectro de RMN¹H do composto (-)-85 (CDCl₃, 300 MHz)

3.7. PREPARAÇÃO DO MATERIAL DE PARTIDA PARA A SÍNTESE DE ANÁLOGOS PEPTÍDICOS DE INIBIDORES DA PROTEASE HIV-1

Com o propósito de síntese de análogos peptídicos inibidores da protease HIV-1, o composto **91** foi preparado para ser utilizado como substrato para estes estudos (**Esquema 34**).

A obtenção do produto **90** ocorreu através da reação de Diels-Alder entre o norborneno (**80**) e o 5,5-dimetoxi-1,2,3,4-tetraclorociclopentadieno (**89**). O produto **90** foi purificado em coluna de sílica gel e o rendimento foi de 93%. No processo de decloração do produto **90** aplicou-se o sistema redutivo de Birch, Na/NH₃/etanol a -78°, onde foi obtido rendimento de 77% para o produto **91** (**Esquema 34**).

Na caracterização do composto **90** por RMN do ¹H observa-se os sinais dos hidrogênios das metoxilas em 3,58 e 3,51 ppm (**Figura 28**). No entanto, no espectro de RMN¹H do composto **91** aparecem os sinais dos hidrogênios da dupla ligação em 5,9 e 6 ppm, enquanto os sinais dos hidrogênios das metoxilas aparecem em 3,0 e 3,1 ppm (**Figura 29**). Os compostos também foram caracterizados por RMN de ¹³C-APT (**Espectros 24 e 25**). Para o composto **91** foi feita caracterização mais precisa através do experimento em 2D-HMQC (**Espectro 26**).



Esquema 34

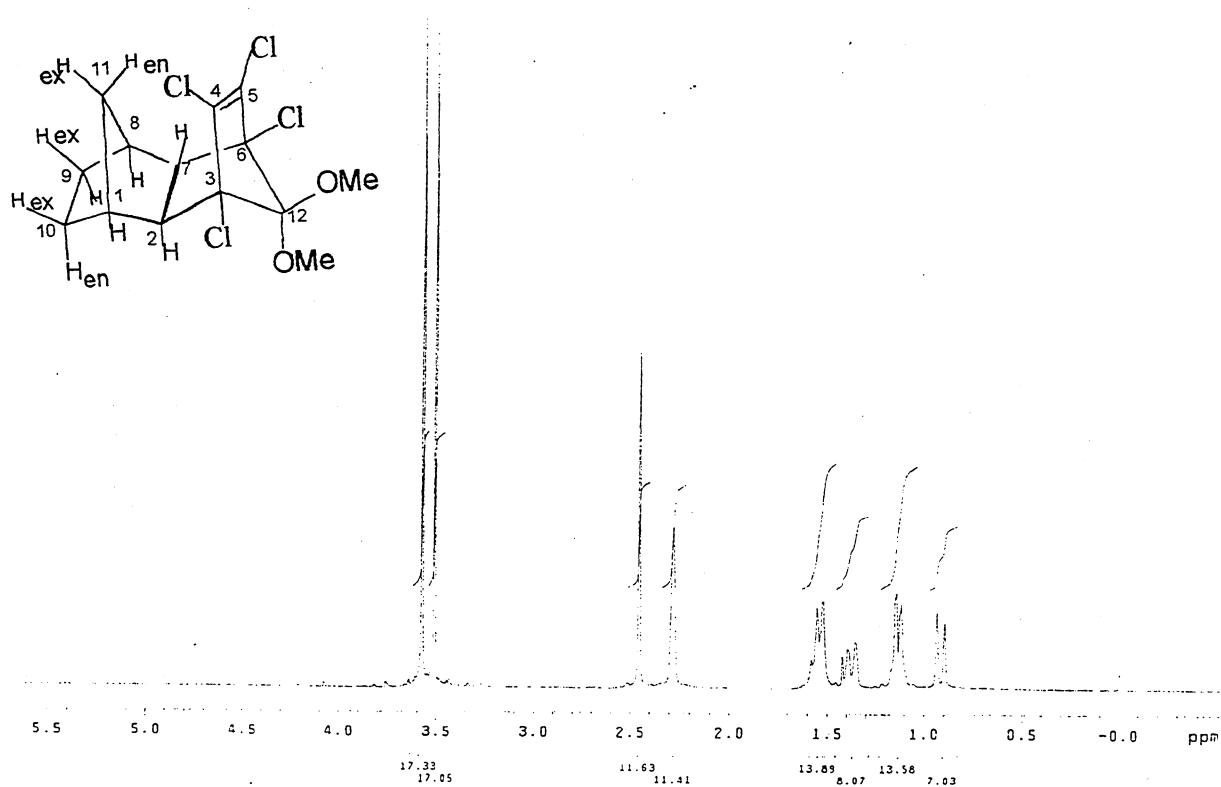


Figura 28 - Espectro de RMN¹H do composto tetraclorado **90** (CDCl₃, 300 MHz)

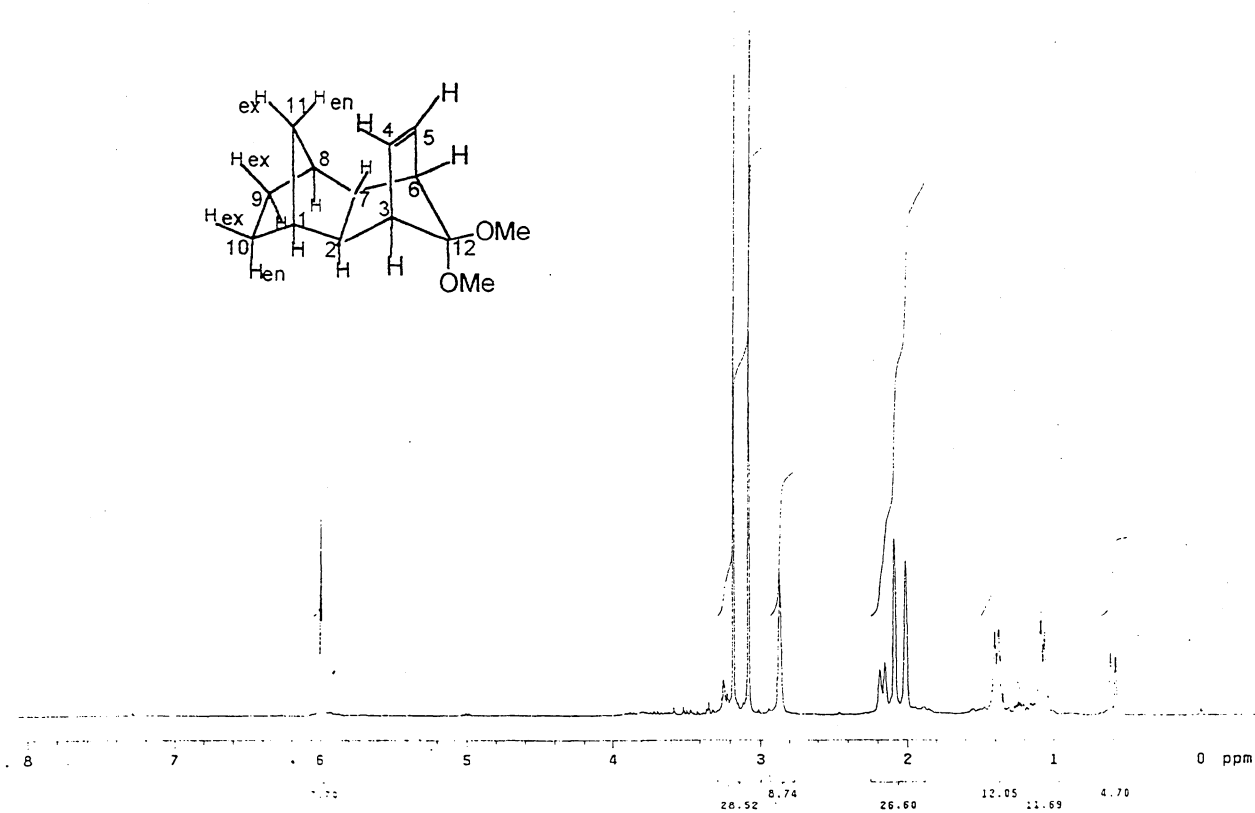
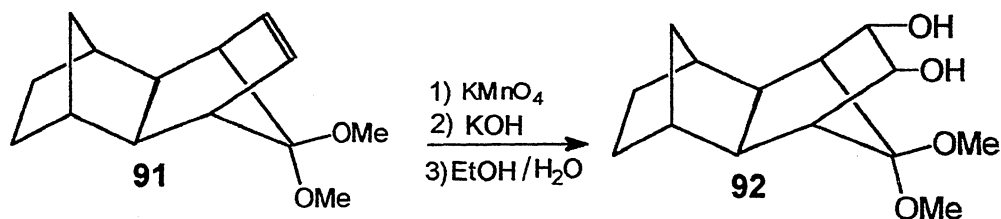


Figura 29 - Espectro de RMN¹H do composto **91** (CDCl₃, 300 MHz)

3.7.1. OXIDAÇÃO DO DIMETÓXI-TETRACICLO 91

Dando continuidade aos estudos propostos para a obtenção de análogos peptídicos inibidores da protease HIV-1, o composto **90** foi oxidado empregando-se as mesmas metodologias já utilizadas na oxidação da olefina **1**. Assim sendo, inicialmente testou-se a oxidação do composto **91** utilizando como reagentes oxidantes permanganato de potássio e periodato de sódio com o propósito de transformar a função olefínica em diácido. Após 24 horas de reação, fez-se a análise de uma alíquota do meio reacional e observou-se que haviam se formado vários produtos, além de que ainda havia aproximadamente 50% de produto de partida. Optou-se por seguir outra metodologia, também já testada para a olefina **1**, utilizando-se como reagente oxidante permanganato de potássio para a hidroxilação da dupla ligação (**Esquema 35**). Obteve-se o produto **92** com 75% de rendimento, que foi caracterizado por RMN do ^1H , o qual observa-se o desaparecimento dos sinais dos hidrogênios olefínicos, enquanto em $\approx 4,2$ ppm aparecem os sinais dos hidrogênios da hidroxila (**Figura 30**). No espectro de RMN de ^{13}C , fez-se o assinalamento dos carbonos do composto (**Espectro 27**).



Esquema 35

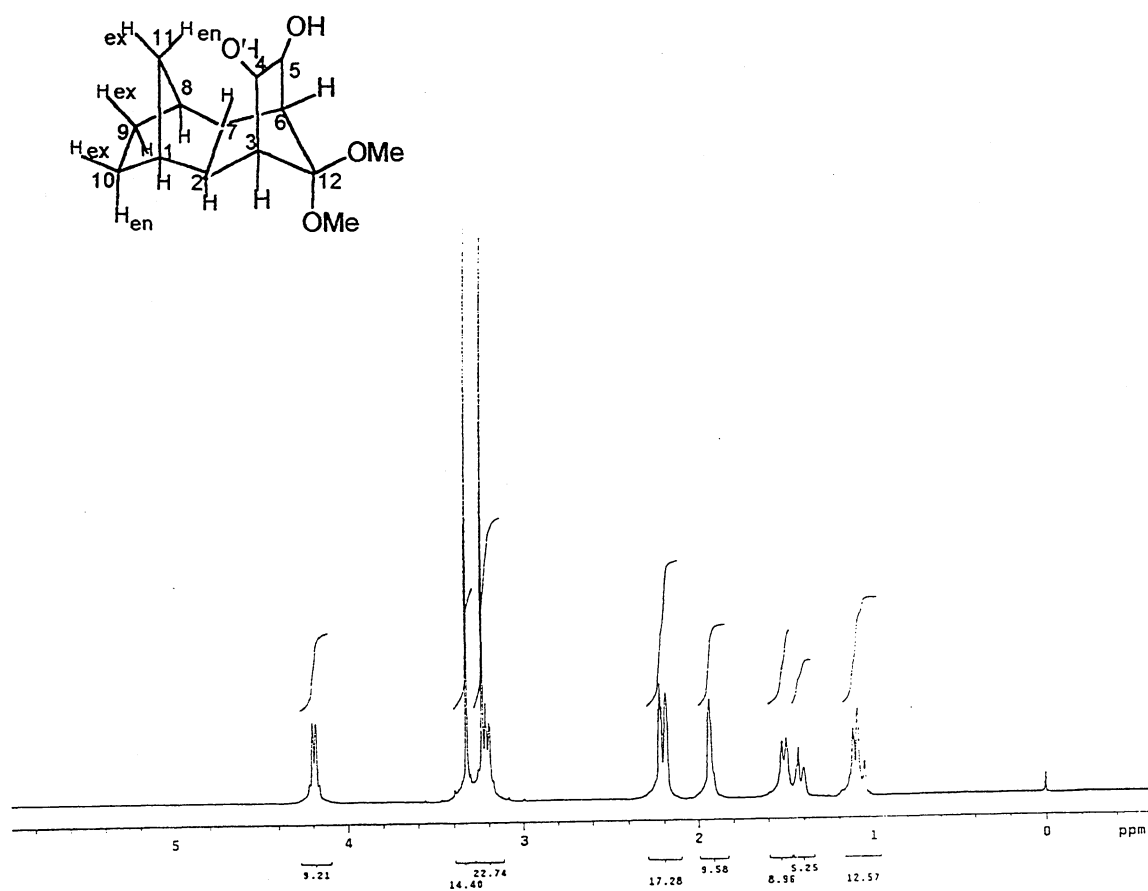


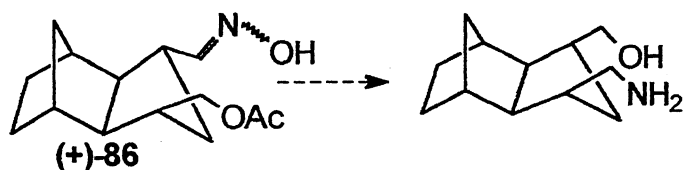
Figura 30 - Espectro de RMN ^1H do composto 92 (CDCl_3 , 300 MHz)

4. CONCLUSÕES

- A síntese de compostos policíclicos com estruturas rígidas e estereoquímica definida tem grande importância na química orgânica.
- A dessimetração do sistema tricíclico apresentou os seguintes resultados:
 - a) reação do aminoácido L-leucina com o anidrido forneceu produtos com excesso diastereoisomérico de 74%.
 - b) reação do metanol com o anidrido e indução quiral de quinina e quinidina apresentou rendimentos de $\cong 70\%$ e excessos enantioméricos de 60%.
 - c) reação de hidrólise do diéster catalisada pela esterase de fígado de porco (PLE) levou a assimetração do produto, com formação dos dois enantiômeros, sem excesso enantiomérico.
 - d) reação de transesterificação do diol catalisada pela lipase da *Candida rugosa* (CrL) não foi enantiosseletiva; enquanto que com as lipases do Pâncreas de porco (PPL) e as da *Pseudomonas sp.* forneceram altos excessos enantioméricos, sendo que as lipases PS suportadas foram as que apresentaram os melhores rendimentos químicos, com menores tempos de reação química.
- Obteve-se uma série de derivados quirais do aceto-álcool (+)-**9** com excessos enantioméricos maiores que 99%; sendo que o produto final desse processo é o respectivo amino-álcool com o grupo amino protegido.
- Foram obtidos análogos peptídicos de conformação restrita inéditos na literatura, que poderão ser avaliados quanto as suas aplicações biológicas.

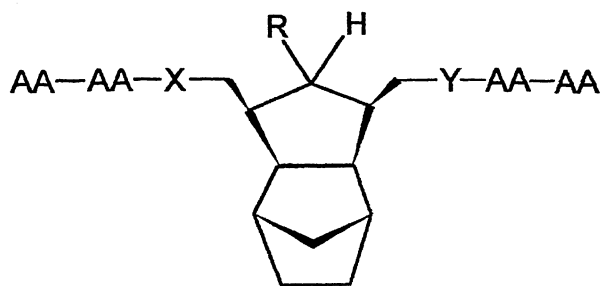
5. PERSPECTIVAS

- Síntese do amino-álcool derivado da aceto-oxima (+)-86 (Esquema 36) e suas aplicações como indutor quiral.



Esquema 36

- Síntese de um análogo de inibidor da protease HIV-1



R = H
 R = OH
 X = O, N
 Y = O

- Ensaios biológicos

6. PARTE EXPERIMENTAL

6.1. Considerações gerais

As análises dos produtos obtidos foram realizadas na Central Analítica do Instituto de Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

As análises de ressonância magnética nuclear (RMN), foram realizadas em equipamentos VARIAN VXR200 ($B_0 = 4,7T$) e/ou YH-300 ($B_0 = 7,05T$). As amostras foram preparadas em tubos de 5 mm de diâmetro interno, utilizando-se $CDCl_3$, CD_3OD ou $(CD_3)_2CO$ como solvente. As análises foram realizadas a temperatura ambiente e utilizou-se TMS como padrão interno.

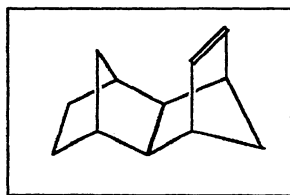
Os espectros de infravermelho (IV) foram obtidos em um espectômetro FTIR Mattson 3020, em filme, em nujol ou em pastilhas de KBr e a temperatura ambiente.

O acompanhamento das reações foram realizadas por cromatografia gasosa em um cromatógrafo SHIMADZU modelo CG-171 e em cromatógrafo VARIAN modelo star 3400 CX, ambos equipados com detector de ionização de chama (FID). As colunas cromatográficas utilizadas foram colunas megabore DB-1 (15m x 1,5 μm) para as análises aquirais e uma coluna capilar (SUPELCO) de BETA-DEXTM 120 (30m x 0,22mm x 1,25 μm) para as análises quirais. O gás de arraste utilizado foi o hidrogênio.

Os desvios ópticos foram obtidos por um polarímetro Perkin Elmer 341 utilizando-se uma célula de quartzo com 10 dm de caminho óptico.

Todos os solventes e reagentes foram utilizados a nível pró-análise, no grau de pureza comercialmente adquirido ou purificado, quando necessário.

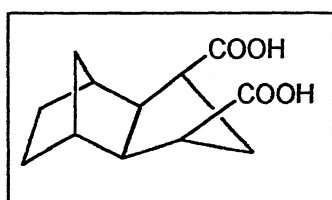
6.2. Obtenção do *endo-exo* tetraciclo[6.2.1.1^{3,6}.0^{2,7}]dodec-4-eno (olefina (1))



Em um reator de aço inox com uma cápsula de teflon interna colocou-se 27,2 g de norborneno **80** (0,3 moles), 19,8 g de dicitlopentadieno **79** (0,15 moles) e hidroquinona em quantidade catalítica para evitar polimerização. O sistema herméticamente fechado foi submetido a uma temperatura de 240° durante 6 horas. Após este período o bruto reacional foi transferido para um balão de 100 mL e destilado sob pressão reduzida, usando-se um aparelho de micro-destilação. Obteve-se 18 g de um óleo incolor que foi caracterizado como o produto *endo-exo* tetraciclo[6.2.1.1^{3,6}.0^{2,7}]dodec-4-eno (olefina **1**), com rendimento de 40,5%.

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0,5 (d. 1H), 1,0 (2d.2H), 1,2 (d.2H), 1,3 (d. 2H), 1,4 (d.2H), 1,9 (d.1H), 2,0 (...4H), 2,8 (s.2H), 5,9 (s.2H). RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 32 (CH₂), 34 (CH₂), 38 (CH), 46,8 (CH), 48,7 (CH), 53 (CH₂), 135,8 (C=C).

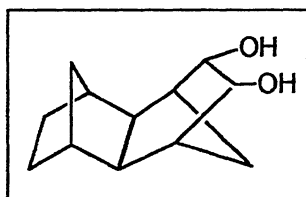
6.3. Obtenção do ácido-*exo*-tríciclo[5.2.1.0^{2,6}]decano-3,5-dióico (2)



Em um balão monotubulado de 500 mL foi dissolvido 2g (4,46 mmóis) da olefina **1** em 50 ml de *t*-BuOH. Através de um funil de adição adicionou-se lentamente uma solução de 150 ml de água, 10g de NaIO₄ (46,7 mmóis), 5,2g de KMnO₄ (32,9 mmóis), 10g de K₂CO₃ (72,4 mmóis). A mistura foi ajustada para pH 8 com uma solução aquosa 3N de NaOH e deixada sob agitação magnética em temperatura ambiente durante 5 horas. Após este período a mistura foi acidificada

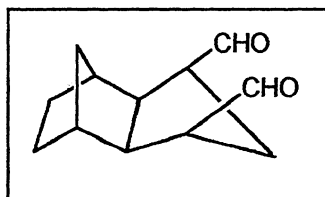
com ácido clorídrico concentrado para pH ~1 e adicionado bissulfito de sódio para reduzir o MnO_2 . A mistura foi extraída com acetato de etila e a fase orgânica extraída com solução aquosa de NaOH 3N. Esta solução, então, foi acidificada com ácido clorídrico concentrado para pH 4-5 e novamente extraída com acetato de etila. Os extratos etéreos foram secos com $MgSO_4$ e o solvente evaporado. Obteve-se 2,3 g do diácido **2**. Rendimento: 82%. P.F. 224 °C. IV (KBr): ν (cm^{-1}): ≈ 3000 (COOH), 1711(C=O). RMN^1H (CD_3OD , 300 MHz): δ 9,9 (1H, COOH). $RMN^{13}C$ (CD_3OD , 75 MHz): δ 30 (CH_2), 33 (CH_2), 36,5 (CH_2), 41 (CH), 49 (CH), 51,8 (CH), 177 (COOH).

6.4. Obtenção do *endo,exo*-tetraciclo[6.2.1.1^{3,6}0^{2,7}]dodecan- 4,5-diol (**81**)



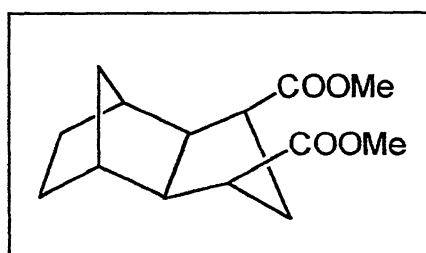
Em um balão de 250 mL dissolveu-se 2 g (10,3 mmóis) da olefina **1** em 40 ml de etanol, sob agitação magnética na temperatura ambiente. O sistema foi resfriado a 0°C e, através de um funil de adição adicionou-se lentamente uma solução de 3,9 g (24,6 mmóis) de permanganato de potássio ($KMnO_4$), 0,6 g de NaOH em 50 mL de água, não deixando a temperatura ultrapassar a 5°C. O meio reacional é deixado na temperatura ambiente sob agitação magnética durante ± 5 horas. Após a evaporação do etanol o manganês foi reduzido com bissulfito de sódio e os extratos orgânicos extraídos com acetato de etila e secos com sulfato de magnésio anidro. Obteve-se 1,3 g de um sólido branco cristalino que corresponde ao produto **81**. Rendimento: 53%. RMN^1H (200 MHz, $CDCl_3$): δ 3,6 (s.2H), 4,3 (s.1H - α -OH). $RMN^{13}C$ (75 MHz, $CDCl_3$): δ 31,2 (CH_2), 35,2 (CH_2), 35,6 (CH_2), 36,4 (CH), 48,5 (CH), 48,8 (CH), 70,6 (CH).

6.5. Obtenção do *exo*-tríciclo[5.2.1.0^{2,6}]decano-3,5-dicarbaldeído (82)



A uma solução de 1 g (5,1 mmóis) do diol **81**, dissolvido em 30 mL de éter etílico num balão de 250 mL imerso em banho de gelo e sal sob agitação magnética, adicionou-se através de um funil de adição uma suspensão contendo 2,5g (11,6 mmóis) de periodato de sódio (NaIO₄) em 50 mL de água. Após a adição, retirou-se o banho de gelo e deixou-se na temperatura ambiente durante 4h. Extraíu-se com éter etílico(3x30 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro, filtrada e o solvete evaporado. Obteve-se 0,94 g de um óleo incolor, praticamente sem impurezas, que corresponde ao dialdeído **82**. Rendimento : 95%. IV (filme): ν (cm⁻¹): 1719 (CHO). RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 27,5 (CH₂), 30 (CH₂), 35,8 (CH₂), 38 (CH), 49,5 (CH), 54,3 (CH), 202 (CHO).

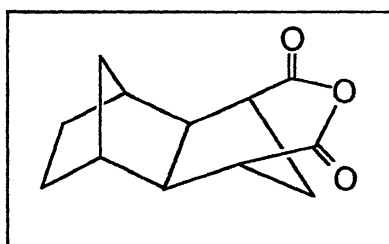
6.6. Obtenção do *exo*-3,5-dicarbometóxi-tríciclo[5.2.1.0^{2,6}]decano (4)



Em um balão de 100 ml dissolveu-se 1 g (4,46 mmóis) do diácido **2** em 30 ml de metanol. O sistema foi resfriado a 0°C, em condições anidro. A esta solução adicionou-se 1,2 mL (16,5 mmóis) de SOCl₂. O meio reacional foi deixado em reação durante 18 horas sob agitação magnética na temperatura ambiente. Após este período o metanol é evaporado e o bruto de reação retomado em éter etílico em

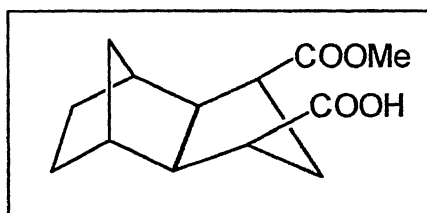
sucessivas evaporações para retirada de traços de ácido clorídrico. O sólido branco é deixado no dessecador durante 72 horas. Obteve-se 0,98 g de um sólido cristalino que corresponde ao produto 4. Rendimento: 95%. P.F. 60°C. RMN¹H (300 MHz, CDCl₃,) : δ 3,0 (m,2H), 3,7 (s,6H). RMN¹³C (75 MHz,CDCl₃): δ 29,1 (CH₂), 31,5 (CH₂), 35,6 (CH₂), 39,3 (CH), 47,8 (CH), 50,1 (CH), 51,4 (CH₃), 173,6 (C=O).

6.7. Obtenção do anidrido do triciclo[5.2.1.0^{2,6}]decano-3,5-dióico (5)



Em um balão de 100 mL pesou-se 1 g do diácido 2 (4,46 mmóis) e utilizou-se o sistema anidrido acético/refluxo, durante 5 horas. Após esse período, utilizou-se um sistema de destilação para a separação do resíduo de anidrido acético do produto formado. O meio reacional foi filtrado sob coluna de sílica-gel eluido em diclorometano. Obteve-se 0,9 g do produto 5. Rendimento: 98%. IV (KBr): ν (cm⁻¹): 1765 (C=O). RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 29,5 (CH₂), 32,12 (CH₂), 32,15 (CH₂), 35,9 (CH), 45,9 (CH), 50,8 (CH), 168,9 (C=O).

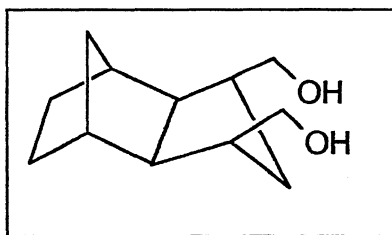
6.8. Obtenção do ácido-exo-5-carbometóxi-triciclo[5.2.1.0^{2,6}]decano-3-óico (\pm)-8



Em um balão de 100 mL dissolveu-se 1,0 g (4,8 mmóis) do anidrido 5 em 20 mL de metanol, num sistema mantido na temperatura ambiente, sob agitação magnética. A esta solução adicionou-se 0,11g (4,8 mmóis) de sódio metálico. Após

90 minutos de reação o metanol foi evaporado e o bruto lavado com solução molar de HCl e extraído com acetato de etila. Obteve-se 0,83 g do monoéster (\pm)-8. Rendimento : 72%. P.F. 86°C. IV (KBr): ν (cm^{-1}): 2954 (COOH), 1698 (C=O da função ácido), 1736 (C=O da função éster). P.F. 86°C. RMN¹H (200 MHz, CDCl₃) : δ 3,0 (s,2H), 3,7 (s,3H), 9,6 (s,1H). RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 29,0 (CH₂), 29,1 (CH₂), 31,3 (CH₂), 35,7 (CH₂), 39,2 (CH), 39,4 (CH), 47,8 (2CH), 50,1 (CH₃), 50 (CH), 51,5 (CH), 173,5 (C=O), 179,3 (C=O)

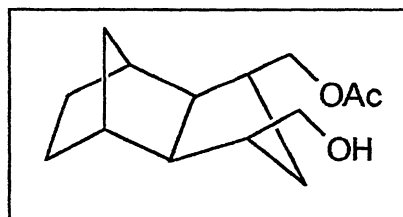
6.9. Obtenção do *meso-endo,exo-3,5-* dihidróximetileno-triciclo[5.2.1.0^{2,6}]decano (3)



Em um balão tribulado de 250 mL sob atmosfera de Ar colocou-se 50 mL de THF seco e adicionou-se 1,5 g de hidreto de lítio alumínio (LiAlH₄). Através de um funil de adição foi adicionado lentamente uma solução de 1 g do diácido 2 em 10 mL de THF. O meio reacional ficou sob agitação magnética em atmosfera inerte na temperatura ambiente durante 6 horas. Para o tratamento do meio reacional o balão foi deixado sob agitação magnética imerso em banho de gelo e lentamente foi adicionado 3 mL de água e 10 mL de solução de NaOH 30%. Filtrou-se a mistura reacional para a separação do precipitado formado. O filtrado foi seco com sulfato de sódio anidro, filtrado e o solvente evaporado, obtendo-se um sólido branco que corresponde ao composto 3 puro (680 mg, 3,5 mmóis). Rendimento 78%.

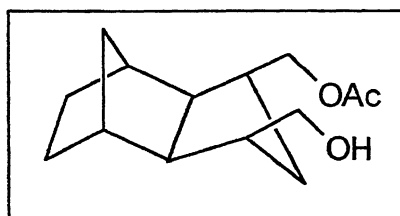
IV (KBr): ν (cm^{-1}): 3280 (OH). P.F. 104°C. RMN¹H (200 MHz, CDCl₃) : δ entre 3,6 e 3,9 (m,4H). RMN¹³C [75 MHz, (CD₃)CO]: δ 30 (CH₂), 36,8 (CH₂), 37,8 (CH₂), 38,2 (CH), 39,2 (CH), 47 (CH), 51,4 (CH₂).

6.10. Obtenção do 3-Hidróximetileno-5-acetometileno-triciclo[5,2,1,0^{2,6}]decano (±)-9



Em um frasco com tampa, silica gel (550 mg, 60, 70-230 mesh) e o meso-diol **3** (140 mg, 0,71 mmól) foram macerados até a formação de uma mistura íntima. Sobre esta mistura foi vertido anidrido acético suficiente para formar um fino filme sobre a superfície do sólido. Após 2 horas e 30 minutos adicionou-se ao meio reacional 20 mL de água para a hidrólise do anidrido acético remanescente. O sistema foi neutralizado com uma solução de NaHCO₃ e extraído em acetato de etila. As fases orgânicas foram misturadas e secas sob MgSO₄ e o solvente evaporado em evaporador rotatório. A análise em CG mostrou que havia uma mistura do meso-diol **3** (27%), aceto-álcool (±)- **9** (56%) além da formação de um produto **C** (17%). O aceto-álcool (±)- **9** foi separado em coluna de silica gel (60, 70-230 mesh) usando como eluente acetato de etila (1) e ciclo-hexano (3). Após purificação obteve-se 80 mg do aceto-álcool (±)- **9**. Rendimento 47%.

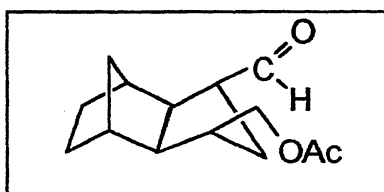
6.11. Obtenção de 3-hidróximetil-5-acetometil-triciclo[5,2,1,0^{2,6}]decano (+)-9



Num balão de 100 mL dissolveu-se 250 mg do composto **3** em 20 mL de acetato de vinila. Adicionou-se 250 mg da lipase PS-C-Amano II. Após 90 minutos a reação foi encerrada e o bruto da reação filtrado em celite, eluído em 30 mL de acetato de etila. O filtrado foi evaporado em evaporador rotativo resultando em 265

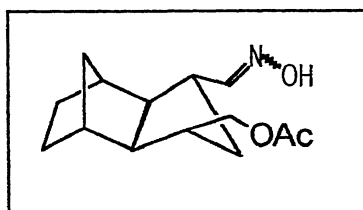
mg do aceto-álcool (+)-9. O rendimento foi de 93% e a rotação específica $[\alpha]_D^{20} = +1$ (CH_2Cl_2 , $c = 2 \text{ g} / 100 \text{ mL}$). IV (filme): ν (cm^{-1}): 3460 (OH), 1740 (C=O). RMN^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 2,0 (s,3H), 3,3 (s,1H), 3,8 (m,2H). RMN^{13}C (200 MHz, CDCl_3): δ 20,9 (CH_3), 29,5 (2CH_2), 35,2 (CH_2), 36,8 (CH), 36,7 (CH), 41,4 (2CH), 45,2 (CH), 49,6 (CH), 65,2 (CH_2), 66,2 (CH_2), 171,3 (C=O).

6.12. Obtenção do *endo,exo*-3-Acetometileno-triciclo[5,2,1,0^{2,6}]decano-5-carbaldeído (85)



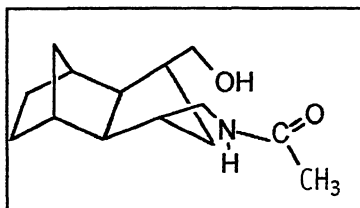
Em um balão monotubulado, foram dissolvidas 100 mg do aceto-álcool (+)-9 em 10 mL de CH_2Cl_2 . A esta solução foram adicionadas 200 mg de clorocromato de piridínio (PCC). O sistema foi mantido sob agitação magnética em t. a. durante 3 horas, quando foi filtrado em sílica gel (60, 70-230 mesh) e eluído em 50 mL de CH_2Cl_2 e o filtrado concentrado no evaporador rotatório. Obteve-se 87 mg de um óleo incolor que corresponde ao derivado (-)-85. O rendimento foi de 88% e a rotação específica $[\alpha]_D^{20} = -16$ (CH_2Cl_2 , $c = 2 \text{ g} / 100 \text{ mL}$).

6.13. Obtenção do 3-acetometileno-5-oximometileno-triciclo [5,2,1,0^{2,6}]decano (+)-86



Em um balão monotubulado de 100 mL dissolveu-se 450 mg (1,89 mmóis) do aceto-aldeído (-)-**85** em 15 mL de MeOH. A esta solução foram adicionados 200 mg (2,0 mmóis) de AcONa e 138 mg (2,0 mmóis) de NH₂OH.HCl. O sistema foi mantido na temperatura ambiente durante 18 horas. A reação foi encerrada e ao meio reacional adicionou-se 20 mL de água, extraiu-se com acetato de etila e lavou-se a fase orgânica com uma solução de NaHCO₃ (10%). Os extratos etéreos foram secos com MgSO₄ e o solvente evaporado, obtendo-se 310 mg de um óleo incolor que corresponde ao produto **86**. O rendimento foi de 65% e a rotação específica $[\alpha]_D^{20} = +24$ (CH₂Cl₂, $c = 2\text{ g} / 100\text{ ml}$). IV (filme): ν (cm⁻¹): 3388 (N-OH), 1739 (C=O). RMN¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 2,1 (s, 3H), 2,2 (s, 3H), 6,8 (d, 1H), 7,5 (d, 2H), 7,3 (d, 1H), 8,7 (s, 1H). RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 20,9 (CH₃), 29,2 (CH₂), 29,6 (CH₂), 35,2 (CH₂), 36,1 (CH₂), 36,9 (CH), 38 (CH), 41,9 (CH), 42,8 (CH), 49,5 (CH), 50,0 (CH), 51,2 (CH), 51,8 (CH), 65,2 (CH₂), 65,3 (CH₂), 153 (C=N), 171,2 e 171,3 (C=O).

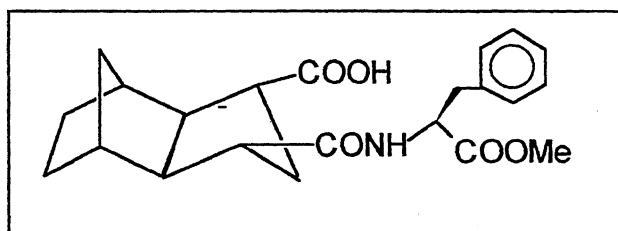
6.14. Obtenção do 3-hidróximetileno-5-acetoamidometileno-triciclo [5,2,1,0^{2,6}] decano (**88**)



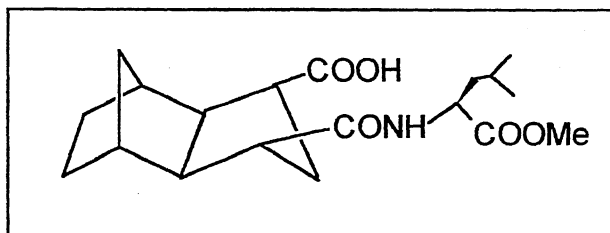
Em um balão de 125 mL, contendo uma solução do composto (+)-**86** (150 mg, 0,63 mmóis) em 20 mL de metanol, adicionou-se cloreto de níquel hexahidratado (350 mg, 1,47 mmóis) sob agitação magnética. Após a dissolução do cloreto de níquel, esfriou-se o sistema a -78°C, e adicionou-se borohidreto de sódio (400 mg, 10,4 mmóis) em pequenas porções sob forte agitação magnética, a fim de evitar a formação de agregados. Após 4 horas na temperatura ambiente, foi removido o metanol e ao precipitado remanescente foi adicionado anidrido acético (20 mL), e a solução foi refluxada por 1 hora. Adicionou-se 10 mL de H₂O e uma solução aquosa de NaOH a 15% até o pH ficar entre 9 e 10. Extraiu-se a fase aquosa com acetato

de etila (3 x 20mL), secou-se o solvente com sulfato de magnésio anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente, obtendo-se um óleo amarelado que corresponde ao composto acetilado **87** (135 mg, 4,5mmóis). Rendimento 76%. IV (filme): ν (cm⁻¹): 3297 (NH), 1739 (C=O, função éster), 1650 (C=O, função amida). A este composto foi adicionado 20 ml de metanol e de sódio metálico (1g, 45 mmóis). Deixou-se a mistura em refluxo durante 6 horas e após esse período retirou-se o excesso de metanol, adicionou-se 30 ml de água e extraiu-se com acetato de etila (3 x 20 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro, filtrada e o solvente evaporado, obtendo-se um óleo amarelado (90 mg) do produto **88**. Rendimento: 81%. IV (filme): ν (cm⁻¹): 3277 (OH), 1640 (C=O da função amida).

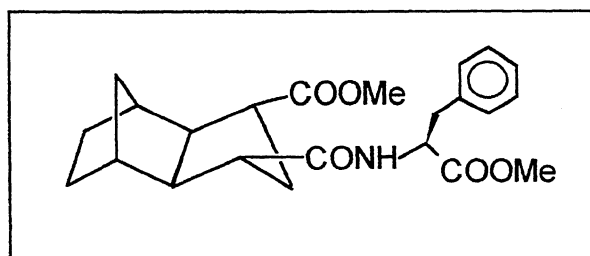
6.15. Obtenção de ácido-mono-3-(oxometoxifenilalanina)-triciclo [5.2.10^{2,6}] decan-5-óico (7)



Em um balão tribulado, sob atmosfera de argônio, diluiu-se 206 mg(1 mmol) do anidrido **5** em 20 mL de diclorometano, previamente seco. O sistema foi resfriado a 0°C e a este foi adicionado 240 mg de L-fenilalanina (1,1 mmol). Sobre a suspensão formada adicionou-se DMAP em quantidade catalítica e 0,3 mL de *N*-metilmorfolina (3 mmóis). Retirou-se o banho de gelo e deixou-se sob agitação magnética durante 24 horas na temperatura ambiente. A mistura foi lavada com solução de HCl 1M, extraída com acetato de etila, a fase orgânica seca com sulfato de magnésio anidro, filtrada e o solvente evaporado. O produto foi purificado em coluna com sílica gel 60 mesh, eluída com ciclo hexano e acetato de etila a 10%, obtendo-se 246 mg de um sólido branco que corresponde ao produto **7**. Rendimento 64%.

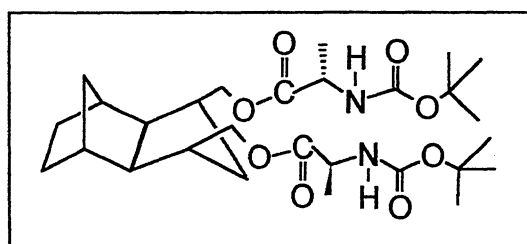
6.16. Obtenção do ácido-mono-3-(oxometoxileucina)-triciclo [5.2.10^{2,6}] decan-5-óico (6)

Em um balão tribulado, sob atmosfera de argônio, diluiu-se 206 mg (1 mmol) do anidrido **5** em 20 mL de diclorometano, previamente seco. O sistema foi resfriado a 0°C e a este foi adicionado 198 mg de LeuOMe (1,1 mmol). Sobre a suspensão formada adicionou-se DMAP em quantidade catalítica e 0,3 ml de NMM (3 mmóis). Retirou-se o banho de gelo e deixou-se sob agitação magnética durante 24 horas na temperatura ambiente. A mistura foi lavada com solução de HCl 1M, extraída com acetato de etila, a fase orgânica seca com sulfato de magnésio anidro, filtrada e o solvente evaporado. O produto foi purificado em coluna com sílica gel 60 mesh, eluída com ciclo hexano e acetato de etila inicialmente a 10% aumentando a polaridade gradativamente até 50%. Obteve-se 245 mg de um sólido branco que corresponde ao produto **7**. Rendimento 70%. A rotação específica medida foi de $[\alpha]_D^{20} = -14$ (CH₂Cl₂, *c* = 2 g / 100 mL). RMN¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0,9 (s,6H), 3,7 (s,3H), 6,2 (d,1H). RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 21,8 (CH₃), 21,9, (CH₃), 22,7 (CH₃), 24,8 (CH), 29 (CH₂), 31,2 (CH₂), 35,9 (CH₂), 38,9 (CH), 39,3 (CH), 41,3 (CH₂), 47,7 (CH), 49 (CH), 50 (CH), 50,5 (CH), 52,3 (CH), 172,2 (C=O), 174,0 (C=O), 171,2 e 178,3 (C=O).

6.17. Obtenção do 5-carbometóxi-3-(oxometoxifenilalanina)-triciclo [5.2.10^{2,6}] decano (83)

Para uma solução de 180 mg (0,75 mmóis) do monoácido **8** diluído em 20 mL de diclorometano, adicionou-se 163 mg (0,75 mmóis) de L-fenilalanina e DMAP em quantidade catalítica. O sistema foi resfriado a 0°C para a adição de 155 mg de DCC (0,75 mmóis) e 0,3 ml de NMM (3 mmóis). Retirou-se o banho de gelo e deixou-se sob agitação magnética durante 24 horas na temperatura ambiente. A mistura foi filtrada e o solvente evaporado. O produto foi purificado em coluna com sílica gel 60 mesh, eluída com ciclo hexano e acetato de etila inicialmente a 10% aumentando a polaridade gradativamente até 50%. Obteve-se 200 mg de um sólido branco que corresponde aos diastereoisômeros **A** e **B** que foram separados parcialmente. Rendimento 67%. A rotação específica medida para o diastereoisômero **A** foi de $[\alpha]_D^{20} = +7$ (CH₂Cl₂, c = 2 g / 100 ml). P.F. 126°C. IV (KBr): ν (cm⁻¹): 3360 e 3322 (NH), 1723 (C=O da função éster), 1673 (C=O da função amida). RMN¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 3,6 (s,3H), 3,6 (s,3H), 4,9 (d.d.1H), 5,8 (d.1H), 7,2 (m.5H). RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 29 (2CH₂), 31,6, (CH₂), 38 (CH₂), 38,8 (CH), 39,5 (CH), 47,9 (CH), 49,3 (CH), 50,4 (CH), 52,2 (CH), 127 (CH), 128,5 (2CH), 129,2 (2CH), 135 (C) 171,7 (C=O), 172,3 (C=O), 171,2 e 173,5 (C=O).

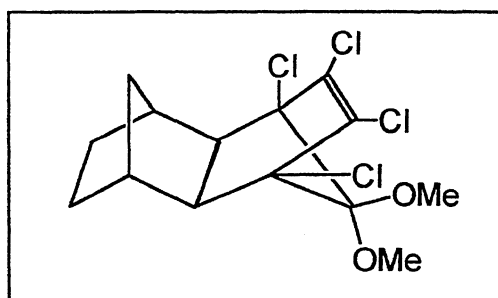
6.18. Obtenção do meso-3,5-bis(BOC-alaninametileno)-triciclo [5.2.1.0^{2,6}] decano (**84**)



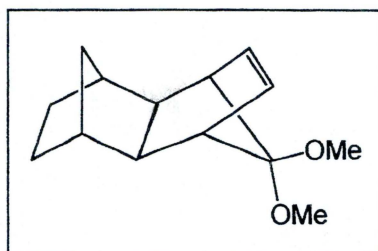
O diol **3** 160 mg (0,8 mmóis) foi dissolvido em 20 mL de diclorometano e a esta solução adicionou-se 332 mg (1,76 mmóis) de BOC-alanina e DMAP em quantidade catalítica. O sistema foi resfriado a 0°C para a adição de 362 mg de DCC (1,76 mmóis). Retirou-se o banho de gelo e deixou-se sob agitação magnética durante 18 horas na temperatura ambiente. A mistura foi filtrada e o solvente evaporado. O produto foi purificado em coluna com sílica gel 60 mesh, eluída com

ciclo hexano e acetato de etila inicialmente a 10% aumentando a polaridade gradativamente até 50%. Obteve-se 288 mg de um óleo incolor que corresponde ao produto **72**. Rendimento 67%. A rotação específica medida foi de $[\alpha]_D^{20} = -5$ (CH_2Cl_2 , $c = 2 \text{ g} / 100 \text{ mL}$). RMN^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 1,4 (m.9H), 5,0 (s.1H), RMN^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 18,7 (CH_3), 28,3 (CH), 29,4 (2CH_2), 34,8 (CH_2), 36,5 (CH_2), 36,9 (CH), 41,4 (CH), 49,1 (CH), 49,7 (CH), 66 (CH_2), 79,7 (C), 155 (C=O), 173,3 (C=O)

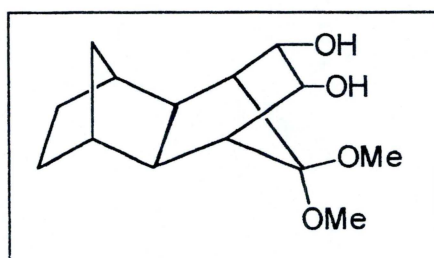
6.19. Obtenção do 3,4,5,6-tetracloro-12,12-dimetóxi-tetraciclo [6.2.1.1^{3,6}.0^{2,7}] dodec-4-eno (**90**)



Em um reator de aço inox com uma cápsula de teflon interna colocou-se 3 g de norborneno **80** (32 mmóis), 17 g de 5,5-dimetóxi-1,2,3,4-tetracloropentadieno **89** (74 mmóis). O sistema herméticamente fechado foi submetido a uma temperatura de 150° durante 90 horas. Após este período o produto foi purificado em coluna de sílica gel eluida em ciclo hexano e acetato de etila 5%. Obteve-se 9 g de um sólido branco cristalino que corresponde ao produto **90**. Rendimento 93%. P.F. 96°C. IV (KBr): ν (cm^{-1}): 1596 (C=C). RMN^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 0,9 (d.2H), 1,2 (d.2H), 1,4 (t.1H), 1,6 (d.2H), 2,3 (s.1H), 2,5 (s.1H). RMN^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 30,4 (CH_2), 33,7 (CH_2), 35 (CH), 51,5 (CH_3), 52,5 (CH_3), 56 (CH), 77 (C), 113,8 (C), 128,5 (C=C).

6.20. Obtenção do 12,12-dimetóxitetraciclo[6.2.1.1^{3,6}.0^{2,7}]dodec-4-eno (91)

Em um balão tribulado de 500 mL, 150 mL de amônia foram condensados sob atmosfera inerte, e a esta foi adicionado em pequenas porções 4 g de sódio metálico (174 mmóis), sob forte agitação magnética e a -78°C . A solução tornou-se azul escuro. A pós, adicionou-se gota a gota uma solução do 5 g composto **90** (13,4 mmóis) e etanol seco (3 mL, 51 mmóis) em 30 mL de THF seco, contida num funol de adição com equalizador de pressão. A reação foi deixada a -78°C durante 15 minutos, e, então tratada com uma solução de cloreto de amônia (40 mL), que deve ser adicionada em pequenas porções. Deixou-se a amônia evaporar durante a noite e extraiu-se com éter etílico (3 x 40 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro, filtrada e o solvente evaporado, isolando-se um óleo incolor que corresponde ao produto **91** (2,4 g, 10,9 mmóis). Rendimento: 77%. RMN¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0,5 (d.1H), 1,0 (d.2H), 1,4 (d.2H), 2,0 (s.2H), 2,1 (s.2H), 2,2 (d.1H), 2,9 (s.2H), 3,0 (s.3H), 3,2 (s.3H), 6,0 (s.2H). RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 31,8 (CH₂), 35,7 (CH₂), 37,5 (CH), 45,7 (CH), 48,6 (CH), 49,5 (CH₃), 51,9 (CH₃), 121,5 (C), 132,2 (C=C).

6.21. Obtenção do 12,12-dimetóxitetraciclo [6.2.1.1^{3,6}.0^{2,7}]dodecano-4,5-diol (92)

Em um balão de 250 mL dissolveu-se 1 g (4,5 mmóis) do composto **91** em 20 mL de etanol, sob agitação magnética na temperatura ambiente. O sistema foi

resfriado a 0°C e, através de um funil de adição adicionou-se lentamente 1,4 g (9 mmóis) de permanganato de potássio (KMnO₄) 0,25 g (6,25 mmóis) de NaOH em 50 mL de água, não deixando a temperatura ultrapassar a 5°C. O meio reacional é deixado na temperatura ambiente sob agitação magnética durante 24 horas. Após a evaporação do etanol o manganês foi reduzido com bissulfito de sódio e os extratos orgânicos extraídos com acetato de etila e secos com sulfato de magnésio anidro. Obteve-se 0,86 g de um sólido branco cristalino que corresponde ao produto **92**. Rendimento: 75%. P.F. 136°C. RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ 1,12 (s.1H), 1,5 (d.2H), 1,4 (d.1H), 1,5 (d.2H), 1,9 (s.2H), 2,18 (d.2H), 2,21 (d.2H), 3,21 (d.2H), 3,23 (s.3H), 3,32 (s.3H), 4,2 (d.2H). RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 31,2 (CH₂), 35,9 (CH), 36,8 (CH₂), 45,8 (CH), 48,1 (CH), 50,0 (CH₃), 51,4 (CH₃), 69,8 (CH), 117,4 (C).

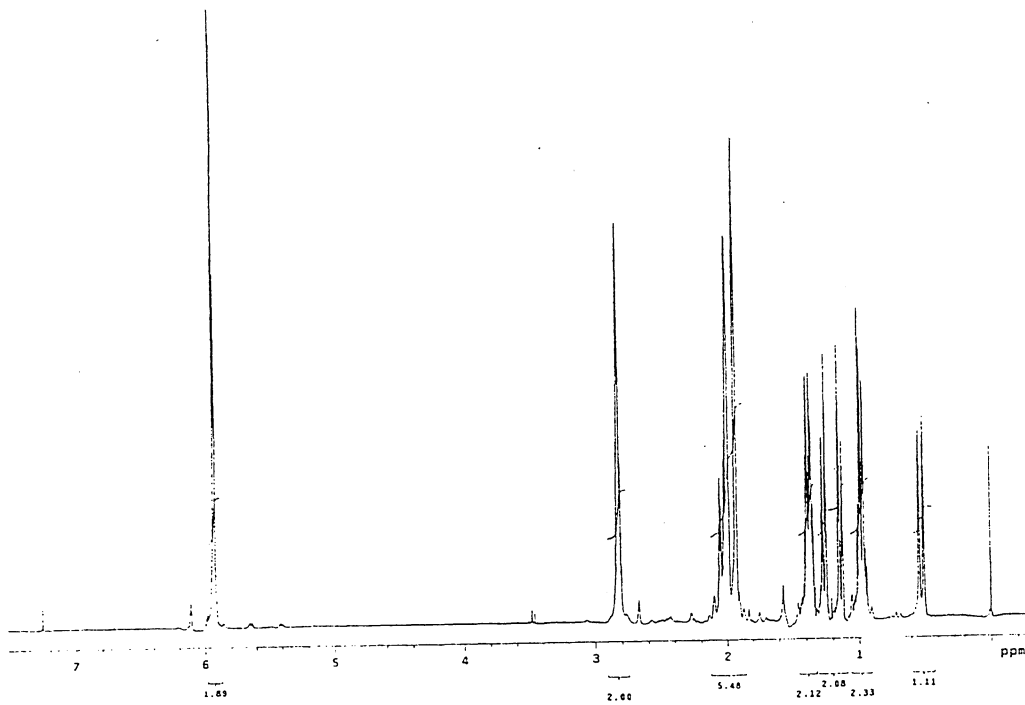
7. BIBLIOGRAFIA

1. Polmann, R.; A. *These de Doctorat*, Universite Rene Descartes de Paris, **1997**, 3
2. Montanari, C. A.; Bolzani, V. S. *Química Nova*, **2001**, 4, 105-111
3. Carrea, G.; Riva, S. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, 39, 2226-2254
4. Klibanov, M. A.; *Nature*, **2001**, 409, 241-246
5. Campus, N.; *Bioresourse technology*, **2000**, 74, 49-62
6. Jones, J. B.; *Aldrichimica Acta*, **1993**, 26 (4), 105-112
7. Costa, V. E. U.; Amorin, H. L. N. *Química Nova*, **1999**, 22, 863-873
8. Ohno, M.; Kurihara, M.; kamiyama, K.; Kobayashi, S. *Tetrahedron Lett.*, **1985**, 26 (47), 5831-5834
9. Bloch, R.; Guibe-Jampel, E.; Gerard, C. *Tetrahedron Lett.*, **1985**, 26 (34), 4087-4090
10. Yoshida, N.; Konno, H.; Kamikubo, T.; Takahashi, M.; Ogasawara, K. *Tetrahedron Asymmetry*, **1999**, 10, 3849-3857.
- 11a) Takano, S.; Moroya, M.; Higashi, Y.; Ogasawara, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 177
- b) Kamikubo, T.; Ogasawara. *Tetrahedron Letters*, **1995**, 36, (10), 1685-1688
- c) Masahiro, S.; Kamikubo, T.; Ogasawara, K. *Tetrahedron Asymmetry*, **1997**, 8 (15), 2519-2521
- d) Konno, H.; Ogasawara, K. *Synthesis*, **1999**, 7, 1135-1140
12. Andreu, C.; Marco, J. A.; Asencio, G. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, **1990** 3209-3210
13. Liu, Z.; He, L.; Zheng, H. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1993**, 4 (11), 2277-2278.
14. a) North, M.; Zagotto, G. *Synlett*, **1995**, 639
- b) Jones, G.; I.; Jones, W.; North, M.; Teijeira, M.; Uriarte, E. *Tetrahedron Letters*, **1997**, 38, (5), 889-892

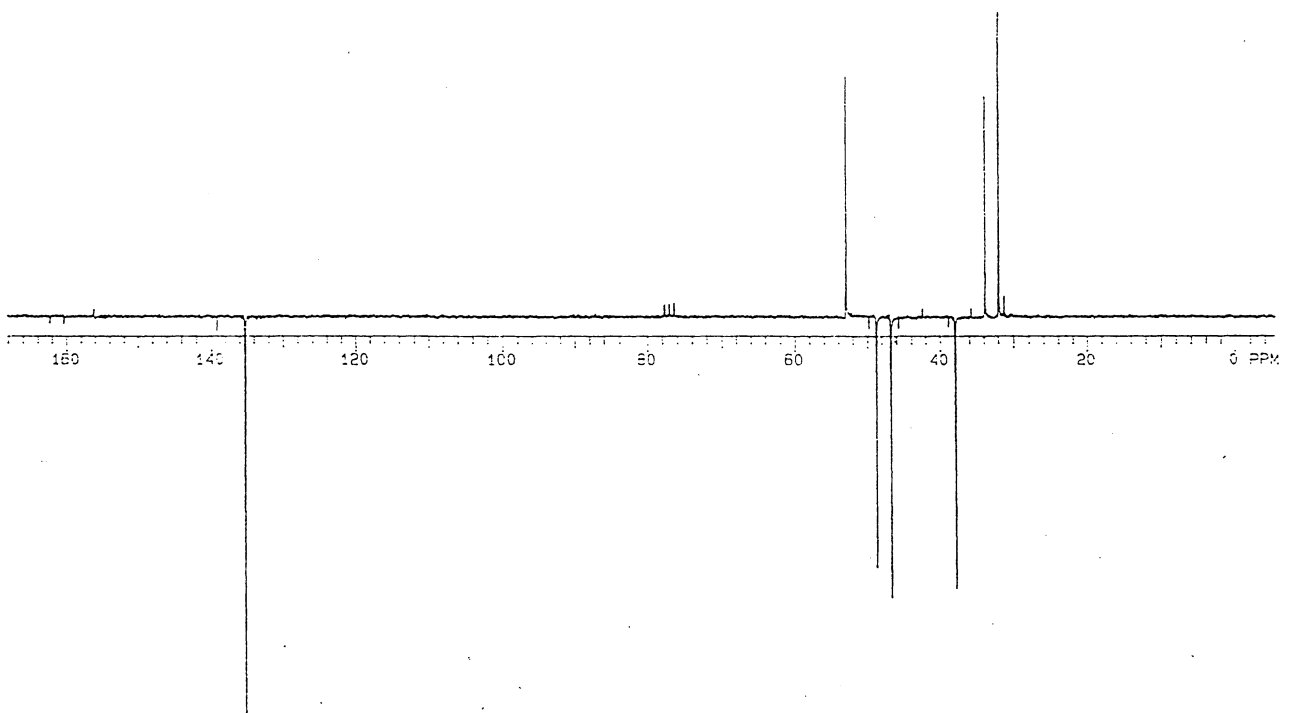
- c) Hibbs, D. E.; Hursthouse, M. B.; Jones, I. G.; Jones, W.; Malik, A. M. K.; North, M. *Tetrahedron*, **1997**, 53, 17417-17424.
15. Bernardi, A.; Arosio, D.; Dellavecchia, D.; Micheli, F. *Tetrahedron Asymmetry*, **1999**, 10, 3403-3407
16. Kouklosky, C.; Pouilhès, A.; Langlois, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 6672-6679.
17. Colombo, L.; Giacomo, D. M.; Brusotti, G.; Milano, E. *Tetrahedron Letters*. **1995**, 36 (16), 2863-2866.
18. Fernandez, S.; Brieva, R.; Rebolledo, F.; Gotor, V. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, **1992**, 2885-2889
19. Tanaka, K.; Ushio, H.; Kawabata, y.; Susuki, H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, **1991**, 1445-1452.
20. Gante, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1994**, 33, 1699-1720.
21. Prabhakaran, E. N.; Rajesh, V.; Dubey, S.; Iqbal, J. *Tetrahedron Letters*, **2001**, 42, 339-342
22. Polmann, R, A.; *Química Nova*, **1999**, 22(6), 828-837
23. Ranganathan, D.; Haridas, V.; Kurur, S.; Thomas, A .; Madhusudanan, K. P.; Nagaraj, R.; Kunwar, A. C.; Sarma, A. V. S.; Karle, I. L. *J. Org. Chem. Soc.* **1998**, 120, 8448-8460
24. Hibbs, D. E.; Hursthouse, M. B.; Jones, I. G.; Jones, W.; Malik, A. M. K.; North, M. *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 1496-1504
25. Ranganathan, D.; Haridas, V.; Kurur, S.; Nagaraj, R.; Bikshapathy, E.; Kunwar, C. A.; Sarma, S. V. A.; Vairamani, M. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 365-374
26. Marastoni, M.; Bazzaro, M.; Bortolotti, F.; Salvadori, S.; Tomatis, R. *Eur. J. Med. Chem.* **1999**, 34, 651-657
27. Horstmann, E. T; Guerin, J. D; Miller, J. Scott. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39 (20), 3635-3638
28. Alder, K.; Rickert, F. H.; *Ann.*, **1939**, 1, 543
29. Hayashi, T; Iwamura, H; Uozomi, Y; Matsumoto, Y; Ozawa, F. *Synthesis*, **1994**, 5, 530-532

-
30. Morisso, F. D. P.; Dissertação de Mestrado, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Instituto de Química, Porto Alegre, **1998**
31. Albers, T.; Biagini, S. C. G.; Hibbs, D. E.; Hursthouse, M. B.; Malik, A. M. K.; North, M. *Synthesis*, **1996**, 393-398

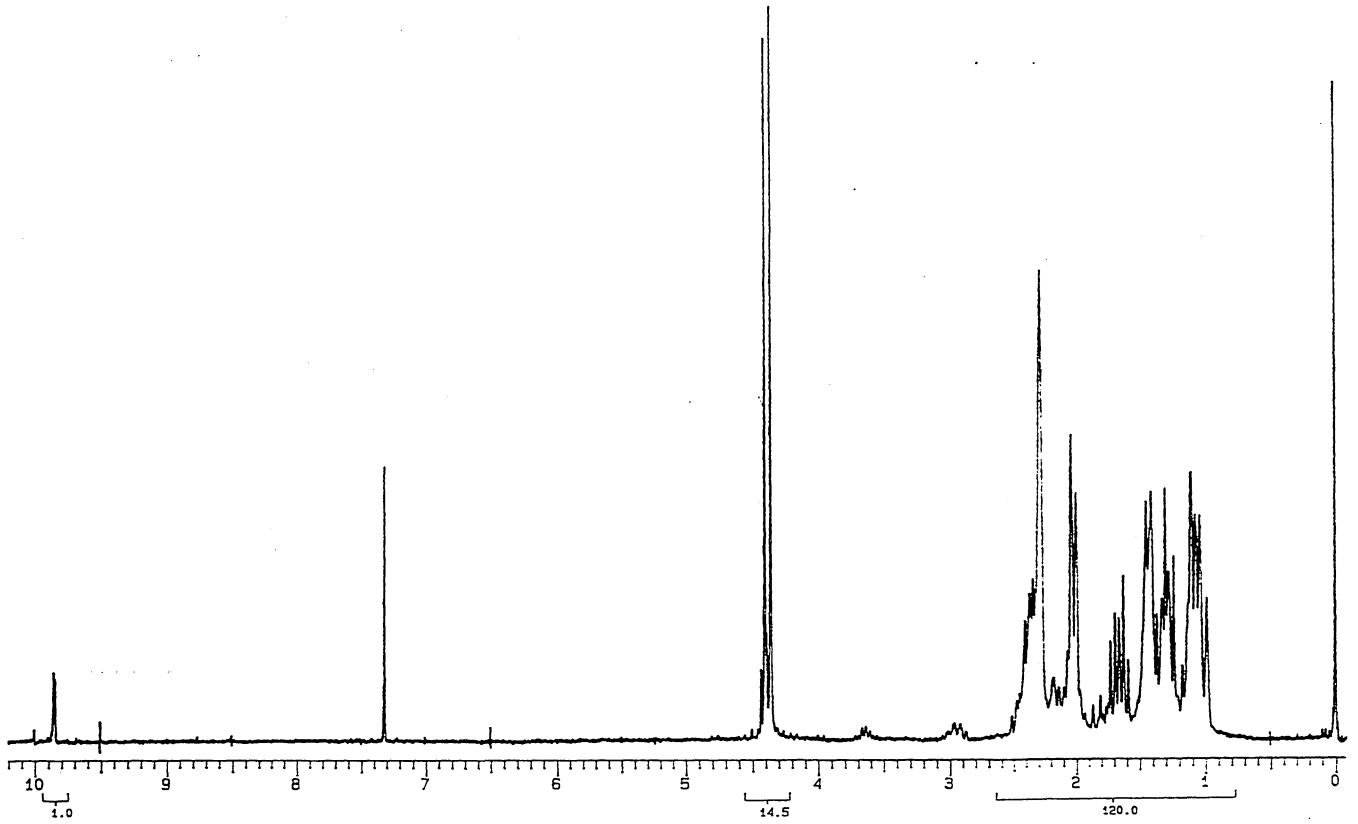
8. ESPECTROS



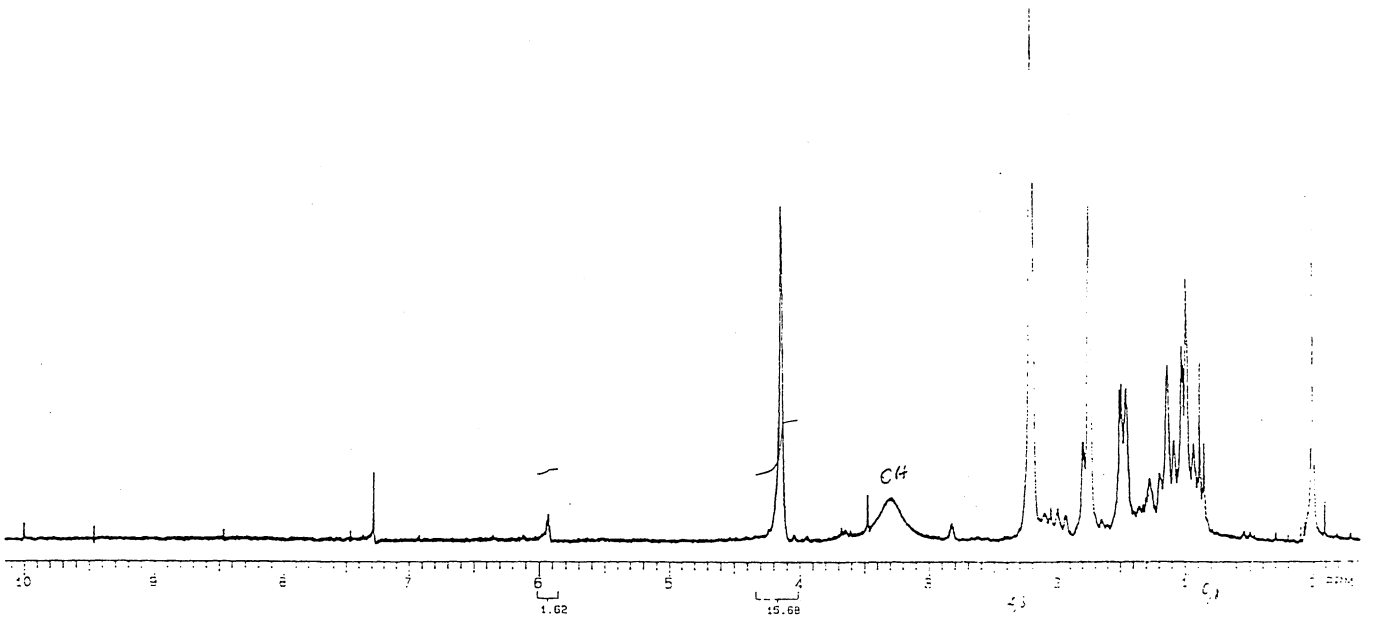
Espectro 1: Espectro de RMN ^1H da olefina **1**, (CDCl_3)



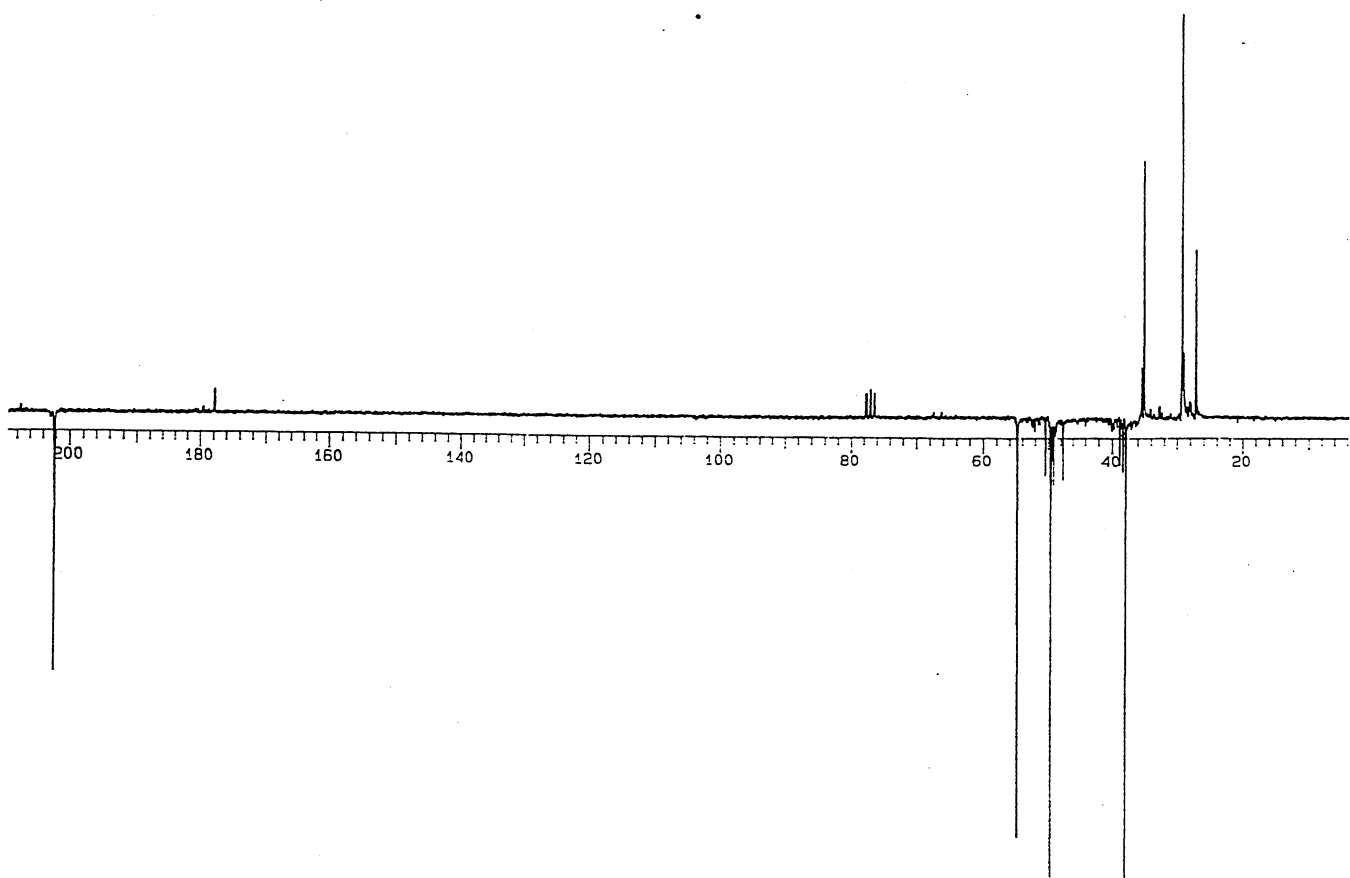
Espectro 2: Espectro de RMN ^{13}C da olefina **1**, (CDCl_3)



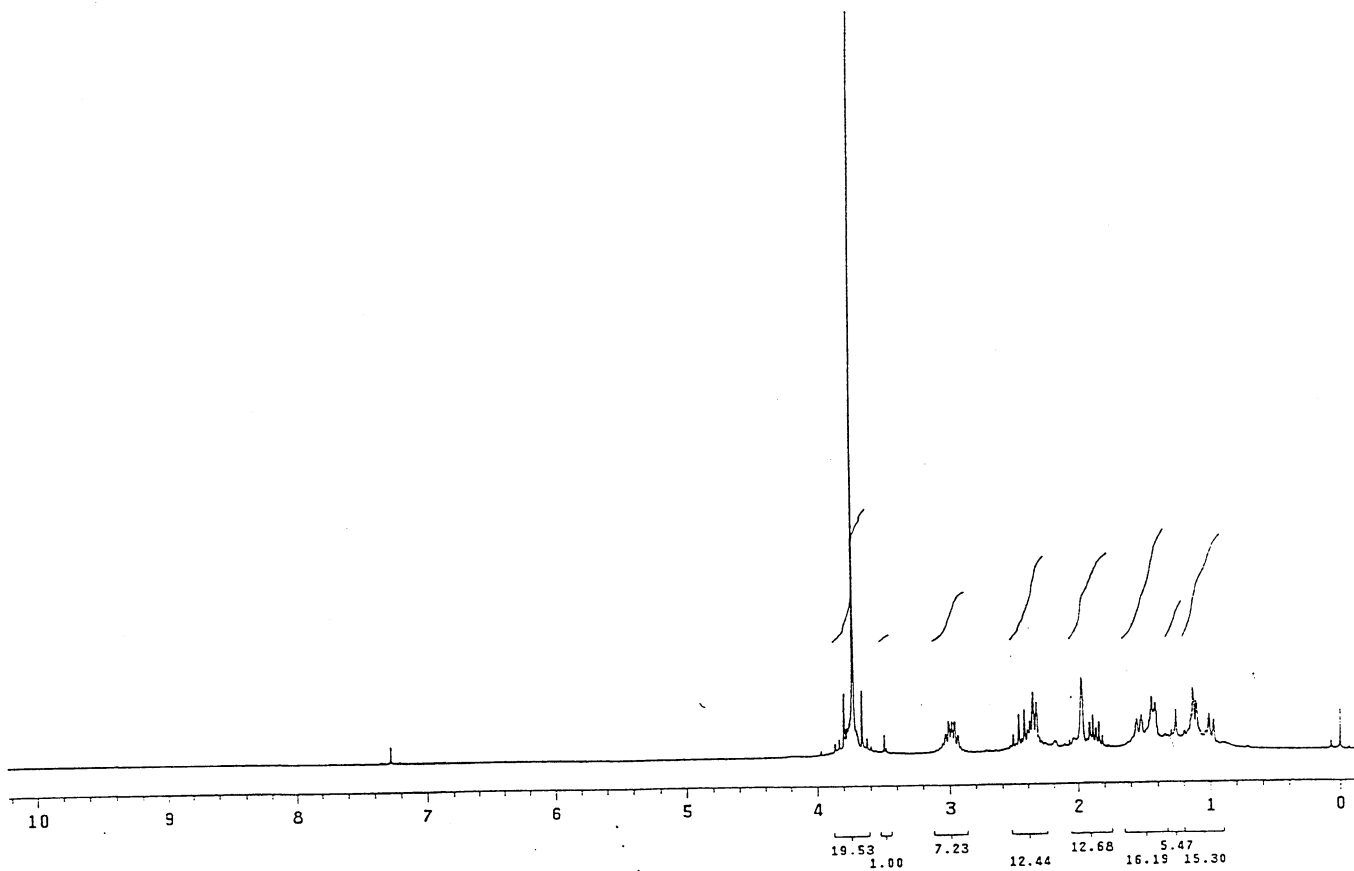
Espectro 3: Espectro de RMN ^1H do composto 82, (CDCl_3)



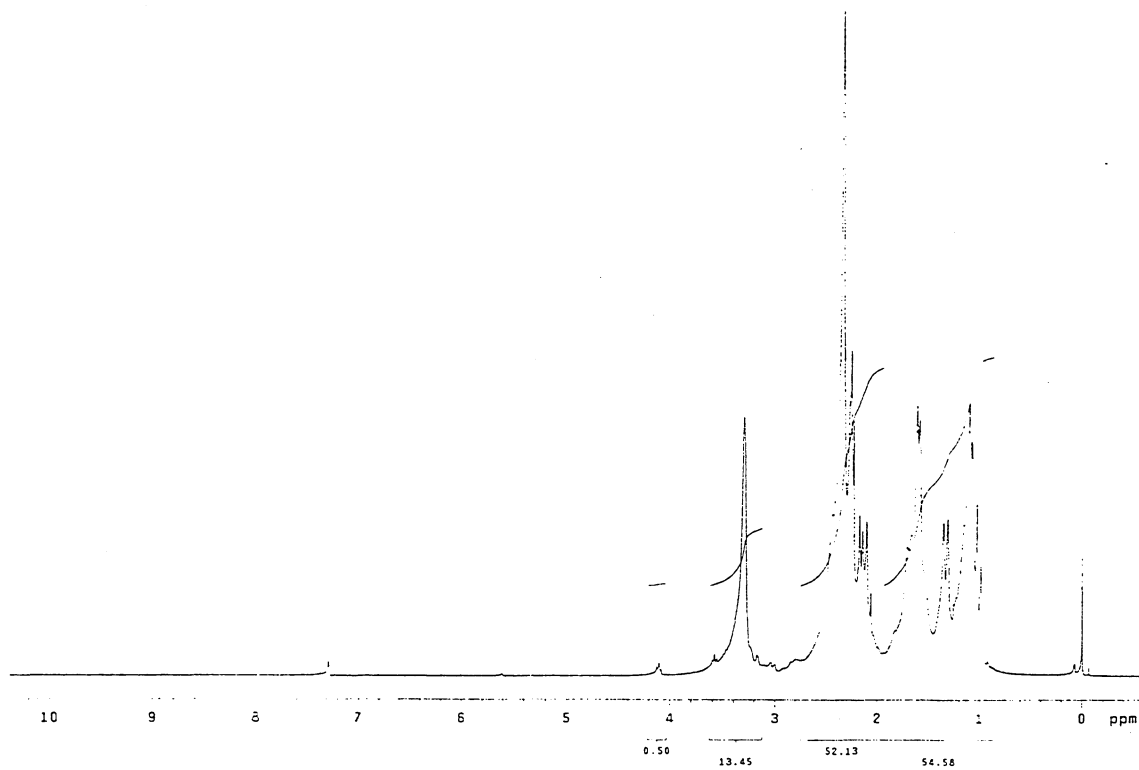
Espectro 4: Espectro de RMN ^1H do composto 81, (CDCl_3)



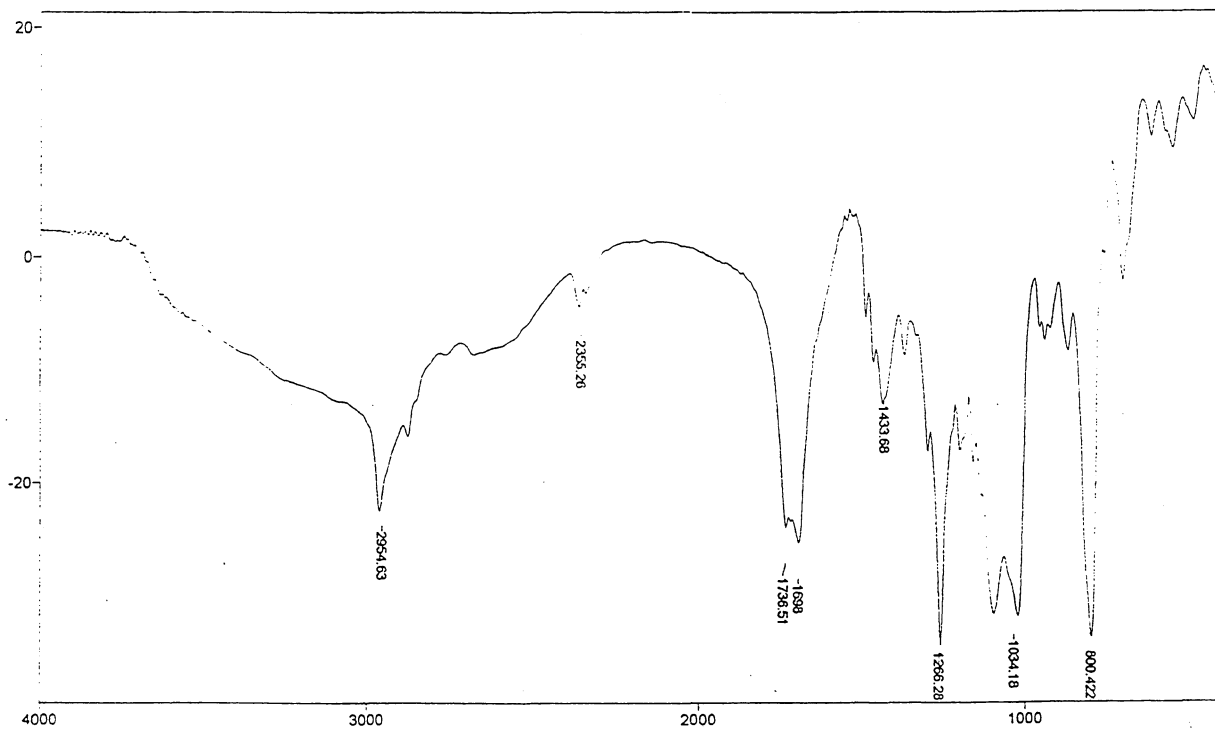
Espectro 5: Espectro de RMN ^{13}C do composto 82 (CDCl_3)



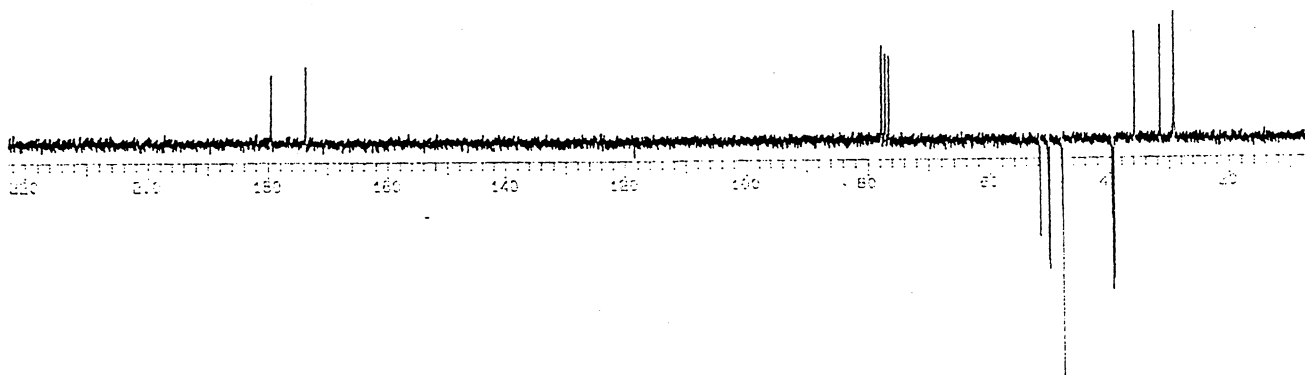
Espectro 6: Espectro de RMN ^1H do composto 4 (CDCl_3)



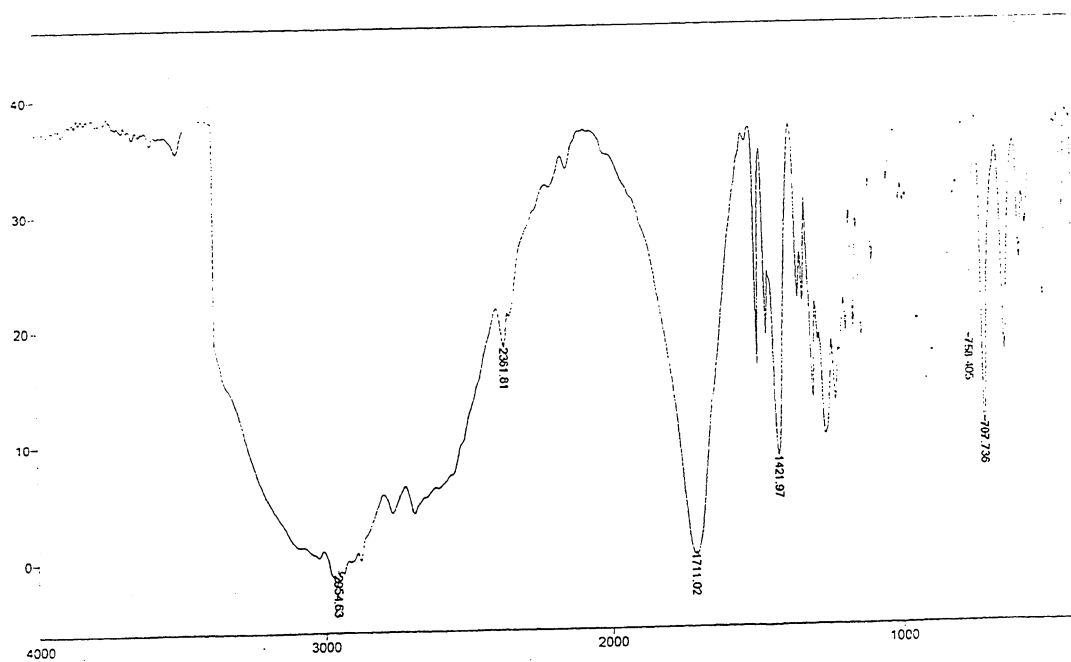
Espectro 7: Espectro de RMN ^1H do composto 5 (CDCl_3)



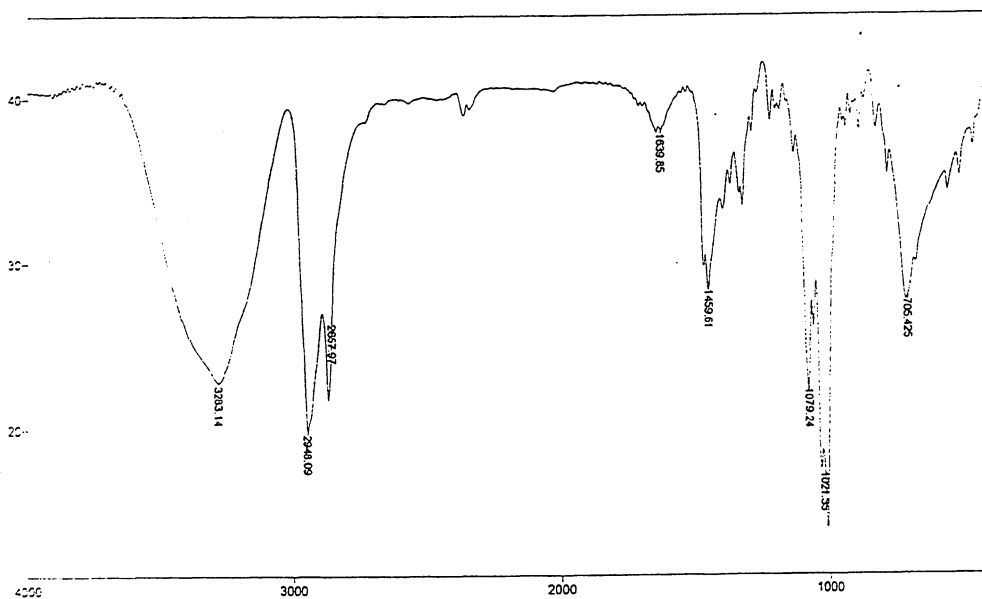
Espectro 8: Espectro de IV do composto 8 (KBr)



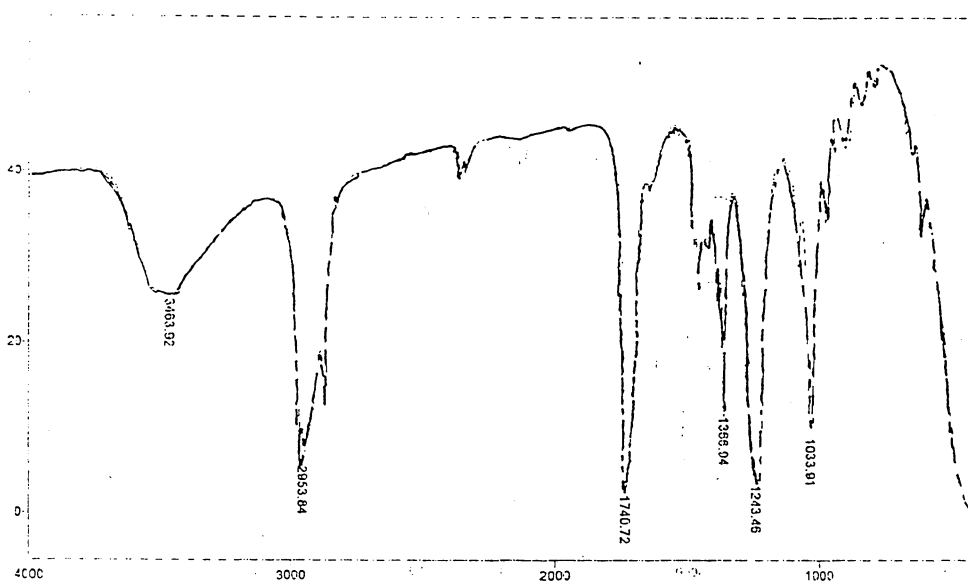
Espectro 9: Espectro de RMN ^{13}C do composto 8 (CDCl_3)



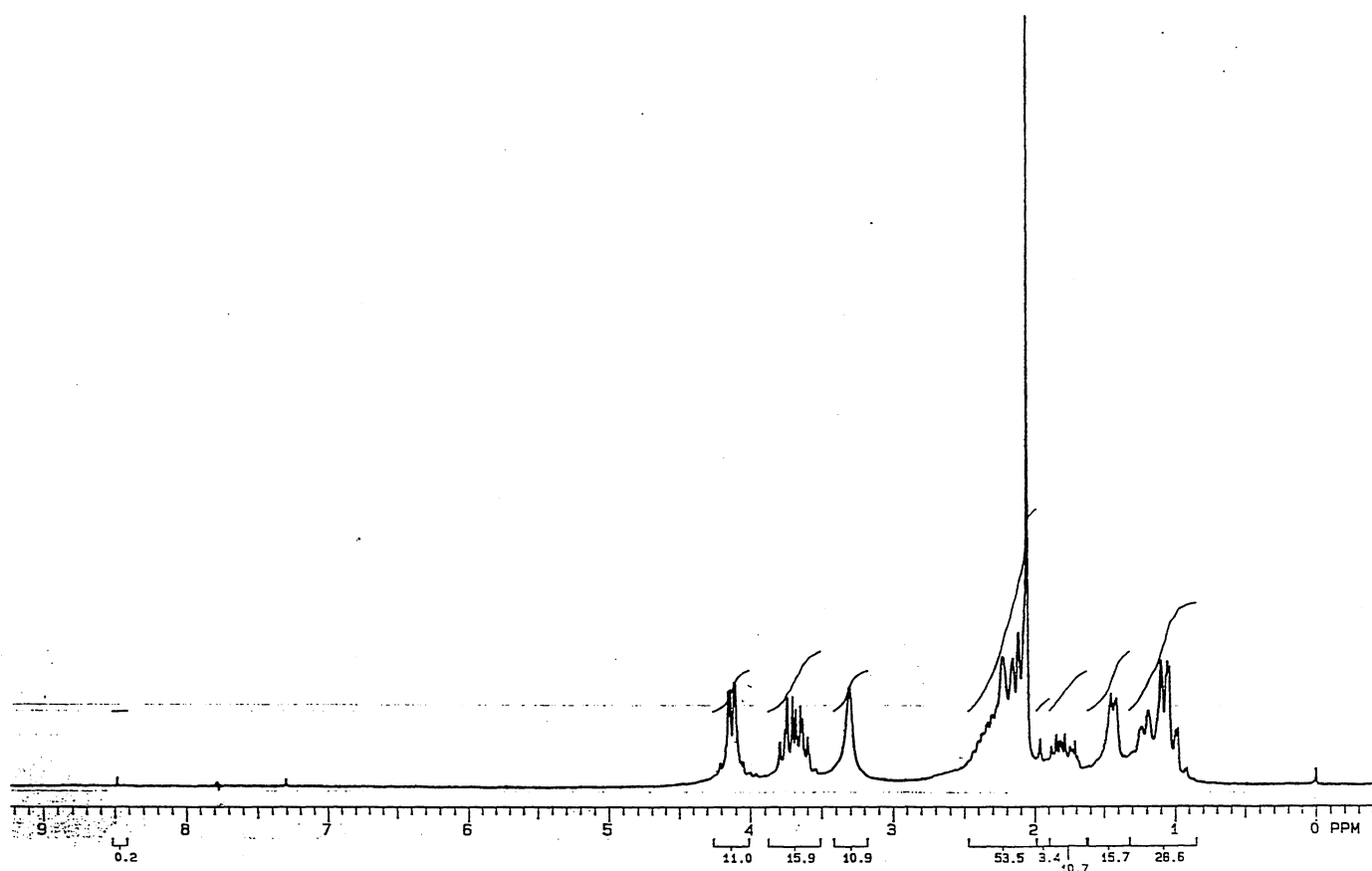
Espectro 10: Espectro de IV do composto 2, (KBr)



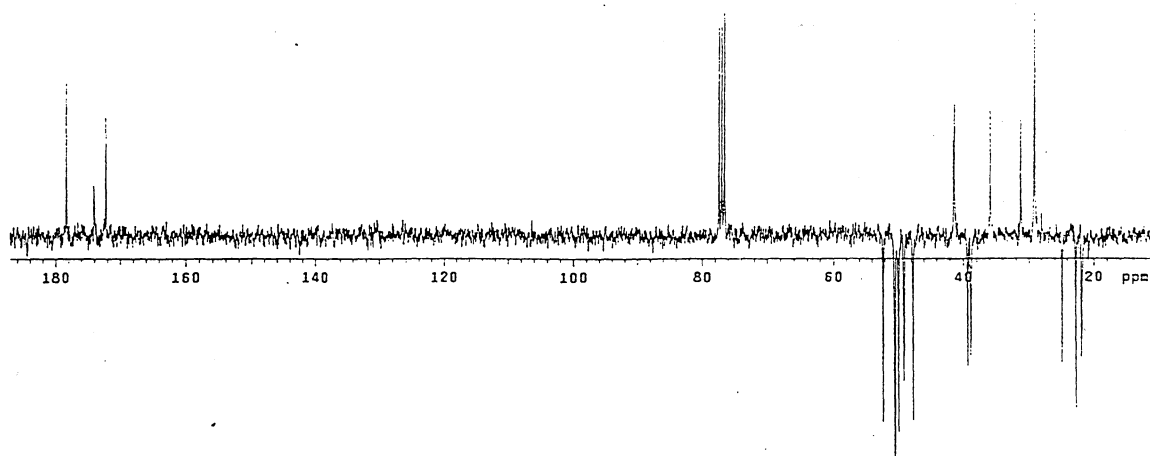
Espectro 11: Espectro de IV do composto 3 (KBr)



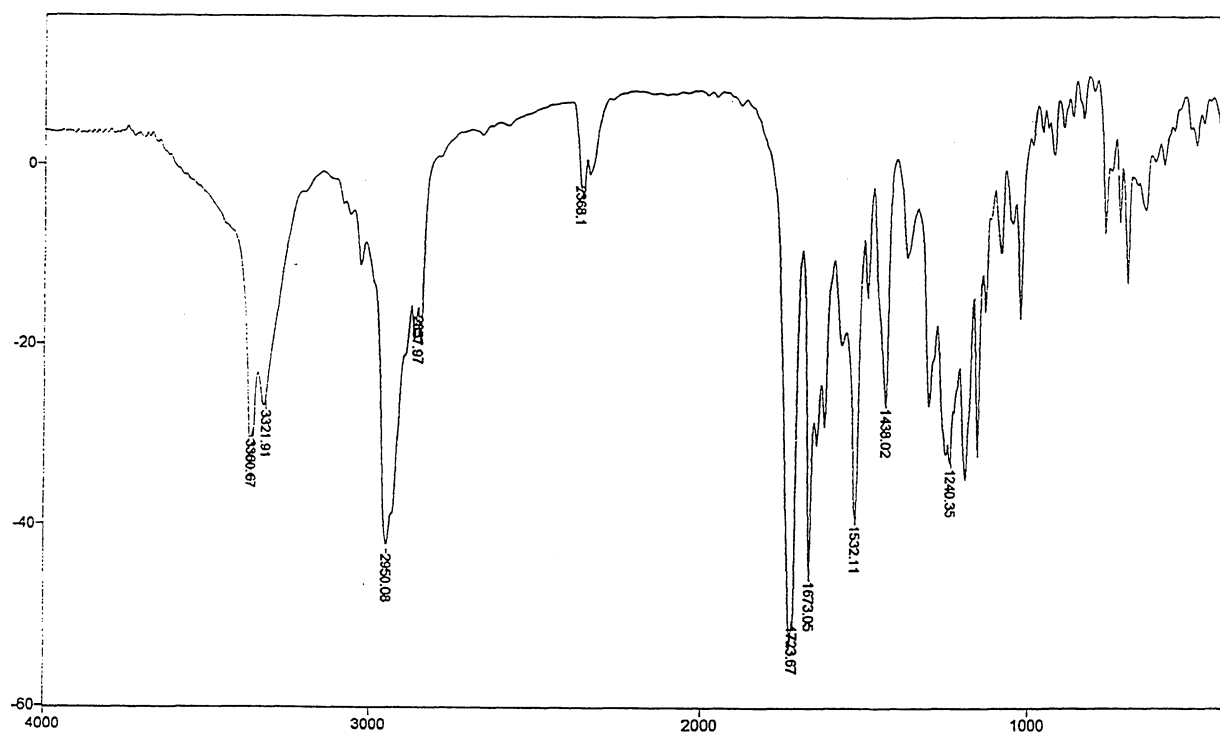
Espectro 12: Espectro de IV do composto 9 (filme)



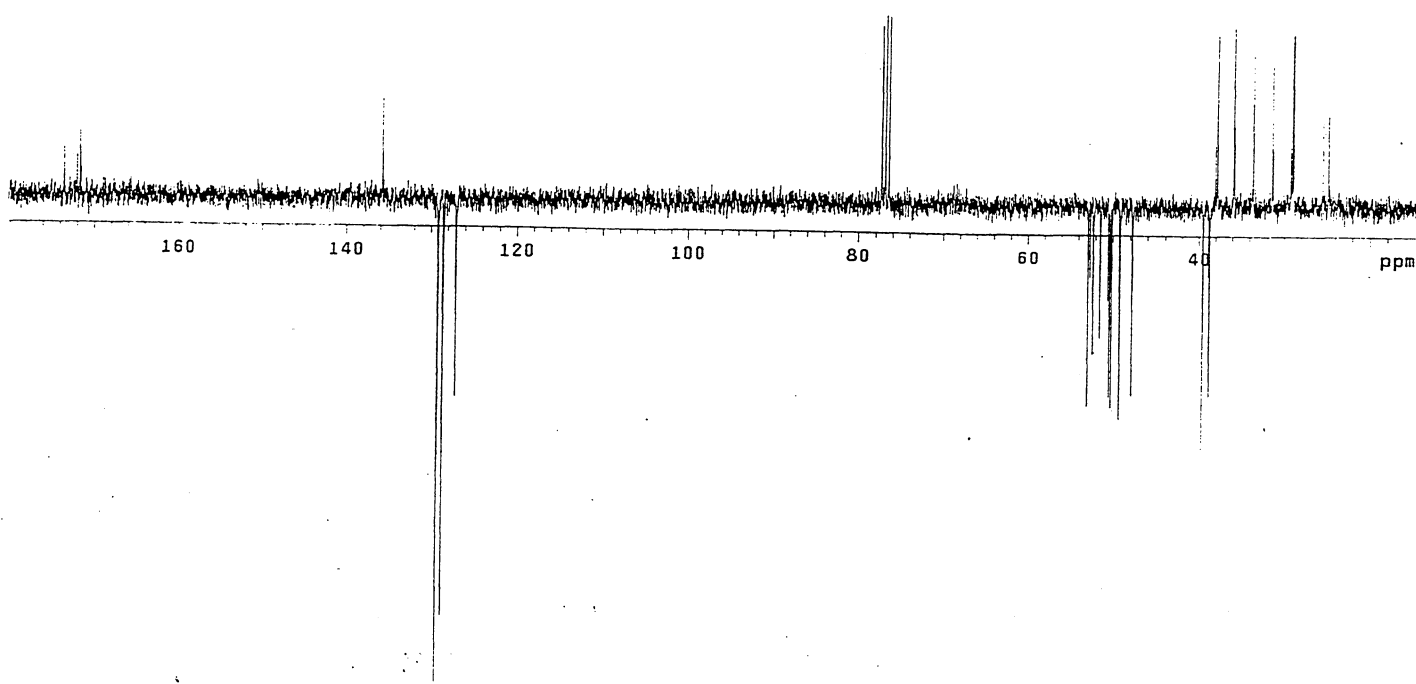
Espectro 13: Espectro de RMN ¹H do composto 9, (CDCl₃)



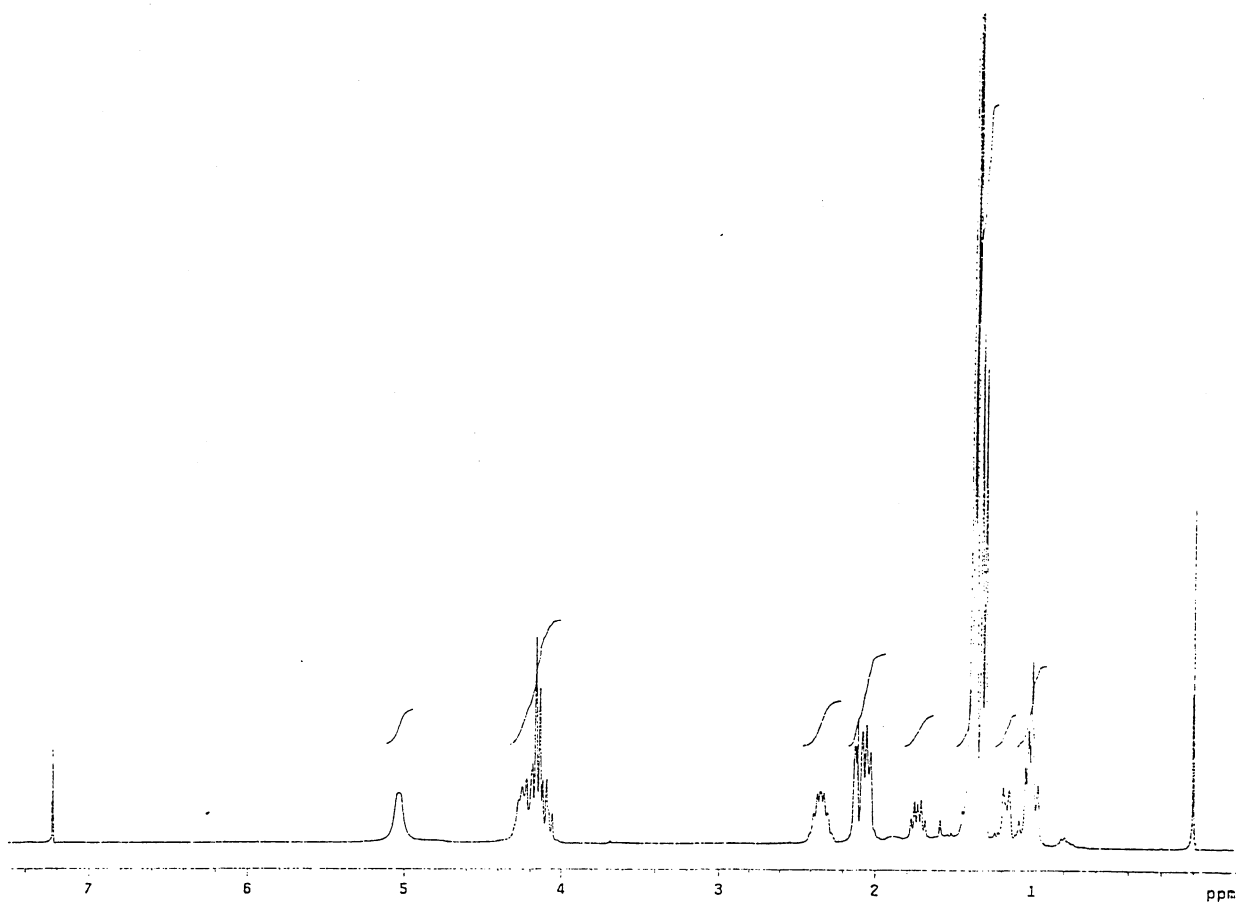
Espectro 14: Espectro de RMN ¹³C do composto 6 (CDCl₃)



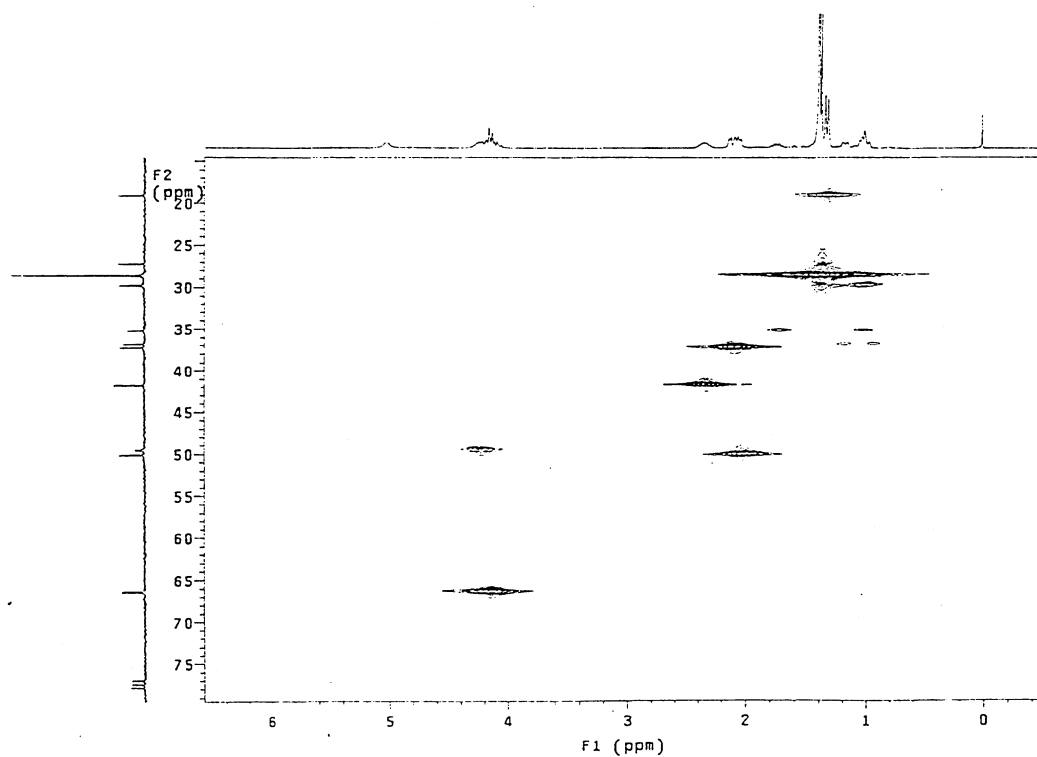
Espectro 15: Espectro de IV do composto 83 (KBr)



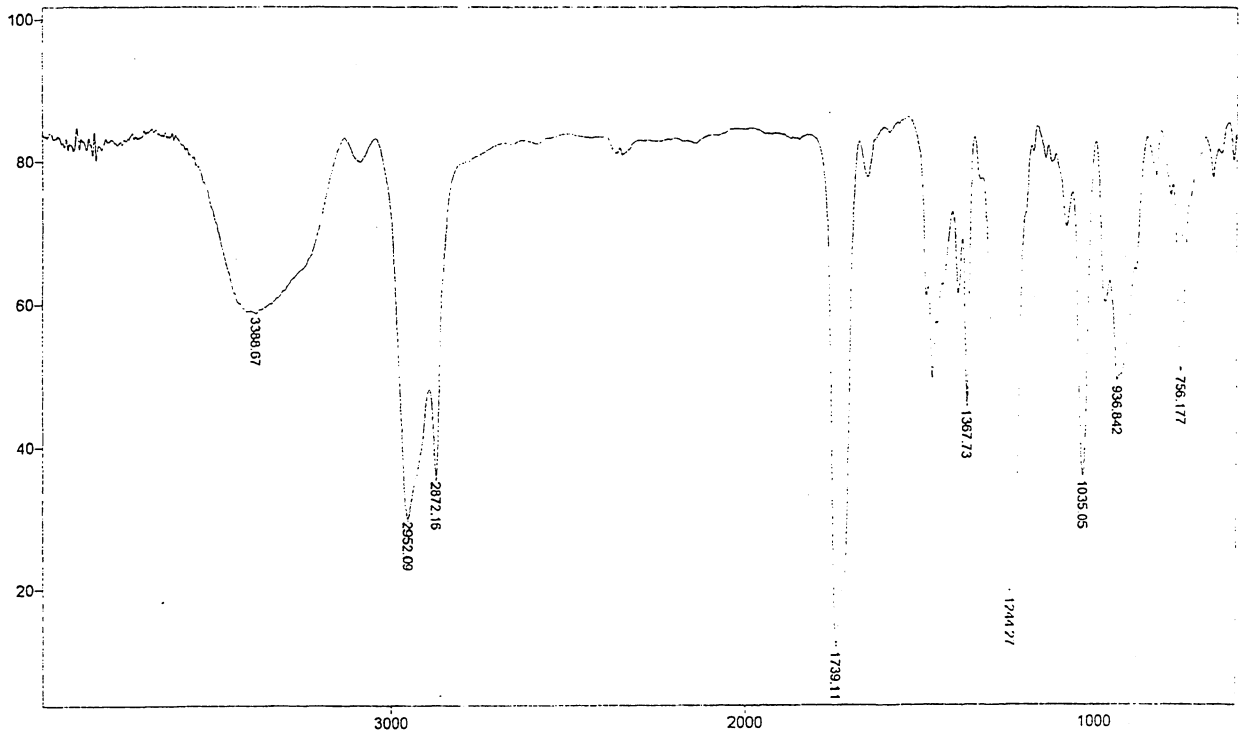
Espectro 16: Espectro de RMN ¹³C do composto 83 (CDCl₃)



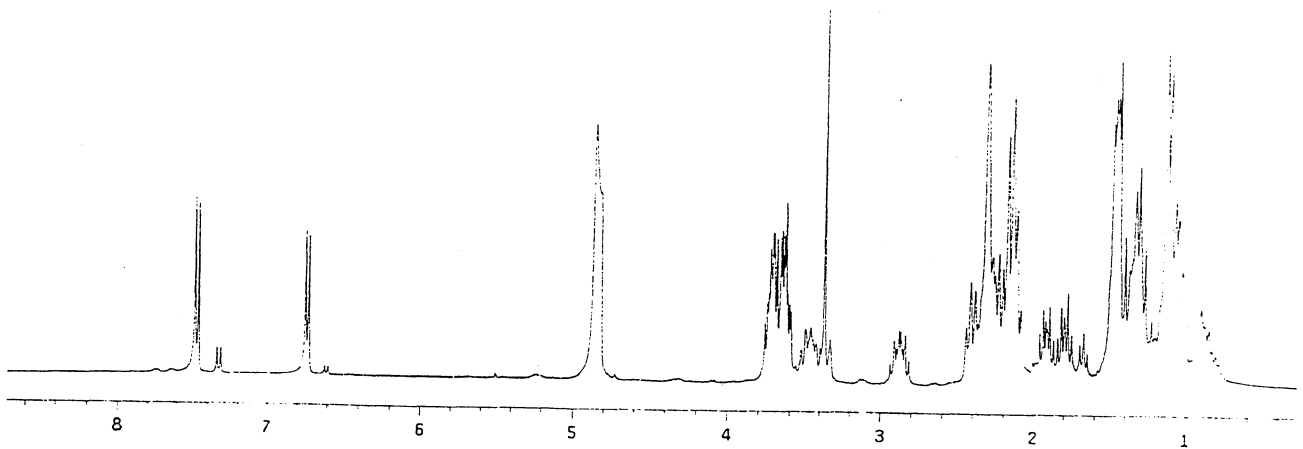
Espectro 17: Espectro de RMN ^1H do composto **84** (CDCl_3)



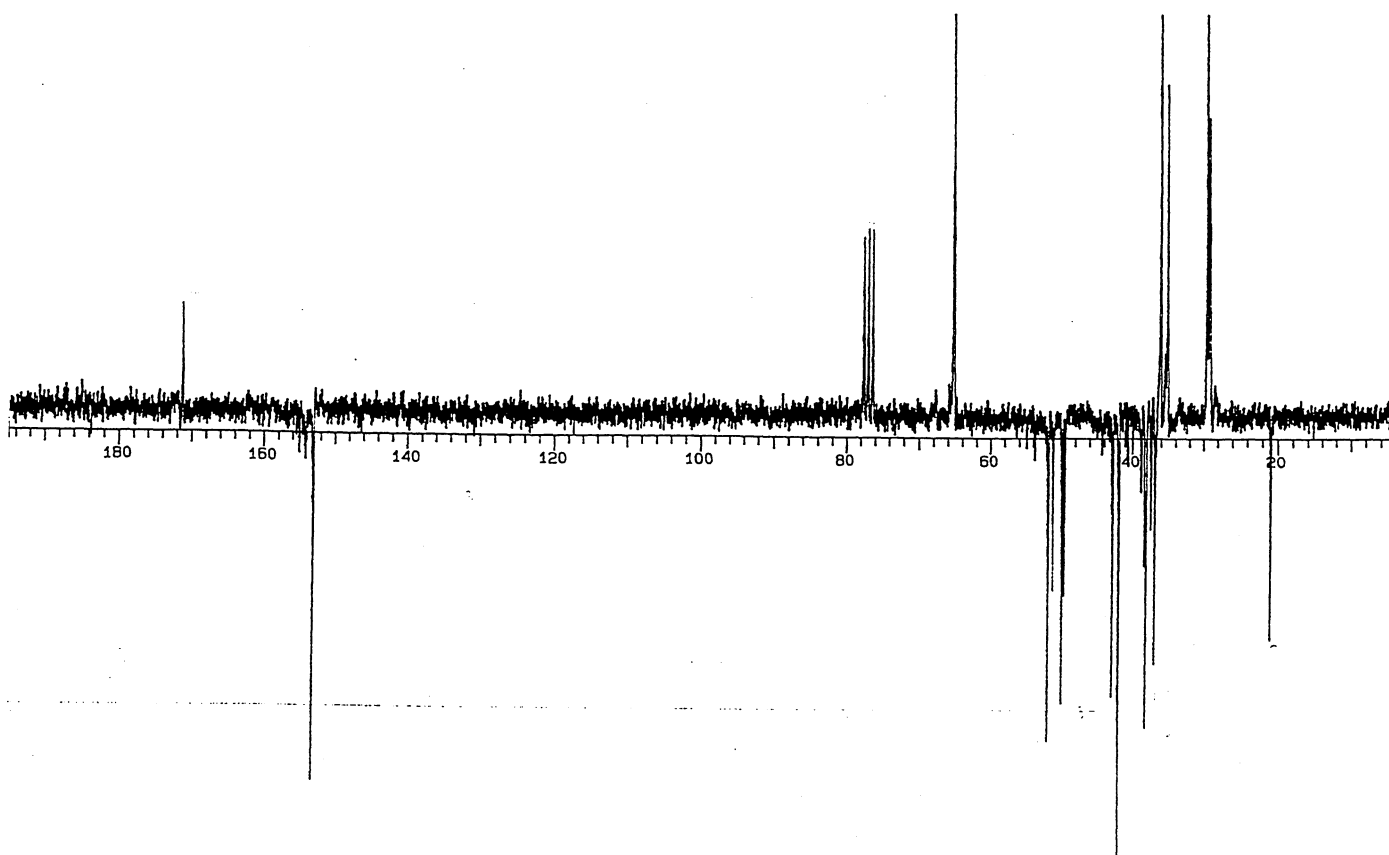
Espectro 18: Espectro de RMN, experimento de HETCOR do composto **84**(CDCl_3)



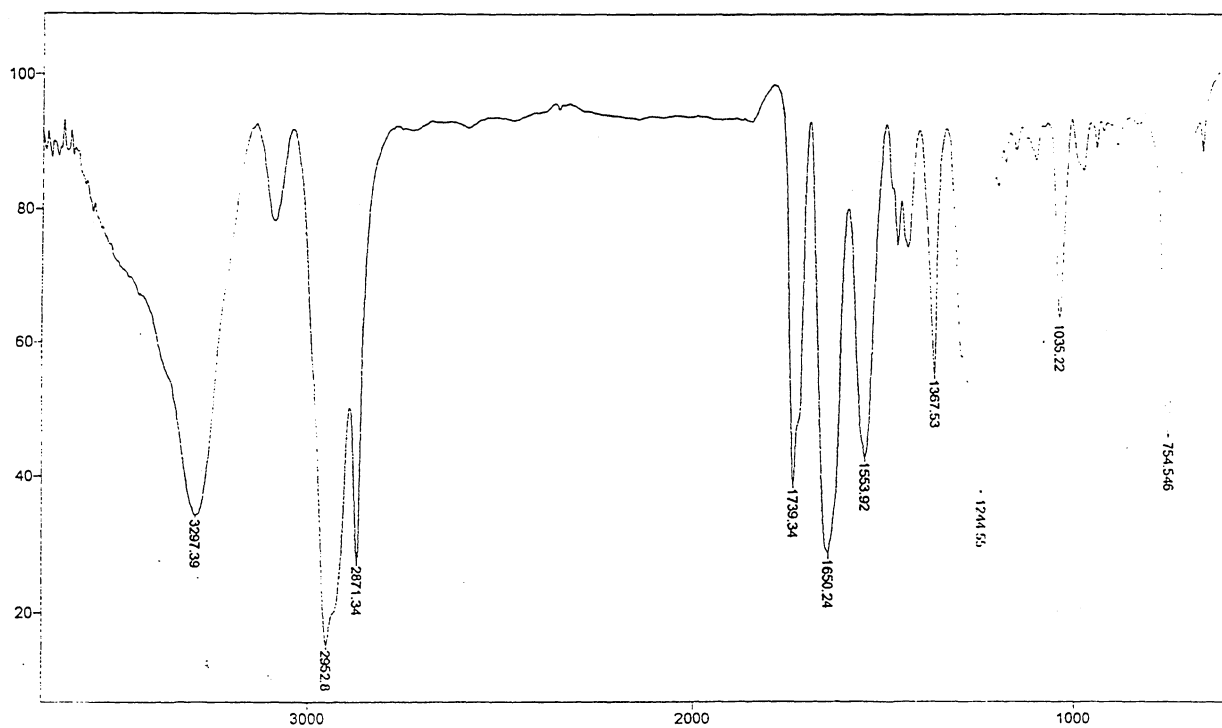
Espectro 19: Espectro de IV do composto (+)-86 (filme)



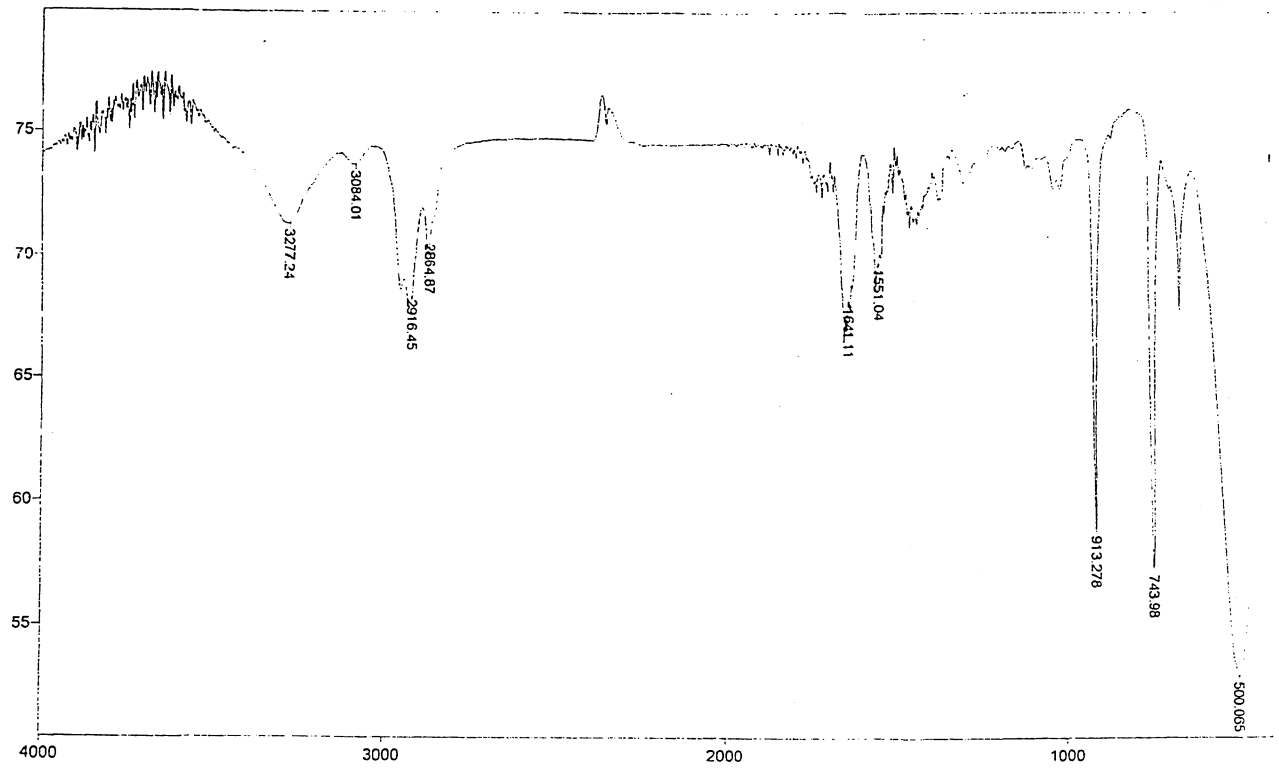
Espectro 20: Espectro de RMN¹H do composto (+)-86 (CDCl₃)



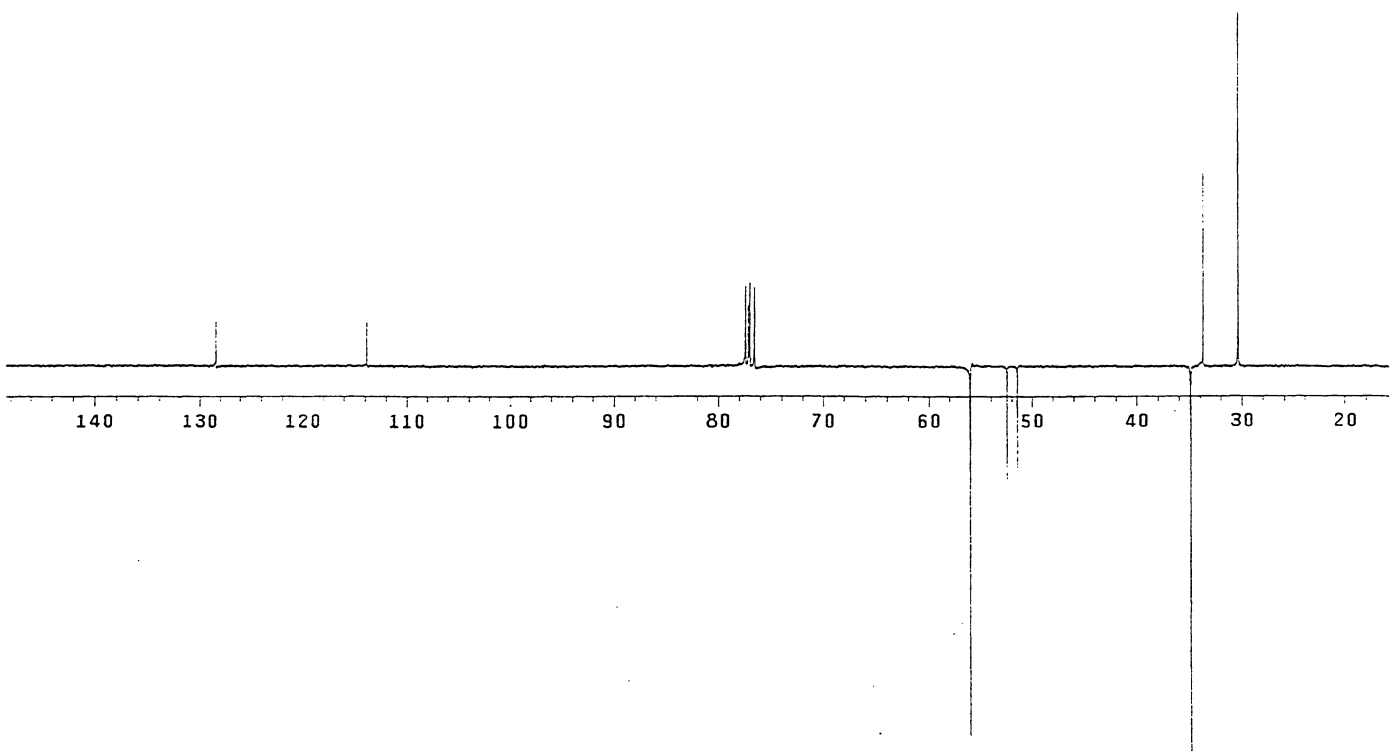
Espectro 21: Espectro de RMN¹³C do composto (+)-86 (CDCl₃)



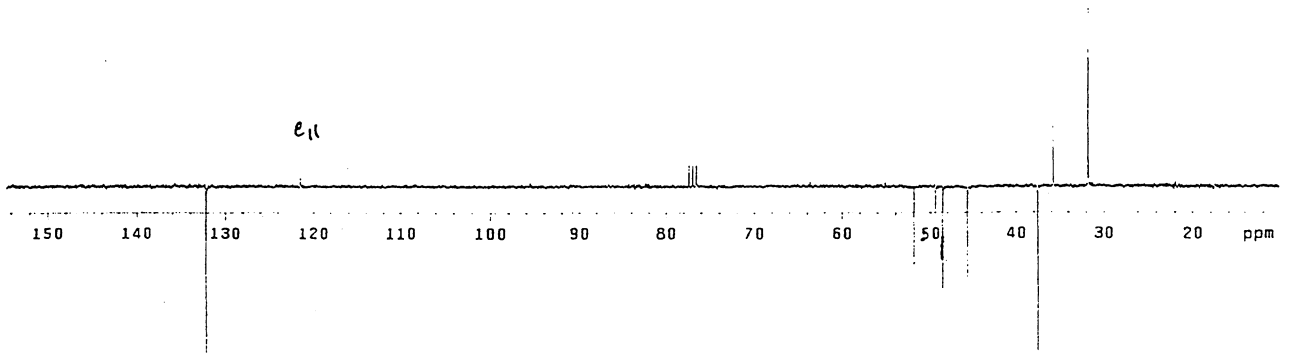
Espectro 22: Espectro de IV do composto 87 (filme)



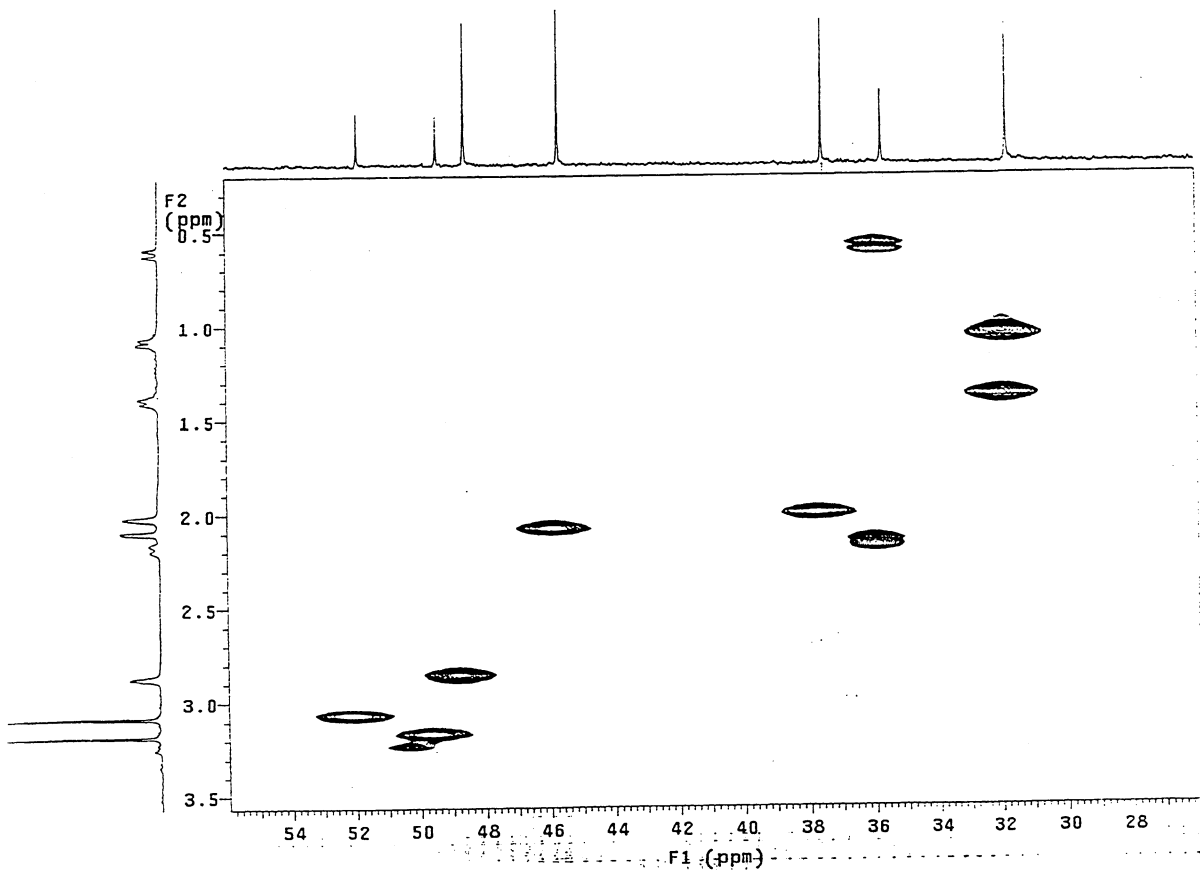
Espectro 23: Espectro de IV do composto 88(filme)



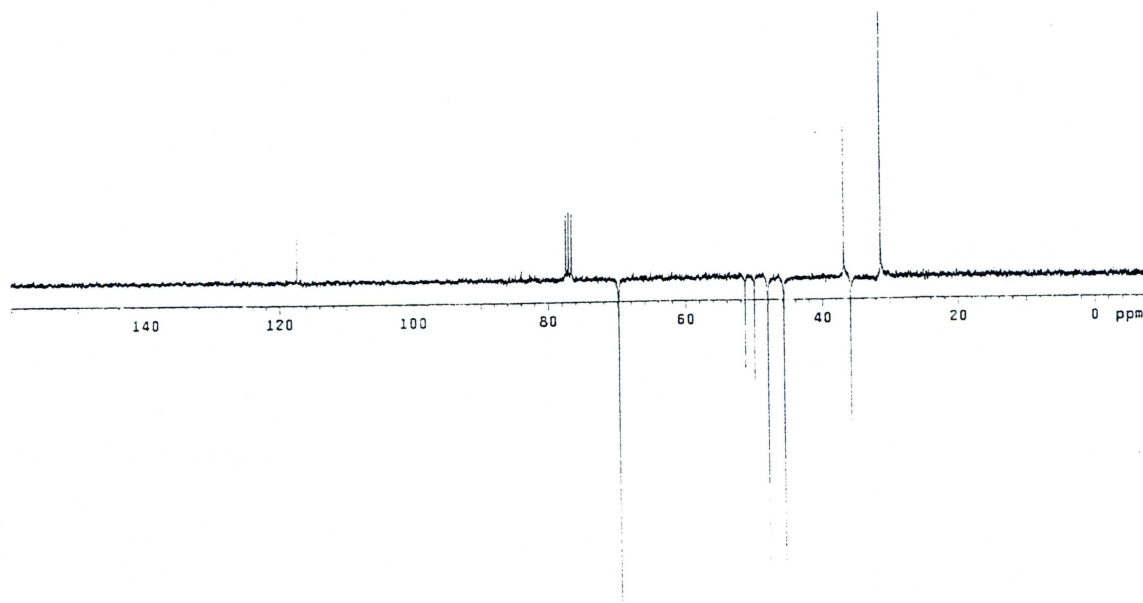
Espectro 24: Espectro de RMN¹³C do composto 90 (CDCl₃)



Espectro 25: Espectro de RMN¹³C do composto **91**(CDCl₃)



Espectro 26: Espectro de RMN, experimento de HMQC do composto **91**(CDCl₃)



Espectro 27: Espectro de RMN ^{13}C do composto **92** (CDCl_3)