

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

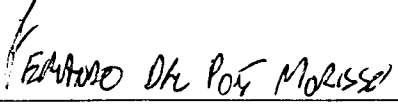
**SÍNTESE E ENRIQUECIMENTO ENANTIOMÉRICO VIA CATÁLISE  
ENZIMÁTICA DE DERIVADOS DO SISTEMA TRICICLO[6. 2. 1. 0<sup>2,7</sup>]UNDECA-4,9-  
DIEN-3,6-DIONA**

**Fernando Dal Pont Morisso**

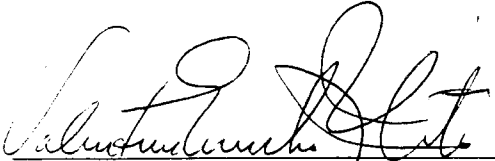
**Janeiro de 1999**

**Dissertação apresentada ao programa de Pós-Graduação em Química da Universidade  
Federal do Rio Grande do Sul para a obtenção do título de Mestre em Química**

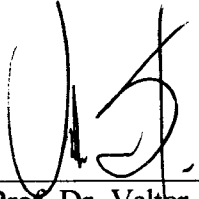
O trabalho descrito na presente dissertação foi realizado entre setembro de 1996 e outubro de 1998, no Instituto de Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, inteiramente pelo autor, salvo eventuais agradecimentos que apareçam no texto, sob orientação do Professor Doutor Valentim Emílio Uberti Costa.

  
Fernando Dal Pont Morisso


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 Programa de Pós-Graduação em Química.

  
Orientador: Prof. Dr. Valentim Emílio Uberti Costa

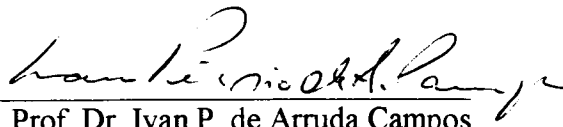
Comissão Examinadora:

  
Prof. Dr. Valter Stefani

*Universidade Federal do Rio Grande do Sul*

  
Prof. Dr. Dennis Russowsky

*Universidade Federal do Rio Grande do Sul*

  
Prof. Dr. Ivan P. de Arruda Campos

*Universidade Paulista - ICET*

## Agradecimentos

Ao meu Orientador, Prof. Dr. Valentim Emílio Uberti Costa, pela oportunidade, pela orientação e pela convivência, que, sem dúvida, fazem diferença.

Ao amigo Donato, que me colocou nessa.

Ao Dr. Valter Stefani, por tudo, desde o princípio.

Ao Prof. Dr. Ivan P. de Arruda Campos pela disponibilidade e interesse.

À Joyce pela dedicação no Laboratório de Ressonância Magnética Nuclear.

Ao Prof. Dr. Manfredo Hornner pela análise de Raio-X do álcool **37**.

Ao Prof. Dr. Günter Ebeling e ao técnico Carlos Fernando Niedersberg, pelas análises de CHN.

Aos Profs. Drs. Aloir Merlo e Denis Russowsky pelas discussões.

Aos camaradas João, Hermes e Mariane pelas noitadas e finais de semana de trabalho no Laboratório K202 e no Antártico.

Aos colegas do Laboratório K202.

A Katia Wagner pela colaboração.

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

Ao Conselho Nacional de Pesquisa Científica e Tecnológica (CNPq) e à Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (FAPERGS), pelo financiamento da pesquisa realizada.

E, finalmente, à minha família, pela paciência e compreensão em todos os momentos.

## ÍNDICE GERAL

1. Introdução .....	1
1.1. Objetivos.....	1
1.2. Revisão Bibliográfica.....	4
2. Resultados e Discussão.....	22
2.1. Obtenção dos materiais de partida.....	22
2.1.1. Obtenção da <i>p</i> -benzoquinona (30).....	22
2.1.2. Obtenção da 2,5-dibromo- <i>p</i> -benzoquinona (31).....	23
2.2. O sistema <i>endo</i> -tríciclo[6.2.1.0 <sup>2,7</sup> ]undeca-4,9-dieno-3,6-diona (5).....	24
2.2.1. Obtenção da <i>endo</i> -tríciclo[6.2.1.0 <sup>2,7</sup> ]undeca-4,9-dieno-3,6-diona (5).....	25
2.2.2. Obtenção do <i>endo</i> -tríciclo[6.2.1.0 <sup>2,7</sup> ]undeca-4,9-dieno-3,6- <i>endo</i> -diol (24).....	26
2.2.3. Reação de acetilação do <i>endo</i> -tríciclo[6.2.1.0 <sup>2,7</sup> ]undeca-4,9-dieno- 3,6- <i>endo</i> -diol (24).....	29
2.3. O sistema 2,5-dibromo- <i>endo</i> -tríciclo[6.2.1.0 <sup>2,7</sup> ]undeca-4,9-dieno-3,6-diona (32)....	36
2.3.1. Obtenção do sistema 2,5-dibromo- <i>endo</i> -tríciclo[6.2.1.0 <sup>2,7</sup> ]undeca-4,9-dieno- 3,6-diona (32).....	36
2.3.2. Caracterização e obtenção do sistema 4-bromo-tríciclo[6.2.1.0 <sup>2,7</sup> ]undeca- 2,4,9-trieno-3,6-diona (33).....	39

2.3.3. Reações de Diels-Alder-sobre o sistema 2,5-dibromo- <i>endo</i> tríciclo[6.2.1.0 <sup>2,7</sup> ]undeca-4,9-dieno-3,6-diona ( <b>32</b> ).....	42
2.4. Aplicação das reações de Diels-Alder para a obtenção dos sistemas 2,9-dibromo- <i>endo, sin, endo</i> e 2,9-dibromo- <i>endo, anti, endo</i> -pentáciclo[10.2.1.1 <sup>5,8</sup> .0 <sup>2,11</sup> .0 <sup>4,9</sup> ]hexadeca-6,13-dieno-3,10-diona ( <b>34 e 34a</b> ).....	44
2.5. Reações de Diels-Alder sobre o sistema 4-bromo-tríciclo[6.2.1.0 <sup>2,7</sup> ]undeca-2,4,9-trieno-3,6-diona ( <b>33</b> ).....	47
2.5.1. Obtenção dos sistemas <i>sin</i> e <i>anti</i> -pentáciclo[10.2.1.1 <sup>5,8</sup> .0 <sup>2,11</sup> .0 <sup>4,9</sup> ]hexadeca-2,4,6,13-tetraeno-3,10-diona ( <b>36 e 36a</b> ).....	53
2.6. Estratégia sintética alternativa para a obtenção dos adutos <b>34 e 34a</b> .....	55
2.6.1. Reação de redução do aduto <b>32</b> via Luche.....	56
2.7. Caracterização e assinalamento absoluto do sistema 5-bromo-12-oxa-pentáciclo [6.2.1.1 <sup>6,9</sup> .0 <sup>2,7</sup> .0 <sup>2,10</sup> ]dodeca-4-eno-3- <i>endo</i> -ol ( <b>37</b> ).....	60
2.7.1. Utilização do reagente de deslocamento químico Eu(fod) <sub>3</sub> .....	62
2.8. Proposta mecanística para a formação do 5-bromo-12-oxa-pentáciclo [6.2.1.1 <sup>6,9</sup> .0 <sup>2,7</sup> .0 <sup>2,10</sup> ]dodeca-4-eno-3- <i>endo</i> -ol ( <b>37</b> ).....	74
2.9. Obtenção do sistema 5-bromo-12-oxa-pentáciclo[6.2.1.1 <sup>6,9</sup> .0 <sup>2,7</sup> .0 <sup>2,10</sup> ]dodeca-4-eno-3-ona ( <b>38</b> ).....	80

2.10. Reação de transesterificação sobre o sistema 5-bromo-12-oxa-pentaciclo [6.2.1.1 <sup>6,9</sup> .0 <sup>2,7</sup> .0 <sup>2,10</sup> ]dodeca-4-eno-3- <i>endo</i> -ol (37) via catálise enzimática.....	85
2.10.1. Enriquecimento enantiomérico do sistema 5-bromo-12-oxa-penta- ciclo[6.2.1.1 <sup>6,9</sup> .0 <sup>2,7</sup> .0 <sup>2,10</sup> ]dodeca-4-eno-3- <i>endo</i> -ol (37).....	86
3. Experimental.....	92
3.1. Obtenção da p-benzoquinona (30).....	93
3.2. Obtenção da 2,5-dibromo-p-benzoquinona (31).....	93
3.3. Obtenção da <i>endo</i> -triciclo[6.2.1.0 <sup>2,7</sup> ]undeca-4,9-dieno-3,6-diona (5).....	94
3.4. Obtenção do <i>endo</i> -triciclo[6.2.1.0 <sup>2,7</sup> ]undeca-4,9-dieno-3,6- <i>endo</i> -diol (24).....	95
3.4.1. Reação de redução com DIBAL-H.....	95
3.4.2. Reação de redução pelo sistema de Luche.....	96
3.5. Reação de acetilação do <i>endo</i> -triciclo[6.2.1.0 <sup>2,7</sup> ]undeca-4,9-dieno-3,6- <i>endo</i> - diol (24).....	97
3.6. Obtenção do sistema 2,5-dibromo- <i>endo</i> -triciclo[6.2.1.0 <sup>2,7</sup> ]undeca-4,9-dieno- 3,6-diona (32).....	99

3.7. Obtenção do sistema 4-bromo-triciclo[6.2.1.0 <sup>2,7</sup> ]undeca-2,4,9-trieno-3,6-diona (33).....	100
3.8. Obtenção dos sistemas 2-bromo- <i>endo, sin</i> e 2-bromo- <i>endo, anti</i> -pentaciclo [10.2.1.1 <sup>5,8</sup> .0 <sup>2,11</sup> .0 <sup>4,9</sup> ]hexadeca-4,6,13-trien-3,10-diona (35 e 35a).....	101
3.9. Obtenção dos sistemas <i>sin</i> e <i>anti</i> -pentaciclo[10.2.1.1 <sup>5,8</sup> .0 <sup>2,11</sup> .0 <sup>4,9</sup> ]hexadeca-2,4,6,13-tetraeno-3,10-diona (36 e 36a).....	102
3.10. Obtenção do sistema 5-bromo-12-oxa-pentaciclo [6.2.1.1 <sup>6,9</sup> .0 <sup>2,7</sup> .0 <sup>2,10</sup> ]dodeca-4-eno-3- <i>endo</i> -ol (37).....	104
3.11. Obtenção do sistema 5-bromo-12-oxa-pentaciclo[6.2.1.1 <sup>6,9</sup> .0 <sup>2,7</sup> .0 <sup>2,10</sup> ]dodeca-4-eno-3-ona (38).....	105
3.12. Obtenção do sistema 3- <i>endo</i> -acetil-5-bromo-12-oxa-pentaciclo [6.2.1.1 <sup>6,9</sup> .0 <sup>2,7</sup> .0 <sup>2,10</sup> ] dodeca-4-eno (39).....	106
4. Conclusões.....	109
5. Perspectivas.....	110
6. Referências bibliográficas.....	112
7. Anexos.....	117

**ÍNDICE DE TABELAS**

<b>Tabela I:</b> Resumo do controle da reação de acetilação do <i>meso</i> -diol <b>24</b> .....	30
<b>Tabela II:</b> Resumo das condições reacionais e resultados de cicloadição para a obtenção dos adutos <b>34</b> e / ou <b>34a</b> .....	47
<b>Tabela III:</b> Resumo dos resultados da transesterificação do álcool <b>37</b> .....	90



## ÍNDICE DE FIGURAS

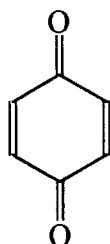
<b>Figura 1:</b> Obtenção da cis-1,4-metanodecalina, <b>6</b> , a partir do aduto <b>5</b> .....	6
<b>Figura 2:</b> Reação de fotociclização do aduto <b>5</b> .....	7
<b>Figura 3:</b> Aduto (2:1) entre CP e p-benzoquinona, isômeros <i>endo-anti-endo</i> <b>9</b> , <i>endo-sin-exo</i> <b>10</b> e <i>endo-sin-endo</i> <b>11</b> .....	8
<b>Figura 4:</b> Aduto (2:1) entre CP e p-benzoquinona, isômeros <i>exo-anti-exo</i> <b>12</b> , <i>endo-anti-exo</i> <b>13</b> e <i>exo-sin-exo</i> <b>14</b> .....	9
<b>Figura 5:</b> Norbornanobenzoquinona, <b>17</b> e norbornenobenzoquinona, <b>18</b> .....	10
<b>Figura 6:</b> Regiosseletividade na adição de CP a naftazarinas automéricas.....	11
<b>Figura 7:</b> Aplicação da cicloadição estereosseletiva na síntese do “garudado”.....	12
<b>Figura 8:</b> Preparação do pentaciclo[5.4.0.0 <sup>2,6</sup> .0 <sup>3,10</sup> .0 <sup>5,9</sup> ]undecano (PCDU).....	13
<b>Figura 9:</b> Aplicação da cicloadição estereosseletiva na síntese de um intermediário avançado do “garudano”.....	15
<b>Figura 10:</b> Obtenção e assimetização do <i>meso</i> -diol <b>24</b> na síntese do (-)-Conduritol.....	16
<b>Figura 11:</b> Utilização do acetato <b>24-1Ac</b> na síntese de ciclohexenonas substituídas.....	17
<b>Figura 12:</b> Obtenção de hidroxicetonas, a partir <i>meso</i> -diol <b>24</b> , por assimetização metal catalisada.....	18
<b>Figura 13:</b> Redução do dihidroderivado <b>3</b> por fermento de pão.....	19
<b>Figura 14:</b> Bromação <i>exo-sin</i> do aduto <b>5</b> .....	19
<b>Figura 15:</b> Mecanismo polar na síntese de derivados do aduto <b>5</b> .....	20
<b>Figura 16:</b> Proposta mecanística para a reação de bromação <i>exo-sin</i> do aduto <b>5</b> .....	21
<b>Figura 17:</b> APT do diol <b>24</b> (metanol-d <sub>4</sub> , 50 MHz).....	27
<b>Figura 18:</b> DEPT-135 do diol <b>24</b> (metanol-d <sub>4</sub> , 50 MHz).....	28
<b>Figura 19:</b> RMN de hidrogênio do diol <b>24</b> (metanol-d <sub>4</sub> , 200 MHz).....	28

<b>Figura 20:</b> RMN de hidrogênio do acetato <b>24-2Ac</b> (CDCl <sub>3</sub> , 200MHz).....	32
<b>Figura 21:</b> APT do acetato <b>24-2Ac</b> (CDCl <sub>3</sub> , 50MHz).....	32
<b>Figura 22:</b> Cromatograma de uma alíquota de 24 horas da reação de acetilação do <i>meso</i> -diol <b>24</b> .....	33
<b>Figura 23:</b> Gráfico do andamento da reação de acetilação do álcool <b>24</b> .....	34
<b>Figura 24:</b> Reação de acetilação do álcool <b>24</b> .....	34
<b>Figura 25:</b> Gráfico do andamento da reação de acetilação do álcool <b>24</b> com adição de silicagel em 14 horas.....	35
<b>Figura 26:</b> RMN de hidrogênio do aduto <b>32</b> (CDCl <sub>3</sub> , 200 MHz).....	38
<b>Figura 27:</b> APT do aduto <b>32</b> (CDCl <sub>3</sub> , 50 MHz).....	38
<b>Figura 28:</b> RMN de hidrogênio da quinona <b>33</b> (CDCl <sub>3</sub> , 200 MHz).....	40
<b>Figura 29:</b> APT da quinona <b>33</b> (CDCl <sub>3</sub> , 50 MHz).....	40
<b>Figura 30:</b> Efeito estérico na aproximação do CP à duplas dienofílicas.....	43
<b>Figura 31:</b> Hipótese de orientação na aproximação do CP ao aduto <b>5</b> .....	44
<b>Figura 32:</b> Reação de cicloadição de CP à quinona <b>33</b> .....	48
<b>Figura 33:</b> APT da mistura dos produtos <b>35</b> e <b>35a</b> (CDCl <sub>3</sub> , 50 MHz).....	49
<b>Figura 34:</b> RMN de hidrogênio da mistura dos produtos <b>35</b> e <b>35a</b> (CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz).....	50
<b>Figura 35:</b> RMN de carbono do isômero <b>35</b> (CDCl <sub>3</sub> , 50 MHz).....	51
<b>Figura 36:</b> Representação esquemática dos cones de blindagem e desblindagem de uma dupla ligação C=C.....	51
<b>Figura 37:</b> Reações de fotociclização dos adutos <b>35</b> e <b>35a</b> .....	52
<b>Figura 38:</b> APT da mistura distereomérica das antraquinonas <b>36</b> e <b>36a</b> (CDCl <sub>3</sub> , 50 MHz).....	54
<b>Figura 39:</b> Estratégia alternativa para a síntese de compostos com configuração <i>endo-sin-endo</i> .....	56
<b>Figura 40:</b> Infravermelho do produto de redução do aduto <b>32</b> (KBr).....	57

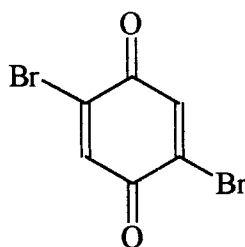
<b>Figura 41:</b> APT do produto de redução do aduto <b>32</b> (CDCl <sub>3</sub> , 75 MHz).....	58
<b>Figura 42:</b> RMN de hidrogênio do produto de redução do aduto <b>32</b> (CDCl <sub>3</sub> , 200 MHz).....	59
<b>Figura 43:</b> HETCOR do produto de redução do aduto <b>32</b> (CDCl <sub>3</sub> , 50 MHz).....	61
<b>Figura 44:</b> COSY do produto de redução do aduto <b>32</b> (CDCl <sub>3</sub> , 200 MHz).....	62
<b>Figura 45:</b> Ação do campo magnético secundário do reagente de deslocamento químico.....	63
<b>Figura 46:</b> RMN de hidrogênio do produto <b>37</b> com a adição de 15 mg de Eu(fod) <sub>3</sub> (CDCl <sub>3</sub> , 200 MHz).....	65
<b>Figura 47:</b> RMN de carbono do produto <b>37</b> com 15 mg de Eu(fod) <sub>3</sub> (CDCl <sub>3</sub> , 50 MHz).....	65
<b>Figura 48:</b> COSY do produto <b>37</b> com 15 mg de Eu(fod) <sub>3</sub> (CDCl <sub>3</sub> , 200 MHz).....	66
<b>Figura 49:</b> HETCOR do produto <b>37</b> com 15 mg de Eu(fod) <sub>3</sub> (CDCl <sub>3</sub> , 50 MHz).....	66
<b>Figura 50:</b> Regressão espectral para os experimentos com reagente de deslocamento químico para a estrutura <b>37</b> .....	68
<b>Figura 51:</b> Ampliação do Espectro 21, COSY da estrutura <b>37</b> com 15 mg de Eu(fod) <sub>3</sub> .....	69
<b>Figura 52:</b> Gráfico da variação do deslocamento químico de hidrogênio da estrutura <b>37</b> em função da adição de Eu(fod) <sub>3</sub> .....	70
<b>Figura 53:</b> Gráfico da variação do deslocamento químico dos carbonos 3, 6 e 9 da estrutura <b>37</b> em função da adição de Eu(fod) <sub>3</sub> .....	71
<b>Figura 54:</b> Modelo do complexo reagente de deslocamento / álcool <b>37</b> .....	72
<b>Figura 55:</b> NOESY do produto <b>37</b> (CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz).....	73
<b>Figura 56:</b> Representação da estrutura do álcool <b>37</b> obtida por análise de raio-X.....	73
<b>Figura 57:</b> Reação de bromação do norborneno ( <b>VIII</b> ).....	74
<b>Figura 58:</b> Cátion bicicloheptil na síntese de nortríciclenos.....	75
<b>Figura 59:</b> Projeções de Newman dos produtos <b>VIII</b> e <b>XIII</b> .....	76
<b>Figura 60:</b> Adição de eletrófilos de enxofre ao adduto <b>5</b> .....	77
<b>Figura 61:</b> Proposta de mecanismo de reação para a formação do álcool <b>37</b> .....	78

<b>Figura 62:</b> Redução do aduto furanobenzoquinônico ( <b>XVI</b> ) pelo sistema de Luche.....	79
<b>Figura 63:</b> Infravermelho da cetona <b>38</b> (KBr).....	81
<b>Figura 64:</b> RMN de hidrogênio da cetona <b>38</b> (200MHz, CDCl <sub>3</sub> ).....	82
<b>Figura 65:</b> COSY da cetona <b>38</b> (200MHz, CDCl <sub>3</sub> ).....	82
<b>Figura 66:</b> HETCOR da cetona <b>38</b> (50 MHz, CDCl <sub>3</sub> ).....	83
<b>Figura 67:</b> APT da cetona <b>38</b> (50 MHz, CDCl <sub>3</sub> ).....	84
<b>Figura 68:</b> RMN de carbono da cetona <b>38</b> com 20mg de Eu(fod) <sub>3</sub> (50 MHz, CDCl <sub>3</sub> ).....	85
<b>Figura 69:</b> Equilíbrio de transesterificação.....	86
<b>Figura 70:</b> RMN de carbono do acetato <b>39</b> (50 MHz, CDCl <sub>3</sub> ).....	88
<b>Figura 71:</b> RMN de hidrogênio do acetato <b>39</b> (200 MHz, CDCl <sub>3</sub> ).....	89
<b>Figura 72:</b> Curva de conversão de substrato por tempo de reação para a transesterificação do álcool <b>37</b> .....	91
<b>Figura 73:</b> RMN de hidrogênio do aduto <b>5</b> .....	118
<b>Figura 74:</b> Infravermelho do acetato <b>39</b> .....	119
<b>Figura 75:</b> COSY do acetato <b>39</b> .....	120
<b>Figura 76:</b> HETCOR do acetato <b>39</b> .....	121

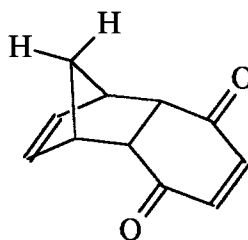
## RELAÇÃO DE COMPOSTOS



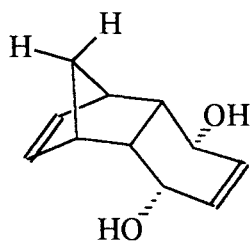
*p*-benzoquinona, **30**



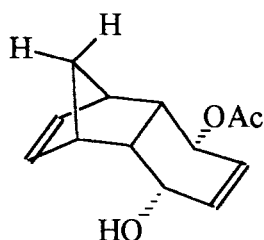
2,5-dibromo-*p*-benzoquinona, **31**



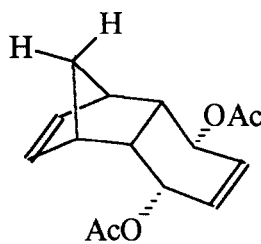
*endo*-tricyclo[6.2.1.0<sup>2,7</sup>]undeca-4,9-dieno-3,6-diona, **5**



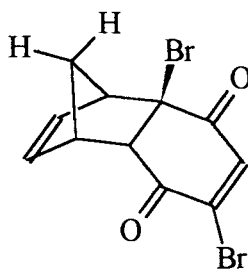
*endo*-triciclo[6.2.1.0<sup>2,7</sup>]undeca-4,9-dieno-3,6-*endo*-diol, **24**



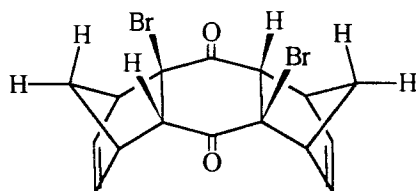
3-*endo*-acetil-*endo*-triciclo[6.2.1.0<sup>2,7</sup>]undeca-4,9-dieno-6-*endo*-ol, **24-1Ac**



3,6-*endo*-diacetil-*endo*-triciclo[6.2.1.0<sup>2,7</sup>]undeca-4,9-dieno, **24-2Ac**

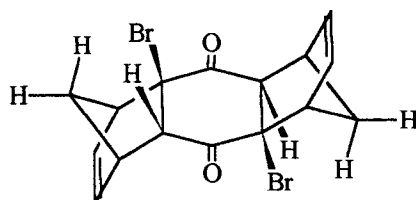


2,5-dibromo-*endo*-triciclo[6.2.1.0<sup>2,7</sup>]undeca-4,9-dieno-3,6-diona, **32**



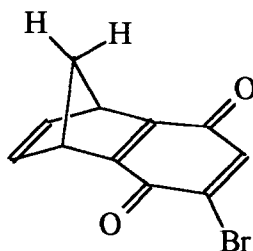
2,9-dibromo-*endo,sin,endo*-pentaciclo[10.2.1.1<sup>5,8</sup>.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>]hexadeca-6,13-dieno-3,10-diona,

**34**

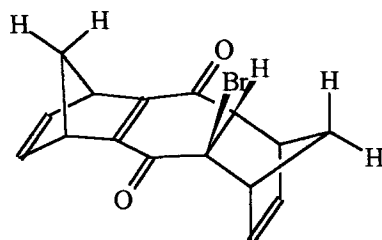


2,9-dibromo-*endo,anti,endo*-pentaciclo[10.2.1.1<sup>5,8</sup>.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>]hexadeca-6,13-dieno-3,10-diona,

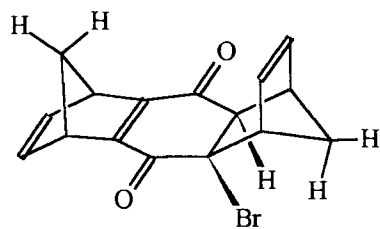
**34a**



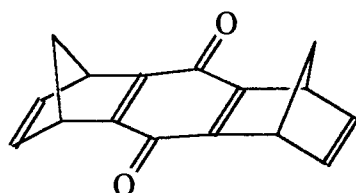
4-bromo-triciclo[6.2.1.0<sup>2,7</sup>]undeca-2,4,9-trieno-3,6-diona, **33**



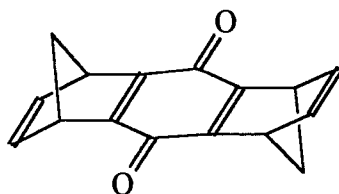
2-bromo-*endo,sin*-pentaciclo[10.2.1.1<sup>5,8</sup>.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>]hexadeca-4,6,13-trieno-3,10-diona, **35**



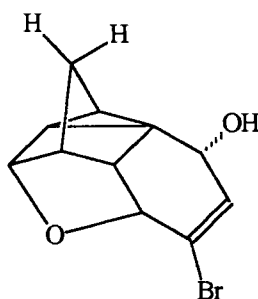
2-bromo-*endo,anti*-pentaciclo[10.2.1.1<sup>5,8</sup>.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>]hexadeca-4,6,13-trieno-3,10-diona, **35a**



*sin*-pentaciclo[10.2.1.1<sup>5,8</sup>.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>]hexadeca-2,4,6,13-tetraeno-3,10-diona, **36**

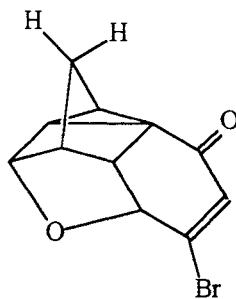


*anti*-pentaciclo[10.2.1.1<sup>5,8</sup>.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>]hexadeca-2,4,6,13-tetraeno-3,10-diona, **36a**

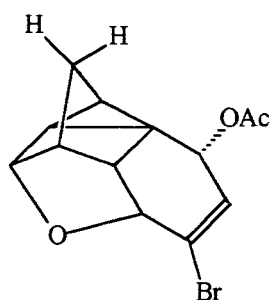


5-bromo-12-oxa-pentaciclo[6.2.1.1<sup>6,9</sup>.0<sup>2,7</sup>.0<sup>2,10</sup>]dodeca-4-eno-3-*endo*-ol, **37**





5-bromo-12-oxa-pentacyclo[6.2.1.1<sup>6,9</sup>.0<sup>2,7</sup>.0<sup>2,10</sup>]dodeca-4-eno-3-ona, **38**



3-*endo*-acetyl-5-bromo-12-oxa-pentacyclo[6.2.1.1<sup>6,9</sup>.0<sup>2,7</sup>.0<sup>2,10</sup>]dodeca-4-eno, **39**

## LISTA DE ABREVIATURAS

APT – Attached Proton Test

$B_0$  – Campo Magnético do Espectrômetro de Ressonância Magnética Nuclear

ccd – Cromatografia em Camada Delgada

CG – Cromatografia em Fase Gasosa

CG – EM (IE) – Cromatografia Gasosa acoplada a Espectrometria de Massas de Impacto  
Eletrônico

COSY – Homonuclear Correlation Spectroscopy

CP – Ciclopentadieno

CrL – Lipase da *Candida rugosa*

DEPT – Distortionless Enhancement by Polarization Transfer

DIBAL – H – Hidreto de Diisobutil Alumínio

DMAP – (Dimetilamino) – Piridina

E – Razão Enantiomérica

ee – Excesso Enantiomérico

FID – Flame Ionization Detector

HETCOR – Heteronuclear Shift Correlation

NOESY – Nuclear Overhauser Exchange Spectroscopy

PPL – Lipase do Pâncreas do Porco

RMN – Ressonância Magnética Nuclear

T – Tesla

t. a. – temperatura ambiente

$\delta$  (ppm) – Deslocamento químico

$[\alpha]_d^{20}$  – Rotação específica a 20°C

**TRABALHOS QUE COMPÕEM ESTA DISSERTAÇÃO**

- Trabalho “Síntese, RMN e Aplicações de Derivados Policíclicos Tensos”, apresentado no V Encontro de Química da Região Sul em outubro de 1997, em Porto Alegre, RS. Costa, V. E. U.; Pollman, A.; Livotto, P.; Halfen, R.; Alifantes, J.; Axt, M.; Morisso, F. D. P.; Lapis, A.; Nichele, A.; Martins, J. E. D.; Wagner, K. e Canto, K.
- Trabalho “Síntese e Assinalamento Absoluto de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  de Dois Novos Derivados do Sistema Pentaciclo[6.2.1.1<sup>6,9</sup>.0<sup>2,7</sup>.0<sup>2,10</sup>]dodecano”, apresentado na V Jornada Brasileira de Ressonância Magnética em agosto de 1998, em Campinas, SP. Morisso, F. D. P.; Wagner, K. e Costa, V. E. U.
- Trabalho “Synthesis, Characterization and Enantiomeric Enrichment of Pentacyclo [6.2.1.1<sup>6,9</sup>.0<sup>2,7</sup>.0<sup>2,10</sup>]dodec-6,9-oxo-5-bromo-4-en-3-ol: a Novel Strained Polycyclic Compound”, apresentado no 8<sup>th</sup> Brazilian Meeting on Organic Synthesis em setembro de 1998, em São Pedro, SP. Morisso, F. D. P.; Wagner, K. e Costa, V. E. U.

## RESUMO

Neste trabalho foram aplicados os fenômenos do efeito estérico à síntese de adutos 2:1 entre ciclopentadieno e *p*-benzoquinona de configuração *endo-sin-endo*. As condições reacionais primeiramente utilizadas não forneceram os produtos desejados e uma estratégia alternativa foi, então, aplicada. A primeira etapa desta estratégia forneceu um produto com características que não condiziam com o produto esperado. Este novo produto foi completamente caracterizado como sendo o sistema 5-bromo-12-oxa-pentaciclo [6.2.1.1<sup>6,9</sup>.0<sup>2,7</sup>.0<sup>2,10</sup>]dodeca-4-eno-3-*endo*-ol (**37**). A partir deste sistema foi sintetizado o derivado cetônico **38**. O produto racêmico **37** foi submetido a reações de transesterificação catalisadas pelas lipases do pâncreas do porco (PPL) e da *Candida rugosa* (CrL). Destes dois sistemas catalíticos, somente a CrL foi capaz de reconhecer o substrato, fornecendo o acetato **39** com 40% de conversão química, 92% de excesso enantiomérico e uma enantiosseletividade (E) de 44.

## ABSTRACT

The steric effects were applied to the synthesis of *endo-syn-endo* 2:1 cyclopentadiene-benzoquinone adducts. As the first strategy employed did not lead to the target products, another one was tried. The first step of this second strategy, however, resulted in a product which features did not agree with the envisaged structure and this new product was completely characterized as sistema 5-bromo-12-oxa-pentacyclo[6.2.1.1<sup>6,9</sup>.0<sup>2,7</sup>.0<sup>2,10</sup>]dodec-4-en-3-*endo*-ol **37**. Its ketonic derivative **38** was obtained by chromium (VI) oxide oxidation. The racemic system **37**, when submitted to enantiomeric enrichment by Porcine Pancreas Lipase (PPL) and *Candida rugosa* Lipase (CrL), was recognized only by CrL, which furnished the acetate derivative **39** in 40% overall yield with 92% of enantiomeric excess (*ee*) and 44 of enantiomeric ratio (E).

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1. OBJETIVOS

Um aspecto particular das reações de Diels-Alder e que sempre motivou a investigação científica, foi a bem estabelecida estereosseletividade das adições e as formas de manipulação e aplicação desta característica. Então, desde os trabalhos de Alder e Stein<sup>5</sup> já era possível mencionar as adições de ciclodienos a dienófilos como adições *sin*, de estereosseletividade preferencialmente *endo*.

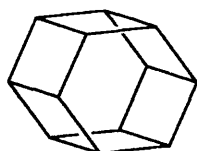
Durante algum tempo, os trabalhos sobre a estereoquímica destas adições estiveram voltados para a determinação da configuração dos adutos (1:1) e (2:1) de ciclopentadieno e *p*-benzoquinona. Depois, determinada a configuração *endo-anti-endo* para o aduto (2:1), o alvo das discussões passou a ser a preparação de isômeros deste composto, sendo postulada a existência de seis estereoisômeros. Em seguida, estratégias de estereosseleção envolvendo o controle  $\pi$ -facial das adições de dienos a dienófilos facialmente perturbados passou a ser o assunto discutido.

Nota-se a estereoquímica como um aspecto que sempre esteve presente na pauta da discussão sobre os produtos de adição de ciclodienos a dienófilos e uma série de fenômenos vem sendo utilizados<sup>12</sup> para explicar o alto grau de estereosseletividade do processo. Entre estes fenômenos aparecem estabilidade dos produtos, interações entre orbitais, efeitos tencionais e o efeito estérico. De fato, o efeito estérico é um fenômeno que vem sendo aplicado desde os trabalhos de Alder e Stein<sup>5</sup> e encontra fortes argumentos como os apresentados nos trabalhos de Bratby e Fray<sup>10</sup>.

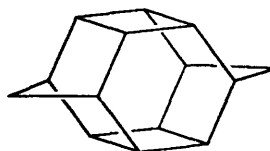
Além da questão estereoquímica por si só, um interesse especial para com a configuração dos compostos de adição (2:1) entre ciclopentadienos e *p*-benzoquinonas,

relacionado à síntese de estruturas poli – hidrocarbônicas como por exemplo o “garudano” ou o hexaprismano, se faz evidente.

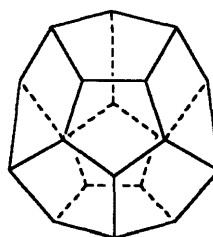
Com relação aos adutos (1:1), estes aparecem em várias sínteses, como as dos compostos dodeca-hedrano, triblatadieno ou ( $D_3$ )-tris-homocubano.



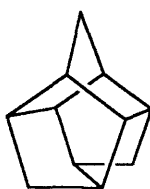
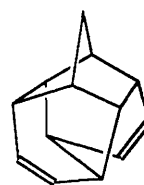
hexaprismano



garudano



dodecahedrano

 $(D_3)$ -tris-homocubano

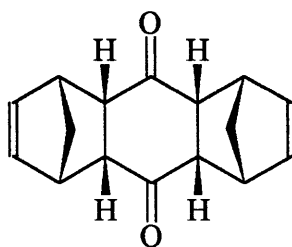
triblatadieno

Deve-se ter em mente que para a síntese de compostos como o hexaprismano e o garudano<sup>11</sup>, a partir de adutos (2:1) de ciclopentadienos e *p*-benzoquinonas, é necessário que o aduto de partida possua a configuração apropriada, *endo-sin-endo*. No entanto esta configuração não é a configuração naturalmente oferecida pelo processo, o que torna a busca pela configuração *endo-sin-endo* um interessante alvo de investigação.

Por outro lado, as estruturas obtidas por adição simples ou dupla de ciclopentadieno a *p*-benzoquinona, também são utilizadas, ainda que na forma *meso*, como intermediários nas sínteses de uma série de compostos opticamente ativos. Desta forma, o diol **24**, derivado do aduto (1:1) entre ciclopentadieno e *p*-benzoquinona, foi submetido a reações de transesterificação mediadas por lipases, sofrendo assimetriação<sup>34</sup>.

Assim, na busca de uma via adequada à obtenção destes adutos precursores de estruturas como os dois prismas citados e da implementação de uma metodologia de separação enantiomérica, este trabalho tem como objetivos:

**a) aplicar os fenômenos de efeito estérico à síntese de bisadutos de configuração *endo-sin-endo*;**



configuração *endo-sin-endo*

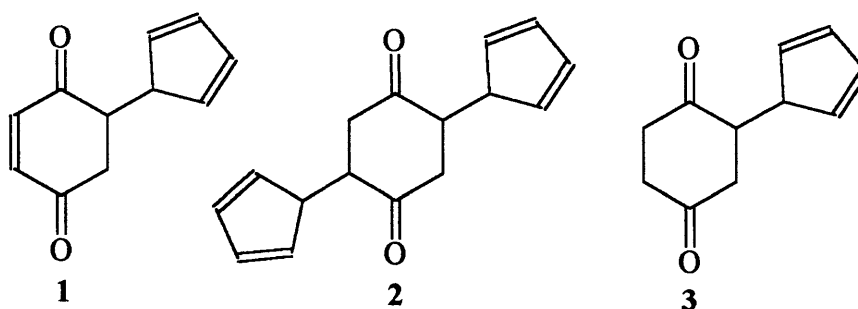
**b) apresentar uma análise mecanística para a síntese de um composto ainda inédito na literatura, obtido durante a realização desta dissertação;**

**c) desenvolver técnicas para resolução enantiomérica das estruturas obtidas, através de reações de transesterificação catalisadas por sistemas enzimáticos.**



## 1.2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

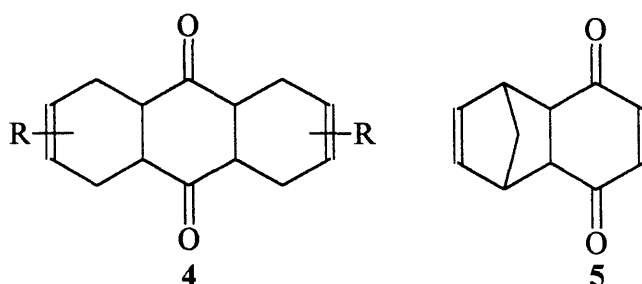
A primeira síntese diênica apresentada à literatura<sup>1</sup> é creditada a Walther Albrecht, devido a uma publicação independente datada de 1906. Neste trabalho, Albrecht descrevia que a reação entre ciclopentadieno (CP) e *p*-benzoquinona em proporções de 1:1 e 2:1 fornecia, em suas palavras, “belíssimos e estáveis compostos cristalinos” e sugeria, ainda que não completamente convencido, que possuísem respectivamente as estruturas **1** e **2**. Neste trabalho também foi apresentado, entre outros derivados, o produto obtido quando da reação do aduto **1** em Zn / HOAc, supostamente a estrutura **3**.



Algumas evidências históricas<sup>2</sup> indicam que Albrecht teria atuado sob orientação de Johannes Thiele em Munique, e suportam motivos pelos quais Albrecht teria apresentado as estruturas **1** e **2** como produtos de reação.

Alguns anos depois, em 1920, von Euler e Josephson<sup>2, 3</sup> descrevendo suas observações sobre a reação entre isopreno e *p*-benzoquinona (2:1) propuseram a estrutura **4** para o produto da reação, baseados na formação dos derivados tetrabromado e dioxima. No entanto apontavam que seu trabalho apresentava uma lacuna, pois seria necessário realizar um estudo sobre a redução deste aduto, que porém, por alguma razão, nunca chegou a ser realizado.

A seguir, em 1925, Otto Diels<sup>3</sup> e colaboradores apresentaram à comunidade que o aduto 1:1 de CP e *p*-benzoquinona, quando submetido à reação de hidrogenação catalítica, consumia apenas dois mols de hidrogênio por mol de aduto, enquanto a estrutura **1**, proposta por Albrecht, deveria consumir três mols. Este resultado conjuntamente com os obtidos por von Euler e Josephson levaram os autores a propor a estrutura **5** para o produto anteriormente obtido por Albrecht<sup>1</sup>.

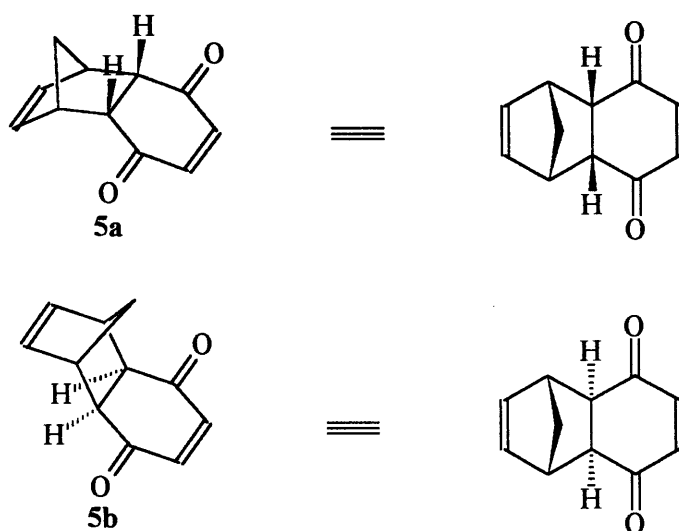
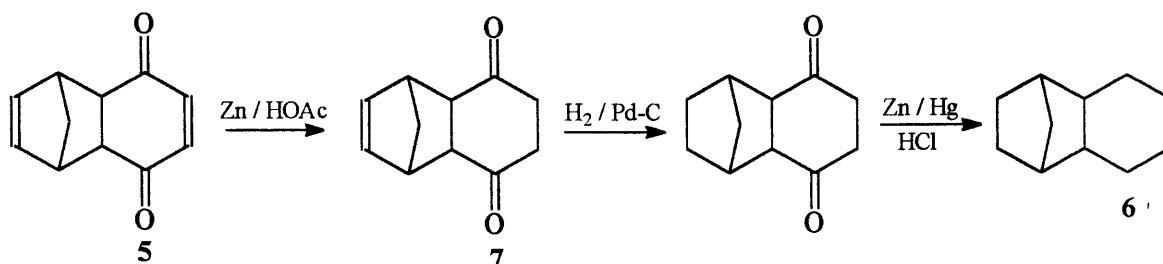


Otto Diels e Kurt Alder, em um trabalho de 1928, dando seguimento aos estudos sobre a adição de CP a *p*-benzoquinona, relataram que não só às quinonas, mas também ao anidrido maléico e até a outros anidridos poderiam ser adicionados CP e outros dienos<sup>4</sup>. Também puderam reforçar a proposta da estrutura **5** por uma série de reações de redução que levava ao isolamento da *cis*-1,4-metanodecalina **6** e que apresentava como um dos intermediários, o dihidroderivado obtido por Albrecht. Em função deste trabalho acabaram por admitir a estrutura **7** para tal intermediário (Figura 1).

Em uma série de trabalhos apresentados entre 1933 e 1936, Alder e Stein<sup>3</sup> propuseram que os produtos da reação entre um dieno e uma olefina poderiam ser obtidos em duas conformações isoméricas, as quais chamaram *endo* e *exo*. Puderam, também, observar que na maioria dos casos estudados a configuração predominante ou até exclusivamente obtida era a *endo*. Em se tratando da reação entre CP e *p*-benzoquinona os respectivos isômeros podem ser representados por **5a** e **5b** (Figura 1).

Os trabalhos de Alder e Stein tiveram seu ponto alto com a publicação de um artigo em 1937<sup>5</sup>, onde foram propostos dois princípios de fundamental importância para as sínteses diênicas. Primeiro, que as reações seguiriam um mecanismo concertado para a obtenção dos produtos de reação, isto é, um mecanismo onde não houvessem intermediários envolvidos<sup>6</sup>.

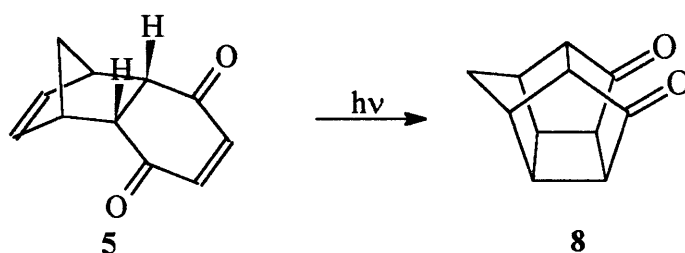
Figura 1



O segundo, sobre a orientação das adições, postulava a máxima proximidade ou acumulação das insaturações dos reagentes como fator estabilizante do estado de transição e responsável pela estereosseletividade *endo* das reações.

Com todas as informações obtidas até 1937, era possível supor uma estereoquímica *endo* para o aduto (1:1) entre CP e *p*-benzoquinona, no entanto somente em 1958<sup>3</sup>, com a primeira fotociclização do aduto **5** ao isômero “gaiola” **8** (Figura 2), esta configuração foi confirmada.

Figura 2



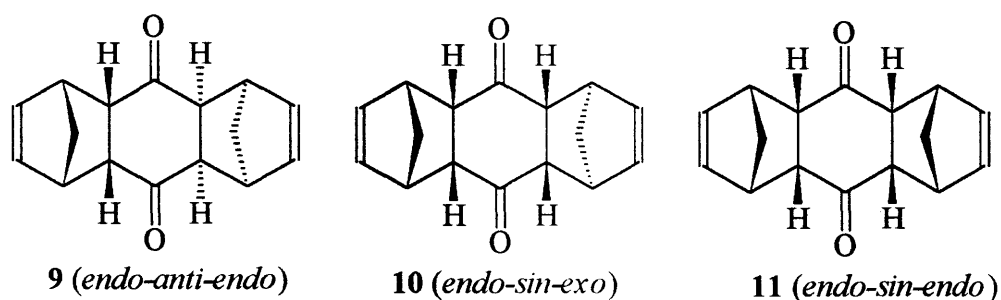
Com respeito ao aduto (2:1) de CP e *p*-benzoquinona, **2**, primeiramente reportado por Albrecht<sup>1</sup>, Alder e Stein tendo atribuído a estrutura **5** ao aduto (1:1) propuseram, em 1933<sup>7,8</sup>, que o produto desta dupla adição de CP à *p*-benzoquinona possuiria a estrutura **9** e, dentre as possíveis configurações que esta poderia assumir, a *endo-sin-endo* foi adotada e aceita até 1964.

Neste ano, Cookson<sup>9</sup> e colaboradores foram levados a um exame crítico das evidências existentes sobre a estereoquímica dos adutos (2:1) de CP e *p*-benzoquinona, propondo a possibilidade de quatro estereoisômeros. Convencidos de que tais evidências apontavam com muito mais consistência a uma configuração *endo-anti-endo* para o aduto **9**, promoveram um estudo que levou a confirmação de suas suposições a respeito de tal configuração. Ainda neste trabalho, Cookson reportou a isomerização, em meio alcalino, do aduto **9** a um segundo estereoisômero, o de configuração *endo-sin-exo*, **10** (Figura 3).

Bratby e Fray<sup>10</sup> apresentaram um estudo sobre a estereoquímica das reações de obtenção dos adutos (2:1) entre tetraclorociclopentadieno acetal e ciclohepta-1,3,5-trieno, ci-

clohexa-1,4-dieno, tropona e *p*-benzoquinona, onde puderam constatar que nos sistemas (1:1) passíveis de flexibilidade conformacional, a configuração apresentada pelo produto (2:1) era a *endo-sin-endo*. Por outro lado, os substratos (1:1) com rigidez conformacional apresentavam uma estereoquímica *endo-anti-endo*, que foi atribuída à efeitos estéricos e à planaridade do sistema enodiona no caso da *p*-benzoquinona, e que não pode ser diretamente observado para o caso da tropona devido a impossibilidade de isolamento do aduto (1:1).

Figura 3



Em seguida, Bruce e colaboradores<sup>8</sup> iniciaram uma série de trabalhos sobre a estrutura molecular e cristalina do composto **9** e a partir de dados de espectroscopia de raio-X, colocaram um ponto final nas discussões sobre a estereoquímica do produto de dupla adição de ciclopentadieno a *p*-benzoquinona.

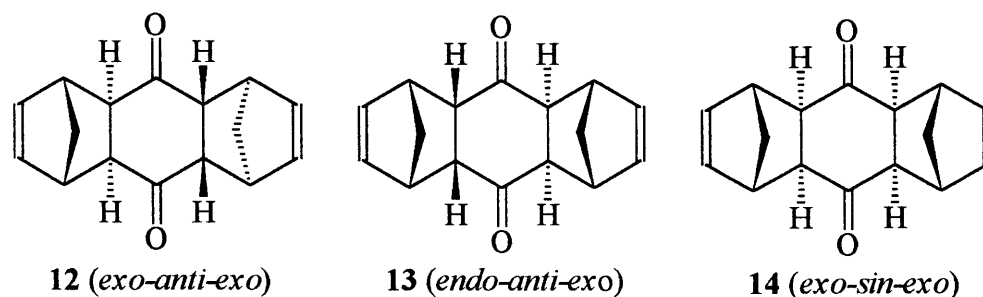
A obtenção de um terceiro estereoisômero do produto de adição (2:1) de CP à *p*-benzoquinona, o de configuração *endo-sin-endo*, **11** (Figura 3), foi reportada por Mehta e Padma<sup>11</sup> como um intermediário sintético da primeira síntese da estrutura hoje conhecida como “Garudano”, um hexaprismano de simetria  $D_{2h}$ . Esta estereoquímica foi assinalada em função da metodologia de obtenção e das reações a que o composto foi submetido.

Após os postulados de Alder<sup>3</sup>, que previam as adições diênicas obedecendo uma estereoquímica *sin*, Cookson<sup>9</sup> mencionou a possibilidade de quatro estereoisômeros, no entanto, até 1997 puderam ser reportados somente três deles. Neste mesmo ano, Yates e Swi-

tlak<sup>7</sup> publicaram um trabalho contendo a isomerização do *endo*-aduto (1:1) de CP e *p*-benzoquinona, **5a**, ao *exo*-isômero **5b**, bem como a obtenção do *exo*-aduto (1:1) entre CP e *p*-toluquinona. Além disto, este trabalho apresentou também, e até com maior ênfase, além de seis possibilidades estereoisoméricas para o aduto (2:1) de CP e *p*-benzoquinona, a isomerização do aduto **9** ao quarto componente da série de Cookson, o de configuração *exo-anti-exo*, **12**, e a um quinto, o *endo-anti-exo*, **13**. O sexto componente da série de Yates, o aduto *exo-sin-exo*, **14**, permanece até a presente data não sintetizado (Figura 4).

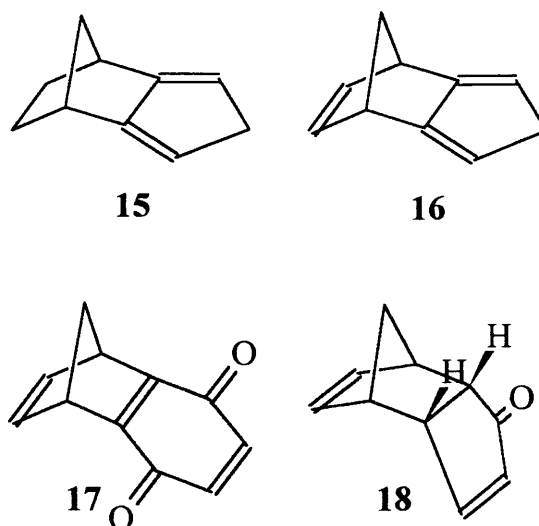
Desde o trabalho de Albrecht<sup>1</sup>, uma característica marcante esteve presente nas discussões sobre os adutos entre CPs e *p*-benzoquinonas, a estereoquímica das adições. A bastante pronunciada seletividade  $\pi$ -facial do processo, como um aspecto mais particular, tornou-se um assunto bastante discutido. No entanto até 1990<sup>12</sup>, o alvo das discussões vinham sendo dienos facialmente perturbados como o isodidiclopentadieno, **15** e o isodidiclopentatrieno, **16**.

Figura 4



A fim de estudar o efeito de *p*-benzoquinonas facialmente perturbadas sobre a seletividade facial das cicloadições, Mehta<sup>12</sup> apresentou um estudo a respeito da adição de vários ciclodienos aos sistemas 2,3-norbornanobenzoquinona, **17**, e 2,3-norbornenobenzoquinona, **18** (Figura 5), no qual pode concluir que interações estéricas eram responsáveis pela distribuição dos produtos *endo* / *exo*.

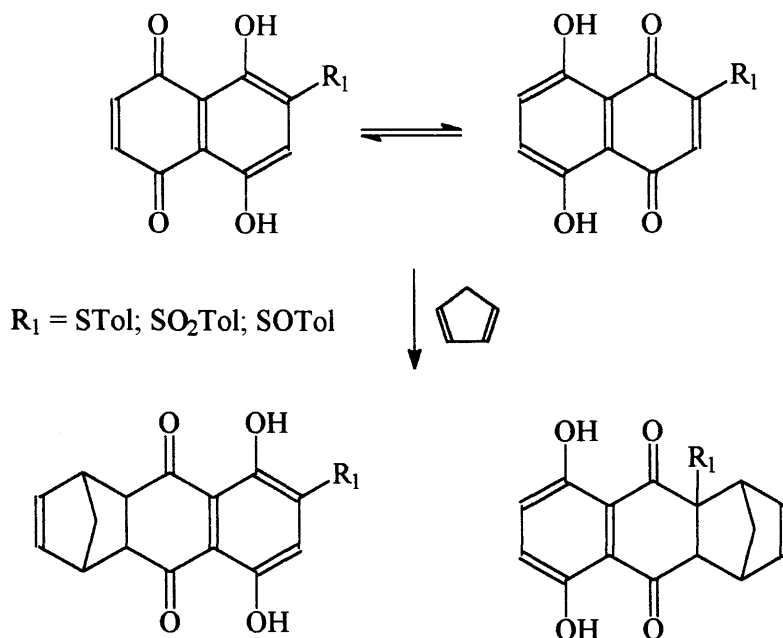
Figura 5



Utilizando um sistema *endo*-tricyclodecadienona, similar ao dienófilo **18**, Zwanenburg<sup>13</sup>, comparando dados experimentais e dados computacionais, apontou uma forte interação estereoeletrônica como a força diretora da estereosseletividade *exo*, não usual, para a reação com ciclopentadieno. Um outro estudo sobre seletividade  $\pi$ -facial em dienos perturbados, levou em consideração a extensão do efeito estereoeletrônico no eixo de aproximação do dieno ao dienófilo<sup>14</sup>, enquanto o mesmo efeito foi utilizado para explicar a *exo*-seletividade não usual da adição de ciclopentadieno a derivados do sistema bicyclo[2.2.2]octadieno<sup>15</sup>.

Em 1994, Carreño<sup>16</sup> e colaboradores iniciaram a uma série de trabalhos sobre controle facial, utilizando o efeito de substituinte, associado a controle cinético e catálise ácida de Lewis, para estudar a regioseletividade da adição de CP a uma série de naftazarinas em equilíbrio tautomérico e substituídas com funções sulfuradas (Figura 6). Este trabalho veio seguido<sup>17</sup> por um segundo, que descreve uma breve avaliação da seletividade *endo* / *exo* da adição de CP a *p*-tolilsulfinil-*p*-benzoquinonas halogeno e alquil substituídas.

Figura 6



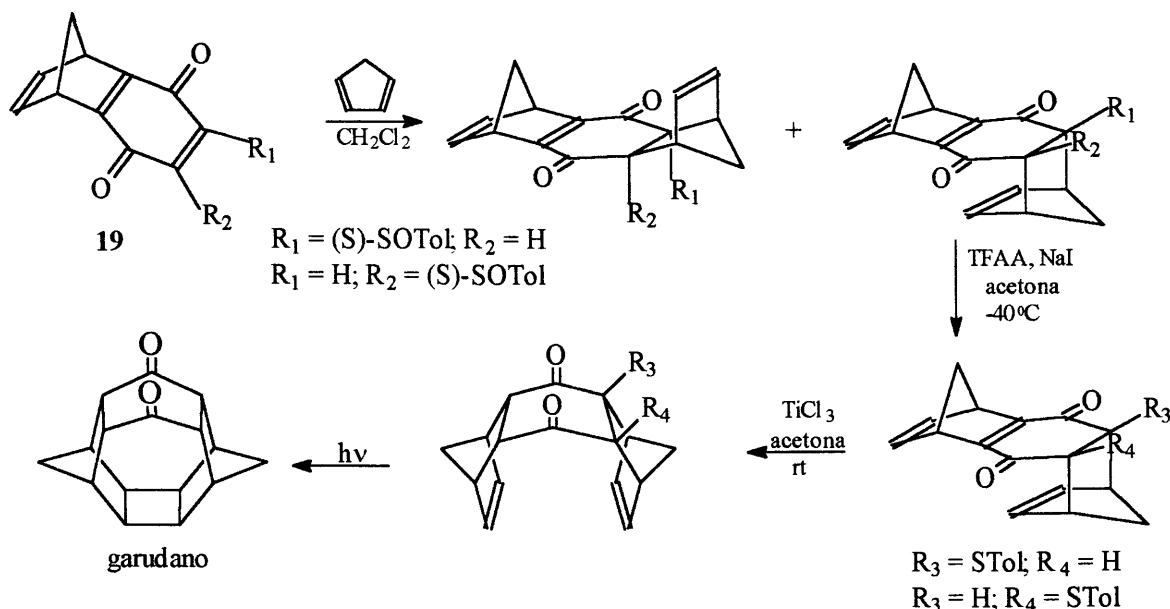
Estes dois artigos subsidiaram um terceiro estudo<sup>18</sup>, voltado agora para a estereosseletividade da reação (1:1) entre a (S)-2-(*p*-tolilsulfinil)-*p*-benzoquinona e CP. Abordando também a regioseletividade, em função das condições reacionais (temperatura, polaridade do solvente, ácido de Lewis utilizado e tempo de reação) foi feita uma análise do potencial diretor do grupamento *p*-tolilsulfinil. Aqui ficou, também, evidenciado o efeito bastante incomum de um auxiliar quiral agindo a longa distância, com alta taxa de indução assimétrica. A temática da stereoquímica fica novamente em evidência<sup>19</sup> quando da publicação de um trabalho que menciona a relevância deste tipo de abordagem e utiliza estratégias anteriormente desenvolvidas objetivando a síntese de dois componentes da série Cookson<sup>9</sup>. Agora o potencial diretor do grupo *p*-tolilsulfinil, aliado as condições do meio reacional, foi utilizado para avaliar a reatividade e a seletividade estereoquímica de uma segunda cicloadição sobre a (S)S-4a,5,8,8a-tetrahidro-5,8-metano-2-(*p*-tolilsulfinil)-1,4-naftoquinona, obtendo um controle facial bastante eficaz exercido por tal grupamento. Um outra contribuição deste trabalho foi uma proposta de como as interações entre o ácido de Lewis e o substrato, numa rea-



ção catalisada, podem ser avaliadas para influenciar a razão *endo* / *exo* destas reações de cicloadição.

Em um trabalho mais recente, Carreño<sup>20</sup> e colaboradores novamente apontaram o pouco empenho nos estudos sobre sistemas dienofílicos possuidores de perturbações faciais, propondo uma estratégia de estereosseleção baseada na utilização de dienófilos quinônicos, enantiomericamente puros e facialmente perturbados, do tipo 19. Uma abordagem voltada para a preparação dos devidos análogos sulfurados dos aduto (2:1) de CP e *p*-benzoquinonas foi mostrada, juntamente com a aplicação do análogo apropriado na síntese de compostos policíclicos tensos como o “Garudano”. Desta forma, foram sintetizados os quatro possíveis enantiômeros, na forma opticamente pura e o enantiômero adequado empregado como apresentado na Figura 7. Novamente o emprego de ácidos de Lewis foi abordado, sendo constatado o potencial de inversão de estereosseleção quando da utilização do ácido apropriado.

Figura 7



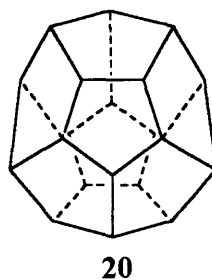
No que diz respeito a síntese de compostos policíclicos tensos, uma série de trabalhos podem ser citados, no entanto, em relação aos adutos (2:1) especificamente, poucos são

os exemplos, isto é, os adutos (1:1) apresentam uma aplicação bem mais extensa neste campo da química sintética orgânica.

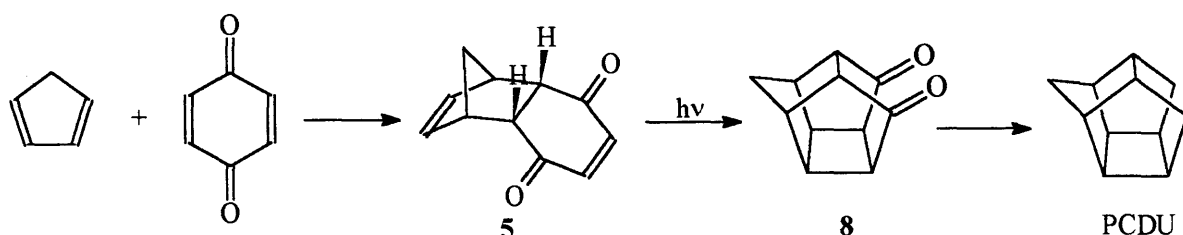
Assim, Marchand<sup>21</sup> descreveu uma preparação do esqueleto hidrocarbônico pentaciclo[5.4.0.0<sup>2,6</sup>.0<sup>3,10</sup>.0<sup>5,9</sup>]undecano (PCDU) (Figura 8), que foi o primeiro de uma série de trabalhos relacionados aos PCDU's sob sua autoria e que incorpora um grande número de subáreas<sup>22</sup> da química orgânica sintética, com a síntese de novos compostos, estudos estruturais, intermediários na síntese de produtos naturais, estudo de rearranjos, etc....

Um outro fotoisômero do aduto (1:1) está presente, também, na síntese<sup>23</sup> do (-)-1,3,5,7-tetrakis[[2-(1*S*,3*S*,5*R*,6*S*,8*R*,10*R*)-*D*<sub>3</sub>-tris-homocubano]acetoxi]metil]adamantano, a primeira molécula orgânica, opticamente ativa e com simetria *T*.

A cisão térmica do anel ciclobutano, na preparação de compostos triciclopentanóides a partir de análogos de **8**, implementada por Mehta<sup>24</sup>, foi empregada nas síntese de poliquinanas convexas<sup>25</sup> buscando a preparação do dodecahedrano **20**.



**Figura 8**



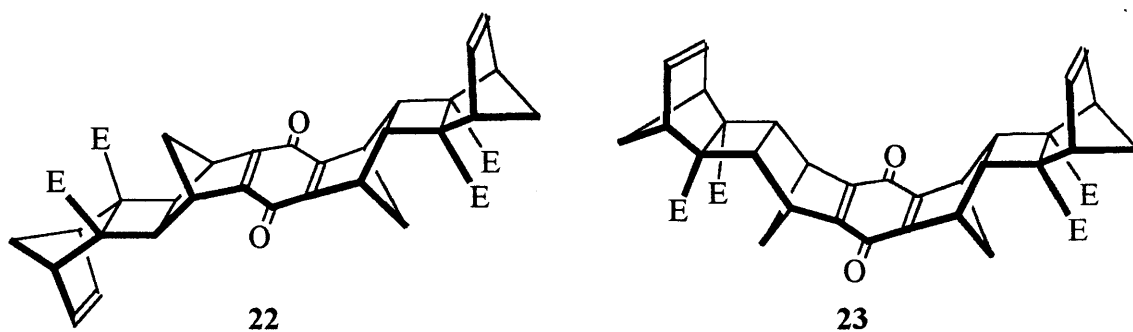
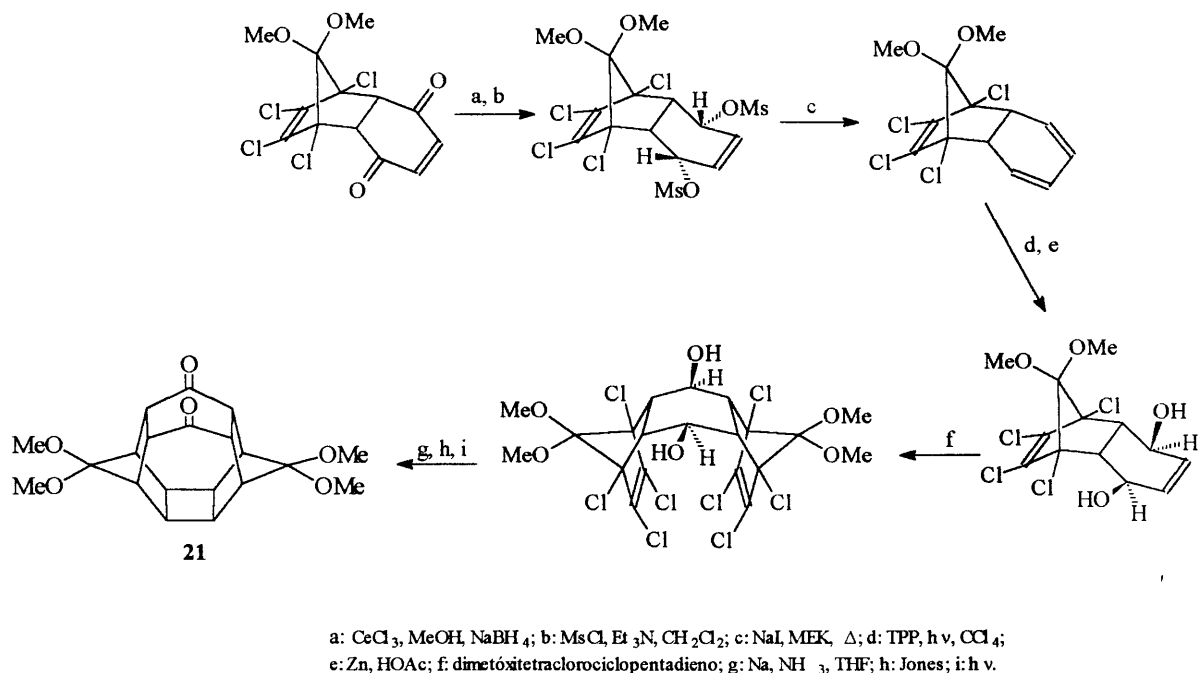
A preparação de alguns novos dienos facialmente perturbados tem fotoisômeros “gaiola” como intermediários<sup>26</sup>, da mesma maneira que a implementação de algumas metodologias específicas de redução<sup>27,28</sup>, os utilizam como modelo.

Nos estudos sobre fotoisomerização deste sistemas, conduzindo a policíclon, já podem ser encontrados os adutos (2:1). Trabalhos como o de Mehta<sup>29</sup>, sobre a fotólise de estruturas derivadas do sistema 2,3-norbornenobenzoquinona **17**, apresentaram também algum resultado no campo de investigação de armazenagem de energia solar. Um trabalho mais recente tratou do efeito de diferentes substituintes no potencial de oxidação do sistema enodônico, relacionado com a reatividade nas reações de fotoisomerização<sup>3,30</sup>. Outros resultados foram apresentados por Mehta<sup>31</sup> quando de um estudo sobre a síntese de prismanos. Neste, é apresentada uma estratégia sintética para a obtenção do sistema carbocíclico 1,4-bishomo-[6]-prismano, “garudano”<sup>11</sup>, que utiliza a fotoquímica dos adutos (2:1) como ferramenta na determinação configuracional dos produtos de reação, bem como etapa sintética na preparação de um precursor do prismano em questão.

Forman e Dailey<sup>32</sup> optaram por uma estratégia estereosseletiva para a obtenção de um intermediário avançado do mesmo hexaprismano e baseados nos trabalhos de Bratby e Fray<sup>10</sup> prepararam a estrutura **21** (Figura 9).

A síntese de estruturas como **22** e **23**<sup>33</sup>, que vem sendo utilizadas como moléculas espaçadoras rígidas nos estudos de transferência eletrônica, também fez uso de adutos de CPs e p-benzoquinonas na razão estereoquímica oferecida naturalmente pelo processo de cicloadição.

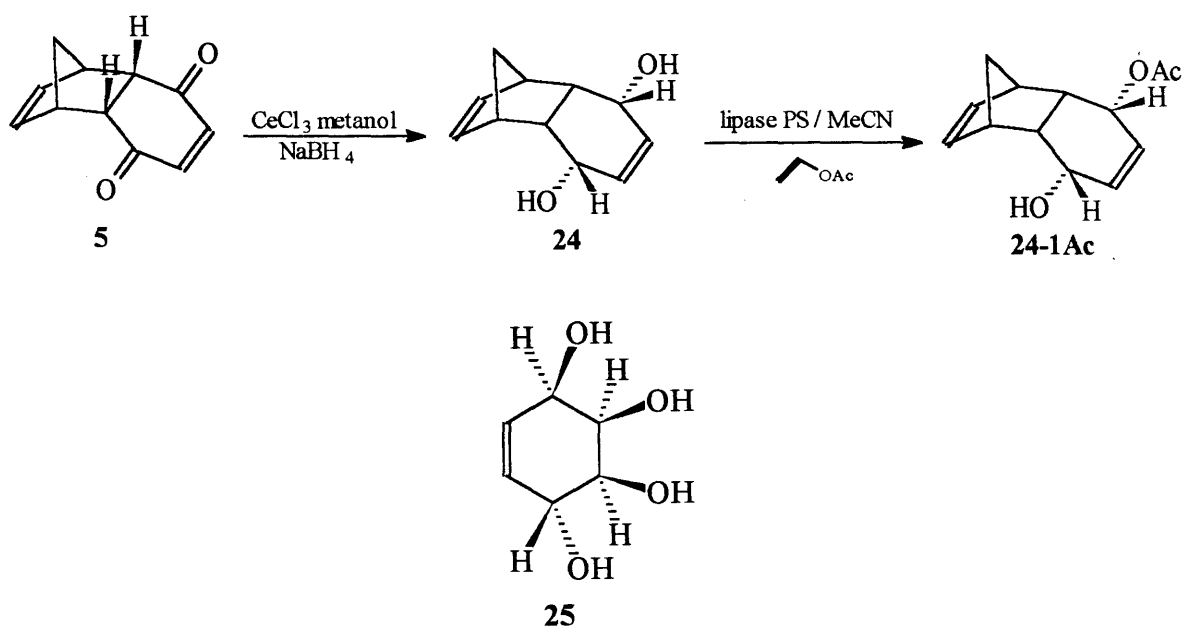
Figura 9



Alguns trabalhos relevantes para a área de compostos naturais foram apresentados, entretanto, a grande maioria deles empregou somente o aduto (1:1) de Albrecht<sup>1</sup>, bem como alguns de seus derivados. Um trabalho bastante interessante neste campo foi o de Mehta<sup>24</sup> que aplicou a metodologia que envolve a termólise do anel ciclo-butano em análogos da “gaiola” **8**, na síntese de compostos derivados do sistema triciclo[6.3.0.0<sup>2,6</sup>]undecano (sistema triquinana), que figuram como interessantes alvos sintéticos e com relevantes propriedades biológicas.

Outras três metodologias importantes foram descritas por Ogasawara numa série de trabalhos iniciados em 1976. Neste ano o autor reportou<sup>34</sup> a assimetriação biocatalisada do aduto de Albrecht<sup>1</sup> e desde então vem aplicando esta tecnologia na síntese de vários compostos naturais ou na síntese de *syntons* utilizados na preparação destes naturais. Assim foi quando utilizou a estrutura *meso*-5 na preparação do acetato quiral **24-1Ac**, pela reação de transesterificação<sup>34</sup> mediada pela lipase PS (Amano, *Pseudomonas sp.*) e, a partir deste acetato pode obter o (-) – Conduritol<sup>35</sup> **25** (Figura 10).

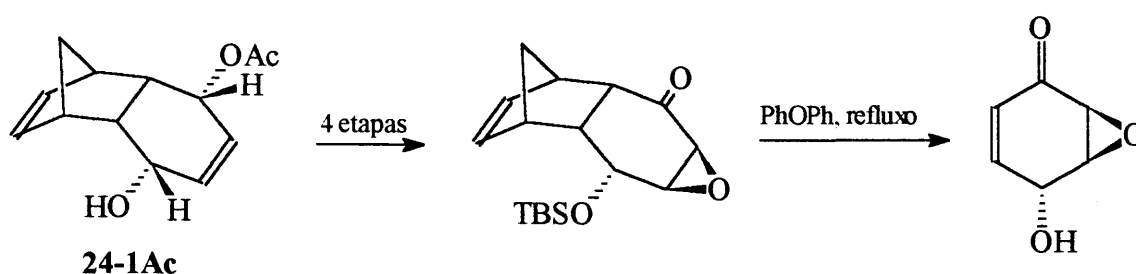
Figura 10



A mesma metodologia de assimetriação do *meso* diol-24 foi empregada<sup>36</sup> na preparação de *syntons* 2,5-ciclohexadienônicos. Nesta investigação, Ogasawara mencionou a relevância de estudos sobre estes *syntons*, comentando a vantagem da manipulação deste tipo de composto quando derivado de adutos de Diels-Alder, pois apresentam uma dupla ligação  $\text{C}=\text{C}$  protegida, que pode prontamente ser recuperada por retro-reação (Figura 11). Em um breve trabalho de 1994<sup>37</sup>, Ogasawara mostrou a preparação de derivados de ciclopentenona e

ciclohexenona, empregando a estratégia de biocatálise, e alguns dos materiais que já haviam sido preparados por seu grupo de trabalho. Outros três trabalhos foram, ainda, apresentados; um implementando a síntese enantiodivergente dos enantiômeros natural e não natural do Theobróxido<sup>38</sup>, um segundo tendo como objetivo a síntese da (-) – Tricholomenina A<sup>39</sup> e o terceiro, uma síntese enantiocontrolada da (-) – (*R*) – mevalonolactona<sup>40</sup>.

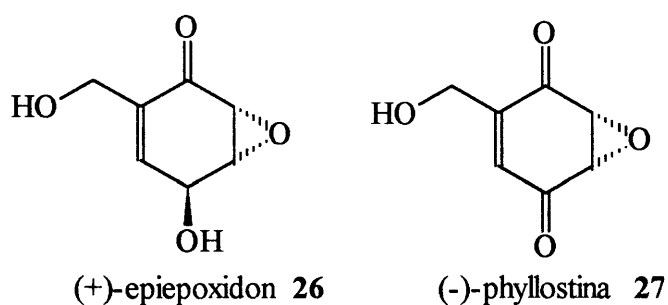
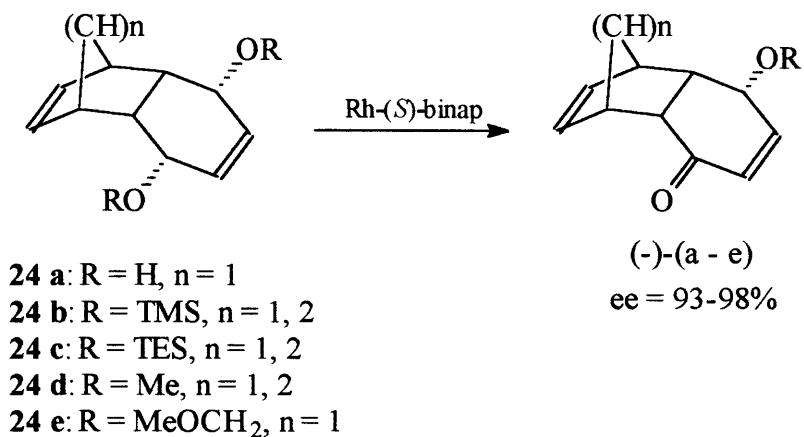
**Figura 11**



A segunda metodologia implementada por Ogasawara<sup>41</sup> foi uma migração 1,4 de hidrogênio, estereoespecífica, catalisada por paládio, que já havia sido utilizada na síntese dos equivalentes sintéticos da ciclohexenona<sup>36</sup>. No entanto, neste trabalho Ogasawara discute o mecanismo pelo qual se dá a migração, avaliando o comportamento de vários substratos derivados de CP ou ciclohexadieno e *p*-benzoquinona, podendo concluir que esta migração se processa por uma via intramolecular suprafacial e sem precedentes.

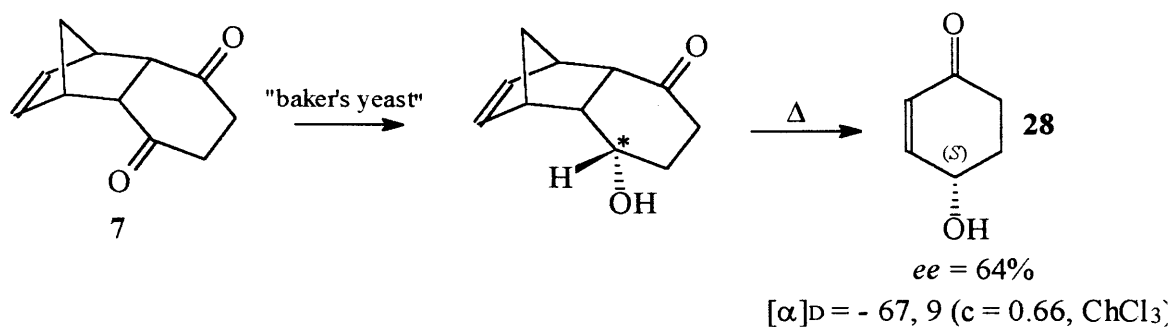
A terceira metodologia desenvolvida por Ogasawara<sup>42</sup> também é metal catalisada e foi aplicada ao *meso*-diol **24**, quando então puderam ser obtidas diversas hidroxicetonas (Figura 12) com bons rendimentos e excelentes excessos enantioméricos (*ee*). Através desta metodologia foi possível sintetizar<sup>43</sup> estruturas como o (+)–epiepidon, **26** e o (-)–phyllostina, **27**.

Figura 12



Ainda sobre aplicações das biotransformações de derivados de **5** a ciclohexenonas, Marchand<sup>44</sup>, alertando sobre o interesse sintético na 4-hidroxiciclohex-2-en-1-ona **28**, preparou o dihidro derivado **3** e o submeteu a reação de redução biocatalisada por fermento de pão (baker's yeast), obtendo os respectivos análogos com alta estereosseletividade, mas somente moderada enantiosseletividade (Figura 13).

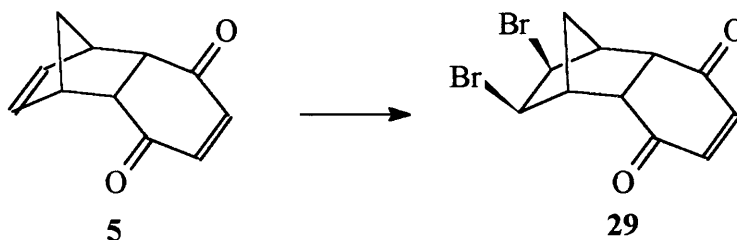
Figura 13



Outro aspecto relevante ao entendimento dos resultados do trabalho ora apresentado, são as reações sobre a dupla ligação C=C correspondente a metade norbornênica dos adutos de CP e *p*-benzoquinonas.

Nesta área, Singh e Verma<sup>45</sup> interessados no assinalamento da estereoquímica de adições de bromo à duplas ligações, por Ressonância Magnética Nuclear de hidrogênio (<sup>1</sup>H-RMN), verificaram que tal processo quando aplicado ao aduto **5**, fornecia o produto de adição *exo-sin* **29** (Figura 14).

Figura 14

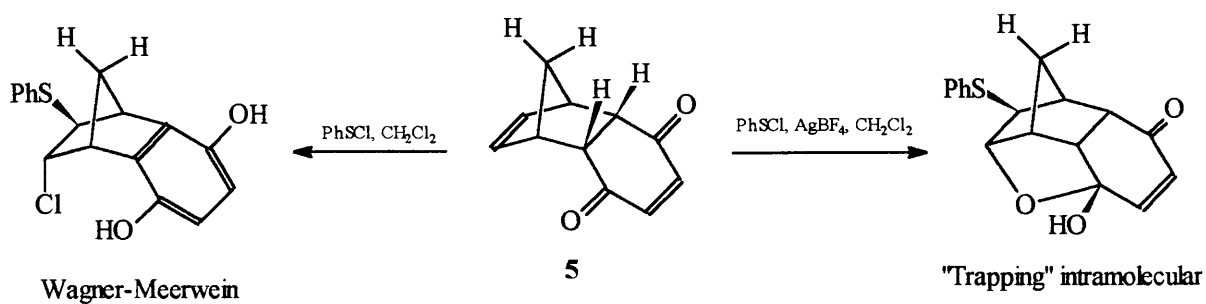


Mais tarde, Marchand<sup>46</sup> investigando a adição de eletrófilos de enxofre e de iodo ao aduto **5**, pode sugerir um mecanismo polar envolvendo a formação dos íons epissulfônio e iodônio e, em função da condição reacional, gerando produtos de “trapping” nucleofílico intramolecular ou de rearranjo de Wagner-Meerwein (Figura 15). Um fechamento do tipo



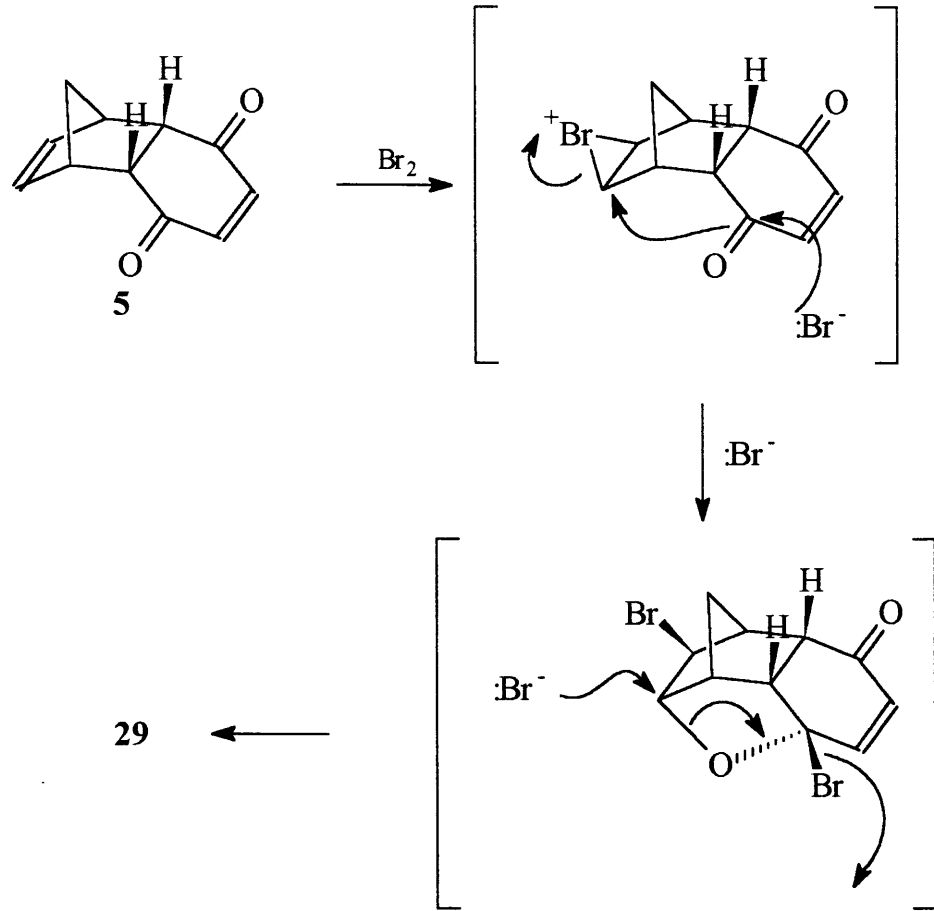
“trapping” já havia sido observado por Ogasawara<sup>35,42,43,47</sup>, no entanto promovido por uma via radicalar.

Figura 15



Devido ao estudo destas adições, Marchand<sup>46</sup> pode sugerir um mecanismo para a adição de bromo anteriormente descrita por Singh e Verma<sup>45</sup> (Figura 16). Uma extensão do processo envolvendo o mecanismo via “trapping” foi apresentado quando do estudo deste tipo de adição a estruturas tetra e pentacíclicas<sup>48</sup>.

Figura 16



## 2. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Em função dos objetivos anteriormente estabelecidos, o conteúdo deste capítulo será desenvolvido em três etapas distintas:

- a) aspectos sintéticos da obtenção dos materiais de partida e modelos, reações de Diels-Alder sobre os dienófilos quinônicos e os motivos que levaram a uma mudança de estratégia;
- b) obtenção do sistema 12-oxa-pentaciclo[6.2.1.1<sup>6,9</sup>.0<sup>2,7</sup>.0<sup>2,10</sup>]dodecano sob a forma dos seus derivados carbinólico e cetônico, sua caracterização absoluta e uma proposta mecanística para a formação deste novo sistema;
- c) avaliação do comportamento do derivado carbinólico do sistema 12-oxa-pentaciclo [6.2.1.1<sup>6,9</sup>.0<sup>2,7</sup>.0<sup>2,10</sup>]dodecano frente as reações de transesterificação catalisadas por lipases.

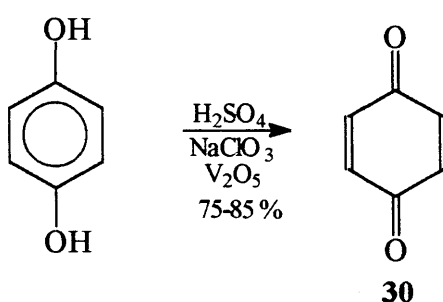
### 2.1. OBTENÇÃO DOS MATERIAIS DE PARTIDA

Como materiais de partida foram utilizados dois substratos quinônicos, a *p*-benzoquinona **30** e a 2,5-dibromo-*p*-benzoquinona **31**. Ambos de fácil obtenção e com rendimentos bastante satisfatórios.

#### 2.1.1. OBTENÇÃO DA *p*-BENZOQUINONA (30)

A *p*-benzoquinona **30** foi obtida por oxidação catalítica da hidroquinona comercial por pentóxido de vanádio e clorato de sódio, em ácido sulfúrico<sup>3</sup>. A transformação pode ser controlada visualmente pela mudança de uma coloração negra, quando da adição do pentóxido de

vanádio, para uma coloração amarela intensa, quando a *p*-benzoquinona é obtida. Dois cuidados devem ser tomados: em primeiro lugar deve ser evitado o contato prolongado da *p*-benzoquinona obtida, com o meio reacional, isto é, assim que a coloração amarela fica predominante, o meio deve ser filtrado para evitar que a *p*-benzoquinona, na presença de hidroquinona remanescente, produza complexos de transferência de carga<sup>49</sup>; outro, é o cuidado a nível de manipulação, uma vez que a *p*-benzoquinona é um composto irritante das vias respiratórias e lacrimojante.

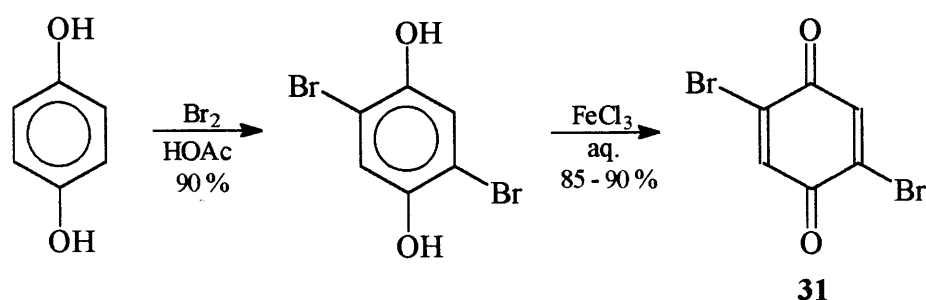


### 2.1.2. OBTENÇÃO DA 2,5-DIBROMO-*p*-BENZOQUINONA (31)

Para a preparação da 2,5-dibromo-*p*-benzoquinona **31** foi necessário, primeiro, preparar a 2,5-dibromo-hidroquinona. Assim, a hidroquinona comercial foi submetida a reação de halogenação em ácido acético, fornecendo até 90 % de rendimento para 2,5-dibromo-hidroquinona, que pode ser recristalizada em ácido acético ou até mesmo utilizada na sua forma bruta quando colhida das duas ou três primeiras cristalizações do meio reacional. Este produto apresenta um singlete a  $\delta$  (ppm) 7.51 (H aromático) e um sinal alargado a  $\delta$  (ppm) 1.61 (H, OH fenólico), o ponto de fusão obtido foi de 187-189 °C (Lit.<sup>50</sup> 189-190 °C).

A oxidação da 2,5-dibromo-hidroquinona dá-se em meio aquoso de cloreto de ferro(III)<sup>50</sup>. A literatura<sup>50</sup> reporta esta reação em refluxo de água por 15 minutos, com rendimento aproximadamente de 74 % de quinona. No entanto, quando o tempo de reação foi estendido para em torno de 1 hora e a temperatura mantida entre 50 a 80 °C e após filtração a

pressão reduzida e lavagem com água resfriada, foi possível alcançar um rendimento de 85 – 90 % para a quinona, que foi utilizada sem maiores purificações. Caso seja necessária uma purificação mais minuciosa, a 2,5-dibromo-*p*-benzoquinona pode ser recristalizada de etanol. Esta quinona apresenta somente um sinal na ressonância de hidrogênio, em  $\delta$  (ppm) 7.02 e o ponto de fusão obtido foi de 189 °C (Lit.<sup>50</sup> 188-190 °C).



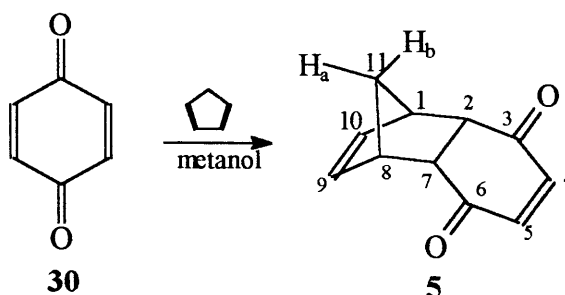
Numa comparação entre as estabilidades fotoquímicas relativas de uma e outra quinona, pode-se dizer que ambas devem ser acondicionadas ao abrigo da luz, no entanto, a *p*-benzoquinona é bem mais facilmente degradada do que a 2,5-dibromo-*p*-benzoquinona, que pode ser estocada por um período muito maior.

## 2.2. O SISTEMA *endo*-TRICICLO[6. 2. 1. 0<sup>2,7</sup>]UNDECA-4,9-DIENO-3,6-DIONA (5)

Com o propósito de adquirir mais informações e dados experimentais sobre a presente linha de trabalho, sintetizou-se o aduto **5** conforme a metodologia de Alder<sup>51</sup>, obtendo-se a seguir, o *meso*-diol **24** através de dois diferentes procedimentos sintéticos. A acetilação regioseletiva deste diol através da metodologia empregada por Donato<sup>52</sup> forneceu produtos mono e/ou diacetilados.

### 2.2.1. OBTENÇÃO DA *endo*-TRICICLO[6. 2. 1. 0<sup>2,7</sup>]UNDECA-4,9-DIENO-3,6-DIONA

(5)



O sistema que foi descrito por Albrecht<sup>1</sup> para a obtenção da *endo*-tricyclo[6. 2. 1. 0<sup>2,7</sup>]undeca-4,9-dien-3,6-diona **5**, promovia a reação em etanol a temperatura ambiente e posteriormente recristalizava o produto em metanol; uma simplificação<sup>21, 51</sup> do método clássico empregava diretamente metanol como solvente e um sistema foi reportado utilizando cloreto de metileno a uma temperatura de  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ <sup>17</sup> para a síntese de análogos. Dentre estes, o sistema reacional escolhido foi a simplificação do processo clássico<sup>21, 51</sup>.

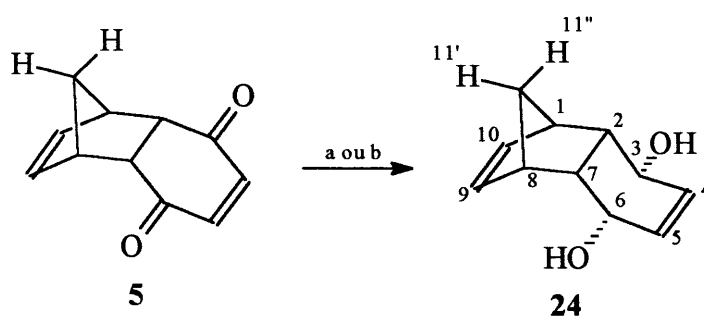
Assim, a uma suspensão de *p*-benzoquinona em metanol, resfriada por banho de gelo, foi adicionada uma solução de um leve excesso de CP em metanol, sob agitação magnética constante. A cicloadição se processa rapidamente, com rendimentos entre 80-90 % e o produto de reação apresenta o ponto de fusão em 77-78 °C (Lit.<sup>21</sup> 76-78,5 °C). Durante a reação pode ser notada a mudança de coloração do sistema, que passa do amarelo intenso, da quinona, para um amarelo muito pálido correspondente ao aduto **5**. Essa reação praticamente não forma subprodutos e a impureza (~20%) é o próprio material de partida **30**, que quando necessário pode ser recristalizado. O solvente de recristalização descrito na literatura<sup>1</sup> é o metanol, que pode ser substituído por água morna, diminuindo o tempo de duração do processo de cristalização.

A diminuição na intensidade de cor do produto é uma característica das adições de Diels-Alder entre dienos e dienófilos quinônicos. A quinona, devido a conjugação  $\pi$  que apre-

sentada, absorve energia luminosa de comprimentos de onda mais longos<sup>53</sup>, acessíveis a visão, enquanto o aduto, com sua conjugação diminuída pela cisão de uma das ligações  $\pi$ , traz a faixa de absorção para comprimentos mais curtos (região fora do visível).

A análise de ressonância magnética de hidrogênio (Figura 73, Anexo) apresenta sinais situados a  $\delta$  (ppm) 6.52 (s, 2H, H<sub>2,3</sub>), 6.1 (t, J = 1.7, 2H, H<sub>6,7</sub>), 3.5 (sinal largo, 2H, H<sub>4a,8a</sub>), 3.2 (m, 2H, H<sub>5,8</sub>), 1.5 (md, J = 8.7, 1H, H<sub>11a</sub>), 1.4 (md, J = 8.7, 1H, H<sub>11b</sub>).

### 2.2.2. OBTENÇÃO DO *endo*-TRICICLO[6. 2. 1. 0<sup>2,7</sup>]UNDECA-4,9-DIENO-3,6-*endo*-DIOL (24)



a: DIBAL-H, tolueno, rend: 70%

b: CeCl<sub>3</sub>.6H<sub>2</sub>O, metanol, NaBH<sub>4</sub>, rend 78%

O primeiro processo de obtenção do *meso*-diol 24, foi a redução com DIBAL-H<sup>54</sup>. Nesta reação, a uma solução do aduto 5 em tolueno, sob atmosfera de argônio, foi adicionada um solução do hidreto em hexano. A solução de hidreto deve ser preparada na ocasião e com concentração em torno de 1 molar e também sob atmosfera inerte. A solução inicialmente amarelada, escurece com a adição do hidreto e, a medida que a reação avança, o sistema se transforma num gel. Aumentando-se a agitação, o gel se desfaz e a solução torna a ficar amarelada. A agitação é continuada por 1 hora. A adição de hidróxido de potássio aquoso, sob banho de gelo, fornece uma solução gelatinosa sobrenadante à fase orgânica. A parte aquosa é

extraída com éter etílico. Esta fase etérea depois de adicionada a fase orgânica foi evaporada a pressão reduzida.

O sólido obtido é recristalizado de acetonitrila, fornecendo 70 % do diol de ponto de fusão em 145 °C (Lit.<sup>54</sup> 146-148 °C).

A literatura<sup>54</sup> apresenta dados de ressonância de hidrogênio obtidos em piridina-d<sub>5</sub>. O diol **24** é muito pouco solúvel em CDCl<sub>3</sub>, dificultando uma análise de carbono, que pôde ser executada em metanol-d<sub>4</sub>. Curiosamente, em metanol-d<sub>4</sub> o número de sinais de carbonos esperados para o álcool **24**, não correspondia ao número de sinais apresentado (Figura 17). Na tentativa de resolver este problema, foi obtido um espectro de carbono utilizando a sequência DEPT-135 (Figura 18), o qual revelou o sinal de C<sub>11</sub>(CH<sub>2</sub>, δ (ppm) 48.1) exatamente sobreposto pelo sinal do solvente deuterado. Na Figura 19 pode ser observado o espectro de RMN de hidrogênio do álcool **24**.

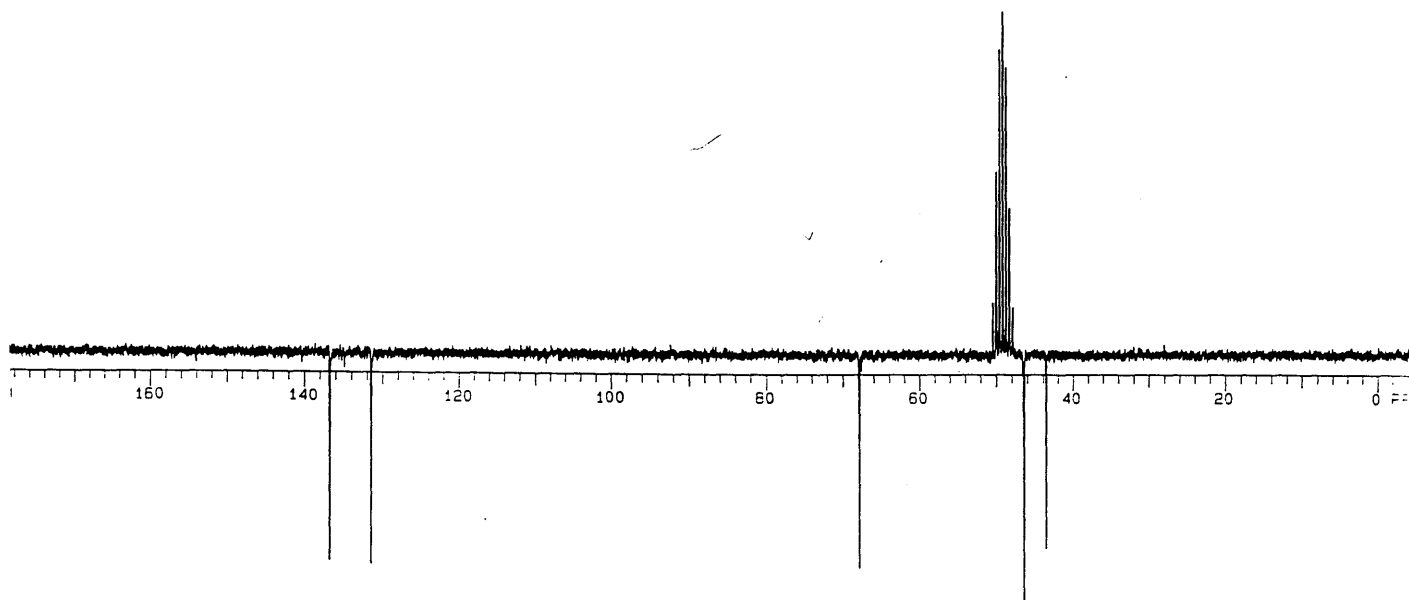


Figura 17: APT do diol **24** (metanol-d<sub>4</sub>, 50 MHz)



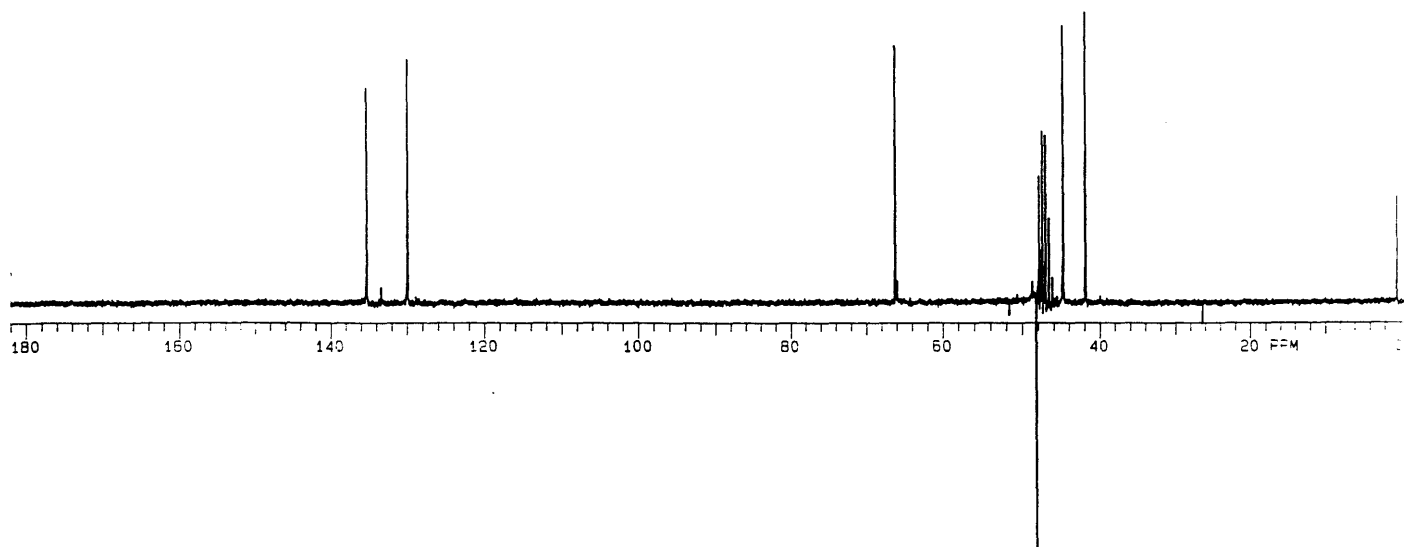


Figura 18: DEPT-135 do diol 24 (metanol-d<sub>4</sub>, 50 MHz)

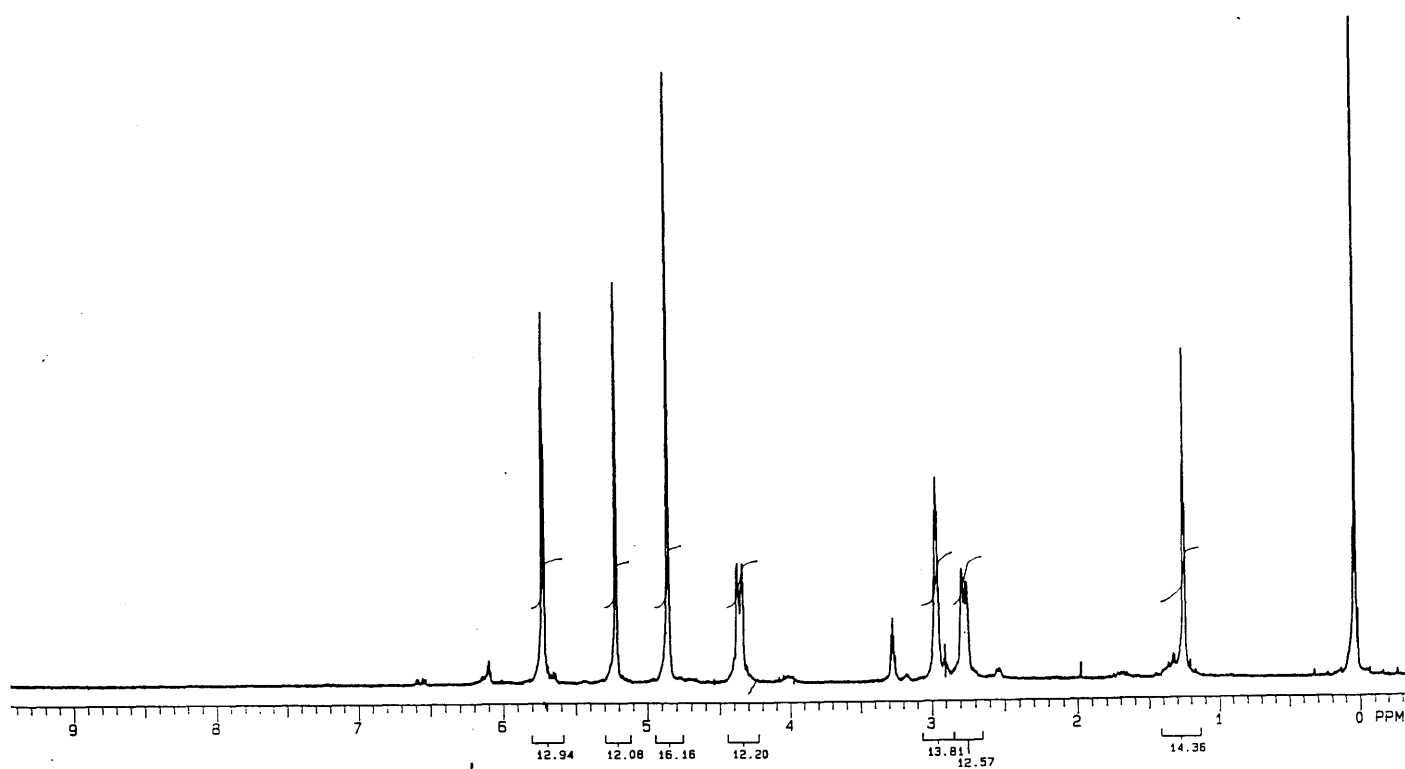


Figura 19: RMN de hidrogênio do diol 24 (metanol-d<sub>4</sub>, 200 MHz)

Quando o sistema redutor de Luche<sup>35,55,56</sup> foi utilizado, prontamente o álcool **24** foi obtido com 78 % de rendimento. A reação acontece quando, a uma suspensão do aduto **5** e  $\text{CeCl}_3 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$  em metanol, em banho de gelo, são lentamente adicionados 4 equivalentes de  $\text{NaBH}_4$ . Após um intenso desprendimento de gás e agitação por 15 minutos, todo aduto **5** é consumido e a reação pode ser interrompida com a adição de água. O sistema reacional é extraído com éter etílico que depois de lavado e evaporado fornece um sólido amarelado que foi recristalizado em acetonitrila. Este sólido foi caracterizado como o álcool **24**. É interessante comentar que o processo de extração desta reação deve ser mais cuidadoso, uma vez que a presença dos sais inorgânicos aumenta ainda mais a polaridade do sistema, tornando a extração mais lenta.

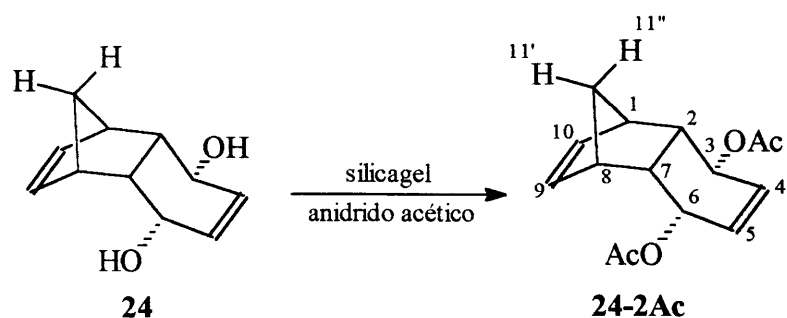
### 2.2.3. REAÇÃO DE ACETILAÇÃO DO *endo*-TRICICLO[6. 2. 1. 0<sup>2,7</sup>]UNDECA-4,9-DIENO-3,6-*endo*-DIOL (**24**)

O sistema silicagel / anidrido acético havia sido utilizado por Donato<sup>52</sup> na acetilação de hidroxí-amino-naftoquinonas. Um exemplo representativo da aplicação deste sistema foi a reação de acetilação da 5-amino-8-hidróxi-1,4-naftoquinona suportada em silicagel, que forneceu somente um produto de coloração avermelhada, caracterizado como o produto N-mono-acetilado.

Com um conhecimento prévio das possibilidades sintéticas desta metodologia e em função da eficiência e praticidade do processo optou-se por aplicar esta metodologia na obtenção do *meso*-diacetato **24-2Ac** a partir do *meso*-diol **24**.

Desta maneira silicagel e o álcool foram macerados numa proporção de 5:1. A esta mistura íntima foi adicionado anidrido acético em quantidade suficiente para formar um fino filme sobre a superfície da mistura. É importante que o anidrido acético seja adicionado exa-

tamente na quantidade necessária a formação do filme para evitar a reversão da reação causada pelo ácido acético formado no processo.



A reação foi monitorada por cromatografia gasosa e para tal, as alíquotas retiradas do meio reacional precisaram ser hidrolisadas e neutralizadas antes da análise. Assim uma pequena alíquota era retirada da reação e diluída em água num tudo de ensaio, em seguida, bicarbonato de sódio era adicionado em pequenas porções até a neutralização do sistema que era, então, extraído com acetato de etila.

Na Tabela I estão resumidos os resultados do controle de reação até 72 horas, quando então esta foi interrompida.

**Tabela I:** Resumo do controle da reação de acetilação do *meso*-diol 24

	Diol 24	A	B
12 horas	52 %	47 %	--
24 horas	23 %	57 %	20 %
48 hoas	20 %	52 %	27 %
72 horas	7 %	54 %	40 %

A formação deste segundo produto não seria um fato inusitado e, com a viabilização desta possibilidade, foi necessária a obtenção do acetato **24-2Ac** por uma metodologia que garantisse tal resultado. Optamos pela conhecida catálise básica<sup>57</sup>.

Nesta reação ao diol **24** dissolvido em piridina e sob atmosfera de argônio, foi adicionado DMAP e em seguida anidrido acético. A reação ficou sob agitação magnética e o controle foi feito por cromatografia em camada delgada (ccd). Quando o produto de partida foi completamente consumido, depois de 24 horas, a reação foi finalizada com a adição de água e ácido sulfúrico a 5 % para neutralizar a piridina. O diacetato foi extraído com acetato de etila e o extrato foi lavado e seco antes de ser evaporado e purificado por cromatografia preparativa em coluna de silicagel. O rendimento alcançado foi de 80 %. Através da literatura constatou-se que esta estrutura ainda não havia sido descrita, sendo necessária, assim, uma caracterização desta nova estrutura.

A análise de ressonância magnética de hidrogênio (Figura 20) mostrou sinais em  $\delta$  (ppm) 5.83 (t,  $J=9\text{Hz}$ , 2H,  $H_{4,5}$ ), 5.4 – 5.3 (m, 4H,  $H_{9,10}$  e  $H_{3,6}$   $\alpha$ -OAc), 3.08 (md,  $J = 5.75$ , 2H,  $H_{2,7}$ ), 2.8 (t,  $J = 1.5$ , 2H,  $H_{1,8}$ ), 2.13 (s, 6H,  $\text{CH}_3\text{COO}$ ), 1.31 – 1.26 (m, 2H,  $H_{11',11''}$ ). A análise de carbono (Figura 21) mostrou apresentou sinas em  $\delta$  (ppm) 170.5 (C,  $\text{C}=\text{O}$ ), 135.4 (CH olefinico,  $C_{4,5}$ ), 127.9 (CH olefinico,  $C_{9,10}$ ), 69.4 (CH,  $C_{3,6}$ ), 48.0 ( $\text{CH}_2$ ,  $C_{11}$ ), 45.8 (CH,  $C_{2,7}$ ), 37.9 (CH,  $C_{1,8}$ ), 21.1 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_3\text{COO}$ ).

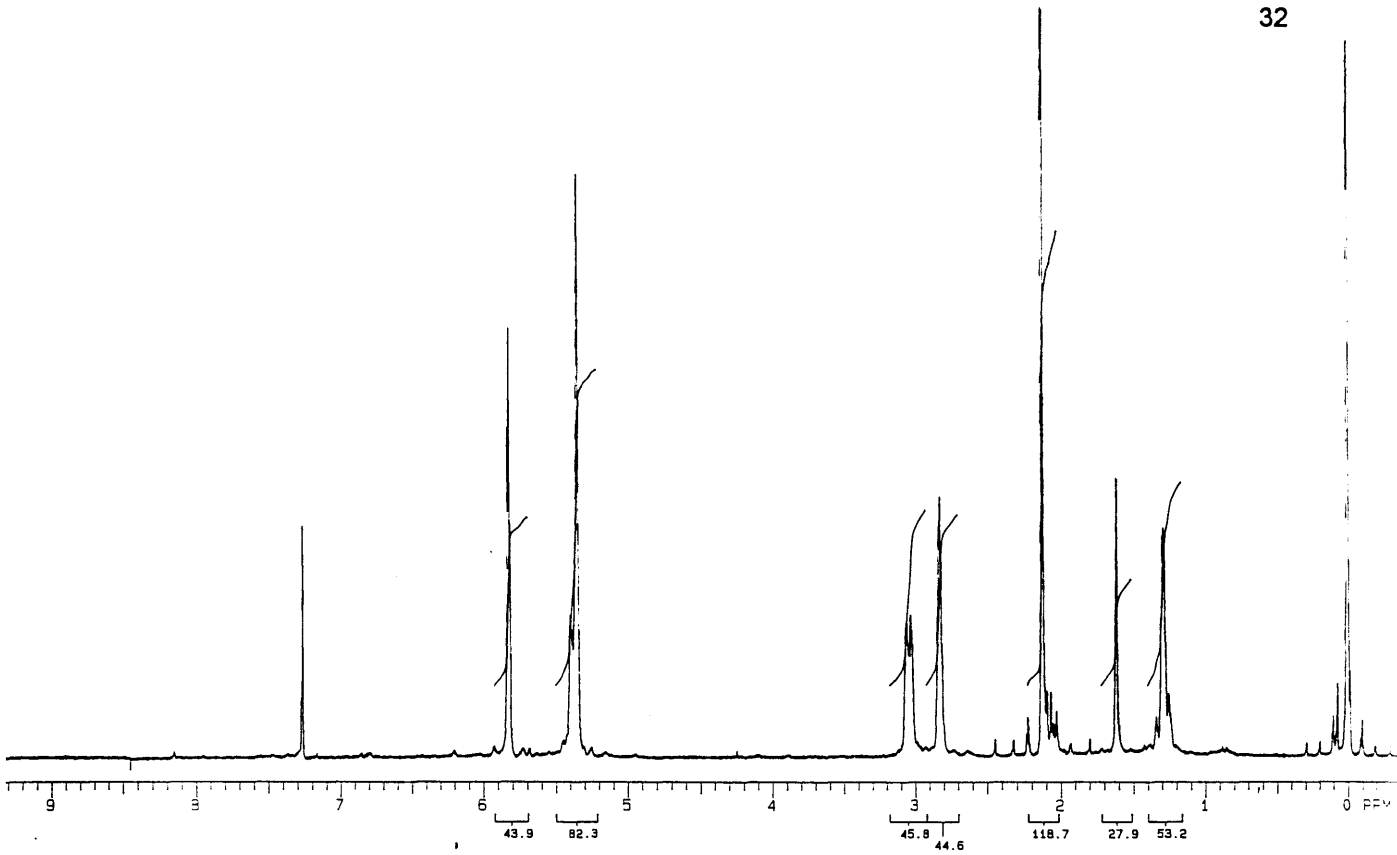


Figura 20: RMN de hidrogênio do acetato 24-2Ac (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz)

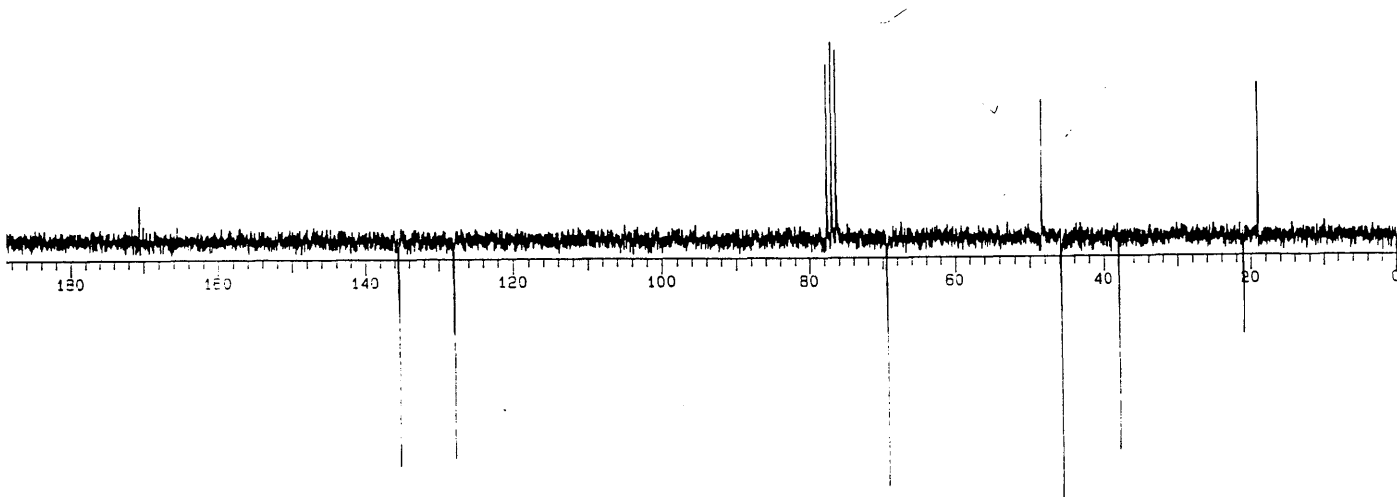
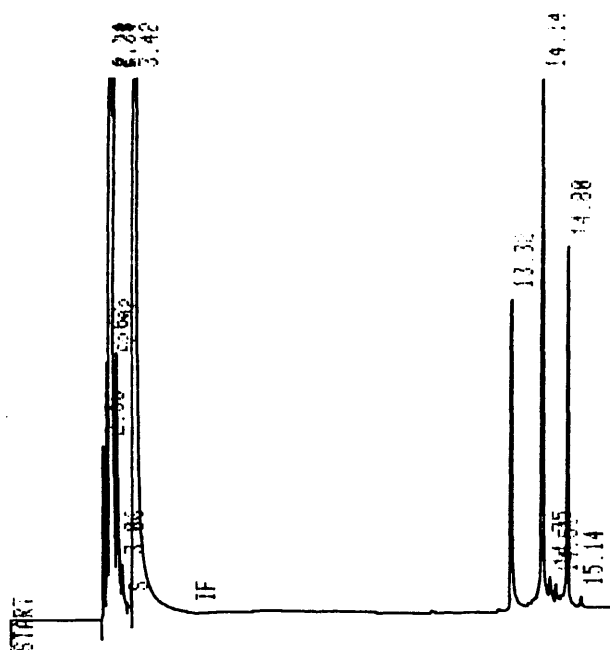


Figura 21: APT do acetato 24-2Ac (CDCl<sub>3</sub>, 50MHz)

Então, com uma amostra padrão do acetato *meso*-24-2Ac, foi possível identifica-lo como o composto **B**. No cromatograma (condição A) de uma alíquota de 24 horas da reação de acetilação podem ser vistos o álcool **24** (tempo de retenção 13.32), o produto **A** (tempo de retenção 14.14) e o diacetato **24-2Ac** (tempo de retenção 14.80) (Figura 22).

A Figura 23, representando o andamento da reação de acetilação, mostra o consumo de **24** e a formação somente do produto **A** até em torno de 12 horas, quando, então, o acetato **24-2Ac** começa a ser formado. Este comportamento sugeriu que o *meso*-acetato estivesse se formando a partir do produto **A** e para comprovar esta hipótese, uma reação foi finalizada com 12 horas, resultando numa proporção em torno de 1:1 do álcool **24** e do produto **A**. O produto **A**, isolado por cromatografia preparativa em coluna, foi caracterizado como sendo o monoacetato **24-1Ac**<sup>34,35</sup> (Figura 24)



**Figura 22:** Cromatograma de uma alíquota de 24 horas da reação de acetilação do *meso*-diol **24**

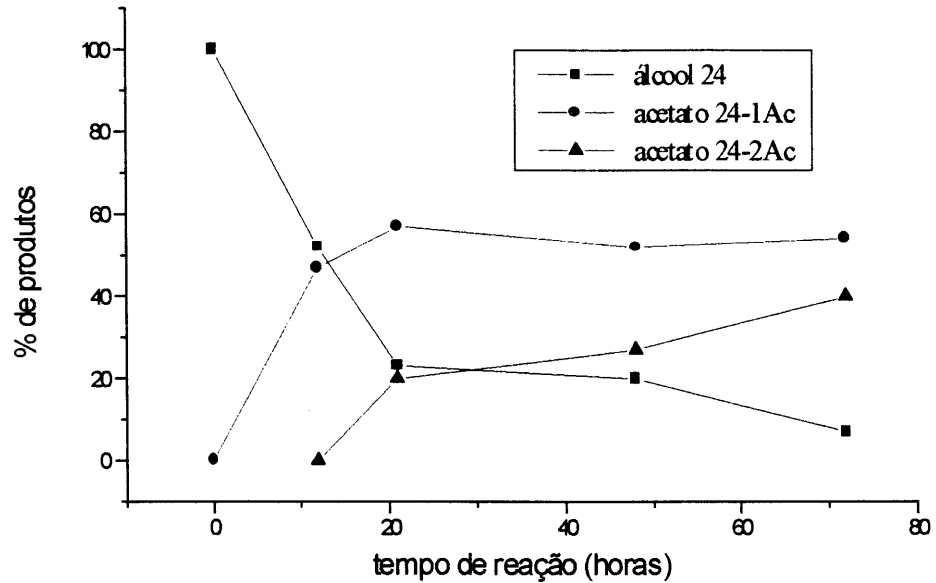
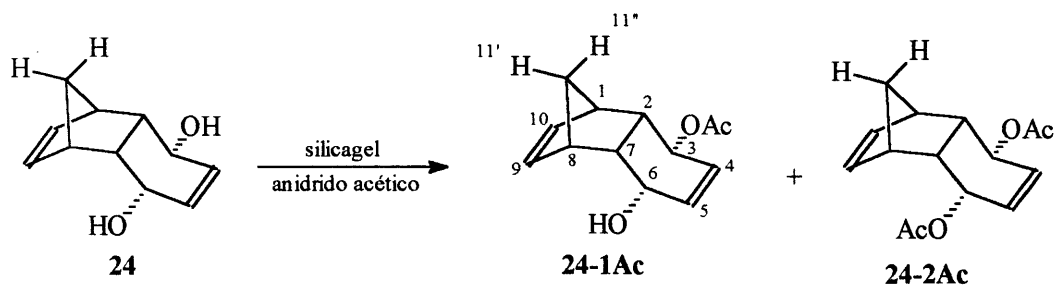


Figura 23: Gráfico do andamento da reação de acetilação do álcool 24

Figura 24

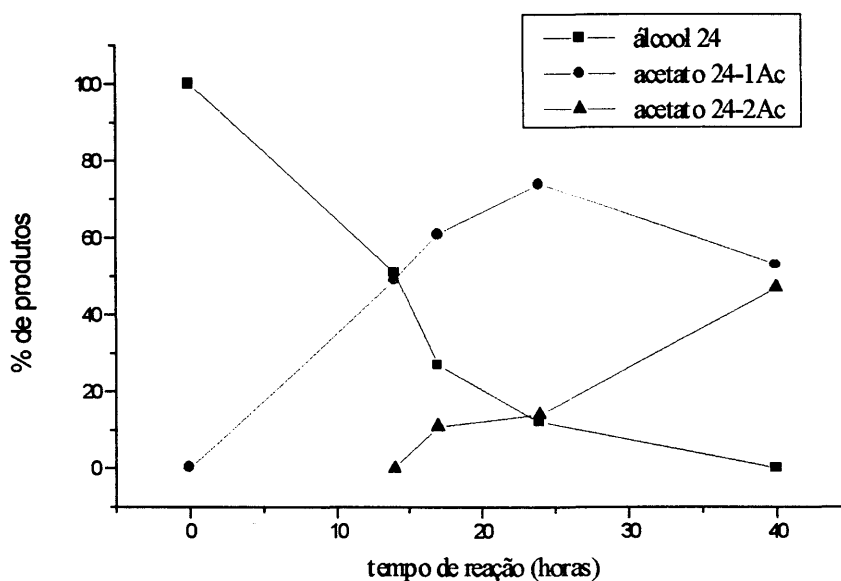


Este resultado indica a hipótese de que o acetato 24-2Ac se formaria a partir do acetato 24-1Ac. Como pode ser visto na Figura 23, há um ligeiro decréscimo na razão de formação de 24-1Ac quando 24-2Ac começa a ser formado, enquanto o consumo de 24 continua mais ou menos linear até 12 horas. Ao mesmo tempo, a proporção de 24-1Ac se mantém estável en-

quanto há um acréscimo na formação de **24-2Ac** com uma razão similar a razão de consumo do diol **24**.

Numa tentativa de diminuir ainda mais o tempo de reação e otimizar a obtenção dos produtos, quando a proporção **24** / **24-1Ac** atingiu 1:1 (~ 12 a 14 horas de reação), foi adicionada mais uma porção de silicagel e anidrido acético. Este procedimento levou ao resultado ilustrado pelo Figura 25, onde claramente pode ser visto um incremento na porcentagem de monoacetato **24-1Ac** que chega a 74 % em 24 horas, com um mínimo de 14 % de diacetato **24-2Ac**.

A metodologia de assimetriação do *meso*-diol **24** será posteriormente testada em outros substratos e um estudo mais aprofundado com a intenção de avaliar o potencial de assimetriação do sistema acetilante será realizado.



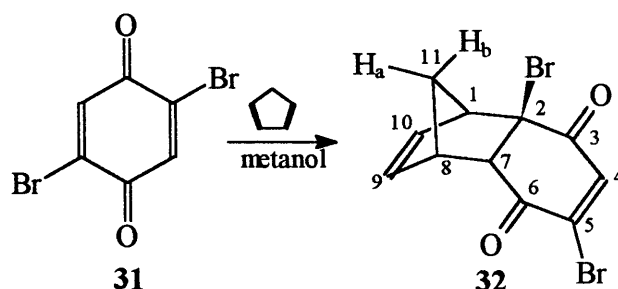
**Figura 25:** Andamento da reação de acetilação do álcool **24** com adição de silicagel em 14 horas



### 2.3. O SISTEMA 2,5-DIBROMO-*endo*-TRICICLO[6. 2. 1. 0<sup>2,7</sup>]UNDECA-4,9-DIENO-3,6-DIONA (32)

Com o propósito de aplicar o modelo de impedimento estérico à síntese de estruturas de configuração *endo-sin-endo*, o substrato **32** foi preparado para ser utilizado como material de partida neste estudo.

#### 2.3.1. OBTENÇÃO DO SISTEMA 2,5-DIBROMO-*endo*-TRICICLO[6. 2. 1. 0<sup>2,7</sup>]UNDECA-4,9-DIENO-3,6-DIONA (32)



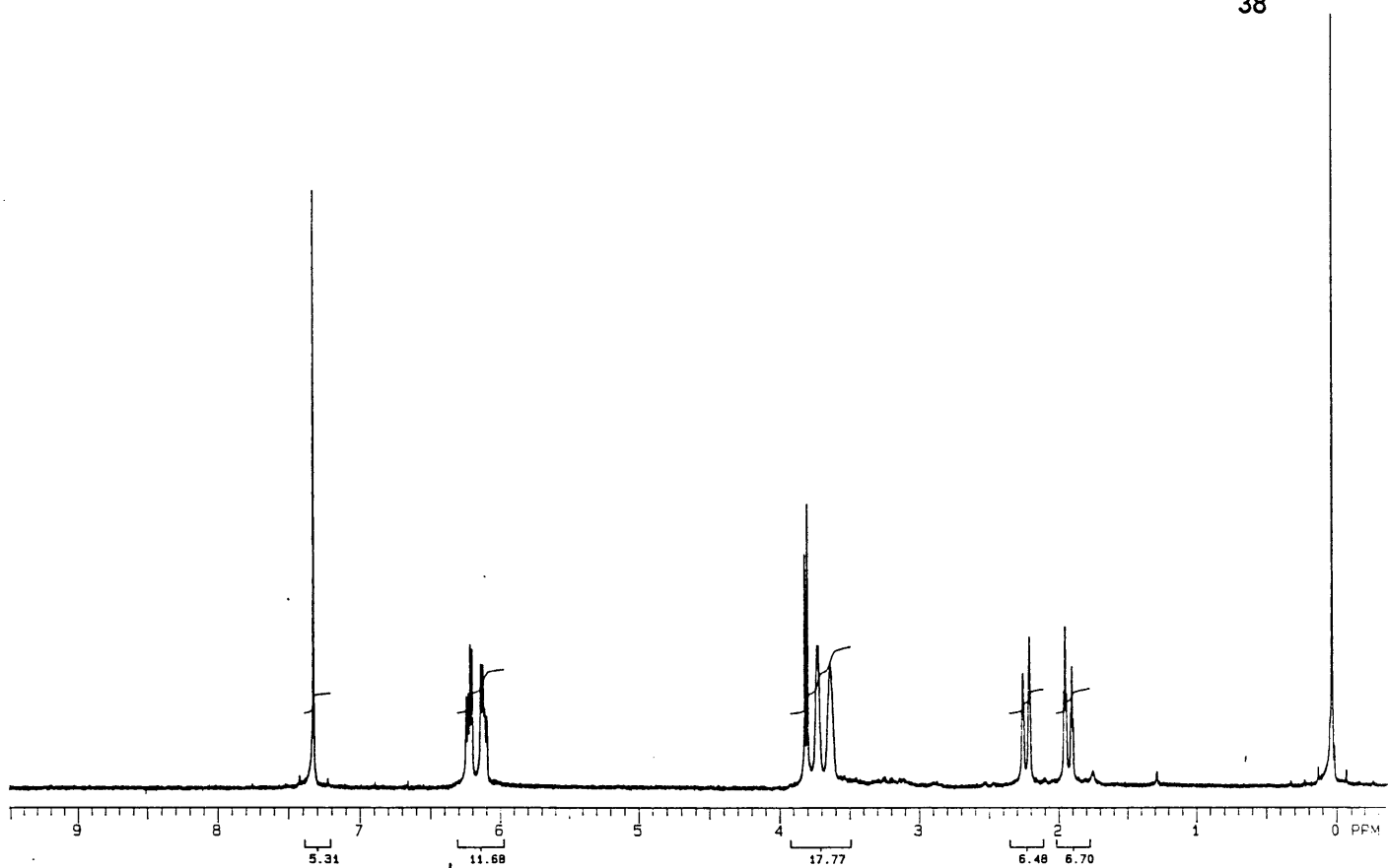
Da mesma maneira que para o aduto **5**, a quinona **31** foi suspensa em metanol e o sistema foi resfriado por banho de gelo, sob agitação magnética constante. Foi então adicionada ao sistema uma solução de um leve excesso de CP em metanol.

A aplicação das mesmas condições temperatura e tempo de reação utilizadas na obtenção do aduto **5**, resultou em um baixo rendimento de aproximadamente 40% do aduto **32**, juntamente com outras impurezas. A tentativa de purificar o produto por recristalização em metanol, etanol, água, ligroína / acetato de etila ou ligroína não alcançou o resultado esperado uma vez que estes solventes cristalizaram o produto de reação, uma impureza e o produto de partida não reagido.

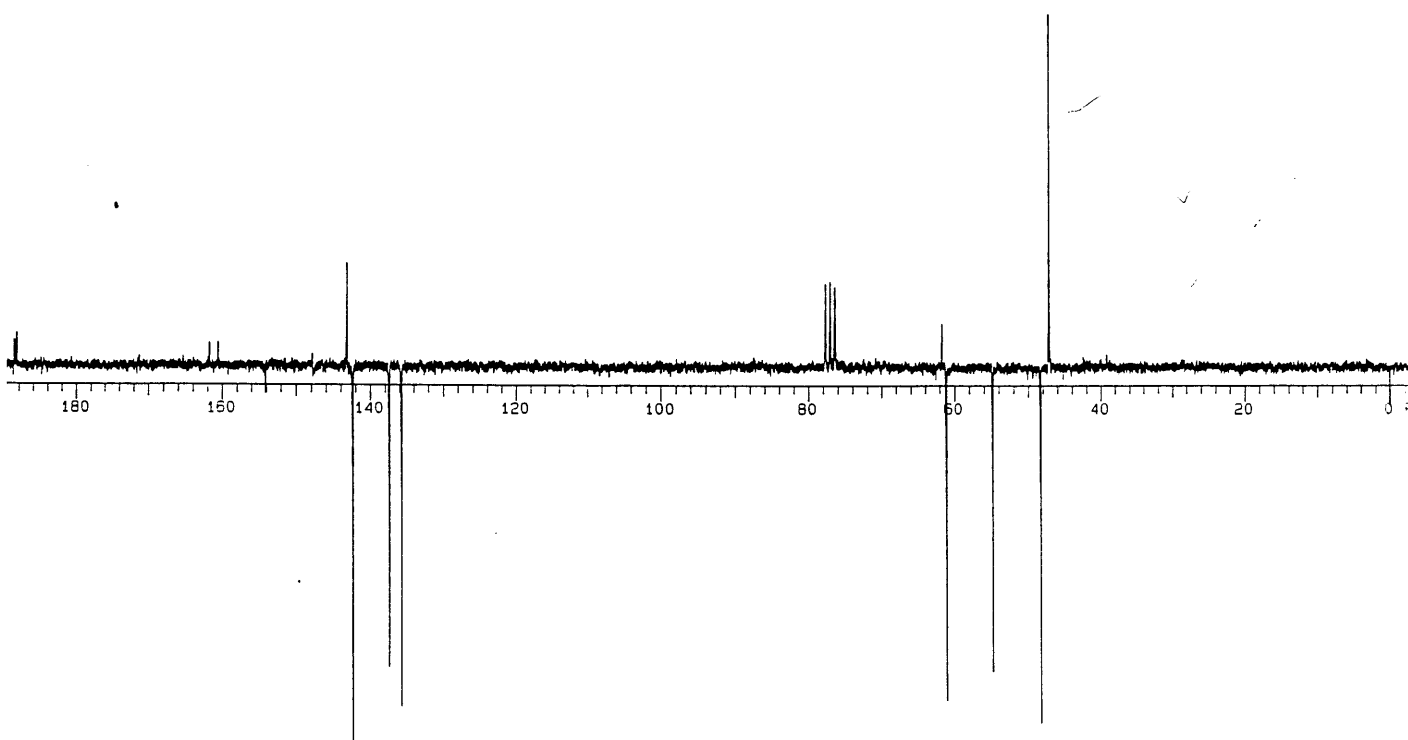
Como não foi possível recrystalizar o produto de reação, a cromatografia preparativa em coluna de silicagel foi utilizada. Desta forma, o bruto de reação foi macerado junto com silicagel e colocado em uma coluna de silicagel 60 (MERCK, 70-230 mesh). Durante a eluição com hexano / acetato de etila (3:1) foi notada a mudança de coloração da cauda da banda correspondente ao aduto **32**, de um amarelo fraco para laranja. Posteriormente, em análise de CG, pode-se evidenciar que o produto alaranjado decorrente da transformação dentro da coluna, possuía o mesmo tempo de retenção de um dos compostos isolados e considerados como impureza.

Esta amostra correspondente ao aduto **32** isolada da coluna cromatográfica apresentou o ponto de fusão em 128 – 130 °C e foi submetida às análises de RMN -  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ .

O espectro de hidrogênio<sup>24</sup> (Figura 26) apresentou sinais a  $\delta$  (ppm) 7.3 (s, 1H, H<sub>4</sub>), 6.2 (md,  $J_{a,b} = 15.4$ , 2H, H<sub>9,10</sub>), 3.8 (d,  $J = 3.9$ , 1H, H<sub>7</sub>), 3.7 (sinal largo, 1H, H<sub>1</sub>), 3.6 (sinal largo, 1H, H<sub>8</sub>), 2.2 (md,  $J = 9.6$ , 1H, H<sub>a</sub>), 1.9 (md,  $J = 9.6$ , 1H, H<sub>b</sub>), enquanto o espectro de carbono realizado com a seqüência APT (Espectro 27) apresentou sinais em  $\delta$  (ppm) 188.6 (C, C<sub>3</sub>), 188.3 (C, C<sub>6</sub>), 143.1 (C, C<sub>5</sub>), 142.4 (CH, C<sub>4</sub>), 137.4 (CH, C<sub>9</sub>), 135.7 (CH, C<sub>10</sub>), 61.7 (C, C<sub>2</sub>), 61.1 (CH, C<sub>8</sub>), 54.8 (CH, C<sub>1</sub>), 48.3 (CH, C<sub>7</sub>) e 47.1 (CH<sub>2</sub>, C<sub>11</sub>).



**Figura 26:** RMN de hidrogênio do aduto **32** (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)



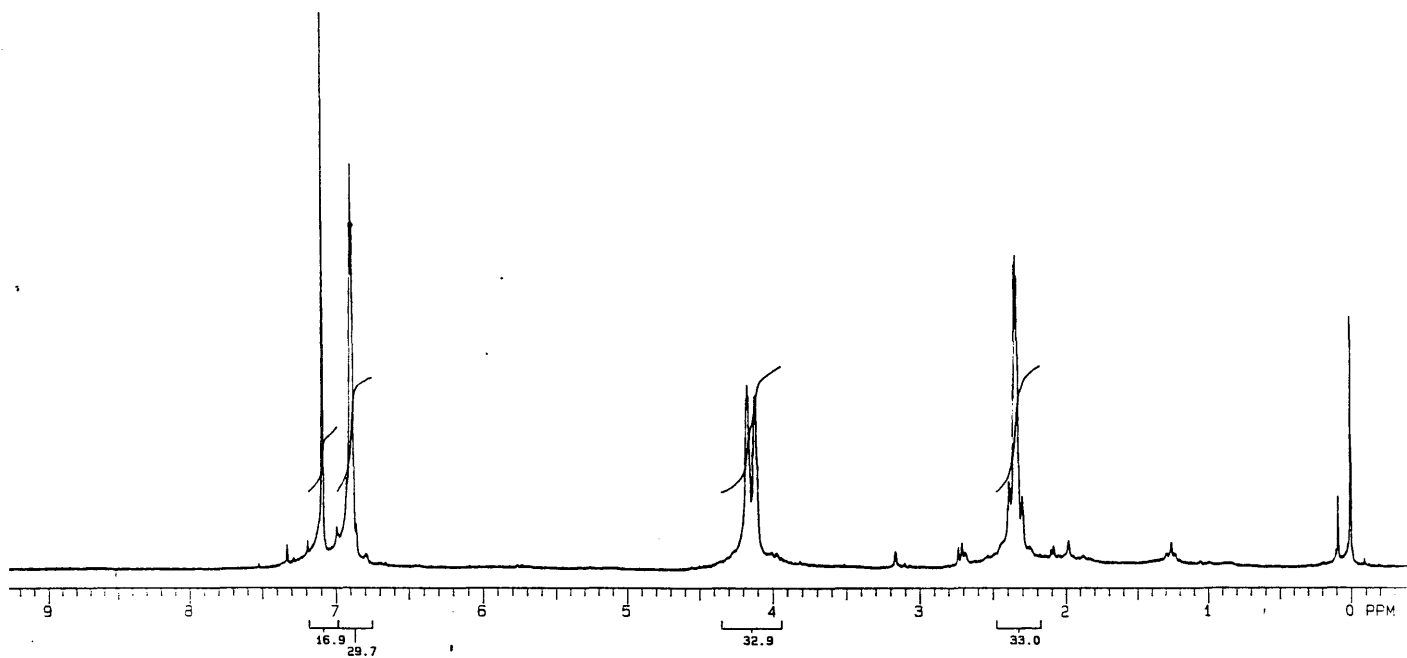
**Figura 27:** APT do aduto **32** (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz)

Algum tempo depois de iniciados os trabalhos de síntese do aduto **32**, foi encontrado na literatura um trabalho<sup>24</sup> que descrevia a obtenção deste aduto utilizando refluxo de benzeno durante curto período e depois a cristalização do produto no próprio solvente de reação, com um rendimento de 95 %. No entanto, a execução da reação nesta condição revelou rendimentos mais modestos que os já obtidos e um incremento na proporção relativa do produto de cor laranja.

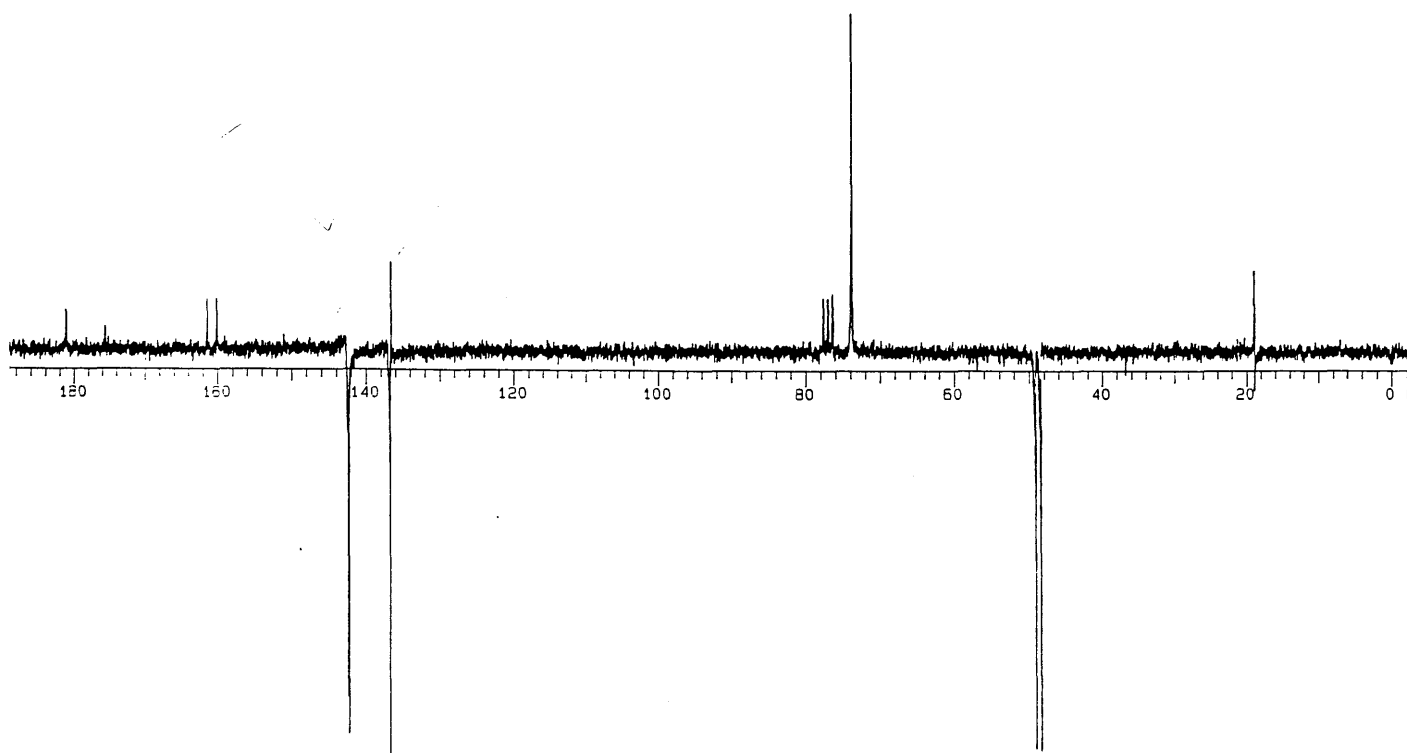
### **2.3.2. CARACTERIZAÇÃO E OBTENÇÃO DA 4-BROMO-TRICICLO[6. 2. 1. 0<sup>2,7</sup>]UNDECA-2,4,9-TRIENO-3,6-DIONA (33)**

O produto de cor laranja foi purificado por cromatografia preparativa em coluna de silicagel e submetido à RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C. Com estas análises foi possível caracterizar o produto como sendo a quinona **33**.

No espectro de hidrogênio (Figura 28) podem ser identificados os sinais em  $\delta$ (ppm) 7.1 (s, 1H, H<sub>5</sub>), 6.8 (t, J = 1.3, 2H, H<sub>9,10</sub>), 4.2 (md, J = 11.3, 2H, H<sub>1,8</sub>) e 2.4 – 2.3 (m, 2H, H<sub>11',11''</sub>). A Figura 29 apresenta os sinais dos carbonos em  $\delta$  (ppm) 181.0 (C, C<sub>6</sub>=O), 175.5 (C, C<sub>3</sub>=O), 161.4 (C, C<sub>7</sub>), 160.0 (C, C<sub>2</sub>), 142.5 (CH, C<sub>9</sub>), 142.4 (CH, C<sub>10</sub>), 137.0 (CH, C<sub>5</sub>), 136.7 (C, C<sub>4</sub>), 73.9 (CH<sub>2</sub>, C<sub>11</sub>), 49.2 (CH, C<sub>8</sub>) e 48.6 (CH, C<sub>1</sub>).



**Figura 28:** RMN de hidrogênio da quinona **33** ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)

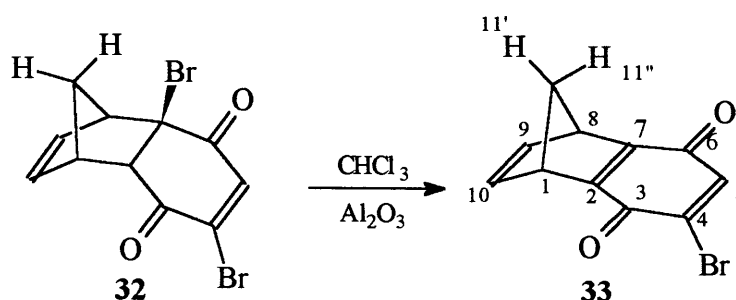


**Figura 29:** APT da quinona **33** ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)

A perda de um átomo de halogênio terciário já havia sido reportada anteriormente<sup>33</sup> quando da purificação de um análogo diclorado do aduto **32** em coluna de óxido de alumínio.

Uma vez que o resultado obtido neste trabalho estava de acordo com resultados já publicados, admitiu-se a transformação de **32** em **33** como um processo semelhante. Com o propósito de simplificar a estratégia, ao invés de executar a reação em coluna cromatográfica, o aduto **32** foi dissolvido em  $\text{CHCl}_3$  e a esta solução foi adicionada silicagel (4 vezes a massa do aduto). O sistema foi mantido sob agitação magnética constante durante 18 horas e ao final destas, curiosamente, a análise cromatográfica revelou somente o aduto **32** inalterado. Quando o suporte foi trocado por alumina, o controle por cromatografia gasosa revelou na primeira hora de reação 62 % da quinona **33**. Nas três horas posteriores de reação, observou-se uma pequena variação na porcentagem de **33**, chegando a um máximo de 71 % ao final de quatro horas de reação. Um forte decréscimo na razão de formação da quinona **33** pode ser claramente observado, sugerindo que o suporte sofra algum tipo de inibição durante o processo de dehalogenação.

Um resultado bastante superior foi obtido quando, depois da primeira hora de reação, o sistema foi filtrado, o suporte lavado com  $\text{CHCl}_3$  e uma nova porção de alumina adicionada a fase líquida filtrada. Com este procedimento, agitação por 1 a 2 horas são suficientes para a obtenção de rendimentos entre 90 – 98 % do produto **33** isolado.



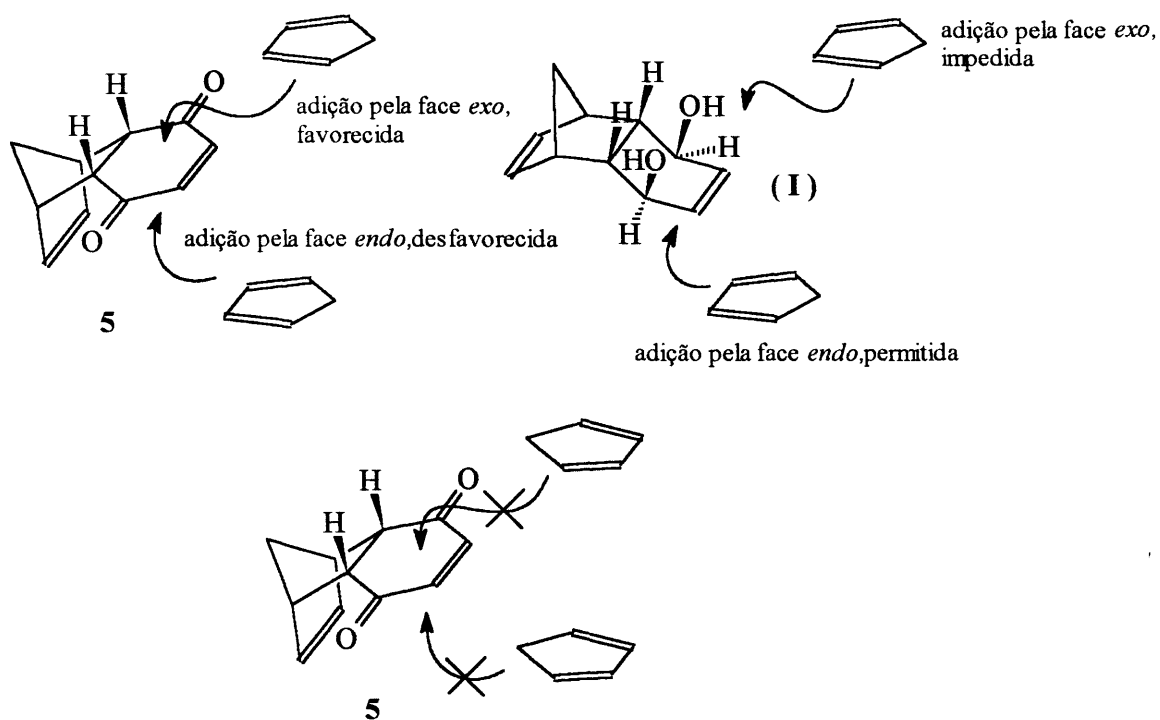
### 2.3.3. REAÇÕES DE DIELS-ALDER SOBRE O SISTEMA 2,5-DIBROMO-*endo*-TRICICLO[6. 2. 1. 0<sup>2,7</sup>]UNDECA-4,9-DIENO-3,6-DIONA (32)

Nesta etapa do trabalho esperava-se que estruturas como **34** e **34a**, de configuração *endo-sin-endo* e *endo-anti-endo* respectivamente, pudessem ser obtidas pela mesma metodologia empregada para a síntese do aduto **32**. Além disto, como proposto nos objetivos deste trabalho, esperava-se que, pelo emprego do modelo de efeito estérico, fosse possível direcionar a estereosseletividade em favor de estruturas do tipo **34**.

Em relação a este aspecto, o modelo de efeito estérico foi empregado para explicar a estereoquímica da adição de CP a p-benzoquinona<sup>9,10</sup> **30** e depois para prever a adição estereoespecífica de CP a um sistema enodiol<sup>32</sup>.

No primeiro caso, a planaridade do sistema enodiona no aduto **5**, inicialmente formado, deixaria menos acessível a face *endo* da dupla ligação C<sub>4</sub>=C<sub>5</sub>, dirigindo a aproximação do dieno pela face *exo*. Deve ser notado que, das quatro possibilidades de aproximação do CP ao sistema enodiona do aduto **5**, duas pela face *exo* e duas pela face *endo*, são descartadas as aproximações onde o carbono metilênico do CP estaria voltado para a parte norbornênica devido as interações secundárias com as carbonilas (Figura 30).

Figura 30

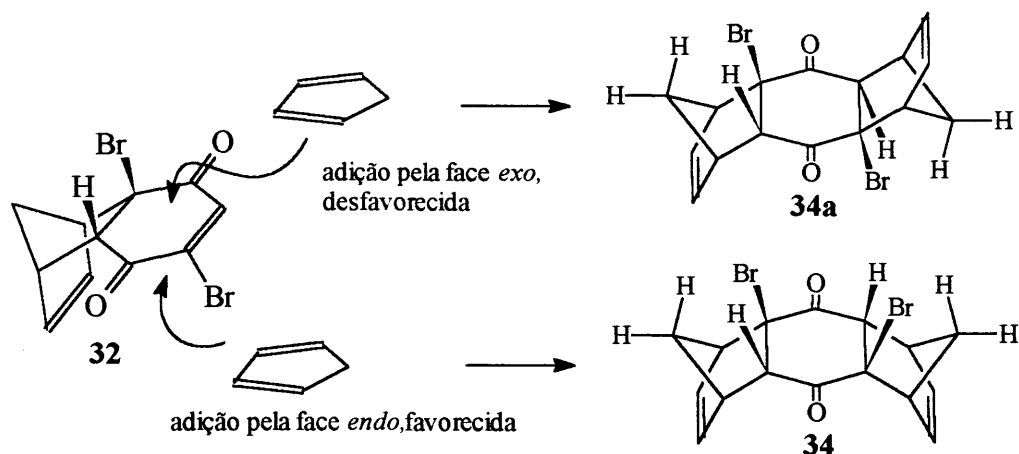


O segundo caso, utilizou na síntese da estrutura 21 (Figura 9), uma etapa de cicloadição estereoespecífica sobre um substrato facialmente perturbado, análogo do álcool (I). Neste caso pode ser visto claramente o efeito de impedimento estérico atuando na face *exo* do álcool. Também, segundo Bratby e Fray<sup>10</sup>, a preferência conformacional do sistema enodiol ainda promoveria um incremento deste efeito de impedimento, direcionando, no caso da síntese de 21, a adição para a face *endo* (Figura 6).

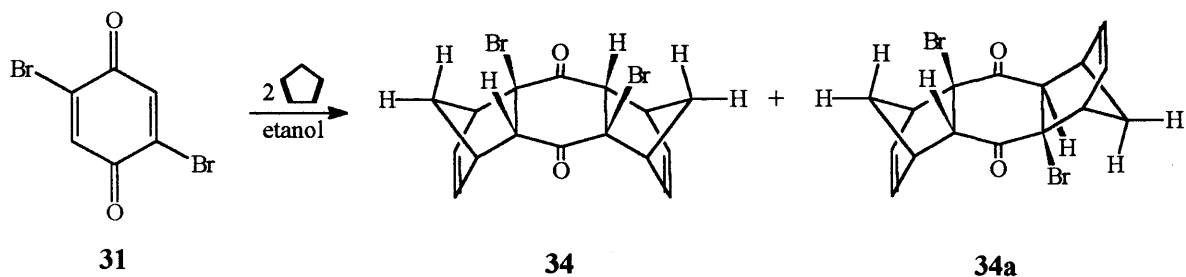
Inspirados neste modelo, admitimos que, semelhante ao aduto 5, as aproximações com o grupamento metilênico apontando para a parte norbornênica estavam descartadas e então, a presença do halogênio terciário no C<sub>2</sub> do aduto 32, poderia exercer um efeito de impedimento suficientemente expressivo para orientar a aproximação do CP pela face *endo* do aduto, gerando o produto de configuração *endo-sin-endo* 34 (Figura 31).



Figura 31



**2.4. APLICAÇÃO DA REAÇÃO DE DIELS-ALDER PARA OBTENÇÃO DOS SISTEMAS 2,9-DIBROMO-*endo-sin-endo* E 2,9-DIBROMO-*endo-anti-endo*-PENTACICLO[10.2.1.1<sup>5,8</sup>.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>]HEXADECA-6,13-DIENO-3,10-DIONA (34 E 34a)**



Como nos experimentos anteriores, que visavam a formação do aduto 1:1, foi evidenciada a formação da quinona **33** pela perda do bromo terciário, optou-se por utilizar a condição reacional descrita por Albrecht<sup>1</sup>, com etanol como solvente de reação.

Assim, a quinona **31** foi suspensa em etanol, e a solução de CP em etanol foi adicionada sob agitação magnética, a temperatura ambiente. Neste caso utilizou-se um quantidade ligeiramente superior a 2 equivalentes de CP. Depois de 6 hora de reação a quinona de partida

havia sido consumida. A análise cromatográfica (condição B) indicou a formação de 80 % do aduto **32**, 10 % da quinona **33** e traços de dois outros produtos, **C** e **D**.

A formação do aduto **32** era esperada, no entanto, a tênue mudança de polaridade do solvente não afetou a formação da quinona **33** e ainda dois outros produtos foram formados. Estes produtos poderiam ser adutos de configuração *endo-sin-endo* e *endo-anti-endo*, **34** e **34a**, provenientes da cicloadição no aduto **32**, ou *endo-sin* e *endo-anti*, **35** e **35a** de adição na quinona **33**.

Em seguida, um refluxo suave de etanol foi utilizado na tentativa de incrementar a obtenção dos dois novos produtos obtidos na reação anterior. Agora a reação forneceu como produto majoritário o aduto **32** em 49 %, a quinona **33** em 6 % e os produtos **C** em 22 % e **D** em 22 % de rendimento cromatográfico.

Esforços para a cristalização dos produtos da reação falharam, inclusive utilizando benzeno como solvente. A cromatografia preparativa em coluna apresentou um comportamento similar ao anteriormente apresentado para a purificação do aduto **32**. A banda amarelada que deveria corresponder aos adutos **34** e/ou **34a**, durante a eluição tornou-se alaranjada, mas, no entanto, este comportamento não forneceu nenhum esclarecimento sobre a natureza dos compostos, uma vez que tanto os produtos **34** e **34a** como os produtos **35** e **35a**, de cicloadição sobre a quinona **33**, poderiam sofrer a perda do halogênio terciário reavendo o sistema quinônico.

Em uma terceira tentativa de obtenção dos adutos **34** e/ou **34a**, a reação foi executada a uma temperatura de  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 6 horas, mas esta condição reacional não forneceu nenhum produto além da quinona **31** inalterada.

Ainda utilizando etanol como solvente de reação, o aduto **32** e CP permaneceram sob agitação magnética durante 6 horas, a temperatura ambiente. Novamente o sistema forneceu

somente o aduto **32** não reagido e uma pequena porcentagem da quinona **33** e os produtos **C** e **D** juntos.

Destas condições reacionais, somente a temperatura relativamente baixa foi possível não obter a quinona **33**. Este fato levou-nos a pensar sobre uma competição entre um processo de cicloadição e um de eliminação. Neste caso uma mudança mais efetiva na polaridade do solvente forneceria alguma informação a respeito do processo. Então, a reação entre a quinona **31** e CP foi executada em benzeno e em tolueno a temperatura ambiente. Nestes dois solventes foi detectada a presença da quinona **33** apenas por ccd e em pequena quantidade.

Uma reação limpa de qualquer impureza ou subproduto foi obtida quando o solvente utilizado foi benzeno e com a adição do CP sobre a quinona **31** feita a uma temperatura interna do sistema de  $-2$  a  $0^{\circ}\text{C}$ . Depois da adição do CP o sistema retornou naturalmente até a temperatura ambiente e ao final da reação forneceu um rendimento maior que 95 %. Embora esta reação tenha fornecido excelente rendimento e com o produto praticamente puro, o produto isolado foi caracterizado com o aduto **32** e não os produtos esperados para esta reação, **34** e / ou **34a**.

A Tabela II resume os resultados da aplicação destas 6 condições reacionais sobre os dienófilos **31** e **32**.

**Tabela II:** Resumo das condições reacionais e resultados de cicloadição para a obtenção do adutos **34** e/ou **34a**

Dienófilo	Proporção relativa dieno / dienófilo	Solvente	Temperatura	Tempo	Produtos de reação
<b>31</b>	2:1	Etanol	Refluxo suave	6 horas	<b>32, 33, 35 (C) e 35a (D)</b>
<b>31</b>	2:1	Etanol	t. a.	6 horas	<b>32, 33, 35 (C) e 35a (D)</b>
<b>31</b>	2:1	Etanol	-20 °C	6 horas	não houve reação
<b>32</b>	1:1	Etanol	t. a.	6 horas	<b>32, 33</b>
<b>31</b>	2:1	Benzeno	t. a.	6 horas	<b>32, 33</b>
<b>31</b>	2:1	Tolueno	t. a.	6 horas	<b>32, 33</b>
<b>31</b>	2:1	Benzeno	-2 °C - t. a.	-	<b>32</b>

## 2.5. REAÇÃO DE DIELS-ALDER SOBRE O SISTEMA 4-BROMO-TRICICLO[6. 2.

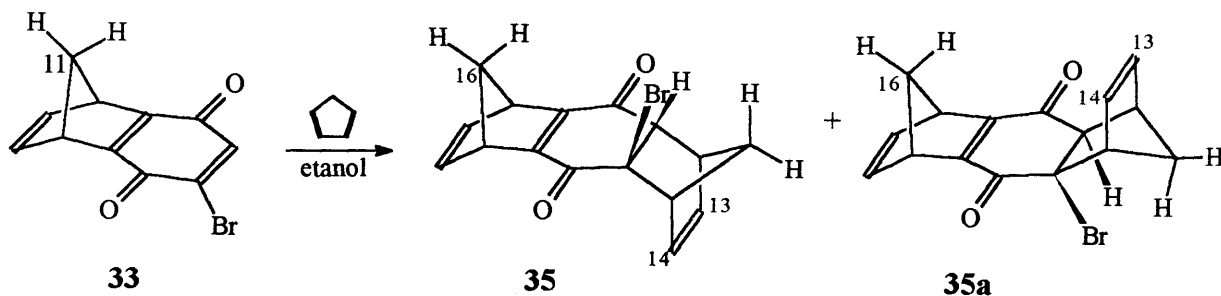
### 1. 0<sup>2,7</sup>]UNDECA-2,4,9-TRIENO-3,6-DIONA (**33**)

Uma vez que não foi possível obter os produtos **34** e **34a** pela metodologia de cicloadição, antes de partirmos para o emprego de outra estratégia, optamos por investigar a cicloadição sobre o sistema norborneno-quinônico **33**.

A quinona **33**, que apareceu como produto de reação desde as reações para a obtenção do aduto **32**, possui o sistema dienodiónico completo, constituindo um dienófilo mais eficiente que o aduto, que possui somente um sistema enodiónico. Assim, a possibilidade de os

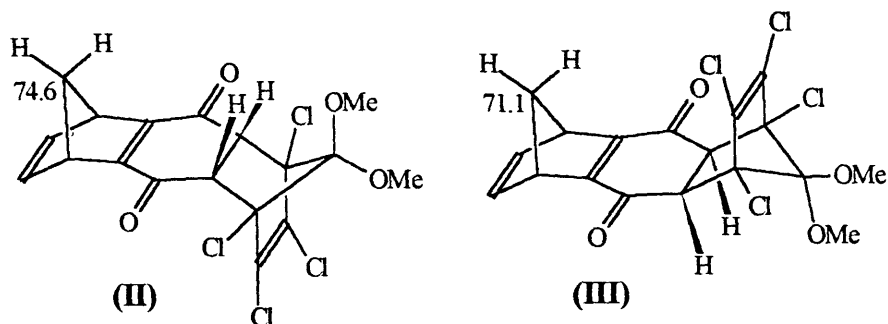
produtos **35** e **35a** aparecerem como produtos de adição sobre a quinona **33** era bastante grande.

Figura 32

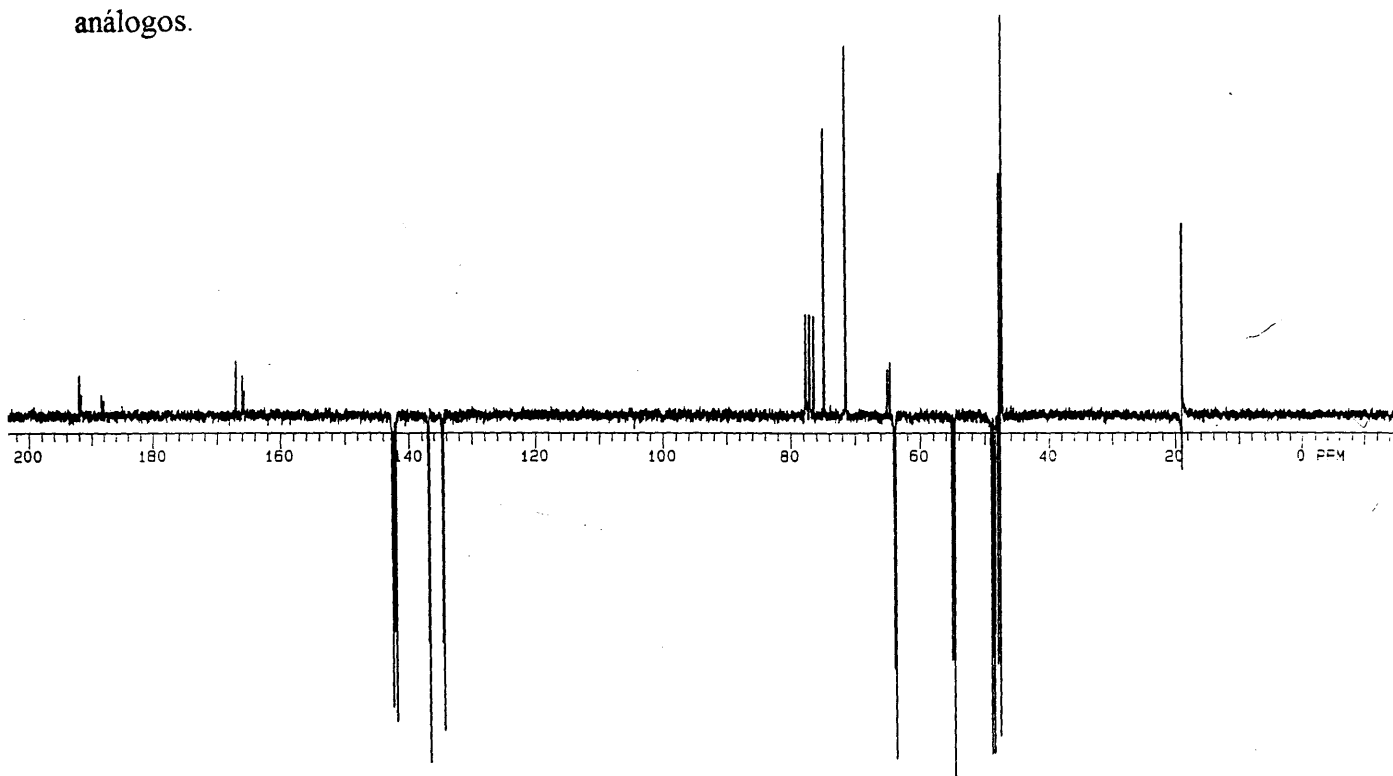


A fim de confirmar esta suposição, reagiu-se a quinona **33** com CP numa proporção de 1:1,5 em etanol e a temperatura ambiente durante 6 horas. Depois de encerrada a reação, o meio foi filtrado e seco em evaporador rotativo. Uma amostra deste bruto de reação foi analisada por CG (condição B) que mostrou a formação de dois produtos com tempos de retenção correspondentes aos dos produtos **C** e **D**, numa proporção de 1,5:1.

A literatura<sup>29</sup> reporta que a adição de 5,5-dimetóxi-1,2,3,4-tetraclorociclopentadieno a norborneno-benzoquinona **17** (Figura 5) produz os correspondentes distereoisômeros *endo-sin* (**II**) e *endo-anti* (**III**) na proporção de 1:1. Estes isômeros puderam ser separados por cromatografia preparativa em coluna de silicagel e caracterizados separadamente. Nesta caracterização fez-se evidente a semelhança entre os diastereoisômeros, que apresentaram somente o carbono metilênico da porção norbornadiênica com diferença visível de deslocamento químico.

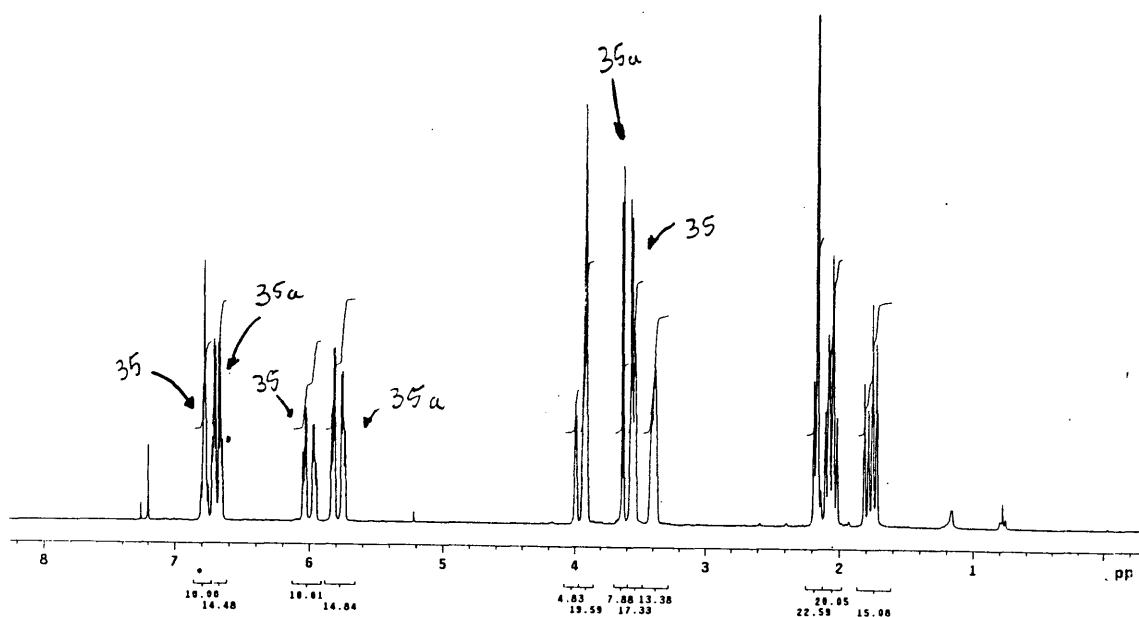


O espectro de carbono (seqüência de pulsos APT, Figura 33) da mistura diastereomérica da reação entre a quinona **33** e CP, apresentou um dos carbonos metilênicos C<sub>16</sub> em  $\delta$  (ppm) 75.6 e outro em  $\delta$  (ppm) 72.2. Estes valores quando comparados aos dos aduto **(II)** e **(III)**, estão apenas ligeiramente mais desblindados, mas apresentam o mesmo perfil de seus análogos.



**Figura 33:** APT da mistura dos produtos **35** e **35a** (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz)

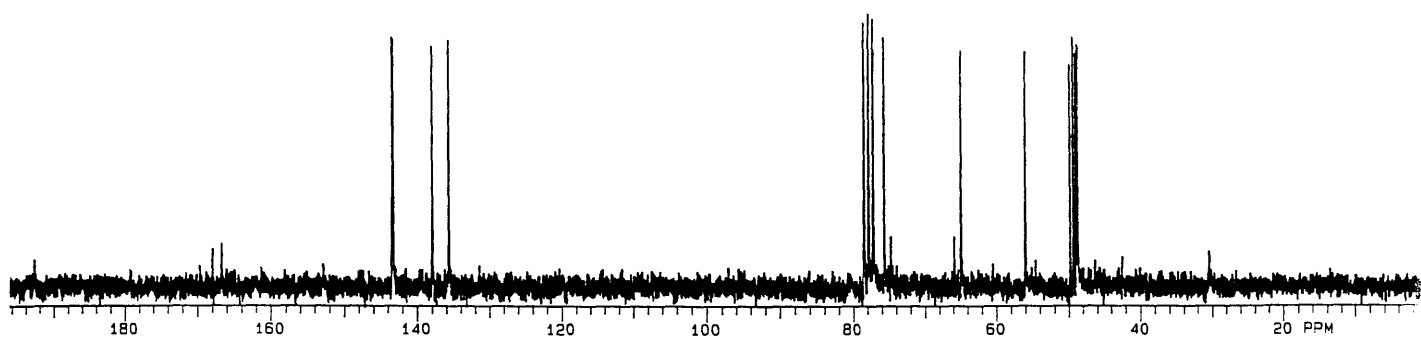
O espectro de hidrogênio da mistura diastereomérica **35** e **35a** apresenta valores de deslocamento químico bastante similares aos dos análogos descritos na literatura<sup>19, 29</sup> (Figura 34). Na Figura 34 estão discriminados os sinais de um e de outro isômero.



**Figura 34:** Espectro de hidrogênio da mistura dos produtos **35** e **35a** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)

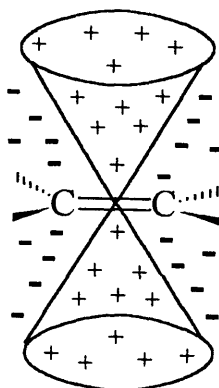
Com o propósito de caracterizar separadamente os compostos **35** e **35a**, uma amostra foi submetida a cromatografia preparativa em coluna de silicagel, com eluente de hexano / acetato de etila (20:1). Este procedimento não possibilitou a completa separação dos compostos, mas a obtenção apenas de uma pequena fração pura de um deles.

A análise de APT desta fração mostrou que o composto recolhido da coluna era o que possuía o carbono metilênico C<sub>16</sub> em  $\delta$  (ppm) 75.6 (Figura 35) e a este foi atribuída a estrutura **35**, tendo como modelo a mistura diastereomérica dos adutos **(II)** e **(III)**, onde o carbono metilênico mais desblindado da mistura foi atribuído ao isômero de configuração endo-syn **(II)**.



**Figura 35:** RMN de carbono do isômero **35** ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)

Uma explicação para esta diferença de deslocamento químico entre os carbonos metilênicos  $\text{C}_{16}$  dos compostos **35** e **35a** poderia basear-se no efeito de anisotropia da dupla ligação  $\text{C}_{13}=\text{C}_{14}$ . A Figura 36 mostra a representação<sup>58</sup> dos efeitos de anisotropia de blindagem (+) e de desblindagem (-) para uma dupla ligação  $\text{C}=\text{C}$ .



**Figura 36**

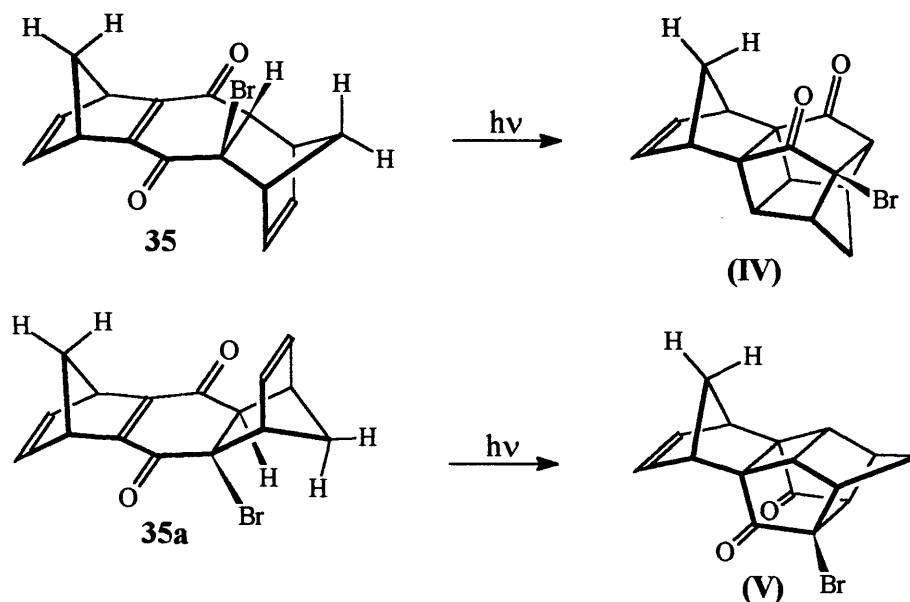


Como pode ser visto na Figura 36, o cone de blindagem encontra-se perpendicular ao plano da ligação, posição na qual se encontra, também, o carbono C<sub>16</sub> do isômero **35a**.

Se tomarmos como modelo a quinona **33**, o isômero **35** possui seu carbono C<sub>16</sub> numa situação similar ao carbono C<sub>11</sub> da quinona, isto é, o carbono C<sub>16</sub> não está sob a ação de nenhum efeito de anisotropia adicional ao das duas duplas ligações homoalílicas, enquanto o mesmo carbono no isômero **35a** estaria sofrendo o efeito adicional do cone de blindagem da dupla ligação C<sub>13</sub>=C<sub>14</sub>.

O experimento decisivo para a determinação da configuração do aduto isolado da coluna seria a fotociclização [2+2] intramolecular desta estrutura ao seu fotoisômero (IV) (Figura 37). No entanto, este experimento não foi realizado durante este trabalho devido a dificuldade no isolamento de uma quantidade suficiente de material.

Figura 37

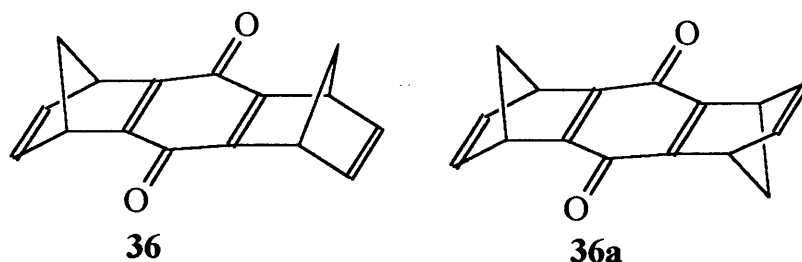


### 2.5.1. OBTENÇÃO DOS SISTEMAS *endo-sin-endo* E *endo-anti-endo*-PENTACICLO [10.2.1.1<sup>5,8</sup>.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>]HEXADECA-2,4,6,13-TETRAENO-3,10-DIONA (36/36a)

Da coluna que foi utilizada para a purificação dos diastereoisômeros **35** e **35a** também foi isolado um composto de coloração alaranjada similar a da quinona **33**. A análise cromatográfica desta amostra revelou somente um composto e este possivelmente seria uma antraquinona derivada de **35** ou **35a** pela perda do brometo terciário no carbono C<sub>2</sub> como acontece para o aduto **32**.

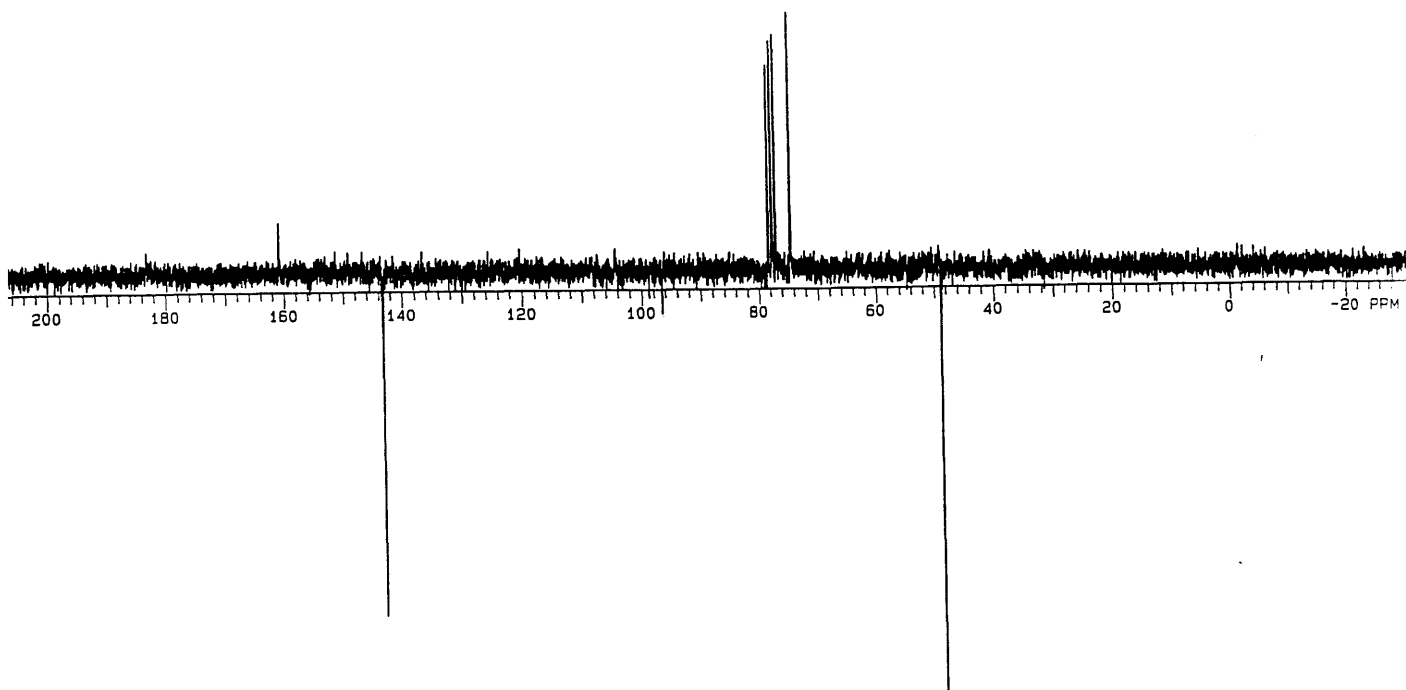
Quando a amostra do produto alaranjado foi analisada por RMN-<sup>13</sup>C (seqüência APT, Figura 38) apresentou um espectro bastante simples, com apenas cinco sinais, indicando um alto grau de simetria. Este espectro revelou, também, a existência de dois componentes nesta amostra, indicando que a equivalência estrutural dos compostos é tal, a ponto de a cromatografia gasosa não ser capaz de realizar a separação, mesmo com várias condições analíticas testadas.

Com base na literatura<sup>19,29,33</sup>, foram caracterizadas as duas estruturas como sendo as antraquinonas **36** e **36a**.



Os dados de deslocamento químico de carbono-13 ( $B_0 = 2,3$  T), apresentados pela literatura<sup>29</sup> mostram uma diferença de 3 ppm entre os sinais dos carbonos olefinicos e de 0.1 ppm entre os carbonos metilênicos. Porém, os resultados obtidos neste trabalho ( $B_0 = 4,7$  T) mos-

mostraram que estas diferenças não ultrapassam 0,1 ppm tanto para os carbonos olefinicos quanto para os carbonos metilênicos. Como não foi possível separar estas duas antraquinonas, nem seus precursores, uma caraterização completa das mesmas não foi realizada.



**Figura 38:** APT da mistura diastereomérica das antraquinonas **36** e **36a** ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)

A amostra destas antraquinonas foi obtida da coluna de purificação dos adutos **35** e **35a**, da mesma maneira que a quinona **33** foi isolada da coluna de purificação do aduto **32**. Assim sendo, pelo tratamento com óxido de alumínio em clorofórmio, os adutos **35** e **35a**, assim como o aduto **32**, sofreram o processo de dehalogenação. Esta reação forneceu quantitativamente as antraquinonas **36** e **36a**.

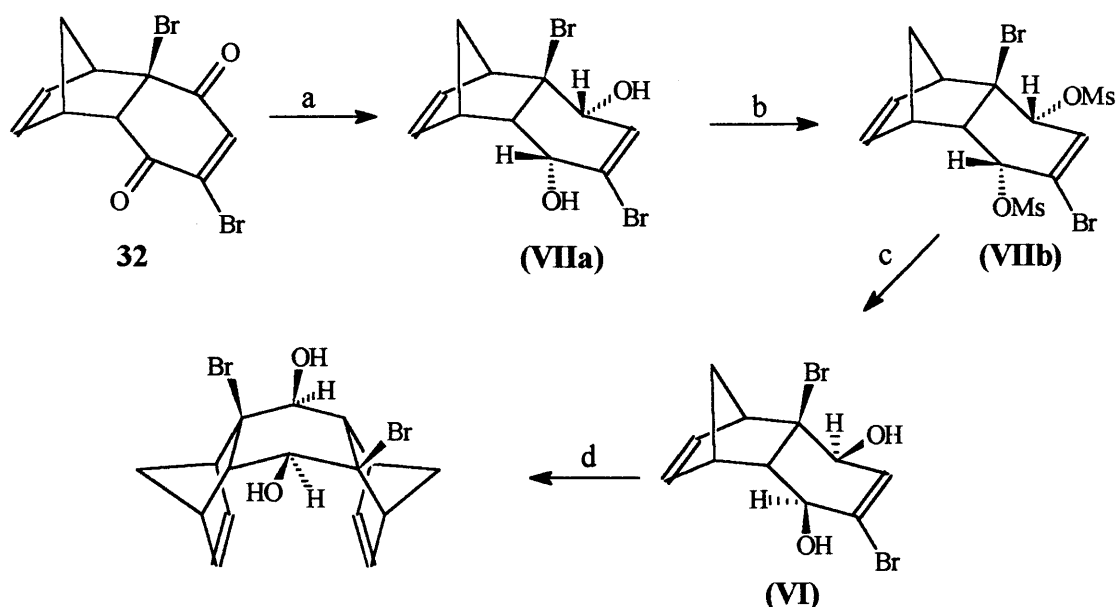
## 2.6. ESTRATÉGIA SINTÉTICA ALTERNATIVA PARA A OBTENÇÃO DOS ADUTOS 34 E 34a

Até este momento a reação de Diels-Alder entre dienófilos quinônicos  $\pi$ -facialmente perturbados e ciclopentadieno vinha sendo utilizada com o propósito de obter-se estruturas de configuração *endo-sin-endo*, no entanto, verificou-se que os resultados obtidos pela utilização desta estratégia não foram satisfatórios.

Optou-se, então, por testar a estratégia utilizada por Forman e Dailey<sup>32</sup>, que, seguindo a estratégia descrita na Figura 9, obtiveram 99 % de rendimento da estrutura com configuração *endo-sin-endo*, quando o dienófilo utilizado foi o análogo clorado do *exo-meso*-diol (**I**).

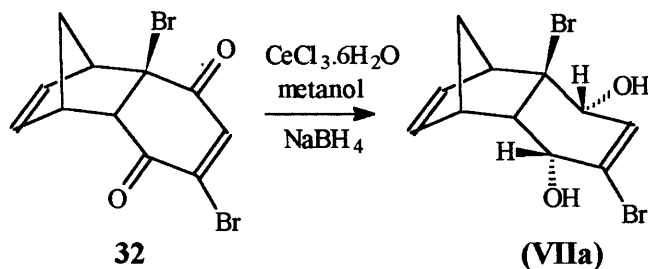
Para a obtenção da estrutura **VI**, de configuração *exo*, optou-se por utilizar uma estratégia distinta da apresentada pela literatura<sup>32</sup>. Desta maneira, o aduto **32** seria reduzido ao análogo (**VIIa**) do *endo*-diol **24** pelo emprego do sistema redutor de Luche<sup>55</sup>, que garante que a redução fornece o produto de estereoquímica *endo*. Em seguida, cloreto de metanossulfonila em trietil amina deveria fornecer o dimesilato (**VIIb**). Este mesilato seria submetido a uma reação de inversão de configuração e então, o diol (**VI**) resultante desta etapa, sofreria a reação de cicloadição (Figura 39).

Figura 39



a:  $\text{CeCl}_3$ , MeOH,  $\text{NaBH}_4$ ; b:  $\text{MsCl}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; c:  $\text{H}_2\text{O}$  80% emacetona; d: CP

### 2.6.1. REAÇÃO DE REDUÇÃO DO ADUTO 32 VIA LUCHE



Seguindo então a estratégia proposta, o aduto 32 foi suspenso em metanol e a esta suspensão foi adicionado cloreto de cério (III) hexahidratado. Este sistema foi resfriado pela aplicação de um banho de gelo e em seguida borohidreto de sódio foi adicionado lentamente. A adição do borohidreto é acompanhada de uma intensa evolução de gás, que diminui com o tempo, e a mistura reacional inicialmente amarelada, passa a apresentar um aspecto leitoso. A reação ficou sob agitação magnética durante 30 minutos e em seguida água foi adicionada ao

meio. A fase aquosa foi extraída com éter etílico, que depois de seco sob sulfato de magnésio anidro e evaporado forneceu um bruto de reação sólido e cristalino.

O bruto de reação foi purificado em coluna preparativa de silicagel utilizando como eluente éter de petróleo e acetato de etila numa proporção de 3:1 e resultou num produto cristalino incolor e com 74 % de rendimento.

Os primeiros dados analíticos deste produto foram obtidos pelo espectro de infravermelho (Figura 40), que mostrou a existência de ligação dupla e de grupamento hidroxila. Em seguida a RMN-<sup>13</sup>C (APT) forneceu o espectro abaixo (Figura 41).

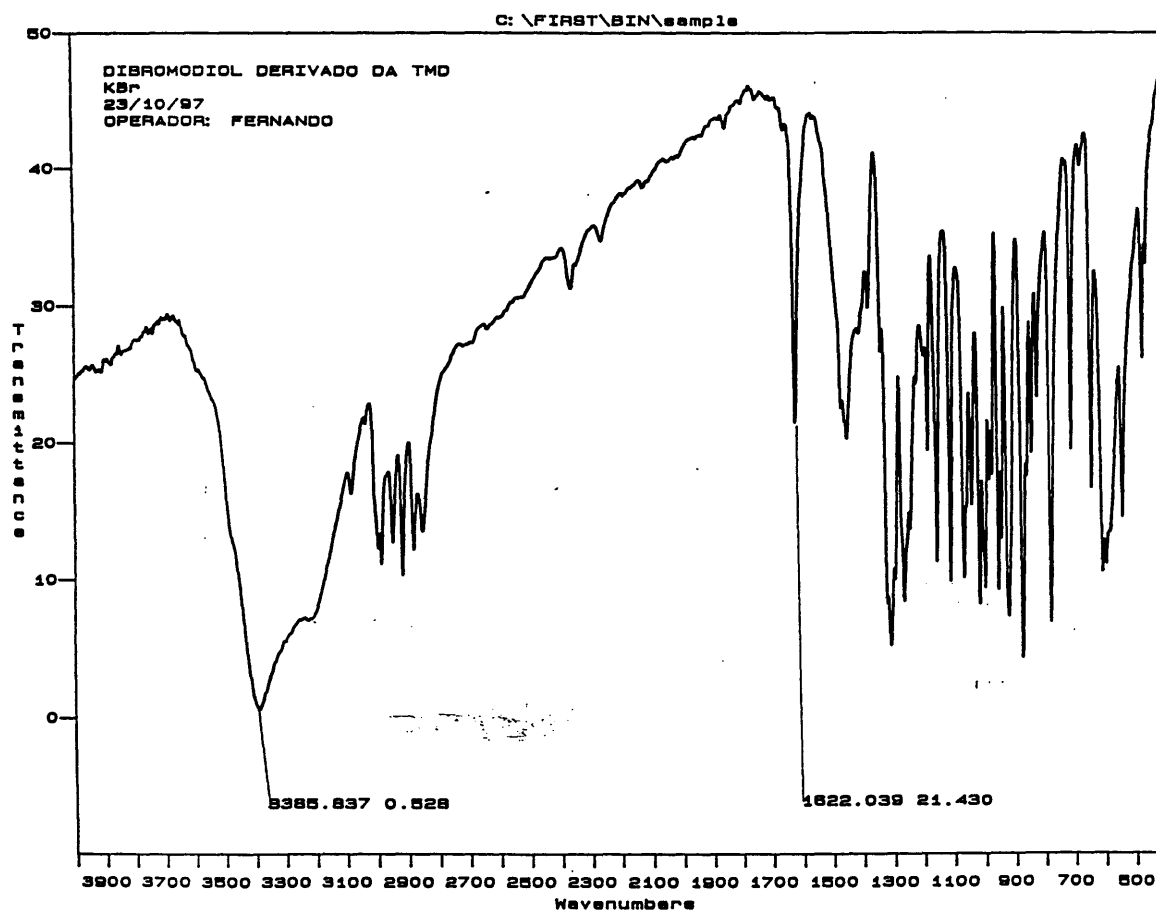
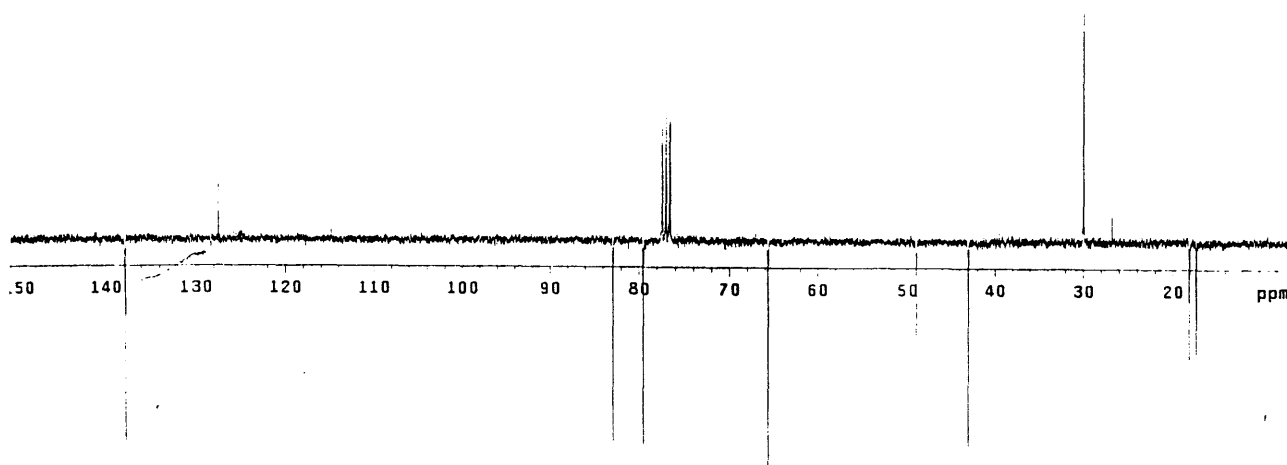


Figura 40: Infravermelho do produto de redução do aduto 32 (KBr).



**Figura 41:** APT do produto de redução do aduto **32** ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)

O espectro de infravermelho (Figura 40) apresentou bandas que eram esperadas para a estrutura (**VIIa**), entretanto, o espectro de APT (Figura 41) não evidenciava o produto esperado. O espectro de massas mostrou um duplo sinal para o íon molecular ( $M^{*+}$  254, para  $\text{Br}^{79}$  e  $M + 2^{*+}$  256 para  $\text{Br}^{81}$ ), comprovando a permanência de apenas um átomo de bromo na estrutura. Pela análise de ressonância de hidrogênio (Figura 42) pouco pode ser obtido. Em seguida foram obtidos os espectros em duas dimensões, HETCOR (Figura 43) e COSY (Figura 44).

Pela análise deste conjunto de dados foi possível sugerir que o produto isolado da reação redução do aduto **32** possuísse a estrutura **37** e não a estrutura inicialmente esperada, conforme a descrição que segue.

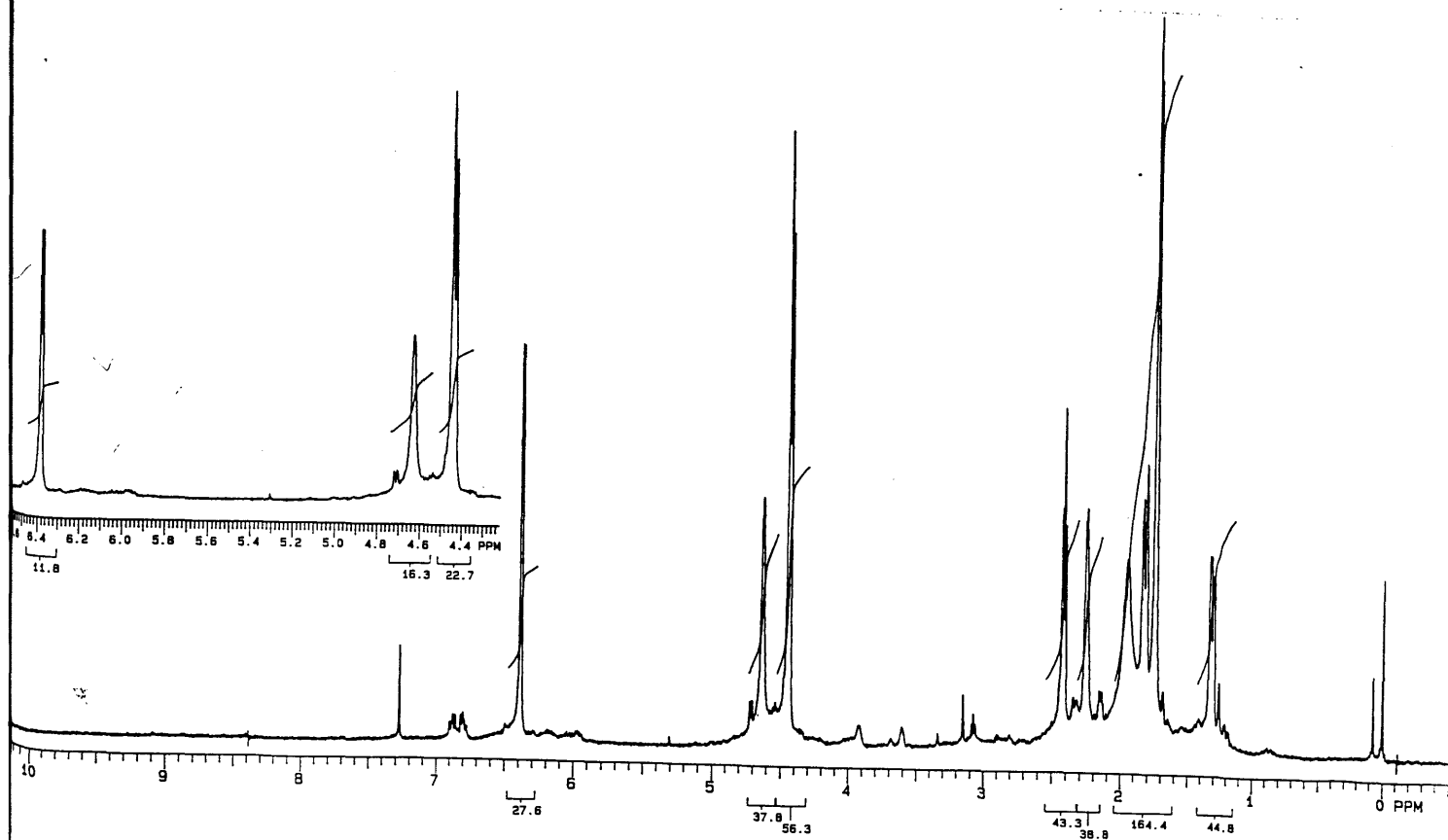
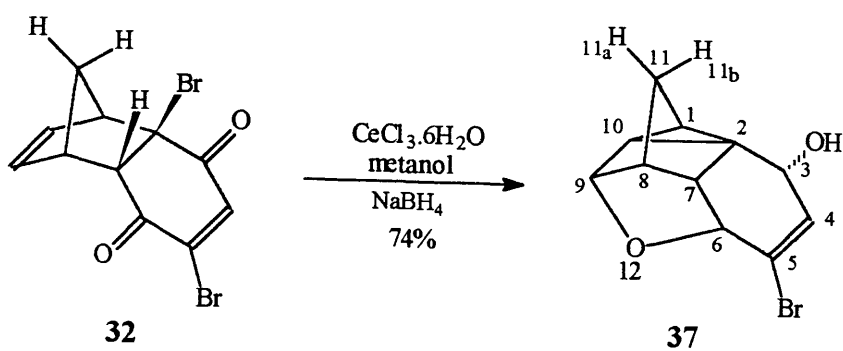


Figura 42: RMN de hidrogênio do produto de redução do aduto 32 ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)



## 2.7. CARACTERIZAÇÃO E ASSINALAMENTO ABSOLUTO DO SISTEMA 5-BROMO-12-OXA-PENTACICLO[6.2.1.1<sup>6,9</sup>.0<sup>2,7</sup>.0<sup>2,10</sup>]DODECA-4-ENO-3-endo-OL (37)

Com uma proposta inicial, partiu-se para a completa caracterização do composto 37.

No espectro de APT foi possível identificar os carbonos C<sub>4</sub> (CH olefínico, 137.8 ppm), C<sub>5</sub> (C, 127.8 ppm) e C<sub>11</sub> (CH<sub>2</sub>, 30.1 ppm). Conhecendo estes três sinais, foi possível relacioná-los com os hidrogênios correspondentes através do HETCOR (Figura 43). Assim, para o carbono olefínico C<sub>4</sub> foi encontrado o sinal de correlação com o hidrogênio em  $\delta$  (ppm) 6.38 (d, J=1.91 Hz, 1H, H<sub>4</sub>) e para o carbono metilênico C<sub>11</sub> foi encontrada correlação com o sinal em  $\delta$  (ppm) 1.74 (m, 2H, H<sub>11a,b</sub>).

Tendo conhecimento da natureza destes dois sinais, pelo espectro de COSY (Figura 44), foi possível atribuir os outros hidrogênios da estrutura. Então o sinal em  $\delta$  (ppm) 4.36 (sinal largo, 1H) pela correlação com H<sub>4</sub> foi assinalado como H<sub>3</sub>. Pela correlação com os hidrogênios do carbono C<sub>11</sub>, pode ser atribuído o hidrogênio H<sub>8</sub> a  $\delta$  (ppm) 2.25 (sinal largo, 1H) e devido a sua interação com o hidrogênio a  $\delta$  (ppm) 2.42 (t, J=2.76 Hz, 1H), este foi assinalado como H<sub>7</sub>. Ambos os hidrogênios H<sub>8</sub> e H<sub>7</sub> apresentaram interação com o sinal a  $\delta$  (ppm) 4.43 (m, 2H), então, este sinal foi atribuído aos hidrogênios H<sub>6</sub> e H<sub>9</sub>. Este sinal mostrou-se interagindo com o H<sub>8</sub> e com o sinal a  $\delta$  (ppm) 1.31, que foi atribuído ao hidrogênio H<sub>10</sub>. Devido ao forte acoplamento com o hidrogênio H<sub>10</sub>, o sinal a  $\delta$  (ppm) 1.82 foi atribuído ao hidrogênio H<sub>1</sub>.

Tendo-se o assinalamento dos hidrogênios da estrutura, uma nova análise do HETCOR (Figura 43) possibilitou a atribuição de mais seis, dos onze sinais de carbonos presentes no espectro. Assim, o sinal a  $\delta$  (ppm) 65.8 (CH) foi atribuído a C<sub>3</sub> e os sinais a  $\delta$  (ppm) 49.1 e 43.1 respectivamente a C<sub>7</sub> e C<sub>8</sub>. Os dois sinais a  $\delta$  (ppm) 18.3 e 17.5 foram atribuídos

aos carbonos ciclopropânicos  $C_1$  e  $C_{10}$ . O carbono quaternário a  $\delta$  (ppm) 20.9 não apresentou correlação e foi atribuído a  $C_2$ .

Neste momento faltavam, ainda, dois sinais a serem atribuídos,  $C_6$  e  $C_9$ . Devido a correlação com os hidrogênios a  $\delta$  (ppm) 4.43 (m, 2H,  $H_6$  e  $H_9$ ) não foi possível dar-lhes a correta atribuição, então, para o completo assinalamento da estrutura **37** foi utilizado o reagente de deslocamento químico tris[1,1,1,2,2,3,3-heptafluor-7,7-dimetil-4,6-octadiona]europium (III),  $\text{Eu}(\text{fod})_3$ .

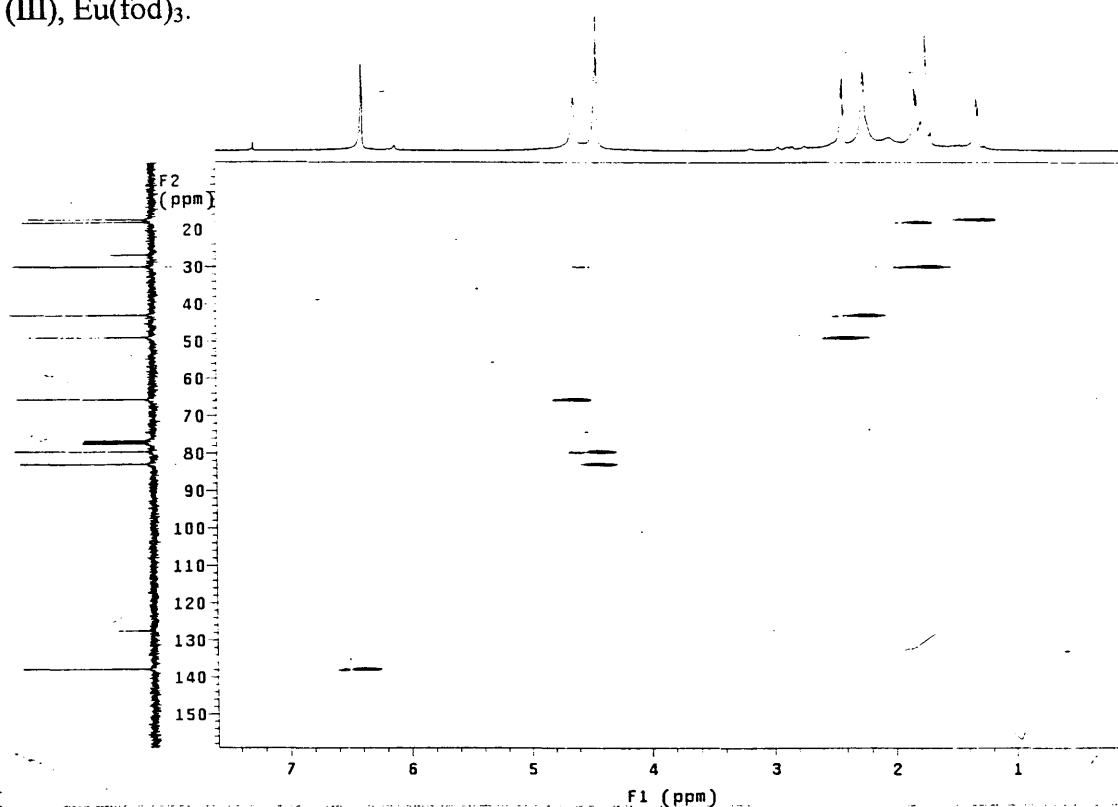


Figura 43: HETCOR do produto de redução do aduto **32** ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)

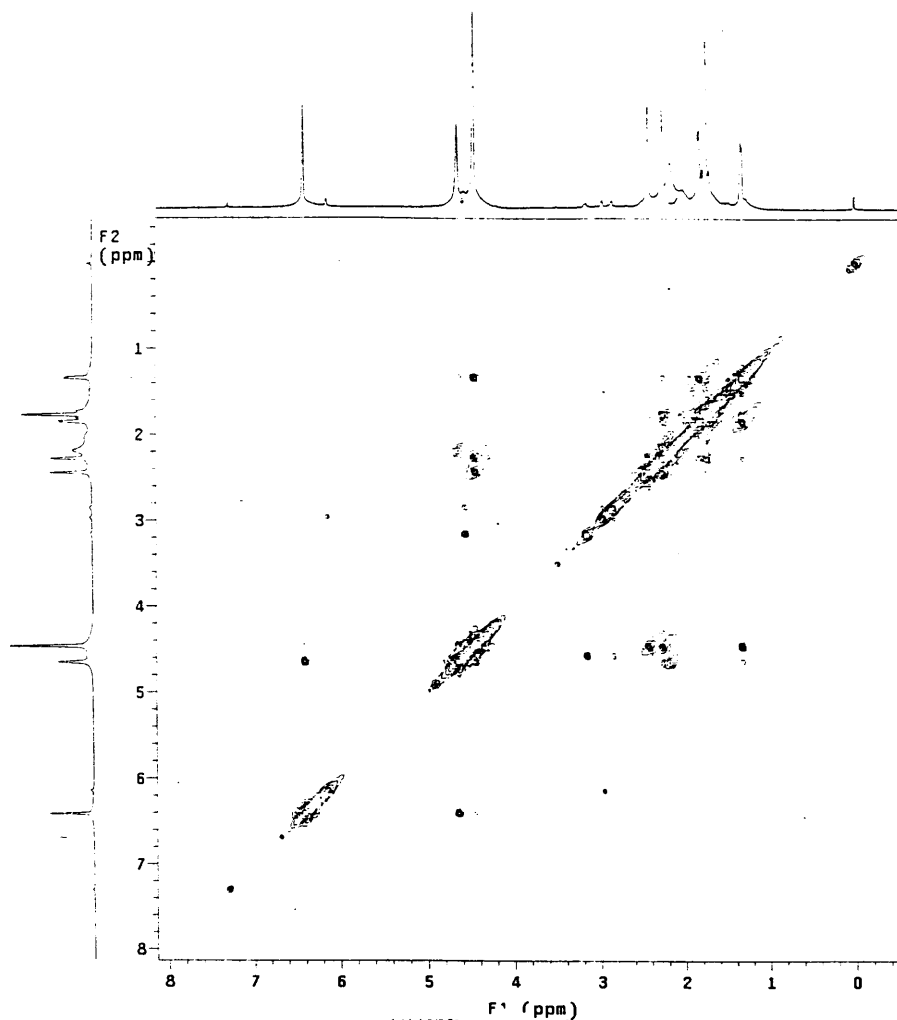
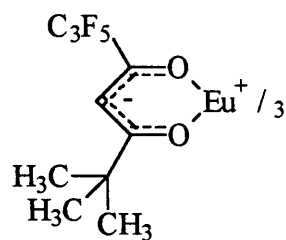


Figura 44: COSY do produto de redução do aduto 32 (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)

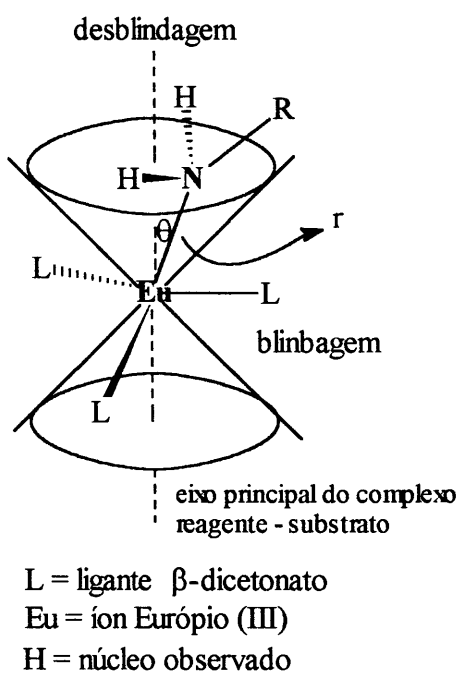
### 2.7.1. UTILIZAÇÃO DO REAGENTE DE DESLOCAMENTO QUÍMICO Eu(fod)<sub>3</sub>



Tris[1,1,1,2,2,3,3-heptafluor-7,7-dimetil-4,6-octadiona]europium (III) (Eu(fod)<sub>3</sub>).

Os reagentes de deslocamento químico atuam<sup>59</sup> como campos magnéticos secundários, normalmente anisotrópicos, isto é, com magnitude e direção variável em função da direção do

campo magnético principal. A ação deste campo secundário será tanto mais forte quanto mais próximo o núcleo observado estiver do íon metálico paramagnético, no caso do reagente utilizado neste trabalho, o íon európio (III) (Figura 45). A proximidade entre o núcleo observado e o íon paramagnético é garantida por um rápido equilíbrio envolvendo o composto orgânico, possuidor de um sítio básico de Lewis, e o íon lantanídeo, ácido de Lewis.



**Figura 45**

O deslocamento químico observado,  $S_{mn}$ , pode ser descrito pela equação (1), onde  $K_n$  é o deslocamento diamagnético de complexação, devido a variação de densidade eletrônica no substrato pela presença do reagente de deslocamento;  $F_n$  é o parâmetro de deslocamento de contato, resultante da transferência de spin eletrônico do centro paramagnético para o núcleo observado por ligação covalente;  $G_n$  é o parâmetro de pseudocontato ou deslocamento dipolar e  $\langle S_z^G \rangle_m$  e  $C_m^D$  são constantes teóricas para o íon lantanídeo que expressam respectivamente a magnitude do deslocamento de contato e pseudocontato.

$$S_{mm} = K_m + F_n \langle S_z^G \rangle_m + G_n C_m^D \quad (\text{Eq. 1})$$

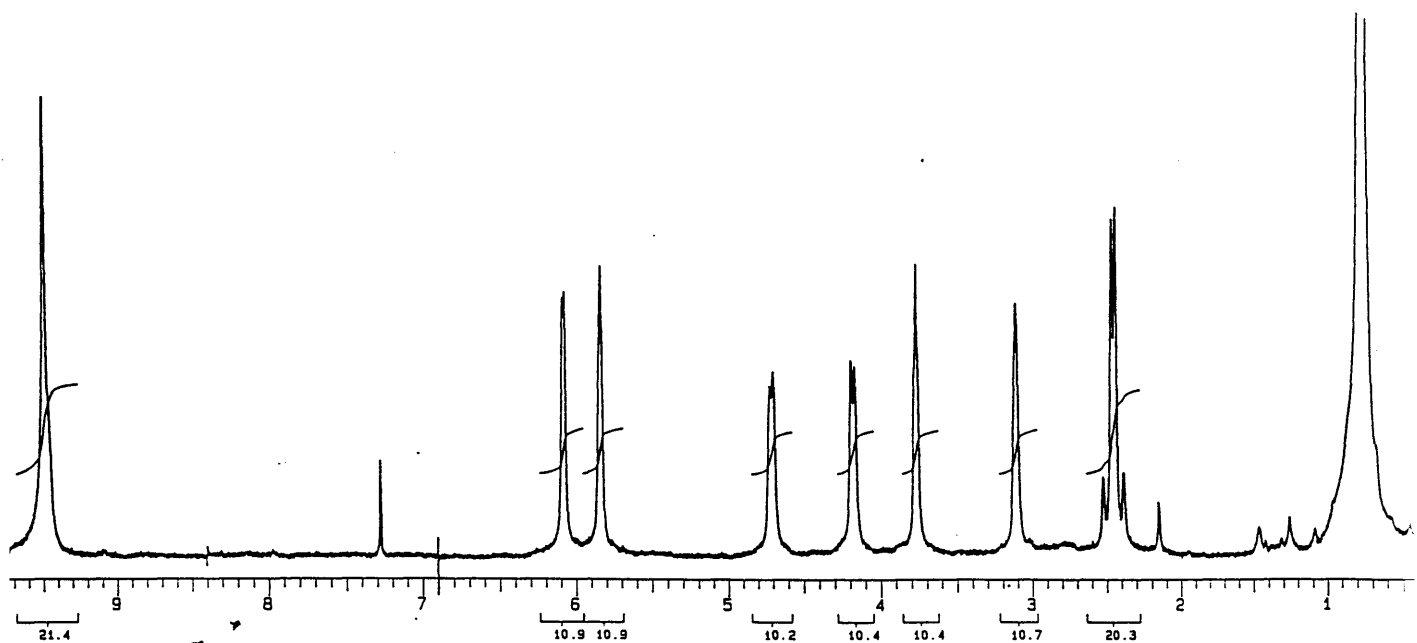
Os deslocamentos diamagnéticos de complexação ( $K_n$ ) pode ser medido com a utilização de um complexo diamagnético de La(III), enquanto que os deslocamentos de contato somente são previsíveis se forem conhecidos os orbitais moleculares do sistema.

Os deslocamentos de pseudocontato são previsíveis e podem ser descritos pela equação de McConnell – Robertson (Equação 2) onde  $r$  é a distância entre o íon lantanídeo e o núcleo observado e  $\theta$  o ângulo entre o eixo magnético principal do complexo reagente – substrato e o eixo que descreve a distância  $r$  (Figura 45).

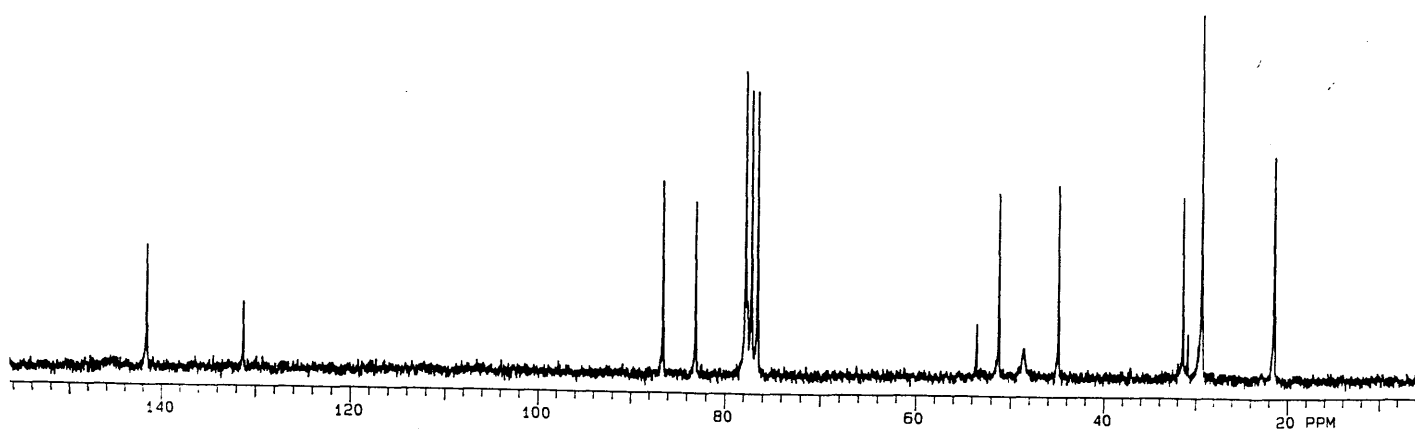
$$\Delta\delta = \frac{K (3 \cos^2 \theta - 1)}{r^3} \quad (\text{Eq. 2})$$

Assim, o primeiro experimento foi realizado com uma amostra de 10 mg do álcool 37, em condições padrão de análise, obtendo-se um espectro de APT (Figura 41) e outro de hidrogênio (Figura 42). Em seguida foram obtidos espectros de mesma natureza, mas com a presença do reagente de deslocamento químico. Assim, neste segundo experimento foram adicionadas porções de 5 mg de reagente de deslocamento. A obtenção do espectro de hidrogênio deste experimento apresentou o sinal em análise  $\delta$  (ppm) 4.43 já deslocado e separado, mas a sobreposição de outros sinais forçou o prosseguimento das análises.

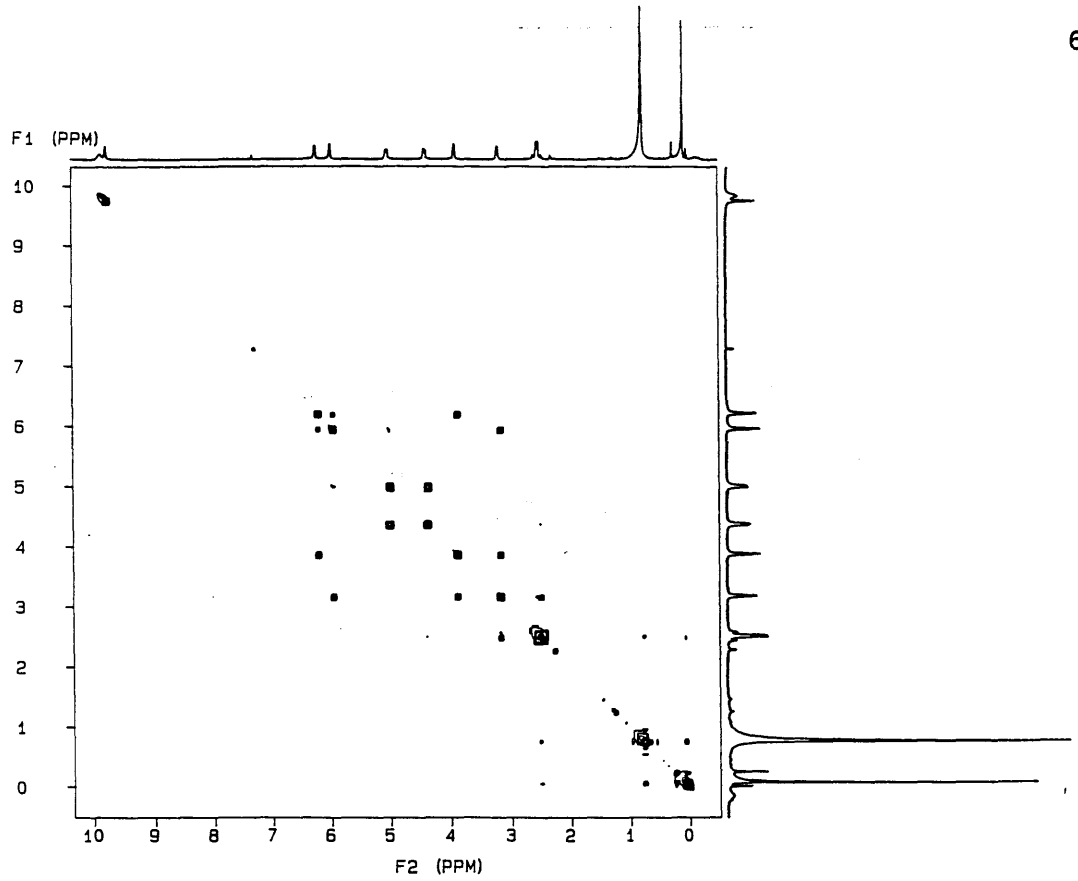
A adição sucessiva de porções de reagente de deslocamento continuou até a obtenção de um espectro completamente resolvido. Este objetivo foi alcançado quando foram realizados os experimentos com 15 mg de reagente de deslocamento (Figuras 46 e 47). Neste momento puderam ser obtidos espectros de correlação homo (COSY, Figura 48) e heteronuclear (HETCOR, Figura 49).



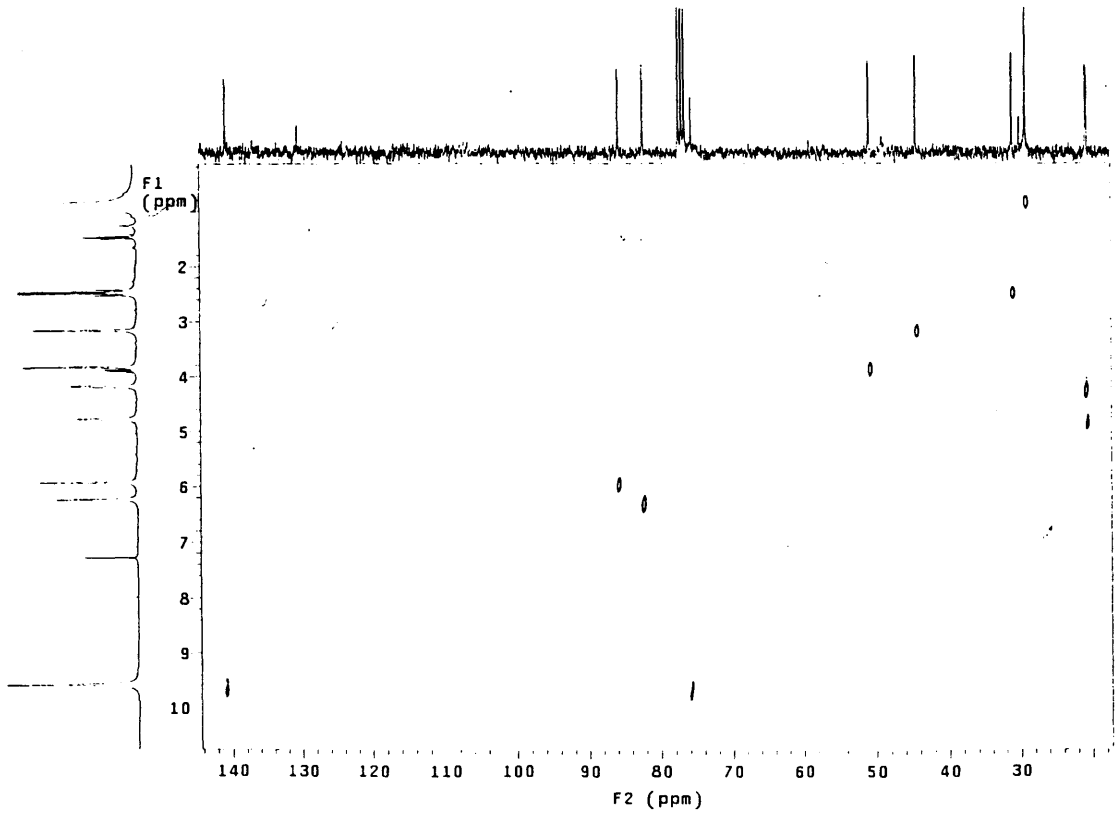
**Figura 46:** Espectro de hidrogênio da estrutura **37** com 15 mg de EU(fod)<sub>3</sub>  
(CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)



**Figura 47:** Espectro de carbono da estrutura **37** com 15 mg de EU(fod)<sub>3</sub> (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz)



**Figura 48:** COSY da estrutura 37 com 15 mg de EU(fod)<sub>3</sub>

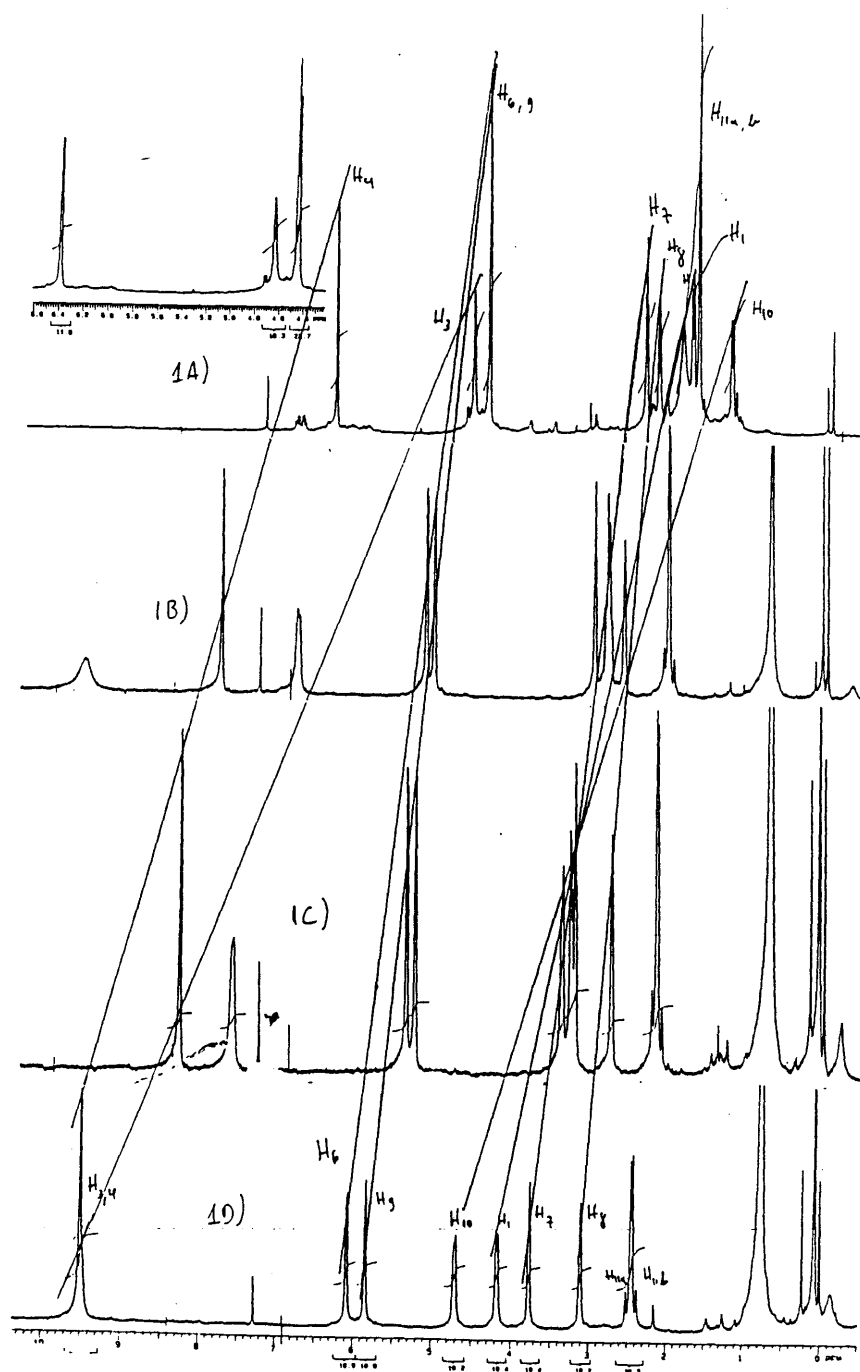


**Figura 49:** HETCOR da estrutura 37 com 15 mg de EU(fod)<sub>3</sub>

Com este conjunto de espectros em mãos, a primeira análise desenvolvida foi a regressão espectral (Figura 50). Esta análise visa o acompanhamento da variação de deslocamento químico sofrida por cada um dos hidrogênios da estrutura. Assim, pode ser vista a sobreposição do H<sub>3</sub> pelo H<sub>4</sub>, que é confirmada no espectro de hidrogênio (Figura 46) pela integração do sinal relativa a dois hidrogênios. A atribuição de sobreposição H<sub>6</sub> / H<sub>9</sub> se confirmava já no experimento com 5 mg de reagente de deslocamento, pela separação do sinal em dois outros sinais, o mais desblindado a  $\delta$  (ppm) 5.15 como um dublete ( $J=3.17$  Hz) e o mais blindado  $\delta$  (ppm) 5.05 como um sinal alargado, cada um integrando um hidrogênio. Na Figura 42, estes sinais aparecem em  $\delta$  (ppm) 6.08 (d,  $J=2.44$  Hz) e  $\delta$  (ppm) 5.83 (sinal largo). Acompanhando o padrão de acoplamento do sinal do H<sub>7</sub>, um triplete na Figura 42, pode se identifica-lo com o sinal em  $\delta$  (ppm) 3.76 (sinal largo), na Figura 46. Os hidrogênios H<sub>8</sub> e H<sub>11a,b</sub> também podem ser assinalados com facilidade na Figura 46.

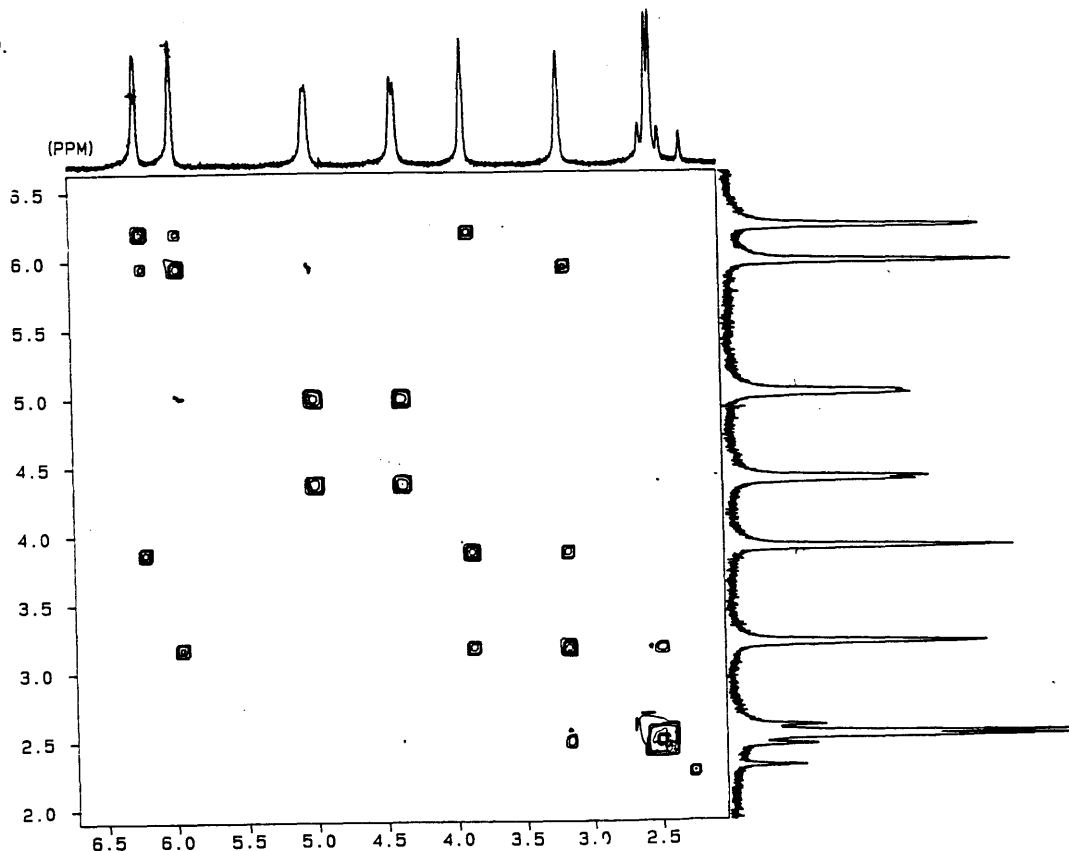
O comportamento dos hidrogênios correspondentes ao anel ciclopropânico sugeriu um efeito de variação do deslocamento químico mais acentuado para o H<sub>10</sub> do que para o H<sub>1</sub>, uma vez que estes sinais foram assinalados em  $\delta$  (ppm) 4.70 (H<sub>10</sub>) e  $\delta$  (ppm) 4.18 (H<sub>1</sub>).





**Figura 50:** Regressão espectral dos experimentos com reagente de deslocamento químico para a estrutura **37**; A) 0 mg de  $\text{EU}(\text{fod})_3$ , B) 5 mg de  $\text{EU}(\text{fod})_3$ , C) 10 mg de  $\text{EU}(\text{fod})_3$ , D) 15 mg de  $\text{EU}(\text{fod})_3$ .

Todas as atribuições feitas por regressão espectral foram confirmadas pela interpretação da ampliação do espectro de COSY (Figura 48) do álcool 37 com 15 mg de  $\text{Eu}(\text{fod})_3$  (Figura 51).



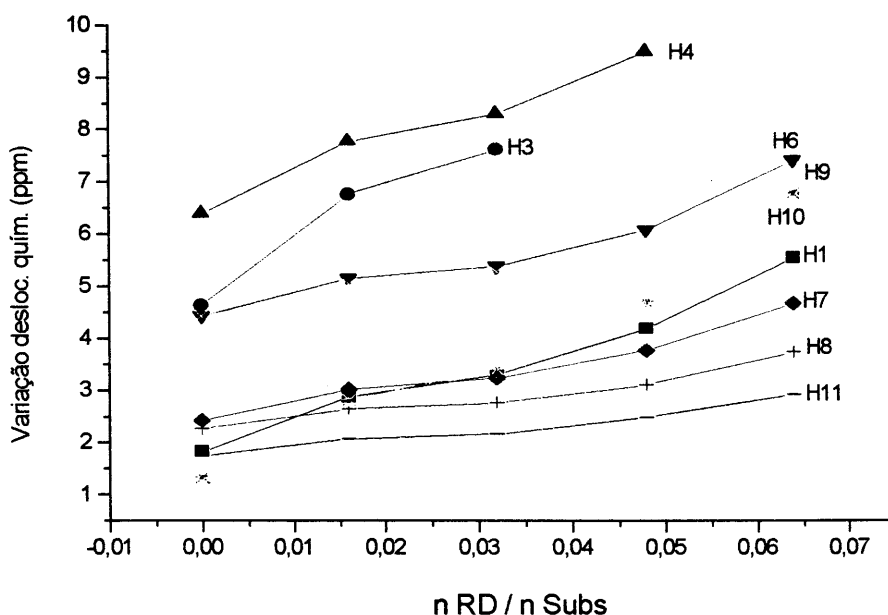
**Figura 51:** Ampliação da Figura 48, COSY da estrutura 37 com 15 mg de  $\text{Eu}(\text{fod})_3$

Uma vez conhecendo o assinalamento dos hidrogênios sob o efeito do reagente de deslocamento químico, a atribuição dos carbonos foi realizada pela interpretação do espectro de HETCOR (Figura 49). Neste espectro foi possível assinalar os carbonos  $\text{C}_9$  (CH,  $\delta$  (ppm) 86.4) e  $\text{C}_6$  (CH,  $\delta$  (ppm) 82.9). Os outros carbonos da estrutura também foram atribuídos sem dificuldade.

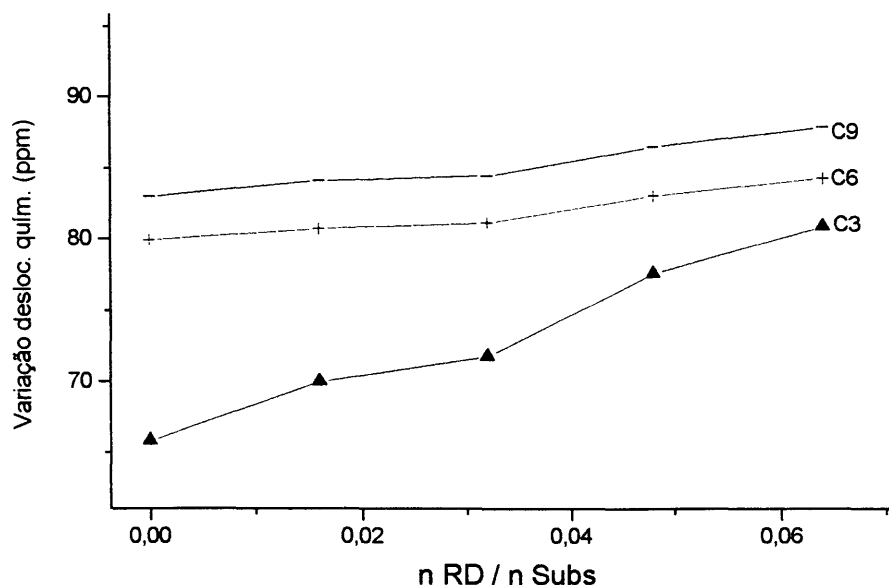
A análise de regressão espectral para os espectros de carbono revelou o deslocamento químico de  $\text{C}_9$  (CH,  $\delta$  (ppm) 83.0) e  $\text{C}_6$  (CH,  $\delta$  (ppm) 79.6), e confirmou o dos outros carbonos assinalados anteriormente.

Com a estrutura **37** assinalada, uma nova etapa de caracterização foi iniciada. Esta etapa teve como objetivo a determinação da estereoquímica do carbono carbinólico  $C_3$  e foi constituída de dois momentos: a análise dos resultados dos experimentos de variação do deslocamento químico e a execução de um experimento de medida de efeito Overhauser nuclear em duas dimensões (NOESY).

Os gráficos de variação de deslocamento químico de hidrogênio (Figura 52) e de carbono (Figura 53) resumem a análise anterior. Na Figura 52 podem ser observados os hidrogênios que mais sofrem o efeito, e são eles  $H_3$  e  $H_4$ ,  $H_6$  e  $H_9$ ,  $H_{10}$  e  $H_1$ . A Figura 53 apresenta somente os carbonos que sofrem um efeito mais significativo que são os carbonos  $C_3$ ,  $C_6$  e  $C_9$ .

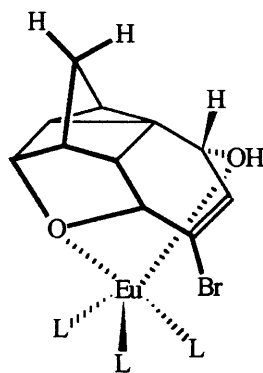


**Figura 52:** Gráfico da variação do deslocamento químico de hidrogênio da estrutura **37** em função da adição de  $\text{Eu}(\text{fod})_3$



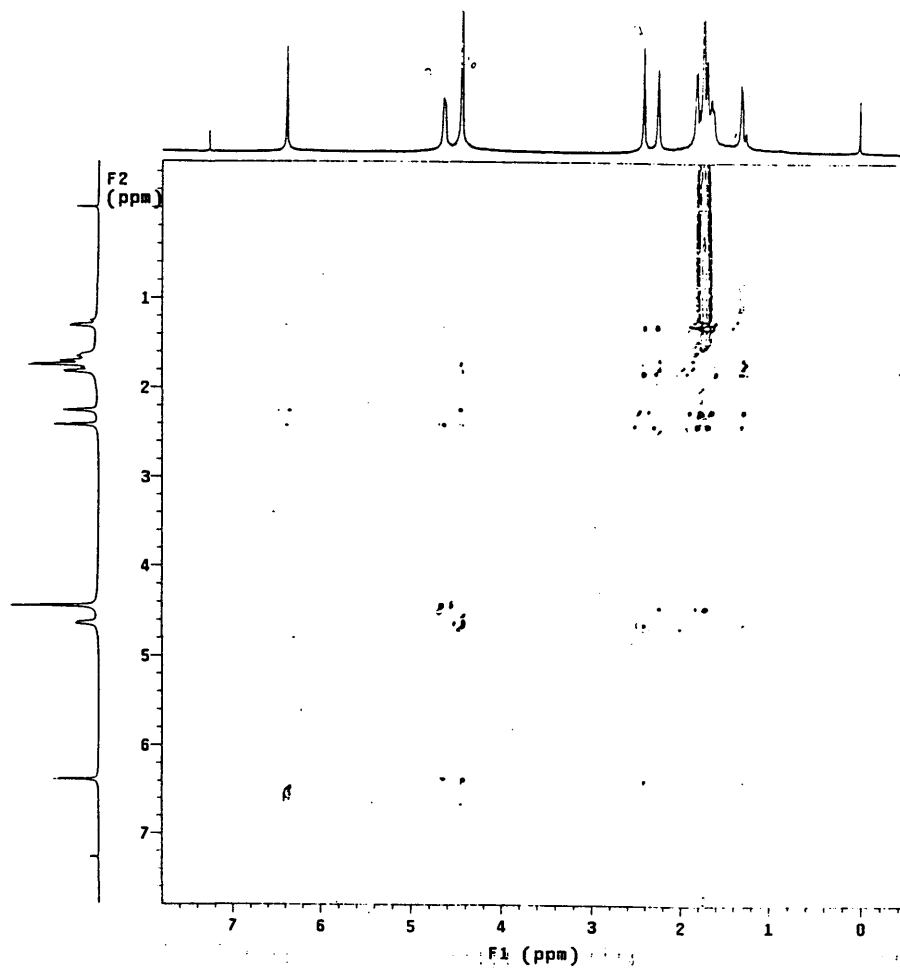
**Figura 53:** Gráfico da variação do deslocamento químico dos carbonos 3, 6 e 9 da estrutura **37** em função da adição de  $\text{Eu}(\text{fod})_3$ .

A interpretação destes gráficos auxiliada pela equação de McConnell<sup>59</sup> (Equação 2), sugere que o íon lantanídeo esteja situado a uma distância menor dos núcleos citados do que dos outros núcleos, ou seja, esta situação sugere uma interação entre o íon európio (III) e a estrutura **37** pela cavidade côncava da molécula (Figura 54). Deve ser notado que uma interação com a representada pela Figura 54 somente seria possível caso o carbono carbinólico  $\text{C}_3$  possuísse o grupamento hidroxila em posição *endo*.



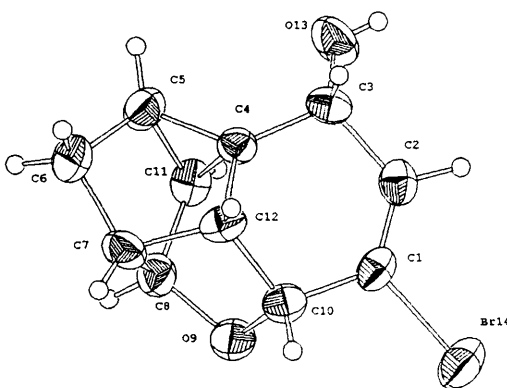
**Figura 54**

A análise de medida de efeito Overhauser nuclear a duas dimensões (NOESY, Figura 55) concordou com o que sugeriam os dados dos experimentos com o reagente de deslocamento a respeito da estereoquímica do carbono carbinólico C<sub>3</sub>. Este experimento revelou que o hidrogênio H<sub>3</sub> possui interação com os hidrogênios H<sub>6</sub> e H<sub>7</sub>, situação que somente pode ocorrer se o hidrogênio H<sub>3</sub> está em posição *exo* e conseqüentemente o grupamento hidroxila em posição *endo*.



**Figura 55:** Medida de Efeito Overhauser Nuclear a 2 duas dimensões (NOESY) do produto **37** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)

Todas as suposições feitas a respeito da estrutura do produto **37** foram confirmadas pela análise de raios – X (Figura 56).



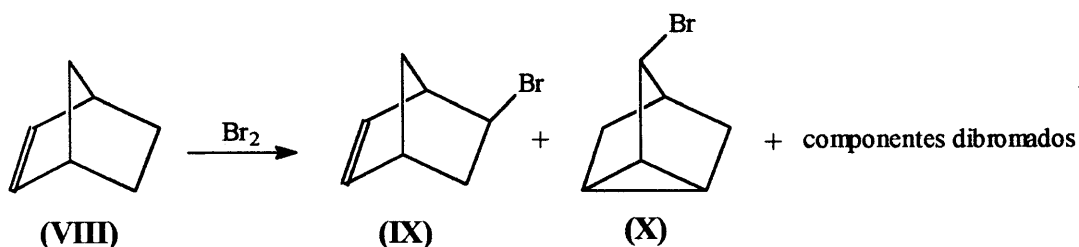
**Figura 56**

## 2.8. PROPOSTA MECANÍSTICA PARA A FORMAÇÃO DO SISTEMA 5-BROMO-12-OXA-PENTACICLO [6.2.1.1<sup>6,9</sup>.0<sup>2,7</sup>.0<sup>2,10</sup>]DODECA-4-ENO-3-*endo*-OL (37)

Depois da elucidação da estrutura do composto **37**, a obtenção de informações com respeito ao tipo de processo responsável pela formação do produto foi necessária.

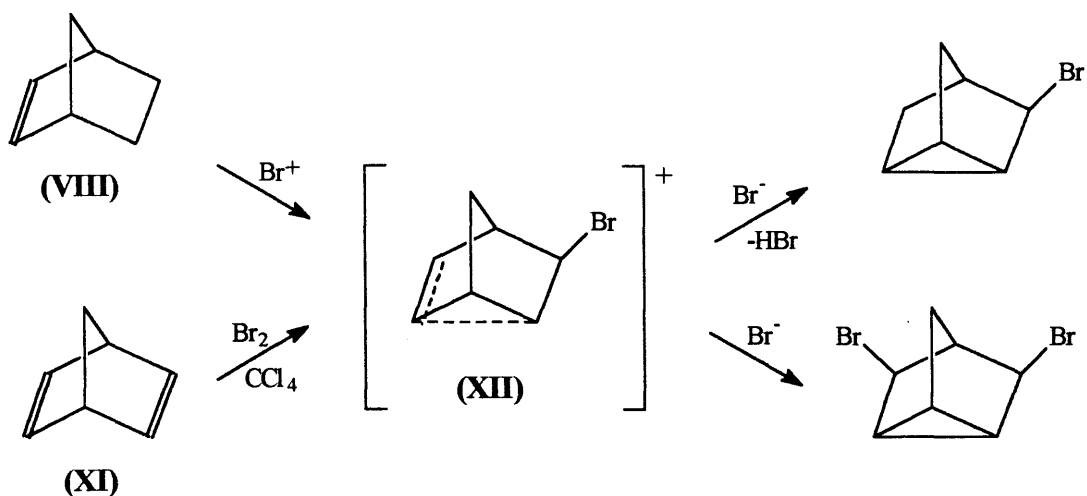
Durante os anos 50 e 60, a reatividade e estabilidade dos sistemas biciclo[2.2.1]hepta-2-eno (norborneno) (**VIII**) e biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno (norbornadieno) (**XI**) foram intensamente estudadas<sup>60-67</sup>. Em 1950 foi reportado<sup>60</sup> que a reação de bromação de (**VIII**) fornece uma mistura de compostos conforme a Figura 57.

Figura 57



Schmerling e colaboradores<sup>61</sup> estudando a adição de bromo aos sistemas (**VIII**) e (**XI**) sugeriram que a formação de sistemas nortríclicos seria devida a um cátion bromobiciclo-heptil do tipo (**XII**) (Figura 58).

Figura 58



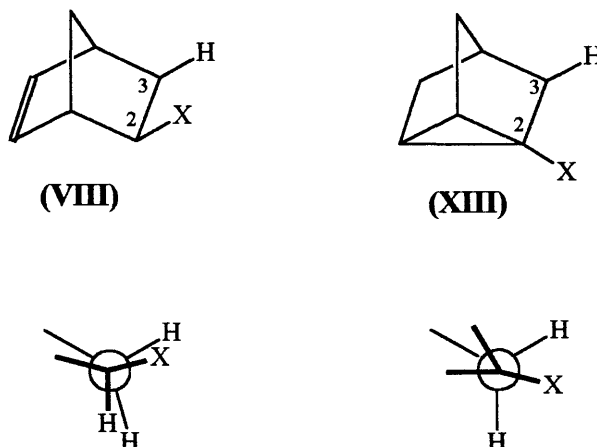
Num estudo sobre a estabilidade relativa dos sistemas norborneno (**VIII**) e nortricleno, Schleyer<sup>62</sup> aponta que, para sistemas alílicos acíclicos, na possibilidade de interconversões entre as formas acíclica e cíclica, em condições de controle cinético de reação, a formação de derivados cíclicos é favorecida, enquanto que o controle termodinâmico favorece a formação de produtos olefínicos acíclicos. No entanto uma série de exceções a esta generalização podem ser citadas<sup>61,62</sup>, como por exemplo a reação entre (**XI**) e ácido acético catalisada por ácido p-toluenossulfônico ou ácido fórmico<sup>61</sup> catalisada por trifluoreto de boro fornecendo 85 a 90 % dos respectivos nortriclenos ou ainda a solvólise de 2-norbornenil derivados e a deaminação de *endo*-2-aminonorborneno fornecendo de 83 a 96 % de produtos nortricíclicos.

Uma razão para a formação preferencial destes compostos nortricíclicos nos sistemas cíclicos, baseia-se em fatores como a excessiva tensão da dupla ligação  $\text{C}=\text{C}$  presente no sistema (**VIII**)<sup>62</sup>. Conseqüentemente, uma inesperada estabilidade é conferida ao sistema nortricleno, que é conformacionalmente favorecido. Este favorecimento é devido a uma minimização das interações entre o grupamento X e o hidrogênio *exo*-3 do norborneno (**VIII**), quando comparadas as interações entre o grupamento X e o hidrogênio 3 do nortricleno (**XIII**)



(Figura 59). Assim, um efeito conformacional mais expressivo e determinante pode ser esperado para o caso de estruturas substituídas.

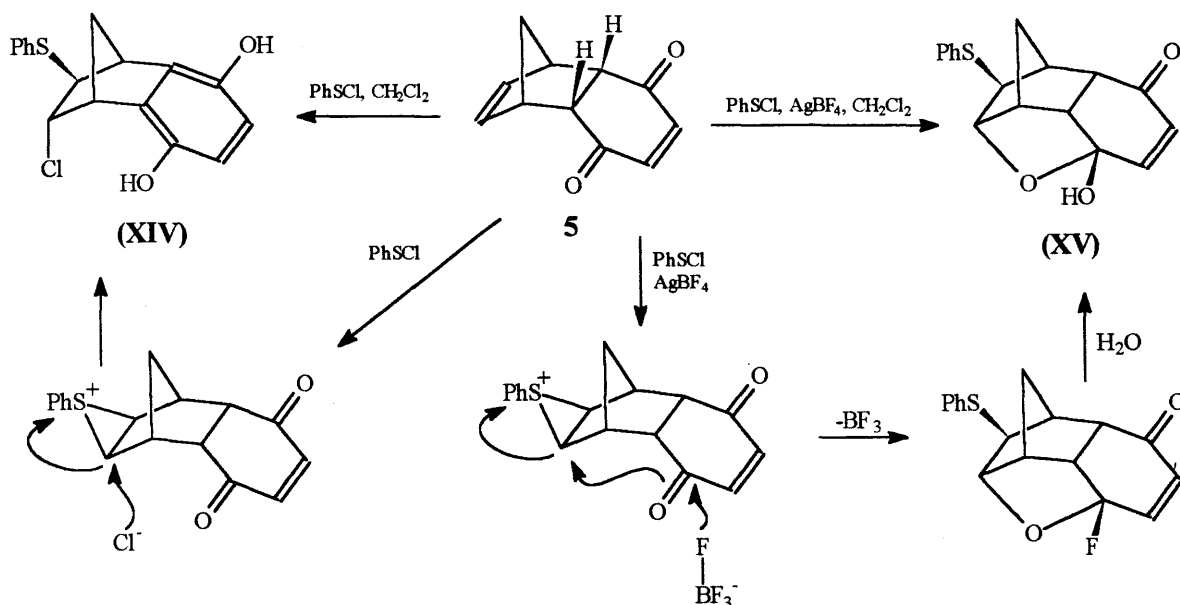
Figura 59



Em se tratando da norborneno-benzoquinona **5**, Singh e Verma<sup>45</sup>, quando estudavam a estereoquímica das adições de bromo a duplas ligações C=C pertencentes a sistemas bicíclicos, propuseram a estrutura **29** para o produto de reação. Embora os autores tenham apresentado provas suficientes da estrutura do composto, não apresentaram nenhuma sugestão para mecanismo deste processo não usual de adição *exo-sin*.

Mais recentemente, Marchand<sup>46</sup> investigando a adição de eletrófilos de enxofre à dupla norbornênica do aduto **5**, observou a formação dos produtos (XIV) e (XV), propondo os mecanismos abaixo para os processos (Figura 60).

Figura 60



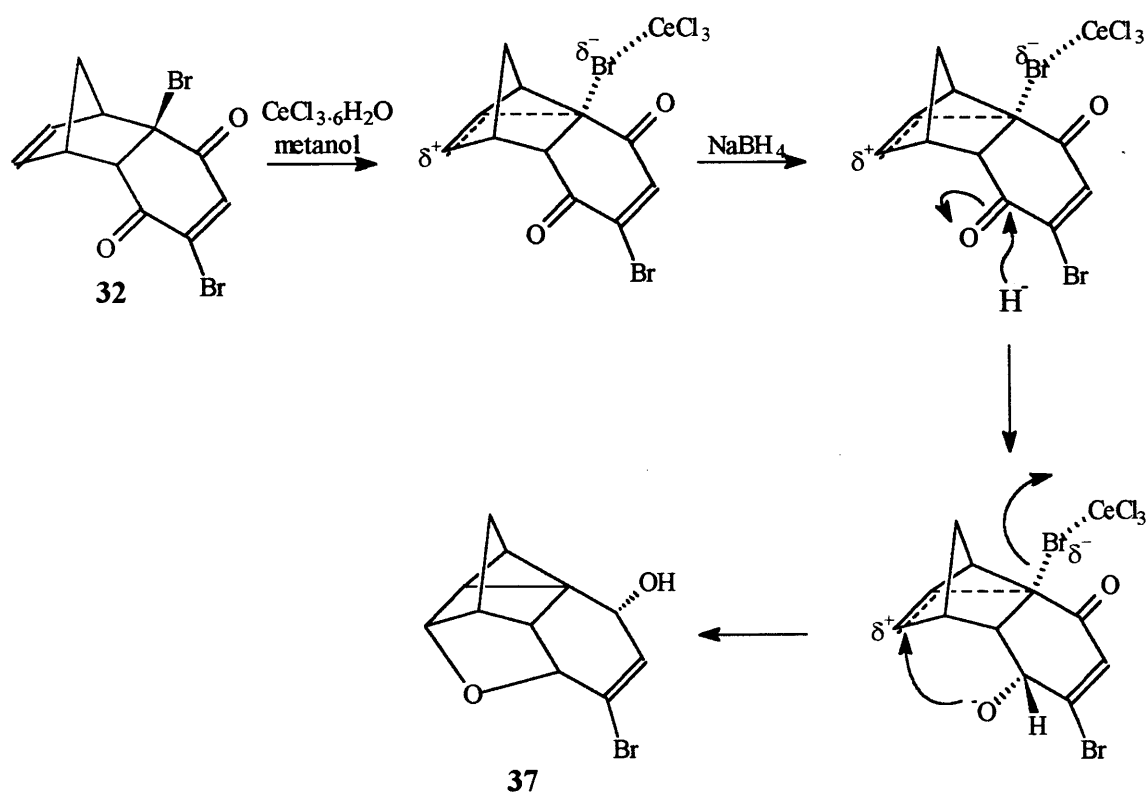
A formação do cátion epissulfônio foi admitida para os dois casos. Porém, para a obtenção do aduto (XIV) a captura intermolecular do íon cloreto ocorre exclusivamente pela face *endo* do íon epissulfônio. Enquanto para a obtenção do aduto (XV), o contra-íon tetrafluoroborato (BF<sub>4</sub><sup>-</sup>) funciona como fonte de F<sup>-</sup>, gerando o análogo fluorado, que na presença de água fornece o aduto.

Assim, para a formação do álcool 37, que apresenta um anel furânico similar ao da enona (XV) e ao mesmo tempo o sistema nortricyclênico (XIII), foi proposto um processo que apresenta características do processo de formação do sistema (XIII), bem como da enona (XV).

O aduto 32 possui como componente de sua estrutura o bromonorborneno (IX), que facilmente sofreria um processo de isomerização à forma tricíclica em condições de solvólise<sup>62</sup>. Então, o aduto 32 quando suspenso em metanol e na presença do ácido de Lewis (CeCl<sub>3</sub>).

$6\text{H}_2\text{O}$ ), em excesso no meio reacional, sofre uma polarização da ligação carbono – bromo ( $\text{C}_2\text{-Br}$ ). A polarização da ligação é deslocalizada por assistência da dupla ligação  $\text{C}_9 = \text{C}_{10}$  até o carbono  $\text{C}_{10}$ , conferindo-lhe um caracter eletrofílico que, no entanto, não é suficientemente ácido para capturar intramolecularmente a carbonila em  $\text{C}_6$ . A adição de boro hidreto de sódio ao sistema, promove a redução do carbono carbonílico e a concomitante formação do ion alcoóxido, mais nucleofílico que a carbonila, proporcionando o ataque ao carbono eletrofílico  $\text{C}_{10}$  (Figura 61).

Figura 61

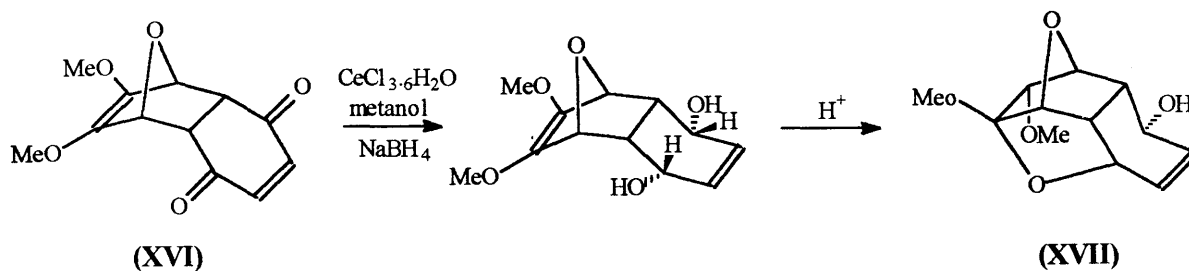


Segundo Luche e Gemal<sup>55</sup> a reação de redução na presença de cloreto de cério (III) hexahidratado é um processo extremamente rápido que envolve primeiramente a formação de um alcóxi-borano seguida de transferência do íon hidreto. Então, se o processo de formação

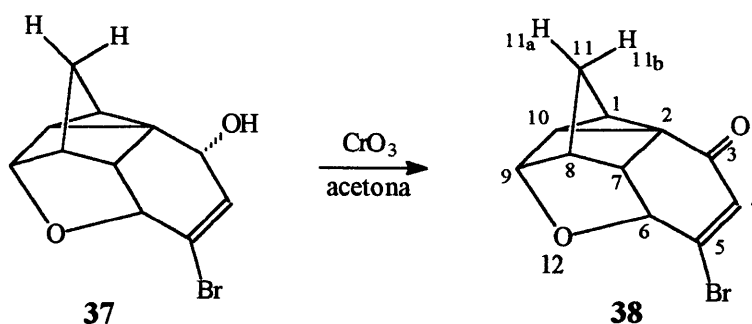
do álcool **37** se dá em etapas, com a formação do íon alcoóxido seguida pelo ataque nucleofílico intramolecular ao carbono C<sub>10</sub> ou ainda, se o processo ocorre de forma sincronizada, até agora não foi determinado.

Por outro lado, um trabalho<sup>68</sup> envolvendo a redução do aduto (**XVI**) de Diels-Alder entre 3,4-dimetóxi-furano e *p*-benzoquinona, relata a formação do diol correspondente e sua isomerização ao álcool (**XVII**) em meio ácido de clorofórmio em poucas horas (Figura 62). Este resultado indica uma possibilidade de que o fechamento dos anéis furânico e ciclopropânico do álcool **37**, possa ocorrer de forma sincronizada ou pelo menos a uma velocidade bastante grande, uma vez que a polarização da ligação carbono – bromo (C<sub>2</sub>-Br) é favorecida pela possibilidade de deslocalização homoalílica ao mesmo tempo em que a redução do carbono carbonílico gera o íon alcóxico capaz de capturar o carbono eletrofílico C<sub>10</sub> (Figura 61).

Figura 62

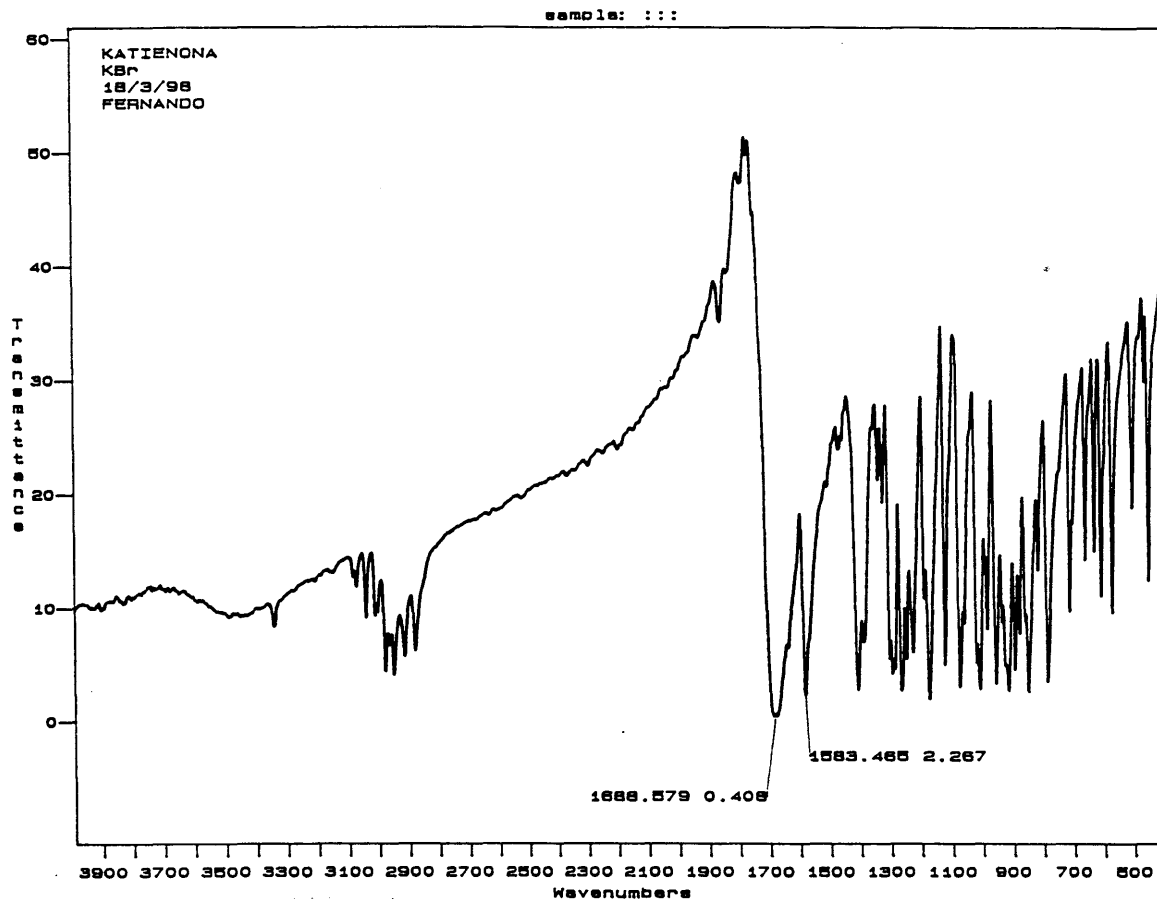


**2.9. OBTENÇÃO DO SISTEMA 5-BROMO-12-OXA-PENTACICLO [6.2.1.1<sup>6,9</sup>.0<sup>2,7</sup>.0<sup>2,10</sup>]DODECA-4-ENO-3-ONA (38)**



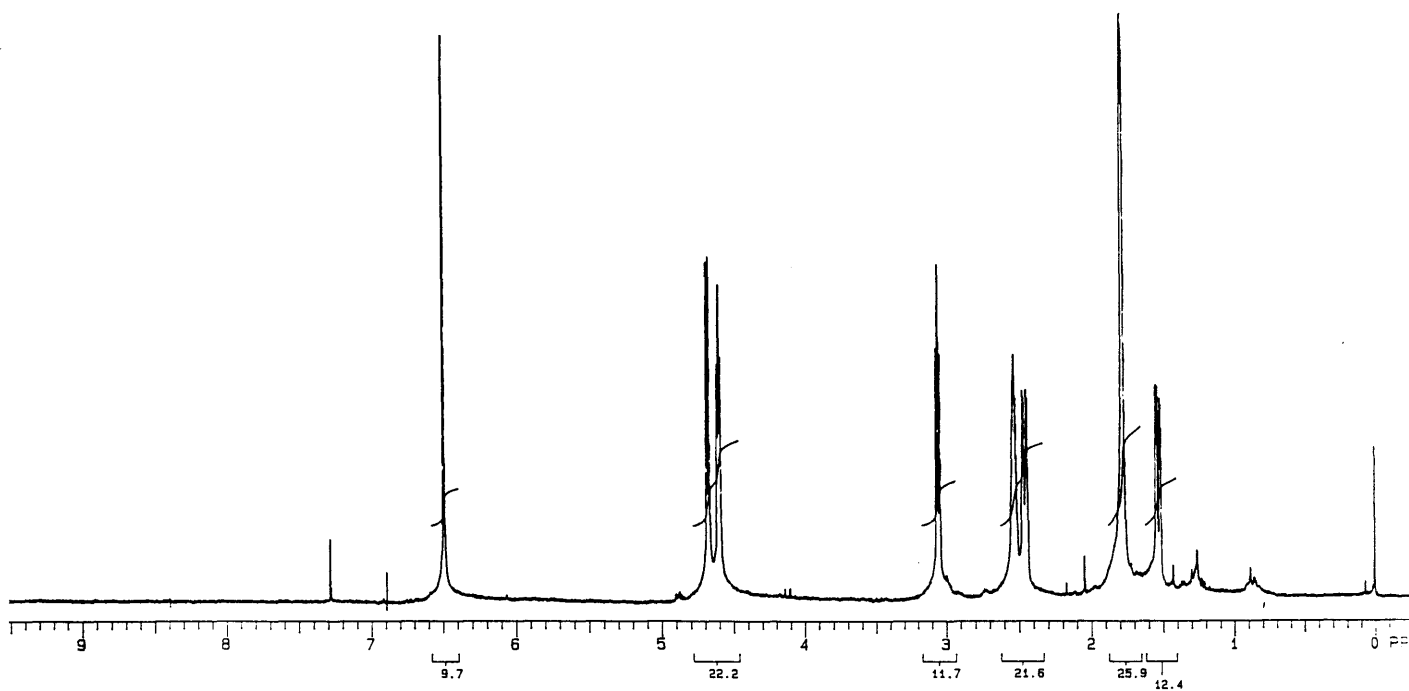
Com o intuito de obter o derivado cetônico do sistema 5-bromo-12-oxa-pentacíclo [6.2.1.1<sup>6,9</sup>.0<sup>2,7</sup>.0<sup>2,10</sup>]dodeca-4-eno-3-*endo*-ol **37**, este foi submetido a reação de oxidação por óxido de cromo (VI) em acetona. Então, a uma solução do álcool **37** em acetona, foi adicionado o óxido de cromo (VI) e o sistema foi mantido sob agitação magnética durante 5 horas, quando o volume de solvente foi reduzido à metade e água foi adicionada. A fase aquosa foi extraída com éter etílico e este extrato, depois de seco e evaporado foi purificado por cromatografia preparativa em coluna de silicagel (éter de petróleo / acetato de etila, 3:1) fornecendo um sólido branco correspondente a cetona **38**.

A primeira evidência de oxidação do álcool **37** pode ser observada no espectro de infravermelho, que exibe uma banda em 1688 cm<sup>-1</sup> correspondente a deformação axial de carbonila conjugada a grupo insaturado (Figura 63).

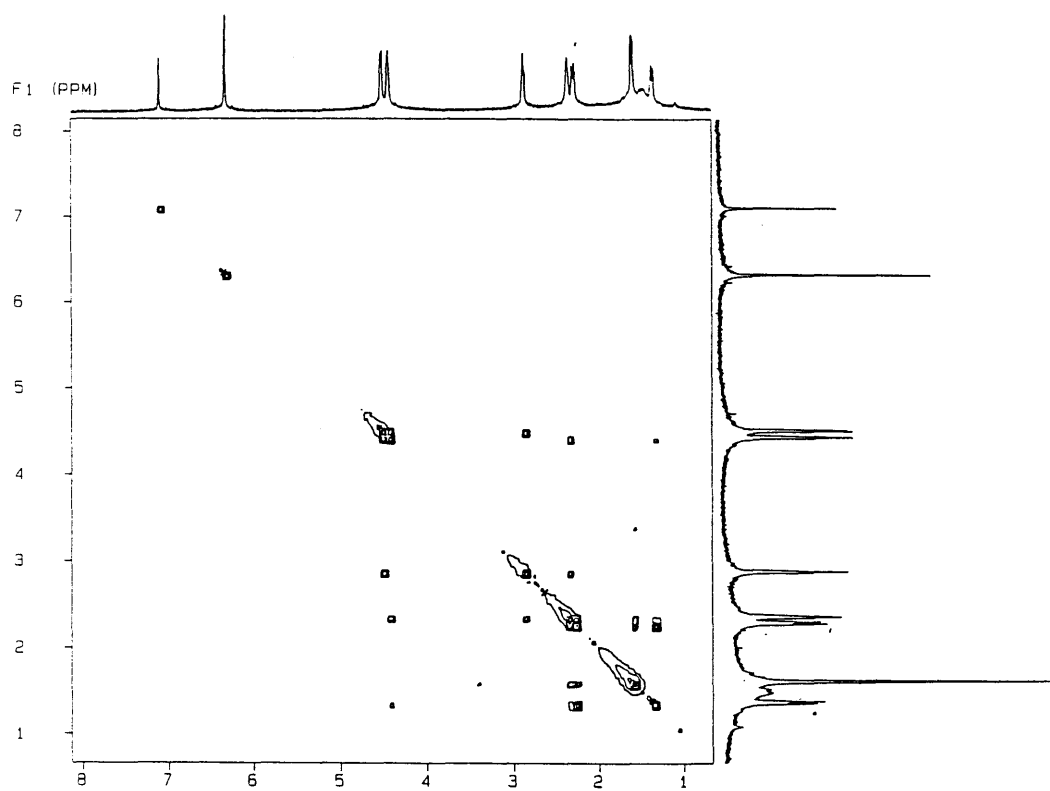


**Figura 63:** Infravermelho da cetona 38 (KBr)

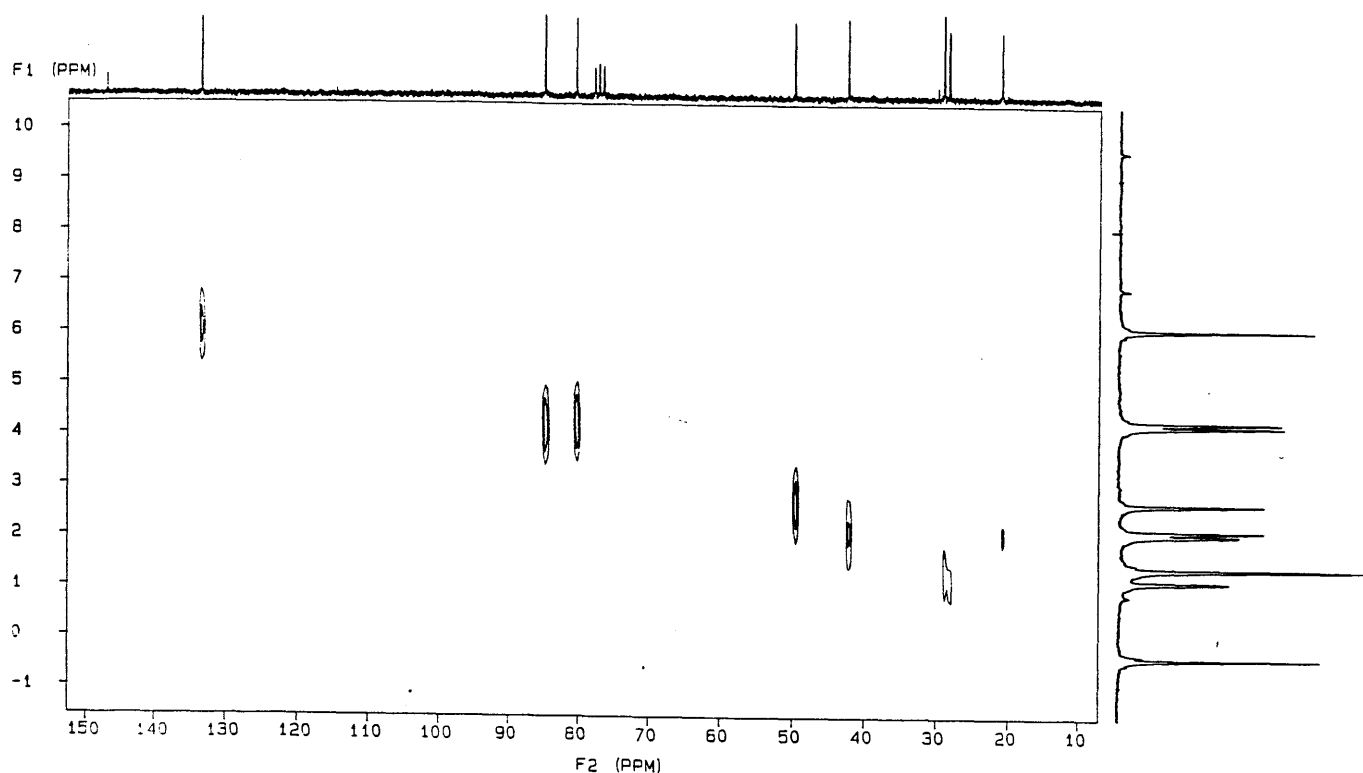
O espectro de hidrogênio (Figura 64) apresentou uma resolução muito maior, quando comparado com o espectro de hidrogênio do álcool 37 (Figura 46), apresentando os sinais que podem ser vistos em  $\delta$  (ppm) 6.5 (s, 1H, H<sub>4</sub>), 4.7 (d, J=2.98 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 4.6 (t, J=2.44 Hz, 1H, H<sub>9</sub>), 3.1 (t, J=2.9 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 2.6 (sinal largo, 1H, H<sub>8</sub>), 2.51 – 2.44 (m, 1H, H<sub>1</sub>), 1.8 (m, 2H, H<sub>11a,11b</sub>) e m, 1.55 – 1.51 (m, 1H, H<sub>10</sub>). Este assinalamento foi executado com base nos experimentos de correlação homo e heteronuclear (COSY, Figura 65 e HETCOR, Figura 66) e por analogia com os dados do álcool 37.



**Figura 64:** RMN de hidrogênio da cetona **38** (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



**Figura 65:** COSY da cetona **38** (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



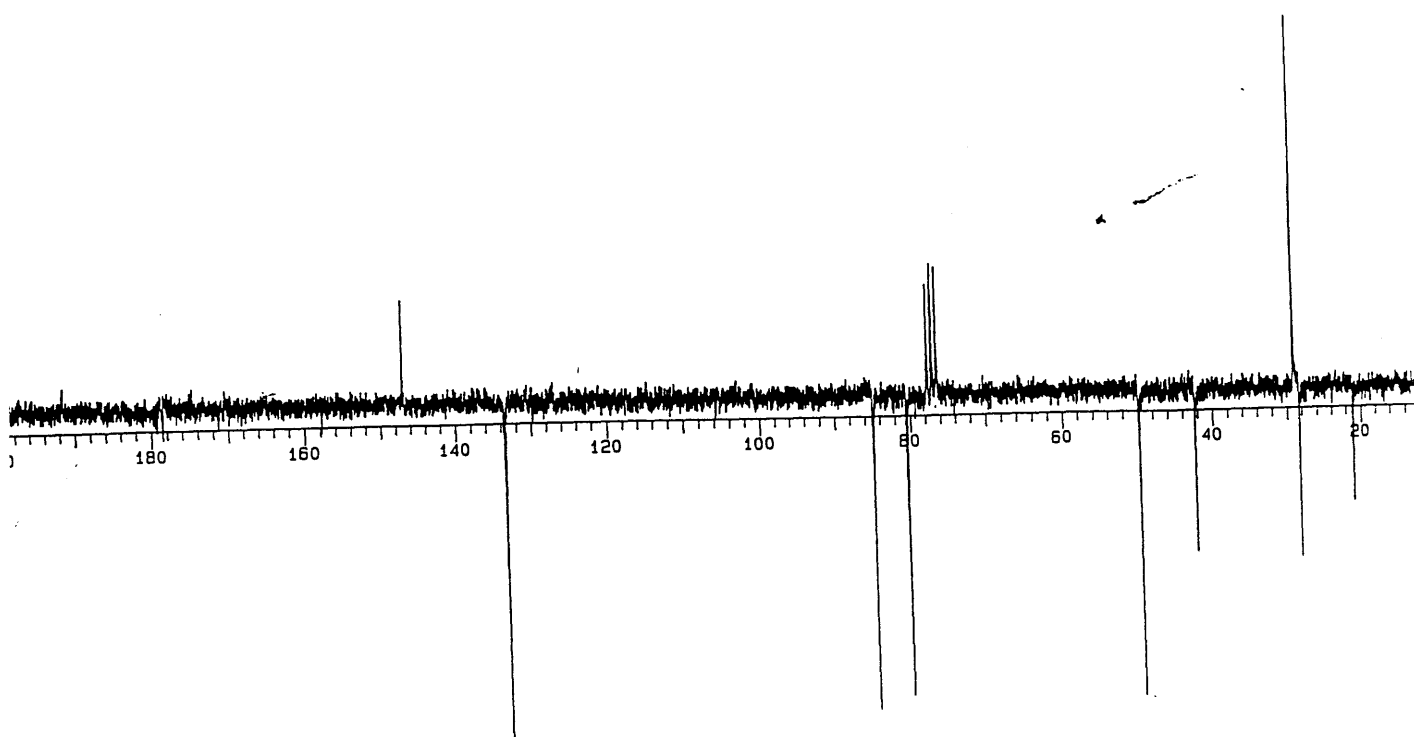
**Figura 66:** HETCOR da cetona **38** (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

O espectro de carbono (APT, Figura 67) da cetona **38** apresentou 10 sinais, dos quais puderam ser diretamente assinalados os sinais referentes aos deslocamentos em  $\delta$  (ppm) 191.7 (C carbonílico,  $\text{C}_3$ ), 147.0 (C olefínico,  $\text{C}_5$ ), 133.4 (CH olefínico,  $\text{C}_4$ ) e 29.0 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_{11}$ ). Os sinais restantes foram assinalados pelo experimento de HETCOR (Figura 66). Assim os sinais em  $\delta$  (ppm) 84.9 e 80.5 foram atribuídos, respectivamente, aos carbonos  $\text{C}_9$  e  $\text{C}_6$ . Os sinais em  $\delta$  (ppm) 49.8 e 42.3 foram atribuídos aos carbonos  $\text{C}_7$  e  $\text{C}_8$ . E, dos três sinais relativos ao anel ciclopropânico, somente dois puderam ser identificados, apresentando  $\delta$  (ppm) 28.3 (CH,  $\text{C}_{10}$ ) e 21.1 (CH,  $\text{C}_1$ ).

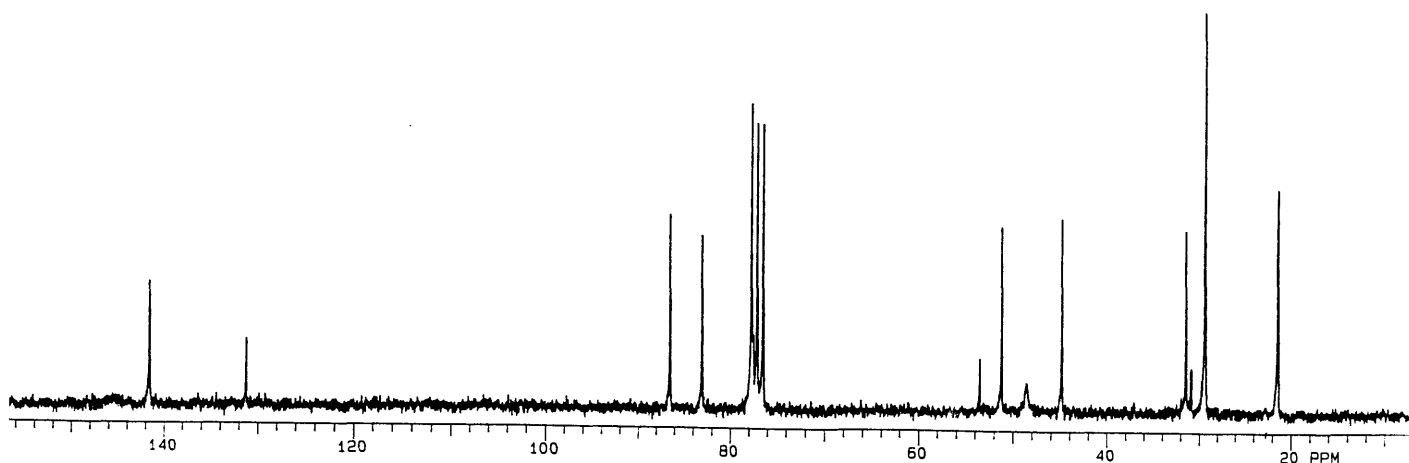
O sinal ausente no espectro foi atribuído ao carbono  $\text{C}_2$  e esta ausência induziu ao estudo de variação do deslocamento químico, que foi executado nas mesmas condições experimentais utilizadas para a atribuição do álcool **37**.



O objetivo do estudo de variação do deslocamento químico foi alcançado quando 20 mg do reagente de deslocamento químico ( $\text{Eu}(\text{fod})_3$ ) haviam sido adicionadas à amostra da cetona **38** (Figura 68). Neste espectro pode ser evidenciado o sinal do carbono  $\text{C}_2$  em  $\delta$  (ppm) 32.6 ( $\text{C}$ ,  $\text{C}_2$ ) que depois de realizada a regressão espectral mostrou-se sobreposto pelo carbono  $\text{C}_{11}$  ( $\delta$  (ppm) 29.0,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_{11}$ ).



**Figura 67:** APT da cetona **38** (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

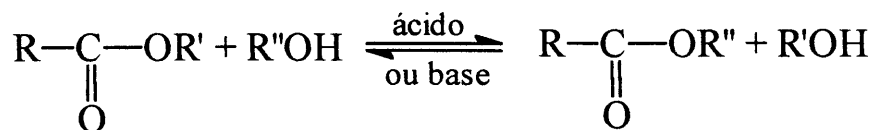


**Figura 68:** RMN de carbono da cetona **38** com 20mg de  $\text{Eu}(\text{fod})_3$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

## 2.10. REAÇÕES DE TRANSESTERIFICAÇÃO SOBRE O SISTEMA 5-BROMO-12-OXA-PENTACICLO[6.2.1.1<sup>6,9</sup>.0<sup>2,7</sup>.0<sup>2,10</sup>]DODECA-4-ENO-3-*endo*-OI (**37**) VIA CATÁLISE ENZIMÁTICA

A alcoólise de um éster carboxílico é conhecida por reação de transesterificação. Esta reação pode ser catalisada por ácido ou base e é constituída de um equilíbrio que pode ser direcionado (Figura 69). A utilização de catalisadores enzimáticos vem possibilitando o melhor aproveitamento das capacidades deste tipo de reação e a execução de novos processos, consequentemente a obtenção de novos produtos, que por uma via química não estavam ao alcance do químico sintético orgânico<sup>52</sup>.

Figura 69



Para a química sintética orgânica, dentre uma série de características que os sistemas enzimáticos apresentam, a velocidade, a seletividade e a especificidade de reação são as de maior interesse<sup>69</sup>. Uma enzima é capaz de tornar uma dada reação química  $10^6$  a  $10^{14}$  vezes mais rápida que uma reação não catalisada.

O processo de reconhecimento esta vinculado a uma série de interações seletivas para a formação do complexo enzima – substrato, no sítio ativo quiral, que conferem sensibilidade à mais sutil mudança na estrutura do substrato<sup>69</sup>.

É importante fazer a distinção entre *seletividade* e *especificidade*, características que apesar de estarem associadas ao processo de reconhecimento, são diferentes. A primeira diz respeito a habilidade com que a enzima seleciona um determinado grupo funcional ou substrato dentre vários; a segunda é uma propriedade da reação catalisada, que pode produzir um único regio e estereoisômero como produto<sup>69,70</sup>.

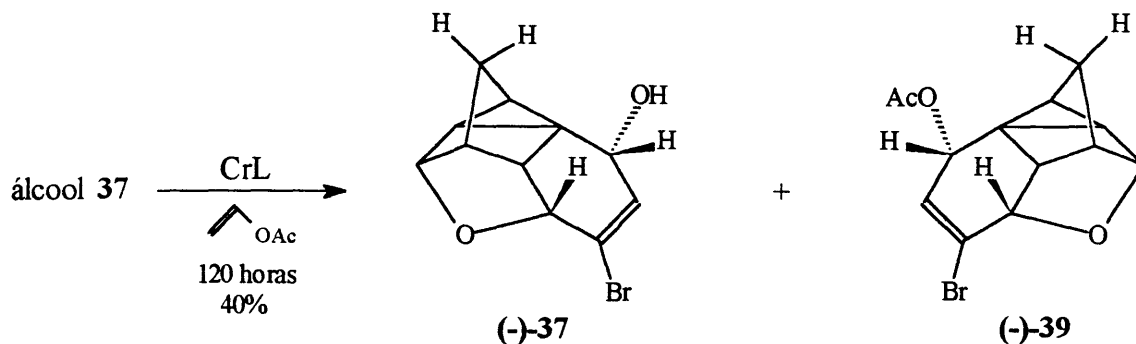
A combinação destas duas propriedades, mais o fator velocidade, leva ao processo conhecido com enriquecimento enantiomérico.

### 2.10.1. ENRIQUECIMENTO ENANTIOMÉRICO DO SISTEMA 5-BROMO-12-OXA-PENTACICLO[6.2.1.1<sup>6,9</sup>.0<sup>2,7</sup>.0<sup>2,10</sup>]DODECA-4-ENO-3-endo-OI (37)

Esta parte do trabalho teve como objetivo o enriquecimento enantiomérico do sistema 5-bromo-12-oxa-pentaciclo[6.2.1.1<sup>6,9</sup>.0<sup>2,7</sup>.0<sup>2,10</sup>]dodec-4-eno-3-endo-ol, **37** e para tal foram utilizados dois catalisadores enzimáticos.

O primeiro sistema catalítico utilizado foi constituído por uma suspensão da lipase do pâncreas do porco (PPL) em acetato de vinila. Este sistema é apresentado pela literatura<sup>71</sup> com um sistema padrão para o enriquecimento enantiomérico de álcoois secundários. À suspensão desta enzima (57 mg) em acetato de vinila (10 mL) foi adicionado o álcool 37 (100 mg, 0,4 mmol) e este sistema foi mantido sob agitação magnética por 21 dias. Durante o tempo de reação foram colhidas alíquotas do meio reacional para fins de controle de reação por CG (condição B). Em nenhum momento foi detectada a formação de qualquer produto, sendo possível observar somente o produto de partida. Ao final do tempo de reação e com nenhum reconhecimento do substrato, o sistema foi filtrado e o produto de partida recuperado integralmente.

Resultados anteriores<sup>72</sup>, obtidos para policíclos tensos, levaram a utilização da lipase da *Candida rugosa* (CrL) como catalisador da reação de enriquecimento enantiomérico do álcool 37. O meio reacional foi preparado exatamente como para a reação com PPL, isto é, 57 mg de CrL foram suspensas em 10mL de acetato de vinila e 100 mg (0,4 mmol) do álcool 37 foram adicionadas. O sistema foi mantido sob agitação magnética e foi acompanhado por CG (condição B). Estas análises revelaram a formação de 8% de um produto já nas primeiras 5 horas de reação. A reação foi monitorada durante 120 horas, quando foi alcançada uma conversão de 40% do álcool 37 em acetato 39. Neste momento a reação foi interrompida e filtrada. O resíduo sólido foi lavado com éter etílico e as frações orgânicas foram misturadas, secas e evaporadas. A purificação por cromatografia preparativa em coluna de silicagel forneceu os dois compostos para posterior análise.



A fração correspondente ao álcool (-)-37 foi identificada por RMN- $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ . A fração correspondente ao acetato (-)-39 foi submetida a análise de infravermelho, apresentando uma banda de absorção em  $1746\text{ cm}^{-1}$ , correspondente ao grupo C=O de ésteres e outra em  $1625\text{ cm}^{-1}$ , correspondente à dupla ligação C=C (Anexos, Figura 74).

Na RMN- $^{13}\text{C}$  (Figura 70), o aparecimento de um sinal em  $\delta$  (ppm) 20.8 mostrou o carbono metílico do grupamento acetato e por RMN- $^1\text{H}$  (Figura 71) o sinal em  $\delta$  (ppm) 2.02, integrando três hidrogênios, concordou com a presença do grupamento acetil. A estrutura do composto 39 foi confirmada por análises de COSY (Anexos, Figura 75) e HETCOR (Anexos, Figura 76).

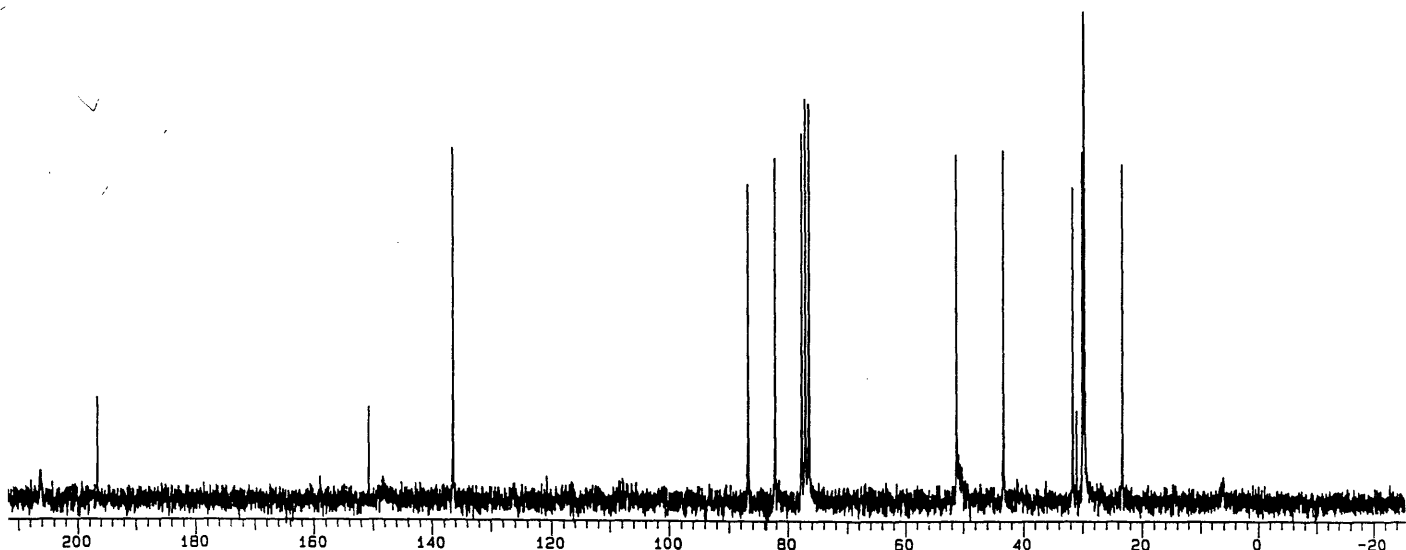
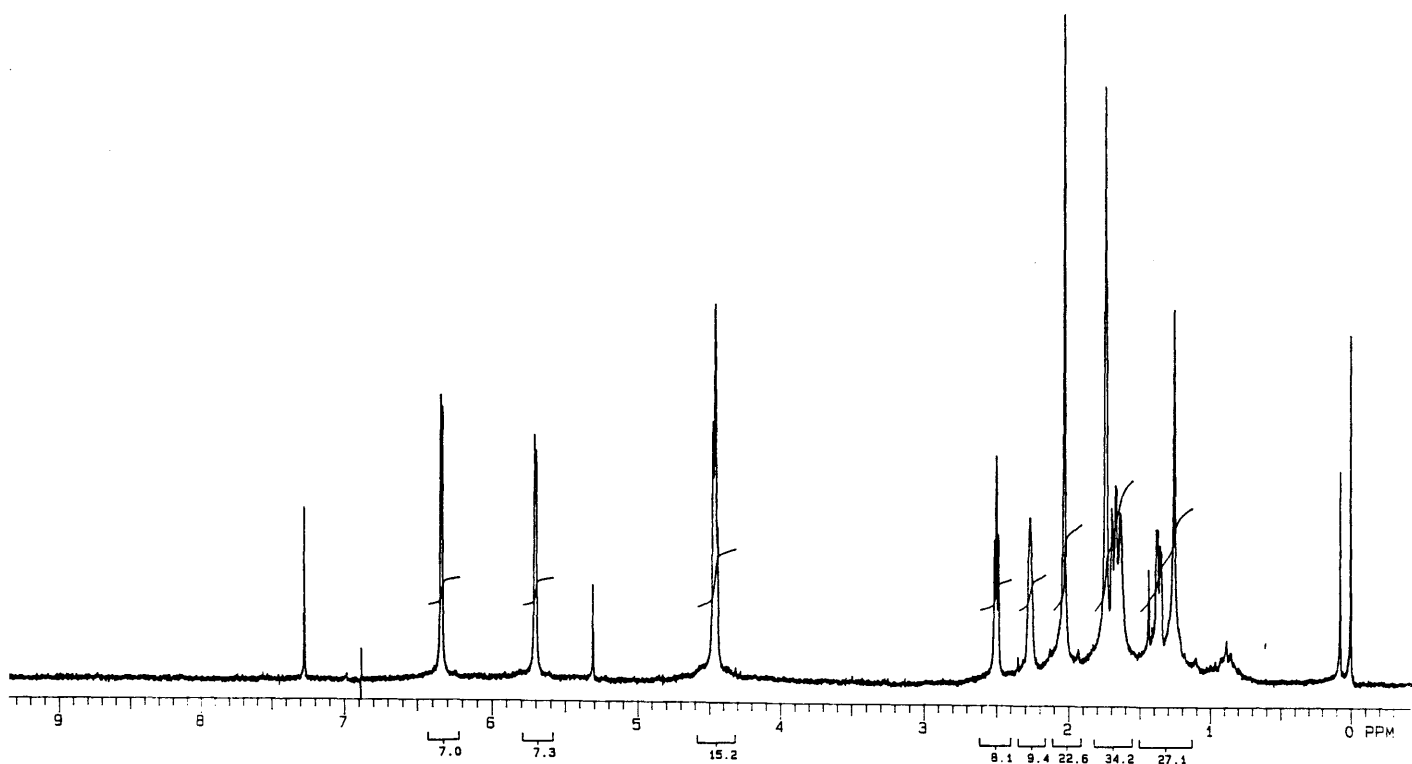


Figura 70: RMN de carbono do acetato 39 (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



**Figura 71:** RMN de hidrogênio do acetato 39 (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

Pela análise de CG em fase quiral (condição C), foi possível calcular um excesso enantiomérico (*ee*) de 92% para o acetato 39 e esta amostra apresentou um  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -51.3$  ( $\text{CHCl}_3$ ,  $c = 1\text{g} / 100\text{mL}$ ). A análise da fração alcoólica, nas mesmas condições, revelou um excesso enantiomérico de 60 % para o álcool 37 e esta amostra apresentou um  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -1.6$  ( $\text{CHCl}_3$ ,  $c = 1\text{g} / 100\text{mL}$ ).

Com os valores de conversão e *ee* do substrato e do produto, foi possível calcular a razão enantiomérica para a reação. A razão enantiomérica é uma constante dependente da enantiosseletividade do sistema biocatalítico e independente do tempo e das concentrações dos substratos. Uma vez que os excessos enantioméricos do substrato e do produto variam com a variação da conversão química, a razão enantiomérica, *E*, permite avaliar a enantiosseletividade em cada ponto da reação, sendo, então, possível determinar o ponto ótimo de pureza

ótica do produto ou do substrato. Na Equação 3, E representa a enantiosseletividade;  $c$ , a conversão química;  $ee_p$  o excesso enantiomérico do produto e  $ee_s$  o excesso enantiomérico do substrato.

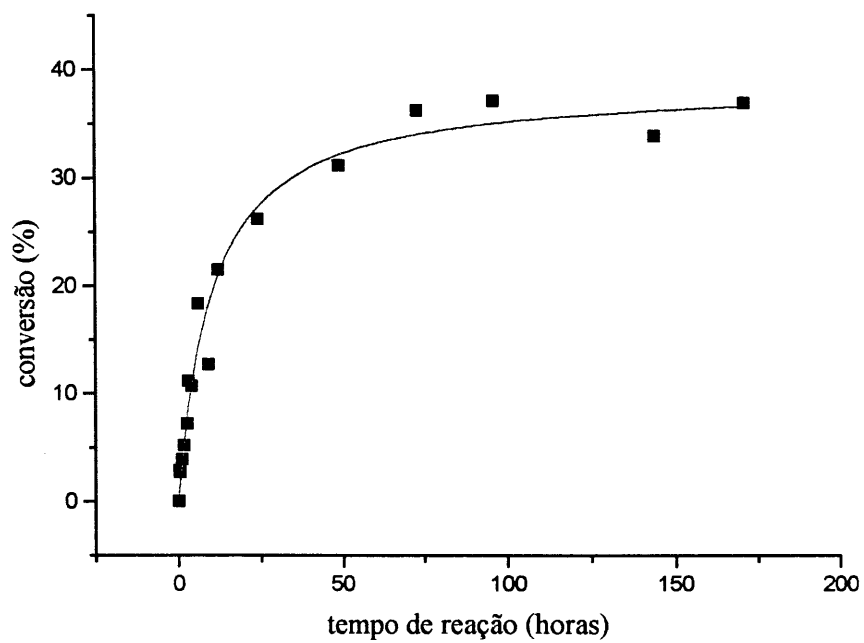
$$E = \frac{\ln [1 - c (1 + ee_p)]}{\ln [1 - c (1 - ee_p)]} = \frac{\ln [(1 - c)(1 - ee_s)]}{\ln [(1 - c)(1 + ee_s)]} \quad (\text{Eq. 3})$$

Um resumo dos resultados da reação de transesterificação do álcool **37** esta representado na Tabela III.

**Tabela III:** Resumo dos resultados da transesterificação do álcool **37**

produto	$[\alpha]_D^{20}$	$ee$ (%)	$c$ (g/100mL)	solvente	E
Álcool <b>37</b>	-1.6	60	1	CHCl <sub>3</sub>	35
Acetato <b>39</b>	-51.3	92	1	CHCl <sub>3</sub>	44

O conjunto de análises de CG (condição B) possibilitou o traçado da curva de conversão de substrato por tempo de reação (Figura 72).



**Figura 72:** Curva de conversão de substrato por tempo de reação para a transesterificação do álcool 37



### 3. PARTE EXPERIMENTAL

As análises dos produtos obtidos foram realizadas na Central Analítica do Instituto de Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, com exceção da análise de raios-X, realizada no Departamento de Química da Universidade Federal de Santa Maria e no Instituto de Química da Universidade Federal de Santa Catarina.

As análises de ressonância magnética nuclear (RMN), a uma e duas dimensões foram realizadas em equipamentos VARIAN VXR200 ( $B_0 = 4,7T$ ) e/ou VARIAN YH300 ( $B_0 = 7,0T$ ). Os espectros de hidrogênio foram obtidos a 200 e/ou 300 MHz, enquanto os de carbono a 50 ou 75,4 MHz, em tubos de 5 mm de diâmetro interno, utilizando-se  $CDCl_3$  ou  $CD_3OD$  como solvente. As análises foram realizadas a temperatura ambiente e utilizaram TMS como padrão interno.

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

As análises cromatográficas foram realizadas em um cromatógrafo Hewlett Packard modelo HP 5890 ou em um cromatógrafo Varian Star 3400CX equipados com detector de ionização de chama (FID). As colunas cromatográficas utilizadas foram colunas HP-1 de 25 ou 50 metros de comprimento (0,2 mm x 0,11  $\mu m$ ) para as análises aquirais e uma coluna de  $\beta$ -ciclodextrina de 30 metros de comprimento para as análises quirais. Hidrogênio foi utilizado como gás de arraste.

Os dados de CHN foram obtidos por um analisador elementar Perkin Elmer 2400.

As medidas de desvio ótico foram obtidas em um polarímetro Perkin Elmer 341 utilizando-se uma célula de quartzo com 10 cm de caminho ótico.

As medidas de ponto de fusão foram realizadas em um equipamento digital Electro-thermal modelo IA9000 e não foram corrigidos.

Todos os solventes e reagentes foram utilizados a nível pró-análise, no grau de pureza comercialmente adquirido ou purificados, quando necessário, por métodos padrão descritos na literatura<sup>72</sup>.

### 3.1. OBTENÇÃO DA *p*-BENZOQUINONA (30)<sup>3</sup>

A uma suspensão de 5,5g (50 mmol) de hidroquinona em 50 ml de ácido sulfúrico 2%, a uma temperatura de 50 – 60° e sob agitação magnética, adicionou-se 3g (28 mmol) de clorato de sódio e 0,05g (0,27 mmol) de pentóxido de vanádio. A suspensão inicialmente branca, adquire uma coloração marrom que em poucos minutos torna-se amarela. Neste momento o meio reacional foi filtrado à pressão reduzida em funil de Büchner previamente resfriado a uma temperatura de 0° e a água mãe, conduzida à geladeira para nova filtração. O sólido amarelo filtrado correspondente à *p*-benzoquinona **30** foi seco ao ar por uma noite e utilizado sem maiores purificações.

Rendimento: 75 – 85%

Ponto de fusão: 116 °C ( Lit.<sup>3</sup>: 115 °C)

<sup>1</sup>H – RMN(CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 6.82 (s, 4H olefinicos)

### 3.2. OBTENÇÃO DA 2,5-DIBROMO-*p*-BENZOQUINONA (31)

A) Em um Erlenmeyer, uma solução de bromo (6,4 g, 0,4 mol, ~ 20 mL) em 20 mL ácido acético glacial foi adicionada lentamente a uma suspensão de hidroquinona (22 g, 0,2 mol) em 200 mL de ácido acético glacial, sob agitação magnética e a temperatura ambiente. O sistema foi mantido sob agitação durante 2 a 3 horas, quando então filtrou-se um sólido branco. A água mãe voltou por mais 24 horas para agitação magnética e mais uma porção do pro-

duto pode ser filtrada. A recristalização em ácido acético de todo o produto bruto fornece 45 a 48g de 2,5-dibromo-hidroquinona, que pode ser utilizada sem maiores purificações na etapa seguinte de oxidação.

Rendimento: 85 – 90%

Ponto de fusão: 187 - 189<sup>o</sup>C (Lit.<sup>50</sup>: 188 - 190<sup>o</sup>C).

<sup>1</sup>H – RMN(CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7.51 (s, 2H aromáticos) e 1.61 (sinal largo, 2H, OH fenólicos)

**B)** Em um balão bitubulado equipado com condensador de refluxo, a 2,5-dibromo-hidroquinona (3,5g, 13,1 mmol) obtida na etapa anterior foi suspensa em 100 mL de água e aquecida a uma temperatura de 50 a 80 <sup>o</sup>C. Então, sob agitação magnética, foi adicionada uma solução de cloreto de férrico (5,02g, 31 mmol) em 20 mL de água. O sistema permaneceu sob agitação por volta de 1 hora, quando a suspensão inicialmente branca adquire uma coloração amarela intensa. Ao final deste tempo, a suspensão amarela foi filtrada a pressão reduzida, lavada com água resfriada e seca ao ar durante uma noite fornecendo 3,1g de um sólido amarelo correspondente à 2,5-dibromo-*p*-benzoquinona **31**.

Rendimento: 90%

Ponto de fusão: 189 <sup>o</sup>C (Lit.<sup>50</sup> 188-190 <sup>o</sup>C)

<sup>1</sup>H – RMN(CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7.05 (s, 2H olefínicos)

### 3.3. OBTENÇÃO DA *endo*-TRICICLO[6. 2. 1. 0<sup>2,7</sup>]UNDECA-4,9-DIENO-3,6-DIONA (5)<sup>21, 51</sup>

Em um balão monotubulado, a *p*-benzoquinona **30** (7g, 65 mmol), sob agitação magnética, foi dissolvida em 15 mL de metanol. O sistema foi resfriado a uma temperatura 0<sup>o</sup>C e

em seguida foi adicionada lentamente uma solução de ciclopentadieno recém destilado (5,6 mL, 4,5g, 68 mmol) em metanol. O sistema foi mantido sob agitação magnética durante 30 minutos, então o meio reacional foi filtrado sob pressão reduzida e lavado com hexano resfriado fornecendo 9g de um sólido amarelo pálido correspondente ao aduto 5.

Rendimento: 80-90%

Ponto de fusão: 77-78 °C (Lit.<sup>21</sup> 76-78,5 °C)

Infravermelho (KBr): (cm<sup>-1</sup>) 1659 (C=O), 1631(C=C)

<sup>1</sup>H – RMN(CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 6.52 (s, 2H, H<sub>2,3</sub>), 6.1 (t, J = 1.7, 2H, H<sub>6,7</sub>), 3.5 (sinal largo, 2H, H<sub>4a,8a</sub>), 3.2 (m, 2H, H<sub>5,8</sub>), 1.5 (md, J = 8.7, 1H, H<sub>11a</sub>), 1.4 (md, J = 8.7, 1H, H<sub>11b</sub>).

<sup>13</sup>C – RMN(CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 199.5 (C, carbonílico), 142.1 (CH olefínico, C<sub>4,5</sub>), 135.3 (CH olefínico, C<sub>9,10</sub>), 48.8 (CH metínicos, C<sub>1,8</sub>), 48.7 (CH<sub>2</sub>, C<sub>11</sub>) e 48.4 (CH metínicos, C<sub>2,7</sub>).

### 3.4. OBTENÇÃO DO *endo*-TRICICLO[6. 2. 1. 0<sup>2,7</sup>]UNDECA-4,9-DIENO-3,6-DIOL (24)<sup>35,54,55,56</sup>

#### 3.4.1. REAÇÃO DE REDUÇÃO COM DIBAL-H<sup>54</sup>

Dentro de uma cuba para atmosfera inerte (argônio)<sup>††</sup>, foi preparada uma solução do aduto 5 (2,8g, 16,1 mmol) em 250 mL de tolueno. A esta primeira solução foram adicionados 40 mL de uma solução de hidreto de di-*iso*-butil alumínio 1 molar em hexano, de maneira que a temperatura do sistema não ultrapassasse os 40 °C. A solução inicialmente amarelada escurece e em seguida torna-se um gel que se desfez quando a agitação magnética foi intensifica-

<sup>††</sup> Todos os procedimentos relativos a esta reação devem ser executados sob atmosfera de gás inerte.

da. A agitação foi continuada por mais um hora e o sistema foi, então, resfriado a 0 °C pela aplicação de um banho de gelo para a adição de 50 mL de uma solução aquosa de hidróxido de potássio a 30% gelada. A agitação foi continuada por mais 15 minutos.

As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com éter etílico. As fases orgânicas foram misturadas, secas com sulfato de magnésio anidro e evaporadas em evaporador rotativo fornecendo um sólido cristalino amarelado. Uma recristalização deste produto bruto de acetonitrila, fornece 1,9g de um sólido cristalino incolor correspondente ao diol **24**.

Rendimento: 70 %

Ponto de fusão: 145 °C (Lit.<sup>54</sup> 146-148 °C)

Infravermelho (KBr): (cm<sup>-1</sup>) 3325, 1624

<sup>1</sup>H – RMN(metanol - d<sub>4</sub>): δ (ppm) 5.7 (t, J=1.71 Hz, 1H), 5.2 (s, 1H), 4.35 (md, J= 7,01 Hz, 2H), 2.96 (t, J=1.71 Hz, 2H), 2.94 – 2.75 (m, 2H) e 1.24 (t, J= 1.57 Hz, 2H)

<sup>13</sup>C – RMN(metanol - d<sub>4</sub>): δ (ppm) 134.9 (CH), 129.6 (CH), 66. 0 (CH), 48.1 (CH<sub>2</sub>), 44.6 (CH), 41.7 (CH)

### 3.4.2. REAÇÃO DE REDUÇÃO PELO SISTEMA DE LUCHE<sup>35, 55, 56</sup>

Em um balão monotubulado foi preparada uma suspensão do aduto **5** (3,5g, 20 mmol) em 50 mL de metanol. A esta suspensão foi adicionado CeCl<sub>3</sub> · 6H<sub>2</sub>O (15g, 40 mmol). Este sistema foi resfriado pela aplicação de um banho de gelo e em seguida boro hidreto de sódio (1,51g, 40 mmol) foi adicionado em quatro porções para que a temperatura não se elevasse acima de 0 °C . Em 15 minutos o controle de reação por cromatografia em camada delgada mostrou que não havia mais nenhum produto de partida e, então a reação foi finalizada com a adição de 20 mL de água ao meio.

O meio reacional foi extraído com éter etílico e as fases etéreas foram misturadas, secas sob sulfato de magnésio e evaporadas em evaporador rotativo. O sólido resultante foi recristalizado de acetonitrila resultando em 2,8g de álcool **24**.

Rendimento: 78%

### **3.5. REAÇÃO DE ACETILAÇÃO DO *endo*-TRICICLO[6. 2. 1. 0<sup>2,7</sup>]UNDECA-4,9-DIENO-3,6-DIOL (**24**)**

Em um frasco com tampa, silicagel (1g, Merck 60, 70-230 mesh) e o álcool **24** (200mg, 1,15 mmol) 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.

O sistema reacional ficou em repouso à temperatura ambiente durante pelo menos 14 horas, quando, dependendo do objetivo da reação, adotou-se os seguintes procedimentos:

**Procedimento Geral:** para o isolamento dos produtos de reação, ao sistema reacional foram adicionados 200 mL de água para a hidrólise do anidrido acético remanescente. O sistema foi neutralizado com uma solução saturada de bicarbonato de sódio e extraído com acetato de etila. As fases orgânicas foram misturadas e secas sob sulfato de magnésio e o solvente evaporado em evaporador rotativo.

**a)** reação sem a adição de mais silicagel: A análise de CG (condição A) mostrou, para as 14 primeiras horas de reação, a formação de uma mistura do álcool **24** e do acetato **24-1Ac** numa proporção de aproximadamente 1:1. Em 72 horas, uma proporção de aproximadamente

1:1 dos acetatos **24-1Ac** e **24-2Ac** e a partir de 96 horas a formação de outros produtos com o consumo do acetato **24-2Ac**.

\* **Condição A:** cromatógrafo Hewlett Packard modelo HP 5890 equipado com detector de ionização de chama (FID) e coluna cromatográfica capilar HP-1 (poli-dimetil-silicone, 50m x 0,2mm x 0,11µm) com hidrogênio como gás de arraste.

Temperatura do injetor: 250 °C

Temperatura do detector: 300 °C

Pressão do gás de arraste: 20 psi

Programação de temperatura do forno: 5 minutos a 100 °C, rampa de 10 °C / minuto até 300 °C e mais 5 minutos a 300 °C.

b) reação com adição de mais silicagel: após as primeiras 14 horas de reação, o vaso reacional foi aberto e uma segunda porção (1g) de silicagel foi adicionada, bem como mais uma porção de anidrido acético. O frasco foi novamente selado e mantido em repouso. Nesta condição, em 24 horas de reação foi obtida uma proporção de 1:9 do álcool **24** e do acetato **24-1Ac**. Com 37 horas de reação pode ser obtida uma proporção de 1:1 dos acetatos **24-1Ac** e **24-2Ac**. A purificação por cromatografia preparativa em coluna de silicagel (Merck 60, 70-230 mesh) utilizou um gradiente de eluição de 0 a 30% de acetato de etila em hexano.

Acetato **24-1Ac**: Ponto de fusão: 84 – 86 °C (Lit.<sup>34,35</sup> 87 - 88 °C)

Acetato **24-2Ac**: Infravermelho (KBr): (cm<sup>-1</sup>) 1739 (C=O)

CG-EM (IE): (C<sub>15</sub> H<sub>18</sub> O<sub>4</sub> 262 g mol<sup>-1</sup>) m / z (assinalamento; int. rel.)

262 (M<sup>+</sup>; 0,95%), 203 (M<sup>+</sup> - •OCOCH<sub>3</sub>; 8%), 160

([203]<sup>+</sup> - •COCH<sub>3</sub>; 40%), 137 ([203]<sup>+</sup> - C<sub>5</sub>H<sub>6</sub>; 28%),

95 ([160]<sup>+</sup> - C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>, 94%), 94 ([160]<sup>-</sup> - C<sub>5</sub>H<sub>6</sub>; 44%), 66

([137]<sup>+</sup> - C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>; 100%)

$^1\text{H}$  – RMN( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 5.83 (t,  $J=9\text{Hz}$ , 2H,  $\text{H}_{4,5}$ ), 5.4 – 5.3 (m, 4H,  $\text{H}_{9,10}$  e  $\text{H}_{3,6}$   $\alpha\text{-OAc}$ ), 3.08 (md,  $J = 5.75$ , 2H,  $\text{H}_{2,7}$ ), 2.8 (t,  $J = 1.5$ , 2H,  $\text{H}_{1,8}$ ), 2.13 (s, 6H,  $\text{CH}_3\text{COO}$ ), 1.31 – 1.26 (m, 2H,  $\text{H}_{11',11''}$ ).

$^{13}\text{C}$  – RMN( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 170.5 (C,  $\text{C}=\text{O}$ ), 135.4 (CH olefinico,  $\text{C}_{4,5}$ ), 127.9 (CH olefinico,  $\text{C}_{9,10}$ ), 69.4 (CH,  $\text{C}_{3,6}$ ), 48.0 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_{11}$ ), 45.8 (CH,  $\text{C}_{2,7}$ ), 37.9 (CH,  $\text{C}_{1,8}$ ), 21.1 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_3\text{COO}$ ).

### 3.6. OBTENÇÃO DO SISTEMA 2,5-DIBROMO-*endo*-TRICICLO[6.2.1.0<sup>2,7</sup>]UNDECA-4,9-DIENO-3,6-DIONA (32)

Em um balão monotubulado, a 2,5-dibromo-*p*-benzoquinona **31** (1g, 3,75 mmol), sob agitação magnética, foi dissolvida em 5 mL de benzeno. O sistema foi resfriado a uma temperatura interna de  $-2$  a  $0^\circ\text{C}$  e em seguida foi adicionada lentamente uma solução de ciclopentadieno recém destilado (0,5 mL, 400mg, 6,1mmol) em benzeno. O sistema foi mantido sob agitação magnética durante o tempo necessário para o retorno à temperatura ambiente, então o solvente foi evaporado em evaporador rotativo fornecendo 1,2g de um sólido amarelo pálido correspondente ao aduto **32**.

Rendimento: ~ 98%

Ponto de fusão:  $128 - 130^\circ\text{C}$  (Lit.<sup>24</sup>  $130 - 131^\circ\text{C}$ )

Infravermelho (KBr): ( $\text{cm}^{-1}$ ) 1769 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1681 ( $\text{C}=\text{C}$ )

$^1\text{H}$  – RMN( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm)  $\delta$  (ppm) 7.3 (s, 1H,  $\text{H}_4$ ), 6.2 (md,  $J_{a,b} = 15.4$ , 2H,  $\text{H}_{9,10}$ ), 3.8 (d,  $J = 3.9$ , 1H,  $\text{H}_7$ ), 3.7 (sinal largo, 1H,  $\text{H}_1$ ), 3.6 (sinal largo, 1H,  $\text{H}_8$ ), 2.2 (md,  $J = 9.6$ , 1H,  $\text{H}_a$ ), 1.9 (md,  $J = 9.6$ , 1H,  $\text{H}_b$ )



$^{13}\text{C}$  – RMN( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 188.6 (C,  $\text{C}_3$ ), 188.3 (C,  $\text{C}_6$ ), 143.1 (C,  $\text{C}_5$ ), 142.4 (CH,  $\text{C}_4$ ), 137.4 (CH,  $\text{C}_9$ ), 135.7 (CH,  $\text{C}_{10}$ ), 61.7 (C,  $\text{C}_2$ ), 61.1 (CH,  $\text{C}_8$ ), 54.8 (CH,  $\text{C}_1$ ), 48.3 (CH,  $\text{C}_7$ ) e 47.1 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_{11}$ )

### 3.7. OBTENÇÃO DO SISTEMA 4-BROMOTRICICLO[6.2.1.0<sup>2,7</sup>]UNDECA-2,4,9-TRIENO-3,6-DIONA (33)

Em um balão monotubulado, 200mg (0,6 mmol) do aduto **32** foram dissolvidas em 2mL de clorofórmio. A esta solução foram adicionadas 800mg de alumina. O sistema foi mantido sob agitação magnética e a temperatura ambiente durante 2 horas, quando foi filtrado a pressão reduzida. A alumina filtrada foi lavada com 10 mL de clorofórmio e o volume total de solvente foi reduzido a metade por evaporação a pressão reduzida. À solução restante foram adicionadas outras 800mg de alumina e o sistema retornou para a agitação magnética por mais 2 horas, quando o controle da reação (ccd) mostrou que o produto de partida **32** foi totalmente consumido. O sistema foi, então, filtrado e evaporado em evaporador rotativo resultando em aproximadamente 150mg da quinona **33**.

Rendimento: 98%

Ponto de fusão: 101 – 103<sup>o</sup>C

$^1\text{H}$  – RMN( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7.1 (s, 1H,  $\text{H}_5$ ), 6.8 (t,  $J = 1.3$ , 2H,  $\text{H}_{9,10}$ ), 4.2 (md,  $J = 11.3$ , 2H,  $\text{H}_{1,8}$ ) e 2.4 – 2.3 (m, 2H,  $\text{H}_{11',11''}$ )

$^{13}\text{C}$  – RMN( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 181.0 (C,  $\text{C}_6=\text{O}$ ), 175.5 (C,  $\text{C}_3=\text{O}$ ), 161.4 (C,  $\text{C}_7$ ), 160.0 (C,  $\text{C}_2$ ), 142.5 (CH,  $\text{C}_9$ ), 142.4 (CH,  $\text{C}_{10}$ ), 137.0 (CH,  $\text{C}_5$ ), 136.7 (C,  $\text{C}_4$ ), 73.9 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_{11}$ ), 49.2 (CH,  $\text{C}_8$ ) e 48.6 (CH,  $\text{C}_1$ )

**3.8. OBTENÇÃO DOS ADUTOS 2-BROMO-*endo-sin*- e 2-BROMO-*endo-anti* PENTACICLO[10.2.1.1.<sup>5,8</sup>.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>]HEXADECA-4,6,13-TRIEN-3,10-DIONA (35 e 35a)**

Em um balão monotubulado, quinona **33** (1g, ~4 mmol) foi suspensa em 5 mL de etanol e, a temperatura ambiente, foi adicionada uma solução de CP (400 mg, 0,25 mL, 6 mmol). Este sistema foi mantido sob agitação magnética durante 6 horas, quando então foi filtrado. O precipitado amarelo filtrado foi lavado com hexano gelado e então seco sob vácuo, resultando em 1,2g de um pó amarelo pálido.

Uma amostra deste bruto de reação foi analisada por CG (condição B) que mostrou a formação de dois produtos na proporção de aproximadamente 1:1,5. A cromatografia preparativa em coluna de silicagel (eluente: hexano / acetato de etila, 20:1) possibilitou a separação de apenas uma pequena fração pura da cauda da banda correspondente aos adutos **35** e **35a** e esta fração, depois de analisada, revelou ser o aduto **35** de configuração *endo-sin*.

Rendimento: 98% (mistura de diastereoisômeros)

Análise elementar: calculado para C<sub>16</sub> H<sub>13</sub> O<sub>2</sub> Br: C – 60, 37; H – 4,08

encontrado: C – 60, 39; H – 3, 95

CG-EM (IE): (C<sub>16</sub> H<sub>13</sub> O<sub>2</sub> Br 317 g mol<sup>-1</sup>) m / z (assinalamento; int. rel.) 318 (M<sup>•+</sup> [para <sup>81</sup>Br]; 4,5%), 316 (M<sup>•+</sup> [para <sup>79</sup>Br]; 4,6%), 253 (M<sup>•+</sup> - •C<sub>5</sub>H<sub>5</sub> [para <sup>81</sup>Br]; 7,9%), 251 (M<sup>•+</sup> - •C<sub>5</sub>H<sub>5</sub> [para <sup>79</sup>Br]; 10%), 237 (M<sup>•+</sup> - •Br, 97%), 209 ([237]<sup>+</sup> - CO; 13%), 165 ([209] - C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O; 34%), 66 (M<sup>•+</sup> - C<sub>11</sub> H<sub>7</sub> O<sub>2</sub> Br ; 100%)

$^1\text{H}$  – RMN( $\text{CDCl}_3$ ) para o aduto **35**:  $\delta$  (ppm) 6.9 – 6.8 (m, 2H), 6.2 – 6.0 (m, 2H), 4.2 – 4.0 (m, 2H), 3.6 (m, 2H), 3.5 (sinal largo, 1H), 2.3 – 1.8 (m, 4H)

$^{13}\text{C}$  – RMN( $\text{CDCl}_3$ ) para o aduto **35**:  $\delta$  (ppm) 190.0 (C, C=O), 188.3 (C, C=O), 166.9 (C, C=C), 165.8 (C, C=C), 143.2 (CH), 143.0 (CH), 137.7 (CH), 135.4 (CH), 75.5 ( $\text{CH}_2$ ), 64.8 (CH), 55.9 (CH), 49.7 (CH), 49.2 (CH), 48.8 (CH), 48.7 ( $\text{CH}_2$ ), 48.7 (CH)

\* **Condição B**: cromatógrafo Varian Star 3400CX equipado com detector de ionização de chama (FID) e coluna cromatográfica capilar HP-1 (poli-dimetil-silicone, 25m x 0,2mm, x 0,11 $\mu\text{m}$ ) com hidrogênio como gás de arraste.

Temperatura do injetor: 250 °C

Temperatura do detector: 300 °C

Pressão do gás de arraste: 20 psi

Programação de temperatura do forno: 5 minutos a 100 °C, rampa de 10 °C / minuto até 300 °C e mais 5 minutos a 300 °C.

### 3.9. OBTENÇÃO DA *sin* E *anti*-PENTACICLO[10.2.1.1<sup>5,8</sup>.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>]HEXADECA-2,4,6,13-TETRAENO-3,10-DIONA (**36** e **36a**)

Em balão monotubulado, foram dissolvidas 200 mg (0,63 mmol) da mistura diastereomérica dos aduots **35** e **35a** em 2 mL de clorofórmio. A esta solução foram adicionadas 800mg de alumina. O sistema foi mantido sob agitação magnética e a temperatura ambiente durante 2 horas, quando foi filtrado a pressão reduzida. A alumina filtrada foi lavada com 10 mL de clorofórmio e o volume total de solvente foi reduzido a metade por evaporação a

pressão reduzida. À solução restante foram adicionadas outras 800mg de alumina e o sistema retornou para a agitação magnética por mais 2 horas, quando o controle da reação (ccd) mostrou que todo produto de partida havia sido consumido. O sistema foi, então, filtrado e evaporado em evaporador rotativo resultando em aproximadamente 145mg da mistura diastereomérica das antraquinonas **36** e **36a**.

A cromatografia gasosa utilizando uma coluna HP-1 (poli-dimetil-silicone, 25m x 0,2mm x 0,11 $\mu$ m), em diferentes condições, não mostrou separação dos dois compostos e até mesmo por RMN -  $^1\text{H}$  não foi possível diferenciá-los. A detecção dos dois distereoisômeros somente foi possível por RMN -  $^{13}\text{C}$ , no entanto o trabalho de assinalamento dos compostos separados não pode ser executado em função da dificuldade de separação. Assim, o assinalamento de carbono das antraquinonas **36** e **36a** foi executado baseando-se nos dados que a literatura fornece para proporção diastereomérica em reações desta natureza. A proporção diastereomérica de 1,5:1, medida pela integração dos sinais de  $^{13}\text{C}$  de espectros obtidos com o reagente de relaxação  $\text{Cr}(\text{acac})_3$ , concordou com os dados da literatura, sugerindo que o isômero majoritário é o isômero de configuração *endo-sin* **36**.

Rendimento: 95 – 98%

$^1\text{H}$  – RMN( $\text{CDCl}_3$ ) da mistura diastereomérica:  $\delta$  (ppm) 6.9 – 6.8 (m, 4H, olefinicos),  
4.0 (m, 4H, metínicos) e 2.4 – 2.2 (m,  
4H, metilênicos)

$^{13}\text{C}$  – RMN( $\text{CDCl}_3$ ) para a antraquinona **36** :  $\delta$  (ppm) 180.7 (C, C=O), 159.9 (C, C=C  
quinônico), 142.3 (CH, C=C norborna-  
diênico), 73.7 ( $\text{CH}_2$ , metilênico), 47.9  
(CH, metínico).

$^{13}\text{C}$  – RMN( $\text{CDCl}_3$ ) para a antraquinona **36a**:  $\delta$  (ppm) 180.7 (C, C=O), 159.9 (C, C=C  
quinônico), 142.4 (CH, C=C norborna-

diênico), 73.8 (CH<sub>2</sub>, metilênico), 47.9  
(CH, metínico).

### 3.10. OBTENÇÃO DO SISTEMA 5-BROMO-12-OXA-PENTACICLO[6.2.1.1<sup>6,9</sup>. 0<sup>2,7</sup>.0<sup>2,10</sup>]DODECA-4-ENO-3-*endo*-OI (37)

Em um balão monotubulado, preparou-se uma solução de cloreto de cério (III) hexahidratado (1,5 g, 4 mmol) em metanol (6 mL), sob agitação magnética. A esta solução foi adicionado o aduto **32** (350 mg, 1,05 mmol) e o sistema resultante foi resfriado a uma temperatura em torno de 0 °C pela aplicação de um banho de gelo. A adição de boro hidreto de sódio (150 mg, 4 mmol) foi feita em porções, para que a temperatura do sistema não ultrapassasse os 4 °C. Depois de uma intensa evolução de gás, o meio reacional inicialmente amarelado tornou-se branco. A agitação magnética foi mantida por 30 minutos, quando, então, 20 mL de água foram adicionados ao meio para o encerramento da reação. A fase aquosa foi extraída com éter etílico e as frações orgânicas depois de misturadas, secas sob sulfato de magnésio anidro e evaporadas em evaporador rotativo forneceram um sólido incolor e cristalino.

O bruto de reação foi purificado por cromatografia preparativa em coluna de silicagel, utilizando como eluente éter de petróleo / acetato de etila (3:1), fornecendo 200 mg de um sólido cristalino e incolor caracterizado como o álcool **37**.

Rendimento: 74%

Ponto de fusão: 160 - 162 °C

Infravermelho (KBr): (cm<sup>-1</sup>) 3385 (banda larga, OH), 1622 (C<sub>4</sub>=C<sub>5</sub>)

Análise elementar: calculado para C<sub>11</sub> H<sub>11</sub> O<sub>2</sub> Br: C - 51.56; H - 4.29

encontrado: C, 51.48; H - 4.22.

CG-EM (IE): (C<sub>11</sub> H<sub>11</sub> O<sub>2</sub> Br: 255 g mol<sup>-1</sup>) m / z (assinalamento; int. rel.) 256 (M<sup>•+</sup> [para <sup>81</sup>Br]; 3.23%), 254 (M<sup>•+</sup> [para <sup>79</sup>Br]; 3.24%), 239 (M<sup>•+</sup> - •OH [para <sup>81</sup>Br]; 3.50%), 237 (M<sup>•+</sup> - •OH [para <sup>79</sup>Br]; 3.26%), 175 (M<sup>•+</sup> - •Br; 100.00%), 157 ([239<sup>+</sup>] - HBr, [238<sup>-</sup>] - HBr; 3.30%), 115 ([175]<sup>+</sup> - C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>OH; 28.34%)

<sup>1</sup>H – RMN(CDCl<sub>3</sub>):δ (ppm) 6.38 (d, J=1.91Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 4.63 (sinal largo, 1H, H<sub>3</sub>), 4.43 (m, 2H, H<sub>6,9</sub>), 2.42 (t, J=2.76Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 2.25 (sinal largo, 1H, H<sub>8</sub>), 1.95 (br s, 1H, OH), 1.82 (d, J=4.9Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 1.74 (m, 2H, H<sub>11 a,b</sub>), 1.31 (m, 1H, H<sub>10</sub>)

<sup>13</sup>C – RMN(CDCl<sub>3</sub>, 70 MHz): δ (ppm) 137.8 (C<sub>4</sub>), 127.8 (C<sub>5</sub>), 83.0 (C<sub>9</sub>), 79.6 (C<sub>6</sub>), 65.8 (C<sub>3</sub>), 49.1 (C<sub>7</sub>), 43.1 (C<sub>8</sub>), 30.1 (C<sub>11</sub>), 29.0 (C<sub>2</sub>), 18.3 (C<sub>1</sub>) e 17.5 (C<sub>10</sub>)

### 3.11. OBTENÇÃO DO SISTEMA 5-BROMO-12-OXA-PENTACICLO[6.2.1.1<sup>6,9</sup>.0<sup>2,7</sup>.0<sup>2,10</sup>]DODECA-4-ENO-3-ONA (38)

Em um balão monotubulado, o álcool **37** (896 mg, 3,51 mmol) foi dissolvido em 100 mL de acetona e a esta solução, sob agitação magnética, foram adicionadas 2 g ( 200 mmol) de óxido de cromo (VI). A agitação foi mantida durante 5 horas e ao final deste tempo o volume do sistema foi reduzido à metade em evaporador rotativo. Ao sistema reacional concentrado foram adicionados 100 mL de água e em seguida o sistema foi extraído com éter etílico. As frações orgânicas foram misturadas, secas sob sulfato de magnésio e evaporadas em evaporador rotativo, fornecendo um sólido cristalino de coloração castanha. Esta coloração castanha é devida a resíduos de óxido de cromo (VI) que são facilmente eliminados na coluna de purificação.

O bruto da reação foi purificado por cromatografia preparativa em coluna de silicagel utilizando como eluente éter de petróleo / acetato de etila (3:1). O processo de purificação rende ~ 450 mg de um sólido cristalino e incolor correspondente à cetona **38**.

Rendimento: 49%

Ponto de fusão: 122 – 124<sup>0</sup>C

Infravermelho (KBr): (cm<sup>-1</sup>) 1688 (C=C)

<sup>1</sup>H – RMN(CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 6.49 (s, 1H, H<sub>4</sub>), 4.67 (d, J=2.98Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 4.59 (t, J=2.44Hz, 1H, H<sub>9</sub>), 3.05 (t, J=2.9Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 2.53 (sinal largo, 1H, H<sub>8</sub>), 2.51 – 2.43 (m, 1H, H<sub>1</sub>), 1.78 (m, 2H, H<sub>11a,b</sub>), 1.55 – 1.51 (m, 1H, H<sub>10</sub>)

<sup>13</sup>C – RMN(CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 191.7 (C, C<sub>3</sub>), 147.0 (C, C<sub>5</sub>), 133.4 (CH, C<sub>4</sub>), 84.9 (CH, C<sub>9</sub>), 80.5 (CH, C<sub>6</sub>), 49.8 (CH, C<sub>7</sub>), 42.3 (CH, C<sub>8</sub>), 29.2 (CH<sub>2</sub>, C<sub>11</sub> e C, C<sub>2</sub>), 28.3 (CH, C<sub>1</sub>), 21.0 (CH, C<sub>10</sub>)

### 3.12. OBTENÇÃO DO SISTEMA 3-*endo*-ACETIL-5-BROMO-12-OXA-PENTACICLO [6.2.1.1<sup>6,9</sup>.0<sup>2,7</sup>.0<sup>2,10</sup>]DODECA-4-ENO (**39**)

Em um balão monotubulado, foram dissolvidas 100mg (0,4 mmol) do álcool **37** em 10 mL de acetato de vinila recém destilado. A esta solução foram adicionadas 57 mg de lipase da *Candida rugosa* e o sistema foi, então, submetido a agitação magnética por 120 horas. Ao final deste período, o sistema foi filtrado. O resíduo sólido foi lavado com éter etílico e as frações orgânicas misturadas, secas sob sulfato de magnésio e evaporadas em evaporador rotativo.

A análise de CG (condição B) mostrou que 40% do álcool **37** foi convertido ao acetato **39**, que foi isolado da mistura por cromatografia preparativa em coluna de silicagel (hexano/acetato de etila, 3:1) fornecendo aproximadamente 35 mg de um sólido incolor e cristalino. As medidas de excesso enantiomérico foram obtidas por CG em fase estacionária quiral (condição C).

\* **Condição C:** cromatógrafo Varian Star 3400CX equipado com detector de ionização de chama (FID) e coluna cromatográfica capilar com fase estacionária de  $\beta$ -ciclodextrina (medidas) com hidrogênio como gás de arraste.

Temperatura do injetor: 250 °C

Temperatura do detector: 300 °C

Pressão do gás de arraste: 45 psi

Programação de temperatura do forno: 15 minutos a 100 °C, rampa de 1°C / minuto até 119 °C e mais 2 horas a esta temperatura.

Rendimento: acetato **39**: 35%

Excessos enantioméricos: acetato **39**: 92% *ee*

álcool **37**: 60% *ee*

Rotação específica: acetato **39**:  $[\alpha]_D^{20} = -51.3$  (CHCl<sub>3</sub>, *c* = 1g / 100mL)

álcool **37**:  $[\alpha]_D^{20} = -1.6$  (CHCl<sub>3</sub>, *c* = 1g / 100mL)

Infravermelho (KBr): (cm<sup>-1</sup>) 1746 (C=O carboxílica), 1625 (C=C)

<sup>1</sup>H – RMN(CDCl<sub>3</sub>) para o acetato **39**:  $\delta$  (ppm) 6.3 (d, J=1,94 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 5,68 (s, 1H, H<sub>3</sub>), 4.4 (m, 2H, H<sub>6,9</sub>), 2,48 (t, J=2,61 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 2.24 (sinal largo, 1H, H<sub>8</sub>), 2.00 (s, 3H, CH<sub>3</sub>COO), 1.72 – 1.65 (m, 3H, H<sub>11,11',1</sub>), 1.35 – 1.32 (m, 1H, H<sub>10</sub>).



$^{13}\text{C}$  – RMN( $\text{CDCl}_3$ ) para o acetato **39**:  $\delta$  (ppm) 170.1 (C,  $\text{C}_{12}$ ), 133.6 (CH,  $\text{C}_4$ ), 129.0 (C,  $\text{C}_5$ ), 82.9 (CH,  $\text{C}_9$ ), 79.4 (CH,  $\text{C}_6$ ), 67.3 (CH,  $\text{C}_3$ ), 49.0 (CH,  $\text{C}_7$ ), 42.9 (CH,  $\text{C}_8$ ), 29.9 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_{11}$ ), 24.1 (C,  $\text{C}_1$ ), 20.8 (CH<sub>3</sub>,  $\text{C}_{13}$ ), 18.7 (CH,  $\text{C}_1$ ) e 18.3 (CH,  $\text{C}_{10}$ ).

#### 4. CONCLUSÕES

- Este trabalho contribui com a descrição de um novo derivado do sistema triciclo[6.2.1.0<sup>2,7</sup>]undeca-4,9-dien-3,6-diona **5**, o 3,6-*endo*-diacetil-*endo*-triciclo[6.2.1.0<sup>2,7</sup>]undeca-4,9-dieno **24-2Ac**, que foi obtido por uma metodologia de fácil manipulação catalisada por silicagel.
- O sistema silicagel / anidrido acético mostrou-se capaz de promover a assimetriação do *meso*-diol **24**, tornando-se uma estratégia com excelente potencial sintético.
- Dois novos derivados do sistema triciclo[6.2.1.0<sup>2,7</sup>]undeca-2,5-dibromo-4,9-dien-3,6-diona **32** foram obtidos, a 4-bromo-triciclo[6.2.1.0<sup>2,7</sup>]undeca-2,4,9-trieno-3,6-diona **33** e o 5-bromo-12-oxa-pentaciclo[6.2.1.1<sup>6,9</sup>.0<sup>2,7</sup>.0<sup>2,10</sup>]dodeca-4-eno-3-*endo*-ol **37**; quanto a estas duas estruturas, foram, ainda, obtidos mais dois derivados de cada sistema.
- Da aplicação do modelo de efeito estérico na síntese de estruturas com configuração *endo-sin-endo*, foram obtidas informações que foram de vital importância na argumentação sobre a preparação do 5-bromo-12-oxa-pentaciclo[6.2.1.1<sup>6,9</sup>.0<sup>2,7</sup>.0<sup>2,10</sup>]dodeca-4-eno-3-*endo*-ol **37**. Destas observações, a labilidade do átomo de bromo no carbono C<sub>2</sub> da triciclo[6.2.1.0<sup>2,7</sup>]undeca-2,5-dibromo-4,9-dien-3,6-diona **32**, que pôde ser evidenciada durante toda a experimentação, foi, sem dúvida, o dado mais importante verificado.
- A completa caracterização do 5-bromo-12-oxa-pentaciclo[6.2.1.1<sup>6,9</sup>.0<sup>2,7</sup>.0<sup>2,10</sup>]dodeca-4-eno-3-*endo*-ol **37**, bem como uma proposta mecanística para sua formação são apresentadas.
- Foi observado o comportamento de dois sistemas catalíticos frente ao 5-bromo-12-oxa-pentaciclo[6.2.1.1<sup>6,9</sup>.0<sup>2,7</sup>.0<sup>2,10</sup>]dodeca-4-eno-3-*endo*-ol **37**. Destes dois, a lipase da *Candida rugosa* (CrL) foi o sistema que apresentou os melhores resultados, enquanto a lipase do Pâncreas do Porco (PPL) não apresentou qualquer tipo de reconhecimento.

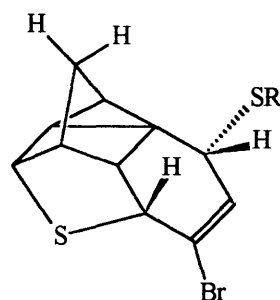
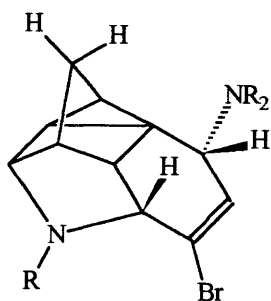
## 5. PERSPECTIVAS

Com relação aos trabalhos desenvolvidos sobre o sistema triciclo[6.2.1.0<sup>2,7</sup>]undeca-4,9-dien-3,6-diona **5**, a catálise suportada em silicagel deve ser aplicada a outros substratos *meso* com o intuito de investigar as possibilidades sintéticas do sistema.

Não tendo sido possível alcançar o objetivo de sintetizar estruturas com configuração *endo-syn-endo* do tipo **34** nas condições experimentais testadas, a obtenção desta estrutura e de análogos, permanece como perspectiva de trabalho.

Com a obtenção do sistema pentaciclo[6.2.1.1<sup>6,9</sup>.0<sup>2,7</sup>.0<sup>2,10</sup>]dodecano, representado pelo álcool **37** e os derivados já obtidos, um série de perspectivas para futuros trabalhos podem ser apresentadas, tais como:

- a possibilidade de obtenção de estruturas análogas ao álcool **37** e seus derivados a partir de estruturas do tipo **34**;
- a proposta de mecanismo para a reação de redução do aduto **32** e a conseqüente obtenção do álcool **37** possui, ainda, pontos a serem trabalhados, o que torna o esclarecimento deste processo uma necessidade;
- a síntese de análogos nitrogenados e sulfurados do álcool **37**, como as duas estruturas mostradas abaixo e seus respectivos derivados, também constituem um elenco de perspectivas bastante interessantes;



- os resultados das reações de transesterificação catalizadas pela Lipase da *Candida rugosa*, concordando com observações já descritas<sup>72</sup>, podem auxiliar no estabelecimento de parâmetros relacionados ao sítio catalítico desta enzima;
- por fim, a utilização do álcool **24** como restritor espacial de peptídeos, trabalho que já vem sendo realizado pelo grupo e que já apresenta resultados preliminares, abre uma nova proposta de aplicação para este tipo de estrutura e derivados tanto do sistema triciclo[6.2.1.0<sup>2,7</sup>]undeca-4,9-dien-3,6-diona **5**, quanto do análogo triciclo[6.2.1.0<sup>2,7</sup>]undeca-2,5-dibromo-4,9-dien-3,6-diona **32**.

## 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Albrecht, W. *Ann. Chem.*, **1906**, 348, 31 – 49.
2. Berson, J. A. *Tetrahedron*, **1992**, 48 (1), 3 – 17.
3. Campos, I. P. de A. Tese de Doutorado, Universidade de São Paulo, SP, **1992**.
4. Sauer, J. e Sustmann, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.*, **1980**, 19, 779 – 807.
5. Alder, K. e Stein, G. *Angew. Chem.*, **1937**, 50, 510 – 519.
6. Bernard Miller, *Advanced Organic Chemistry: reactions and mechanisms*, Prentice-Hall, Simon & Schuster / A Viacom Company, **1998**.
7. Yates, P. e Switlak, K. *Can. J. Chem.*, **1990**, 68, 1894 – 1900.
8. Brown, R.; Bruce, J. M.; Hudson, D. W. e Mills, O. S. *J. Chem. Soc. Perkin 2*, **1974**, 132 – 135.
9. Cookson, R. C.; Hill, R. R. e Hudec J. *J. Chem. Soc.*, **1964**, 3043 – 3062.
10. Bratby, D. M. e Fray, G. I. *J. Chem. Soc. Perkin 1*, **1972**, 195 – 199.
11. Mehta, G. e Padma, S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109 (23), 7230 – 7232.
12. Mehta, G.; Padma, S.; Pattabhi, V.; Pramanik, A. e Chandrasekhar, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112 (8), 2942 – 2949 e referências citadas.
13. Dols, P. P. M. A.; Klunder, A. J. H. e Zwanenburg, B. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34 (19), 3181 – 3184.
14. Coxon, J. M.; Fong, S. T.; McDonald, D. Q. e Steel, P. J. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34 (1), 163 – 166.
15. Williams, R. V.; Todine, M. M. R.; Enemark, P.; van der Helm, D. e Rizvi, K. *J. Org. Chem.*, **1993**, 58 (24), 6740 – 6744.
16. Carreño, M. C.; Ruano, J. L. G. e Urbano, A. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35 (22), 3789 – 3792.

17. Carreño, M. C.; Ruano, J. L. G.; Toledo, M. A. e Urbano, A. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35 (52), 9759 – 9762.
18. Carreño, M. C.; Ruano, J. L. G.; Toledo, M. A. e Urbano, A.; Remor, C. Z. e Stefani, V. *J. Org. Chem.*, **1996**, 61 (2), 503 – 509.
19. Carreño, M. C.; Ruano, J. L. G.; Urbano, A. e Hoyos, M. A. *J. Org. Chem.*, **1996**, 61 (9), 2980 – 2985.
20. Carreño, M. C.; Ruano, J. L. G.; Urbano, A. e López-Solera, M. I. *J. Org. Chem.*, **1997**, 62 (4), 976 – 981 e referências citadas.
21. Marchand, A. P. e Allen, R. W. *J. Org. Chem.*, **1974**, 39 (11), 1596.
22. Marchand, A. P. em *Advances in Theoretically Interesting Molecules*; Thummel, R. P., Ed.; JAI: Greenwich, CT, Vol. 1, **1989**.
23. Nakazaki, M. e Naemura, K. *J. Org. Chem.*, **1981**, 46 (1), 106 – 111.
24. Mehta, G; Srikrishna, A. Reddy, A. V. e Nair, M. S. *Tetrahedron*, **1981**, 37 (25), 4543 – 4559.
25. Mehta, G. e Nair, M. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, 107 (25), 7519 – 7524.
26. Coxon, J. M.; Fng, S. T. e McDonald, D. Q. *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 32 (48), 7115 – 7118.
27. Marchand, A. P. Reddy, G. M. *OPPI Briefs*, **1990**, 22 (4), 528 – 531.
28. Marchand, A. P. Reddy, G. M. *Tetrahedron*, **1991**, 47 (33), 6571 – 6576.
29. Mehta, G.; Padma, S. e Karra, S. R.; Gopidas, K. R.; Cyr, D. R.; Das, P. K. e George, M. V. *J. Org. Chem.*, **1989**, 54 (6), 1342 – 1346.
30. Wladislaw, B.; Marzorati, L.; de Arruda Campos, I. P. e Viertler, H. *J. Chem. Soc. Perkin 2*, **1992**, 475 – 477.
31. Mehta, G. e Padma, S. *Tetrahedron*, **1991**, 47 (37), 7807 – 7820.
32. Forman, M. A. e Dailey, W. P. *J. Org. Chem.*, **1993**, 58 (6), 1501 – 1507.

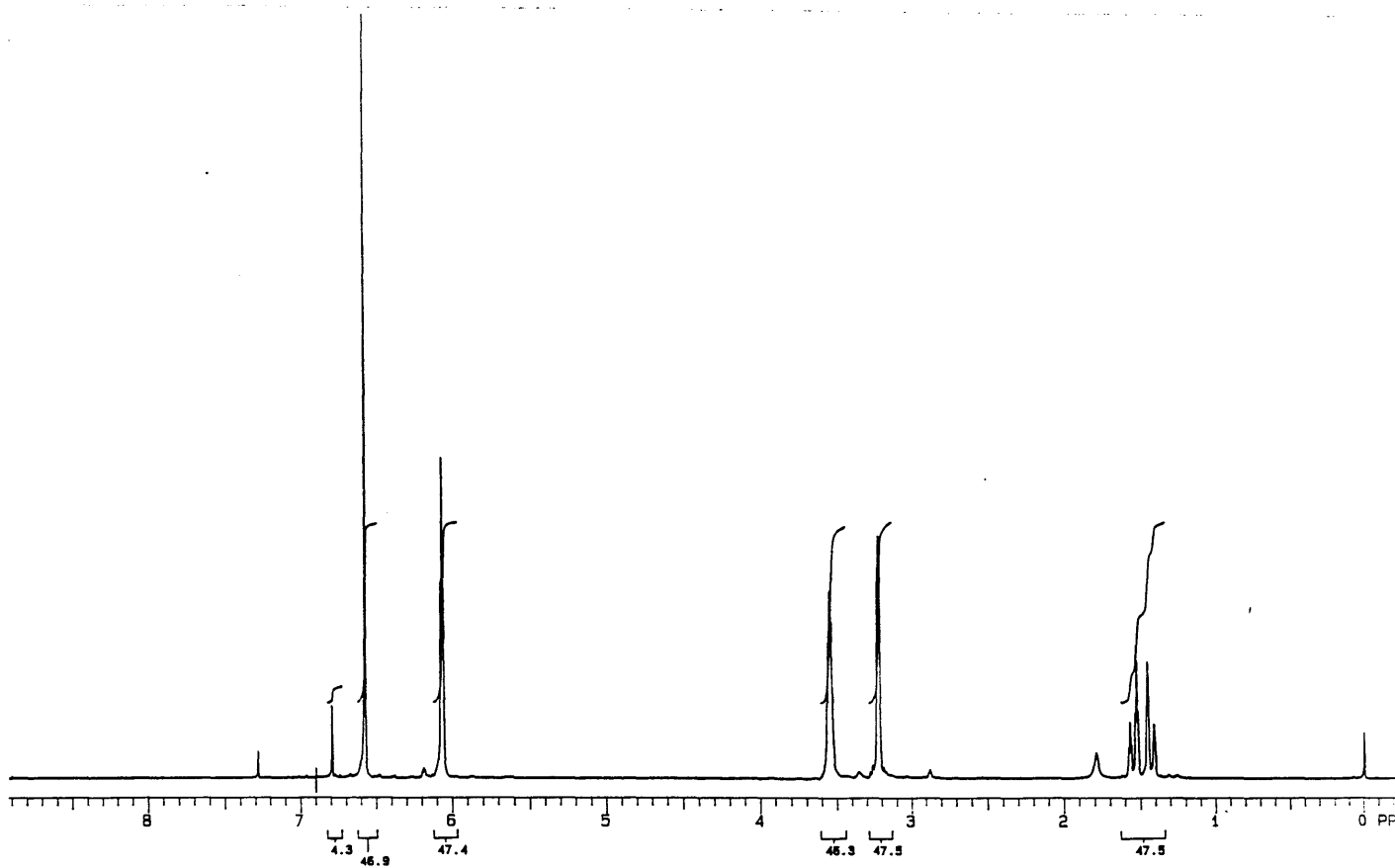
33. Butler, D. N.; Smits, R.; Evans, D. A. C.; Weerasuria, K. D. V. e Warrener, R. N. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37 (13), 2157 – 2160.
34. Takano, S.; Tanigawa, K. e Ogasawara, K. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1976**, 189.
35. Takano, S.; Moriya, M.; Higashi, Y. e Ogasawara, K. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1993**, 177 – 178.
36. Takano, S.; Moriya, M.; Higashi, Y.; Kamikubo, T. e Ogasawara, K. *Synthesis*, **1993**, 948 – 950.
37. Kamikubo, T. e Ogasawara, K. *Pure & Appl. Chem.*, **1994**, 66 (10 e 11), 2119 – 2122 e referências citadas.
38. Kamikubo, T. e Ogasawara, K. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36 (10), 1685 – 1688.
39. Kamikubo, T. e Ogasawara, K. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1996**, 1679 – 1680.
40. Shimizu, M.; Kamikubo, T. e Ogasawara, K. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1997**, 8 (15), 2519 – 2521.
41. Takano, S.; Moriya, M.; Kamikubo, T.; Hiroya, K. e Ogasawara, K. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34 (52), 8485 – 8488.
42. Hiroya, K.; Kurihara, Y. e Ogasawara, K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1995**, 34 (20), 2287 – 2289.
43. Kamikubo, T.; Hiroya, K. e Ogasawara, K. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37 (4), 499 – 502.
44. Marchand, A. P.; Xing, D.; Wang, Y. e Bott, S. G. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1995**, 6 (11), 2709 – 2714.
45. Singh, N. e Verma, S. M. *Indian J. Chem.*, **1980**, 19B, 290 – 292.

46. Marchand, A. P.; Sorokin, V. D.; Rajagopal, D. e Bott, S. G. *Tetrahedron*, **1994**, 50 (33), 9933 – 9942.
47. Takano, S.; Inomata, K. e Ogasawara, K. *Chem. Lett.*, **1989**, 359 – 362.
48. Marchand, A. P.; Wang, Y.; Eckrich, R. e Bott, S. G. *Synthetic Commun.*, **1997**, 27 (18), 3191 – 3196.
49. Foster, R. em *The chemistry of quinonoid compounds*, capítulo 1, 257 – 333, Patai, Wiley: New York, **1974**.
50. Tietze, T.-F. e Eicher, T. *Reactions and Synthesis in the Organic Chemistry Laboratories*, Univ. Science Books, USA, **1989**.
51. Alder, K.; Flock, F. H. e Beumling, H. *Chem. Ber.*, **1960**, 93, 1896 – 1899.
52. Donato, A. J. Dissertação de Mestrado, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, **1993**.
53. Jerry March, *Advanced Organic Chemistry: reactions, mechanisms and structures*, John Wiley & Sons Inc., 4 ed., USA, **1992**.
54. Craze, G.-A. e Watt, I. *J. Chem. Soc. Perkin II*, **1981**, 175 – 184.
55. Gemal, A. L. e Luche, J.-L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, 103 (18), 5454 – 5459.
56. Marchand, A. P.; LaRoe, W. D.; Sharma, G. V. M.; Suri, S. C. e Reddy, D. S. *J. Org. Chem.*, **1986**, 51 (9), 1622 – 1625.
57. Marshall, J. A. e Pike, M. T. *J. Org. Chem.*, **1968**, 33 (1), 435 – 436.
58. R. M. Silverstein, G. C. Bassler e T. C. Morrill, *Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos*, Guanabara Koogan S. A., Rio de Janeiro, R.J., 5 ed., **1994**.
59. Axt, M. Dissertação de Mestrado, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, **1998**.
60. Kwart, H. e Kaplan, L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1954**, 76, 4072 – 4077.

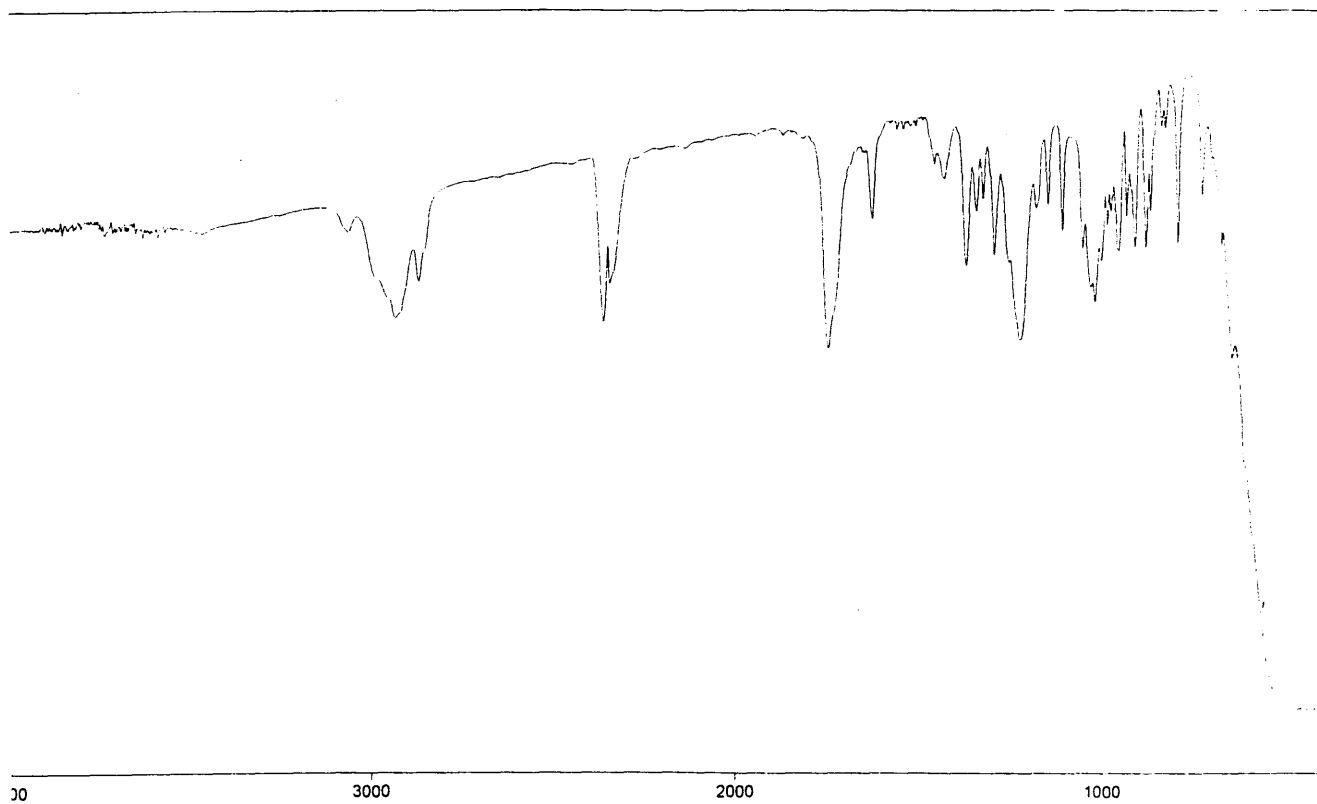


61. Schmerling, L.; Luvisi, L. P. e Welch, W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, 78, 2819 – 2821.
62. Schleyer, P. von R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1958**, 80, 1700 – 1704.
63. Winstein, S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, 83, 1516 – 1517.
64. Lawton, R. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, 83, 2399.
65. Winstein, S. e Carter, P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, 83, 4485 – 4486.
66. Miller, J. B. *J. Org. Chem.*, **1961**, 26, 4905 – 4907.
67. Trecker, D. e Henry, J. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, 85, 3204 – 3212.
68. Zukerman-Schpector, J.; Constantino, M. G. e Beatriz, A. Livro de Resumos, 8<sup>th</sup> Brazilian Meeting on Organic Synthesis, 7-11 de setembro, São Pedro, SP, p.p. 82, PS-035, **1998**.
69. Bugg, T. *An Introduction to Enzyme and Coenzyme Chemistry*, Blackwell Science Inc. Cambridge, **1997**.
70. Whitesides, G. M. e Wong, C.-H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1985**, 24 (8), 617 – 638.
71. Amorim, H. L. N. Dissertação de Mestrado, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, **1997** e referências citadas.
72. Costa, V. E. U.; Alifantes, J. e Martins, J. E. D. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1998**, 9, 2579 – 2585.
73. D. D. Perrin e W. L. F. Armarego *Purification of Laboratory Chemicals*, Pergamon Press, England, 3 ed., **1988**.

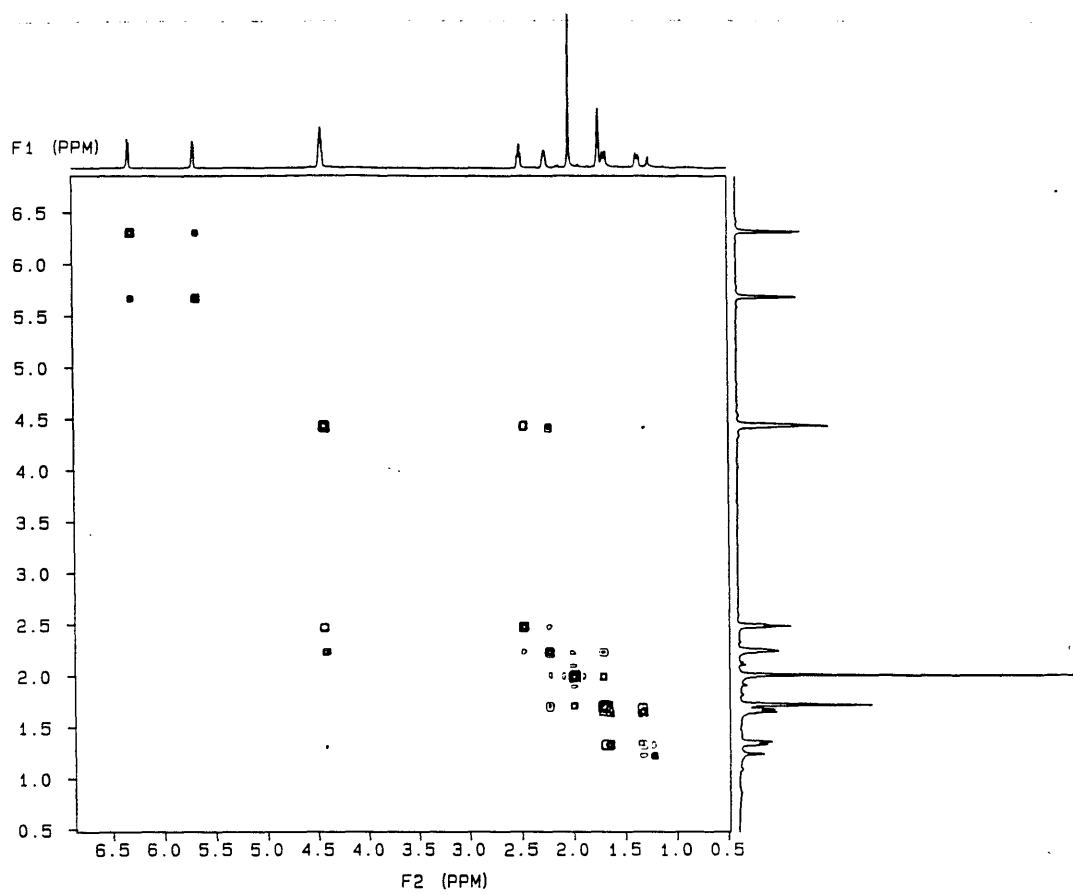
**7. ANEXOS**



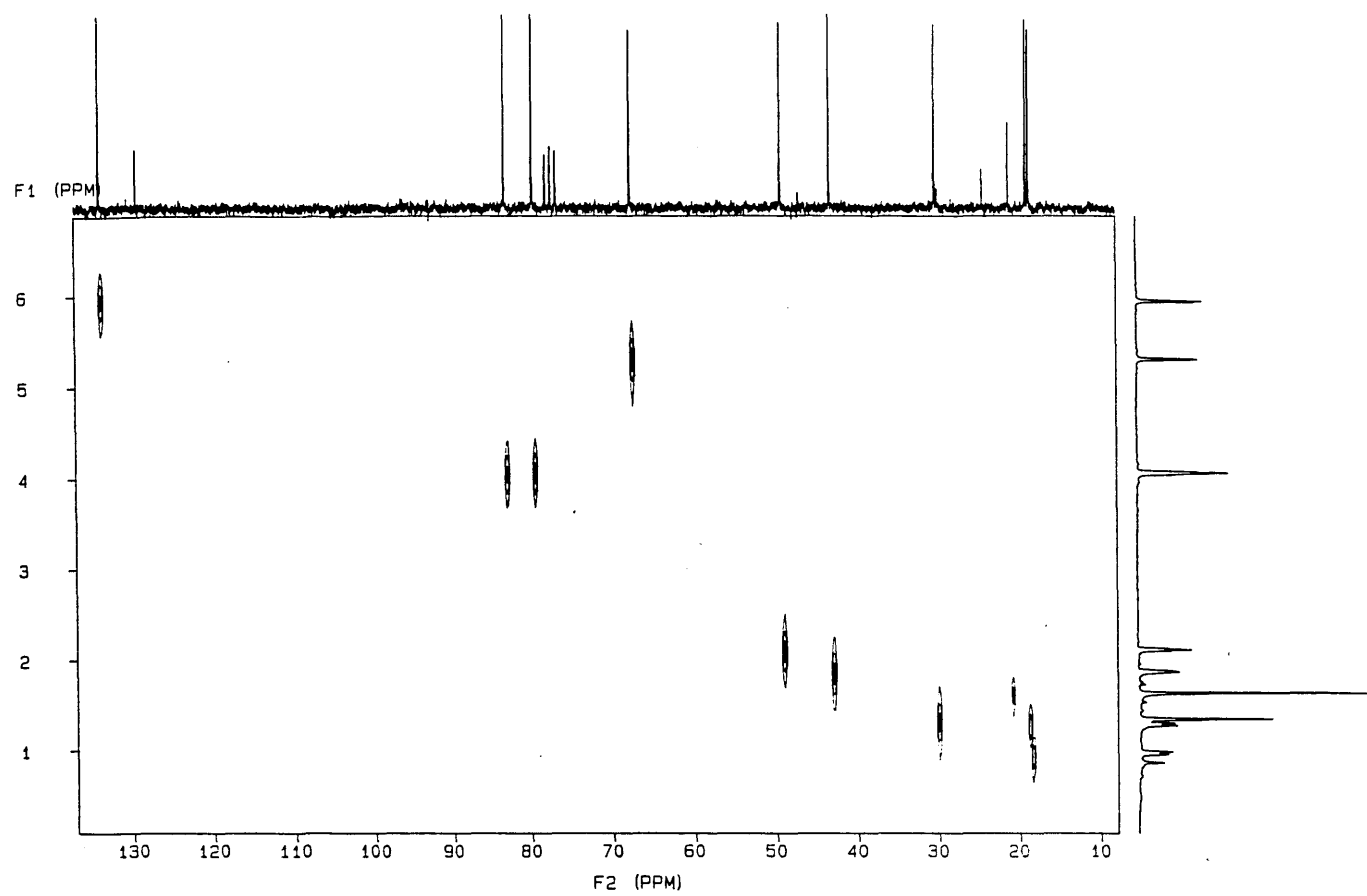
**Figura 73:** RMN de hidrogênio do aduto 5



**Figura 74:** Infravermelho do acetato 39



**Figura 75:** COSY do acetato 39



**Figura 76: HETCOR do acetato 39**