

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

**Síntese e Enriquecimento Enantiomérico via Catálise Enzimática do Sistema
5-Bromo-12-oxa-pentaciclo[6.2.1.1^{6,9}.1^{2,7}.1^{2,10}]dodeca-4-eno-3-*endo*-ol e
Derivados. RMN de ¹H e ¹³C: Correlação de Parâmetros Teóricos e
Experimentais**

Fernando Dal Pont Morisso

06/2003

**Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal
do Rio Grande do Sul para a obtenção do título de Doutor em Química**

À memória dos meus amigos,
Paulino Cerveira e André Amorim.

Agradecimentos

Gostaria de agradecer a CAPES, Coordenadoria de Aperfeiçoamento de Pessoal de Ensino Superior, bem como ao CNPq, Conselho Nacional de Pesquisa Científica e Tecnológica, e Fapergs, Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul, pela concessão de bolsas de doutorado e financiamento do trabalho de pesquisa.

Gostaria de agradecer ao Prof. Dr. Valentim Emílio Uberti Costa, meu orientador, pelas oportunidades, paciência, compreensão, ensinamentos, em fim.... pela orientação.

Gostaria de agradecer ao meu amigo Valentim. Por tudo, pois, sem dúvida, sua presença fez minha vida diferente.

Gostaria de agradecer ao Prof. Dr. Julio Zukerman.-Schpector pelas análises de difração de raios X dos compostos **38**, **39** e **41**.

Aos colegas do Laboratório K202 e demais colegas de pós-graduação.

Aos professores e funcionários do Instituto de Química que participaram, de uma forma ou de outra, da realização deste trabalho.

Agradeço a minha família pelas condições que me foram colocadas a disposição.

A Su, minha menininha.

E, finalmente, agradeço a Cristiana D'Ávila de Senna, por quem me apaixonei num tirar de óculos, pelo amor, carinho, compreensão, ensinamentos e paciência. Principalmente pelo amor e paciência.

Lista de trabalhos gerados a partir dos resultados descritos nesta Tese

Publicações

MORISSO, F. D. P.; COSTA, V. E. U.; WAGNER, K.; HÖRNER, M.; BURROW, R. A.; BORTOLUZZI, A. J. *Synthesis Stuttgart*, **2000**, *9*, 1247.

MORISSO, F. D. P.; COSTA, V. E. U. *Tetrahedron Asymmetry*, **2001**, *12*, 2641.

MORISSO, F. D. P.; LIVOTTO, P. R.; STASSEN, U. K.; COSTA, V. E. U., **¹H and ¹³C Chemical Shift Calculations for 12-Oxa-Pentacyclo[6.2.1.1^{6,9}.0^{2,7}.0^{2,10}]dodeca-4-eno System Using GIAO Method at Different Levels of Theory**, em preparação.

MORISSO, F. D. P., SCHPECTOR, J. Z.; COSTA, V. E. U., **Endo and Exo – 10 – bromo – 4,5 – epóxi – 6 – hydroxi – tetracyclo[6.2.1.1^{6,9}.0^{2,7}]undecan – 3 – one: Synthesis, ¹H and ¹³C NMR assignment, X – ray, and GIAO shielding tensor calculation**, em preparação.

Apresentações em congressos

MORISSO, F. D. P.; AXT, M.; COSTA, V. E. U.; POHLMANN, A. **Análise Conformacional de Pseudopeptídeos Incorporados dos Resíduos exo-2,3-biciclo[2.2.1] heptano e endo-3,6-triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-4,9-dieno**, apresentado no *VII ENCONTRO DE USUÁRIOS DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR*, maio de 1999, Angra dos Reis, RJ.

MORISSO, F. D. P.; WAGNER, K.; COSTA, V. E. U. **Síntese e Caracterização da Mistura Diastereomérica dos Compostos endo-sin e endo-anti-17-Oxa-Heptaciclo [10.2.1.1^{5,8}.1^{10,13}.0^{2,14}.0^{4,9}]hexadeca-4,6-dieno-3-endo-ol**, apresentado na *23ª REUNIÃO ANUAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE QUÍMICA*, maio de 2000, Poços de Caldas, MG.

MORISSO, F. D. P.; COSTA, V. E. U. **New Synthetic Approach to Condurytol - Type Amino and Polyalcohols**, apresentado no *9TH BRAZILIAN MEETING ON ORGANIC SYNTHESIS*, setembro de 2001, Curitiba, PR.

MORISSO, F. D. P.; SCHPECTOR, J. Z.; VEGA, M.; CARACELLI, I.; COSTA, V. E. U. **Síntese e Caracterização de Compostos Halogenados Derivados do Sistema endo-Triciclo[6.2.1.0(2,7)]undeca-4,9-dieno-3,6-diona**, apresentado na 25^a REUNIÃO ANUAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE QUÍMICA, maio de 2002, Poços de Caldas, MG.

MORISSO, F. D. P.; COSTA, V. E. U. **Cálculos de Deslocamento Químico de ¹H e ¹³C para o Sistema 12-Oxa-Pentaciclo[6.2.1.1^{6,9}.0^{2,7}.0^{2,10}]undecano Utilizando o Método GIAO em Diferentes Níveis de Teoria**, apresentado na VII JORNADA BRASILEIRA DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA, setembro de 2002, Maringá, PR.

MORISSO, F. D. P.; CAMPOS, I. P. A.; RESENDE, D. B.; COSTA, V. E. U. **On the ¹H NMR Spectra of Polycyclic Enediones**, apresentado no IX ENCONTRO DE USUÁRIOS DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR, maio de 2003, Angra dos Reis, RJ.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	2
1.2. Objetivos	5
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	6
2.1. Adutos de Diels-Alder e derivados: relevância e contextualização	6
2.2. Catálise enzimática no processo de transesterificação e aplicação na síntese de compostos biologicamente ativos	18
2.3. Cálculos de tensores de blindagem magnética nuclear	24
3. PARTE EXPERIMENTAL	27
3.1. Geral	27
3.2. Condições analíticas	28
3.2.1. Para cromatografia a gás	28
3.2.2. Para medidas de rotação específica	28
3.2.3. Para obtenção de espectros de RMN	28
3.3. Procedimentos sintéticos	29
3.3.1. 5-Bromo-12-oxa-pentaciclo[6.2.1.1^{6,9}.0^{2,7}.0^{2,10}]dodeca-4-en-3-endo-ol (6)	29
3.3.2. endo - 2,5-Dibromo-triciclo[6.2.2.0^{2,7}]dodeca-4,9-dien-3,6-diona (30)	29
3.3.3. exo - 2,5-Dibromo-triciclo[6.2.2.0^{2,7}]dodeca-4,9-dien-3,6-diona (31)	30
3.3.4. 5-Bromo-12-oxa-pentaciclo[6.2.2.1^{6,9}.0^{2,7}.0^{2,10}]trideca-4-en-3-endo-ol (29)	30

3.3.5. 5-Bromo-12-oxa-pentaciclo[6.2.1.1 ^{6,9} .0 ^{2,7} .0 ^{2,10}]dodeca-4-en-3-ona (32)	31
3.3.6. <i>sin</i> e <i>anti</i> – 5-Bromo-12-oxa-pentaciclo[6.2.1.1 ^{6,9} .0 ^{2,7} .0 ^{2,10}]dodeca-4-en-3-oxima (<i>sin</i> – 33 e <i>anti</i> – 33)	31
3.3.7. 2-Oxa-pentaciclo[6.2.1.1 ^{6,9} .0 ^{2,7} .0 ^{2,10}]dodeca-4-en-3-endo-ol (34)	32
3.3.8. 10-Iodo-6-hidróxi-tetraciclo[6.2.1.1 ^{6,9} .0 ^{2,7}]undeca-3-ona (36)	33
3.3.9. 10-Iodo-6-hidróxi-tetraciclo[6.2.1.1 ^{6,9} .0 ^{2,7}]undeca-3-ol (37)	33
3.3.10. 10-Iodo-6-metóxi-tetraciclo[6.2.1.1 ^{6,9} .0 ^{2,7}]undeca-3-ona (38)	34
3.3.11. 10-Iodo-4,5-epóxi-6-hidróxi-tetraciclo[6.2.1.1 ^{6,9} .0 ^{2,7}]undeca-3-ona (39)	34
3.3.12. 10-Iodo-4,5-epóxi-6-hidróxi-tetraciclo[6.2.1.1 ^{6,9} .0 ^{2,7}]undeca-3-ol (40)	34
3.3.13. 10- <i>exo</i> -bromo-4,5-epóxi-6-hidróxi-tetraciclo[6.2.1.1 ^{6,9} .0 ^{2,7}]undeca-3-ona (41) e 10- <i>endo</i> -bromo-4,5-epóxi-6-hidróxi-tetraciclo [6.2.1.1 ^{6,9} .0 ^{2,7}] undeca-3-ona (42)	35
3.3.14. Reações de transesterificação dos álcoois 6 e 29 racêmicos	36
3.3.15. Cálculos Teóricos para os compostos 6, 29, 34, 45, 46 e 47	36
3.3.15.1. Geometria	36
3.3.15.2. Tensor de blindagem magnética nuclear isotrópica e deslocamento químico calculado	37
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	39
4.1 Síntese dos compostos pentacíclicos	39
4.1.1. 5-Bromo-12-oxa-pentaciclo[6.2.1.1 ^{6,9} .0 ^{2,7} .0 ^{2,10}]dodeca-4-en-3-endo-ol (6)	39

4.1.1. 5-Bromo-12-oxa-pentaciclo[6.2.2.1 ^{6,9} .0 ^{2,7} .0 ^{2,10}]trideca-4-en-3-endo-ol (29)	40
4.1.2. Potencial uso dos álcoois 6 e 29 como intermediários na síntese de Condurotóis e Conduraminas	45
4.1.3. 5-Bromo-12-oxa-pentaciclo[6.2.1.1 ^{6,9} .0 ^{2,7} .0 ^{2,10}]dodeca-4-en-3-ona (32)	47
4.1.4. <i>sin</i> e <i>anti</i> – 5-Bromo-12-oxa-pentaciclo[6.2.1.1 ^{6,9} .0 ^{2,7} .0 ^{2,10}]dodeca-4-en-3-oxima (<i>sin</i> e <i>anti</i> – 33)	48
4.1.5. 12-Oxa-pentaciclo[6.2.1.1 ^{6,9} .0 ^{2,7} .0 ^{2,10}]dodeca-4-en-3-endo-ol (34)	49
4.2. Síntese dos compostos tetracíclicos	52
4.2.1. Síntese dos compostos de partida	52
4.2.1. 10-iodo-6-hidróxi-tetraciclo[6.2.1.1 ^{6,9} .0 ^{2,7}]undeca-3-ona (36)	53
4.2.2. 10-iodo-6-hidróxi-tetraciclo[6.2.1.1 ^{6,9} .0 ^{2,7}]undeca-3-ol (37)	54
4.2.3. 10-iodo-6-metóxi-tetraciclo[6.2.1.1 ^{6,9} .0 ^{2,7}]undeca-3-ona (38)	55
4.2.4. 10-iodo-4,5-epóxi-6-hidróxi-tetraciclo[6.2.1.1 ^{6,9} .0 ^{2,7}]undeca-3-ona (39)	57
4.2.5. 10-iodo-4,5-epóxi-6-hidróxi-tetraciclo[6.2.1.1 ^{6,9} .0 ^{2,7}]undeca-3-ol (40)	58
4.2.6. 10- <i>exo</i> -bromo-4,5-epóxi-6-hidróxi-tetraciclo[6.2.1.1 ^{6,9} .0 ^{2,7}]undeca-3-ona (41) e 10- <i>endo</i> -bromo-4,5-epóxi-6-hidróxi-tetraciclo[6.2.1.1 ^{6,9} .0 ^{2,7}]undeca-3-ona (42)	59
4.3. REAÇÕES DE CATÁLISE ENZIMÁTICA	62
4.4. CÁLCULOS TEÓRICOS	73
4.4.1. Deslocamento químico experimental dos álcoois 6, 29 e 34	75
4.4.2. Otimização da geometria dos álcoois 6, 29 e 34	77

4.4.3. Deslocamento químico calculado dos álcoois 6, 29 e 34	79
4.4.3.1. Deslocamento químico de ^1H	79
4.4.3.2. Deslocamento químico de ^{13}C	82
4.4.4. Compostos modelo 45, 46 e 47	86
5. CONCLUSÃO	89
6. PERSPECTIVAS	91
7. REFERÊNCIAS	93

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: a) Representação genérica da reação de Diels – Alder, b) reatividade relativa dos confôrmeros, c) demanda eletrônica normal e d) inversa	7
Figura 2: Oripavina a partir da Tebaína, reação de Diels – Alder entre Tebaína e metil vinil cetona	8
Figura 3: Esquema de preparação dos PCUDs	9
Figura 4: Representação da reação de pirólise do anel ciclobutano dos PCUDs e derivados	10
Figura 5: Esquema de obtenção dos possíveis estereoisômeros de di-hidróxi PCUDs	11
Figura 6: Reação de halogenação do <i>endo</i> – aduto 1	11
Figura 7: Adição eletrofílica de bromo ao <i>endo</i> – aduto 1	12
Figura 8: Proposta de mecanismo de reação para a formação do álcool 6	13
Figura 9: Esquema reacional para a obtenção do diol 8 e do álcool 9	14
Figura 10: Mecanismo de reação sugerido para a obtenção de iodo – lactonas	14
Figura 11: Obtenção do 2,3 – epóxido derivado do aduto 1	15
Figura 12: Confôrmeros <i>aberto</i> (A) e <i>fechado</i> (B) do aduto 1 e <i>aberta</i> do epóxido 10 (C)	15
Figura 13: Bis – epóxidos derivados do aduto 1	16
Figura 14: Reação do epóxido 10 com HPMT	16
Figura 15: Reação do epóxido 14 com ácido sulfúrico	17
Figura 16: Alguns substratos importantes obtidos por reação de retro Diels – Alder sobre derivados do epóxido 10	17
Figura 17: Reação de dessimetrização do <i>meso</i> – diol 2	18
Figura 18: Resolução enantiomérica do substrato racêmico 21	19
Figura 19: Alguns compostos que foram sintetizados a partir do <i>meso</i> – diol 10	20
Figura 20: Reações de resolução enantiomérica de derivados clorados mediadas por Lipase de <i>Candida rugosa</i>	21
Figura 21: Modelo de mecanismo da reação de transesterificação mediada por uma lipase	21
Figura 22: Conduritóis e análogos	23

Figura 23: Obtenção do álcool 6 e representação do resultado obtido por difração de Raios X	40
Figura 24: Preparação dos adutos 30 e 31 e do álcool 29	41
Figura 25: Obtenção da cetona 32 e das oximas <i>sin</i> e <i>anti</i> – 33	48
Figura 26: Obtenção do 12-oxa-pentaciclo[6.2.1.1 ^{6,9} .0 ^{2,7} .0 ^{2,10}]dodeca-4-en-3-endo-ol 34	50
Figura 27: Sugestão de mecanismo para a obtenção do álcool 34	50
Figura 28: Obtenção dos compostos de partida para a síntese dos tetraciclos halogenados	52
Figura 29: Mecanismo proposto para a obtenção da iodo – cetona 36	53
Figura 30: Obtenção do álcool 37	54
Figura 31: Obtenção da iodo – metóxi – cetona 38	55
Figura 32: Proposta mecanística para a obtenção da metóxi – iodo – cetona 38 .	56
Figura 33: Diagrama molecular e numeração resultante da análise de difração de raios X da iodo-metóxi-cetona 38	57
Figura 34: Procedimento de obtenção da iodo – epóxi – cetona 39	58
Figura 35: Diagrama molecular e numeração resultante da análise de difração de raios X da iodo-epóxi-cetona 39	58
Figura 36: Obtenção do álcool 40	59
Figura 37: Reação de ciclização do epóxido 10 utilizando bromo	60
Figura 38: Proposta de mecanismo para a obtenção do diastereoisômero 42	60
Figura 39: Diagrama molecular e numeração resultante da análise de difração de raios X para o isômero 41	61
Figura 40: Representação das reações de enriquecimento enantiomérico dos álcoois 6 e 29	63
Figura 41: Fluxograma representativo do processo de resolução enantiomérica do álcool 6	70
Figura 42: Fluxograma representativo do processo de resolução enantiomérica do álcool 29	70
Figura 43: Representação esquemática do processo de transesterificação e de uma possível interferência do álcool vinílico em grupos amina da estrutura da enzima	73

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela I: Deslocamento químico experimental de ^1H e ^{13}C para os álcoois 6 e 29 (ppm)	44
Tabela II: Reações de transesterificação sobre os álcoois 6 e 29	64
Tabela III: Valores de rotação específica dos álcoois 6 e 29 e dos acetatos 43 e 44	66
Tabela IV: Deslocamento químico experimental de ^1H e ^{13}C dos álcoois 6 , 29 e 34 (ppm)	76
Tabela V: Energias calculadas para o álcool 6	77
Tabela VI: Ângulos de ligação experimentais e calculados para o álcool 6 ($^\circ$)	77
Tabela VII: Ângulos diedros selecionados experimentais e calculados para o álcool 6 ($^\circ$)	78
Tabela VIII: Distribuição de carga de Mulliken para o carbono C_{10} dos álcoois 6 , 24 , e 34 , utilizando o conjunto de bases 6-31G(d)	79
Tabela IX: Deslocamentos químicos experimentais e calculados de ^1H para o álcool 6 (ppm)	79
Tabela X: Deslocamentos químicos experimental e calculados de ^1H para o álcool 29 (ppm)	81
Tabela XI: Deslocamento químico experimental e calculado de ^1H para o álcool 34 (ppm)	82
Tabela XII: Deslocamento químico experimental e calculado de ^{13}C para o álcool 6 (ppm)	83
Tabela XIII: Deslocamento químico de ^{13}C para os carbonos C_4 e C_5 dos álcoois 29 e 34 (ppm)	84
Tabela XIV: Deslocamento químico de ^{13}C para os carbonos C_1 e C_{10} dos álcoois 29 e 34 (ppm)	85
Tabela XV: Ângulo de ligação $\text{C}_9 - \text{C}_{10} - \text{C}_1$ calculado com o conjunto de bases 6-31G(d) ($^\circ$)	86
Tabela XVI: Deslocamento químico experimental e calculado de ^{13}C do brometo de vinila 45 utilizando o conjunto de bases 6-31G (d)	87

ÍNDICE DE ESPECTROS

Espectro 1: Espectro de ^1H -RMN (CDCl_3 , 200MHz) do aduto 30	42
Espectro 2: Espectro de ^1H -RMN (CDCl_3 , 200MHz) do aduto 31	42
Espectro 3: Espectro de ^1H -RMN (CDCl_3 , 200MHz) do álcool 34	51
Espectro 4: Espectro de ^{13}C -RMN (APT, CDCl_3 , 200MHz) do álcool 34	52
Espectro 5: Espectro de ^1H -RMN (CDCl_3 , 200MHz) do isômero 41	61
Espectro 6: Espectro de ^1H -RMN (CDCl_3 , 200MHz) do isômero 42	62
Espectro 7: Álcool 6 racêmico com 10 mg de reagente de deslocamento químico quiral (^1H -RMN, CDCl_3 , 200 MHz)	67
Espectro 8: Álcool (+) – 6 opticamente puro com 10 mg de reagente de deslocamento químico quiral (^1H -RMN, CDCl_3 , 200 MHz)	67

ABREVIATURAS

RMN – Ressonância Magnética Nuclear

HPMT – 1-fenil-5-mercaptotetrazol

HPLC – High Pressure Liquid Chromatography (Cromatografia Líquida a Alta Pressão)

CG – Cromatografia a Gás

HIV – Human Immunodeficiency Virus (Vírus da Imunodeficiência Humana)

GIAO – Gauge Invariant Atomic Orbital (Orbital Atômico com Dependência de Referencial)

B3LYP – Becke's three parameter hybrid functional using the LYP correlation functional
(Funcional híbrido de Becke com três parâmetros e que utiliza o funcional de correlação de Lee-Yang-Parr)

B3PW91 – Becke's three parameter hybrid functional with Perdew - Wang 91 (Funcional híbrido de Becke com três parâmetros e que utiliza o funcional de correlação Perdew - Wang 91)

TMS – Tetra-metil silano

CDCl₃ – Clorofórmio Deuterado

CD₃OD – Metanol Deuterado

APT – Attached Proton Test (Teste de Hidrogênio Ligado)

HETCOR – Heteronuclear Correlation Spectroscopy (Espectroscopia de Correlação Heteronuclear)

COSY – Correlated Spectroscopy (Espectroscopia Correlacionada Homonuclear)

NOE – Nuclear Overhauser Effect (Efeito Overhauser Nuclear)

NOEDIFF – NOE Difference Spectroscopy (Espectroscopia por Diferença de Efeito Overhauser Nuclear)

NOESY – Nuclear Overhauser Spectroscopy (Espectroscopia de Efeito Overhauser Nuclear)

CG-EM (IE) – Cromatografia a gás acoplada à espectrometria de massas por impacto eletrônico

AM1 – Austin Model 1

APTS – Ácido *p*-toluenossulfônico

RESUMO

Partindo de ciclopentadieno, ciclohexadieno, *p*-benzoquinona e 2,5-dibromo-*p*-benzoquinona, os adutos **1**, **5**, **30** e **31** foram sintetizados. Os adutos **1**, **5** e **30** foram utilizados como produtos de partida para a síntese de 13 (treze) novos compostos, em sua maioria com potenciais características para apresentarem atividade biológica inibidora de glicosidasas e reguladora da liberação de Insulina no sangue. O aduto **31** é inédito na literatura até o momento. Cinco novas propostas de mecanismos são apresentadas.

Os álcoois racêmicos **6** e **29** foram submetidos a reações de transesterificação catalisadas por lipase de *Pseudomonas cepacia* em diferentes preparações e seus enantiômeros separados com enantiosseletividade (*E*) maior que 100 em todos os casos. Este processo resultou, também, na obtenção dos respectivos acetatos **43** e **44** enantiomericamente puros e com excelentes rendimentos químicos.

Os compostos **6**, **29** e **34** depois de terem suas estruturas moleculares resolvidas através dos métodos espectroscópicos de rotina, tiveram suas estruturas moleculares calculadas pelo método *ab initio* e por Funcionais de Densidade. As geometrias otimizadas foram submetidas ao método GIAO para o cálculo dos tensores de blindagem magnética isotrópica. Estes cálculos mostraram-se eficazes na descrição dos deslocamentos químicos da maioria dos átomos, incluindo os dos anéis ciclopropanos presentes nas estruturas moleculares de cada composto. Algumas dificuldades foram encontradas para a descrição do sistema vinílico halogenado dos álcoois **6** e **29**. Foram utilizadas moléculas modelo para verificar a extensão de tais dificuldades.

ABSTRACT

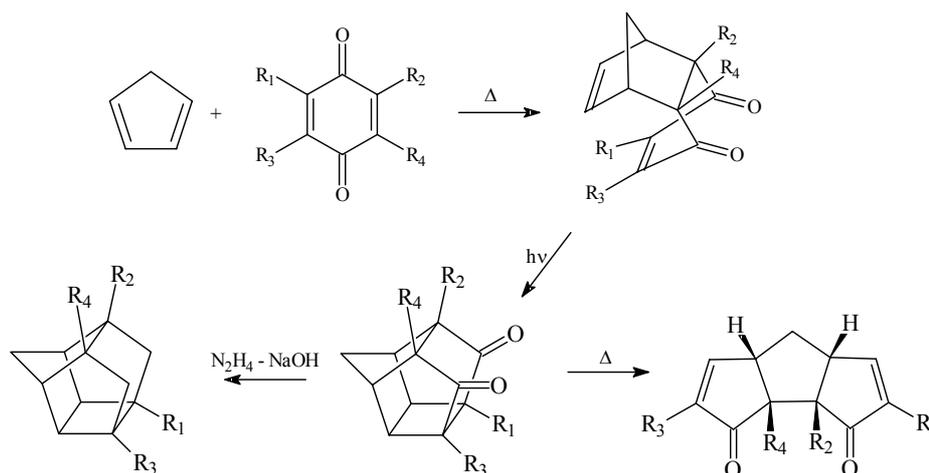
Adducts **1**, **5**, **30** and **31** were synthesized from cyclopentadiene, cyclohexadiene, *p*-benzoquinone and 2,5-dibromo-*p*-benzoquinone. These adducts were used as starting materials to the synthesis of 13 (thirteen) novel compounds that presents potential biological activities. Regarding to compound **31**, this is the first spectroscopic description presented in the literature. Five new mechanisms are presented in the work body.

The kinetic resolution of racemic alcohols **6** and **29** was performed by Pseudomonas-mediated lipase-catalyzed transesterification reactions, attaining enantioselectivities greater than 100 in all cases. Also, optically pure acetates **43** and **44** were achieved in high yields.

Ab initio and Density Functional Theory calculations achieved the geometry optimization of compounds **6**, **29** and **34** and the GIAO method furnished the isotropic magnetic shielding tensors, which were converted to calculated chemical shift. These calculations have furnished satisfactory results for all atoms except to the halogenated vinyl system.

1. INTRODUÇÃO

A química dos compostos policíclicos rígidos tem gerado muitas questões ao longo dos anos, envolvendo tanto o aspecto sintético quanto à análise estrutural das moléculas de interesse. Do ponto de vista sintético, efeitos de compressão estérica conferem propriedades muito particulares aos compostos, o que os tornam alvos interessantes para o desenvolvimento de novas metodologias e para a elucidação de mecanismos de reação. A exemplo destes tópicos podem ser citados os trabalhos de Marchand^{1,2}, que desde a década de 70 vem trabalhando na síntese e elucidação estrutural e mecanística de compostos obtidos por reação de Diels-Alder entre dienos e benzoquinonas funcionalizadas, e os de Mehta³, que também atua nesta área. O diagrama abaixo ilustra, de maneira geral, alguns procedimentos sintéticos dos trabalhos citados acima.



Os aspectos stereo-eletrônicos com respeito à reatividade de moléculas rígidas também são interessantes e têm atraído a atenção de uma série de pesquisadores^{4,5,6}. Propriedades físico-químicas despertam o interesse em diversas áreas^{7,8}.

Um outro aspecto de grande relevância na química sintética atual é a aplicação de catalisadores enzimáticos à resolução enantiomérica de sistemas orgânicos^{9,10}. Este tema tem desenvolvido muitas respostas com respeito a mecanismos de atuação de sistemas catalíticos ao mesmo tempo em que tem proporcionado a obtenção de um sem número de novos compostos em sua forma enantiomericamente enriquecida ou pura.

Por fim, neste trabalho apresentamos a síntese e a caracterização espectroscópica de uma série de compostos inéditos na literatura com potencial atividade inibidora de sistemas biológicos. Também, sugestões mecanísticas para a formação dos compostos mais relevantes, e a resolução enantiomérica de dois destes novos sistemas policíclicos. Por fim, o estudo computacional e a comparação com resultados experimentais, das propriedades magnéticas de três dos compostos sintetizados.

1.2. OBJETIVOS

Este trabalho tem por objetivo:

- a) apresentar os estudos relativos à síntese e caracterização estrutural dos compostos **29** a **34** e **36** a **42**;
- b) apresentar os estudos relativos ao desenvolvimento de metodologia prática para a resolução enantiomérica via catálise enzimática dos álcoois racêmicos **6** e **29**, bem como metodologia analítica para a caracterização dos resultados destes processos;
- c) apresentar os estudos computacionais realizados para simulação de propriedades magnéticas dos álcoois **6**, **29**, **34** e das moléculas modelos **45**, **46** e **47**, bem como comparar os resultados calculados com resultados experimentais de espectroscopia de RMN a fim de avaliar a eficiência dos métodos computacionais.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1. ADUTOS DE DIELS–ALDER E DERIVADOS: RELEVÂNCIA E CONTEXTUALIZAÇÃO

A reação descrita por Albrecht em 1906¹³, conhecida hoje como cicloadição de Diels-Alder^{14,15}, ocupa um lugar bastante relevante entre as metodologias de construção de esqueletos carbônicos cíclicos e/ou policíclicos. Nestas reações, um dieno conjugado reage com um dienófilo, caracterizado como uma ligação dupla ou tripla, para formar um ciclo de seis átomos chamado aduto de Diels-Alder. No caso de uma reação entre um alceno e um dieno conjugado, o processo compreende a quebra das três insaturações e a formação de duas ligações sigma (σ) e uma pi (π) novas (Figura 1). Por envolver quatro elétrons π provenientes do dieno e dois do dienófilo, a reação de Diels-Alder também é conhecida como cicloadição¹⁶ [$4\pi + 2\pi$]. Pode-se citar, como uma característica essencial da reação, o caráter eletrônico complementar entre os dois reagentes. Desta forma podemos dividir as reações de Diels-Alder em dois grupos principais: as reações de demanda eletrônica normal, que envolvem um dieno rico em elétrons e um dienófilo eletronicamente deficiente e as reações de demanda eletrônica inversa, que envolvem um dieno eletrodeficiente e dienófilo eletronicamente rico¹⁷. Uma outra característica importante das reações de Diels-Alder é a necessidade de o dieno conjugado estar em conformação *s-cis*, se houver a possibilidade de equilíbrio conformacional. A questão conformacional está diretamente relacionada à reatividade do dieno, uma vez que existindo a possibilidade do equilíbrio conformacional *s-cis/s-trans*, o conformero *s-cis* reage e é necessário um adicional gasto de energia para isomerizar o conformero *s-trans* para *s-cis*¹⁸. Assim, um exemplo bastante contundente das reações de demanda eletrônica normal é a própria reação descrita por Albrecht, entre ciclopentadieno e *p*-benzoquinona^{1,13}. Esta reação ocorre em metanol, a uma temperatura de 0 °C, com rendimento beirando o quantitativo e tem como dieno o ciclopentadieno e como dienófilo a *p*-benzoquinona, que possui dois grupamentos carbonila conjugados à dupla ligação quinônica (Figura 1). Já as reações de demanda eletrônica inversa podem ser exemplificadas pela adição de acroleína a um enol-éter cíclico (Figura 1). Nesta reação pode ser notado que é maior a reatividade do sistema enol-éter, gerado *in situ*, como dienófilo do que a do sistema carbonila α , β -insaturada como dieno (Figura 1).

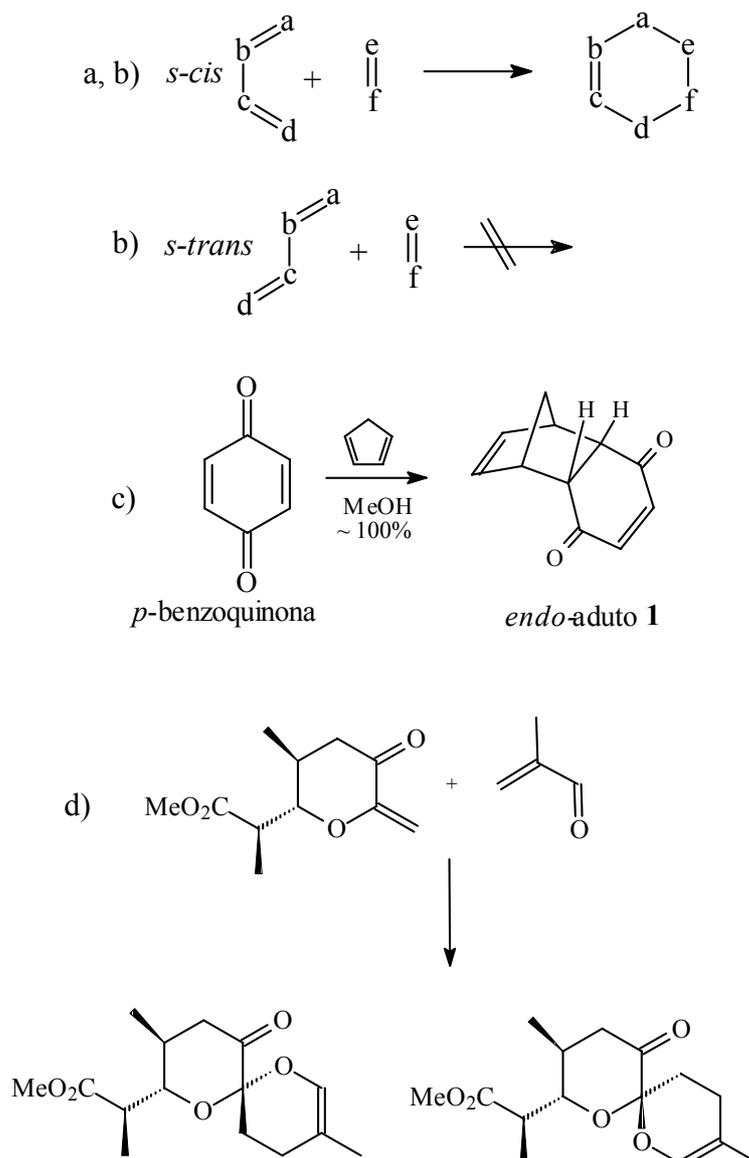


Figura 1: a) Representação genérica da reação de Diels-Alder, b) reatividade relativa dos conformeros, c) demanda eletrônica normal e d) inversa..

A larga aplicação das reações de Diels-Alder em síntese advém da grande versatilidade e alta regio e estereosseletividade apresentadas pelo processo. A reação não se restringe à utilização de dienos e dienófilos compostos somente por átomos de carbonos, podendo assim ser obtido tanto um composto carbocíclico quanto um heterocíclico a partir dos reagentes adequados (Figura 1). Também, tanto dieno quanto dienófilo podem apresentar diferentes grupos funcionais, levando à obtenção de compostos diferentemente substituídos. A presença de substituintes nos reagentes, a utilização de aditivos no meio reacional, o solvente e a temperatura de reação são variáveis que podem determinar a formação ou não de determinado aduto. Ainda,

estas variáveis podem ser responsáveis pela proporção regio e/ou estereoisomérica de obtenção dos produtos de reação¹⁷.

A reação de Diels-Alder, em suas variações, aparece como etapa sintética da obtenção de uma série de compostos interessantes, segundo diferentes pontos de vista. Em uma destas abordagens, reações de Diels-Alder são etapa sintética da obtenção de compostos farmacologicamente ativos¹⁹⁻²² Um exemplo bastante significativo²³ é a obtenção de compostos analgésicos a partir da Tebaína, um alcalóide extraído do ópio juntamente com Codeína e Morfina. A Tebaína, ao contrário da Codeína e da Morfina não possui ação analgésica. No entanto, através de uma reação de Diels-Alder que utiliza metil vinil cetona como dienófilo, obtém-se um aduto de Diels-Alder conhecido como Oripavina, que apresenta alta atividade analgésica (Figura 2).

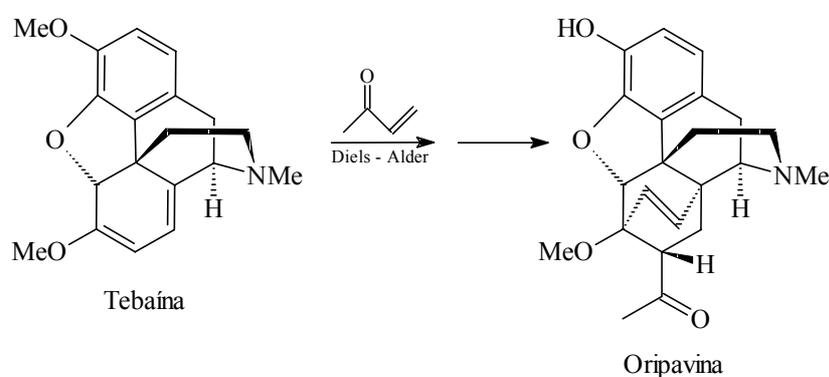


Figura 2: Oripavina a partir da Tebaína, reação de Diels-Alder entre Tebaína e metil vinil cetona.

Na Oripavina, a atividade analgésica é atribuída a um aumento na rigidez da molécula e à diferença no arranjo espacial quando comparada com a molécula de Tebaína²³.

Um outro exemplo interessante é a família de compostos conhecida como pentacicloundecanos (PCUDs). Estes compostos tem como etapa inicial de síntese a preparação do aduto de ciclopentadieno e *p*-benzoquinona de Albrecht¹³ seguida de fotociclização e outras etapas (Figura 3). Esta família de compostos foi largamente estudada por Marchand e colaboradores^{1,2}. A partir dos PCUDs foram sintetizados novos compostos, realizados estudos estruturais via RMN, realizados estudos sobre rearranjos estruturais e, ainda, estas estruturas foram utilizadas como intermediários em sínteses de produtos naturais.

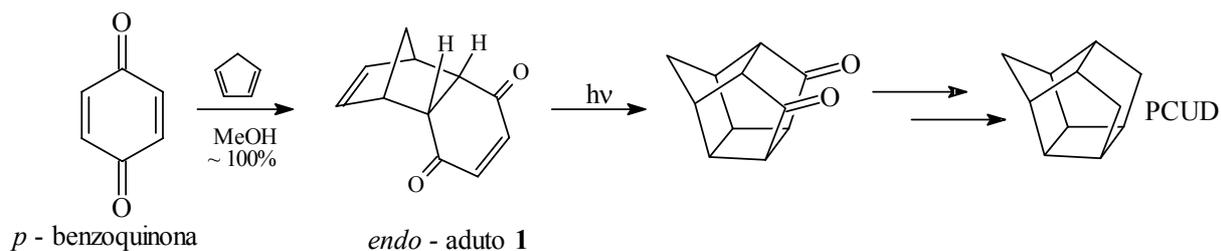
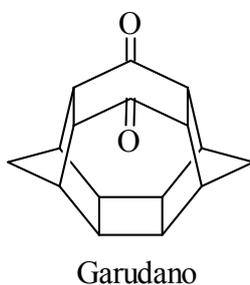


Figura 3: Esquema de preparação dos PCUDs

Através de reação entre ciclopentadieno e *p*-benzoquinona em quantidade equimolar obtém-se estereoespecificamente o *endo*-aduto **1** com rendimento próximo ao quantitativo (Figura 3). Este aduto é precursor dos PCUDs e de outras moléculas de importância para a análise estrutural e para espectroscopia, entre outras áreas, como o (-)-1,3,5,7-tetrakis[[2-(1*S*,3*S*,5*R*,6*S*,8*R*,10*R*)-*D*₃-trishomocubanyl]acetoxi]metil]adamantano²⁴, que é a primeira molécula orgânica opticamente ativa com simetria *T*. Outra molécula interessante nesta área é o “Garudano”²⁵. No entanto, para a síntese do “Garudano” são utilizados bis adutos de Diels-Alder entre ciclopentadienos e *p*-benzoquinonas.



Uma outra visão pela qual pode ser interpretada a química dos PCUDs é a apresentada por Mehta³ e colaboradores, que promoveram a pirólise do anel ciclobutano presente em PCUDs diferentemente substituídos, para a obtenção de sistemas triciclo[6.3.0.0^{2,6}]undecano (sistema triquinana) com potencial atividade biológica (Figura 4).

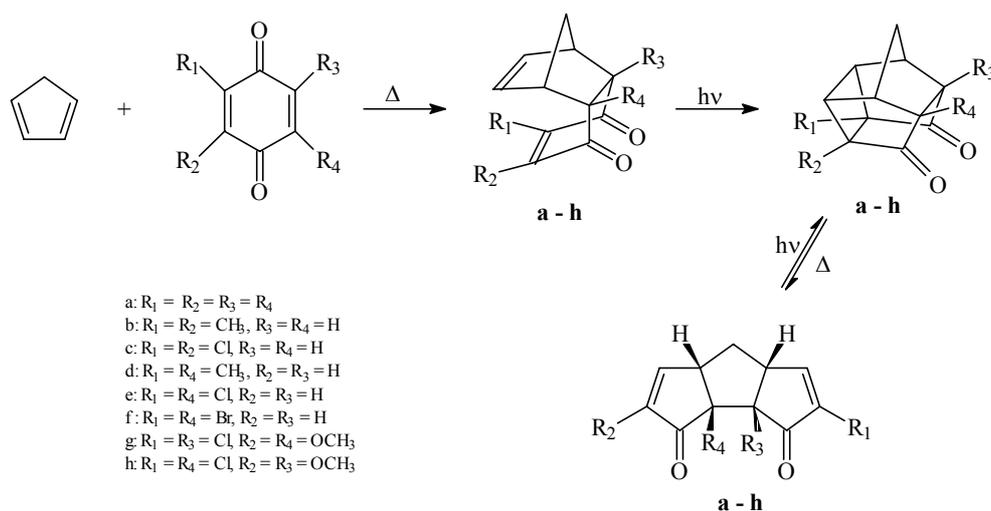


Figura 4: Representação da reação de pirólise do anel ciclobutano dos PCUDs e derivados.

Outra potencial aplicação de aduto de Diels-Alder entre ciclopentadienos e *p*-benzoquinonas é a utilização destas estruturas como espaçadores moleculares na síntese de análogos peptídicos e sistemas similares²⁶ como já foi demonstrado para o *meso*-diol **2**²² (Figura 5). Para tal, os grupamentos carbonila do aduto **1** podem ser reduzidos estereoespecificamente com NaBH₄ em metanol e na presença de CeCl₃ hidratado²⁷. Esta reação fornece como produto o *meso*-diol **2**. O análogo peptídico apresentado na Figura 5 pode ser obtido por acoplamento direto do tripeptídeo ao *meso*-diol **2**.

Utilizando uma lâmpada ultravioleta pode-se realizar a fotociclização do *meso*-diol **2** ao respectivo derivado di-hidroxilado de PCUD com estereoquímica *exo-exo* determinada²⁷, ao qual também foi realizado o acoplamento de cadeias peptídicas²⁶. Por outro lado, o aduto **1** quando submetido ao mesmo sistema reacional da fotociclização, sofre a reação, gerando a dicetona **3**^{14,28}. Os grupamentos carbonila da dicetona **3** podem também ser reduzidos por NaBH₄ em metanol. No entanto, este procedimento gera mistura dos estereoisômeros *endo-endo* e *endo-exo*. Caso a redução seja conduzida com LiAlH₄ em THF, somente o estereoisômero *endo-endo* é obtido (Figura 5). Estes estereoisômeros também podem ser utilizados com a mesma finalidade.

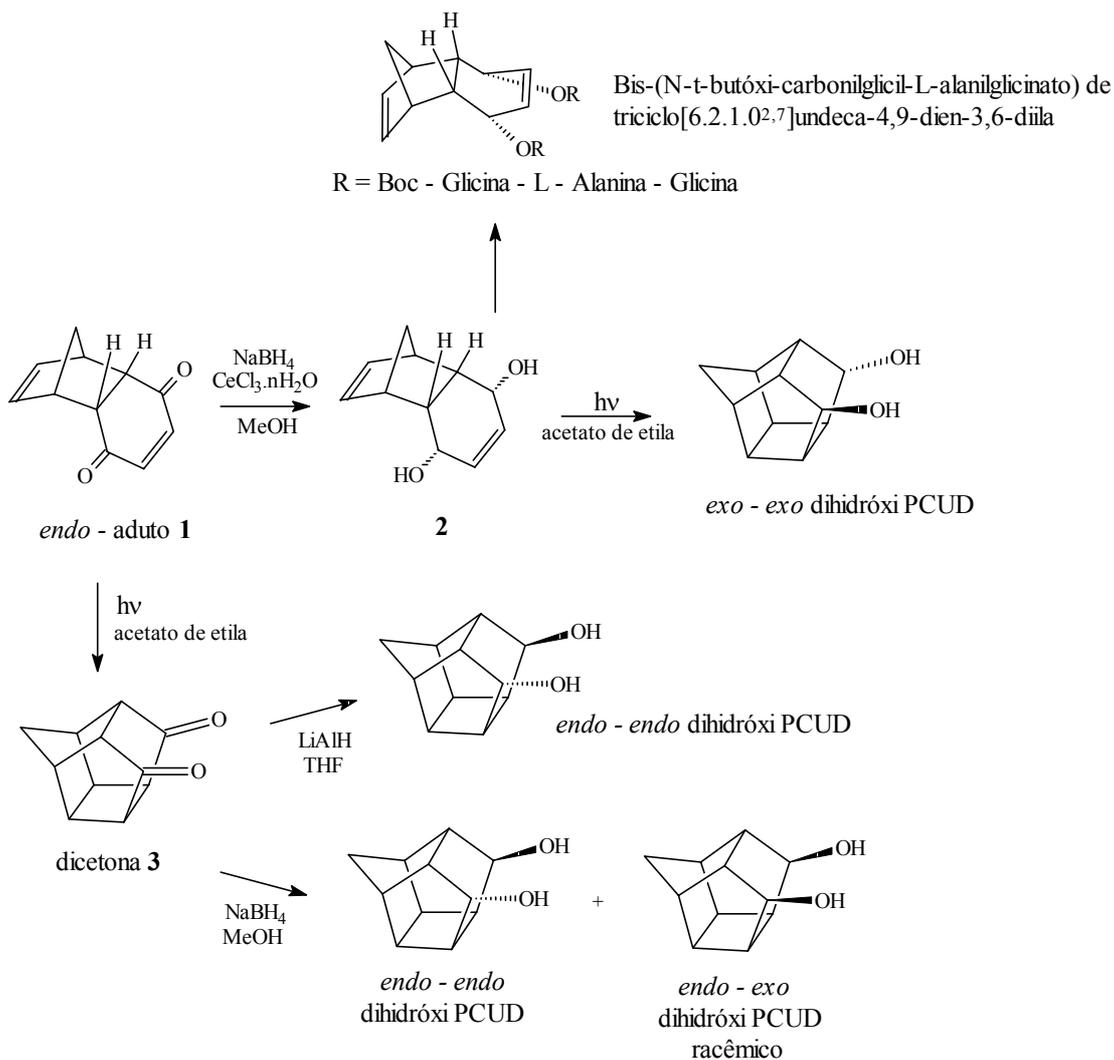


Figura 5: Esquema de obtenção dos possíveis estereoisômeros de di-hidróxi PCUDs

Em 1980 foi publicado²⁹ que a reação do *endo*-aduto **1** com bromo em diclorometano fornecia o produto de adição eletrofílica à dupla ligação norbornênica **4**, mas que no entanto a estereoquímica do produto era *sin* (Figura 6). Neste trabalho os autores não apresentaram nenhum esboço de mecanismo.

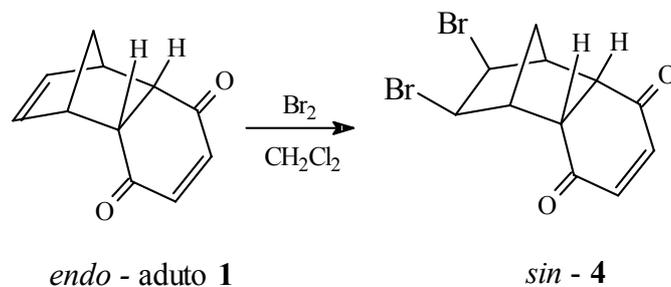


Figura 6: Reação de halogenação do *endo*-aduto **1**.

Somente em 1994, Marchand³⁰ e colaboradores estudaram a adição de eletrófilos de enxofre e iodo, e interessaram-se por este mecanismo. Neste trabalho foi possível observar a formação de produtos de captura nucleofílica intramolecular e assim foi proposto um mecanismo para a reação de bromação da dupla ligação norbornênica do *endo*-aduto **1** (Figura 7). O processo apresentado sugere que a captura intramolecular possa ser reversível, justificando assim a estereoquímica do produto de reação.

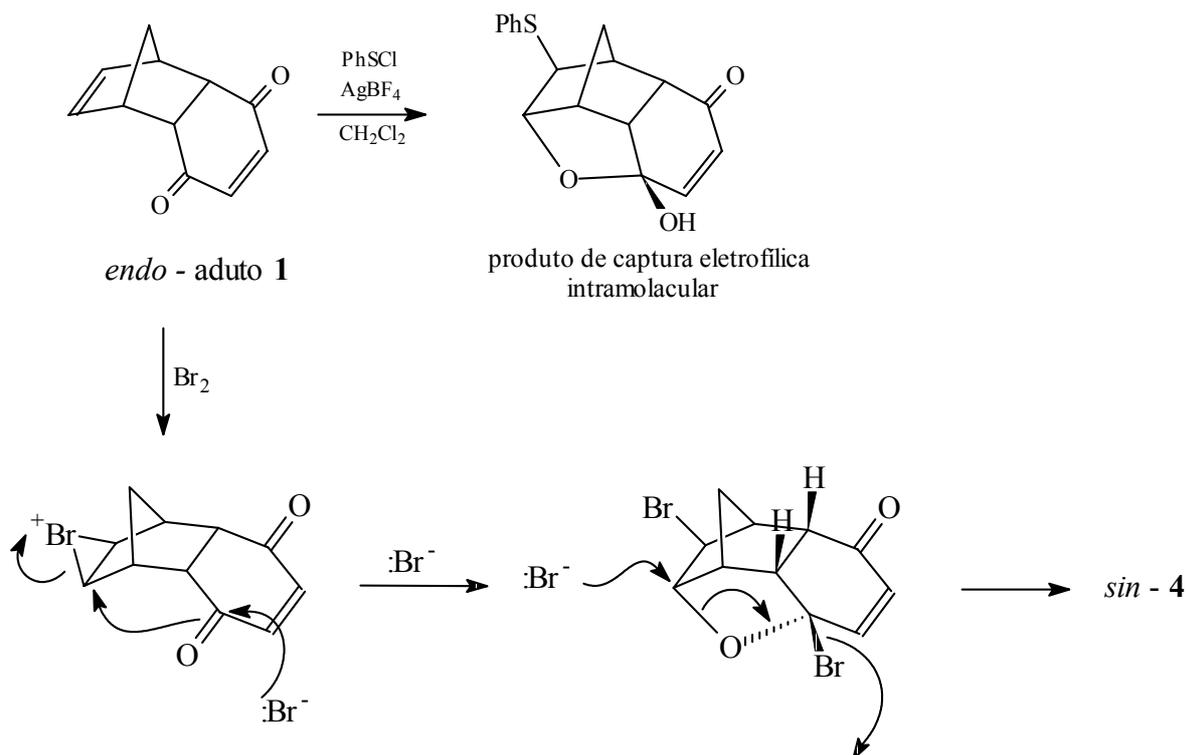


Figura 7: Adição eletrofílica de bromo ao *endo*-aduto **1**.

Em 1998¹⁵, numa tentativa de obtenção de bis adutos de Diels-Alder de configuração *endo-sin-endo* a partir de ciclopentadieno e 2,5-dibromo-*p*-benzoquinona, o mono aduto **5** proveniente da reação entre estes dois reagentes foi submetido à reação de redução dos grupamentos carbonila utilizando o sistema³¹ NaBH₄ / CeCl₃.6H₂O em metanol. O produto desta reação foi submetido a análises e caracterizado como sendo o 5-bromo-12-oxa-pentaciclo[6. 2. 1. 1^{6,9}. 0^{2,7}. 0^{2,10}]dodeca-4-eno-3-*endo*-ol **6**³² (Figura 8). No trabalho de Mestrado¹⁵ que precedeu esta Tese de Doutorado foi sugerido um mecanismo de reação para a obtenção do álcool **6** em que o íon cério III, em excesso no meio, interagiria também com o átomo de bromo no carbono terciário do aduto de Diels-Alder **5**, levando a uma polarização da ligação carbono bromo. Esta polarização se estenderia até os carbonos da dupla ligação norbornênica por se tratar de um

sistema homoalílico. Seguindo a lógica proposta, o ânion hidreto atacaria o carbono carbonílico promovendo a formação do alcoóxido, que então assistiria a eliminação homoalílica do átomo de bromo. Neste processo estaria se formando o anel tetrahydrofurano e o anel ciclopropano que constituem o álcool **6**.

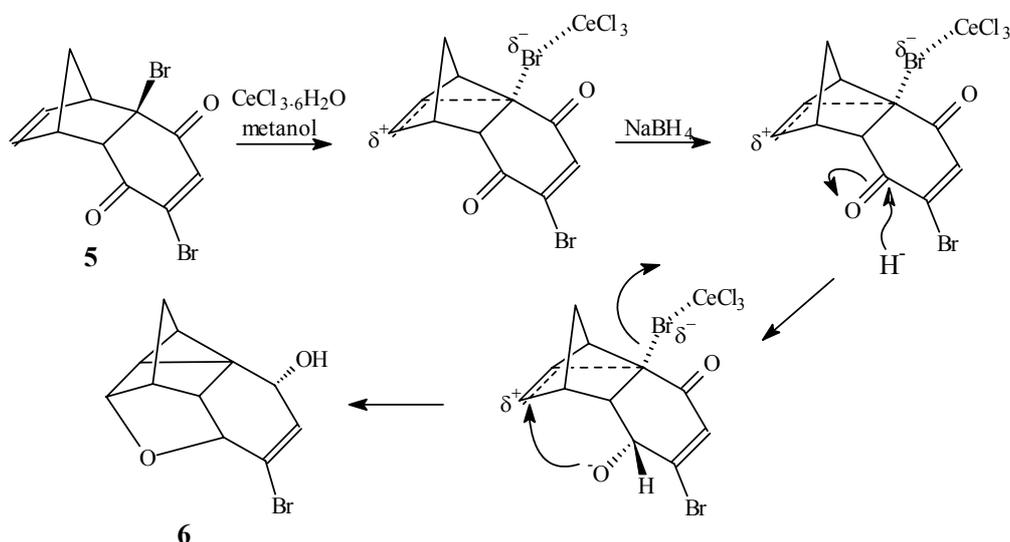


Figura 8: Proposta de mecanismo de reação para a formação do álcool **6**.

Em um trabalho publicado no ano de 2001 observa-se a preparação do aduto de Diels-Alder **7** entre o 3,4-dimetóxi-furano e *p*-benzoquinona³³ e a partir deste aduto, por reação de redução com NaBH₄ / CeCl₃·6H₂O em metanol, a formação do *endo*-diol **8** correspondente. Nota-se que não ocorre, durante o processo de redução do aduto **7**, a ciclização nem do anel tetra-hidrofurânico, nem do anel ciclopropânico. Isto sugere que a existência do átomo de bromo estrategicamente colocado em posição homoalílica ao carbono olefínico atacado pelo alco-óxido formado quando da redução do aduto **5**, é essencial. Por outro lado, o diol **8** deixado em clorofórmio durante poucas horas sofre o fechamento do anel tetra-hidrofurânico levando ao isolamento do composto **9** (Figura 9).

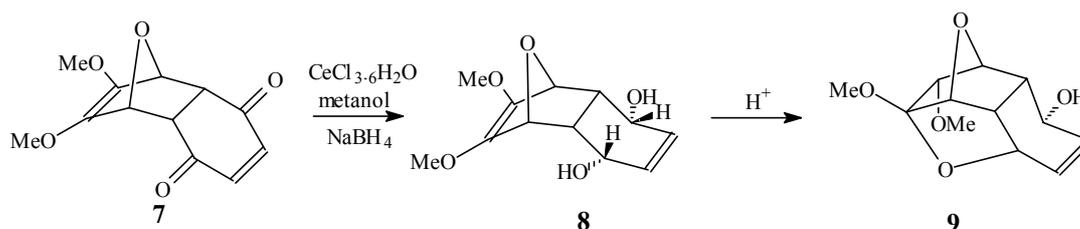


Figura 9: Esquema reacional para a obtenção do diol **8** e do álcool **9**.

Um outro processo semelhante pode ser observado para reações de ciclização de derivados de norborneno induzidas por iodo³⁴⁻³⁷. Estas reações envolvem a adição eletrofílica de iodo a dupla ligação de norbornenos di-substituídos com grupamento acila e tio-éster. Nestes trabalhos foram sugeridos mecanismos de reação também bastante semelhante ao de captura nucleofílica intramolecular sugerido para a adição de eletrófilos de enxofre ao *endo*-aduto **1** (Figura 10).

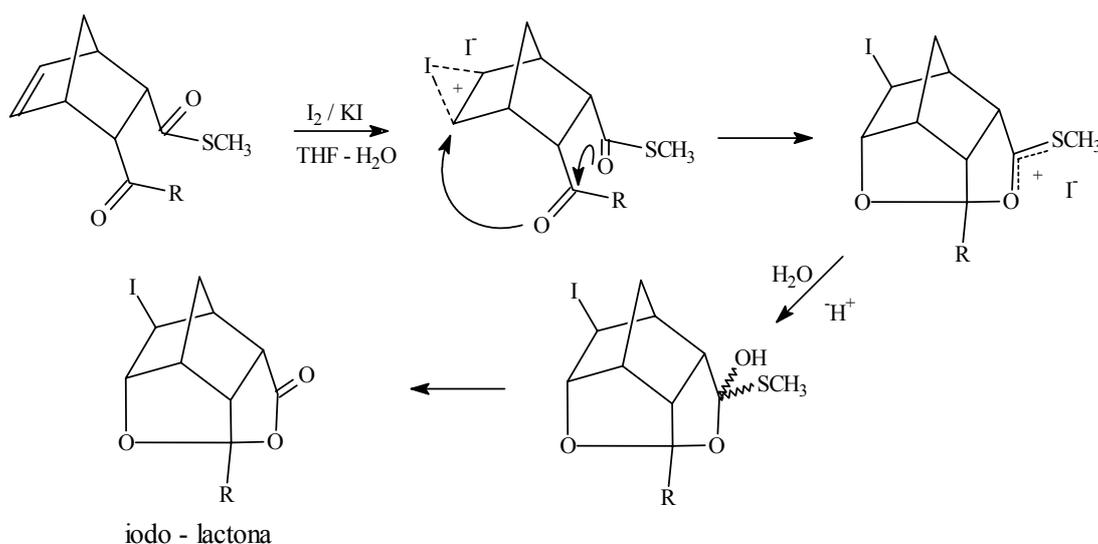


Figura 10: Mecanismo de reação sugerido para a obtenção de iodo-lactonas.

Ainda sobre o aduto de Diels-Alder *endo*-**1**, devem ser mencionados os 2,3-epóxidos derivados deste composto. A epoxidação de cetonas α, β - insaturadas por peróxido de hidrogênio em meio alcalino é um processo conhecido desde 1921³⁷. O 2,3-epóxido **10**, derivado do *endo*-aduto **1**, obtido pelo mesmo processo, é conhecido pelo menos desde 1960³⁸ (Figura 11). Desde então uma pequena série de trabalhos relativa a este tema foi encontrada.

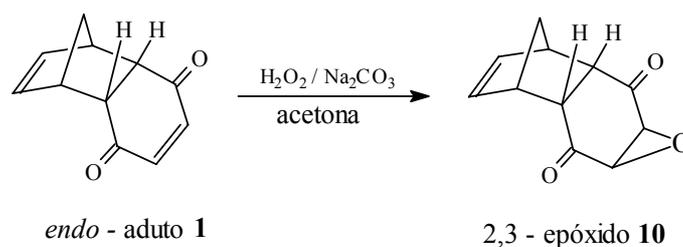


Figura 11: Obtenção do 2,3-epóxido derivado do aduto **1**.

Num primeiro momento podemos abordar aspectos conformacionais do aduto **1**, que é o precursor do epóxido **10**. O momento de dipólo do aduto **1** sugere que o sistema enodiônico assumira uma conformação do tipo “barco”, com os dois grupamentos carbonila *cis* um ao outro³⁹. Assim, analisando modelos moleculares do aduto **1**⁴⁰, poder-se-ia imaginar um equilíbrio conformacional entre os isômeros **A** e **B** (Figura 12). Estes dois confôrmeros foram mais tarde chamados *aberto* e *fechado* respectivamente³⁹. No entanto, experimentos de ressonância magnética nuclear (RMN) a 60 MHz e a uma temperatura de -60 °C a fim de se observar a preferência por um dos isômeros nesta condição, não apresentaram diferença significativa dos dados obtidos a temperatura ambiente⁴⁰. Mais tarde, a ausência de interação espacial $\tilde{\pi}$ - π observada em espectros de absorção eletrônica do aduto **1** e de derivados, ajudou na determinação de que o sistema enodiônico do aduto **1** assumiria, em solução, a conformação **A** preferencialmente. A hipótese da existência do confôrmero **B** não foi descartada, mas admite-se que exista pelo menos num estado excitado³⁹.

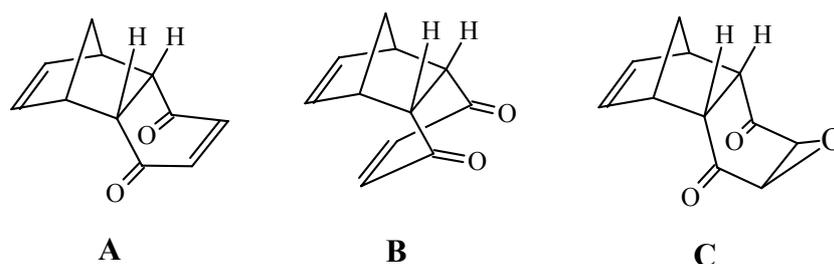


Figura 12: Confôrmeros *aberto* (**A**) e *fechado* (**B**) do aduto **1** e *aberta* do epóxido **10** (**C**).

Durante o processo de epoxidação por peróxido de hidrogênio em meio alcalino, o intermediário ativo é o ânion peróxido. Neste contexto pode-se argumentar que um ataque pela face *exo, sin* à ponte metilênica do aduto, seria favorecido. Desta maneira um estudo conformacional bastante similar ao descrito para o aduto **1** foi realizado por O’Brien e Gates⁴⁰ num trabalho publicado em 1965. O resultado deste estudo foi que realmente o ataque do ânion peróxi-

do ou até mesmo do ânion terc-butil peróxido acontece pela face *exo*. Um outro resultado apresentado neste trabalho diz respeito aos possíveis conformêros do epóxido e conclui que uma conformação *aberta C*, similar à conformação **A** do aduto **1**, seria majoritária, se não a única na qual o epóxido se apresenta.

Alguns bis-epóxidos derivados do aduto **1** já foram sintetizados⁴¹ e caracterizados (Figura 13).

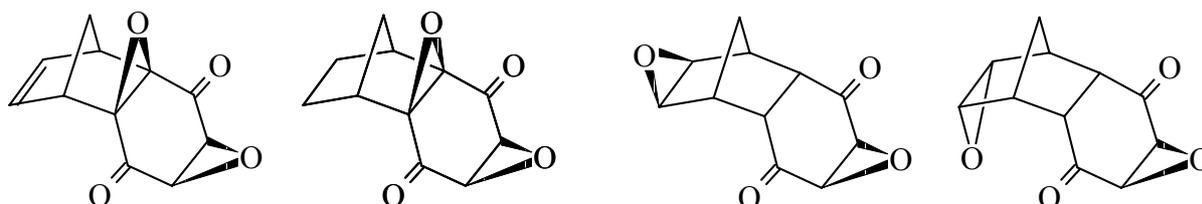


Figura 13: Bis-epóxidos derivados do aduto **1**.

A abertura do anel 2,3-oxirano é um outro aspecto relativo ao epóxido **10** e derivados que merece ser abordado, ainda que de maneira breve.

Na presença de HPMT, em etanol é possível obter a enodiona **12**. No entanto a presença de quantidade equimolar de base aumenta muito a cinética da reação e leva ao isolamento do tioéter-hidroquinona **13** (Figura 14). Este estudo originou a proposição de que a reação deva ser facilitada pela presença dos grupamentos carbonila, mas também que seja sensível a efeitos estéricos do nucleófilo utilizado⁴².

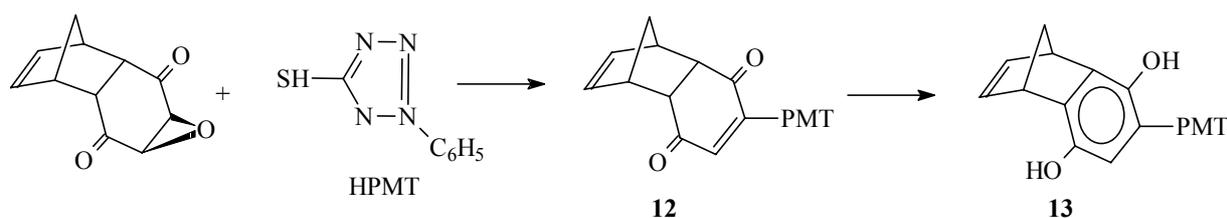


Figura 14: Reação do epóxido **10** com HPMT.

Por outro lado, o tratamento do epóxido **14** com ácido sulfúrico a 50% funciona como descrito na Figura 15⁴³.

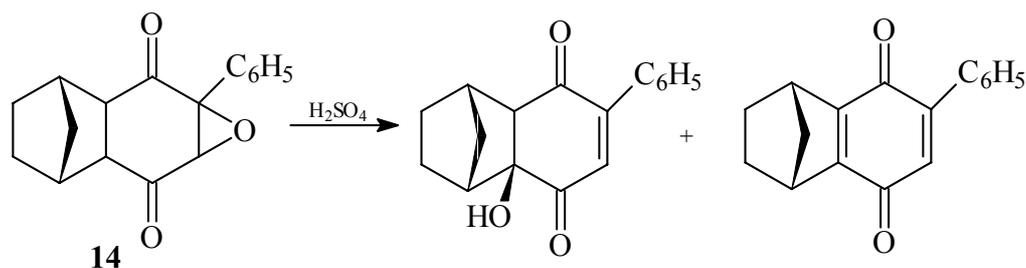


Figura 15: Reação do epóxido **14** com ácido sulfúrico.

Um último aspecto relativo ao 2,3-epóxido **10** e seus derivados diz respeito a pirólise destes compostos, que resulta numa reação de retro Diels-Alder. Este procedimento foi descrito por Alder e colaboradores³⁸ e foi utilizado na obtenção⁴⁴⁻⁴⁶ de produtos naturais e/ou de importância biológica e farmacológica (Figura 16).

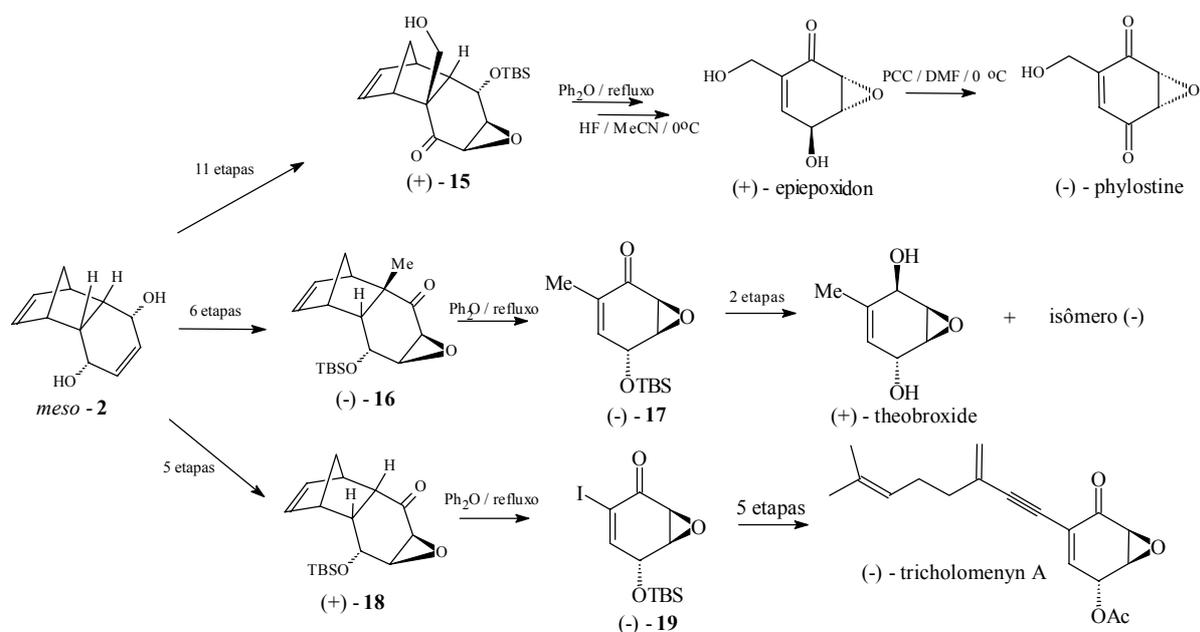


Figura 16: Alguns substratos importantes obtidos por reação de retro Diels-Alder sobre derivados do epóxido **10**.

2.2. CATÁLISE ENZIMÁTICA NO PROCESSO DE TRANSESTERIFICAÇÃO E APLICAÇÃO NA SÍNTESE DE COMPOSTOS BIOLÓGICAMENTE ATIVOS

As três rotas sintéticas descritas brevemente na Figura 16 tem início com reações que podem transformar o diol *meso*-**2** em derivados quirais e enantiomericamente puros. Duas delas^{44,46}, utilizam processo enzimático na conversão do diol *meso* em um hidróxi-acetato. Esta reação é conceitualmente caracterizada pela transferência do grupamento acila de um éster carboxílico para um álcool⁴⁷, pode ser promovida, também, por ácidos ou bases e é classificada como uma reação de transesterificação.

No caso de uma reação de transesterificação catalisada por ácido ou base na ausência de um auxiliar quiral, temos o processo como uma reação de *assimetriação* que é caracterizado pela formação de um produto quiral, mas racêmico, a partir de um substrato *meso*.

Já os processos catalisados por sistemas enzimáticos podem promover a formação de um produto de reação não simétrico, com quiralidade e com algum excesso enantiomérico ou até pureza óptica, a partir de substratos *meso*. Estes processos são conhecidos como reações de *dessimetriação*.

Assim, como exemplo deste procedimento, podemos citar justamente a *dessimetriação* do *meso*-diol **2**⁴⁸, processo que se realiza em acetonitrila, na presença de acetato de vinila e catalisado pela lipase de *Pseudomonas* sp. (Lipase PS) (Figura 17).

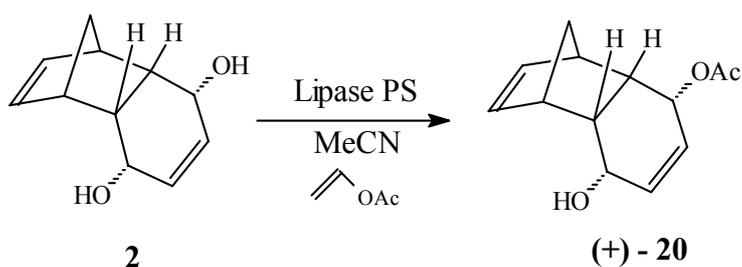


Figura 17: Reação de *dessimetriação* do *meso*-diol **2**

Outro processo mediado por catalisadores enzimáticos é a resolução enantiomérica. Neste processo, um par de enantiômeros, constituindo uma mistura racêmica, é separado através do reconhecimento de um dos componentes da mistura como substrato pela enzima em

questão. Como exemplo deste procedimento pode ser citada a resolução dos enantiômeros do hidróxi-acetato **21**⁴⁹ (Figura 18).

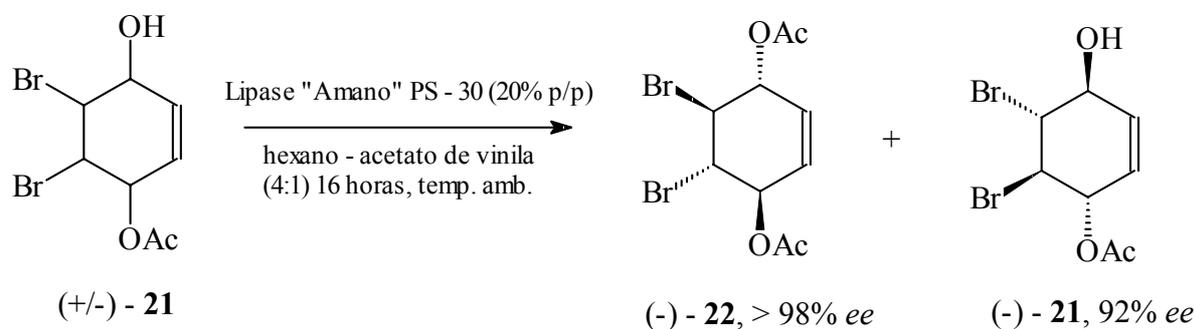


Figura 18: Resolução enantiomérica do substrato racêmico **21**

Em qualquer um destes processos catalisados por sistemas enzimáticos, comumente são empregadas enzimas classificadas como *lipases*.

As lipases são enzimas que catalisam a hidrólise de triacilgliceróis aos ácidos graxos correspondentes e glicerol. Estas enzimas são constituídas por uma cadeia polipeptídica simples de em média 50 kDa⁵⁰. Além de funções metabólicas, as lipases também desempenham importante papel nas áreas da biotecnologia com aplicação na indústria de óleos e alimentos, bem como na preparação de intermediários quirais. Neste ínterim, aproximadamente 20% das bio-transformações documentadas até 1994 foram catalisadas por lipases⁵⁰.

No âmbito da química orgânica sintética, características como velocidade de reação (uma enzima é capaz de tornar uma reação química 10^6 a 10^{14} vezes mais rápidas que uma reação não catalisada), seletividade e especificidade estão entre as mais interessantes. A seletividade de uma enzima diz respeito à capacidade de seleção de um grupo funcional ou substrato entre vários possíveis, já a especificidade é a propriedade de produzir um único regio e estereoisômero como produto^{47,51}.

Uma outra característica muito relevante das lipases é a alta estabilidade em solventes orgânicos^{52,53}. Particularmente com respeito a este tópico podemos dizer que, apesar da estabilidade, o número de ciclos catalíticos em que uma enzima pode participar é estritamente dependente do meio de reação. Um trabalho bastante interessante nesta área pode ser citado⁵⁴ e nele os autores tiveram como objetivo relacionar a atividade e a seletividade da lipase de *Pseudomonas sp.* com as propriedades físico-químicas dos 15 solventes empregados. Como resultado, chegaram a conclusão que existe uma relação entre o número de ciclos catalíticos e a hidrofo-

bicidade do solvente, isto é, a capacidade do solvente em distorcer a camada de água essencial da enzima.

A flexibilidade e a capacidade de aceitar como substrato, compostos não naturais e de diferentes tamanhos, confere as lipases um lugar de destaque entre os catalisadores em síntese orgânica⁵⁰. Uma série de trabalhos de revisão podem ser citados⁵⁵⁻⁵⁹ e consideram, de uma maneira geral, a catálise enzimática em síntese orgânica, em solventes orgânicos, a presença ou não de água no meio reacional ou otimizações e as condições ideais de trabalho para os sistemas catalíticos. Como um exemplo prático e representativo da aplicação deste tipo de tecnologia em síntese, pode ser citado um trabalho de Ogasawara⁶⁰ onde é apresentada uma série de substratos farmacologicamente interessantes, preparados a partir da dessimetriação enzimática do *meso*-diol **2** (Figura 19).

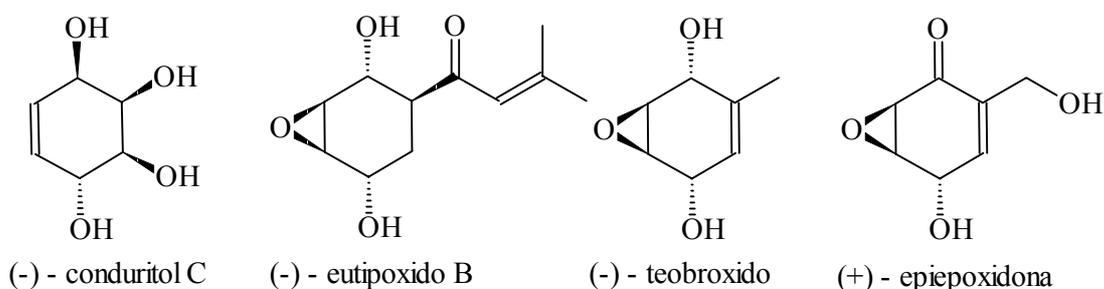


Figura 19: Alguns compostos que foram sintetizados a partir do *meso*-diol **10**.

A separação de racematos clorados derivados de “isodrin”⁹ e de norborneol⁶¹ constituem exemplos bastante relevantes da alta capacidade de aceitação de diferentes substratos pela lipase de *Candida rugosa* (CRL) (Figura 20).

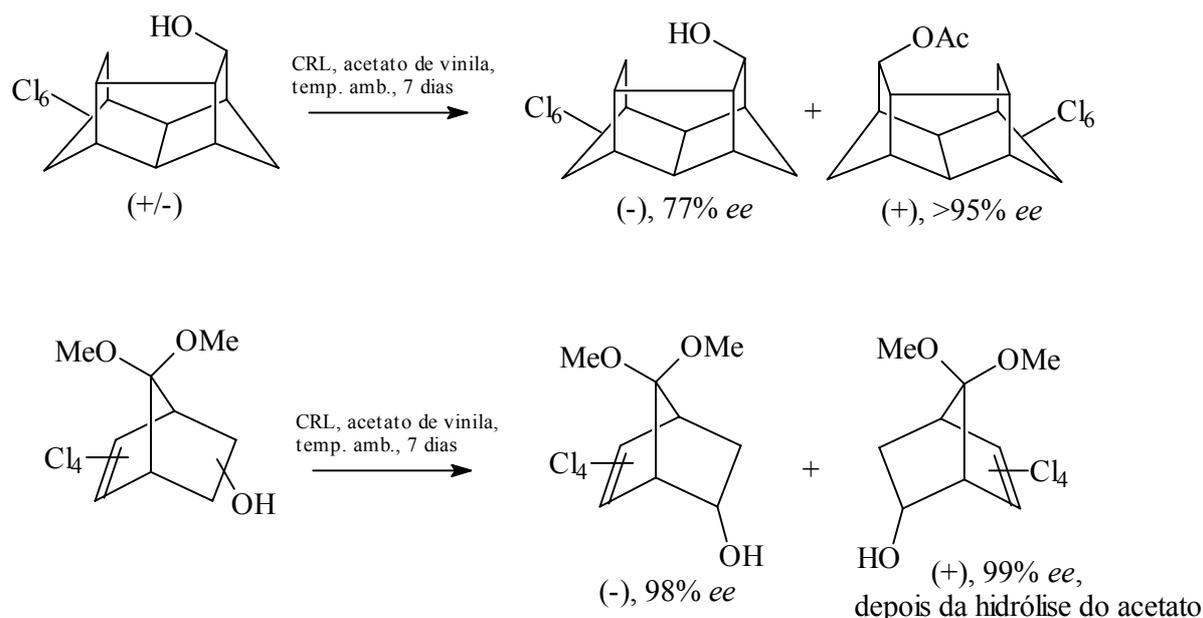


Figura 20: Reações de resolução enantiomérica de derivados clorados mediadas por CRL.

Um mecanismo genérico para as reações de transesterificação pode ser apresentado⁴⁷ (Figura 21). Um doador de grupamentos acila, aqui representado pelo acetato de vinila, é incorporado ao sítio ativo da enzima em questão. Esta associação é conhecida como intermediário covalente. O intermediário covalente, então, recebe o substrato racêmico ou *meso* e realiza a transferência do grupamento acila para este, liberando logo em seguida o produto transesterificado e se preparando para a formação de um novo intermediário covalente, dando prosseguimento ao processo de transesterificação.

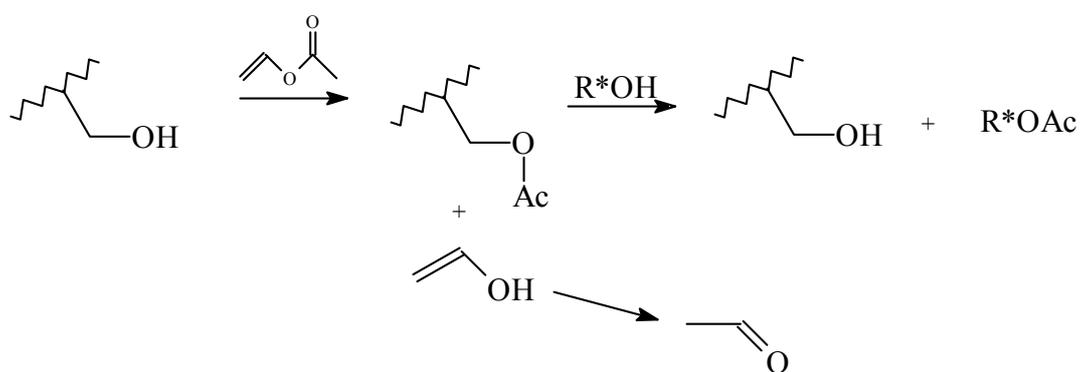


Figura 21: Modelo de mecanismo da reação de transesterificação mediada por uma lipase.

Em 1982, Sih e colaboradores⁶² introduziram um método para quantificar a eficiência de um processo enzimático. Este método foi apresentado na forma de uma equação que tem como parâmetros constituintes a conversão química (c) e o excesso enantiomérico do produto ($ee(P)$) ou o excesso enantiomérico do substrato submetido à reação ($ee(S)$). Esta relação foi chamada enantiosseletividade ou razão enantiomérica (E) e é dada pela equação a seguir.

$$E = \frac{\ln [(1 - c) (1 - ee(S))]}{\ln [(1 - c) (1 + ee(S))]} = \frac{\ln [(1 - c) (1 + ee(P))]}{\ln [(1 - c) (1 - ee(P))]}$$

Para propósitos práticos, um valor de E abaixo de 10 para qualquer biotransformação torna-a inviável como processo enantiosseletivo. Por outro lado, este pode ser considerado bom se estiver situado em valores entre 10 e 30 e, acima disto, excelente⁵⁰. Os valores de E maiores que 200, não podem ser precisamente atribuídos como consequência das incertezas intrínsecas aos métodos analíticos de determinação dos excessos enantioméricos (RMN, HPLC ou GC). Acima deste patamar uma pequena variação de excesso enantiomérico do produto ou do substrato provoca um significativo aumento no valor numérico de E ⁵⁰.

A catálise enzimática vem sendo utilizada como etapa chave na síntese de compostos com atividade inibidora de glicosidases, que são enzimas responsáveis por clivar a ligação glicosídica de polissacarídeos para gerar um determinado monossacarídeo no organismo. Ao mesmo tempo estas enzimas possuem uma pequena atividade antibacteriana por ter a capacidade de romper determinadas ligações glicosídicas da camada peptidoglicólica das bactérias⁴⁷.

Os inibidores de glicosidases são compostos que auxiliam no esclarecimento do mecanismo de hidrólise destas enzimas e ao mesmo tempo tem sido considerados com possuidores de excelente potencial terapêutico no tratamento de desordens metabólicas, metástases tumorais e infecções virais⁶³.

Dentre as várias classes de inibidores de glicosidases, aparece uma família de compostos conhecidos como *conduiritóis* que se apresentam como seis estereoisômeros⁶⁴, A a F, e são genericamente chamados 1,2,3,4-tetrahidróxi-ciclohexenos⁶⁵. Os *conduiritóis* e seus derivados apresentam atividade inibidora de glicosidases, potente atividade inibidora de HIV, atividade reguladora da liberação de insulina, atividade antibiótica, antileucêmica e ainda atividade reguladora do crescimento⁶⁶ (Figura 22).

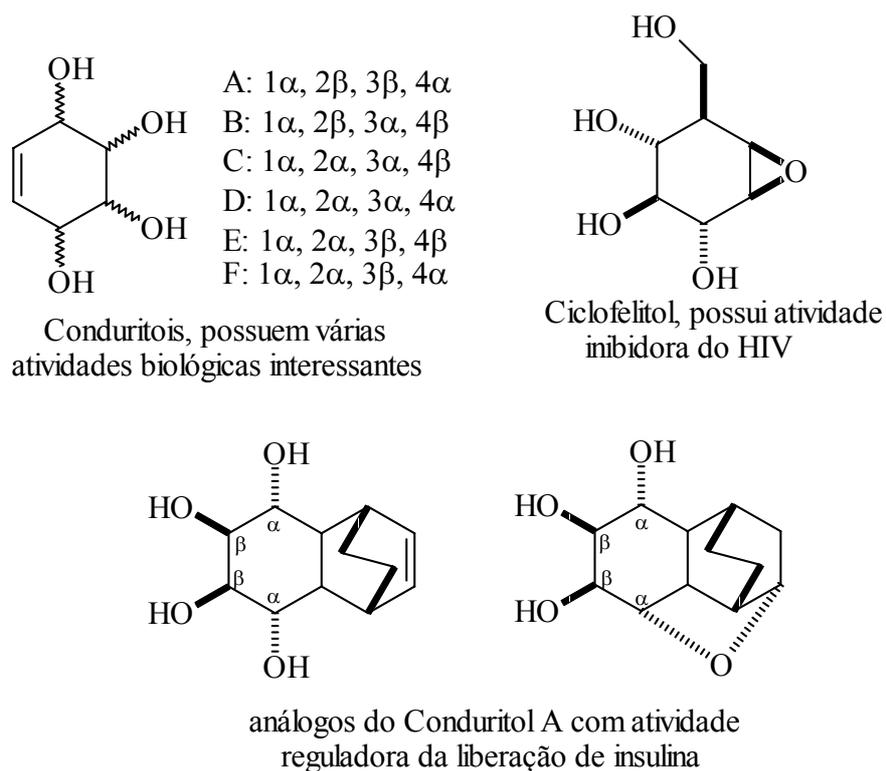


Figura 22: Conduritóis e análogos.

Dentre uma série de rotas sintéticas desenvolvidas para a síntese deste tipo de compostos, várias apresentam reações de transesterificação catalisadas por lipases, seja na versão que promove a formação do derivado acilado, seja na hidrólise deste mesmo derivado acilado. Desta forma, Nicolosi⁶⁷ e colaboradores realizaram a resolução enantiomérica do tetra-acetato de conduritol B mediada por lipase do pâncreas do porco (PPL), lipase de *Candida cylindracea* (CCL) e lipase de *Mucor miehei* suportada (Liposyme IM), utilizando como solvente o éter *t*-butil metílico e como álcool receptor do grupamento acila, o butanol. A partir dos substratos resolvidos foi possível preparar o (+)-ciclofelitol e o (-)-epoxiconduritol B.

2.3. CÁLCULOS DE TENSORES DE BLINDAGEM MAGNÉTICA NUCLEAR

RMN é uma das técnicas experimentais mais utilizadas pela parte da química que se dedica à análise estrutural de compostos orgânicos. Em particular, os deslocamentos químicos dos sinais apresentados nos espectros de RMN são algo como uma impressão digital, definindo a geometria molecular e a estrutura química de cada composto em questão. Mas, embora a interpretação destes espectros seja em sua maioria baseada em valores tabelados obtidos de forma empírica, em muitos casos a complexidade dos desdobramentos observados impede uma interpretação absolutamente correta dos dados observados⁶⁸. Em função destas condições, uma série de métodos teóricos têm sido desenvolvidos para auxiliar no trabalho de interpretação e assinalamento de estruturas moleculares^{68,69} e ocupam-se com o cálculo das propriedades magnéticas moleculares de segunda ordem⁶⁹, ou seja, que são obtidas pela segunda derivada da propriedade correspondente.

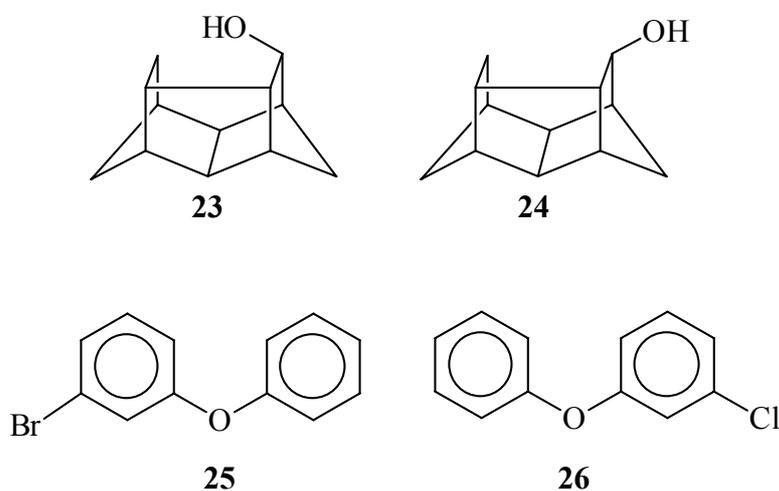
A constante de blindagem magnética (σ) e a constante de acoplamento (J) são as propriedades responsáveis por gerar os espectros de RMN. Estes parâmetros foram identificados e analisados em termos de Teoria da Perturbação, por Ramsey a mais de 40 anos atrás¹². No entanto, devido a problemas práticos, como o baixo desempenho dos computadores da época, o cálculo destas propriedades e as primeiras aplicações de métodos *ab initio* ao estudo de parâmetros de RMN não foram satisfatórios. Com o passar dos anos, os obstáculos que se apresentaram no início foram sendo ultrapassados e hoje, cálculos ao nível de teoria Hartree-Fock (HF) de propriedades magnéticas são realizados rotineiramente para moléculas de porte considerável¹². No entanto, a precisão de cálculos desta natureza é ainda limitada em função do tipo de aproximação que a teoria HF propõem, mas o método é ainda assim, tido como o “estado da arte” para a teoria *ab initio* no cálculo de propriedades magnéticas.

Hoje, é aceito que para uma previsão precisa das propriedades magnéticas utilizando um número finito de bases, é necessária a aplicação de métodos que utilizem procedimentos com dependência referencial¹¹. Um destes procedimentos é o método GIAO, desenvolvido por Ditchfield^{11,69}.

Para moléculas com ligações múltiplas, as contribuições de correlação eletrônica se tornam mais significantes e estes efeitos devem ser incluídos para que se obtenha bons resultados no cálculo do tensor de blindagem magnética. Recentemente foram desenvolvidos alguns métodos que possuem as contribuições de correlação eletrônica incorporadas, como por exemplo o método GIAO associado ao nível de teoria de Moller – Plesset de Segunda Ordem (MP2)⁶⁹. No entanto, níveis de teoria como MP2, mesmo que utilizando bases de cálculo pouco complexas,

necessitam de muito tempo de cálculo devido à natureza da aproximação. Como métodos bastante promissores, as Teorias de Funcionais de Densidade (DFT) como B3LYP e B3PW91, vem sendo utilizadas como alternativa aos métodos *ab initio* convencionais da química quântica⁶⁹. A precisão dos métodos DFT vem sendo atestada em trabalhos recentes^{70,71} e tem a vantagem de incluir uma parte bastante significativa da correlação eletrônica, com a vantagem de consumir muito menos tempo de cálculo. Esta é uma característica muito importante, principalmente quando se tratam de moléculas de um porte maior.

Por outro lado, não somente o método de cálculo das propriedades magnéticas é responsável pelo sucesso do procedimento. Um dos fatores mais importantes para que se obtenha bons resultados num trabalho desta natureza é a boa qualidade das estruturas submetidas ao cálculo das propriedades magnéticas⁷⁰. Assim alguns autores combinam métodos para o cálculo da geometria e para o cálculo do tensor de blindagem magnética em seus trabalhos. Podem ser citadas as utilizações de DFT B3LYP associadas ao conjunto de bases 6-31G(d) (B3LYP/6-31G(d)) para o cálculo da geometria e do método GIAO associado à teoria B3LYP com conjunto de bases 6-31G(d) para o cálculo das propriedades magnéticas⁷⁰ de moléculas como os álcoois **23** e **24**. A utilização de B3LYP/6-31G(d) para o cálculo da geometria e do método GIAO associado à B3LYP/6-31G(d,p) para o cálculo de tensores de blindagem de ¹H, o mesmo método associado à teoria HF/6-31G(d,p) para o cálculo dos tensores de blindagem de ¹³C e ainda, associado à teoria HF/6-311+G(2d,p) para o cálculo dos tensores de blindagem de ¹⁷O, para difenil éteres halogenados⁷² como **25** e **26** também é uma combinação de métodos relevante. Por último a utilização de método *ab initio* STO-3G para a obtenção da geometria e do método GIAO associado à teoria HF/6-31G(d) para o cálculo das propriedades magnéticas do taxol⁶⁹ compõem exemplos relevantes.



Um último destaque deve ser feito. Assim como em um experimento de RMN realizado no espectrômetro, onde estão sendo medidas as propriedades magnéticas de uma dada molécula, em uma simulação destas mesmas propriedades, é necessário que se trabalhe com os valores das propriedades de uma molécula de referência. Esta molécula de referência pode ser o TMS, como num experimento de rotina, ou uma outra qualquer que contemple as necessidades do trabalho realizado. As propriedades da molécula de referência devem ser calculadas através do mesmo método empregado para o cálculo da molécula estudada. Esta é a condição para que se possa comparar os valores calculados e experimentais.

3. PARTE EXPERIMENTAL

3.1. GERAL

As análises dos produtos obtidos nesta Tese foram realizadas na Central Analítica do Instituto de Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, com exceção da análise de difração de raios X do álcool **6**, realizada no Departamento de Química da Universidade Federal de Santa Maria e no Instituto de Química da Universidade Federal de Santa Catarina, e as demais análises de difração de raios X, realizadas no Laboratório de Cristalografia, Estereodinâmica e Modelagem Molecular do Departamento de Química da Universidade Federal de São Carlos.

As medidas de ponto de fusão foram realizadas em um equipamento digital Electrothermal modelo IA9000 e não foram corrigidas.

As análises de RMN, a uma e duas dimensões, foram realizadas em equipamentos VARIAN VXR200 ($B_0 = 4,7T$) e/ou INOVA YH300 ($B_0 = 7,0T$).

Os espectros de infravermelho (I.V.) foram obtidos em um espectrômetro FTIR Mattson 3020, em filme cristalino ou pastilha de KBr e à temperatura ambiente.

As análises de massas foram realizadas em um espectrômetro de massas HP 5988A ou Shimadzu QP-5050A.

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

As análises de cromatografia a gás foram realizadas em um cromatógrafo Shimadzu modelo 17A, equipado com detector de ionização de chama (FID).

Todas as reações de resolução enzimática foram realizadas a 20° C, sob condições anidras em um equipamento Multi-Mixer Mistral.

As lipases PS “Amano” (Lot. LPSAX10508), PS – C “Amano” I (Lot. IPSAX08531K), PS – C “Amano” II (Lot. ILPSAX01520K), PS – D “Amano” I (Lot. ILPSAX02520K), AK “Amano” 20 (Lot. LAKX09510) de *Pseudomonas* e lipase AY “Amano” 30 (Lot. LAYY0450102S) de *Candida rugosa* foram gentilmente cedidas por Amano Enzyme U.S.A. Co.

As medidas de rotação específica foram obtidas em um polarímetro Perkin Elmer modelo 341.

Os cálculos para simulação de geometria e propriedades magnéticas foram realizados em computador Athlon 1,4 GHz com 1Gb RAM, utilizando o pacote de programa de orbitais moleculares GAUSSIAN 98, Revisão A.9⁷³.

3.2. CONDIÇÕES ANALÍTICAS

3.2.1. Para cromatografia a gás

Todas as análises de cromatografia a gás em fase aquiral foram realizadas nas seguintes condições: injetor 250⁰C; detector 300⁰C; forno a 100⁰C durante 5 minutos; rampa de temp. 10⁰C / min até 300⁰C; pressão do gás de arraste 15 kPa; fluxo na coluna 9,5 mL / min; velocidade linear 84,7 cm / s; fluxo total 200 mL; razão de Split 1:20; coluna DB1 15 m x 0,53 mm (diâmetro interno).

Todas as análises de cromatografia a gás em fase quiral foram realizadas nas seguintes condições: injetor 250⁰C; detector 300⁰C; forno a 150⁰C durante 10 minutos; rampa de temp. 5⁰C / min até 200⁰C; pressão do gás de arraste 138 kPa; fluxo na coluna 2,7 mL / min; velocidade linear 75,5 cm / s; fluxo total 35 mL; razão de Split 1:20; coluna β -ciclodextrina 30 m x 0.25 mm (diâmetro interno).

3.2.2. Para medidas de rotação específica

Para as medidas de rotação específica foram utilizadas as raias D da lâmpada de sódio e 365 nm na lâmpada de mercúrio. Todas as medidas foram realizadas à temperatura ambiente e utilizando uma célula com caminho óptico de 0,1 dm. Foram utilizadas soluções de concentração (*c*) de 0,5 g / 100 mL em metanol, clorofórmio e acetato de etila, para cada um dos substratos analisados.

3.2.3. Para a obtenção de espectros de RMN

Os espectros de hidrogênio foram obtidos a 200 ou 300 MHz, enquanto os de carbono a 50 ou 75,4 MHz, em tubos de 5 mm de diâmetro interno, utilizando-se CDCl₃ ou CD₃OD como solvente. As análises foram realizadas à temperatura ambiente e utilizaram TMS como padrão interno quando necessário. As seqüências de pulsos para a análise de ¹H e ¹³C utilizadas foram seqüências padrão fornecidas pelos fabricantes dos equipamentos. A seqüências APT, HET-

COR, COSY, NOEDIFF e CYCLENONE foram utilizadas em sua forma padrão, como fornecidas pelo fabricante dos equipamentos.

3.3. PROCEDIMENTOS SINTÉTICOS

3.3.1. 5-Bromo-12-oxa-pentaciclo[6.2.1.1^{6,9}.0^{2,7}.0^{2,10}]dodeca-4-en-3-endo-ol, **6**

O aduto **5**[‡] (350 mg, 1,05 mmol) foi adicionado, sob agitação magnética, a uma solução de CeCl₃.6H₂O (1,5 g . 4 mmol) em metanol (6 mL). A mistura resultante foi mantida sob agitação magnética e em banho de etanol / gelo seco (-68 °C), quando então foi adicionado NaBH₄ (151 mg, 4 mmol). Depois de 30 minutos, foram adicionados 10 mL de H₂O a reação, que foi em seguida extraída com 5 porções de 20 mL de éter etílico. O solvente foi evaporado e o resíduo seco e cromatografado em coluna de silicagel (25% EtOAc/hexano), resultando num sólido incolor correspondente ao álcool **6** (247 mg, 92%).

Ponto de fusão: 160 – 162 °C (Lit.⁷⁴. 160 – 162 °C).

Os dados analíticos e de difração de raios X do álcool **6** podem ser encontrados na literatura⁷⁴.

3.3.2. *endo* - 2,5-Dibromo-triciclo[6.2.2.0^{2,7}]dodeca-4,9-dien-3,6-diona, **30**

A uma solução de 2,5-dibromo-*p*-benzoquinona⁷⁵ (1g, 3,75 mmol) em benzeno (5 mL) foi adicionado ciclohexadieno (6,4 g, 80 mmol). O sistema reacional foi mantido sob agitação magnética e a uma temperatura de 50 °C. Ao final de 6 horas de reação, o solvente foi evaporado e o resíduo viscoso resultante, extraído com ciclohexano até o momento em que o extrato não apresentou coloração amarela. O solvente foi novamente evaporado, gerando um sólido cristalino puro de coloração amarelada e com rendimento entre 60 – 80%.

Ponto de fusão: 117 – 118 °C (Lit.⁷⁵ 116 – 118 °C).

Os dados analíticos do aduto **30** podem ser encontrados na literatura⁷⁵.

3.3.3. *exo* - 2,5-Dibromo-triciclo[6.2.2.0^{2,7}]dodeca-4,9-dien-3,6-diona, 31

A uma solução de 2,5-dibromo-*p*-benzoquinona⁷⁵ (1g, 3,75 mmol) em benzeno (5 mL) foi adicionado ciclohexadieno (0,64 g, 8,0 mmol). O sistema reacional foi mantido sob agitação magnética e a uma temperatura de 80 °C. Ao final de 30 minutos de reação, o solvente foi evaporado e o resíduo viscoso resultante, extraído com ciclohexano até o momento em que o extrato não apresentou coloração amarela. O solvente foi novamente evaporado, gerando um sólido cristalino puro de coloração amarelada e com rendimento de 79%.

¹H RMN (CDCl₃, 200 MHz): δ (ppm) 7,25 (1H, s), 6,07 (1H, dd, $J_{9,10} = 5,61$ Hz, $J_{8,9} = 2,75$ Hz), 5,69 (1H, d, $J = 5,48$ Hz), 4,76 (1H, d, $J = 4,83$ Hz), 3,60 – 3,58 (2H, m), 2,41 – 1,46 (4H, m).

¹³C RMN (CDCl₃, 50 MHz, APT): δ (ppm) 192,7 (C carbonílico), 190,4 (C carbonílico), 143,2 (C), 141,3 (CH), 137,6 (CH), 130,4 (CH), 64,9 (C), 60,3 (CH), 47,9 (CH), 41,8 (CH), 28,9 (CH₂) e 19,4 (CH₂).

CG-EM (IE): C₁₂H₁₀O₂Br₂ (346) m/z (íon / int. rel.) 348 (M⁺ para 2 ⁸¹Br / 1,58), 346 (M⁺ para ⁷⁹Br e ⁸¹Br / 6,32), 344 (M⁺ 2 ⁷⁹Br / 2,81), 267 (346 - ⁷⁹Br / 65,52), 265 (346 - ⁸¹Br, 66,94), 239 (267 - CO, para ⁷⁹Br / 30,44), 237 (265 - CO, para ⁸¹Br / 38,84), 77 (C₆H₅⁺, 100).

3.3.4. 5-Bromo-12-oxa-pentaciclo[6.2.2.1^{6,9}.0^{2,7}.0^{2,10}]trideca-4-en-3-*endo*-ol, 29

O álcool **29** foi sintetizado através do mesmo protocolo de reação utilizado na síntese do álcool **6**, a partir do aduto **30**. O álcool **29** foi isolado do meio reacional com um rendimento de 60%. Cabe salientar que a literatura⁷⁴ trás dados de ¹³C RMN equivocados e que os dados apresentados aqui e nas Tabelas 1 e 4, são os corretos.

Ponto de fusão 156 – 157 °C (Lit.⁷⁵ 156 – 157 °C).

Análise elementar calcd. (%) para C₁₂H₁₃O₂Br (269): C, 53,53; H, 4,83. encontrado: C, 53,74; H, 4,77.

I.V. (KBr): ν (cm⁻¹) = 3450 (OH), 1630 (C=C), 823 (ciclopropano).

CG-EM (IE): C₁₂H₁₃O₂Br (269) m/z (íon / int. rel.) 270 (M⁺, ⁸¹Br / 1.3), 268 (M⁺, ⁷⁹Br / 1.5), 241 (M⁺ - CO, para ⁸¹Br / 1.4), 239 (M⁺ - CO, para ⁷⁹Br / 1.7), 77 (C₆H₅⁺, 100).

[‡] O adduto **5** pode ser visualizado na Figura 8, página 13 ou no Formulário ao final do texto.

^1H RMN (CDCl_3 , 200 MHz): δ (ppm) 6.31 (d, 1H, J 2.2, H_4), 4.51 (sinal largo, 1H, H_3), 4.32 (sinal largo, 1H, H_6), 4.14 (d, 1H, $J = 2.93$, H_9), 2.74 (sinal largo, 1H, OH), 2.52 (d, 1H, $J = 1.71$, H_7), 1.89 (sinal largo, 1H, H_8), 1.71 – 1.36 (m, 6H, H_1 , H_{10} e hidrogênios da ponte etilênica);

^{13}C RMN (CDCl_3 , 50 MHz, APT): δ (ppm) 136.1 (C_4), 125.7 (C_5), 78,6 (C_6), 79,0 (C_9), 65.7 (C_3), 40,3 (C_8), 44,8 (C_7), 25.2 (C_2), 14,5 (C_{11}), 18,0 (C_{12}), 13,9 (C_1) and 20,9 (C_{10}).

3.3.5. 5-Bromo-12-oxa-pentaciclo[6.2.1.1^{6,9}.0^{2,7}.0^{2,10}]dodeca-4-en-3-ona, **32**

O álcool **6** (896 mg, 3,51 mmol) foi dissolvido em 100 mL de acetona e a esta solução, sob agitação magnética, foram adicionados 2 g (200 mmol) de óxido de cromo VI. Depois de 5 horas de reação o volume de solvente foi evaporado à metade. Em seguida, sob agitação magnética foi adicionado ciclohexano em pequenas porções até reconstituir o volume inicial de solvente. Este procedimento causa a precipitação dos resíduos de cromo, que são eliminados por filtração simples. Depois da filtração o solvente foi evaporado dando origem a um sólido cristalino e incolor com rendimento maior que 95%.

Ponto de fusão: 122 – 124 $^{\circ}\text{C}$

I.V. (KBr): ν (cm^{-1}) = 1688 (C=C)

^1H RMN (CDCl_3 , 200 MHz): δ (ppm) 6.49 (s, 1H, H_4), 4.67 (d, $J = 2.98\text{Hz}$, 1H, H_6), 4.59 (t, $J = 2.44\text{Hz}$, 1H, H_9), 3.05 (t, $J = 2.9\text{Hz}$, 1H, H_7), 2.53 (sinal largo, 1H, H_8), 2.51 – 2.43 (m, 1H, H_1), 1.78 (m, 2H, $\text{H}_{11\text{a,b}}$), 1.55 – 1.51 (m, 1H, H_{10})

^{13}C RMN(CDCl_3 , 50 MHz, APT): δ (ppm) 191.7 (C, C_3), 147.0 (C, C_5), 133.4 (CH, C_4), 84.9 (CH, C_9), 80.5 (CH, C_6), 49.8 (CH, C_7), 42.3 (CH, C_8), 29.2 (CH_2 , C_{11} e C, C_2), 28.3 (CH, C_1), 21.0 (CH, C_{10}).

3.3.6. *sin* e *anti* – 5-Bromo-12-oxa-pentaciclo[6.2.1.1^{6,9}.0^{2,7}.0^{2,10}]dodeca-4-en-3-oxima, *sin* – **33** e *anti* - **33**

A cetona **32** (187 mg, 0,73 mmol) foi dissolvida em metanol (10 mL) e a esta solução foram adicionados NaOAc (0,1 g, 1,2 mmol) e $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (0,08 g, 1,2 mmol). O sistema rea-

cional foi mantido sob agitação magnética e acompanhado por cromatografia em camada delgada (EtOAc: ciclo-hexano, 1:4) por duas horas. Ao final deste período foram adicionados 10 mL de água e esta fase aquosa foi extraída com EtOAc (5 x 20 mL). O solvente foi seco e evaporado resultando num sólido cristalino. A cromatografia gasosa mostrou dois produtos numa proporção de 1:1. Depois da purificação por cromatografia em coluna foram obtidas 180 mg (90,8%) da mistura.

^1H RMN (CDCl_3 , 200 MHz): δ (ppm) 7,29 (s, 1H, H_4 *anti*), 6,56 (s, 1H, H_4 *sin*), o restante do espectro apresenta-se como multipletos complexos em função da sobreposição dos dois diastereoisômeros.

^{13}C RMN(CDCl_3 , 50 MHz, APT): δ (ppm) 153,4 ($\text{C}=\text{NOH}$, *anti* – **33**), 150,2 ($\text{C}=\text{NOH}$, *sin* – **33**), 137,4 e 131,1 (C_5), 129,6 e 122,1 (C_4), 83,6 e 83,5 (C_9), 80,3 e 80,1 (C_6), 49,2 e 49,1 (C_7), 42,3 e 41,3 (C_8), 30,7 e 29,8 (C_{11}), 26,4, 25,7, 25,0 e 19,8 ($\text{C}_{\text{ciclopropano}}$).

3.3.7. 12-Oxa-pentaciclo[6.2.1.1^{6,9}.0^{2,7}.0^{2,10}]dodeca-4-en-3-endo-ol, **34**

O álcool **6** (200 mg, 0,78 mmol) foi dissolvido, sob atmosfera de argônio, em 5 mL de THF seco. A esta solução foi adicionado NaBH_4 (75 mg, 1,95 mmol). Com o auxílio de um funil de adição com equalizador de pressão foi adicionado, ainda, 0,5 mL de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ dissolvido em 5 mL de THF seco. A solução resultante foi mantida sob agitação magnética durante 5 horas. Ao final deste período, gelo picado foi adicionado até cessar a efervescência. Em seguida, sob agitação magnética e a temperatura ambiente, 1 mL de uma solução de NaOH a 50% e 1,5 mL de H_2O_2 (peridrol) foram adicionados ao meio de reação. O sistema foi mantido nesta condição durante 23 horas. Ao final deste período, uma solução de KMnO_4 a 10% foi adicionada gota a gota até a solução não descolorir o permanganato e, então, a extração foi realizada com éter etílico. O solvente foi seco, evaporado e em seguida o produto obtido foi purificado por cromatografia em coluna (EtOAc: ciclo-hexano, 1:3). Este procedimento resultou na obtenção de 75 mg (54%) do álcool **34** e na recuperação de 70 mg (35%) do álcool **6** não reagido.

I.V. (filme cristalino): ν (cm^{-1}) = 3381 (OH), 1637 ($\text{C}_4=\text{C}_5$) e 854 (ciclopropano).

CG-EM (IE): $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_2$ (176) m/z (íon / int. rel.) 176 (M^+ / 26,17), 158 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$ / 9,41), 91 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$ / 100), 77 (C_6H_5 / 65,21).

^1H RMN (CDCl_3 , 200 MHz): δ (ppm) 6,02 (2H, s), 4,58 (1H, s), 4,33 (2H, sinal largo), 2,65 (OH, sinal largo), 2,23 (2H, m), 1,76 – 1,64 (3H, m) e 1,23 (1H, sinal largo).

^{13}C RMN(CDCl_3 , 50 MHz, APT): δ (ppm) 137,8 (CH), 129,8 (CH), 82,6 (CH), 71,4 (CH), 64,5 (CH), 47,8 (CH), 42,9 (CH), 29,5 (CH_2), 27,6 (C), 18,1 (CH) e 17,3 (CH).

3.3.8. 10-Iodo-6-hidróxi-tetraciclo[6.2.1.1^{6,9}.0^{2,7}]undecan-3-ona, 36

A uma solução da dicetona **35**[§] (500 mg, 2,8 mmol) em THF / H_2O (2 mL / 20 mL), sob agitação magnética, foram adicionados 4,3 g (17 mmol) de iodo e em seguida 2,8 g (17 mmol) de iodeto de potássio. Depois de 4 horas, a reação foi finalizada com solução saturada de NaHSO_3 , adicionada em quantidade suficiente para descolorir o meio inicialmente escuro. A solução final foi extraída com éter etílico. O extrato foi lavado com solução saturada de NaHSO_3 , com água e foi, então, secado com sulfato de sódio anidro. Depois da purificação por cromatografia em coluna (1:1, ciclo-hexano:EtOAc) obteve-se 450 mg (49%) de um produto branco e cristalino caracterizado como a iodo cetona **36**.

I.V. (KBr): ν (cm^{-1}) = 3356 (OH), 1674 (C=O).

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm) 4,85 (1H, H_9 , d, $J = 5,12$ Hz), 3,73 (1H, H_{10} , d, $J = 2,5$ Hz), 3,26 – 3,21 (1H, H_8 , m), 2,78 – 2,11 (8H, H_2 , $\text{H}_{4a,b}$, $\text{H}_{5a,b}$, H_7 , H_1 e H_{11b} , m), 1,74 (1H, H_{11a} , d, $J = 11,3$ Hz).

^{13}C RMN(CDCl_3 , 75 MHz, APT): δ (ppm) 211,0 (C carbonílico), 103,7 (C_6), 89,6 (C_9), 50,7 (C_7), 48,8 (C_1), 47,5 (C_8), 46,6 (C_2), 37,8 (C_5), 37,0 (C_{11}) e 31,6 (C_4 e C_{10}).

3.3.9. 10-Iodo-6-hidróxi-tetraciclo[6.2.1.1^{6,9}.0^{2,7}]undecan-3-ol, 37

A uma solução da iodo cetona **36** (100 mg, 0,32 mmol) em metanol (10 mL) sob agitação magnética, foi adicionado NaBH_4 (38 mg, 1 mmol). Ao final de 12 horas de reação foi adicionada água ao sistema que em seguida foi extraído com éter etílico. O procedimento de extração, seguido da secagem do material, fornece 98,6 mg (98 %) do álcool **37**.

I.V. (KBr): ν (cm^{-1}) = 3367 (OH) e 3351(OH)

CG-EM (IE): $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{I}$ (322) m/z (íon / int. rel.) 304 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O} / 4,54$), 260 ($\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_4 / 2,29$) e 177 ($[\text{304}]^+ - \text{I} / 100$).

^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz): δ (ppm) 4,73 (1H, H_9 , d, $J = 4,89$ Hz), 4,20 (1H, H_{10} , d, $J = 2,68$ Hz), 3,98 – 3,82 (1H, H_3 , m), 3,1 – 3,05 (1H, m), 2,56 (1H sinal largo), 2,35 – 2,28 (1H, m), 2,14 – 2,06 (1H, m), 1,83 – 1,78 (1H, m), 1,66 – 1,11 (3H, m).

[§] A dicetona **35** pode ser visualizada na Figura 28, página 52 ou no Formulário ao final do texto.

^{13}C RMN(CD_3OD , 75 MHz, APT): δ (ppm) 106,1 (C_6), 91,4 (C_9), 70,1 (C_3), 49,4 (CH), 48,2 (CH), 46,8 (CH), 46,1 (CH), 38,6 (CH_2), 35,3 (C_{10}), 33,4 (CH_2) e 29,8 (CH_2).

3.3.10. 10-Iodo-6-metóxi-tetraciclo[6.2.1.1^{6,9}.0^{2,7}]undecan-3-ona, **38**

A uma solução da iodo-cetona **36** (50 mg, 0,16 mmol) em metanol adicionou-se APTS em quantidade catalítica e manteve-se o sistema reacional sob refluxo durante 24 horas. Ao final deste período adicionou-se água e extraiu-se com éter etílico, o que levou ao isolamento da metóxi-iodo-cetona **38**, com 85% (44,4 mg) de rendimento.

A estrutura molecular da metóxi-iodo-cetona **38** foi confirmada pela análise de difração de raios X.

3.3.11. 10-Iodo-4,5-epóxi-6-hidróxi-tetraciclo[6.2.1.1^{6,9}.0^{2,7}]undecan-3-ona, **39**

A iodo-epóxi-cetona **39** foi sintetizada utilizando a mesma condição reacional empregada para a obtenção da iodo-cetona **36**, partindo, no entanto, do epóxido **10**. Este procedimento forneceu, após purificação por cromatografia em coluna (ciclo-hexano / EtOAc, 1:1), 58 % da cetona **39**. A estrutura molecular da cetona **39**, foi analisada por difração de raios X.

3.3.12. 10-Iodo-4,5-epóxi-6-hidróxi-tetraciclo[6.2.1.1^{6,9}.0^{2,7}]undecan-3-ol, **40**

O álcool **40** foi sintetizado utilizando a mesma condição reacional empregada para a obtenção do álcool **37**, partindo, no entanto, do epóxido **10**. Este procedimento forneceu, após isolamento, 97 % do álcool **40**.

^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz): δ (ppm) 4,85 (1H, H_9 , sinal sobreposto pelo solvente), 4,45 (1H, H_3 , d, $J = 10,2$ Hz), 4,19 (1H, H_{10} , d, $J = 2,7$ Hz), 3,34 (1H, $\text{H}_{\text{epóx.}}$, d, $J = 3,9$ Hz, $J_{\text{AB}} = 30,9$ Hz), 3,23 (1H, $\text{H}_{\text{epóx.}}$, d, $J = 3,6$ Hz, $J_{\text{AB}} = 30,9$ Hz), 3,15 – 3,11 (1H, H_8 , m), 2,71, (1H, H_1 , sinal largo), 2,52 (1H, H_2 , td, $J = 3,7$ Hz, $J = 10,5$ Hz), 2,19 – 2,10 (2H, H_7 e $\text{H}_{11\text{b}}$, m) e 1,67 (1H, $\text{H}_{11\text{a}}$, d, $J = 11,1$ Hz).

^{13}C RMN(CD_3OD , 75 MHz, APT): δ (ppm) 104,9 (C_6), 92,1 (C_9), 64,0 (C_3), 58,3 ($\text{C}_{\text{epóx.}}$), 58,0 ($\text{C}_{\text{epóx.}}$), 49,5 (C_1), 48,9 (C_8), 43,5 (C_2), 42,4 (C_7), 36,6 (C_{11}) e 35,4 (C_{10}).

3.3.13. 10-*exo*-bromo-4,5-epóxi-6-hidróxi-tetraciclo[6.2.1.1^{6,9}.0^{2,7}]undecan-3-ona, 41 e 10-*endo*-bromo-4,5-epóxi-6-hidróxi-tetraciclo[6.2.1.1^{6,9}.0^{2,7}]undecan-3-ona, 42

O epóxido **10** (180 mg, 0,95 mmol) foi dissolvido em CH₂Cl₂ (20 mL) e a esta solução, sob banho de gelo e agitação magnética, foi adicionado bromo (160 mg, 0,05 mL, 1 mol). O banho de gelo foi retirado e a agitação magnética mantida por 24 horas. Ao final deste período, uma solução aquosa de Na₂CO₃ a 10 % foi adicionada ao sistema, que em seguida foi extraído com CH₂Cl₂. O solvente foi seco e evaporado e o resíduo purificado por cromatografia em coluna (ciclohexano / EtOAc, 3:1), resultando em 22 % (60 mg) da cetona **41** e traços da cetona **42**. A estrutura molecular da cetona **41**, foi confirmada por difração de raios X.

Análise elementar calcd. (%) para C₁₁H₁₁O₄Br (287): C 45,99; H 3,83. encontrado: C 46,13; H 3,74.

Cetona **41**:

I.V. (KBr): ν (cm⁻¹) = 3405 (OH) e 1700 (C=O).

CG-EM (IE): C₁₁H₁₁O₄Br (287) m/z (íon / int. rel.) 259 (M⁺ - CHO para ⁸¹Br / 9,33), 257 (M⁺ - CHO para ⁷⁹Br / 9,24), 207 (288 - ⁸¹Br e 286 - ⁷⁹Br / 12,30), 189 ([207]⁺ - H₂O / 36,87) e 71 (100).

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) 4,64 (1H, H₉, d, J = 4,34 Hz), 3,73 (1H, H_{epóx.}, d, J = 4,23 Hz), 3,54 (1H, H₁₀, d, J = 1,6 Hz), 3,43 (1H, H_{epóx.}, d, J = 4,31 Hz), 3,26 (1H, H₁, m), 2,92 (1H, H₁, m), 2,78 (1H, H₂, dd, $J_{1,2}$ = 4,45 Hz, $J_{2,7}$ = 26 Hz), 2,65 (1H, H₇, dd, $J_{7,8}$ = 4,40 Hz, $J_{2,7}$ = 26 Hz), 2,17 (1H, H_{11b}, d, J = 11,4 Hz) e 1,60 (1H, H_{11a}, d, J = 9,8 Hz).

¹³C RMN(CD₃OD, 75 MHz, APT): δ (ppm) 205,8 (C_{carbonílico}), 103,9 (C₆), 88,6 (C₉), 59,7 (C_{epóx.}), 56,6 (C₁₀), 54,5 (C_{epóx.}), 47,5 (C₂), 46,1 (C₁), 45,3 (C₈), 44,2 (C₇) e 32,9 (C₁₁).

Cetona **42**:

CG-EM (IE): C₁₁H₁₁O₄Br (287) m/z (íon / int. rel.) 271 (288 - O_{epóx.} para ⁸¹Br / 100), 269 (286 - O_{epóx.} para ⁷⁹Br / 99,13), 243 (288 - CO para ⁸¹Br / 2,30), 241 (286 - CO para ⁷⁹Br / 2,94) e 189 ([271]⁺ - HBr para ⁸¹Br e [269]⁺ - HBr para ⁷⁹Br / 12,37).

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) 4,81 (1H, H₉, d, *J* = 4,7 Hz), 4,17 (1H, H_e_{epóx.}, d, *J* = 4,07 Hz), 3,50 – 3,42 (3H, H_{epóx.}, H₈ e H₁₀, m), 3,25 (1H, H₇, dd, *J*_{7,8} = 4,4 Hz, *J*_{7,2} = 10 Hz), 2,94 – 2,92 (1H, H₈, m), 2,70 (1H, H₂, dd, *J*_{2,1} = 4,5 Hz, *J*_{2,7} = 10,5 Hz), 2,17 (1H, H_{11b}, d, *J* = 11,5 Hz) e 1,64 (1H, H_{11a}, d, *J* = 11,5 Hz).

¹³C RMN(CD₃OD, 75 MHz, APT): δ (ppm) 203,1 (C_{carbonila}), 102,8 (C₃), 91,6 (C₉), 62,3 (C_{epóx.}), 59,0 (C_{epóx.}), 52,5 (C₈), 50,8 (C₇), 48,7 (C₁), 46,0 (C₂), 45,9 (C₁₀), 32,6 (C₁₁).

3.3.14. Reações de transesterificação dos álcoois **6** e **29** racêmicos

Todos os procedimentos relativos aos testes dos catalisadores enzimáticos, bem como as reações de resolução enantiomérica em escala preparativa, de acetilação dos álcoois (+) – **6** e (+) – **29**, de hidrólise dos acetatos (-) – **43** e (-) – **44** e as caracterizações de cada composto envolvido nesta etapa do trabalho, estão descritos na literatura⁷⁴ em Anexo.

3.3.15. Cálculos Teóricos para os compostos **6**, **29**, **34**, **45**, **46** e **47**

3.3.15.1. Geometria

As moléculas envolvidas nesta etapa do trabalho tiveram suas geometrias calculadas, primeiramente, através do método AM1⁷⁶. Em seguida, cada uma das estruturas AM1 foi refinada por cálculo *ab initio* ao nível de teoria RHF (Restrict Hartree-Fock) e/ou por DFT, utilizando os funcionais B3LYP e B3PW91.

Os cálculos de geometria realizados para o álcool **6**, utilizando os conjuntos de bases 6-31G(d) e 6-31G(d,p), foram aferidos pelos resultados obtidos pela análise de difração de raios X e foram considerados satisfatórios. Devido a estes resultados, as geometrias dos álcoois **29** e **34** foram obtidas de maneira análoga mas empregando somente o conjunto de bases 6-31G(d), que forneceu resultados consistentes em um tempo de cálculo menor.

A geometria do brometo de vinila **45** foi otimizada através do método *ab initio* ao nível de teoria RHF, utilizando o conjunto de bases 6-31G(d) somente.

Para o nortricicleno **46**, a geometria foi otimizada utilizando os conjuntos de bases 6-31G(d), 6-31+G(d), 6-31++G(d), 6-31G(d,p) e 6-311G(2df,2p). A geometria AM1 do nortricicleno **46** foi, ainda, otimizada através de cálculo *ab initio* ao nível de teoria MP2 com conjunto de bases 6-31G(d).

O ciclopropano **47** foi também utilizado como o menor modelo representativo do anel ciclopropano existente nas moléculas dos álcoois **6**, **29** e **34**. Assim, geometria AM1 do ciclopropano **47**, foi otimizada através do método *ab initio* ao nível de teoria RHF com conjunto de bases 6-31G(d), 6-31G(d,p) e 6-311G(2df,2p), e através de cálculo *ab initio* ao nível de teoria MP2 com conjunto de bases 6-31G(d).

Para cada uma das otimizações geométricas obtidas, foi também calculada no mesmo método, ao mesmo nível de teoria e com o mesmo conjunto de bases, a molécula de TMS, que foi utilizado como padrão nas conversões de tensor de blindagem para deslocamento químico calculado.

3.3.15.2. Tensores de blindagem magnética nuclear isotrópica e deslocamento químico calculado

Os cálculos dos tensores de blindagem magnética nuclear isotrópica foram realizados através do método GIAO.

Cada geometria otimizada foi submetida ao cálculo de tensor de blindagem magnética, que foi realizado ao mesmo nível de teoria e conjunto de bases utilizados na otimização geométrica. Assim, os cálculos de tensor de blindagem do álcool **6** sobre a geometria RHF / 6-31G(d,p), por exemplo, foi realizado através do método GIAO ao nível de teoria RHF e com conjunto de bases 6-31G(d,p).

As geometrias otimizadas por método *ab initio* ao nível de teoria RHF, com exceção da geometria obtida para o ciclopropano **47**, quando submetidas ao cálculo de tensor de blindagem, foram, também, calculadas utilizando os níveis de teoria B3LYP e B3PW91, mantendo, no entanto, as bases de cálculo utilizadas para o cálculo da geometria. Desta maneira, o cálculo de tensor de blindagem realizado para o álcool **6**, sobre a geometria RHF / 6-31G(d), foi realizado através do método GIAO ao nível de teoria RHF / 6-31G(d), mas também ao nível de teoria B3LYP / 6-31G(d), por exemplo.

A conversão dos tensores de blindagem magnética nuclear isotrópica calculados, para deslocamento químico calculado, foi realizada subtraindo-se o valor do tensor do núcleo de interesse, do valor do núcleo correspondente (carbono ou hidrogênio) no TMS. Por exemplo, para o brometo de vinila **45**, com geometria otimizada através de B3PW91 / 6-31-G(d) e tensores de blindagem magnética obtidos através do método GIAO ao nível de teoria B3PW91 e conjunto de bases 6-31-G(d), foi obtido um valor de tensor para o carbono halogenado igual a 66,8113. O valor do tensor de blindagem do carbono do TMS, calculado nas mesmas condições é igual a 192,9392. A subtração do valor do tensor do núcleo de interesse, C₅ do brometo de vinila **45**, do valor do tensor do carbono do TMS, resulta no deslocamento químico calculado para o respectivo carbono, 126,13 ppm.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

De acordo com os objetivos estabelecidos anteriormente, este capítulo será desenvolvido em três etapas distintas:

- a) os aspectos sintéticos que envolvem a obtenção dos compostos aqui citados, considerações mecanísticas relevantes e detalhamento de alguns pontos importantes dos processos apresentados;
- b) avaliação do comportamento do derivado carbinólico do sistema 12 – oxa – pentaciclo [6.2.1.1^{6,9}.0^{2,7}.0^{2,10}]dodecano e tridecano frente a reações de resolução enantiomérica mediadas por lipase de *Pseudomonas cepacia* em preparações distintas;
- c) estudo computacional das geometrias e simulação das propriedades magnéticas dos compostos **6**, **29** e **34**, e comparação com dados experimentais.

4.1. SÍNTESE DOS COMPOSTOS PENTACÍCLICOS

Neste item serão abordados os aspectos relacionados à obtenção dos compostos, bem como os aspectos relacionados às suas caracterizações espectroscópicas.

4.1.1. 5-Bromo-12-oxa-pentaciclo[6.2.1.1^{6,9}.0^{2,7}.0^{2,10}]dodeca-4-en-3-endo-ol, **6**

O composto **6** foi obtido em duas etapas⁷⁴, uma reação de Diels – Alder entre ciclopentadieno e 2,5-dibromobenzoquinona que gera o aduto **5**, e a redução deste aduto por NaBH₄ / CeCl₃ · 6H₂O em metanol (Figura 23). Este produto foi caracterizado por RMN de ¹H e de ¹³C, infravermelho, espectrometria de massas, análise elementar e por difração de raios X. A representação molecular obtida pela análise de difração de raios X também é apresentada na Figura 23. Todo o processo de caracterização do álcool **6**, bem como uma proposta mecanística para sua obtenção foi recentemente publicados⁷⁴, apresentando-se também a síntese de seu análogo tridecano **29**.

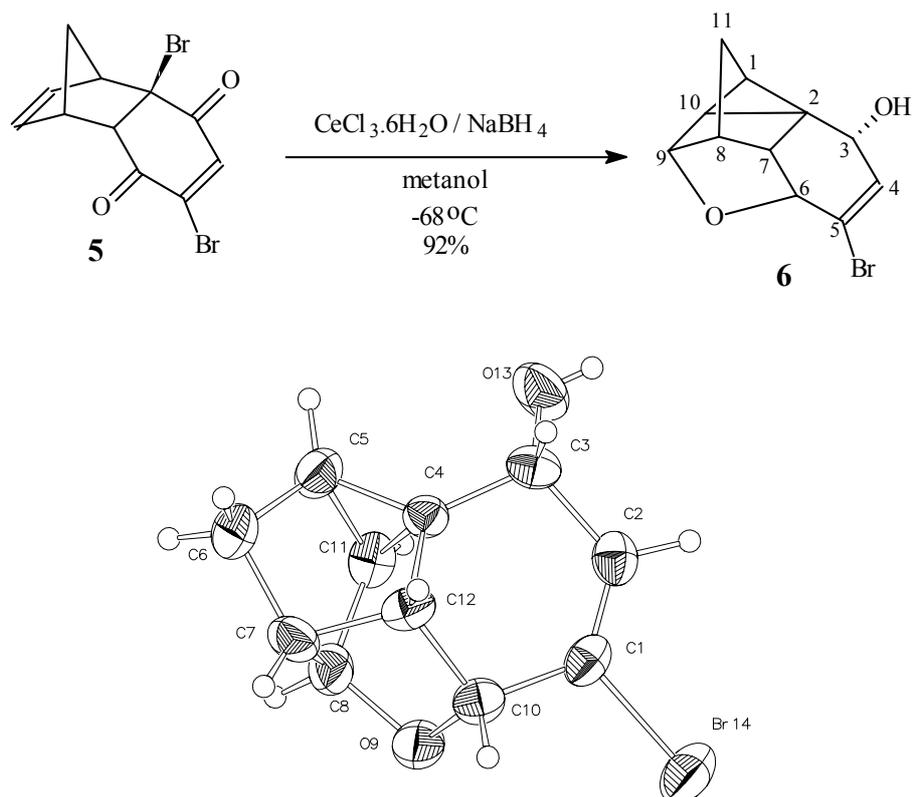


Figura 23: Obtenção do álcool **6** e representação do resultado obtido por difração de Raio X.

4.1.2. 5-Bromo-12-oxa-pentaciclo[6.2.2.1^{6,9}.0^{2,7}.0^{2,10}]trideca-4-en-3-endo-ol, **29**

Com o intuito de obterem-se análogos superiores do álcool **6** visando a posterior avaliação destes compostos frente a reações de resolução enantiomérica mediadas por lipases, partiu-se para a síntese do 5-bromo-12-oxa-pentaciclo[6.2.2.1^{6,9}.0^{2,7}.0^{2,10}]trideca-4-en-3-endo-ol **29**. Assim, utilizando-se o ciclo-hexadieno na reação de Diels-Alder com 2,5-dibromo-*p*-benzoquinona, esperava-se obter o *endo* aduto dodecano análogo de **5**, para então se proceder a reação de redução.

A reação de formação do aduto **5** ocorre a uma temperatura de 0°C (banho de gelo), ao passo que a reação entre ciclo-hexadieno e 2,5-dibromo-*p*-benzoquinona descrita na literatura⁷⁵ é realizada a refluxo de benzeno e fornece somente o *endo* aduto **30**. Desta forma, seguindo-se esta metodologia e utilizando-se um leve excesso de ciclo-hexadieno, adicionado à solução de 2,5 – dibromo-*p*-benzoquinona em benzeno, refluxou-se a solução resultante por aproximadamente 30 minutos. Ao final deste tempo, o sistema reacional passou de uma coloração amarela para preta. A análise do bruto de reação indicou a presença de dois produtos. Após a evapora-

ção do benzeno foi obtido um resíduo escuro e viscoso. Este resíduo foi extraído com várias frações de ciclohexano até que não fosse mais obtido um extrato amarelado. Este processo forneceu apenas um produto puro, enquanto o outro produto permaneceu no resíduo.

O produto majoritário, depois de isolado, foi submetido à análise de RMN de ^1H , entretanto o resultado obtido não coincidiu com os dados fornecidos pela literatura⁷⁵. Os valores de deslocamento químico de hidrogênio obtidos foram δ 7,25 (1H, s), 6,07 (1H, dd, $J_{9,10} = 5,61$ Hz, $J_{8,9} = 2,75$ Hz), 5,69 (1H, d, $J = 5,48$ Hz), 4,76 (1H, d, $J = 4,83$ Hz), 3,60 – 3,58 (2H, m), 2,41 – 1,46 (4H, m). A espectrometria de massas indicou a presença de dois átomos de bromo compondo a molécula, com íons moleculares à m/z (íon / int. rel.) 344 (M^+ para 2 $^{79}\text{Br}/2,81$), 346 (M^+ para ^{81}Br e $^{79}\text{Br}/6,32$) e 348 (M^+ para 2 $^{81}\text{Br}/1,58$). A análise de RMN de ^{13}C (APT) indicou a presença de doze carbonos a δ 192,7 (C carbonílico), 190,4 (C carbonílico), 143,2 (C), 141,3 (CH), 137,6 (CH), 130,4 (CH), 64,9 (C), 60,3 (CH), 47,9 (CH), 41,8 (CH), 28,9 (CH_2) e 19,4 (CH_2). A partir destes dados concluiu-se que o composto obtido é a *exo*-2,5-dibromo-triciclo[6.2.2.0^{2,7}]dodeca-4,9-dien-3,6-diona **31** (Figura 24) e não o composto **30** conforme descrito na literatura.

Diminuindo-se, então, a temperatura de reação para aproximadamente 50 °C foi possível obter-se o aduto *endo*-2,5-dibromo-triciclo [6.2.2.0^{2,7}]dodeca-4,9-dien-3,6-diona **30** com rendimentos que variaram de 60 – 80%. O processo de extração para este produto foi o mesmo utilizado para a extração do aduto **31**.

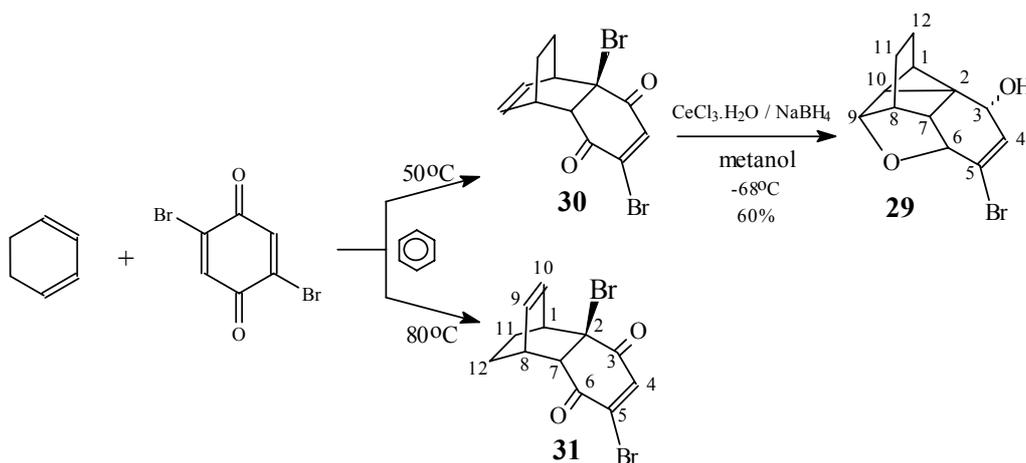
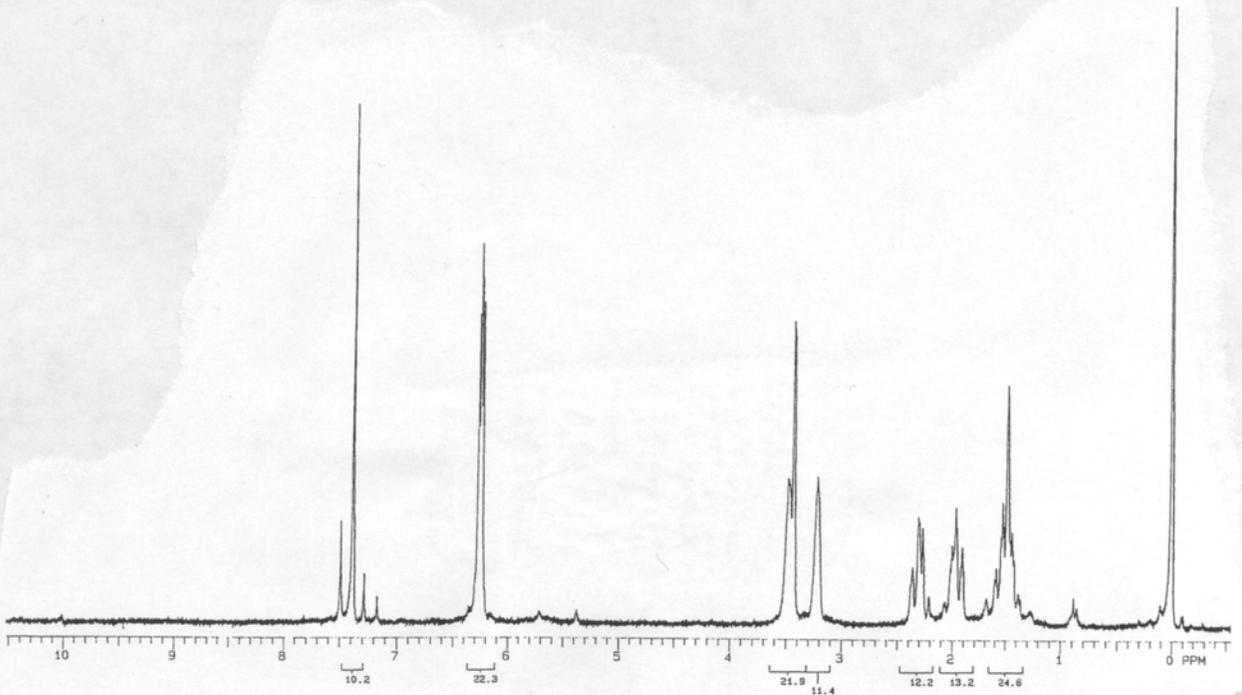
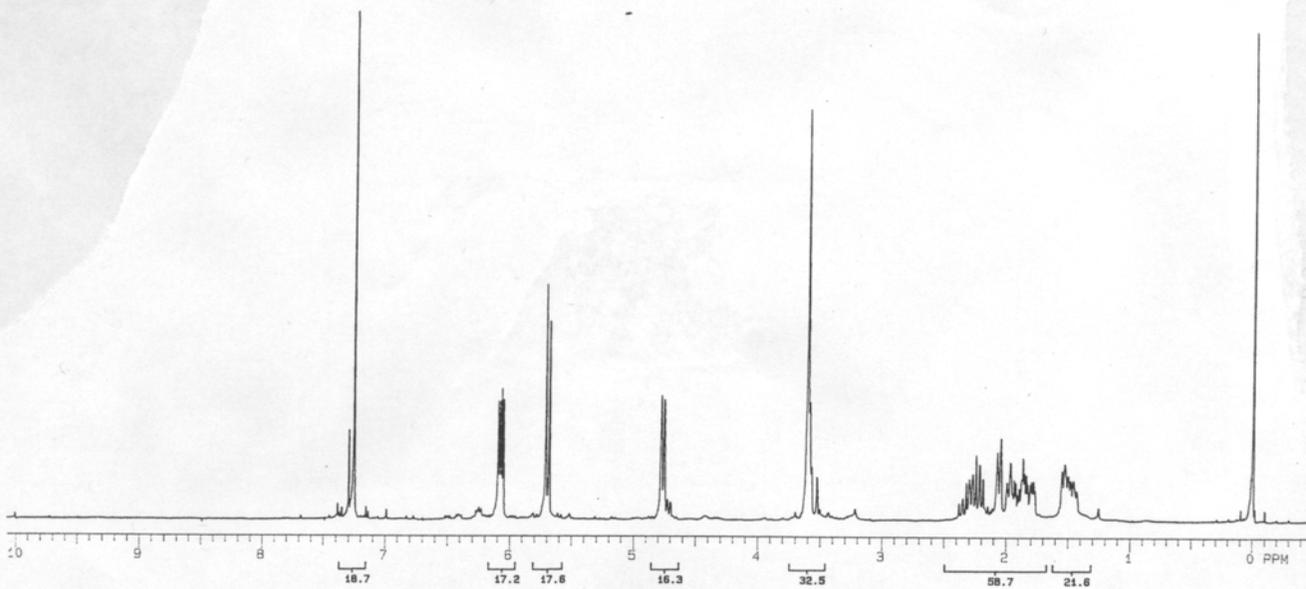


Figura 24: Preparação dos aduto **30** e **31** e do álcool **29**.



Espectro 1: Espectro de ¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) do aduto **30**



Espectro 2: Espectro de ¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) do aduto **31**

O *endo* aduto **30**, submetido às mesmas condições de redução que o aduto **5**, levou a formação do álcool **29** (Figura 24)⁷⁴. Os procedimentos de isolamento do produto de reação foram os mesmo empregados para a obtenção do álcool **6**.

O álcool **29** foi caracterizado através das análises pertinentes e por analogia com os dados obtidos para o álcool **6**. O espectro de I.V. do álcool **29** é bastante semelhante ao do álcool **6**. Os dados de massa molecular obtidos por espectrometria de massa indicaram íons moleculares à m/z (íon / int. rel.) 268 (M^+ para ^{79}Br / 1,58) e 270 (M^+ para ^{81}Br / 1,36) para o álcool **29**.

Os resultados da análise de RMN de ^1H e ^{13}C estão listados na Tabela I e são comparados com os resultados obtidos para o álcool **6**.

A primeira diferença observada é a presença de um carbono metilênico a mais no álcool **29**. De maneira geral, pode também ser verificado que o álcool **29** apresenta os carbonos mais blindados que os do álcool **6**.

Na literatura⁷⁷ pode ser encontrado que o deslocamento químico de um dado núcleo é influenciado pela distribuição eletrônica nas ligações químicas da molécula, então, efeitos de blindagem desta natureza podem ser explicados em função de possíveis compressões estéricas^{78,79} existentes na molécula do álcool **6**.

No espectro de hidrogênio, o efeito pode ser observado sobre o hidrogênio H_7 que aparece a δ 2,42 (t, 1H, $J = 2,76$ Hz, H_7) no álcool **6** e a δ 2,52 (d, 1H, $J = 1,71$ Hz, H_7) no álcool **29**. Assim, um possível alívio da tensão anelar obtida pela presença da ponte etilênica proporciona uma diminuição na repulsão dos orbitais, acomodando melhor os elétrons sobre os carbonos (blindagem) e diminuindo a densidade eletrônica sobre o hidrogênio (desblindagem). Este efeito pode ser observado experimentalmente em termos de geometria molecular, comparando-se comprimentos e ângulos de ligação. Todavia, a análise de difração de raios X foi, até agora, realizada somente para o álcool **6**, uma vez que ainda não foi obtido nenhum cristal adequado do álcool **29**. Uma outra maneira de viabilizar um estudo desta natureza é a simulação das geometrias moleculares em computador, que será um tema abordado mais adiante.

Tabela I: Deslocamento químico experimental de ^1H e ^{13}C para os álcoois **6** e **29** (ppm).

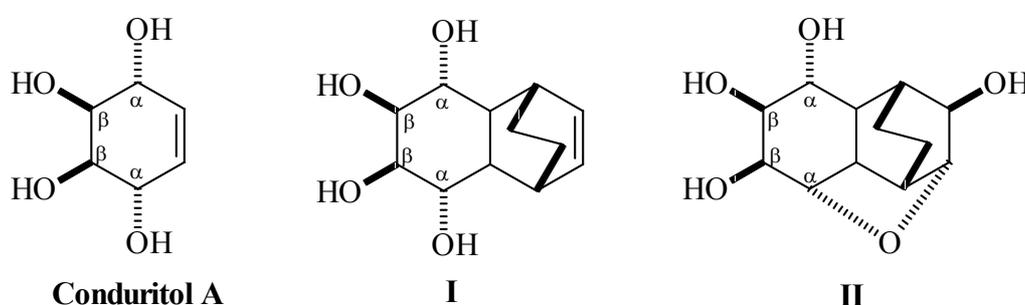
	Álcool 6	Álcool 29
C1	18,3	13,9*
C2	29,0	25,2
C3	65,8	65,7
C4	137,8	136,1
C5	127,8	125,7
C6	79,6	78,6
C7	49,1	44,8
C8	43,1	40,3
C9	83,0	79,0
C10	17,5	20,9*
C11	30,1	14,5*
C12	-	18,0*
H1	1,82	1,36
H3	4,63	4,51
H4	6,38	6,31
H5	-	-
H6	4,43	4,14
H7	2,42	2,52
H8	2,25	1,89
H9	4,43	4,32
H10	1,31	1,36
H11a	1,74	1,72*
H11b	1,74	1,72*
H12a	-	1,62*
H12b	-	1,62*

*Os deslocamentos químicos do álcool **29**, marcados com asterisco, foram estimados por experimentos de correlação ^{13}C - ^1H .

É preciso, ainda, descrever o assinalamento dos átomos marcados com asterisco na Tabela I. Os hidrogênio H₁ e H₁₀ podem ser facilmente identificados no espectro de hidrogênio como um dublete a δ 1,36. Este sinal, no espectro COSY, apresenta correlação com o conjunto de sinais centrado a δ 1,62, que foi atribuído aos hidrogênios H₁₂. Os sinais referentes aos hidrogênio H₁₂ apresentam correlação com o conjunto de sinais centrado a δ 1,72, que foi atribuído aos hidrogênios H₁₁ e que apresenta correlação com o sinal a δ 1,89, atribuído ao hidrogênio H₈. Pela correlação apresentada pelo sinal referente aos H₁₂ com o sinal a δ 18,0 no espectro HETCOR, este foi atribuído ao carbono C₁₂. O sinal a δ 14,5 apresentou correlação com o conjunto de sinais correspondente aos hidrogênios H₁₁ e foi atribuído ao carbono C₁₁. Os carbonos a δ 13,9 e 20,9 apresentaram correlação com o sinal correspondente aos hidrogênios H₁ e H₁₀. Com auxílio dos cálculos teóricos descritos na Seção 4 foi então possível estimar o assinalamento dos dois carbonos com descrito na Tabela I.

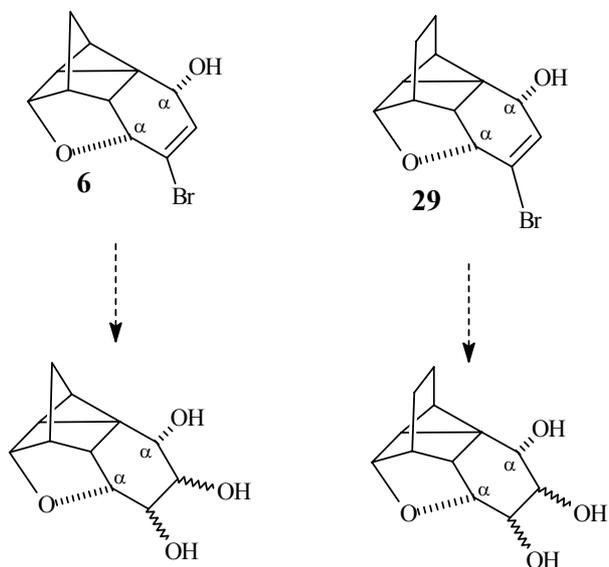
4.1.3. Potencial uso dos álcoois 6 e 29 como intermediários na síntese de Conduritóis e Conduraminas

Os conduritóis são compostos ciclohexênicos 1,2,3,4-tetra hidroxilados e, com esta estrutura molecular, são capazes de mimetizar o estado de transição oxacarbenóide gerado no rompimento de ligações glicosídicas promovido por enzimas conhecidas como glicosidases⁸⁰. Por outro lado, compostos conformacionalmente restritos têm se mostrado bastante eficientes na inibição de tais enzimas^{21,80}. Assim é o caso de compostos como os polióis **I** e **II** mostrados a seguir, que apresentam a mesma estereoquímica do Conduritol A e que também atuam como reguladores na produção *in vitro* de insulina em ilhotas pancreáticas isoladas.



Para os compostos **I** e **II**, a atividade reguladora da produção de insulina é creditada à estereoquímica α , β , β , α ou *endo*, *exo*, *exo*, *endo* dos carbonos carbinólicos vicinais.

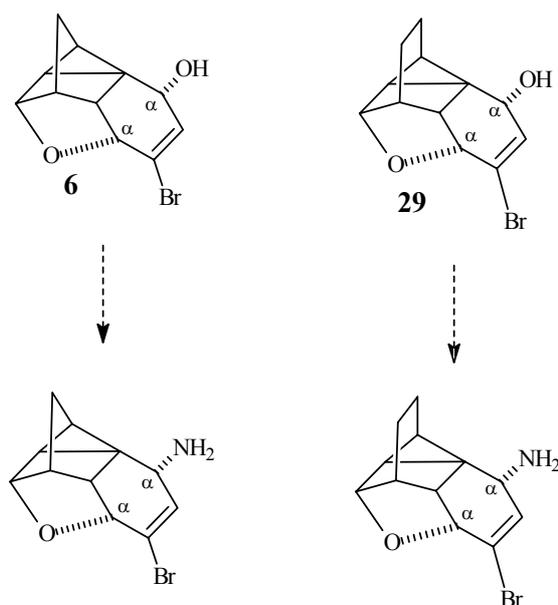
Estabelecendo uma comparação entre o Conduritol A, com os tetraóis **I** e **II** e os álcoois **6** e **29**, pode-se evidenciar a mesma estereoquímica *endo* dos carbonos carbinólicos C₃ e C₆¹. Também se pode vislumbrar o potencial sintético dos álcoois **6** e **29** em função da dupla ligação ciclohexênica, que pode, por exemplo, ser oxidada a diol vicinal com a configuração de outros conduritóis.



Uma outra família de compostos derivados dos conduritóis e com atividade biológica semelhante é obtida pela substituição de um dos grupamentos hidroxila por um grupamento amina. Esta outra família de compostos é conhecida como conduraminas.

Pela oxidação da hidroxila dos álcoois **6** e **29** obtém-se o grupamento carbonila que pode ser em seguida, transformado em grupamento amina em poucas etapas. Os modelos gerados através destes procedimentos apresentam-se como intermediários na síntese de conduraminas.

¹ Segundo numeração utilizada para o álcool **6**.



Assim, de posse dos substratos **6** e **29** e dos métodos adequados, foram sintetizadas as respectivas oximas precursoras de intermediários das conduraminas.

4.1.4. 5-Bromo-12-oxa-pentaciclo[6.2.1.1^{6,9}.0^{2,7}.0^{2,10}]dodeca-4-en-3-ona¹⁵, **32**

A oxidação do álcool **6** com óxido de cromo (VI) em acetona forneceu a 5-bromo-12-oxa-pentaciclo[6.2.1.1^{6,9}.0^{2,7}.0^{2,10}]dodeca-4-en-3-ona **32** (Figura 25). Nesta reação o álcool **6** é dissolvido em acetona e a esta solução é adicionado excesso de óxido de cromo. O tempo de reação é de 5 a 7 horas, acompanhado por cromatografia em camada delgada (ciclohexano / EtOAc, 3:1). Para a purificação da cetona **32** foi adicionado ao meio reacional, ciclohexano, em pequenas porções e sob agitação magnética. Este procedimento causa a precipitação dos resíduos de cromo na forma de uma massa escura e viscosa, deixando a fase orgânica levemente amarelada. A separação da fase orgânica deste resíduo viscoso e a posterior evaporação dos solventes, fornecem o produto com um bom grau de pureza conforme a análise de RMN, podendo ser utilizado diretamente na etapa sintética seguinte. Este método forneceu rendimentos perto do quantitativo.

A existência de uma banda em 1688 cm⁻¹ no espectro de I.V. demonstra a conjugação do grupo carbonila com a dupla ligação e o desaparecimento da banda de hidroxila referente ao produto de partida confirma a obtenção do produto. Por RMN de ¹³C pode-se evidenciar o desaparecimento do carbono carbinólico do álcool de partida e o aparecimento do sinal referente ao carbono carbonílico em δ 191,7.

4.1.5. *sin* e *anti*-5-Bromo-12-oxa-pentaciclo[6.2.1.1^{6,9}.0^{2,7}.0^{2,10}]dodeca-4-en-3-oxima, *sin*-**33** e *anti*-**33**

A cetona **32** foi submetida à reação de oximação utilizando-se acetato de sódio e cloridrato de hidroxilamina em metanol. A reação se processa a temperatura ambiente e leva em torno de duas horas para o completo consumo do produto de partida. O produto bruto de reação quando analisado por cromatografia gasosa revelou ser constituído por dois componentes em proporção relativa de 1:1.

A mistura dos dois compostos foi analisada por RMN de ¹H e de ¹³C. Do espectro de carbono (APT) surgem as primeiras evidências da formação das oximas **33**, com a ausência do carbono carbonílico e o concomitante aparecimento de dois carbonos a δ 153,4 e 150,2. Estes dois sinais de carbono foram atribuídos aos dois diastereoisômeros da oxima. Segundo a literatura⁸¹, o carbono mais blindado corresponde à oxima com menor impedimento estérico, isto é, à de configuração relativa *sin*. No caso das duas oximas **33**, as conformações *sin* e *anti* podem ser observadas na Figura 5. Os carbonos do grupamento oxima foram então assinalados como δ 153,4 (C=NOH, *anti*-**33**) e δ 150,2 (C=NOH, *sin*-**33**). O restante dos carbonos podem ser observados, duplicados, a δ 137,4 e 131,1 (C₅ halogenado), 129,6 e 122,1 (C₄ olefínico), 83,6 e 83,5 (C₉), 80,3 e 80,1 (C₆), 49,2 e 49,1 (C₇), 42,3 e 41,3 (C₈), 30,7 e 29,8 (C₁₁). Dos seis sinais relativos aos ciclopropanos somente quatro puderam ser observados a δ 26,4, 25,7, 25,0 e 19,8, os outros dois podem estar sobrepostos aos sinais dos carbonos C₁₁, no entanto não foi realizado experimento de RMN adicional, como por exemplo com reagente de deslocamento químico, para verificar esta hipótese.

Com relação ao espectro de hidrogênio dessas oximas, o mesmo apresenta-se muito semelhante ao do espectro da cetona **32**. Dois sinais podem ser observados a δ 7,29 e 6,56 (H₄ olefínicos). O restante dos sinais aparece em sua maioria como multipletos, em função da mistura dos dois comfômeros.

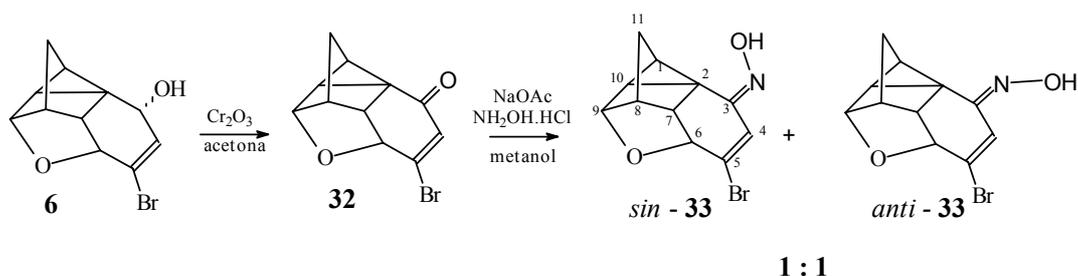


Figura 25: Obtenção da cetona **32** e das oximas *sin* e *anti*-**33**.

4.1.6. 12-Oxa-pentaciclo[6.2.1.1^{6,9}.0^{2,7}.0^{2,10}]dodeca-4-en-3-endo-ol, 34

Após ter-se realizado a síntese do álcool **6**, obtendo um composto estereoquimicamente semelhante ao Conduritol A, e das oximas **33**, mostrando o potencial do mesmo álcool para a síntese de conduraminas, passou-se a buscar sua funcionalização através da dupla ligação ciclohexênica C₄=C₅. Para tanto, o álcool **6** foi submetido a uma reação de hidroboração-oxidação com a intenção de obter-se a bromo-hidrina correspondente. Assim, o álcool **6** foi dissolvido em THF seco e, a esta solução, em banho de gelo, foi adicionado NaBH₄ e BF₃.Et₂O. Este sistema foi mantido sob agitação magnética por 5 (cinco) horas, quando, então, foi adicionado gelo picado em pequenas porções e em seguida NaOH e H₂O₂. A agitação foi mantida por mais 24 horas e, ao final destas, foi adicionada uma solução diluída de KMnO₄ para a oxidação do excesso de peróxido de hidrogênio presente no meio reacional. Esta solução foi adicionada gota a gota e até que o meio reacional adquirisse uma coloração castanha. O sistema foi extraído com éter etílico e, após a purificação por cromatografia em coluna (ciclohexano – EtOAc, 5:1), um sólido branco foi isolado com rendimento de aproximadamente 54% e o produto de partida não reagido, parcialmente recuperado.

A análise de I.V. apresentou uma banda em 3381 cm⁻¹ correspondente a grupamento(s) hidroxila e uma outra, a 1637 cm⁻¹, correspondente a dupla ligação C₄=C₅. A banda correspondente ao anel ciclopropano também pode ser observada a 854 cm⁻¹. A espectrometria de massa indicou a ausência de átomos de bromo na molécula, com o pico do íon molecular a *m/z* (íon / int. rel.) 176 (M⁺/ 26,17). A análise de RMN de ¹H apresentou sinais à δ 6,02 (2H, s), 4,58 (1H, s), 4,33 (2H, sinal largo), 2,65 (OH, sinal largo), 2,23 (2H, m), 1,76 – 1,64 (3H, m) e 1,23 (1H, sinal largo). A análise de RMN de ¹³C apresentou sinais à δ 137,8 (CH), 129,8 (CH), 82,6 (CH), 71,4 (CH), 64,5 (CH), 47,8 (CH), 42,9 (CH), 29,5 (CH₂), 27,6 (C), 18,1 (CH) e 17,3 (CH).

Os dados obtidos apontaram a ausência de bromo na molécula, mantendo, no entanto, um perfil bastante parecido com o do álcool **6**. Assim sendo e baseando-se nos dados analíticos concluiu-se que o produto obtido é o álcool de-halogenado 12-oxa-pentaciclo [6.2.1.1^{6,9}.0^{2,7}.0^{2,10}]dodeca-4-en-3-endo-ol **34**, como mostra a Figura 26.

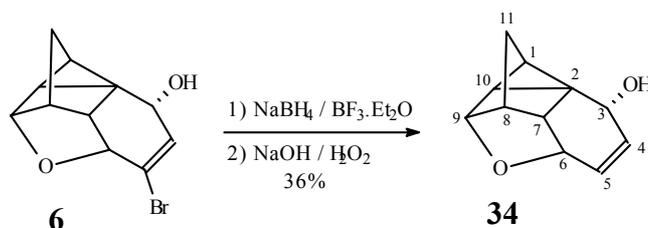


Figura 26: Obtenção do 12-oxa-pentaciclo[6.2.1.1^{6,9}.0^{2,7}.0^{2,10}]dodeca-4-en-3-*endo*-ol **34**

O álcool **34** mostrou-se com maior potencial sintético com respeito aos objetivos deste trabalho. Então, buscando na literatura algum antecedente de reações desta natureza, pode-se tomar conhecimento de que este tipo de comportamento já havia sido observado em compostos clorados⁸² durante tentativas de oxidação em meio aquoso.

Na tentativa de melhorar o rendimento da reação, foram realizadas modificações na metodologia. Assim, o tempo de reação foi aumentado de 5 para 24 horas; hidróxido de sódio sólido foi adicionado diretamente ao meio reacional; NaOH diluído foi adicionado ao meio de reação; a hidroboração foi realizada utilizando borano (BH₃.THF), e entretanto, os rendimentos destes experimentos não ultrapassaram os 54%.

O mecanismo sugerido para a obtenção do álcool **34** está representado abaixo, na Figura 27.

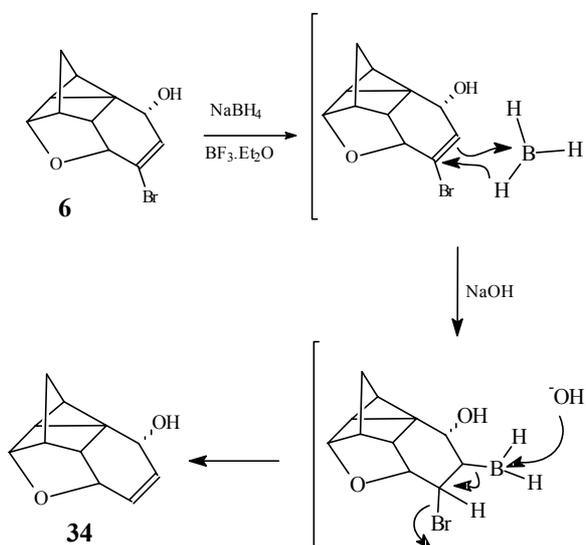
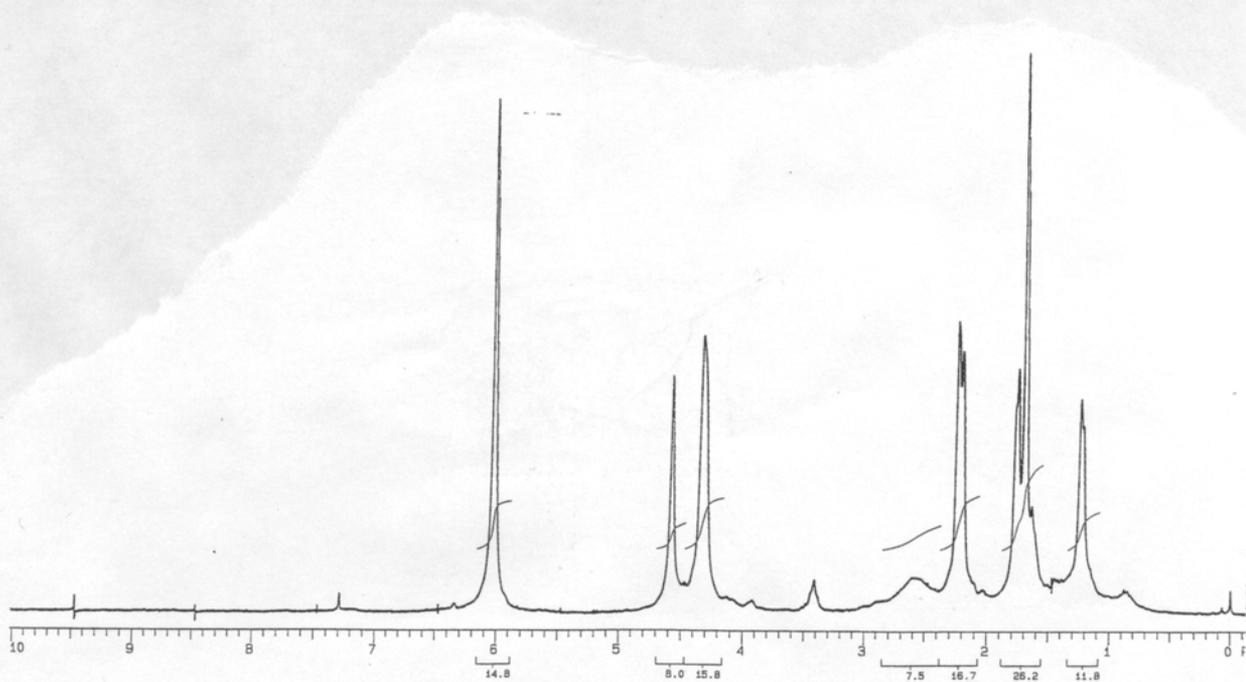


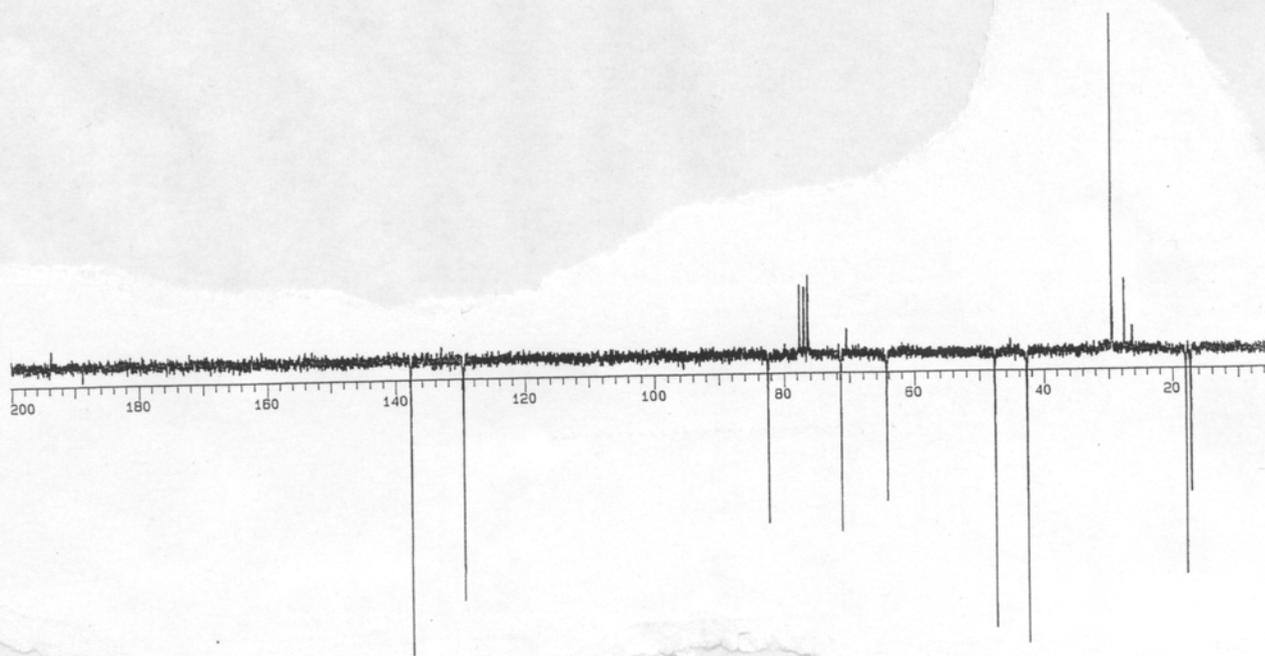
Figura 27: Sugestão de mecanismo para a obtenção do álcool **34**

O moderado rendimento da reação pode ser atribuído ao impedimento estérico promovido pelo átomo de bromo e do restante da estrutura do substrato quando da aproximação da molécula de BH₃ à dupla ligação.

Comparando as análises de RMN dos álcoois **6** e **34** pode-se notar que são poucas as diferenças entre os deslocamentos químicos de hidrogênio e de carbono, o que demonstra pouca interferência do átomo de bromo sobre tais núcleos. Como única exceção, pode-se apontar o carbono C₅. O deslocamento químico deste carbono, quando halogenado, é δ 127,8, enquanto que, quando de-halogenado é δ 129,7. Os carbonos C₄ em ambos os casos apresentam deslocamento químico de δ 137,8. Esta diferença entre os valores de deslocamento químico (1,9 ppm) está de acordo com os previamente observados para duplas ligações cloradas e não cloradas⁸³.



Espectro 3: Espectro de ¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) do álcool **34**



Espectro 4: Espectro de ^{13}C -RMN (APT, CDCl_3 , 200MHz) do álcool **34**

4.2. SÍNTESE DOS COMPOSTOS TETRACÍCLICOS

4.2.1. Síntese dos compostos de partida

Uma segunda família de compostos halogenados foi obtida a partir do aduto **1**. Para tal, o aduto **1** foi submetido, primeiramente, a uma reação de redução¹³ da dupla ligação quinônica gerando a dicetona triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-9-en-3,6-diona **35**. O segundo produto de partida, **10**, para a obtenção dos compostos halogenados, foi obtido pela reação de epoxidação⁴¹ do aduto **1** como segue na Figura 28. As condições de reação e detalhes dos procedimentos podem ser encontrados nas referências citadas para cada substrato.

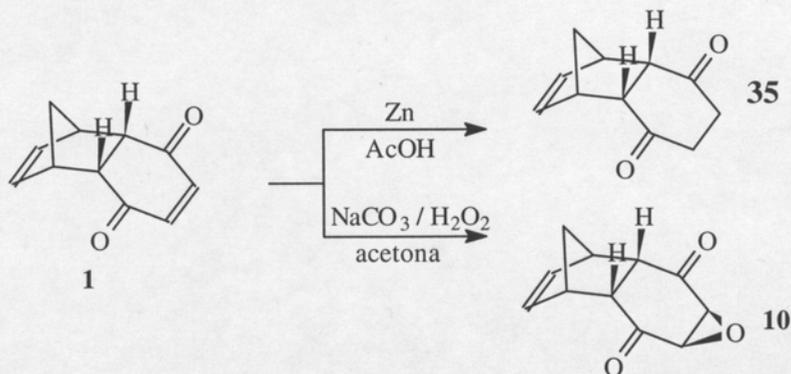


Figura 28: Obtenção dos compostos de partida para a síntese dos tetracíclcos halogenados.

4.2.2. 10-iodo-6-hidróxi-tetraciclo[6.2.1.1^{6,9}.0^{2,7}]undecan-3-ona, **36**

A partir da dicetona **35** foi sintetizada a 10-iodo-6-hidróxi-tetraciclo[6.2.1.1^{6,9}.0^{2,7}]undecan-3-ona **36** por reação³⁵ com I₂ / KI em THF / H₂O. A reação foi acompanhada por cromatografia em camada delgada (EtOAc : ciclohexano, 1:3). Ao final da reação, uma solução de bissulfito de sódio foi adicionada lentamente até a descoloração do meio reacional, quando está completa a redução do excesso de iodo presente. Depois da extração do produto com éter etílico e da purificação com coluna cromatográfica, obtém-se um produto branco e cristalino com 49% de rendimento.

Esta reação aparece na literatura³⁵ como uma reação de iodo-lactonização de ácidos carboxílicos bicíclicos derivados de norborneol. O mecanismo proposto para esta reação é a formação de um íon iodônio sobre a dupla ligação do sistema norbornênico e o consecutivo ataque do grupamento carboxila ao íon formado. Para a dicetona **35**, portanto, propõe-se o mesmo mecanismo. A Figura 29 apresenta o possível mecanismo de reação para a obtenção da iodo-cetona **36**.

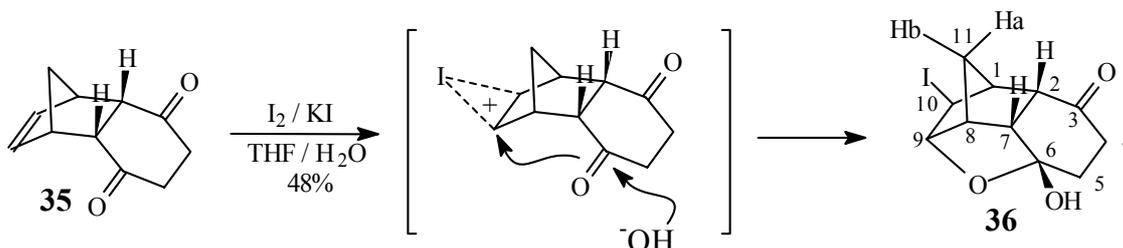


Figura 29: Mecanismo proposto para a obtenção da iodo – cetona **36**.

A análise de I.V. mostra a presença de uma banda bastante intensa de hidroxila a 3356 cm⁻¹ e uma outra, também intensa, de carbonila a 1674 cm⁻¹. A análise de RMN de ¹H apresentou sinais à δ 4,85 (1H, H₉, d, $J = 5,12$ Hz), 3,73 (1H, H₁₀, d, $J = 2,5$ Hz), 3,26 – 3,21 (1H, H₈, m), 2,78 – 2,11 (8H, m), 1,74 (1H, H_{11a}, d, $J = 11,3$ Hz). O multipletto que integra 8 hidrogênios compreende o hidrogênio H₂, os dois hidrogênios H_{4a} e H_{4b}, os dois hidrogênios H_{5a} e H_{5b}, o hidrogênio H₇, o hidrogênio H₁ e o hidrogênio H_{11b}. A análise de RMN de ¹³C apresentou sinais à δ 211,0 (C carbonílico), 103,7 (C₆), 89,6 (C₉), 50,7 (C₇), 48,8 (C₁), 47,5 (C₈), 46,6 (C₂), 37,8 (C₅), 37,0 (C₁₁) e 31,6 (C₄ e C₁₀).

4.2.3. 10-iodo-6-hidróxi-tetraciclo[6.2.1.1^{6,9}.0^{2,7}]undecan-3-ol, **37**

A obtenção da iodo-cetona **36**, ainda que com rendimentos modestos, abriu a oportunidade de síntese de análogos de outros conduritóis devido às possibilidades de redução estereoseletiva da carbonila e / ou inversão de configuração do grupamento hidroxila em C₃. Desta maneira, submeteu-se a iodo-cetona **36** a uma reação com NaBH₄ em metanol, gerando o iodo-diol **37** (Figura 30). O tempo de reação é de 12 horas, após o que, adiciona-se água e extrai-se o produto com éter etílico. O rendimento bruto é de 98% e o produto pode ser usado sem maiores purificações adicionais.

O primeiro indício de que a reação ocorreu foi observado no espectro de I.V. que não apresentou a banda correspondente ao grupamento carbonila presente na iodo-cetona **13**, mas duas bandas parcialmente sobrepostas relativas a grupamentos hidroxila em 3367 e 3351 cm⁻¹. A espectrometria de massas mostrou o pico à *m/z* (íon / int. rel.) 304 (M⁺ - H₂O / 4,54), 260 (M⁺ - C₂H₄ / 2,29) e 177 ([304]⁺ - I / 100). Por uma questão de solubilidade, a análise de RMN de ¹H não pode ser realizada utilizando CDCl₃, necessitando de CD₃OD para a completa dissolução da amostra. Assim os sinais de RMN de ¹H para o iodo-álcool **37** aparecem a δ 4,73 (1H, H₉, d, *J* = 4,89 Hz), 4,20 (1H, H₁₀, d, *J* = 2,68 Hz), 3,98 – 3,82 (1H, H₃, m), 3,1 – 3,05 (1H, m), 2,56 (1H sinal largo), 2,35 – 2,28 (1H, m), 2,14 – 2,06 (1H, m), 1,83 – 1,78 (1H, m), 1,66 – 1,11 (3H, m).

A verificação da estereoquímica do carbono carbinólico C₃ foi realizada por RMN, através da determinação de efeito Overhauser nuclear (NOESY). Este experimento mostra a existência do efeito entre o hidrogênio H₃ e o hidrogênio que esta a δ ppm 3.1 – 3.05 (1H, m) que provavelmente é o hidrogênio H₇. Com respeito ao hidrogênio H₂, não foram verificadas interações com os hidrogênios H₃ e H_{11a}

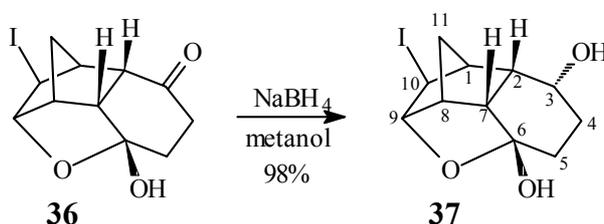


Figura 30: Obtenção do álcool **37**.

O espectro de carbono do iodo-álcool **37** mostrou sinais à δ 106,1 (C₆), 91,4 (C₉), 70,1 (C₃), 49,4 (CH), 48,2 (CH), 46,8 (CH), 46,1 (CH), 38,6 (CH₂), 35,3 (C₁₀), 33,4 (CH₂) e 29,8

(CH₂). Nota-se que o sinal a δ 49,4 pode ser observado pela seqüência de pulsos APT pois ele esta exatamente sobreposto por um dos sinais do multiplete referente ao carbono do CD₃OD.

4.2.4. 10-iodo-6-metóxi-tetraciclo[6.2.1.1^{6,9}.0^{2,7}]undecan-3-ona, **38**

A abertura do anel tetrahydrofurano presente na maioria dos substratos mencionados até agora, se apresentou como uma interessante proposta de funcionalização adicional na parte norbornênica da molécula **37**, visando um aumento na polaridade da molécula e uma maior semelhança com o modelo **II** (Seção 4.1.3.).

A iodo-cetona **36** foi, então, dissolvida em metanol e a esta solução foi adicionado APTS. Passadas 24 horas de reação a refluxo, adicionou-se água e extraiu-se com éter etílico, o que levou ao isolamento de um produto finamente cristalino. A Figura 31 representa o procedimento para a obtenção do composto **38**, obtido com 85% de rendimento. A estrutura molecular da metóxi-iodo-cetona **38** foi confirmada pela análise de difração de raios X (Figura 31).

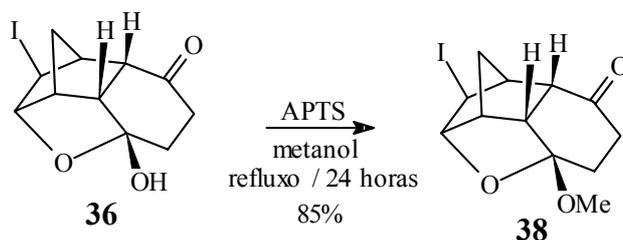


Figura 31: Obtenção da iodo-metóxi-cetona **38**.

Duas propostas mecanísticas para a formação da metóxi-iodo-cetona **38** foram formuladas e estão representadas na Figura 32.

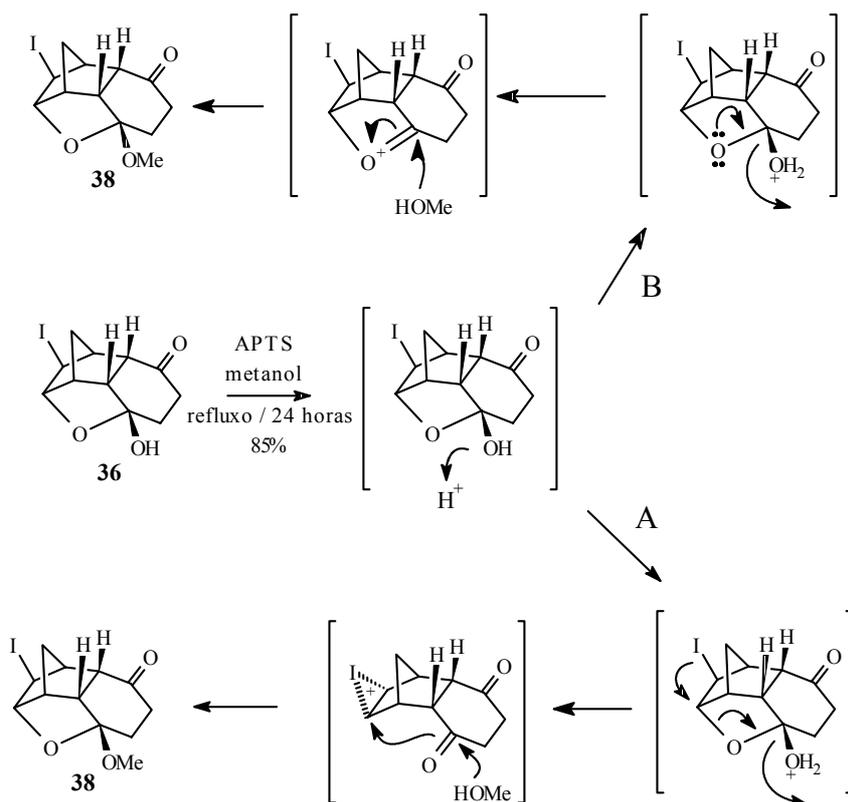


Figura 32: Proposta mecanística para a obtenção da iodo-metóxi-cetona **38**.

É proposto que na presença de APTS ocorra a desidratação da iodo-cetona **36** por uma via contrária a de sua formação, assistida pelo átomo de iodo (A) ou pelo átomo de oxigênio (B). Em seguida, um ataque nucleofílico do metanol ao carbono envolvido no processo e demonstrado na Figura 32, promoveria a ciclização do anel furânico e a formação da iodo-metóxi-cetona **38**.

A reação também foi inicializada em CH_2Cl_2 na ausência de metanol, o que obviamente não levou a abertura do anel do furano. A adição de um pequeno excesso molar de metanol a este sistema reacional da início ao processo, que ocorre muito lentamente. Aquecendo-se o sistema, a reação torna-se um pouco mais rápida, no entanto não supera a condição que tem metanol como solvente / reagente a temperatura ambiente.

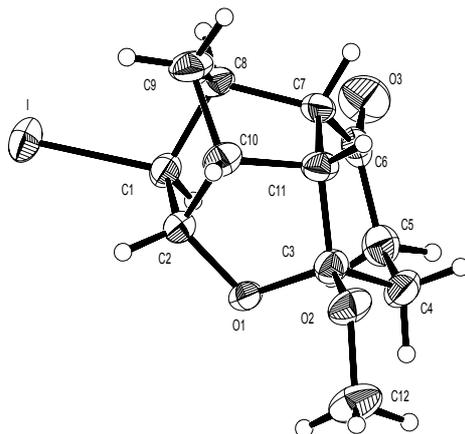


Figura 33: Representação molecular e numeração resultante da análise de difração de raios X para a iodo-metóxi-cetona **38**.

4.2.5. 10-iodo-4,5-epóxi-6-hidróxi-tetraciclo[6.2.1.1^{6,9}.0^{2,7}]undecan-3-ona, **39**

Partindo do epóxido **10** também foram obtidas substâncias halogenadas, via reação de iodo ciclização, seguindo o mecanismo mencionado anteriormente para a obtenção do composto **39** (Figura 34). É importante salientar o potencial sintético do intermediário **39** e seus análogos, pois pela abertura do anel oxirano com estereoquímica *sin* ou *anti*, proporciona-se a obtenção de análogos de conduritóis em apenas três etapas sintéticas, a saber: a) a iodo ciclização do epóxido **10**; b) a redução do grupamento carbonila em C₃ e c) a abertura do anel oxirano em C₄ – C₅.

Com o intuito de viabilizar tal proposta, o epóxido **10** foi submetido à reação com I₂ / KI, em THF / H₂O durante 24 horas. Ao final do período, foi adicionada lentamente ao balão da reação uma solução de bissulfito de sódio até a completa descoloração do meio reacional. O produto de reação foi extraído da água mãe com éter etílico e purificado por coluna cromatográfica (ciclohexano / EtOAc, 1:1) com um rendimento de 58% de material isolado (Figura 34). Este produto foi caracterizado como a iodo-epóxi-cetona **39**.

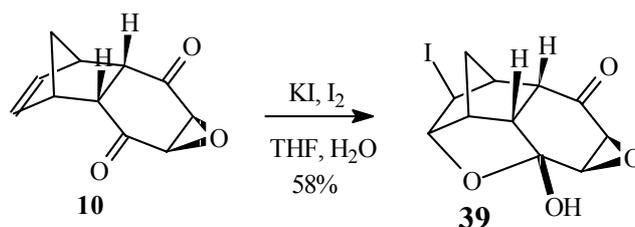


Figura 34: Procedimento de obtenção da iodo-epóxi-cetona **39**.

A análise de difração de raios X de um monocristal da iodo-epóxi-cetona **39** confirmou sua estrutura molecular (Figura 35).

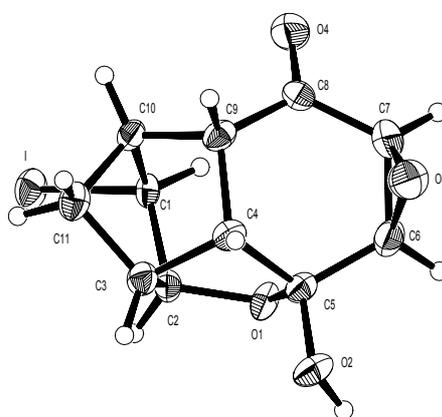


Figura 35: Representação molecular e numeração resultante da análise de difração de raios X da iodo-epóxi-cetona **39**.

4.2.6. 10-iodo-4,5-epóxi-6-hidróxi-tetraciclo[6.2.1.1^{6,9}.0^{2,7}]undecan-3-ol, **40**

A iodo-epóxi-cetona **39** foi, em seguida, submetida à redução com NaBH₄ em metanol que, após adição de água e extração com éter etílico, forneceu o álcool **40** com 97% de rendimento do produto puro. A análise de RMN de ¹³C forneceu sinais de ressonância a δ (CD₃OD) 104,9 (C₆), 92,1 (C₉), 64,0 (C₃), 58,3 (C_{epóx.}), 58,0 (C_{epóx.}), 49,5 (C₁), 48,9 (C₈), 43,5 (C₂), 42,4 (C₇), 36,6 (C₁₁) e 35,4 (C₁₀). O espectro de hidrogênio mostrou sinais mais separados do que para os outros compostos iodados, com sinais a δ (CD₃OD) 4,85 (1H, H₉, sinal sobreposto pelo solvente), 4,45 (1H, H₃, d, $J = 10,2$ Hz), 4,19 (1H, H₁₀, d, $J = 2,7$ Hz), 3,34 (1H, H_{epóx.}, d, $J = 3,9$ Hz, $J_{AB} = 30,9$ Hz), 3,23 (1H, H_{epóx.}, d, $J = 3,6$ Hz, $J_{AB} = 30,9$ Hz), 3,15 – 3,11 (1H, H₈, m), 2,71, (1H, H₁, sinal largo), 2,52 (1H, H₂, td, $J = 3,7$ Hz, $J = 10,5$ Hz), 2,19 – 2,10 (2H, H₇ e H_{11b}, m) e 1,67 (1H, H_{11a}, d, $J = 11,1$ Hz). Os dois hidrogênios H₁₁ puderam ser distinguidos

pelo acoplamento a longa distância (J_4), do hidrogênio H_{11a} com o hidrogênio H_{10} . A estereoquímica do grupamento hidroxila do epóxi-álcool foi determinada por RMN utilizando-se a técnica “CycleNOE”, quando se verificou a existência de efeito Overhauser nuclear entre os hidrogênios H_3 e H_2 (Figura 36). A técnica “CycleNOE” é uma das maneiras de medir o efeito Overhauser nuclear, que consiste na variação da intensidade do sinal de absorção de um spin nuclear, quando o sinal de um outro spin que interage com o primeiro por relaxação dipolar, é saturado (irradiado) por um campo magnético apropriado. Com isto podemos detectar a interação espacial de dois núcleos próximos.

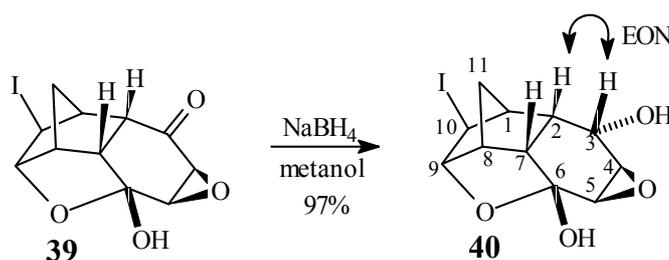


Figura 36: Obtenção do álcool **40**

4.2.7. *exo*-10-bromo-4,5-epóxi-6-hidróxi-tetraciclo[6.2.1.1^{6,9}.0^{2,7}]undecan-3-ona, **41** e *endo*-10-bromo-4,5-epóxi-6-hidróxi-tetraciclo[6.2.1.1^{6,9}.0^{2,7}]undecan-3-ona, **42**

O epóxido **10** foi submetido à reação com Br_2 em CH_2Cl_2 , que foi acompanhada por cromatografia em camada delgada (ciclohexano / EtOAc, 3:1). Ao final de 24 horas uma solução de Na_2CO_3 a 10% foi adicionada ao sistema que em seguida foi extraído com CH_2Cl_2 . O produto bruto de reação foi purificado em coluna cromatográfica fornecendo o composto bromado **41** com rendimento de 22%, como mostrado na Figura 37. O isômero **42** aparece no meio reacional como produto minoritário, sendo necessário para isolá-lo, misturar os produtos brutos de três a quatro reações. A análise de I.V. do isômero **41** revelou as bandas de hidroxila a 3405 cm^{-1} e de carbonila a 1700 cm^{-1} . A espectrometria de massas deste mesmo isômero apresentou picos de relação m/z (ion / int. rel.) 259 ($M^+ - OH$ para ^{81}Br / 9,33), 257 ($M^+ - OH$ para ^{79}Br / 9,24), 207 ($M^+ - ^{81}Br$ e $M^+ - ^{79}Br$ / 12,30).

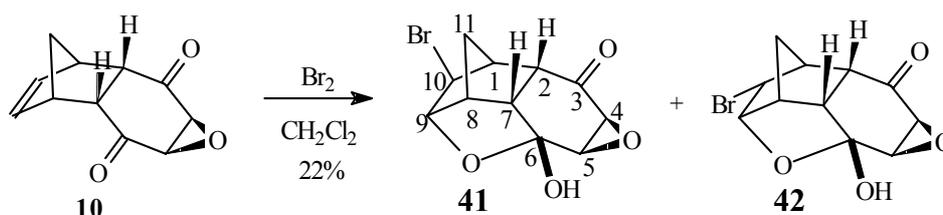


Figura 37: Reação de ciclização do epóxido **10** utilizando bromo.

O isômero **41** apresentou um espectro de RMN de ^{13}C com deslocamentos químicos a δ 205,8 ($C_{\text{carbonílico}}$), 103,9 (C_6), 88,6 (C_9), 59,7 ($C_{\text{epóx.}}$), 56,6 (C_{10}), 54,5 ($C_{\text{epóx.}}$), 47,5 (C_2), 46,1 (C_1), 45,3 (C_8), 44,2 (C_7) e 32,9 (C_{11}). A ressonância de hidrogênio apresentou sinais à δ 4,64 (1H, H_9 , d, $J = 4,34$ Hz), 3,73 (1H, $H_{\text{epóx.}}$, d, $J = 4,23$ Hz), 3,54 (1H, H_{10} , d, $J = 1,6$ Hz), 3,43 (1H, $H_{\text{epóx.}}$, d, $J = 4,31$ Hz), 3,26 (1H, H_1 , m), 2,92 (1H, H_1 , m), 2,78 (1H, H_2 , dd, $J_{1,2} = 4,45$ Hz, $J_{2,7} = 26$ Hz), 2,65 (1H, H_7 , dd, $J_{7,8} = 4,40$ Hz, $J_{2,7} = 26$ Hz), 2,17 (1H, H_{11b} , d, $J = 11,4$ Hz) e 1,60 (1H, H_{11a} , d, $J = 9,8$ Hz). Neste composto também é possível observar o acoplamento a longa distância (J_4) entre os hidrogênios H_{10} e H_{11a} .

Para o isômero **42**, a espectrometria de massa apresentou picos à m/z (íon / int. rel.) 271 ($M^+ - O_{\text{epóx.}}$ para ^{81}Br / 100), 269 ($M^+ - O_{\text{epóx.}}$ para ^{79}Br / 99,13), 243 ($M^+ - \text{CO}$ para ^{81}Br / 2,30), 241 ($M^+ - \text{CO}$ para ^{79}Br / 2,94) e 189 ($[271]^+ - \text{HBr}$ para ^{80}Br e $[269]^+ - \text{HBr}$ para ^{79}Br / 12,37), o que caracteriza a presença de um átomo de bromo na molécula. A ressonância de hidrogênio apresentou picos à δ 4,81 (1H, H_9 , d, $J = 4,7$ Hz), 4,17 (1H, $H_{\text{epóx.}}$, d, $J = 4,07$ Hz), 3,50 – 3,42 (3H, $H_{\text{epóx.}}$, H_8 e H_{10} , m), 3,25 (1H, H_7 , dd, $J_{7,8} = 4,4$ Hz, $J_{7,2} = 10$ Hz), 2,94 – 2,92 (1H, H_8 , m), 2,70 (1H, H_2 , dd, $J_{2,1} = 4,5$ Hz, $J_{2,7} = 10,5$ Hz), 2,17 (1H, H_{11b} , d, $J = 11,5$ Hz) e 1,64 (1H, H_{11a} , d, $J = 11,5$ Hz). A ressonância de carbono apresentou sinais à δ 203,1 ($C_{\text{carbonílica}}$), 102,8 (C_3), 91,6 (C_9), 62,3 ($C_{\text{epóx.}}$), 59,0 ($C_{\text{epóx.}}$), 52,5 (C_8), 50,8 (C_7), 48,7 (C_1), 46,0 (C_2), 45,9 (C_{10}), 32,6 (C_{11}).

A Figura **38** apresenta uma proposta mecanística de formação do diastereoisômero **42**.

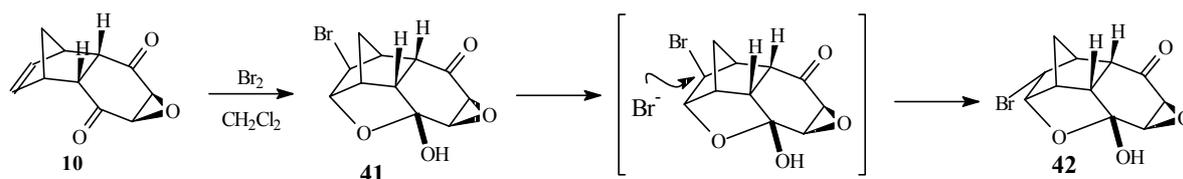


Figura 38: Proposta de mecanismo para a obtenção do diastereoisômero **42**.

Nota-se a grande semelhança entre os processos de halogenação com iodo e com bromo. No entanto, quando se utiliza o iodo, somente um diastereoisômero é obtido. Já no processo de bromação os dois isômeros **41** e **42** são obtidos. É proposto que este fato esteja associado ao volume do nucleófilo iodeto, impedindo a aproximação do sítio de reação situado no carbono - C₁₀, enquanto o nucleófilo brometo poderia alcançá-lo, promovendo a formação do composto *endo*-**42**.

Do isômero **41** foi possível obter um cristal para a análise de difração de raios X e a Figura 39 mostra o diagrama molecular para o composto.

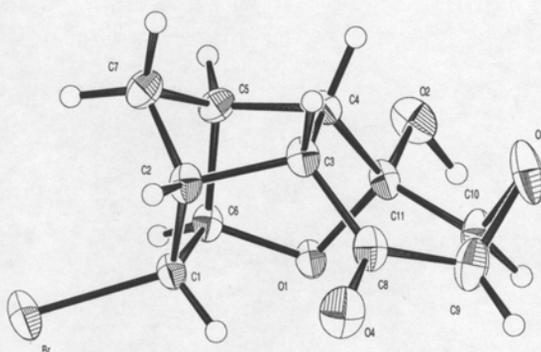
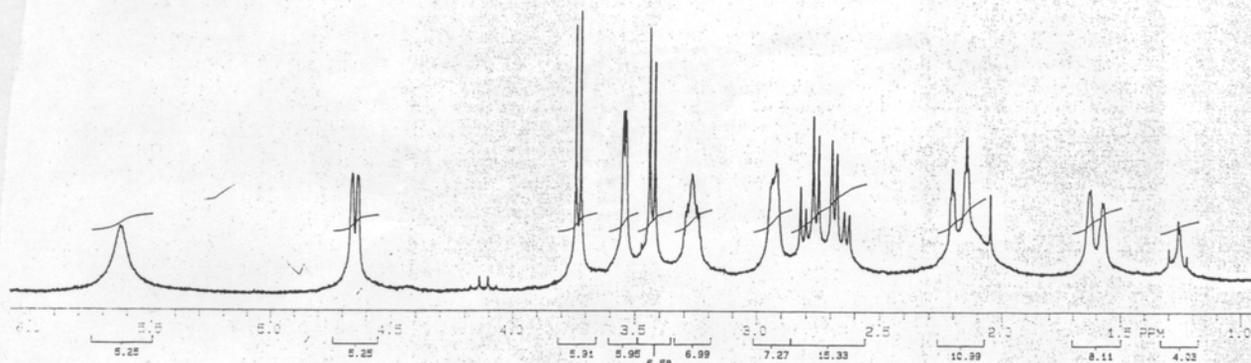
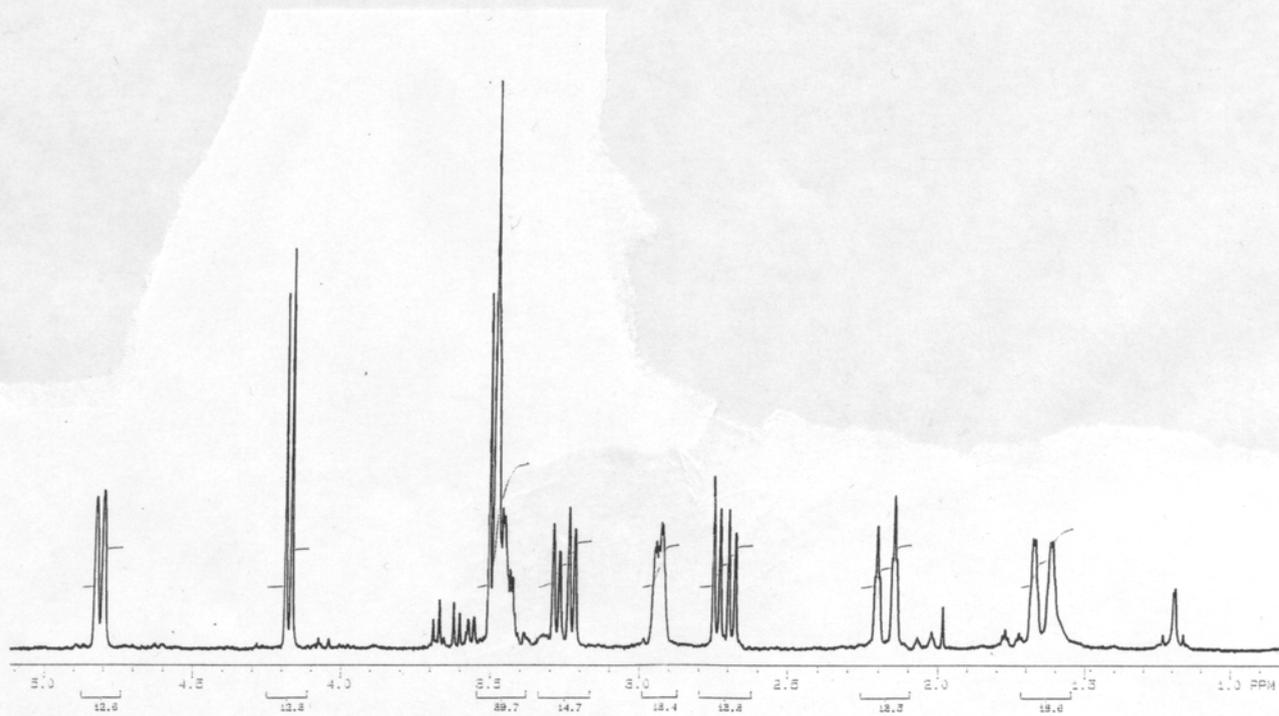


Figura 39: Representação molecular e numeração resultante da análise de difração de raios X para o isômero **41**.



Espectro 5: Espectro de ¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz) do isômero **41**



Espectro 6: Espectro de ^1H -RMN (CDCl_3 , 200MHz) do isômero **42**

4.3. REAÇÕES DE CATÁLISE ENZIMÁTICA

As lipases constituem uma classe de hidrolases largamente distribuídas na natureza. Estas enzimas atuam naturalmente na esterificação de triacilgliceróis e/ou hidrólise destes ésteres nos organismos vivos. Do ponto de vista químico, dependendo do meio reacional utilizado, estas enzimas podem catalisar reações de hidrólise, esterificação e transesterificação⁸⁵, oxidação⁸⁶, síntese de polímeros opticamente ativos⁸⁷ e de poliésteres⁸⁸ para citar algumas apenas.

Neste trabalho as lipases foram empregadas como catalisadores no processo de enriquecimento enantiomérico via reação de transesterificação, utilizando acetato de vinila como doador acila (solvente / reagente). Os substratos empregados aqui foram os álcoois racêmicos **6** e **29** e os produtos esperados, os respectivos acetatos. As lipases empregadas no enriquecimento enantiomérico destes dois substratos foram a lipase de *Pseudomonas cepacia*, a lipase de *Pseudomonas fluorescens* e a lipase de *Candida rugosa*. A lipase de *Pseudomonas cepacia* foi utili-

zada sob a forma de quatro preparações diferentes, a saber: pó (PS “Amano”), suportada em cerâmica (PS-C “Amano” I), em cerâmica modificada (PS-C “Amano” II) e em terra diatomácea (PS-D “Amano” I). As lipases de *Pseudomonas fluorescens* (AK “Amano”) e *Candida rugosa* (AY “Amano” 30) foram utilizadas sob a forma de pó.

Para determinar qual das enzimas e/ou preparação seria mais adequada ao processo de enriquecimento de cada um dos álcoois, foram realizadas algumas reações de monitoramento. Para estas reações foram utilizados 20 mg do álcool dissolvidos em 2 ml de acetato de vinila e a estas soluções foram adicionados 10 mg de enzima. A Figura 40 apresenta as reações de enriquecimento enantiomérico dos álcoois **6** e **29**.

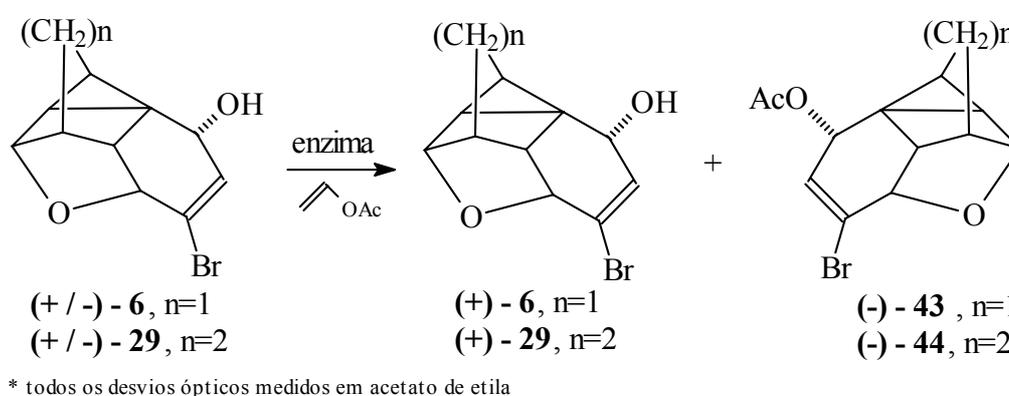


Figura 40: Representação das reações de enriquecimento enantiomérico dos álcoois **6** e **29**.

A Tabela II apresenta as enzimas utilizadas, os tempos de reação e as conversões químicas para cada um dos dois substratos na etapa de monitoramento.

O acompanhamento por cromatografia gasosa com fase aquiral e com fase quiral apontaram a lipase de *Pseudomonas cepacia* (PS-D “Amano” I) suportada em terra diatomácea como a mais hábil para resolver o álcool (+ / -)-**6**, que ao final de 30 horas de reação forneceu 47% de rendimento químico do produto de reação enantiomericamente puro. No entanto a lipase de *Pseudomonas cepacia* suportada em cerâmica (PS-C “Amano” I) foi escolhida como enzima de trabalho uma vez que apresentou boa conversão química em um tempo bem menor que a lipase PS-D “Amano” I.

Tabela II: Reações de transesterificação sobre os álcoois **6** e **29**.

Lipase	álcool 6		Álcool 29	
	tempo de reação ^a (h)	Conversão química ^{b,d} (%) por CG	Tempo de reação ^a (h)	conversão química ^{c,d} (%) por CG
PS “Amano”	264	20	336	32
PS – C “Amano” I	4	42	6	48
PS – C “Amano” II	22	45	9	38
PS – D “Amano” I	30	47	10	40
AK “Amano”	30	21	15	46
AY “Amano” 30	72	6.5	336	3

^a Tempo de reação (t_r) para atingir a melhor conversão química com $ee > 99\%$ (CG quiral).

^b Os (t_r) dos enantiômeros do acetato (\pm) - foram 24.1 e 24.6 min por CG Quiral e o t_r do enantiômero obtido foi 24.1 min.

^c Os (t_r) dos enantiômeros do acetato (\pm) - foram 31.8 e 32.4 min por CG Quiral e o t_r do enantiômero obtido foi 31.8 min.

^d Todos os valores de E maiores que 100.

Importante notar que todas as enzimas e suas preparações forneceram como produto de reação o mesmo enantiômero do produto que se admitiu ser o acetato **43**, o de t_r 24.1 minutos.

Determinado o catalisador de trabalho, as reações foram realizadas com maior quantidade de produto. Assim, o álcool **6** foi submetido à reação de resolução enantiomérica mediada pela lipase PS-C “Amano” I. A reação foi acompanhada por cromatografia gasosa em fase aquiral e ao final de 4 horas de reação (Tabela II) foi interrompida e tratada. Por cromatografia em coluna puderam ser separados o álcool **6** e um segundo produto, que foi caracterizado como o acetato **43**.

O espectro de ressonância de hidrogênio do acetato **43** mostrou um perfil muito mais limpo e resolvido quando comparado ao espectro do álcool **6**. Além da melhor resolução, pode-se observar a δ 2.0 (3H, s) o sinal referente ao grupo metila da função acetila. No espectro de RMN de ^{13}C pode ser observado o carbono carbonílico a δ 170.1 e o carbono da metila a δ 20.8 e na espectrometria de massas dois sinais da relação m/z (íon / int. rel.) 298 ($M^+ + 2$, 0.05) e 296 (M^+ , 0.04) evidenciaram a presença de um átomo de bromo. O desaparecimento da banda de hidroxila e o aparecimento de uma banda de carbonila a 1746 cm^{-1} confirmaram a presença

do grupamento acetila. O acetato **43** foi cromatografado em coluna quiral⁸³ e somente um pico foi detectado com t_r 24.1 minutos.

O álcool (\pm) – **6** foi submetido a uma reação de acetilação química com anidrido acético em piridina e forneceu a mistura racêmica dos acetatos (\pm) – **43** com rendimentos de 80 – 90 %. Esta mistura racêmica quando cromatografada, revelou dois picos de t_r 24.1 e 24.6 minutos. Assim, pode ser determinada a validade da cromatografia gasosa em fase quiral como método analítico e o excesso enantiomérico (*ee*) do acetato **43** obtido da reação pode ser determinado como sendo >99%. As medidas de rotação específica $[\alpha]$ do acetato **43**, em três solventes diferentes e em dois comprimentos de onda (raia D de sódio e raia 365 nm de mercúrio) revelaram ser este o enantiômero (-) – **43**. Os valores de rotação específica obtidos para o acetato (-) – **43** estão apresentados na Tabela III.

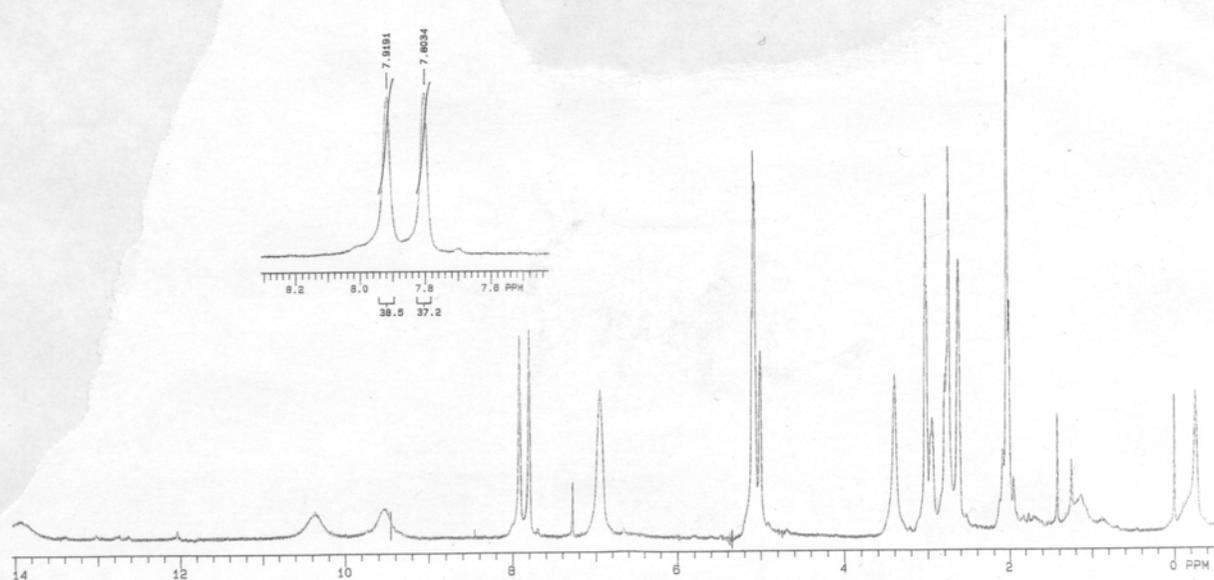
O álcool **6** enantiomericamente enriquecido, foi cromatografado em coluna quiral e apresentou somente um pico. O padrão racêmico do álcool (\pm) – **6** também apresentou somente um pico, o que desabilitou a cromatografia gasosa em fase quiral como método analítico para a medida de *ee* deste produto.

Para realizar a medida de *ee* do álcool **6** enriquecido, foi aplicada a metodologia de resolução enantiomérica⁸⁹ via ressonância magnética nuclear de hidrogênio com reagente de deslocamento químico quiral. Nesta etapa, o reagente de deslocamento químico utilizado foi o (+) – Eu(hfc)₃ (heptafluor canforato de Európio III). Assim, de uma solução de 20 mg / 0.5 ml do álcool (\pm) – **6** foi obtido um espectro de hidrogênio. Em seguida porções de 5 mg de reagente do deslocamento químico foram sendo adicionadas seqüencialmente e, após cada adição, um espectro de hidrogênio foi obtido. Este procedimento foi repetido até que se alcançasse a resolução adequada de algum dos picos do espectro. Isto ocorreu com o sinal referente ao hidrogênio H₄ e quando haviam sido adicionadas duas porções, isto é, 10 mg do reagente de deslocamento. Neste momento, puderam ser observados distintamente dois sinais de hidrogênio, respectivamente a δ 7.91 e δ 7.80.

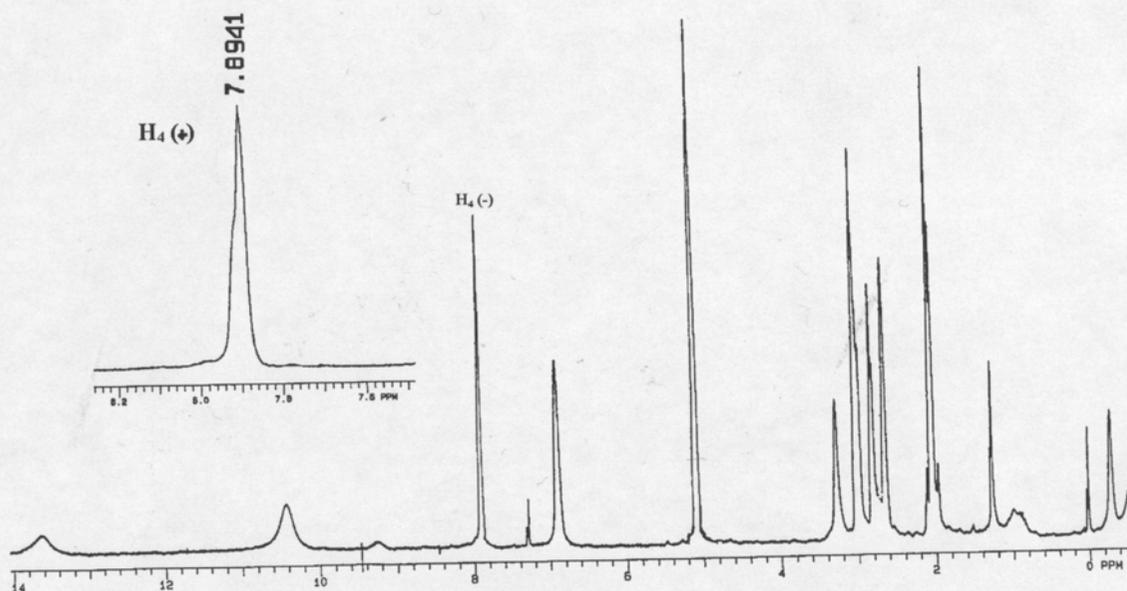
Tabela III: Valores de rotação específica dos álcoois **6** e **29** e dos acetatos **43** e **44**.

Substrato	Acetato de etila		Clorofórmio		Metanol	
	$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$	$[\alpha]_{365}^{20}$	$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$	$[\alpha]_{365}^{20}$	$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$	$[\alpha]_{365}^{20}$
(-) – 6	-34	-61	0	+71	-26	-16
(+) – 6	+34	+60	0	-70	+26	+15
(-) – 43	-68	-190	-56	-164	-58	-168
(+) – 43	+67	+189	+57	+164	+58	+167
(-) – 29	-59	-140	-5	-8	-57	-28
(+) – 29	+60	+140	+4	+8	+56	+28
(-) – 44	-162	-486	-218	-662	-22	-462
(+) – 44	+162	+485	+217	+662	+23	+462

O álcool enriquecido proveniente da reação de resolução descrita acima, foi submetido a mais duas reações, quando então, por cromatografia gasosa, não foi mais observada a formação de acetato (-) – **43**. O álcool obtido nesta terceira reação foi submetido a análise de ressonância magnética com reagente de deslocamento químico quiral a apresentou somente um pico relativo ao hidrogênio H_4 , a δ 7.89. A medida de rotação específica em acetato de etila de uma amostra deste álcool revelou ser o enantiômero (+) e os valores de $[\alpha]$ para o álcool (+) – **6** estão listados na Tabela III. O Espectro 7 o comportamento de uma amostra de 20 mg do padrão racêmico em 0.5 ml de $CDCl_3$ com 10 mg de reagente de deslocamento químico quiral, onde podem ser observados os sinais dos dois hidrogênios H_4 - (+) e H_4 - (-). O Espectro 8 mostra o comportamento de uma amostra de 20 mg do álcool (+) – **6** em 0.5 ml de $CDCl_3$ e com 10 mg de reagente de deslocamento.



Espectro 7: Álcool **6** racêmico com 10 mg de reagente de deslocamento químico quiral (^1H -RMN, CDCl_3 , 200 MHz)



Espectro 8: Álcool (+) – **6** opticamente puro com 10 mg de reagente de deslocamento químico quiral (^1H -RMN, CDCl_3 , 200 MHz)

Considerando um erro em termos de sensibilidade de até 5% em uma análise de RMN, uma alíquota do álcool (+) – **6** foi submetida à reação de acetilação química descrita anteriormente. O acetato (+) – **43**, resultante, foi submetido à análise de cromatografia gasosa em fase quiral e o cromatograma obtido acusou somente um pico com um t_r de 24.6 minutos. Deste acetato foi feita a medida de $[\alpha]$ e esta análise revelou se tratar do enantiômero (+) – **43**. Os valores obtidos para os diferentes solventes nos dois diferentes comprimentos de onda testados estão listados na Tabela III. O acetato (-) – **43** foi hidrolisado em metanol na presença de NaOH e forneceu o álcool (-) – **6** (medida realizada em acetato de etila) com rendimento quantitativo. Os valores de rotação específica estão listados na Tabela III.

Um aspecto importante que deve ser notado com respeito a Tabela III, é a rotação específica do álcool **6** em clorofórmio. Neste solvente as medidas de rotação específica feitas utilizando a raia D de sódio ($[\alpha]_D$) revelaram ser nulas, isto é, $[\alpha]_D^{20} = 0$ ($c = 0.5$, CHCl_3) para ambos os enantiômeros. Por outro lado, as medidas realizadas utilizando a raia 365 de mercúrio ($[\alpha]_{365}$) apresentaram sinais invertidos, isto é, sinal (-) para o enantiômero (+) nos outros dois solventes e sinal (+) para o enantiômero (-) nos outros dois solventes.

A rotação específica nula é facilmente explicada por seu carácter justamente específico relativo às características da amostra e, assim, pode ser dito que em clorofórmio e em concentração $c = 0.5$ os enantiômeros do álcool **6** não desviam o plano da luz polarizada.

A inversão no sinal da rotação específica já não é um fenômeno tão comum, embora venham sendo apresentados na literatura alguns casos⁹⁰. A maioria destes casos vem sendo atribuída a efeitos de solvatação da amostra, no entanto também podem ser atribuídos à ocorrência de ligação de hidrogênio (interações soluto / soluto) quando a inversão se dá com a mudança na concentração da amostra e a interações soluto / soluto – soluto / solvente, quando a alteração se dá com a mudança do solvente utilizado na medida. No caso do álcool **6**, a uma concentração relativamente baixa e constante, o fato observado pode ser atribuído a predominância de interações soluto / solvente, quando utilizando acetato de etila ou metanol, e a predominância de interações soluto / soluto quando a medida é realizada em clorofórmio. Dos resultados apresentados na Tabela III, o acetato de etila foi eleito como o solvente mais adequado para futuras medidas.

Para a resolução enantiomérica do álcool **29**, as mesmas enzimas em suas diferentes preparações foram utilizadas. A Tabela I apresenta as enzimas, os tempos de reação e as conversões químicas para este substrato. Dos resultados apresentados na Tabela II pode-se obser-

var desta vez, uma habilidade maior da Lipase PS-C “Amano” I em converter o álcool **29** no produto que se admitiu ser o acetato **44** do que as outras enzimas testadas.

Da mesma maneira que o espectro do acetato (-) – **43**, o espectro de hidrogênio do acetato **44** apresentou-se mais resolvido quando comparado ao do álcool de partida **29**. Também pode-se observar o aparecimento de um sinal a δ 1.94 (3H, s) referente a metila do grupamento acetila. O espectro de carbono do acetato **44** apresenta um sinal referente ao carbono carbonílico em δ 170.1 e o carbono da metila a δ 21.8. Nota-se aqui que a diferença de um carbono entre as estruturas dos acetatos **43** e **44** não alterou significativamente o deslocamento químico das carbonilas e somente em 1 ppm o deslocamento dos carbonos metílicos. A espectrometria de massas revelou a existência de um átomo de bromo com dois sinais de relação m/z (íon / int. rel.) 270 ($M^+ - C_2H_2O$ para ^{81}Br , 35.2) e 268 ($M^+ - C_2H_2O$ para ^{79}Br , 33.8). Aqui se pode observar uma facilidade muito maior na perda do fragmento do grupo acila, a ponto de não serem observados os picos relativos aos íons moleculares. O espectro de infravermelho mostrou a banda relativa a carbonila a 1747 cm^{-1} .

O acetato **44** foi cromatografado nas mesmas condições que os acetatos **43** e somente um pico foi detectado (t_r 31.8 minutos). As medidas de rotação específica foram feitas nos mesmos três solventes utilizados anteriormente e revelaram o valor de $[\alpha]_D^{20} = -162$ ($c = 0.5$, EtOAc) para o acetato (-) – **44**. Os outros valores estão listados na Tabela II. Assim como no caso da resolução enantiomérica do álcool **6**, para a resolução do álcool **29** as enzimas também forneceram sempre o mesmo enantiômero do acetato **44**, o enantiômero de desvio óptico negativo e t_r 31.8 minutos.

O álcool enriquecido nesta primeira reação foi submetido novamente à reação de resolução e isolado em sua forma enantiomericamente pura ao final de 6 horas (tempo descrito na Tabela I). É importante se fazer notar que o álcool **29** racêmico pode ser analisado por CG quiral nas condições já descritas. A medida de rotação específica deste álcool mostrou ser o enantiômero (+), $[\alpha]_D^{20} = +60$ ($c = 0.5$, EtOAc), os outros valores, nos solventes e comprimentos de onda utilizados, estão listados na Tabela III.

Da mesma maneira que para o álcool (+) – **6**, o álcool (+) – **29** foi acetilado quimicamente com anidrido acético em piridina e forneceu o acetato (-) – **44**. Também o acetato (+) – **44** foi hidrolisado com NaOH em metanol e forneceu o álcool (-) – **29**. Os valores de $[\alpha]$ para os dois compostos estão listados na Tabela III.

Nas Figuras 41 e 42, estão representados na forma de fluxograma todo o processo de obtenção dos enantiômeros dos álcoois **6** e **29** e dos acetatos **43** e **44**, bem como os processos de purificação e análise.

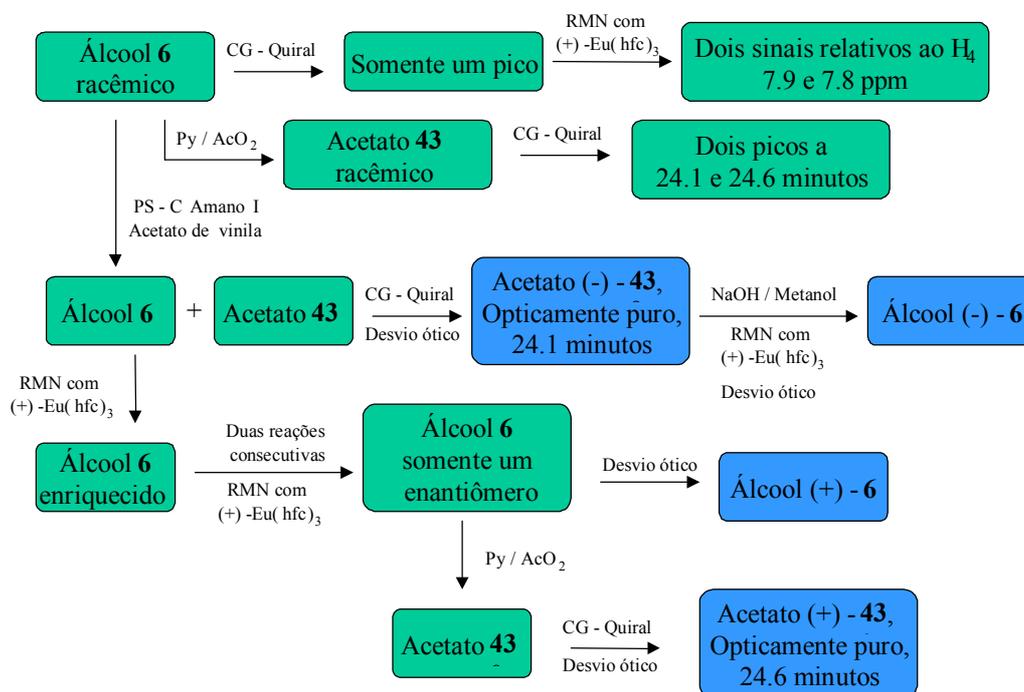


Figura 41: Fluxograma representativo do processo de resolução enantiomérica do álcool **6**

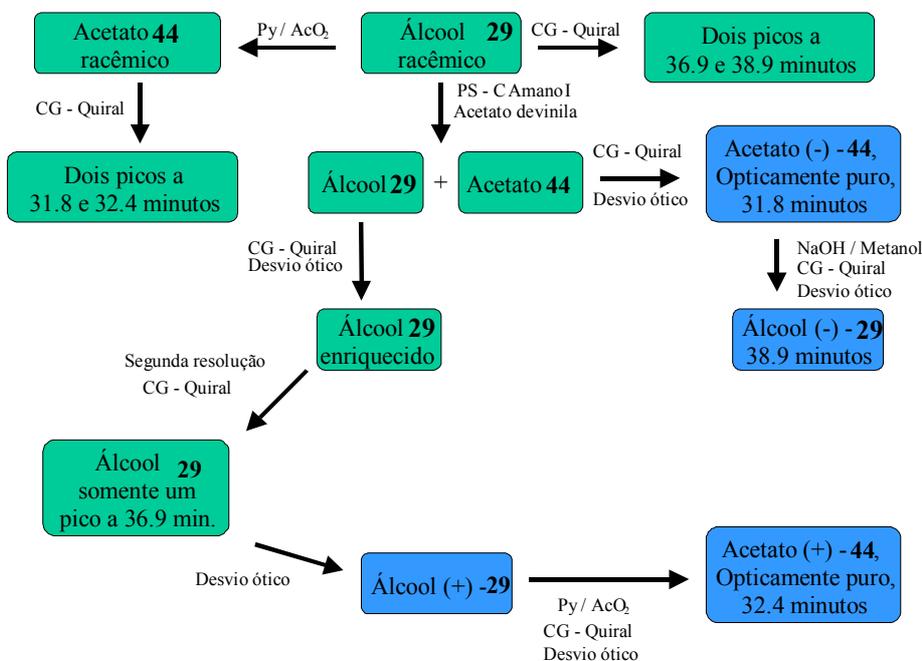


Figura 42: Fluxograma representativo do processo de resolução enantiomérica do álcool **29**

Fazendo uma comparação entre os comportamentos de cada enzima e preparação frente aos dois substratos, alguns pontos podem ser discutidos. Como informada nas notas da Tabela I, os tempos de reação ali descritos são tempos com os quais a maior conversão química em um dos enantiômeros do acetato é alcançada sem que o outro enantiômero tenha sido formado. Assim, a enzima PS “Amano” embora tenha aumentado o tempo de reação de 264 para 336 horas, trabalhando mais lentamente sobre o substrato (+ / -) – **29**, forneceu 32% de acetato (+) – **44** e somente 20% de acetato (-) – **43** enantiomericamente puros. Traduzindo estes resultados em termos de *E* dos produtos, descrito pela equação apresentada na página 22, pode-se dizer que a enzima é mais eficiente atuando sobre o álcool racêmico **29** (*E* = 316) do que sobre o álcool racêmico **6** (*E* = 254). Estes valores de *E* embora sejam considerados excelentes, são reportados somente como maiores que 100, que por convenção, é o maior valor. No entanto, a diferença entre os dois aponta o processo de resolução do álcool **29** como o processo mais eficiente.

As lipases PS-C “Amano” I, PS-D “Amano” I e AK “Amano” 20 comportaram-se de maneira semelhante, apresentando valores de *E* maiores para o processo de resolução do álcool **29** do que para a resolução do álcool **6**. Foram exceção as lipases PS-C “Amano” II e AY “Amano” 30, que apresentaram valores maiores para a resolução do álcool **6** do que para o álcool **29**. Como os resultados da lipase AY “Amano” 30 foram relativamente pobres, estes não foram considerados resultados aceitáveis.

O comportamento das lipases PS-C “Amano” I, PS-D “Amano” I e AK “Amano” 20 esta de acordo com as preferências estereoquímicas descritas por Kaslauskas e colaboradores^{91,92} que criaram uma regra empírica sugerindo que álcoois secundários teriam a eficiência de suas resoluções enzimáticas aumentadas com o aumento da diferença de volume dos substituintes ligados ao carbono carbinólico quiral. Neste caso, os substituintes dos álcoois **6** e **29** seriam a porção olefínica (substituinte pequeno) e a parte do esqueleto carbônico que possui a ponte metilênica e etilênica (substituintes grandes). Pode-se, então, notar que o aumento do volume do substituinte grande confere realmente uma maior eficiência ao processo de resolução enzimática.

O solvente empregado nas reações também merece uma discussão mais detalhada quando são considerados o intermediário e produtos finais da reação. Em 1996, Laane e col.⁹³ apresentaram regras para otimização de reações de biocatálise em solventes orgânicos. Neste trabalho foi apresentado um estudo sobre a performance de solventes em reações de resolução enantiomérica em função do logaritmo do coeficiente de partição ($\log P$) e, dentre os 107 solventes testados, em nenhum momento é citado o acetato de vinila, que foi utilizado nos processos des-

critos como solvente / reagente. Amorim⁵⁰, em sua Tese de Mestrado correlacionou a eficiência do sistema enzimático com a constante dielétrica do solvente, chegando a testar o acetato de vinila. No entanto, justamente este solvente foi o que forneceu resultados menos satisfatórios em relação à *E*.

Considerando que as lipases são serino-proteases, os mecanismos de reação envolvem a formação de um intermediário covalente. Este intermediário é um oxianion tetraédrico formado pelo ataque do grupamento OH do resíduo serina do sítio ativo ao carbono carbonílico do doador do grupamento acila⁹⁴. Como produto residual da formação do intermediário covalente, quando acetato de vinila é empregado como doador do grupamento acila, aparece o álcool vinílico, que rapidamente tautomeriza à aldeído acético. Desta maneira é garantida a irreversibilidade da reação, uma vez que o álcool formado, caso não houvesse a tautomerização, poderia também sofrer a reação tendo como doador de grupamento acila o éster formado na reação principal (Figura 43). Por outro lado, o aldeído acético produzido durante esta etapa da reação poderia reagir com grupamentos amina presentes em grande quantidade na estrutura da enzima, modificando as propriedades do biocatalisador.

Embora tais considerações possam ser feitas, durante todo o trabalho experimental o acetato de vinila foi utilizado com solvente / reagente, ou seja, o aldeído acético foi produzido em quantidade equivalente à quantidade de álcool convertido. Apesar disto, não foi observada nenhuma perda de atividade ou seletividade do sistema catalítico, mesmo depois de aproximadamente 30 ciclos reacionais.

Estas observações podem levar a duas conclusões. Primeiro, as quantidades de substrato e de acetato de vinila empregadas nas reações de transesterificação levam a crer que o aldeído acético gerado durante a reação acabaria bastante diluído no meio reacional, não interferindo no processo de resolução enantiomérica. Segundo, havendo a possibilidade de reação entre o aldeído gerado no meio reacional e algum grupamento amina pertencente à estrutura da enzima, esta reação não estaria modificando o sítio ativo da enzima e conseqüente o processo de reconhecimento enantiomérico, uma vez que não foi observada redução na atividade do biocatalisador.

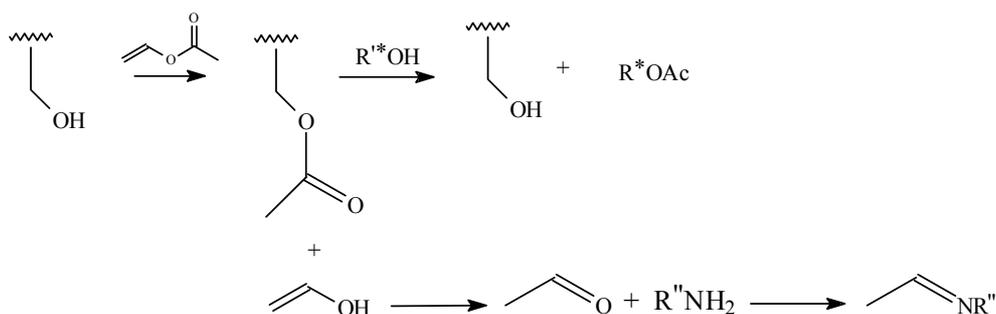
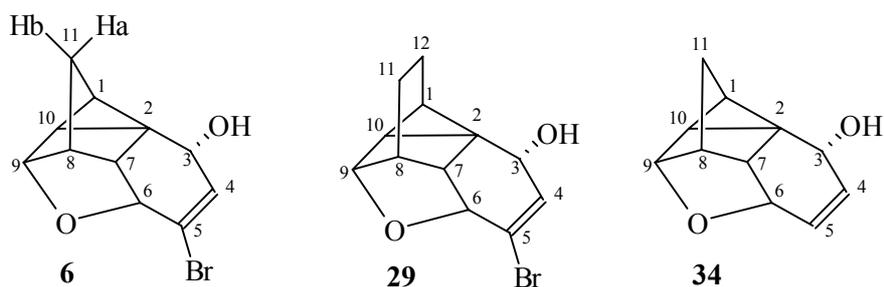


Figura 43: Representação esquemática do processo de transesterificação e de uma possível interferência do álcool vinílico em grupamentos amina da estrutura da enzima.

4.4. CÁLCULOS QUÂNTICOS

A síntese e análise molecular de sistemas policíclicos rígidos tem respondido uma série de questões em química orgânica sintética. Um exemplo disto é a relação estrutura-reatividade em compostos que apresentam efeitos de compressão estérica². Ao mesmo tempo, a análise conformacional de moléculas orgânicas por espectroscopia de RMN é bastante conhecida⁹⁵. Durante os últimos anos, uma série de trabalhos em síntese^{8,96,97} e caracterização de moléculas policíclicas rígidas por RMN⁹⁸⁻¹⁰¹ e por métodos computacionais¹⁰²⁻¹⁰⁵ tem sido realizados. Recentemente, os álcoois **6**, **29** e **34** começaram a ser investigados devido à possibilidade de análise do mesmo tipo de esqueleto carbônico com e sem átomos de halogênio e com compressão estérica mais e menos pronunciada.



O método de cálculo computacional GIAO (“gauge-independent atomic orbital”) foi primeiramente utilizado para o cálculo quântico de tensores de blindagem magnética isotrópica de RMN, por Ditchfield¹⁰⁶. Hoje esta metodologia tem sido aplicada com bastante sucesso para o cálculo de deslocamento químico, quando são empregados conjuntos de bases os mais com-

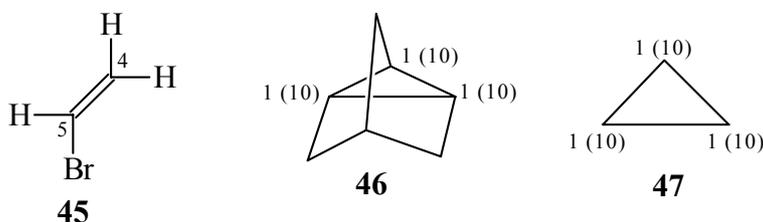
plexos possíveis e quando os efeitos de correlação eletrônica são pouco expressivos. Um exemplo satisfatório deste tipo de consideração é o cálculo *ab initio* dos parâmetros de RMN de ^1H em sistemas que apresentam ligação de hidrogênio como “clusters” de água com dezessete moléculas, $(\text{H}_2\text{O})_{17}$ ¹⁰⁷. Estes cálculos foram realizados ao nível de teoria Hartree – Fock / GIAO (HF-GIAO) com bases 6-311G(d,p) na molécula central e nas quatro moléculas da primeira esfera de solvatação e, 4-31G nas doze moléculas da segunda esfera.

Um outro fator que deve ser considerado em cálculos de propriedades magnéticas é o da determinação de geometrias refinadas o mais próximo possível da estrutura molecular¹⁰².

Recentes, alguns trabalhos descrevem o cálculo de tensores de blindagem utilizando o método GIAO associado à DFT e apresentam resultados bastante interessantes^{102,108,110}. Os cálculos que empregam DFT, não consomem tanto tempo e incluem uma parte considerável da correlação eletrônica. Isto confere ao método uma boa precisão sem consumir o mesmo tempo que um método MP2, que considera a Teoria de Perturbação.

Neste trabalho as geometrias dos álcoois **6**, **29**, e **34** foram obtidas por duas vias diferentes. Uma foi o cálculo *ab initio* ao nível de teoria Hartree – Fock Restrito (RHF), a outra foi através de DFT empregando os funcionais B3LYP e B3PW91. Em combinação com estes níveis de teoria, foram utilizados alguns conjuntos de bases que serão explicitados a seu tempo. Os tensores de blindagem magnética isotrópica foram calculados utilizando o método GIAO associado aos níveis de teoria RHF ou DFT em combinação com conjuntos de bases não diferentes que os aplicados para os cálculos de geometria.

Durante o desenvolvimento do trabalho foram observadas algumas discrepâncias dos resultados calculados com relação aos resultados obtidos experimentalmente. Foi, então, necessário à utilização de alguns modelos, como brometo de vinila **45**, nortricycleno **46** and ciclopropano **47**, que foram calculados empregando a mesma sistemática que para o cálculo das moléculas **6**, **29**, e **34**.



4.4.1. Deslocamento químico experimental dos álcoois **6**, **29** e **34**

Os deslocamentos químicos experimentais dos álcoois **6**, **29** e **34** estão listados na Tabela 4. O primeiro assinalamento dos átomos de hidrogênio e carbono do álcool **29** foi realizado por analogia com o assinalamento proposto para o álcool **6**⁷⁴, no entanto, durante a realização dos cálculos pertinentes ao álcool **29** foi detectado que os assinalamentos dos carbonos C₁, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁ e C₁₂ e dos hidrogênios H₆, H₇ e H₁₀ estavam equivocados. Assim, depois do trabalho de assinalamento experimental e computacional, uma nova proposta foi apresentada e está descrita nas Tabelas I e IV.

Numa análise dos deslocamentos químicos de ¹H que estão listados na Tabela IV, deve ser notado a semelhança entre os valores correspondentes a cada álcool. Por outro lado, sendo a RMN de C¹³ uma técnica mais sensível a parâmetros geométricos, os valores apresentados não espelham a aparente semelhança estrutural entre os compostos. Exemplo disto é a diferença entre os carbonos C₁, C₂ e C₁₀ dos álcoois **6** e **34** com os respectivos carbonos do álcool **29**. Pode-se observar, também, uma tendência geral de blindagem dos hidrogênios do álcool **29** se comparados com os deslocamentos químicos dos álcoois **6** e **34**. Este efeito pode ser atribuído a tensões anelares produzidas pelo arranjo dos esqueletos carbônicos dos álcoois **6** e **34**. A compressão menos pronunciada no álcool **29**, pode diminuir a distorção das nuvens eletrônicas dos carbonos e hidrogênios, causando efeito de blindagem sobre estes núcleos como observado.

Com respeito a presença ou não de halogênio no carbono C₅ dos álcoois **6** e **34**, o efeito observado foi semelhante ao anteriormente descrito para compostos clorados derivados do “aldrin”⁹⁹.

Os cálculos realizados para o álcool **6** puderam ser aferidos através da comparação com os resultados da análise de difração de raios X⁷⁴.

Tabela IV: Deslocamento químico experimental de ^1H e ^{13}C dos álcoois **6**, **29** e **34** (ppm)

	Álcool 6	álcool 29	Álcool 34
C1	18,3	13,9*	18,1
C2	29,0	25,2	27,7
C3	65,8	65,7	64,5
C4	137,8	136,1	137,8
C5	127,8	125,7	129,8
C6	79,6	78,6	71,4
C7	49,1	44,8	42,9
C8	43,1	40,3	47,8
C9	83,0	79,0	82,6
C10	17,5	20,9*	17,3
C11	30,1	14,5*	29,5
C12	-	18,0*	-
H1	1,82	1,36	1,77
H3	4,63	4,51	4,85
H4	6,38	6,31	6,02
H5	-	-	6,02
H6	4,43	4,14	4,33
H7	2,42	2,52	2,21
H8	2,25	1,89	2,25
H9	4,43	4,32	4,33
H10	1,31	1,36	1,23
H11a	1,74	1,72*	1,70
H11b	1,74	1,72*	1,70
H12a	-	1,62*	-
H12b	-	1,62*	-

*Os deslocamentos químicos do álcool **29** com asterisco foram assinalados por experimentos de correlação ^{13}C - ^1H .

4.4.2. Otimização da geometria dos álcoois 6, 29 e 34

Na Tabela V estão listadas as energias relativas a cada uma das geometrias obtidas para o álcool 6. A notação nível de teoria / base de cálculo será utilizada nas próximas Seções.

Nível de teoria / base de cálculo	Energia (hartrees)
RHF / 6-31G(d)	-3142,4974
RHF / 6-31G(d,p)	-3142,5203
B3LYP / 6-31G(d)	-3147,8615
B3LYP / 6-31G(d,p)	-3147,8817
B3PW91 / 6-31G(d)	-3147,6501
B3PW91 / 6-31G(d,p)	-3147,6695

1 hartree = 62,5090 Kcal mol⁻¹

Os comprimentos de ligação, ângulos de ligação e ângulos diedros calculados foram comparados com os fornecidos pela análise de difração de raios X⁷⁴.

Com respeito aos comprimentos de ligação calculados, pôde ser observado que, à exceção dos comprimentos das ligações C – H, os resultados não apresentam diferença significativa dos valores experimentais.

Com respeito aos ângulos de ligação calculados, que estão listados na Tabela VI, não foi observada nenhuma diferença maior que 3,43° (H₉ – C₉ – C₁₀). Importante notar os ângulos calculados que compõem o anel ciclopropano (C₁ – C₂ – C₁₀, C₁ – C₁₀ – C₂ e C₂ – C₁ – C₁₀) que, apesar de tensos, estão de acordo com os valores experimentais.

Tabela VI: Ângulos de ligação experimentais e calculados para o álcool 6(°).

	Raio X	RHF		B3LYP		B3PW91	
		6-31G(d)	6-31G(d,p)	6-31G(d)	6-31G(d,p)	6-31G(d)	6-31G(d,p)
H ₉ – C ₉ – C ₁₀	113,7	117,17	117,13	117,30	117,24	117,15	117,80
C ₁ – C ₂ – C ₁₀	60,2(3)	60,16	60,18	60,10	60,12	60,10	60,12
C ₁ – C ₁₀ – C ₂	59,4(3)	59,52	59,51	59,37	59,37	59,40	59,40
C ₂ – C ₁ – C ₁₀	61,4(3)	60,32	60,30	60,53	60,51	60,50	60,48

Na Tabela VII estão listados apenas os ângulos diedros que apresentaram as maiores diferenças, para mais ou para menos, com respeito ao valor experimental. A diferença, para mais, do melhor valor calculado dos ângulos $C_1 - C_2 - C_3 - \underline{QH}$, $C_1 - C_2 - C_3 - C_4$, $C_4 - C_3 - C_2 - C_{10}$, $C_2 - C_7 - C_6 - C_5$ para o valor experimental é respectivamente $5,2^\circ$, $4,6^\circ$, $5,4^\circ$ e $4,6^\circ$. Por outro lado, os melhores valores de $\underline{HQ} - C_3 - C_2 - C_{10}$ e $C_2 - C_7 - C_6 - O$ são respectivamente $6,1^\circ$ e $3,8^\circ$ menores que o experimental.

Tabela VII: Ângulos diedros selecionados experimentais e calculados para o álcool **6** ($^\circ$).

	Raio X	RHF		B3LYP		B3PW91	
		6-31G(d)	6-31G(d,p)	6-31G(d)	6-31G(d,p)	6-31G(d)	6-31G(d,p)
$C_1 - C_2 - C_3 - \underline{QH}$	-29,7(6)	-34,8	-34,8	-34,9	-34,9	-34,9	-34,7
$C_1 - C_2 - C_3 - C_4$	-151,3(4)	-155,7	-155,7	-155,9	-155,9	-155,7	-155,7
$\underline{HQ} - C_3 - C_2 - C_{10}$	47,0(5)	41,6	41,6	40,9	40,9	41,1	41,1
$C_4 - C_3 - C_2 - C_{10}$	-74,6(5)	-79,2	-79,2	-80,0	-80,0	-79,9	-79,9
$C_2 - C_7 - C_6 - O$	-77,3(4)	-73,5	-73,5	-74,0	-74,0	-74,1	-74,1
$C_2 - C_7 - C_6 - C_5$	42,2(4)	46,8	46,8	46,5	46,5	46,5	46,5

Estas diferenças entre os valores experimentais e calculados de ângulos de ligação e ângulos diedros obtidos para o álcool **6**, podem ser consideradas aceitáveis e, nestes termos, pode-se concluir que os cálculos são consistentes. Um outro aspecto a considerar-se, é que não houve diferença substancial entre os resultados fornecidos pelo conjunto de bases 6-31G(d) e pelo conjunto de bases 6-31G(d,p). Assim, as geometrias dos álcoois **29** e **34** foram obtidas utilizando os mesmos três níveis de teoria, mas usou-se somente o conjunto de bases 6-31G(d), pois consome menos tempo para alcançar a convergência do cálculo. Os resultados destes cálculos foram aceitos como uma descrição representativa das moléculas **29** e **34**.

Um aspecto interessante para ser mencionado, diz respeito à distribuição de cargas de Mulliken. Embora em termos físicos a análise populacional de Mulliken seja imprecisa, quando é obtida através do mesmo modo cálculo, esta análise pode indicar algumas tendências. No caso dos álcoois **6**, **29** e **34**, uma distribuição de cargas muito semelhante foi obtida para o carbono C_{10} , por exemplo e como listado na Tabela VIII, no entanto uma diferença bem mais acentuada no deslocamento químico experimental dos mesmos carbonos pode ser observada na Tabela IV. Esta medida foi entendida como um primeiro indicativo de inconsistência entre o resultado experimental e o resultado calculado.

Tabela VIII: Distribuição de carga de Mulliken para o carbono C₁₀ dos álcoois **6**, **24**, e **34**, utilizando o conjunto de bases 6-31G(d).

	Álcool 6	Álcool 29	Álcool 34
RHF	-0,2052	-0,1933	-0,2051
B3LYP	-0,1399	-0,1396	-0,1400
B3PW91	-0,1651	-0,1612	-0,1653

4.4.3. Deslocamentos químicos calculados dos álcoois **6**, **29** e **34**

4.4.3.1. Deslocamento químico de ¹H

Os tensores de blindagem magnética isotrópica foram obtidos através do método GIAO aplicado sobre cada geometria obtida, utilizando combinações entre nível de teoria e conjunto de bases. Os tensores de blindagem do álcool **6** foram obtidos seguindo as combinações descritas na Tabela IX. Os tensores de blindagem de ¹H foram convertidos em deslocamento químico relativos ao TMS, utilizando o valor correspondente do tensor de blindagem do TMS.

Tabela IX: Deslocamentos químicos experimentais e calculados de ¹H para o álcool **6** (ppm)

Base de cálc.		6-31G(d)					6-31G(d,p)		
Geometria		RHF			B3LYP		B3PW91		
RMN	Experi- mental	RHF	B3LYP	B3PW91	B3LYP	B3PW91	RHF	B3LYP	B3PW91
H1	1,82	1,59	1,56	1,60	1,67	1,69	1,55	1,72	1,73
H3	4,63	4,10	4,69	4,67	4,74	4,70	4,07	4,81	4,78
H4	6,38	6,07	5,82	5,92	5,77	5,88	6,15	6,00	6,13
H6	4,43	3,70	4,09	4,09	4,15	4,15	3,63	4,21	4,21
H7	2,42	1,85	2,18	2,22	2,22	2,22	1,79	2,23	2,23
H8	2,25	1,71	1,77	1,82	1,81	1,82	1,69	1,88	1,89
H9	4,43	4,17	4,17	4,21	4,19	4,20	4,00	4,31	4,32
H10	1,31	1,42	1,41	1,47	1,48	1,50	1,39	1,53	1,55
H11a	1,74	1,42	1,60	1,60	1,61	1,61	1,36	1,63	1,63
H11b	1,74	1,42	1,62	1,63	1,64	1,64	1,37	1,66	1,66

Comparando cada valor experimental com o respectivo valor calculado, pode-se observar que os resultados obtidos pela sistemática RHF/RHF/6-31G(d,p), por exemplo, geram resultados com um efeito de blindagem de até 0,8 ppm (hidrogênio H₆). Este cálculo foi o que apresentou valores mais distantes dos experimentais e, considerando para o hidrogênio, uma escala de 10 ppm, este desvio representa um erro de quase 10% sendo portanto, um resultado insatisfatório. A sistemática B3PW91/B3PW91/6-31G(d) forneceu os resultados mais próximos dos experimentais, com diferenças médias da ordem de 0,21 ppm, o que representa aproximadamente 2% na escala de hidrogênio. Comparando estes dados em função do conjunto de bases aplicado, pode-se observar que as combinações B3LYP/B3LYP/6-31G(d,p) e B3PW91/B3PW91/6-31G(d,p) proporcionam uma descrição um pouco mais precisa dos deslocamentos químicos de hidrogênio, com um erro médio de 1% na escala.

Tendo em vista os conjuntos de resultados obtidos, verifica-se que a utilização de qualquer um destes conjuntos como ferramenta auxiliar na interpretação de espectros de hidrogênio do álcool **6**, é bastante adequada. No entanto, como os dados já eram conhecidos, a opção dentre os resultados obtidos aponta para as sistemáticas que empregam funcionais de densidade para os cálculos de geometria e de tensor de blindagem.

Para o álcool **29**, se utilizou as três geometrias obtidas anteriormente para o cálculo de tensor de blindagem, empregando-se a mesma sistemática aplicada para o álcool **6**, usando, entretanto, somente o conjunto de bases 6-31G(d). Os resultados de deslocamento químicos teóricos e experimentais relativos ao TMS são apresentados na Tabela X. Nesta Tabela pode-se observar que as combinações RHF/B3PW91/6-31G(d) e B3LYP/B3LYP/6-31G(d) apresentam os melhores resultados, com maior número de valores mais próximos do experimental.

Deve ser notado que os hidrogênios H_{11a}, H_{11b}, H_{12a} e H_{12b} estão acumulados entre 1,57 e 1,72 ppm. Consequentemente, os respectivos valores de deslocamento químico foram estimados por experimentos de correlação ¹³C-¹H. Neste caso, o deslocamento calculado para estes hidrogênios pelas sistemáticas RHF/B3PW91, B3LYP/B3LYP e B3PW91/B3PW91 com conjunto de bases 6-31G(d), estão de acordo com o intervalo experimental. Assim, os cálculos de tensores de blindagem através do método GIAO foram considerados satisfatórios para prever os deslocamentos experimentais do álcool **29**.

Tabela X: Deslocamentos químicos experimentais e calculados de ^1H para o álcool **29** (ppm)

RMN	Base de cálc.		6-31G(d)			
	Geometria		RHF		B3LYP	B3PW91
	Experimental	RHF	B3LYP	B3PW91	B3LYP	B3PW91
H1	1,36	1,16	0,96	1,34	1,47	1,49
H3	4,51	4,02	4,26	4,60	4,67	4,63
H4	6,31	5,98	5,37	5,83	5,68	5,80
H6	4,14	3,44	3,44	3,79	3,87	3,86
H7	2,52	1,90	1,87	2,28	2,26	2,27
H8	1,89	1,34	1,23	1,60	1,63	1,62
H9	4,32	3,92	3,66	4,06	4,08	4,09
H10	1,36	1,40	1,17	1,59	1,60	1,62
H11a	1,72*	1,46	1,24	1,57	1,66	1,63
H11b	1,72*	1,45	1,21	1,53	1,63	1,60
H12a	1,62*	1,34	1,17	1,51	1,57	1,55
H12b	1,62*	1,30	1,10	1,44	1,51	1,49

*Os deslocamentos químicos do álcool **29** com asterisco foram assinalados por experimentos de correlação ^{13}C - ^1H .

Seguindo a mesma sistemática, a Tabela XI mostra os resultados para o álcool **34**.

Tabela XI: Deslocamento químico experimental e calculado de ^1H para o álcool **34** (ppm)

RMN	Base de cálc.		6-31G(d)			
	Geometria		RHF		B3LYP	B3PW91
	Experimental	RHF	B3LYP	B3PW91	B3LYP	B3PW91
H1	1,77	1,55	1,56	1,60	1,66	1,68
H3	4,58	4,06	4,65	4,62	4,69	4,15
H4	6,02	5,87	5,76	5,87	5,70	5,82
H5	6,02	6,15	6,00	6,09	5,98	6,08
H6	4,33	3,67	4,12	4,11	4,16	4,66
H7	2,21	1,77	2,08	2,11	2,12	2,11
H8	2,25	1,67	1,74	1,78	1,78	1,79
H9	4,33	3,95	4,12	4,15	4,14	4,15
H10	1,23	1,36	1,37	1,43	1,45	1,46
H11a	1,70	1,40	1,58	1,59	1,60	1,60
H11b	1,70	1,38	1,58	1,59	1,60	1,60

Novamente as sistemáticas que empregam DFT, tanto para a geometria quanto para o RMN, forneceram resultados mais interessantes.

O método GIAO combinado aos níveis de teoria DFT alcançou os melhores resultados para os deslocamentos químicos de ^1H para os três álcoois **6**, **29** e **34**, embora a literatura¹¹⁰ mencione que este tipo de aproximação não fornece bons resultados para cálculos de deslocamento de ^1H . O fato de a Teoria de Funcionais de Densidade ter proporcionado os melhores resultados indicam que há a necessidade de se considerar a correlação eletrônica nos cálculos dos tensores de blindagem das três moléculas.

4.4.3.2. Deslocamento químico de ^{13}C

A mesma sistemática de cálculo que foi aplicada na obtenção dos deslocamentos químicos de hidrogênio, foi utilizada para gerar os resultados de ^{13}C apresentados na Tabela XII. Todos os deslocamentos químicos são relativos ao TMS

Tabela XII: Deslocamento químico experimental e calculado de ^{13}C para o álcool **6** (ppm)

Base de cálc.		6-31G(d)					6-31G(d,p)		
Geometria		RHF			B3LYP	B3PW91	RHF	B3LYP	B3PW91
RMN	Experi- mental	RHF	B3LYP	B3PW91	B3LYP	B3PW91	RHF	B3LYP	B3PW91
C1	18,3	14,5	19,9	20,2	21,2	20,8	15,0	22,1	21,6
C2	29,0	18,7	28,0	27,8	27,2	26,9	20,2	29,8	28,9
C3	65,8	57,7	64,7	65,2	66,1	65,6	58,5	67,4	66,8
C4	137,8	136,4	132,2	133,1	133,2	134,2	137,3	134,4	135,4
C5	127,8	139,1	141,0	140,9	143,5	141,7	140,7	145,7	143,9
C6	79,6	69,7	78,4	78,2	80,0	79,0	70,6	81,3	80,3
C7	49,1	42,0	51,1	51,0	51,4	50,2	42,9	52,4	51,3
C8	43,1	36,5	43,6	43,4	44,5	43,5	37,2	45,6	44,5
C9	83,0	71,4	80,0	80,3	81,7	81,0	72,1	82,9	82,1
C10	17,5	14,1	21,1	21,3	21,4	21,0	14,7	22,4	22,0
C11	30,1	27,4	31,2	31,4	31,3	31,1	27,7	31,8	31,5

Na Tabela XII observa-se diferença significativa entre o valor experimental e o calculado. As sistemáticas *ab initio* (RHF/RHF), independentes da base de cálculo utilizada, não foram capazes de fornecer resultados satisfatórios para a maioria dos carbonos.

Os carbonos C₁, C₁₀, C₄ e C₅ apresentaram diferenças que devem ser observadas com mais detalhe. O carbono C₅, foi o carbono que apresentou a maior diferença em todos os cálculos. Estas diferenças foram traduzidas em termos de efeito de desblindagem relativo ao valor experimental. O melhor valor calculado para o carbono C₅, apresentou uma desblindagem de 11,3 ppm relativa ao valor experimental. Com respeito ao carbono C₄, este foi mais bem representado pelas sistemáticas *ab initio* (RHF/RHF), mas blindagens de até 5,6 ppm ainda foram observadas (C₄, RHF/B3LYP 6-31G(d)), dependendo do método de cálculo empregado.

A Tabela XIII mostra os valores experimentais e calculados para os dois carbonos, C₄ e C₅ dos álcoois **29** e **34**. Para o álcool **29**, o mesmo efeito observado para o álcool **6**, com respeito aos carbonos C₄ e C₅, foi observado.

Ao contrário, o álcool **34** forneceu uma simulação muito mais coerente do deslocamento químico do carbono C₅. Mas, embora a sistemática RHF/RHF tenha novamente fornecido o valor mais adequado para os carbonos C₄ e C₅, não produziu os melhores valores para os outros carbonos. Para os outros átomos de carbono, com exceção de C₁ e C₁₀, as sistemáticas de cálculo

lo que empregaram DFT pelo menos para o cálculo do tensor, produziram os melhores resultados.

Tabela XIII: Deslocamento químico de ^{13}C para os carbonos C_4 and C_5 dos álcoois **29** e **34** (ppm)

	Álcool 29		Álcool 34	
	C4	C5	C4	C5
Experimental	136,1	125,7	137,8	129,8
RHF / RHF 6-31G(d)	134,7	137,8	133,3	128,9
RHF / B3LYP 6-31G(d)	130,7	140,1	131,7	125,3
RHF / B3PW91 6-31G(d)	131,3	139,6	132,7	126,4
B3LYP / B3LYP 6-31G(d)	131,2	142,3	132,6	126,3
B3PW91 / B3PW91 6-31G(d)	132,2	140,6	133,5	127,3

Analisando as Tabelas XII e XIII, verifica-se que as aproximações utilizadas não foram adequadas para descrever os efeitos experimentais observados.

É sabido que a presença de um átomo pesado ligado a um carbono, blinda este carbono e desblinda o carbono β . Este efeito é observado em função da blindagem diamagnética produzida pelo grande número de elétrons do átomo pesado. Estes efeitos são observados experimentalmente para os álcoois **6** e **29**. Deste modo, concluiu-se que os cálculos devem estar considerando somente o efeito da eletronegatividade do átomo de bromo, que realmente desblinda o carbono. Assim, experimentalmente, o resultado observado pode ser traduzido em termos de efeito do átomo pesado sobre os carbonos da dupla ligação. Ao mesmo tempo, os resultados calculados evidenciam a interpretação do cálculo em termos de efeito indutivo, o que não descreve satisfatoriamente os valores experimentais.

O mesmo procedimento foi realizado para os carbonos C_1 e C_{10} . Os limites de valores de deslocamento químico calculados para o carbono C_1 do álcool **6** variam, em termos absolutos, respectivamente, entre 1,6 ppm (RHF / B3LYP 6-31G(d)) e 3,8 ppm (B3LYP / B3LYP 6-31G(d,p)), enquanto que, para o carbono C_{10} , entre 2,8 ppm (RHF / RHF 6-31G(d,p)) e 4,9 ppm (B3LYP / B3LYP 6-31G(d,p)) para o carbono C_{10} . Restringindo a análise para o conjunto de bases 6-31G(d), é possível notar que a diferença para o carbono C_1 varia entre 1.6 ppm (RHF / B3LYP 6-31G(d)) e 2,9 ppm (B3LYP / B3LYP 6-31G(d)). Para o carbono C_{10} , a variação é entre 3,4 ppm (RHF / RHF 6-31G(d)) e 3,9 ppm (B3LYP / B3LYP 6-31G(d)).

O álcool **29** apresenta variações em valores absolutos entre 2,2 ppm (RHF /B3PW91 6-31G(d)) e 3,5 ppm (RHF / RHF 6-31G(d)) para o carbono C₁ e ente 2,8 ppm (B3PW91 / B3PW916-31G(d)) e 4,6 ppm (RHF / RHF 6-31G(d)) para o carbono C₁₀. Não obstante, o álcool **34** exibe diferenças da mesma magnitude observada para o álcool **6**, 1,9 ppm (RHF / B3LYP 6-31G(d)) e 3,7 ppm RHF / RHF 6-31G(d)) para o carbono C₁. O carbono C₁₀ do álcool **34** apresenta valores compatíveis com os observados para o álcool **6** 3,2 ppm (RHF / RHF 6-31G(d)) e 4,1 ppm (RHF / B3LYP 6-31G(d)). Os valores experimentais e calculados para os carbonos C₁ e C₁₀ dos álcoois **29** e **34** estão listados na Tabela XIV.

Tabela XIV: Deslocamento químico de ¹³C para os carbonos C₁ e C₁₀ dos álcoois **29** and **34** (ppm)

	Álcool 29		Álcool 34	
	C1	C10	C1	C10
Experimental	13,9	20,9	18,1	17,3
RHF / RHF 6-31G(d)	11,0	16,3	14,4	14,1
RHF / B3LYP 6-31G(d)	16,4	24,3	20,0	21,1
RHF / B3PW91 6-31G(d)	16,1	24,0	20,2	21,2
B3LYP / B3LYP 6-31G(d)	17,4	24,2	21,2	21,3
B3PW91 / B3PW91 6-31G(d)	16,7	23,7	20,8	20,9

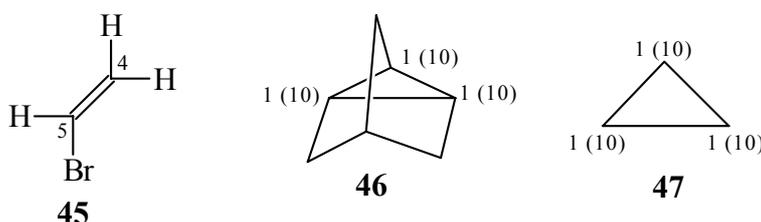
A desblindagem observada para o carbono C₁₀ do álcool **29** era esperada, uma vez que o ângulo C₉ – C₁₀ – C₁ é 9° menor que dos álcoois **6** e **34**. Os ângulos calculados estão listados na Tabela XV. O ângulo do álcool **29** é evidência de um pronunciado caracter *p* sobre os orbitais do carbono C₁₀, que tem por consequência o efeito de desblindagem deste núcleo como é observado.

Tabela XV: Ângulo de ligação C₉ – C₁₀ – C₁ calculado com o conjunto de bases 6-31G(d) (°).

Geometria	Álcool 6	Álcool 29	Álcool 34
RHF	109.52	118.66	109.55
B3LYP	109.43	118.67	109.55
B3PW91	109.52	118.55	109.47

É importante notar que a maior diferença entre o deslocamento químico experimental dos carbonos C₁ e C₁₀ dos álcoois **6** e **34** é menor que 1 ppm. Assim, os resultados obtidos via cálculo computacional não garantem o correto assinalamento destes carbonos. Por outro lado, a grande diferença entre estes carbonos, no álcool **29**, permite que se faça a distinção via cálculo.

4.4.4. Compostos modelo **45**, **46** e **47**



Para testar os resultados obtidos para os carbonos C₄ e C₅ dos álcoois **6**, **29**, e **34**, três moléculas modelo foram utilizadas. As moléculas **45**, **46** e **47** foram escolhidas por representarem de forma mais simples as características correspondentes às porções que apresentaram resultados calculados mais e menos satisfatórios, a porção nortriciclênica e vinílica respectivamente.

Para tanto, a geometria do brometo de vinila **45** foi calculada utilizando as mesmas sistemáticas aplicadas aos cálculos do álcool **29**. Os cinco grupos de resultados foram bastante consistentes como os resultados experimentais⁸¹ e estão listados na Tabela XVI.

Ao contrário do observado para o sistema vinílico dos álcoois **6** e **34**, a maior diferença encontrada relativa aos valores experimentais é da ordem de 4.13 ppm (C₅, B3PW91/B3PW91/6-31G(d)) para o brometo de vinila **45**. A concordância entre os resultados experimentais e calculados, sugere que haja mais do que simplesmente uma má interpretação

da blindagem diamagnética promovida pela presença do átomo de bromo. Estes resultados sugerem que as metodologias de cálculo não foram capazes de realizar uma boa descrição do sistema vinílico bromado dos álcoois **6** e **29**, interpretando os resultados em termos de efeito indutivo. A base 6-31G(d) parece ser suficientemente completa para descrever o composto **45** em termos de geometria molecular e/ou propriedades magnéticas. Em se tratando dos álcoois **6** e **29**, a base 6-31G(d,p) ainda não foi suficientemente completa para descrever geometria molecular e/ou propriedades magnéticas.

Tabela XVI: Deslocamento químico experimental e calculado de ^{13}C do brometo de vinila **45** utilizando o conjunto de bases 6-31G (d).

	Experimental	RHF			B3LYP	B3PW91
		RHF	B3LYP	B3PW91	B3LYP	B3PW91
C ₄	115	121.65	114.52	116.54	115.71	117.85
C ₅	122	124.71	124.54	125.56	126.44	126.13

Outro modelo utilizado foi o nortricieno **46**. Com esta molécula pode ser avaliado o desempenho dos cálculos frente a um sistema relativamente simples e hidrocarbônico sob a ação de características contudentes como os efeitos de tensão anelar. Neste caso, promovidos pelo anel ciclopropano presente na estrutura molecular.

A geometria do nortricieno foi otimizada através das três sistemáticas aplicadas anteriormente para o cálculo de geometria dos álcoois **6**, **29** e **34**. Nesta etapa, outros conjuntos de bases também foram utilizados. As sistemáticas RHF/RHF, RHF / B3LYP, RHF / B3PW91, RHF / MP2, B3LYP/B3LYP, B3PW91/B3PW91, foram utilizadas em combinação com a base 6-31G(d) para o cálculo de RMN. A sistemática RHF/RHF foi também utilizada em combinação com as bases 6-31G+(d), 6-31G++(d), 6-31G(d,p) e 6-311G(2df,2p). Para B3LYP/B3LYP, B3PW91/B3PW91 o conjunto de bases 6-311G(2df,2p) também foi testado. Por último, para o cálculo realizado com a sistemática MP2/MP2 também se utilizou a base 6-31G(d).

Todas estas tentativas demonstraram deficiência na descrição do sistema nortricieno **46**. Dentre estes, o melhor resultado foi obtido por RHF/RHF com o conjunto de bases 6-31G(d,p). Considerando o valor experimental¹¹¹ de deslocamento químico de 9.9 ppm para os carbonos do nortricieno, o cálculo obteve um deslocamento químico de 8.02 ppm (1.88 ppm de diferença). Como mencionado anteriormente, esta sistemática de cálculo foi aplicada ao álcool **6** e não forneceu resultados aplicáveis.

Embora se tenha alcançado resultados razoáveis para os carbonos do ciclopropano do modelo nortricicleno através do método RHF / RHF 6-31G(d,p), ainda houve uma diferença de 2 ppm, o que ainda não permite um correto assinalamento dos carbonos C₁ e C₁₀ dos álcoois **6** and **34**. Cabe lembrar que a sistemática RHF / RHF 6-31G(d,p) também foi aplicada ao álcool **6** e forneceu resultados menos satisfatórios do que os obtidos para o nortricicleno **46**, tendo consumido, ainda, muito mais tempo para a realização do cálculo.

A molécula de ciclopropano **47** foi o terceiro modelo utilizado. Assim, os deslocamentos químicos calculados dos carbonos desta molécula foram obtidos através da sistemática de cálculo RHF/RHF usando conjuntos de bases 6-31G(d), 6-31G(d,p) e 6-311G(2df,2p). Também cálculos MP2/MP2 usando o conjunto de bases 6-31G(d) foram realizados. Considerando o valor experimental¹¹² de deslocamento químico dos carbonos do ciclopropano de -3,8 ppm, os valores calculados foram, respectivamente, -2,38, -2,26, -4,34 e 0,82 ppm. O resultado de um cálculo encontrado na literatura¹¹³ e que utilizou a sistemática de cálculo B3LYP/6-31G(d) para a obtenção da geometria e B3LYP/6-311G+(2d,p) para o cálculo do deslocamento químico, obteve como resultado -6,7 ppm. O melhor resultado encontrado para modelo **47** no trabalho ora descrito, utilizou a sistemática de cálculo RHF/RHF 6-311G(2df,2p), que apresentou uma diferença de apenas 0,54 ppm do resultado experimental.

Como para o modelo **46**, o problema na descrição do ciclopropano parece ser também de natureza geométrica, e não somente eletrônica, como demonstrado quando o cálculo MP2/MP2/6-31G(d) foi realizado para a obtenção da geometria e das propriedades magnéticas de **46** e **47**.

Fazendo uma comparação simples entre as metodologias de cálculo para **46** e **47**, nota-se que a melhor sistemática para **47** não é a melhor para **46**. Da mesma forma, a melhor aproximação para **46**, não é a melhor para o álcool **6**, confirmando a expectativa de que cada substrato testado possui sua descrição particular.

Um outro aspecto que deve ser considerado, é o alto custo computacional de cálculos com conjuntos de bases mais complexas como 6-31G(d,p). Apesar de não ser uma base exageradamente grande, neste momento ainda consome grande espaço em disco e um tempo bastante grande para a realização destes cálculos para os álcoois **6**, **29** and **34**.

5. CONCLUSÃO

Neste trabalho estão apresentados procedimentos para a obtenção de uma série de compostos inéditos na literatura, o desenvolvimento de uma metodologia de resolução enantiomérica para os álcoois **6** e **29**, e a comparação de dados experimentais de RMN de ^1H e ^{13}C dos álcoois **6**, **29** e **34** com dados obtidos computacionalmente.

Com respeito à síntese de novos compostos, foram obtidos ao todo, 16 novas substâncias, que já estão caracterizadas e das quais quatro já estão publicadas^{74,85}. Todos estes compostos apresentam em sua estrutura molecular, um anel de seis carbonos com diferentes substituintes oxigenados, como hidroxila e/ou epóxido. A presença destes substituintes confere aos compostos, semelhança com substâncias pertencentes ao grupo dos conduritóis, que são moléculas capazes de inibir o processamento enzimático de açúcar. Desta forma, os compostos apresentados e discutidos neste trabalho são intermediários em potencial na síntese de compostos com atividade inibidora de glicosidase, apresentando o sistema cíclico de seis carbonos com substituintes oxigenados de estereoquímica definida, semelhante a dos conduritóis.

Os álcoois **6** e **29** foram utilizados como modelo no desenvolvimento de uma metodologia de resolução enantiomérica com catalisadores enzimáticos. A partir dos dados obtidos pode-se dizer que é possível separar os enantiômeros dos álcoois **6** e **29**, utilizando lipase de *Pseudomonas cepacia*, independente do tipo de suporte em que a enzima esteja adsorvida, com diferença de rendimento e tempo de reação. Durante o processo de caracterização dos compostos, foi possível observar que o álcool **6** apresenta um comportamento anômalo com respeito à rotação específica. Em metanol o álcool apresenta sinal negativo para o desvio ótico; o mesmo em acetato de etila, mas no entanto, em clorofórmio, não apresenta desvio quando irradiado com luz da raia D de sódio e sinal positivo quando irradiado com luz da raia 365 de mercúrio.

Tendo em vista a semelhança estrutural existente entre os álcoois **6**, **24** e **39**, estes álcoois foram analisados com mais detalhes. Os experimentos de RMN realizados como os três álcoois revelaram, também, alguma semelhança, no entanto pode ser observada a influência de fatores estereoeletrônicos diferenciando as moléculas, traduzidos em efeitos de blindagem. Assim, o álcool **29** apresenta a maioria de seus carbonos mais blindados que os respectivos carbonos nos álcoois **6** e **34**, por exemplo.

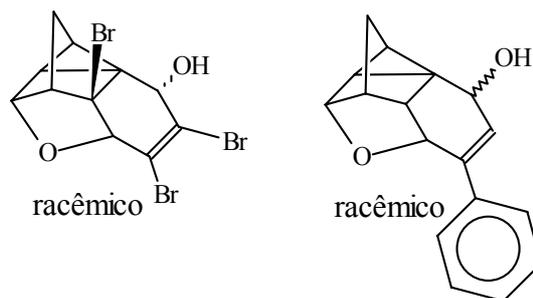
Para avaliar estas diferenças, foi realizada uma série de cálculos, utilizando método *ab initio* e/ou Teoria de Funcionais de Densidade. As geometrias das moléculas foram otimizadas e a geometria calculada para o álcool **6** foi aferida pela comparação com dados obtidos de análise de difração de raios X, mostrando-se bastante satisfatória. A mesma metodologia aplicada aos álcoois **29** e **34** forneceu geometrias otimizadas que foram empregadas nos cálculos de tensor de blindagem magnética isotrópica. O método GIAO foi empregado para a obtenção dos tensores de blindagem que foram, mais tarde, transformados em deslocamento químico calculado.

Estes cálculos demonstraram que as diferenças entre os deslocamentos químicos experimentais e calculados, no caso da porção nortriclênica, são realmente de cunho geométrico, com tensões angulares atuando sobre o sistema nas três moléculas. Com respeito à presença ou não do átomo de bromo ligado ao carbono C₅ nas três moléculas, pode-se concluir que experimentalmente observa-se efeito de blindagem diamagnética que o átomo de bromo promove sobre o carbono C₄ (efeito do átomo pesado). No entanto, a interpretação computacional sugere a existência de efeito indutivo pronunciado, promovido pelo átomo de bromo sobre o carbono C₄.

Os dados reunidos durante a realização deste trabalho fomentam a síntese de novos compostos deste grupo, sugerem a resolução enantiomérica via catálise enzimática de novos compostos que venham a ser sintetizados e confirmam a simulação computacional de estruturas moleculares e de propriedades magnéticas, como ferramentas de grande utilidade na determinação estrutural de compostos orgânicos.

6. PERSPECTIVAS

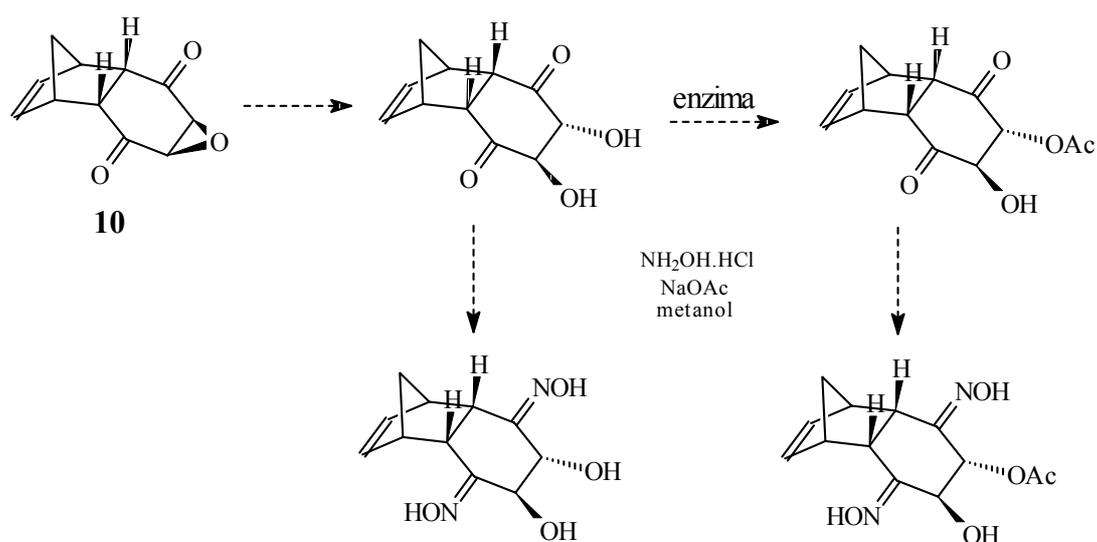
A primeira perspectiva que existe com respeito aos dados apresentados neste trabalho é a síntese de outros compostos que apresentem as mesmas características estruturais obtidas até agora. Inseridos nesta perspectiva, os compostos mostrados abaixo já foram sintetizados e estão sendo caracterizados.



Destes dois compostos, o álcool substituído com a fenila foi obtido racêmico e epimerizado a partir do álcool **6** racêmico.

Outros compostos do tipo oximas podem ser obtidos e empregados na síntese de amino-álcoois (conduraminas) que também são análogos de conduritóis.

Uma vez que foi estabelecida uma metodologia eficiente para a resolução enantiomérica e para a análise dos produtos de reação, é perspectiva deste trabalho aplicar a metodologia nos novos substratos que já existem e em substratos que ainda estão por serem sintetizados.



Tendo em vista os bons resultados obtidos com o trabalho computacional realizado, é perspectiva de trabalho a sistematização do uso dos meios disponíveis para o estudo das outras moléculas apresentadas aqui. Também é perspectiva deste trabalho, a utilização de métodos computacionais para o estudo de propriedades magnéticas de outros núcleos, como por exemplo o de ^{17}O .

7. REFERÊNCIAS

1. Marchand, A. P.; Allen, R. W.; *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1596.
2. Marchand, A. P. em *Advances in Theoretically Interesting Molecules*; Thummel, R. P., Ed.; JAI: Greenwich, CT, Vol. 1, 1989.
3. Mehta, G.; Srikrishna, A.; Reddy, A. V.; Nair, M. S.; *Tetrahedron* **1981**, *37*, 4543.
4. Carreño, M.; Ruano, J. L. G.; Urbano, A.; -Solera, M. I. L.; *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 976.
5. Marchand, A.; Ganguly, B.; Shukla, R.; Krishnudu, K. Kumar, V. S.; Watson, W. H.; Bodige, S.; *Tetrahedron* 1999, *55*, 8313.
6. Vitta, C. D.; Campos, I. P. de A.; Farah, J. P. S.; Schpector, J. Z.-; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **2000**, 3692.
7. Catalani, L. H.; Toscano, V. G.; Campos, I. P. de A.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II* **1995**, 1863.
8. Alifantes, J.; Lapis, A. A. M.; Martins, J. E. D.; Costa, V. E. U.; *J. Chem. Soc. Perkin II* **2001**, 7.
9. Costa, V. E. U.; Alifantes, J.; Martins, J. E. D.; *Tetrahedron:Asymm.* **1998**, *9*, 2579.
10. Martins, J. E. D.; Alifantes, J.; Pohlmann, A. R.; Costa, V. E. U.; *Tetrahedron:Asymm.* **2003**, *14*, 683.
11. Gil, V. M. S.; Geraldés, C. F. G. C. em *Ressonância Magnética Nuclear: Fundamentos, Métodos e Aplicações* Fundação Calouste Gulbenquian, Lisboa, 1987.
12. Helgaker, T.; Jaszunski, M.; Ruud, K.; *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 293.
13. Albrecht, W. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1906**, *31*, 348.
14. Campos, I. P. A. Tese de Doutorado, USP, São Paulo, 1992 e referências.
15. Morisso, F. D. P. *Dissertação de Mestrado*, UFRGS, Rio Grande do Sul, 1999.
16. March, J. em *Advanced Organic Chemistry: reactions, mechanisms and structure*; Wiley – Interscience, 4^a ed., 1992.
17. Carruthers, W. em *Cycloaddition Reactions in Organic Chemistry*; Tetrahedron Organic Chemistry Series, Pergmon Press, 1^a ed., 1990.
18. Miller, B. em *Advanced Organic chemistry: reactions and mechanisms*; Prentic – Hall Inc., 1998.
19. Bauman, J. G.; Hawley, R. C.; Rapoport, H.; *J. Org. Chem.* **1984**, *50*, 1569.
20. Yoshida, N.; Konno, H.; Kamikubo, T; Takahashi, M.; Ogasawara, K.; *Tetrahedron :Asymm.* **1999**, *10*, 3849.

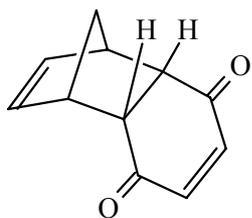
21. Billington, D. C.; Perron-Sierra, F.; Picard, I.; Beaubras, S.; Duhault, J.; Espinal, J.; Challal, S.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, *4*, 2307.
22. da Silva, S. V.; Axt, M.; Costa, V. E. U., Pohlmann, A. R.; *Caderno de Farmácia* **2001**, *17*, 27.
23. Patrick, G. L. em *An Introduction to Medicinal Chemistry*; Oxford University Press, 2 ed., 2002.
24. Nakazaki, M.; Naemura, K.; *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 106.
25. Mehta, G.; Padma, S.; *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7230.
26. Axt, M. *Tese de Doutorado*, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2002.
27. Marchand, A. P.; LaRoe, W. D.; Sharma, G. V. M.; Suri, S. C.; Reddy, D. S.; *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1622.
28. Cookson, R. C.; Crundwell, E.; Hill, R. R.; Hudec, J.; *J. Chem. Soc.* **1964**, 3062.
29. Singh, N.; Verma, S. M.; *Indian J. Chem.* **1980**, *19B*, 290.
30. Marchand, A. L.; Sorokin, V. D.; Rajagopal, D.; Bott, S. G.; *Tetrahedron* **1994**, *50*, 9933.
31. Gemal, A. L.; Luche, J.-L.; *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5454.
32. Morisso, F. D. P.; Wagner, K.; Costa, V. E. U.; Síntese e Assinalamento Absoluto de ^1H e ^{13}C de Dois Novos Derivados do Sistema Pentaciclo[6.2.1.1^{6,9}.0^{2,7}.0^{2,10}]dodecano em V Jornada Brasileira de Ressonância Magnética, Campinas, 1998.
33. Zukerman – Schpector, J.; Caracelli, I.; Veja, M.; Constantino, M. G.; Beatriz, A.; da Silva, G. V.; *Acta Cryst.* **2001**, *C57*, 646.
34. Wu, H.-J.; Tsai, S.-H.; Chung, W.-S.; *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 8209.
35. Wu, H.-J.; Tsai, S.-H.; Chung, W.-S.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1996**, 375.
36. Wu, H.-J.; Tsai, S.-H.; Chung, W.-S.; *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6367.
37. Weltz, E.; Scheffer, A.; *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1921**, *54*, 2327.
38. Alder, K.; Flock, F. H.; Beumling, H.; *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1960**, *63*, 1896.
39. Al – Hamdany, R.; Bruce, J. M.; Heatley, F.; Khalafy, J.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1985**, 1395.
40. O'Brien, D. F.; Gates Jr., J. W.; *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 2593.
41. Marchand, A. P.; Vidyanand, D.; Liu, Z.; Kumar, K. A.; Zaragoza, F.; Talafuse, L. K.; Bott, S. G.; Watson, W. H.; Kashyap, R. P.; Ammon, H. L.; Du, Z.; *Tetrahedron* **1996**, *52*, 9703 e referências citadas.
42. O'Brien, D. F.; *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 262.
43. Musliner, W. J.; Wilgus, H.S.; Gates Jr., J. W.; *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 427.
44. Kamikubo, T.; Hiroya, K.; Ogasawara, K.; *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 499.

45. Kamikubo, T.; Ogasawara, K.; *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1685.
46. Kamikubo, T.; Ogasawara, K.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1996**, 1679.
47. Bugg, T. em *An Introduction to Enzyme and Coenzyme Chemistry*; Blackwell Science Ltda. 1^a ed, 1997.
48. Moriya, M.; Kamikubo, T.; Ogasawara, K.; *Synthesis* **1995**, 187.
49. Gu, J.; Heeg, M. J.; Johnson, C. R.; *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1213.
50. Amorin, H. L. N. *Dissertação de Mestrado*, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 1997 e referências citadas.
51. Whitesides, G. M.; Wong, C. – H.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 617.
52. Sih, C. J.; Chen, C. S.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 695.
53. Wong, C. – H.; Bregbeiter, D. E.; Momongan, M.; Lalonde, J. J.; Wang, Y. – F.; *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7200.
54. Catoni, E.; Cernia, E.; Palocci, C.; *J. Mol. Catal. A: Chemical* **1996**, *105*, 79.
55. Powell, K. A.; Ramer, S.W.; del Cardayre, S. B.; Stemmer, W. P. C.; Tobin, M. B., Longchamp, P. F.; Huisman, G.; *W. Angew. Chem. Int. Edit.* **2001**, *40*, 3948.
56. Villeneuve, P.; Muderhwa, J. M.; Graille, J.; Haas, M. J.; *J. Mol. Catal. B Enzym.* **2000**, *9*, 113.
57. Kvittingen, L.; *Tetrahedron* **1994**, *50*, 8253.
58. Janssen, A. J. M.; Klunder, A. J. H.; Zwanenburg, B.; *Tetrahedron* **1991**, *47*, 5513.
59. Jones, J. B.; *Tetrahedron* **1986**, *42*, 3351.
60. Konno, H. ; Ogasawara, K.; *Synthesis* **1999**, 1135.
61. Lapis, A. A. M.; Kreutz, O. C.; Pohlmann, A. R.; Costa, V. E. U.; *Tetrahedron:Asymm.* **2001**, *12*, 557.
62. Chen, C. – S.; Fujimoto, Y.; Girdaukas, G.; Sih, C. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 7294.
63. Tanaka, K. S. E.; Bennet, A. J.; *Can. J. Chem.* **1998**, *76*, 431.
64. Hudlicky, T.; Gonzales, D.; Gibson, D. T.; *Aldrichimica Acta* **1999**, *32*, 35.
65. Sanfilipo, C.; Patti, A.; Nicolosi, G.; *Tetrahedron: Asymm.* **2000**, *11*, 1043.
66. Kwon, Y. – U.; Chung, S. – K.; *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3013 e referências citadas.
67. Sanfilipo, C.; Patti, A.; Nicolosi, G.; *Tetrahedron: Asymm.* **1999**, *10*, 3273.
68. Mauri, F.; Pfrommer, B. G.; Louie, S. G.; *Phys. Ver. Lett.* **1996**, *77*, 5300.
69. Cheeseman, J. R.; Trucks, G. W.; Keith, T. A.;Frisch, M. J.; *J. Chem. Phys.* **1996**, *104*, 5497 e referências citadas.
70. Seidl, P. R.; Carneiro, J. W. de M.; Tostes, J. G. R.; Dias J. F.; Pinto, P. P. S.; Costa, V. E. U.; Taft, C. A.; *J. Mol. Struct. (Theochem)* **2002**, *579*, 101.

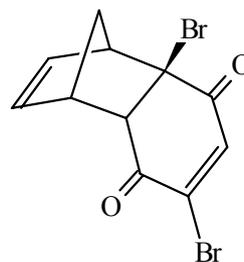
71. Kupka, T.; Pasterna, G.; Jaworska, M.; Karali, A.; Dais, P.; *J. Magn. Reson. Chem.* **2000**, *38*, 149.
72. Eloranta, J.; Hu, J.; Suontamo, R.; Kolehmainen, E.; Knuutinen, J.; *Magn. Reson. Chem.* **2000**, *38*, 987.
73. Gaussian 98, Revision A.9, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, V. G. Zakrzewski, J. A. Montgomery, Jr., R. E. Stratmann, J. C. Burant, S. Dapprich, J. M. Millam, A. D. Daniels, K. N. Kudin, M. C. Strain, O. Farkas, J. Tomasi, V. Barone, M. Cossi, R. Cammi, B. Mennucci, C. Pomelli, C. Adamo, S. Clifford, J. Ochterski, G. A. Petersson, P. Y. Ayala, Q. Cui, K. Morokuma, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. Cioslowski, J. V. Ortiz, A. G. Baboul, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. Gomperts, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, J. L. Andres, C. Gonzalez, M. Head-Gordon, E. S. Replogle, and J. A. Pople, Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, 1998.
74. Morisso, F. D. P.; Wagner, K.; Hörner, M.; Burrow, R. A.; Bortoluzzi, A. J.; Costa, V. E. U.; *Synthesis* **2000**, 1247.
75. Tietze, T. – F. and Eicher, T. em *Reactions and Synthesis in the Organic Chemistry Laboratories*, Univ. Science Books, U. S. A., 1989; p. 254.
76. Dewar M. S. J.; Zoebisch E. G.; Healy E. F.; Stewart J. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3902.
77. Günther, H. em *NMR Spectroscopy*, John Wiley & Sons, Baffins Lane, Chichester, England, 1996, 581 p.
78. Leal, K. Z. *Tese de Doutorado*, Instituto Militar de Engenharia, Rio de Janeiro, 1988, p 17.
79. Seidl, P. R., Leal, K. Z., Costa, V. E. U., Mollmann, M. E. S.; *Magn. Reson. Chem.* **1998**, *36*, 261.
80. Tanaka, K. S. E.; Winters, G. C.; Batchelor, R. J.; Einstein, F. W. B.; Bennet, A. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 998.
81. Silverstein, R. M., Bassler, G. C., Morrill, T. C. em *Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos*, Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, RJ, 1994, 387 p.
82. Brown, H. C.; Sharp, R. L.; *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 2915.
83. Costa, V. E. U., Alifantes, J., Axt, M. Mollmann, M. E. S., Seidl, P.; *J. Braz. Chem Soc.* **1999**, *10*, 341.
84. Sauer, J., Sustmann, R.; *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1980**, *19*, 779.
85. Morisso, F. D. P., Costa, V. E. U.; *Tetrahedron: Asymm.* **2001**, *12*, 2641 e referências citadas.

86. Pchelka, B. K., Gelo – Pujic, M., Guibé – Jampel, E.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans.1* **1998**, 2625.
87. Athawale, V. D., Gaonkar, S. R.; *Macromolecules* **1999**, 32, 6065.
88. O'Hagan, D., Parker, A. H.; *Polymer Bull.* **1998**, 41, 519.
89. Costa, V. E. U., Axt, M.; *Mag. Reson. Chem.*, **1996**, 34, 929.
90. Eliel, E. L., Wilen, S. H., Mander, L. N. em *Stereochemistry of Organic Compounds*, John Wiley: New York, 1993, p. 8, p. 1076 – 1078 e referências citadas.
91. Kazlauskas, R. J.; Weissfloch, A. N. E.; Rappaport, A. T.; Cuccia, L. A.; *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2656.
92. Cygler, M.; Grochulski, P.; Kazlauskas, R. J.; Schrag, J. D.; Bouthillier, F.; Rubin, B.; Serreqi, A. N.; Gupta, A. K.; *J. Am. Chem Soc.* **1994**, 116, 3180.
93. Laane, C.; Boeren, S.; Vos, K.; Veeger, C.; *Biotechnol. Bioeng.* **1987**, 30, 81.
94. Bugg, T. em *An Introduction to Enzyme and Coenzyme Chemistry*, Blackwell Science Ltd., Londres, UK, 1997, 247 p.
95. Marchand A. P. em *Stereochemical Applications of NMR Studies in Rigid Bicyclic Systems*, Deerfield Beach, Verlag, 1982.
96. Lapis, A. A. M.; Kreutz, O. C.; Pohlmann, A. R.; Costa, V. E. U.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 557.
97. Costa, V. E. U.; Mollmann, M. E. S.; Riatto, V. B.; *Synth. Commun.* **1995**, 25, 2091.
98. Axt, M.; Alifantes, J.; Costa, V. E. U.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1999** 2783.
99. Costa, V. E. U.; Alifantes, J.; Axt, M.; Mollmann, M. E. S.; Seidl, P. R.; *J. Braz. Chem. Soc.* **1999**, 10, 341.
100. Seidl, P. R.; Leal, K. Z.; Costa, V. E. U.; Mollmann, M. E. S.; *Magn. Reson. Chem.* **1998**, 36, 261.
101. Costa, V. E. U.; Axt M.; *Magn. Reson. Chem.* **1998**, 34, 929.
102. Seidl, P. R.; Carneiro, J. W.; Tostes, J. G. R.; Dias, J. F.; Pinto, P. S. S.; Costa, V. E. U.; Taft C. A.; *J. Mol. Struct. (Theochem)* **2002**, 579, 101.
103. Alifantes, J.; Horner, M.; Bortoluzzi, A. J.; Costa, V. E. U.; *Spetrosc. Lett.* **2001**, 34, 345.
104. Carneiro, J. W.; Taft, C. A.; de Paula e Silva, C. H. T.; Tostes, J. G. R.; Seidl, P. R.; Pinto, P. S. da S.; Costa, V. E. U.; Alifantes, J.; *Chem. Phys. Lett.* **2001**, 345, 189.
105. Costa, V. E. U.; Alifantes, J.; Mascarenhas, Y. P.; de Paula e Silva, C. H. T.; Seidl P. R.; *J. Mol. Struct.* **2000**, 519, 37.
106. Ditchfield, R.; *Mol. Phys.* **1974**, 27, 789.
107. Karadakov, P. B.; *J. Mol. Struct.* **2002**, 602 – 603, 293 e referências citadas.

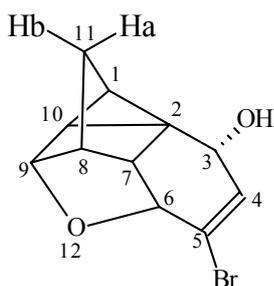
108. Kupka, T.; Pasterna, G.; Jaworska, M.; Karali, A.; Dais, P.; *Magn. Reson. Chem.* **2000**, *38*, 149.
109. Peralta, J. E.; Contreras, R. H.; Taurian, O. E.; Ortiz, F. S.; Kowalevski, D. G.; Kowalevski, V. J. J.; *Magn. Reson. Chem.* **1999**, *37*, 31.
110. Abraham, R. J.; Edgar, M.; Glover, R. P.; Warne, M. A.; Griffiths, L.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1996**, 333 – 341.
111. Grutzner, J. B.; Jautelat, M.; Dence, J. B.; Smith, R. A.; Roberts, J. D.; *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 7107.
112. <http://www.chemnews.cambridgesoft.com/art.cfm?S=233>, em 11/08/2003.
113. <http://www.gaussian.com/nmrcomp.htm>, em 15/09/2002.



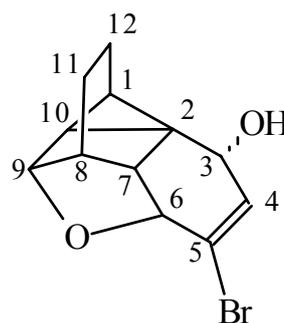
endo-aducto, 1



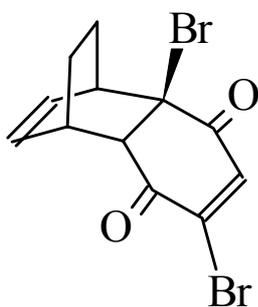
mono-aducto, 5



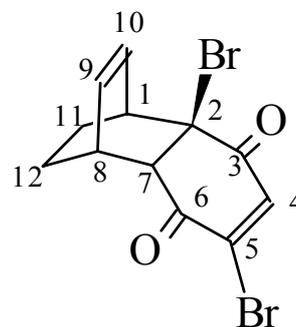
*5-Bromo-12-oxa-pentaciclo[6.2.1.1^{6,9}.0.
2,7.0^{2,10}]dodeca-4-en-3-endo-ol, 6*



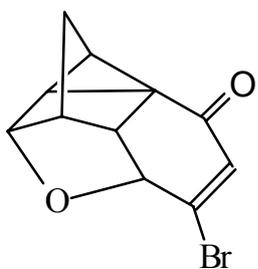
*5-Bromo-12-oxa-pentaciclo[6.2.2.1^{6,9}.0.
2,7.0^{2,10}]trideca-4-en-3-endo-ol, 29*



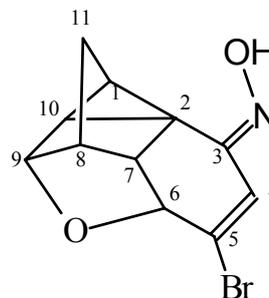
*endo-2,5-dibromo-triciclo [6.2.2.0^{2,7}]dodeca-4,9-
dien-3,6-diona, 30*



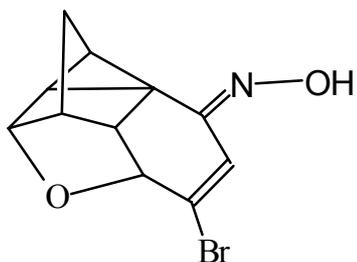
*exo-2,5-dibromo-triciclo [6.2.2.0^{2,7}]dodeca-4,9-
dien-3,6-diona, 31*



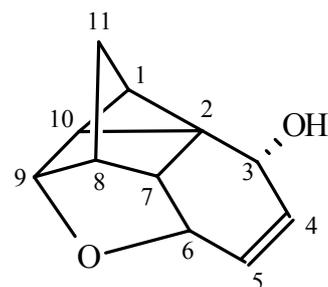
*5-Bromo-12-oxa-pentaciclo[6.2.1.1^{6,9}.0.
2,7.0^{2,10}]dodeca-4-en-3-ona, 32*



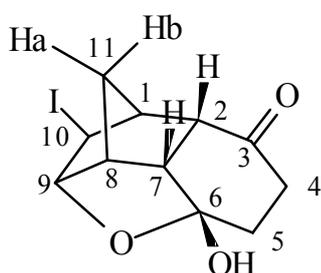
*sin - 5-Bromo-12-oxa-pentaciclo[6.2.1.1^{6,9}.0.
2,7.0^{2,10}]dodeca-4-en-3-oxima, 33*



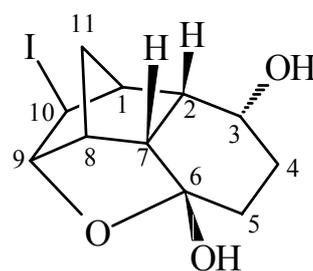
anti - 5-Bromo-12-oxa-pentacyclo[6.2.1.1.^{6,9}.0.^{2,7}.0^{2,10}]dodeca-4-en-3-oxima, **33**



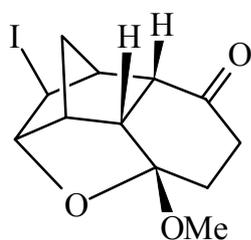
12-Oxa-pentacyclo[6.2.1.1.^{6,9}.0^{2,7}.0^{2,10}]dodeca-4-en-3-endo-ol, **34**



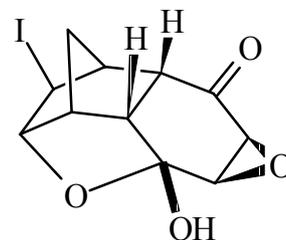
10-iodo-6-hidróxi-tetracyclo[6.2.1.1.^{6,9}.0^{2,7}]undecan-3-ona, **36**



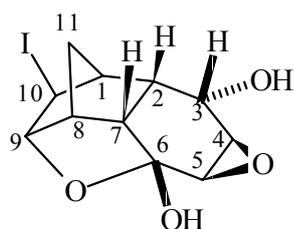
10-iodo-6-hidróxi-tetracyclo[6.2.1.1.^{6,9}.0^{2,7}]undecan-3-ol, **37**



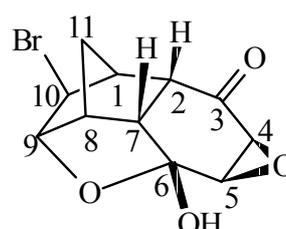
10-iodo-6-metóxi-tetracyclo[6.2.1.1.^{6,9}.0^{2,7}]undecan-3-ona, **38**



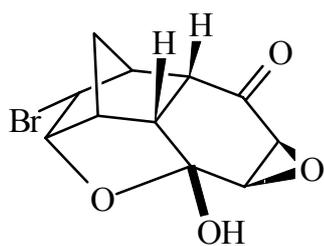
10-iodo-4,5-epóxi-6-hidróxi-tetracyclo[6.2.1.1.^{6,9}.0^{2,7}]undecan-3-ona, **39**



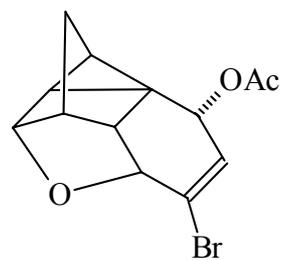
10-iodo-4,5-epóxi-6-hidróxi-tetracyclo[6.2.1.1.^{6,9}.0^{2,7}]undecan-3-ol, **40**



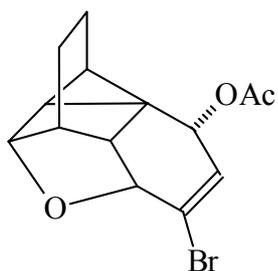
endo-10-bromo-4,5-epóxi-6-hidróxi-tetracyclo[6.2.1.1.^{6,9}.0^{2,7}]undecan-3-ona, **41**



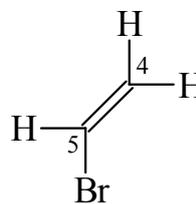
exo-10-bromo-4,5-epóxi-6-hidróxi-tetraciclo[6.2.1.1^{6,9}.0^{2,7}]undecan-3-ona, 42



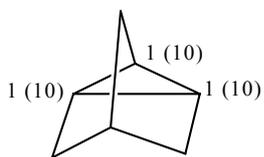
(±)-3-endo-acetóxi-5-bromo-12-oxa-pentaciclo[6.2.1.1^{6,9}.0^{2,7}.0^{2,10}]dodeca-4-eno, 43



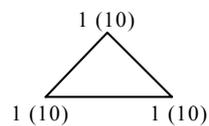
(±)-3-endo-acetóxi-5-bromo-13-oxa-pentaciclo[6.2.2.1^{6,9}.0^{2,7}.0^{2,10}]trideca-4-eno, 44



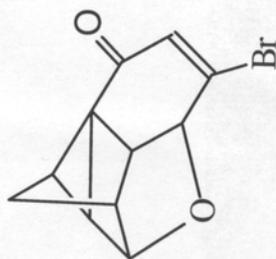
brometo de vinila, 45



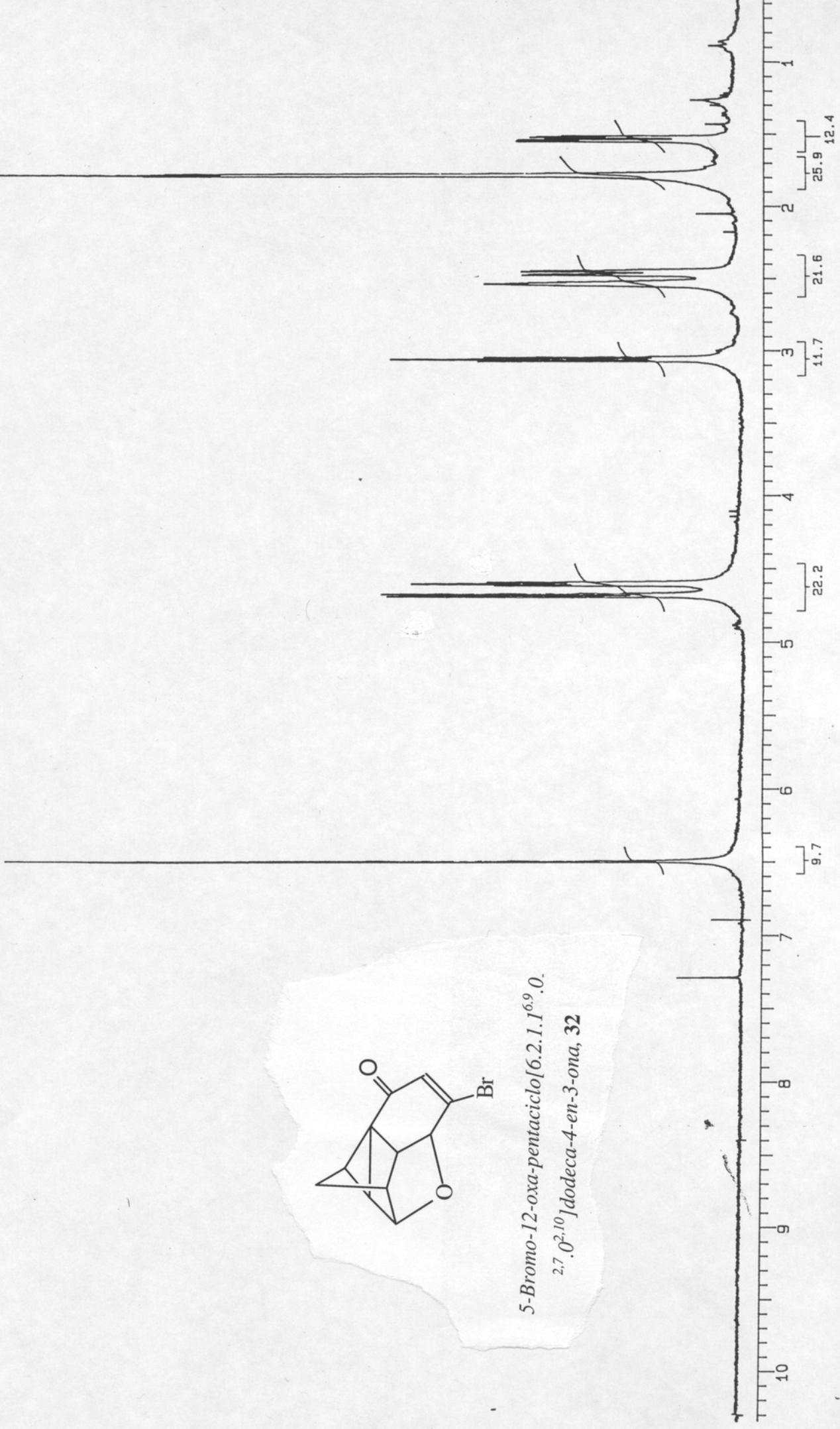
nortrícicleno, 46

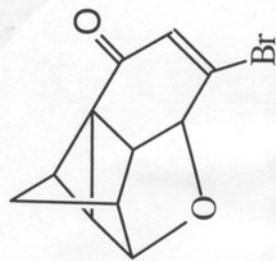
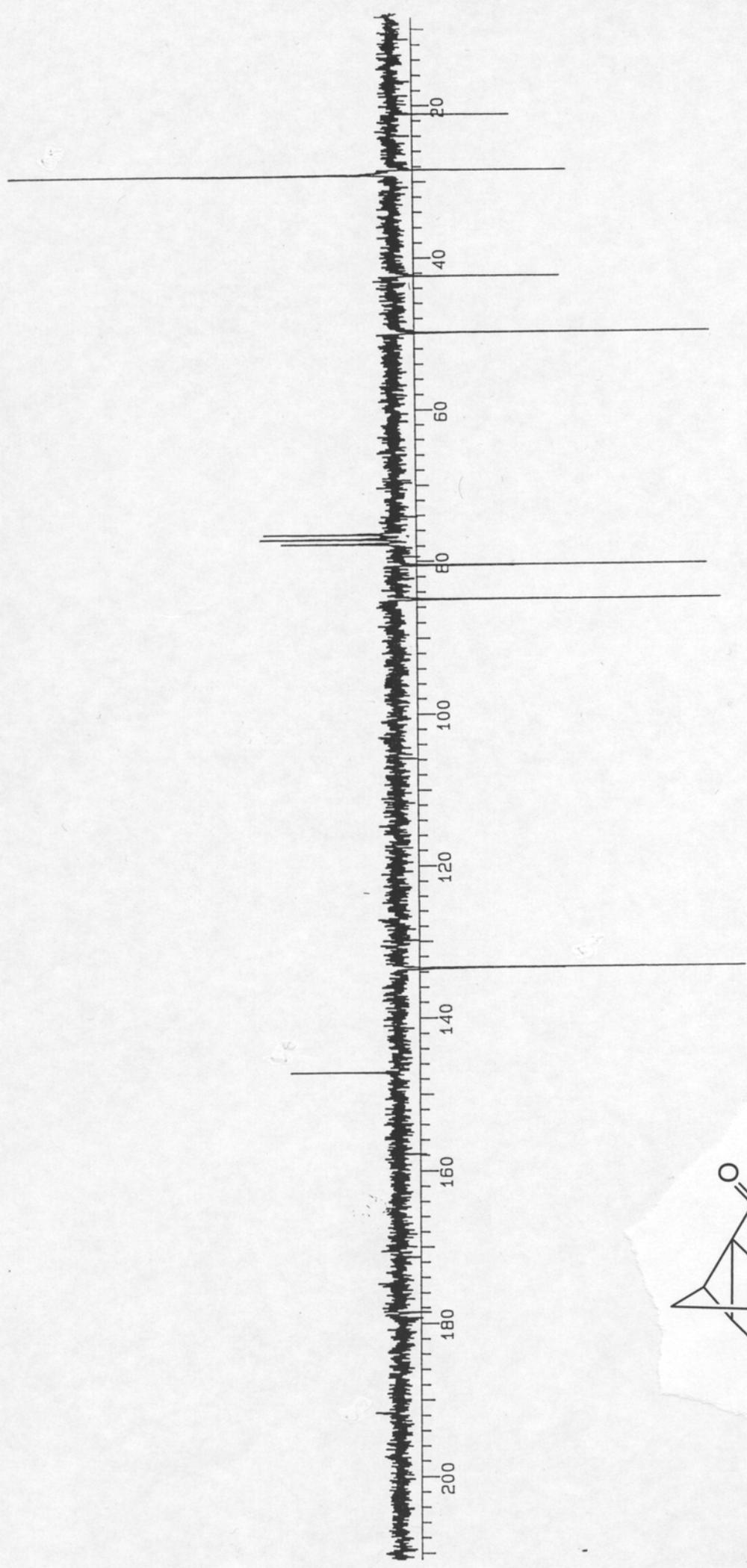


ciclopropano, 47

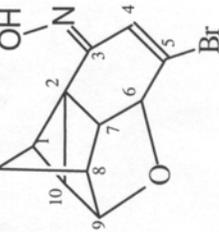
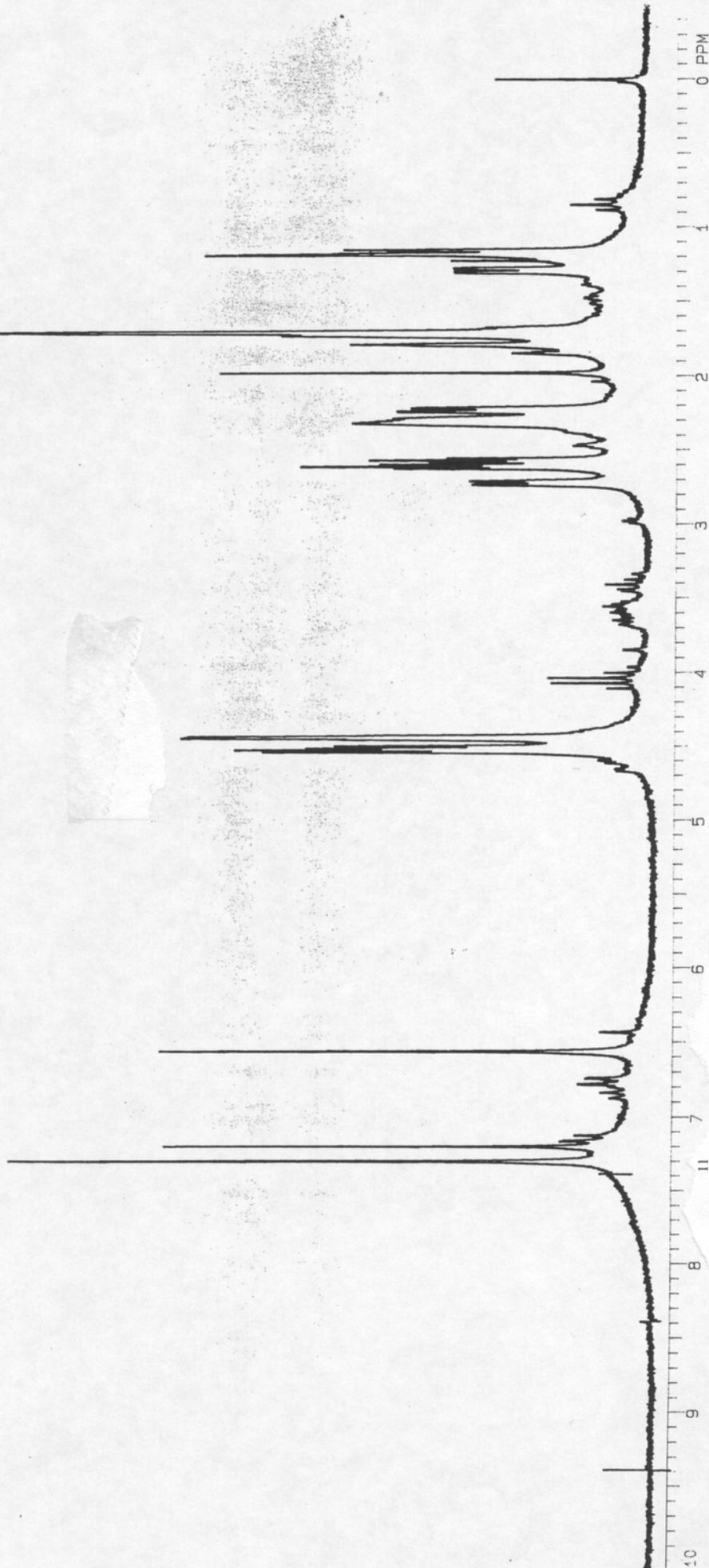


5-Bromo-12-oxa-pentaciclo[6.2.1.1^{6,9}.0.
2,7.0^{2,10}]dodeca-4-en-3-ona, **32**

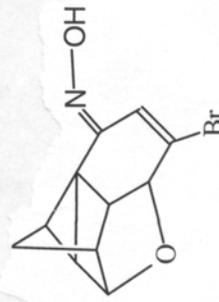




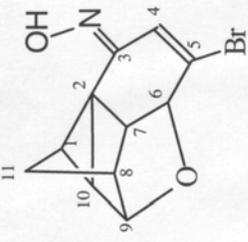
5-Bromo-12-oxa-pentacyclo[6.2.1.1.1^{6,9}.0.
2.7.0^{2,10}]dodeca-4-en-3-one, **32**



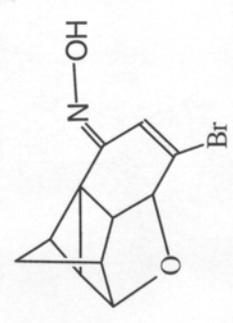
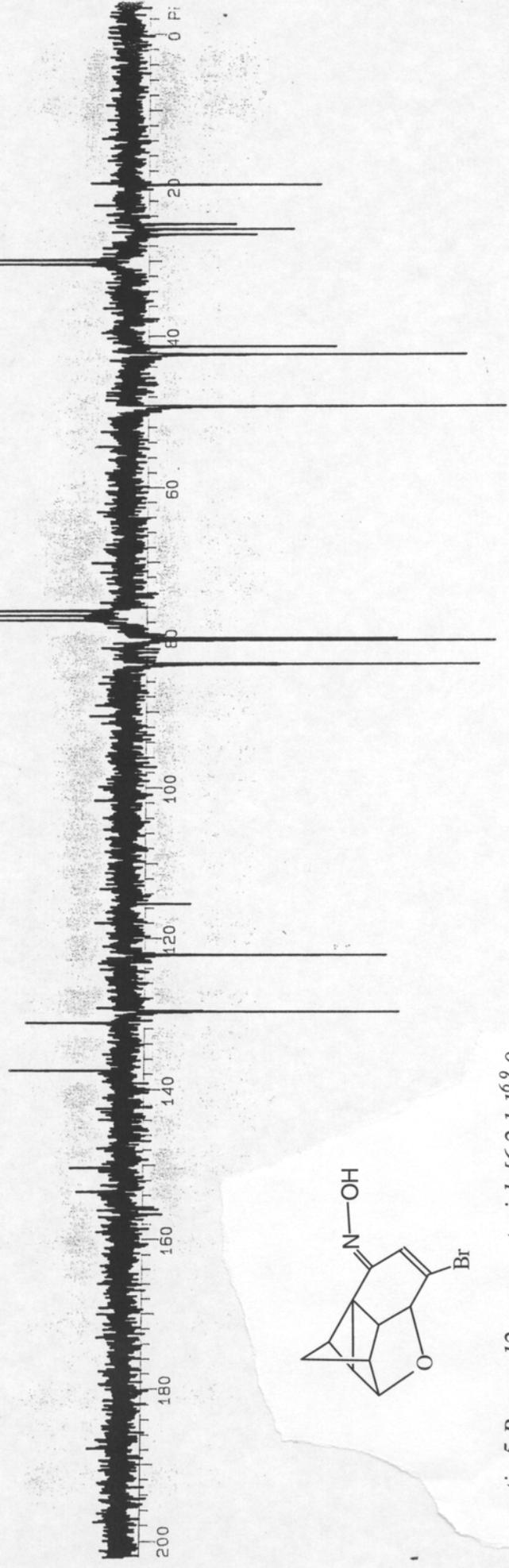
sin - 5-Bromo-12-oxa-pentaciclo[6.2.1.1]^{6,9}.0.
^{2,7}.0^{2,10},1]dodeca-4-en-3-oxima, **33**



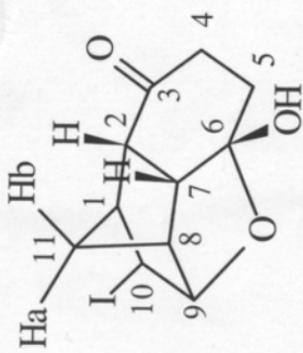
anti - 5-Bromo-12-oxa-pentaciclo[6.2.1.1]^{6,9}.0.
^{2,7}.0^{2,10}]dodeca-4-en-3-oxima, **33**



syn - 5-Bromo-12-oxa-pentaciclo[6.2.1.1.1^{6,9}.0.2,7.0^{2,10}]dodeca-4-en-3-oxima, **33**

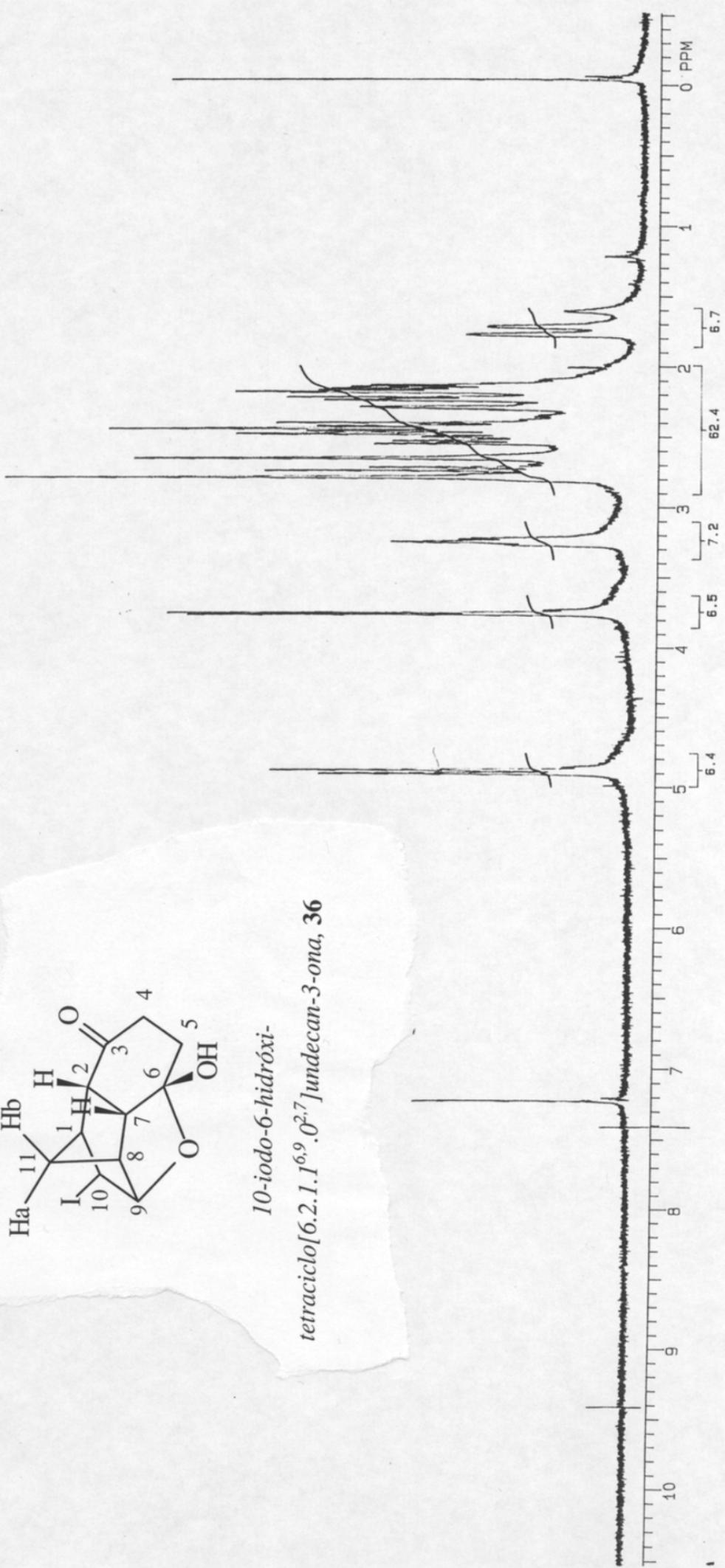


anti - 5-Bromo-12-oxa-pentaciclo[6.2.1.1.1^{6,9}.0.2,7.0^{2,10}]dodeca-4-en-3-oxima, **33**



10-iodo-6-hidróxi-

tetraciclo[6.2.1.1^{6,9}.0^{2,7}]undecan-3-ona, 36



Pulse Sequence: apt

Solvent: cdcl3

Ambient temperature

INOVA-300 "inova300"

PULSE SEQUENCE: apt

1st pulse 180.0 degrees

2nd pulse 45.0 degrees

Acq. time 1.815 sec

Width 24002.4 Hz

720 repetitions

OBSERVE C13, 75.4241747 MHZ

DECOUPLE H1, 299.9581855 MHZ

power 37 dB

on during acquisition

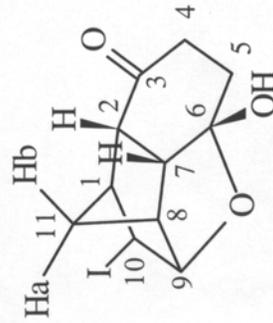
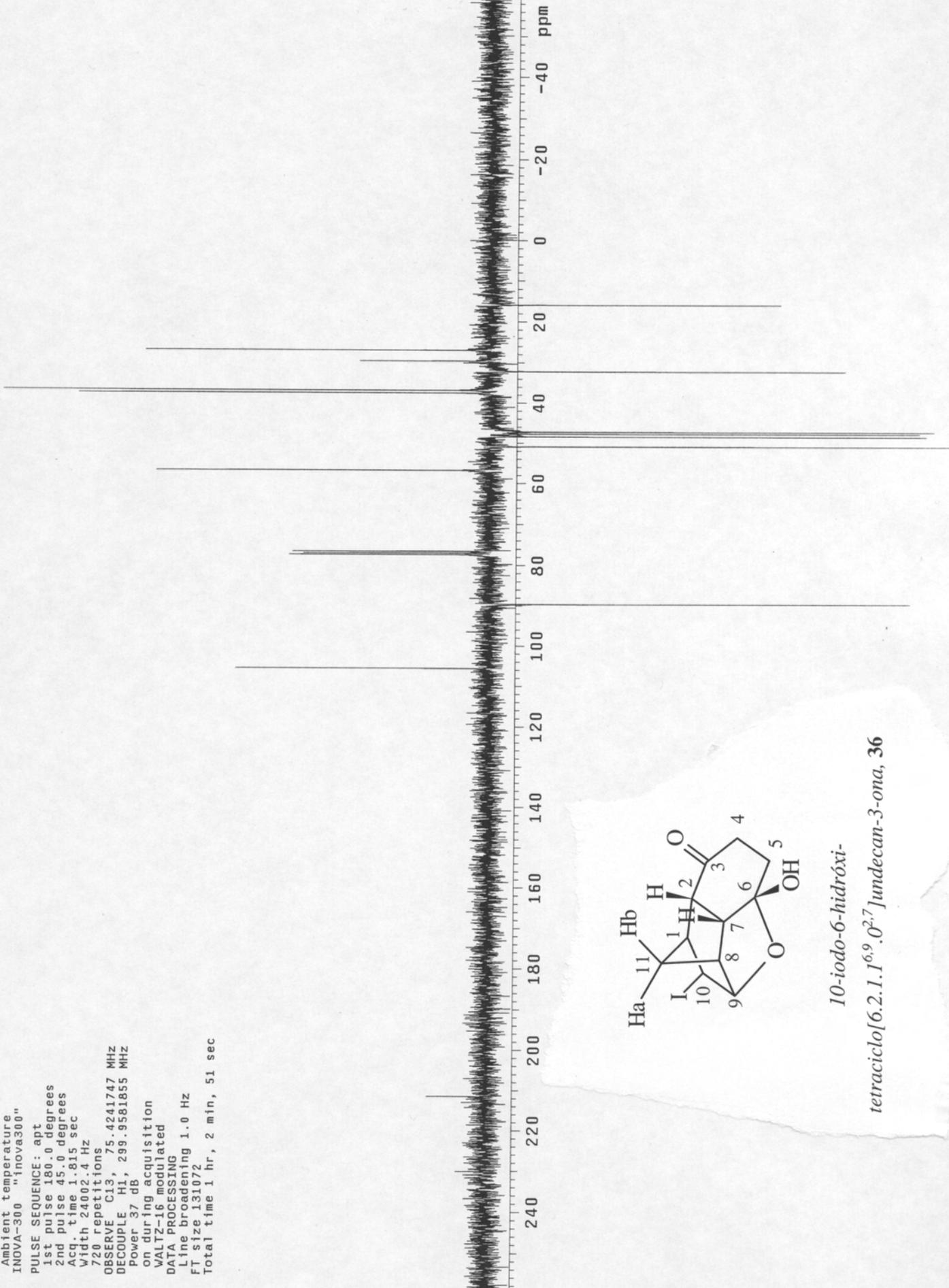
WALTZ-16 modulated

DATA PROCESSING

Line broadening 1.0 Hz

FT size 131072

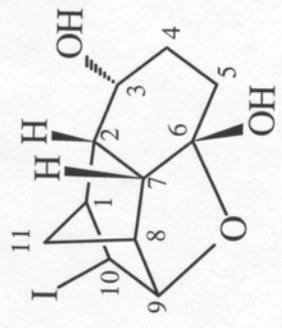
Total time 1 hr, 2 min, 51 sec



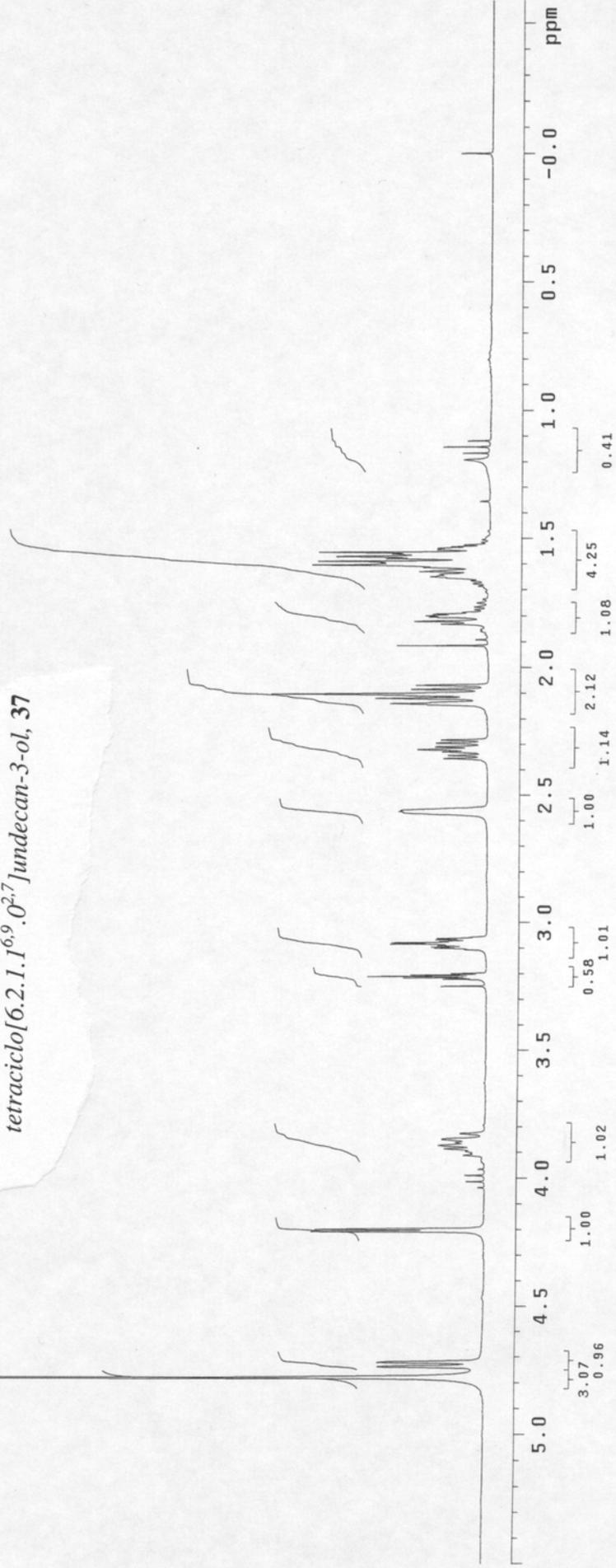
10-iodo-6-hidroxi-

tetraciclo[6.2.1.1^{6,9}.0^{2,7}]undecan-3-ona, 36

Pulse Sequence: s4pul
 Solvent: CD300
 Ambient temperature
 INOVA-300 "inova300"
 PULSE SEQUENCE
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 3.744 sec
 Width 4000.0 Hz
 32 repetitions
 OBSERVE H1, 299.9579028 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 32768
 Total time 4 min, 0 sec



10-iodo-6-hidroxi-
 tetracyclo[6.2.1.1.^{6,9}.0^{2,7}]undecan-3-ol, 37



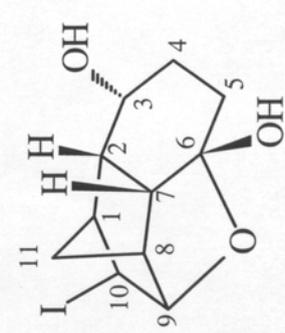
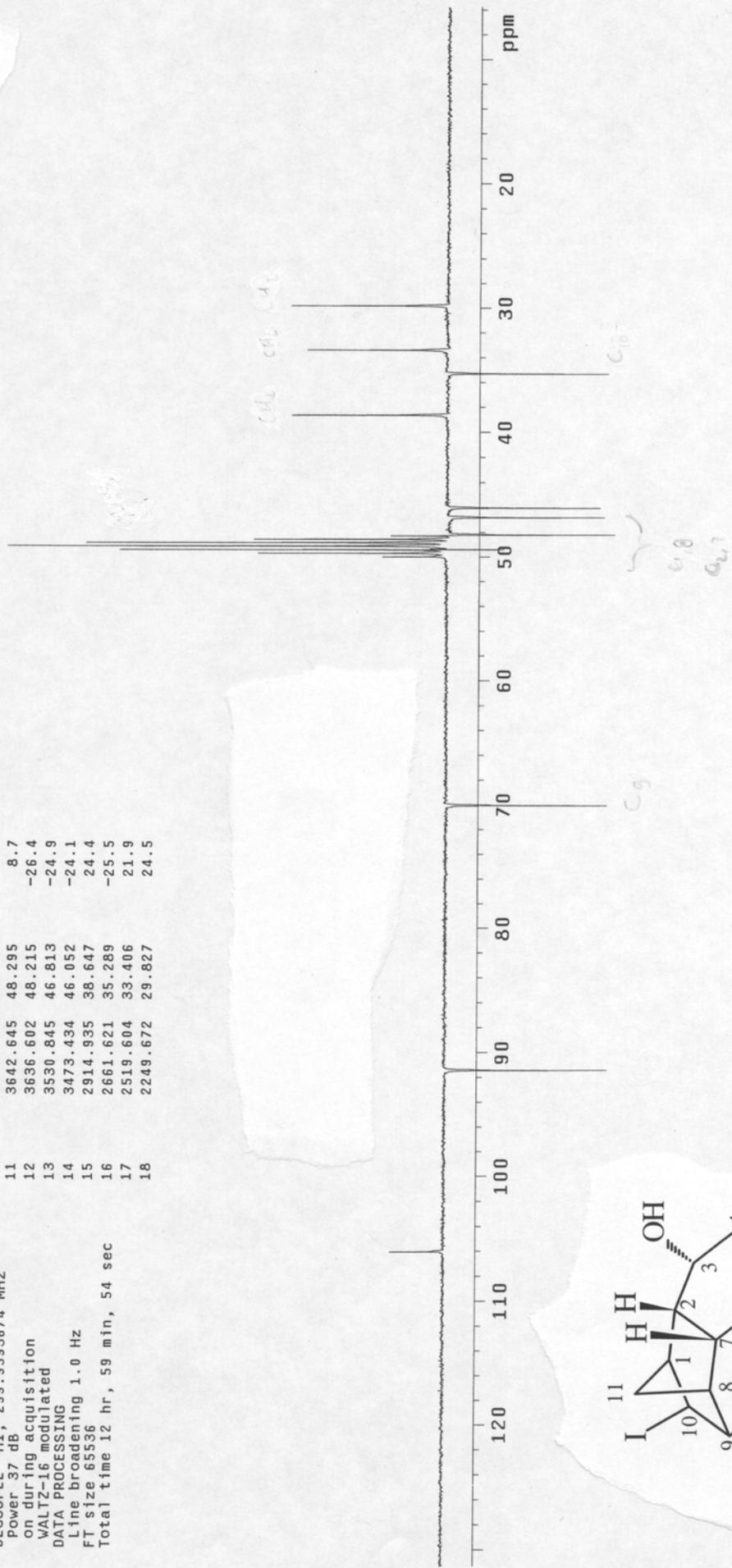
Pulse Sequence: apt

Solvent: CD300
Ambient temperature
INOVA-300 "inova300"

PULSE SEQUENCE: apt
1st pulse 180.0 degrees
2nd pulse 45.0 degrees
Acq time 1.815 sec

Width 16501.7 Hz
25488 repetitions
OBSERVE C13, 75.4243496 MHZ
DECOUPLE H1, 299.9593674 MHZ
Power 37 dB
on during acquisition
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 1.0 Hz
FT size 65536
Total time 12 hr, 59 min, 54 sec

INDEX	FREQUENCY	PPM	HEIGHT
1	8000.346	106.071	8.3
2	6896.442	91.435	-25.6
3	5284.400	70.062	-25.4
4	3771.568	50.005	10.1
5	3749.913	49.718	29.6
6	3728.762	49.437	51.3
7	3726.244	49.404	-9.0
8	3707.107	49.150	68.8
9	3685.955	48.870	56.5
10	3664.300	48.582	30.2
11	3642.645	48.295	8.7
12	3636.602	48.215	-26.4
13	3530.845	46.813	-24.9
14	3473.434	46.052	-24.1
15	2914.935	38.647	24.4
16	2661.621	35.289	-25.5
17	2519.604	33.406	21.9
18	2249.672	29.827	24.5



10-iodo-6-hidroxi-

Pulse Sequence: s2pu1

Solvent: CD3OD
Temp. 30.0 C / 303.1 K
INOVA-300 "jnova300"

PULSE SEQUENCE

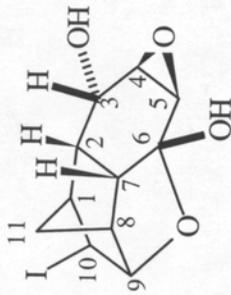
Pulse 90.0 degrees
Acq. time 3.642 sec
Width 1752.8 Hz
16 repetitions

OBSERVE H1, 299.9578606 MHz

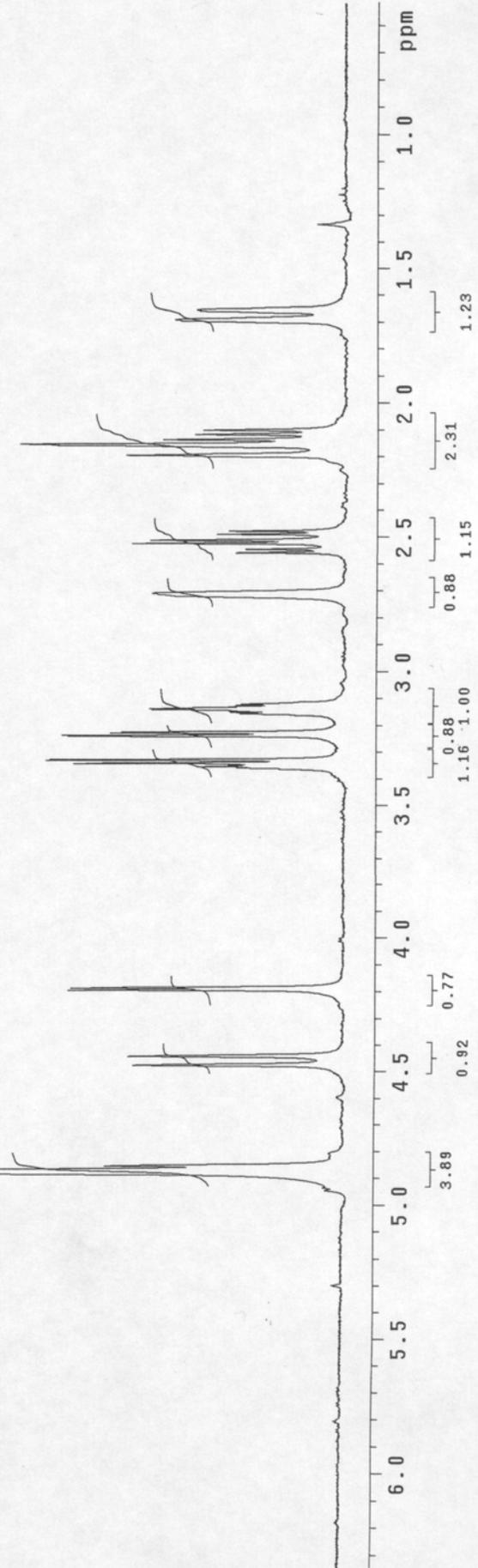
DATA PROCESSING

FT size 16384

Total time 0 min, 58 sec



10-iodo-4,5-epóxi-6-hidróxi-tetraciclo[6.2.1.1^{6,9}.0^{2,7}]undecan-3-ol, 40



Pulse Sequence: apt

Solvent: CD3OD

Ambient temperature

INOVA-300 "inova300"

PULSE SEQUENCE: apt

1st pulse 180.0 degrees

2nd pulse 45.0 degrees

Acq. time 1.815 sec

Width 16501.7 Hz

1024 repetitions

OBSERVE C13, 75.4243501 MHZ

DECOUPLE H1, 299.9593674 MHZ

Power 37 dB

on during acquisition

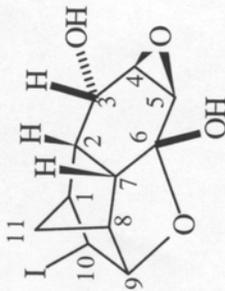
WALTZ-16 modulated

DATA PROCESSING

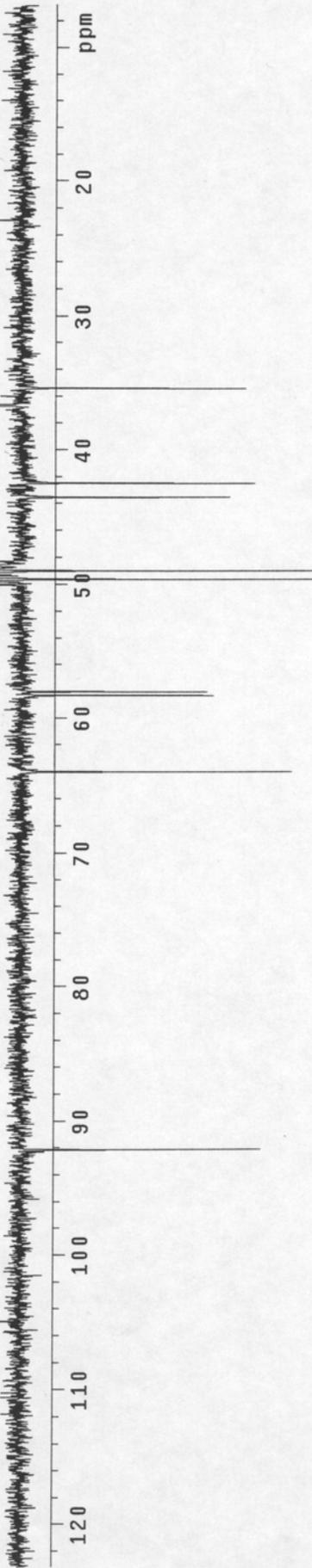
Line broadening 1.0 Hz

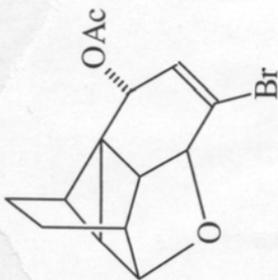
FI size 65536

Total time 31 min, 25 sec

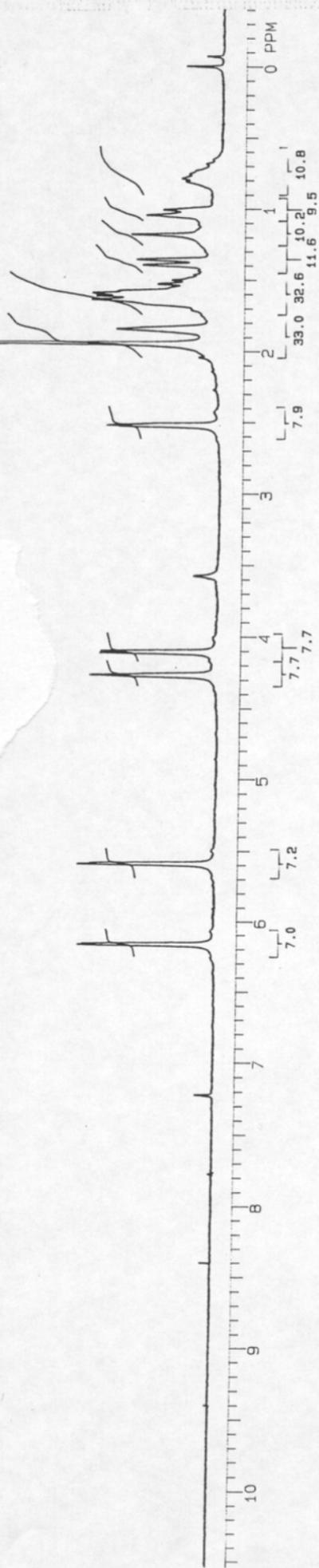


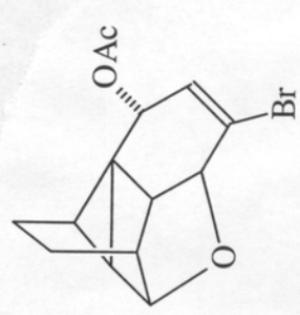
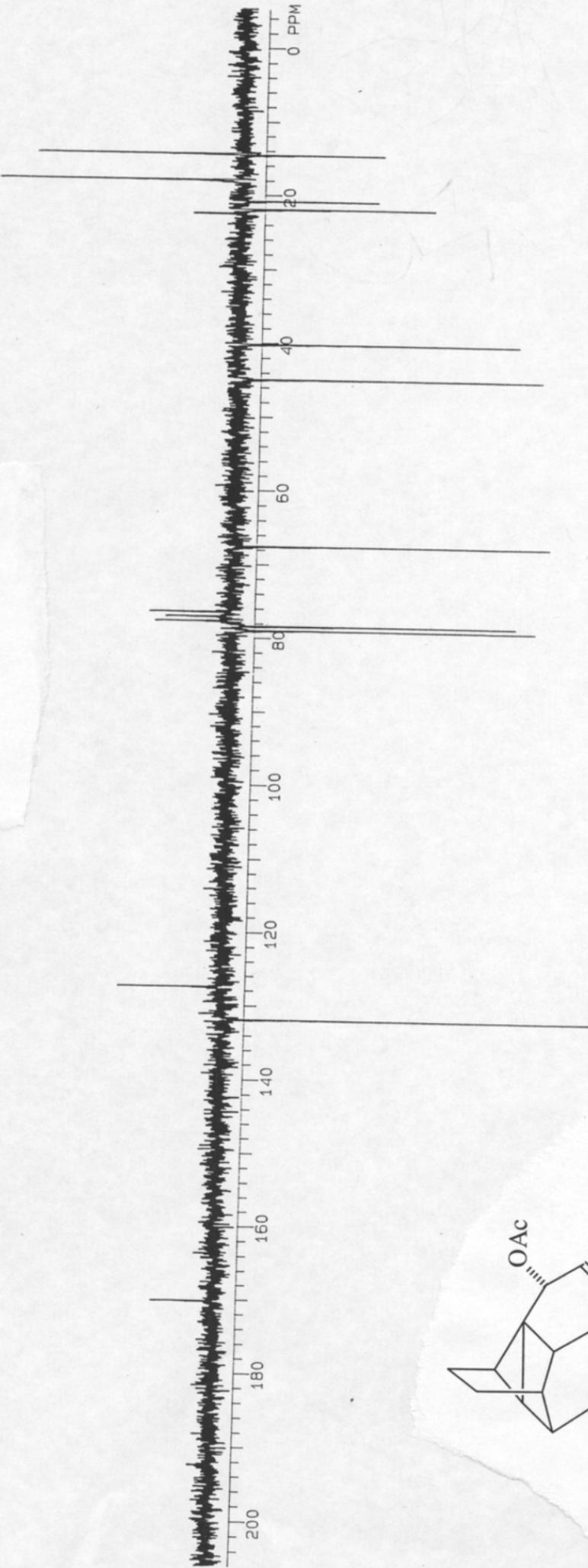
10-iodo-4,5-epóxi-6-hidróxi-tetraciclo[6.2.1.1^{6,9}.0^{2,7}]undecan-3-ol, 40





(±)-3-endo-acetoxi-5-bromo-13-oxapentacyclo[6.2.2.1^{6,9}.0^{2,7}.0^{2,10}]trideca-4-eno, **44**





(±)-3-endo-acetóxi-5-bromo-13-oxapentaciclo[6.2.2.1^{6.9}.0^{2.7}.0^{2.10}]trideca-4-eno, 44