

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

ESTUDO DE REATIVIDADE E RESOLUÇÃO
ENANTIOMÉRICA DO(±)-10-*EXO*-HIDRÓXI-
PENTACICLO[6.2.1.1^{3,6}.0^{2,7}.0^{5,9}]DODECAN-4-ONA

Dissertação de Mestrado

Porto Alegre, 05 de Março de 2002

O trabalho descrito na presente dissertação foi realizado entre 03/2000 e 03/2002 no Instituto de Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, inteiramente pelo autor, salvo eventuais agradecimentos que apareçam no texto, sob orientação da professora Adriana Raffin Pohlmann e co-orientação do professor Valentim Emílio Uberti Costa .

José Eduardo Damas Martins

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

Orientadora: Dra Adriana Raffin Pohlmann

Co-orientador: Dr. Valentim Emílio Uberti Costa

Comissão Examinadora:

Dra. Maria da Graça Nascimento
Universidade Federal de Santa Catarina

Dr. Valter Stefani
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Dr. Dennis Russowsky
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Agradecimentos

Em primeiro lugar agradeço a Deus por ter me dado força e determinação na realização deste trabalho e por nunca me deixar levar pelos problemas e sim buscar soluções;

Ao Prof. Dr. Valentim Emílio Uberti Costa, pela oportunidade, orientação, apoio exemplo e amizade;

À Prof. Dra. Adriana Raffin Pohlmann, pela orientação, incentivo, interesse; disponibilidade e amizade;

Ao Prof. Eduardo Rolim de Oliveira pela amizade, pelas discussões acerca do trabalho e pela ajuda na confecção desta dissertação;

Ao amigo e co-irmão Alexandre Lapis pelo auxílio, discussões, amizade e pelo apoio não só neste trabalho como desde o início de minha carreira científica;

Ao amigo Olyr C. Kreutz pela amizade, apoio, auxílio e discussões;

Aos meus colegas do laboratório K-202, em especial a João Alifantes que acreditou na minha pessoa e me indicou para trabalhar com o professor Valentim;

Aos amigos Rogério Z. Petersen e Breno A. da Silveira pelo apoio e convivência;

Aos amigos Marcio Estefânio e Giuliano Pures pelo incentivo e por me mostrarem que a vida não é só química;

A todos os meus amigos “salseiros” (Viva la Salsa!)

III

Aos funcionários desta instituição, em especial ao "Seu Manuel", pelo carinho e disponibilidade, a Edison Schwartz Melo e Carlos Leiria Neto pelo auxílio, amizade e convivência;

Aos colegas co-irmãos do laboratório K-210, pelo apoio, amizade, convivência e por estarem sempre prestativos às inúmeras “paleteadas” de reagentes feitas por minha pessoa;

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

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

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

Aos meus pais, meus irmãos e todos os demais familiares que acreditaram e torceram por mim;

*A meus pais, Nílvia Damas. Martins e Lazareno Martins
que sempre acreditaram em mim e sempre
foram meu maior orgulho e exemplo.*

*“Complicar o que é simples é fácil...
Simplificar o que é difícil é criatividade”*

Índice Geral

1. INTRODUÇÃO.....	01
1.1. Objetivos.....	02
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	04
2.1. Funcionalização de compostos policíclicos.....	04
2.1.2. Aminoálcoois como precursores de Análogos Peptídicos.....	05
2.2. Enzimas em síntese orgânica.....	06
2.2.1. Otimização de reações enzimáticas.....	07
2.2.2. Aspectos da estrutura das enzimas.....	08
2.2.3. Estudo da enantioseletividade de biocatalisadores na resolução de compostos racêmicos.....	09
2.2.4. Lipases como catalisadores em reações orgânicas.....	12
2.2.5. Transesterificação irreversível em catálise enzimática.....	13
2.2.6. Emprego de lipases na transesterificação de álcoois policíclicos.....	14
3. RESULTADOS E DISCUSÃO.....	18
3.1. Materiais de partida.....	18
3.2. Metodologia para obtenção do ceto-álcool pentacíclico (\pm)-5.....	18
3.2.1. Síntese do (\pm) 1, 8, 9, 10, 11, 11- hexacloro- <i>endo-endo</i>-Tetraciclo[6. 2. 1. 1^{3,6}. 0^{2,7}] dodeca-9-en-4-<i>exo</i>-ol: (35).....	19
3.2.2. Síntese do (\pm)-<i>endo-endo</i>-Tetraciclo[6. 2. 1. 1^{3,6}. 0^{2,7}]dodeca-9-en-4-<i>exo</i>-ol: (36).....	21
3.2.3. Síntese do (\pm)-<i>endo-endo</i>-Tetraciclo[6. 2. 1. 1^{3,6}. 0^{2,7}] dodecan-9-en-4-ona: (37).....	23
3.2.4. Síntese do (\pm)-<i>endo-endo</i>-9,10-oxo-Tetraciclo[6. 2. 1. 1^{3,6}. 0^{2,7}] dodecan-4-ona: (38).....	25

3.2.5. Síntese do (\pm)-10- <i>exo</i> -hidroxi-Pentaciclo[6. 2. 1. 1 ^{3,6} . 0 ^{2,7} .0 ^{5,9}] dodecan-4-ona: (\pm)-5.....	28
3.3. Reações de oximação.....	31
3.4. Reações de redução.....	35
3.4.1. Redução com hidreto de lítio e alumínio: Síntese do composto (9).....	35
3.5. Ensaio enzimáticos.....	38
4. EXPERIMENTAL.....	63
4.1. Considerações Gerais.....	63
4.2. Procedimentos experimentais de síntese.....	63
Síntese do (\pm) 1, 8, 9, 10, 11, 11- hexacloro- <i>endo-endo</i> -Tetraciclo[6. 2. 1. 1 ^{3,6} . 0 ^{2,7}] dodeca-9-en-4- <i>exo</i> -ol: (35).....	63
Síntese do (\pm)- <i>endo-endo</i> -Tetraciclo[6. 2. 1. 1 ^{3,6} . 0 ^{2,7}]dodeca-9-en-4- <i>exo</i> -ol: (36).....	64
Síntese do (\pm)- <i>endo-endo</i> -Tetraciclo[6. 2. 1. 1 ^{3,6} . 0 ^{2,7}] dodecan-9-en-4-ona: (37).....	65
Síntese do (\pm)- <i>endo-endo</i> -9,10-oxo-Tetraciclo[6. 2. 1. 1 ^{3,6} . 0 ^{2,7}] dodecan-4-ona: (38).....	65
Síntese do (\pm)-10- <i>exo</i> -hidroxi-Pentaciclo[6. 2. 1. 1 ^{3,6} . 0 ^{2,7} .0 ^{5,9}] dodecan-4-ona: (\pm)-5.....	66
Síntese do (\pm)-Pentaciclo[6. 2. 1. 1 ^{3,6} . 0 ^{2,7} .0 ^{5,9}] dodeca-4- <i>endo</i> , 10- <i>exo</i> -diol (9).....	66
Síntese do (\pm)-10- <i>exo</i> -acetoxi-Pentaciclo[6. 2. 1. 1 ^{3,6} . 0 ^{2,7} .0 ^{5,9}] dodecan-4-ona: (\pm)-8.....	67
Síntese do (-)-10- <i>exo</i> -acetoxi-Pentaciclo[6. 2. 1. 1 ^{3,6} . 0 ^{2,7} .0 ^{5,9}] dodecan-4-ona: (-)-8.....	68
5. CONCLUSÕES.....	69

6. PERSPECTIVAS.....	71
7. ESPECTROS.....	73
(Espectro 1.) Espectro de infra-vermelho (CHCl ₃) do composto 35	73
(Espectro 2.) Espectro de infra-vermelho (CHCl ₃) do composto 36	73
(Espectro 3.) Espectro de infra-vermelho (CHCl ₃) do composto 37	74
(Espectro 4.) Espectro de infra-vermelho (CHCl ₃) do composto 38	74
(Espectro 5.) Espectro de infra-vermelho (CHCl ₃) do composto (±)- 5	75
(Espectro 6.) Espectro de infra-vermelho (CHCl ₃) do composto 9	75
(Espectro 7.) Espectro de infra-vermelho (CHCl ₃) do composto (±)- 8	76
8. REFERÊNCIAS.....	77

Índice de Figuras

Figura 1. Processo de catálise enzimática.....	09
Figura 2. Superfície simulada do excesso enantiomérico versus grau de conversão em uma resolução cinética.....	11
Figura 3. Espectro de RMN de ^1H do álcool 35 , 200 MHz, CDCl_3 , δ (ppm).....	19
Figura 4. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) do álcool 35 , 200 MHz, CDCl_3 , δ (ppm).....	20
Figura 5. Espectro de RMN de ^1H do composto 36 , 300 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)	21
Figura 6. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) do composto 36 , 200 MHz, CDCl_3 , δ (ppm).....	22
Figura 7. Espectro de RMN de ^1H do composto 37 , 300 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)	23
Figura 8a. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) do composto 37 , 300 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)	24
Figura 8b. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) do composto 37 ampliado, 300 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)	25
Figura 9. Espectro de RMN de ^1H do composto 38 , 300 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)	26
Figura 10a. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) do composto 38 , 300 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)	27
Figura 10b. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) do composto 38 ampliado, 300 MHz, CDCl_3 , δ (ppm).....	28

Figura 11. Espectro de RMN de ^1H do composto (\pm)- 5 , 200 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)	29
Figura 12a. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) do composto (\pm)- 5 , 300 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)	30
Figura 12b. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) do composto (\pm)- 5 ampliado, 300 MHz, CDCl_3 , δ (ppm).....	31
Figura 13. Espectro de RMN de ^1H do diol 9 , 200 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)	36
Figura 14. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) do diol 9 , 200 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)	37
Figura 15. Espectro de RMN de ^1H do composto (\pm)- 8 , 300 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)	39
Figura 16. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) do composto (\pm)- 8 300 MHz, CDCl_3 , δ (ppm).....	40
Figura 17. Cromatograma do ceto-álcool (\pm)- 5 em coluna quiral.....	41
Figura 18. Cromatograma do ceto-acetato (\pm)- 8 em coluna quiral.....	42
Figura 19. Espectro de RMN de ^1H do ceto-acetato (\pm)- 8 com 20 mg de reagente de deslocamento químico $\text{Eu}(\text{hfc})_3$, 200 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)	43

- Figura 20. Cromatograma da mistura reacional da reação de transesterificação com acetato de vinila catalisada pela lipase da *Candida rugosa* sobre o ceto-álcool (\pm)-**5**, após 5h de reação.....44
- Figura 21. Espectro de RMN de ^1H do ceto-acetato ($-$)-**8** (Esquema 22) com 20 mg de reagente de deslocamento químico $\text{Eu}(\text{hfc})_3$, 200 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)46
- Figura 22. Espectro de RMN de ^1H do ceto-acetato ($-$)-**8** (Esquema 22) com 25 mg de reagente de deslocamento químico $\text{Eu}(\text{hfc})_3$, 300 MHz, CDCl_3 , δ (ppm).....47
- Figura 23. Superfícies dos orbitais moleculares HOMO e LUMO do composto (\pm)-**5**49
- Figura 24 (a). Espectro de RMN de ^1H do ceto-acetato (\pm)-**8** com 25 mg de reagente de deslocamento químico $\text{Eu}(\text{hfc})_3$, 300 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)53
- Figura 24 (b). Espectro de RMN de ^1H do ceto-acetato ($-$)-**8** com 25 mg de reagente de deslocamento químico $\text{Eu}(\text{hfc})_3$, 300 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)54
- Figura 25. Espectro de RMN de ^1H do ceto-acetato ($+$)-**8** com 25 mg de reagente de deslocamento químico $\text{Eu}(\text{hfc})_3$, 300 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)55
- Figura 26. Espectro de RMN de ^1H do composto ($+$)-**8**, derivado de ($+$)-**5** (Esquema 27) com 25 mg de reagente de deslocamento químico $\text{Eu}(\text{hfc})_3$, 300 MHz, CDCl_3 , δ (ppm).....57
- Figura 27. Espectro de RMN de ^1H do ceto-acetato ($-$)-**8** (Esquema 27) com 25 mg de reagente de deslocamento químico $\text{Eu}(\text{hfc})_3$, 300 MHz, CDCl_3 , δ (ppm).....58
- Figura 28. Espectro de massas de alta resolução do composto ($-$)-**8**.....60

Figura 29. Espectro de massas de alta resolução do composto (+)-5.....61

Lista de Abreviaturas

APT - **A**ttached **p**roton **t**est

CG - **C**romatografia em fase **g**asosa

RMN¹H - **R**essonância **M**agnética **N**uclear de **H**idrogênio

RMN¹³C - **R**essonância **M**agnética **N**uclear de **C**arbono-13

IV - **I**nfravermelho

PCC - **C**lorocromato de **p**iridínio (**P**iridinium **C**hloro **C**romate)

δ - Deslocamento químico

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

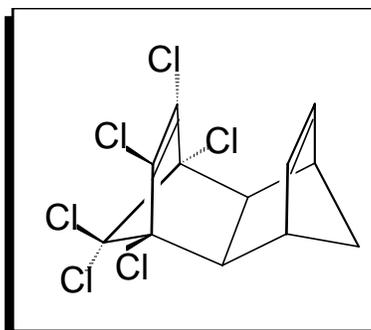
THF - **T**etra**h**idrofurano

DMAP – N,N-**D**imetilaminopiridina

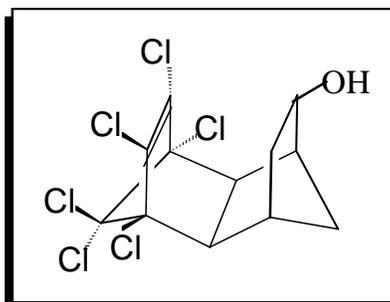
CrL - **L**ipase da *Cândida rugosa*

J – Constante de acoplamento químico (Hz)

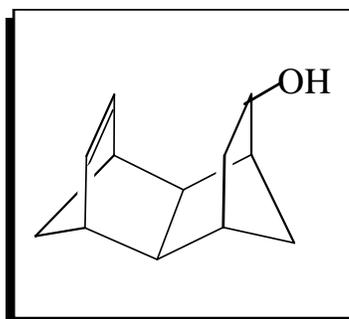
RELAÇÃO DE COMPOSTOS



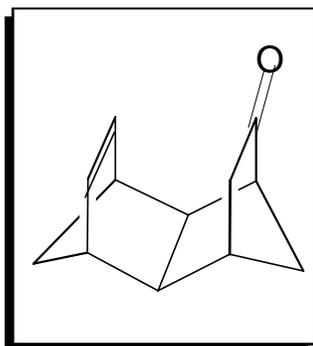
1, 8, 9, 10, 11, 11- hexacloro- *endo-endo*-Tetraciclo[6. 2. 1. 1^{3,6}. 0^{2,7}] dodecan-4,5-9,10-*eno*:
ISODRIN (1)



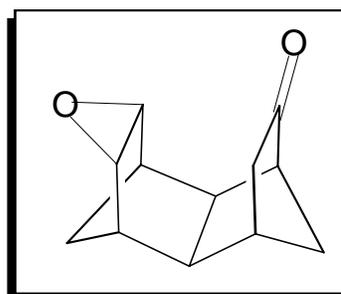
(±) 1, 8, 9, 10, 11, 11- hexacloro- *endo-endo*-Tetraciclo[6. 2. 1. 1^{3,6}. 0^{2,7}] dodecan-9,10-*eno*-4-
exo-ol: **(35)**



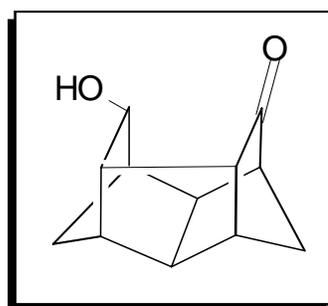
(±)-*endo-endo*-Tetraciclo[6. 2. 1. 1^{3,6}. 0^{2,7}]dodecan-9,10-*eno*-4-*exo*-ol: **(36)**



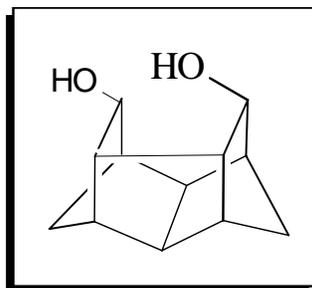
(±)-*endo-endo*-Tetraciclo[6.2.1.1^{3,6}.0^{2,7}] dodecan-9,10-*eno*-4-ona: **(37)**



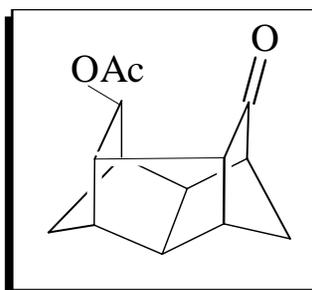
(±)-*endo-endo*-9,10-oxo-Tetraciclo[6.2.1.1^{3,6}.0^{2,7}] dodec-4-ona: **(38)**



(±)-10-*exo-ol*-Pentaciclo[6.2.1.1^{3,6}.0^{2,7}.0^{5,9}] dodecan-4-ona: **(±)-5**



(±)-Pentaciclo[6.2.1.1^{3,6}.0^{2,7}.0^{5,9}] dodecan-4-*endo*,10-*exo*-diol: (9)



(±)-10-*exo*-acetato-Pentaciclo[6.2.1.1^{3,6}.0^{2,7}.0^{5,9}] dodecan-4-ona: (±)-8

Trabalhos que compõem esta dissertação

1. TRABALHOS APRESENTADOS EM CONGRESSOS

1.1 Trabalho “Efeitos de polarizabilidade na RMN ^{17}O de derivados policíclicos tensos”, Apresentado no VII Encontro de Usuários de Ressonância Magnética Nuclear, realizado no período de 07 a 11 de maio de 2001, em Mangaratiba, Rio de Janeiro, Brasil.

1.2 Trabalho “Estudo da Interconversão Enantiomérica do Ceto-Álcool (\pm)-**6** na Síntese Assimétrica do Ceto-Acetato (-)-**7**”, apresentado na 24^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, maio de 2001 em Poços de Caldas, Minas Gerais

RESUMO

Neste trabalho, realizou-se a síntese do cetó-álcool pentacíclico (\pm)-**5**, assim como o estudo de reatividade do grupo carbonila do mesmo frente a reações de oximação e redução. Realizou-se também a resolução enantiomérica do composto (\pm)-**5** através de reação de transesterificação com acetato de vinila catalisada pela lipase da *Candida rugosa*. Altos excessos enantioméricos foram obtidos (>95%, RMN) tanto para o álcool (+)-**5** quanto para o éster formado (-)-**8**. Sugere-se a existência de uma interconversão enantiomérica no composto (+)-**5**, devido a observação de mistura racêmica, quando o mesmo foi analisado por cromatografia gasosa em coluna quiral. Um mecanismo para tal interconversão, o qual envolve um rearranjo intramolecular, é proposto.

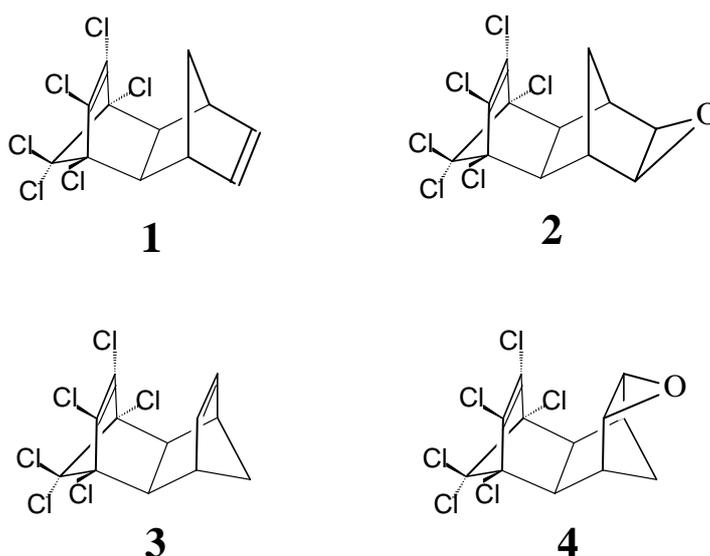
1. INTRODUÇÃO

Sistemas policíclicos do tipo bi, tetra, penta e hexacíclicos, com configuração *endo-endo* e *endo-exo*, são estruturas que possuem tensão anelar com um alto grau de rigidez e podem apresentar distorções relacionadas à geometria da molécula, tais como ângulos diedros, comprimento de ligações, energia de van der Waals, etc¹.

Para a maior parte dessas estruturas, já foram feitos estudos de RMN de ¹³C e de Mecânica Molecular, nos quais são abordados os parâmetros estruturais decorrentes da rigidez e da tensão anelar¹. Os mecanismos e rearranjos que tais sistemas apresentam em meio ácido, os quais envolvem a formação de íons não clássicos, foram também estudados e suportados por análise computacional².

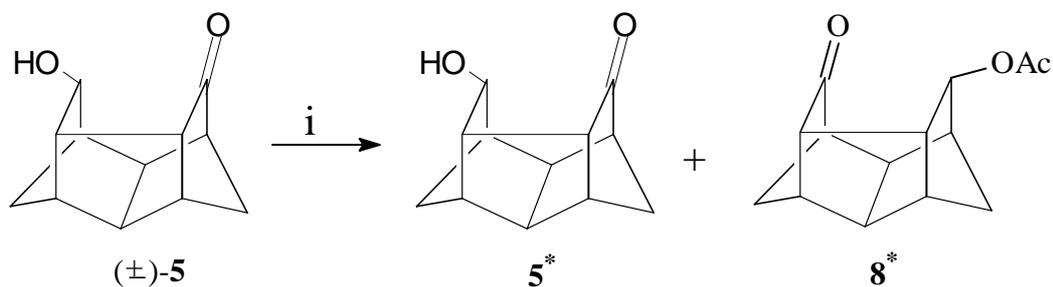
Compostos policíclicos clorados do tipo “Aldrin (1), Dieldrin (2), Isodrin (3) e Endrin (4)” (Esquema 1), desenvolvidos por Soloway³ e Lidov⁴, foram muito explorados comercialmente pela Shell Development Co. como defensivos agrícolas até pouco tempo atrás e, portanto, tiveram uma grande importância econômica mundial.

Devido aos problemas causados por estes organohalogenados ao meio ambiente, pela baixíssima biodegradação, e aos danos causados à saúde humana, após contaminação por acumularem-se no tecido adiposo e por serem potenciais agentes carcinogênicos, estes compostos tiveram suas comercializações para uso na agricultura, terminantemente proibidas.



Esquema 1

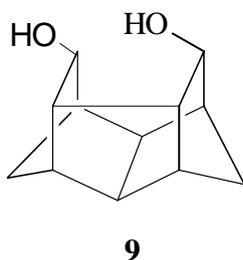
- Realizar o estudo do comportamento do composto (\pm)-**5** frente à reação de transesterificação com acetato de vinila catalisada pela lipase da *Candida rugosa*, a fim de se realizar a resolução enantiomérica do mesmo ;



(i) Acetato de vinila, lipase da *Candida rugosa*, t.a

* enantioméricamente enriquecidos

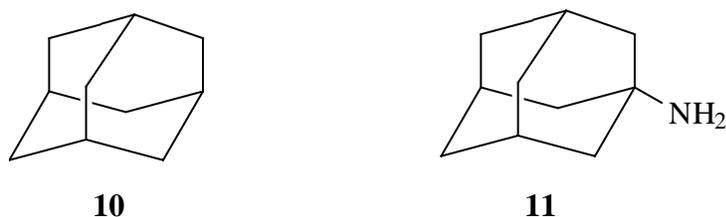
- Estudar métodos de redução do composto (\pm)-**5** a fim de se obter o diol **9**, como possível candidato a precursor na síntese de análogos peptídicos de conformação restrita os quais serão testados como inibidores de protease do HIV.



2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

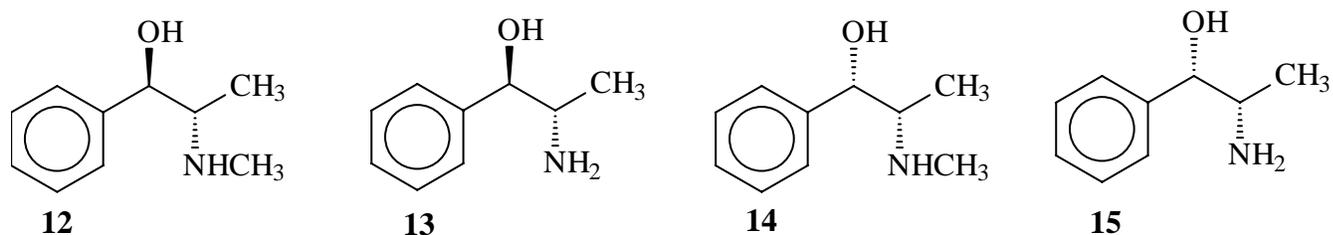
2.1 Funcionalização de compostos policíclicos e aminoálcoois

Compostos policíclicos são estruturas que, quando funcionalizados, podem vir a apresentar atividade biológica. O adamantano (**10**) em si, não tem atividade biológica, porém, o seu análogo, a adamantidina (**11**), foi comprovado como primeiro agente antivirótico sintético eficaz e paralelamente está sendo usado com sucesso no tratamento do mal de Parkinson⁸ (Esquema 2).



Esquema 2

Compostos do tipo 1,2 e 1,3-aminoálcoois enantiomericamente puros são conhecidos por possuírem interessante atividade biológica. A (1*R*,2*S*)-(-)-efedrina (**12**), que é extraída de várias espécies de *Ephedra*, possui uma atuação direta no sistema nervoso simpático⁹. A (1*R*,2*S*)-(-)-norefedrina (**13**), a (1*S*,2*S*)-(+)-pseudoefedrina (**14**) e a (1*S*,2*S*)-(+)-norpseudoefedrina (**15**) constituem um exemplo de uma classe de aminoálcoois bioativos (Esquema 3).



Esquema 3

peptídeos. A solubilidade desfavorável, a baixa biodisponibilidade oral, a biodegradação e a biosseletividade têm limitado o uso de peptídeos não modificados como fármacos em uma grande extensão¹⁶. Aminoácidos e dipeptídeos de conformação restrita podem ser empregados a fim de contornar essas desvantagens e aumentar a atividade biológica. Adicionalmente, eles oferecem um meio de investigar os fatores importantes na determinação da natureza flexível de um peptídeo e investigam também a conformação bioativa do mesmo¹⁶.

A conformação de um peptídeo pode ser estabilizada ou fixada pela introdução de pontes de vários comprimentos entre diferentes partes da molécula; tais elementos fazem a molécula mais rígida¹⁵. Desta forma, os aminoálcoois policíclicos podem servir como precursores na síntese de análogos peptídicos de conformação restrita, atuando como restritores de conformação de cadeias peptídicas.

2.2 Enzimas em síntese orgânica

O uso de enzimas em síntese orgânica, para resolver misturas racêmicas, é um dos métodos mais utilizados atualmente, devido a inúmeras vantagens que apresenta, tais como¹⁷:

- condições reacionais suaves (pH entre 5 e 8, temperatura entre 20 e 40 °C e pressão de 1 atm);
- as enzimas são capazes de atuarem em praticamente todos os tipos de reações conhecidas;
- são completamente biodegradáveis;
- em geral as enzimas mantêm seu poder catalítico após várias reações, dependendo das condições as quais forem submetidas;
- enzimas são catalisadores que normalmente apresentam alto grau de químio-, régio-, diástero- e principalmente enantiosseletividade.

Para o químico orgânico sintético, entre estas características citadas, uma das mais importantes é a enantiosseletividade apresentada pelas enzimas. Esta especificidade decorre do modo singular pelo qual as enzimas atuam como catalisadores. O sítio catalítico de uma enzima está freqüentemente localizado em uma fenda ou sobre uma superfície irregular da proteína e é

formado por duas regiões importantes, uma que possui a função de reconhecer e captar a molécula do substrato e outra que catalisa a reação, portanto a enantiosseletividade em uma catálise enzimática está intimamente relacionada com a capacidade do substrato em acomodar-se na cavidade catalítica.

O grande avanço do uso de tais processos em síntese orgânica veio a partir da década de 80, com o desenvolvimento do emprego de solventes orgânicos como meio de reação¹⁸⁻²². Isto possibilitou que este processo pudesse ser utilizado em uma variedade muito grande de substratos. Atualmente o emprego de solventes orgânicos já está bem desenvolvido, sendo que suas principais vantagens são¹⁷:

- sucesso em transformações de substratos lipofílicos, muito pouco solúveis em sistemas aquosos;
- muitas enzimas são mais estáveis em solventes orgânicos do que em água, entre elas as lipases, devido as mesmas manterem sua conformação original mesmo em meio orgânico;
- a recuperação das enzimas é realizada por simples filtração, podendo inclusive serem reutilizadas;
- alta enantiosseletividade apresentada.

2.2.1 Otimização de reações enzimáticas

Infelizmente, uma das principais desvantagens da utilização de enzimas como ferramenta em síntese orgânica é justamente a especificidade, isto é, a relativa inflexibilidade que estas manifestam sob um determinado conjunto de condições experimentais. Como consequência, o estudo sistemático desta classe de reações ganhou maior amplitude, uma vez que este está associado à necessidade da otimização daqueles sistemas onde não há seletividade total. Assim, foram aperfeiçoadas ou desenvolvidas diferentes técnicas para a execução de biotransformações, como por exemplo, imobilização²³, modificação enzimática por engenharia genética²⁴ ou via interação não covalente (*imprinting*)²⁵, reincubação do produto ou do substrato²⁶, inibição enantiosseletiva²⁷, modificação do substrato²⁸, manipulação do solvente²⁹ ou dos doadores de acila (em reações de transesterificação)³⁰. Destas, a técnica de manipulação do solvente é a que apresenta menor custo, maior flexibilidade e velocidade na execução, o que torna o emprego de catálise enzimática um método atraente para a otimização de biotransformações.

2.2.2 Aspectos da estrutura das enzimas

A estrutura básica das enzimas em solução aquosa, bem como os principais aspectos mecanísticos, estão bem esclarecidos³¹. À exceção das recém descobertas ribozimas, o principal componente das enzimas conhecidas são as proteínas. As proteínas são macromoléculas polares, com massa molecular variando entre 10^4 a 10^6 Da, formadas pela condensação de aminoácidos através de ligações peptídicas, sendo que, com exceção da glicina, todos os aminoácidos são quirais.

As propriedades individuais de uma proteína dependem da natureza química das cadeias laterais presentes. Além disso, a interação entre essas cadeias força a enzima a adotar uma estrutura tridimensional, que é conduzida a um nível final de organização chamado de estrutura terciária. Por sua vez, a união entre subunidades desta constituindo homo ou hetero oligômeros, ou ainda sistemas multi componentes, é chamada de estrutura quaternária. Devido ao ambiente aquoso natural, os grupos hidrofílicos polares das cadeias laterais, tais como $-\text{COOH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$ e $-\text{CONH}_2$, ficam preferencialmente localizados na superfície externa das enzimas, enquanto que os substituintes lipofílicos, como cadeias arílicas e alílicas, ficam situados na região interna. Neste tipo de ambiente a enzima tende a permanecer “dobrada sobre si mesma”. É a variedade dos grupos externos presentes nas cadeias laterais que permite que as proteínas atuem eventualmente como catalisadores ácidos, básicos, nucleofílicos ou eletrofílicos. O fenômeno de afinidade e repulsão pela água dos diferentes grupos funcionais presentes nas cadeias laterais gera uma superfície tridimensional única para uma determinada proteína, que será definida em dimensões moleculares pelas próprias cadeias laterais e pela cadeia principal polipeptídica segundo um mínimo de energia³¹.

A superfície de uma enzima é ainda coberta por uma camada de água, que fica firmemente aderida e não pode ser removida por liofilização. Esta porção de água residual, que constitui aproximadamente de 5 a 10% do peso da enzima seca, é chamada de água estrutural, sendo a mesma responsável pela manutenção da conformação catalítica ativa. Segundo Klibanov³², no caso de enzimas ativas em solventes orgânicos anidros, esta água age como um lubrificante formando pontes de hidrogênio com os grupos funcionais da proteína que, caso contrário, estariam ligados entre si. A água estrutural força um “desbloqueio” da estrutura

enzimática providenciando a flexibilidade necessária que permite a ação catalítica desta em meio apolar³².

O sítio específico de ligação de uma enzima está frequentemente localizado em uma fenda ou sobre uma superfície irregular da proteína e é formado por duas regiões importantes, uma que possui a função de reconhecer e ligar a molécula do substrato e outra que catalisa a reação sobre o substrato ligado. Algumas enzimas apresentam sítio catalítico como parte do sítio de ligação. O arranjo dos grupos funcionais no sítio ativo de uma enzima existe de modo que um substrato específico possa interagir mais fortemente do que qualquer outra molécula (com exceção de compostos inibidores). A Figura 1 mostra o processo catalítico de uma enzima.

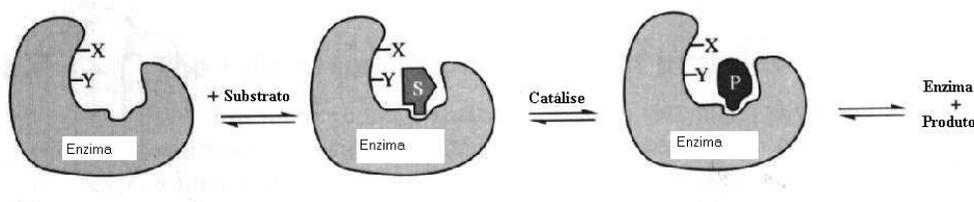


Figura 1. Processo de catálise enzimática

Na primeira etapa (Figura 1), ocorre a entrada do substrato no sítio ativo da enzima formando o complexo enzima-substrato; logo em seguida ocorre a catálise e formação do complexo enzima-produto que por final se descomplexa formando enzima mais produto.

O reconhecimento do substrato pela enzima é um processo dinâmico não somente no que diz respeito à associação ou dissociação do substrato, como também pode envolver movimentos da cadeia polipeptídica em resposta ao processo de ligação. Muitos grupos funcionais, e algumas vezes íons metálicos, podem atuar em conjunto no sítio ativo da enzima durante o processo catalítico. No entanto, os mecanismos individuais de ação catalítica de uma enzima particular apenas podem ser elucidados nos casos em que a estrutura tridimensional é conhecida.

2.2.3 Estudo da enantioseletividade de biocatalisadores na resolução de compostos racêmicos

A habilidade das enzimas de optar por apenas um dos enantiômeros de uma mistura racêmica é provavelmente a sua principal característica, buscada em síntese orgânica. Em um

caso ideal, quando uma alta enantioseletividade é exibida, a transformação do substrato racêmico para com 50% de conversão química e podem ser obtidos ambos produto e substrato residual enantioméricamente puros.

No entanto, quando uma enzima atúa sobre substratos não naturais, a enantioseletividade frequentemente se deteriora e somente uma resolução cinética pode ser observada³³. A pureza óptica do produto e do substrato residual são assim dependentes do progresso da reação. No caso de uma reação irreversível, o uso de simples equações desenvolvidas por Sih³⁴, sobre um modelo de resolução cinética³⁵, pode ajudar a fornecer a melhor relação entre rendimento químico e pureza óptica utilizando-se o parâmetro calculado **E** (razão enantiomérica), o qual trata da eficiência da enzima na escolha de um determinado enantiômero e é independente do tempo de reação, da natureza do substrato e da concentração da enzima. A determinação de **E** pode ser realizada através da simples medida do excesso enantiomérico do substrato (ees) e/ou do produto (eep), num dado grau de conversão (c), na transformação de substratos racêmicos utilizando-se as Equações [1], ou [2] e/ou [3]³³.

$$\mathbf{E} = \frac{\ln [(1 - c)(1 - ees)]}{\ln [(1 - c)(1 + ees)]} \quad [1]$$

$$\mathbf{E} = \frac{\ln [1 - c(1 + eep)]}{\ln [1 - c(1 - eep)]} \quad [2]$$

$$c = \frac{ees}{ees + eep} \quad [3]$$

O conhecimento do valor de **E** pode ser extremamente útil como por exemplo, na simulação de experimentos de reações de resolução enantiomérica para determinar a melhor relação entre atividade óptica e rendimento, ou na comparação da enantioseletividade de diferentes enzimas acerca do mesmo substrato, da mesma forma que se pode realizar o estudo da enantioseletividade de uma única enzima acerca de vários substratos diferentes derivados de uma

mesma estrutura a fim de determinar as melhores condições experimentais para a reação de resolução³³.

A Figura 2 mostra a superfície simulada do excesso enantiomérico do produto versus o grau de conversão da reação em um experimento de resolução cinética para valores de **E** variando de 2 a 100, utilizando-se a Equação [2].

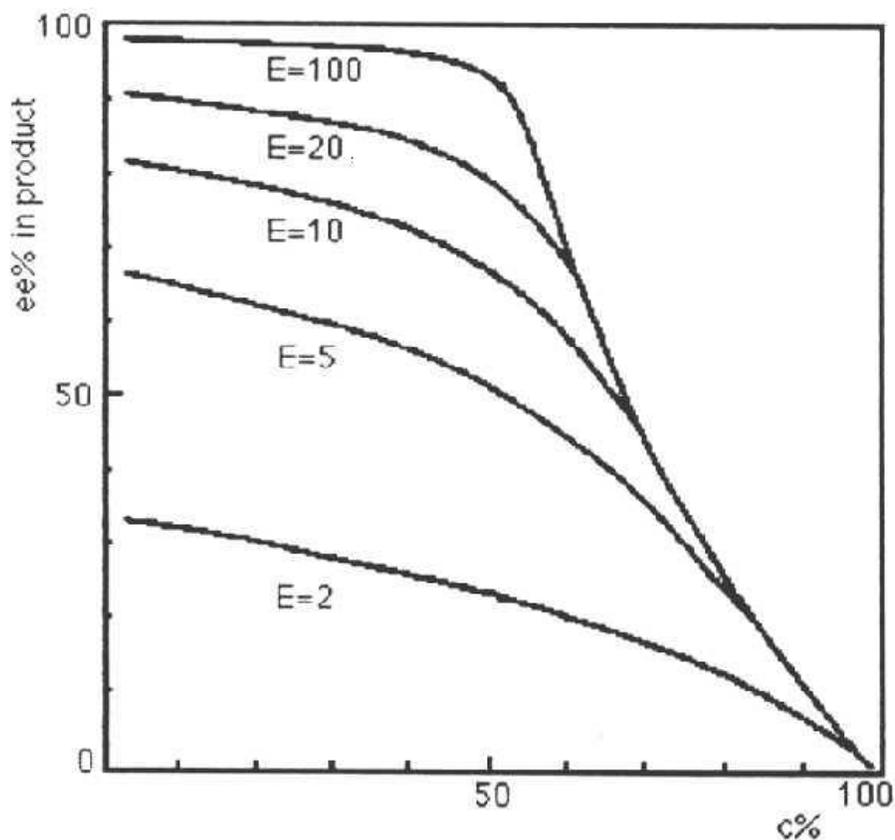


Figura 2. Superfície simulada do excesso enantiomérico versus grau de conversão em uma resolução cinética

Através da análise do gráfico da figura 2, pode-se concluir que valores de $E \leq 10$ não conduzem a resoluções eficientes, enquanto que valores de $E \geq 100$ se aproximadas condições ideais de resolução fornecendo ambos produto e substrato residual enantiomericamente enriquecidos. No entanto, para valores moderados de **E** ($E \approx 20$) é possível se obter tanto o substrato como o produto com alta pureza enantiomérica utilizando-se uma resolução enzimática em duas etapas³⁶ a qual consiste em conduzir a reação de resolução até uma conversão química da ordem de 40%,

onde são alcançados ótimos rendimentos químicos e pureza óptica. Após a separação dos produtos, o substrato residual é submetido a uma segunda etapa de reação até que a conversão total atingida seja da ordem de 60%, fornecendo desta forma um ótimo rendimento químico e pureza óptica para o substrato.

2.2.4 Lipases como catalisadores em reações orgânicas

Lipases são versáteis catalisadores. Em adição a sua reação natural de hidrólise de gorduras, as lipases catalizam uma gama de outras reações químicas tais como esterificação, amidação e transesterificação de esteres assim como de carbonatos orgânicos.¹⁷ Além disso, as lipases ligam-se uma larga variedade de substratos, enquanto mantém sua regioseletividade e estereoseletividade. Lipases são altamente estáveis sob condições adversas tais como solventes orgânicos, altas temperaturas e assim por diante. Entre as aplicações das lipases incluem-se a produção de aditivos em alimentos, intermediários quirais e produtos farmacêuticos. Dentre estes, a síntese de vários intermediários quirais para a indústria farmacêutica e substitutos da manteiga de cacau estão sendo atualmente explorados comercialmente¹⁷.

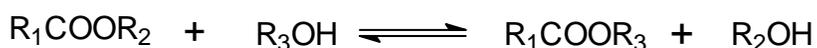
A reação de esterificação e transesterificação, catalisadas por lipases, em meio anidro (solventes orgânicos) foi uma das áreas de pesquisa de maior atividade na década passada, pois a ausência de água eliminava a reação de competição de hidrólise. Além disso, a especificidade do substrato, a regioseletividade e a estereoseletividade da enzima pode ser controlada, variando-se o meio de reação¹⁷. Contudo os solventes orgânicos, que são geralmente utilizados em reações catalisadas por lipases, não são totalmente anidros pois, eles ainda contém alguns traços de água. A atividade da enzima tem sido correlacionada com a atividade termodinâmica da água no meio no lugar da concentração de água. A quantidade de água pode ser controlada e tem um profundo efeito na atividade das lipases; a água não somente afeta a enzima, mas também age como um nucleófilo competidor.

Devido às lipases não serem solúveis na maioria dos solventes orgânicos, o método de utilização da enzima tem uma grande influência na atividade enzimática. Os maiores fatores são o pH da solução aquosa a qual a enzima foi extraída, aditivos utilizados durante a preparação e o método utilizado para a remoção de água (congelamento-secagem, evaporação, extração da enzima por um solvente, etc.). A imobilização de lipases permite fácil recuperação e reutilização

da enzima; várias técnicas de imobilização tem sido estudadas para lipases e para algumas delas tem-se mostrado um aumento da estabilidade e atividade da enzima²³.

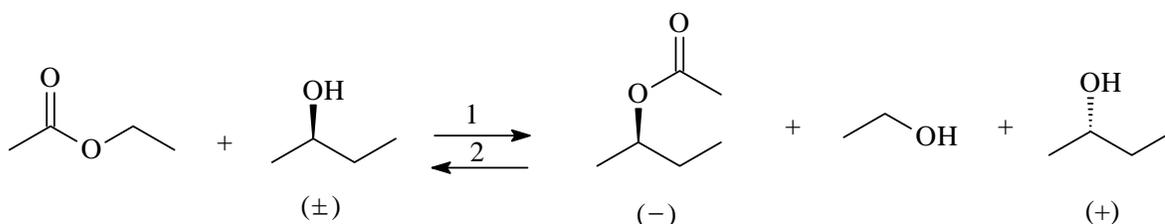
2.2.5 Transesterificação irreversível em catálise enzimática

Uma das características mais importantes da reação de transesterificação de álcoois é a reversibilidade da reação, isto é, em determinadas concentrações de álcool e ester, a reação entra em equilíbrio (Esquema 5).



Esquema 5

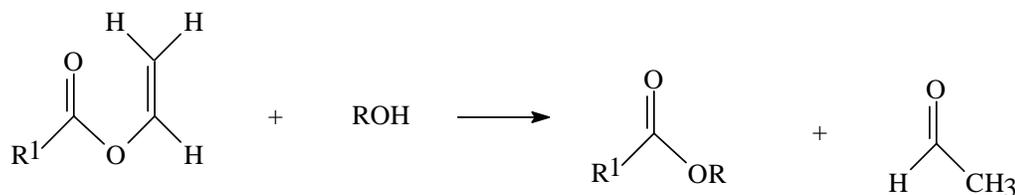
Em catálise enzimática, a reversibilidade da reação é um fator que dificulta a obtenção de substratos e produtos com alta pureza ótica e boa conversão (Esquema 6).



Esquema 6

No esquema 6, o 2-butanol é “hipoteticamente” submetido à reação de transesterificação enantioselectiva com acetato de etila na qual, numa primeira etapa (1) há a formação do acetato de isobutila (-), do 2-butanol (+) e de etanol. Numa segunda etapa (2) o etanol pode reagir com o acetato de isobutila (-) formando assim, acetato de etila e 2-butanol (-), tendo como resultado final a racemização do composto devido a reversibilidade da reação. Portanto, estabelecer condições que tornem a biotransformação irreversível é de fundamental importância para se ter um ganho em rendimento e seletividade.

Um dos métodos que vem sendo utilizado para se conseguir uma cinética de reação adequada é a utilização de esteres vinílicos como doadores acila e em especial o acetato de vinila³⁷⁻³⁸ (Esquema 7).

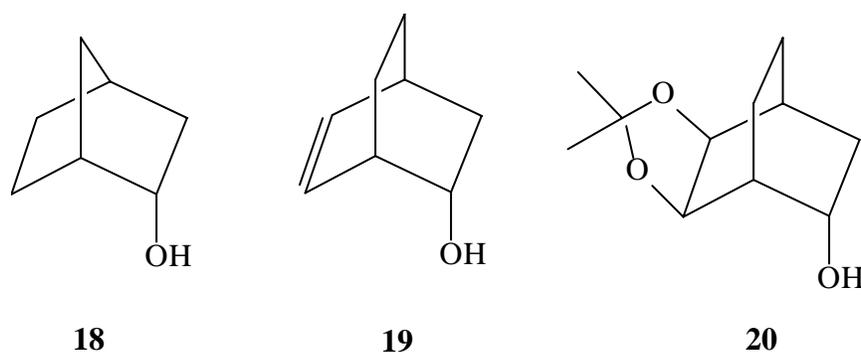


Esquema 7

Em tais transesterificações, o enol formado rapidamente se tautomeriza a acetaldeído, impedindo a reação reversa.

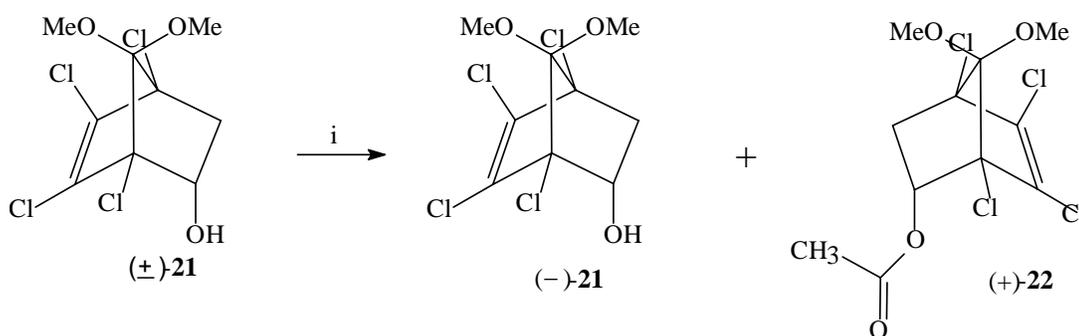
2.2.6 Emprego de lipases na transesterificação de álcoois policíclicos

Apesar do grande desenvolvimento de métodos enzimáticos na resolução de misturas racêmicas, somente no final dos anos 80 foi observado a aplicabilidade em sistemas rígidos do tipo *endo*-biciclo[2.2.1]heptan-2-ol (**18** e **19**) e *endo*-biciclo[2.2.2]octan-2-ol (**20**), que exibiram enantiosseletividade em reações catalisadas pela lipase da *Candida rugosa*, sendo que o enantiômero de configuração *R* é preferencialmente transesterificado³⁹⁻⁴¹ (Esquema 8).



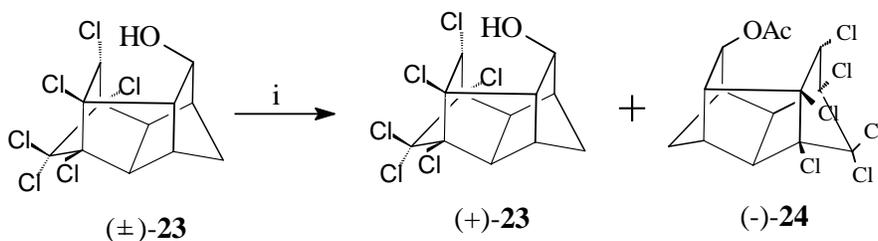
Esquema 8

Em 1990, Berger e colaboradores⁴² relataram a resolução de 1,4,5,6-tetraclorobiciclo[2.2.1]hepta-5-en-2-ol-7,7-disubstituído (\pm)-**21** usando a lipase AY-30 da *Candida rugosa* com acetato de vinila, obtendo uma completa e específica conversão (~50%) e um alto excesso enantiomérico do álcool (-)-**21** (ee = 98%) e do ester (+)-**22** (ee > 99%) (Esquema 9).



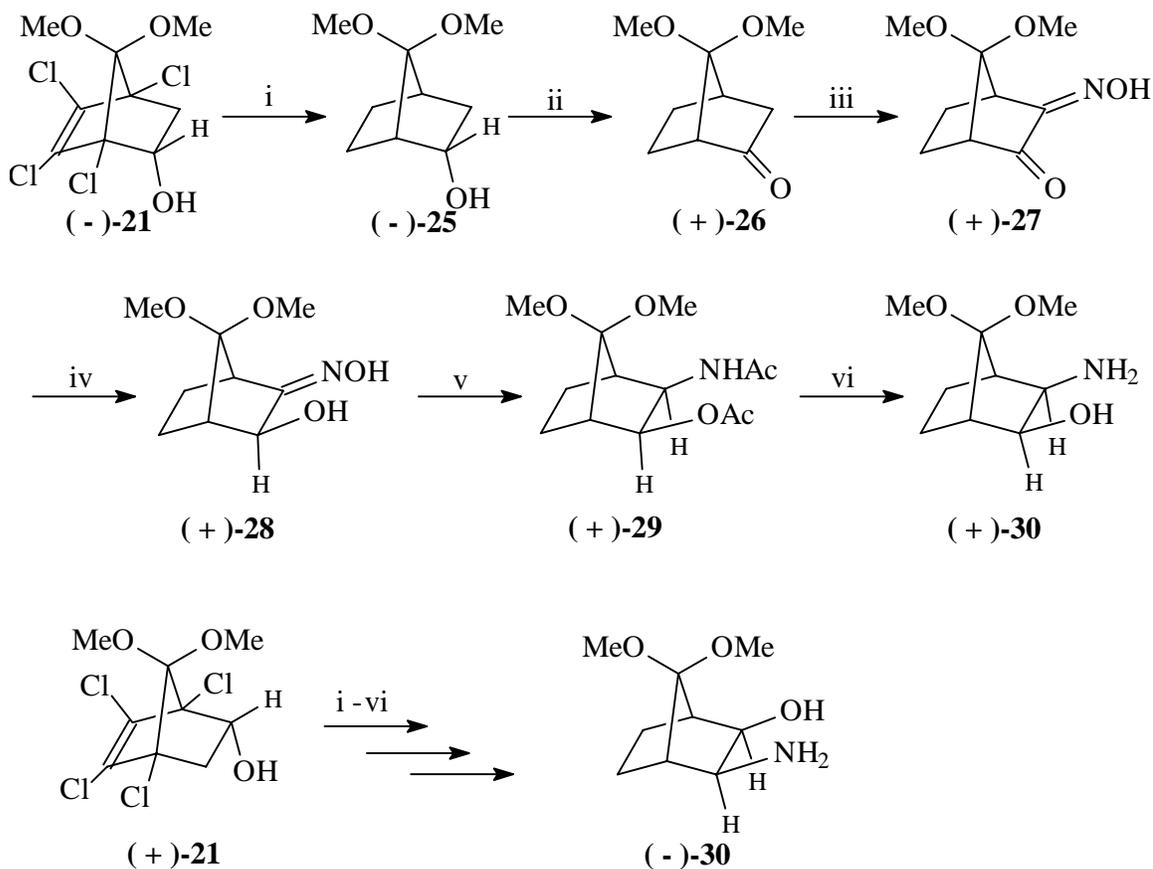
Esquema 9

Em 1998, Costa e colaboradores⁴³¹ relataram a resolução do sistema pentacíclico clorado 1,8,9,10,11,11-hexacloropentacíclico[6.2.1.1^{3,6}.O^{2,7}.O^{5,9}]dodecan-4-endo-ol (\pm)-**23** através de reação de transesterificação com acetato de vinila catalisada pela lipase da *Candida rugosa*, obtendo-se um excesso enantiomérico de 77 % para o álcool não reativo (+)-**23** e de 95 % para o éster (-)-**24**, mostrando que sistemas pentacíclicos clorados também podem ser reconhecidos por sistemas enzimáticos (Esquema 10).



Esquema 10

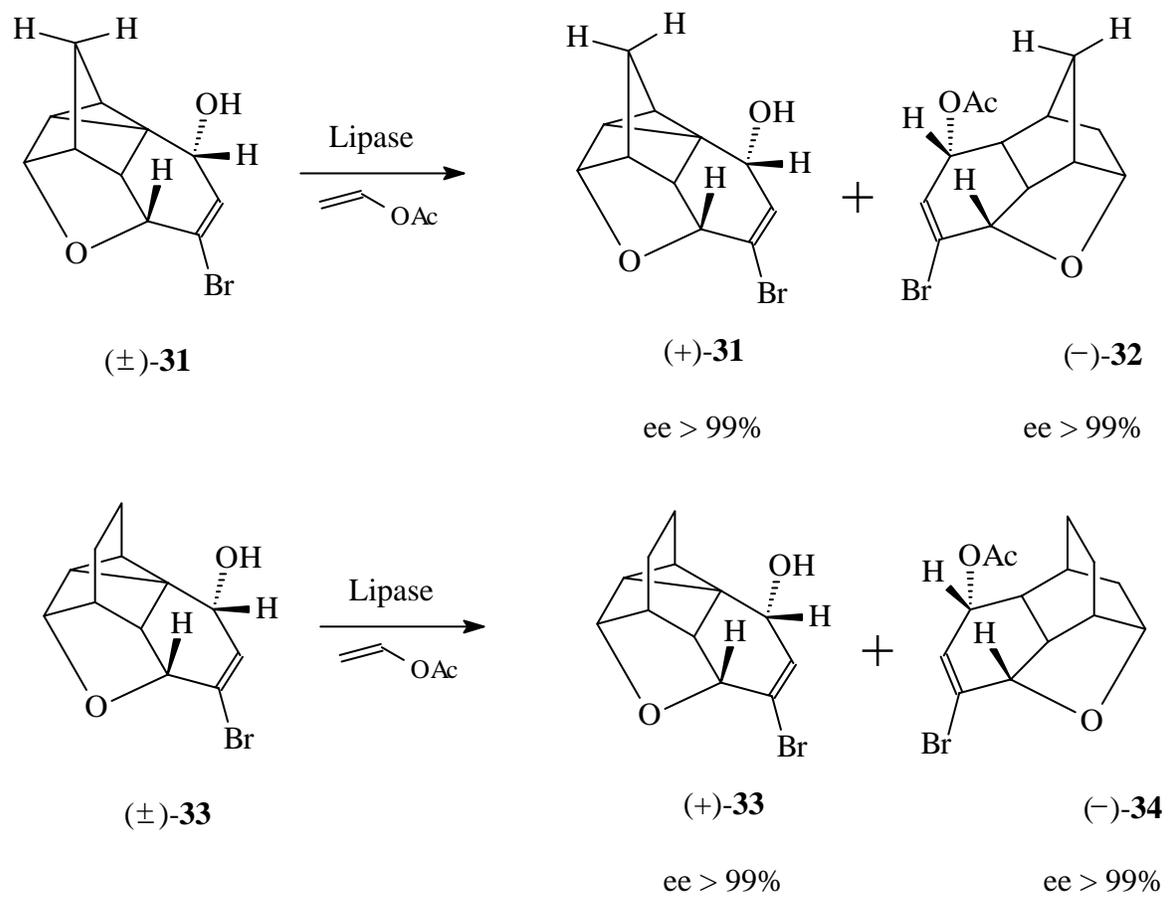
Em 2001, Costa e colaboradores⁴⁴ sintetizaram um amino-álcool bicíclico enantiomericamente enriquecido (+)-**30** (Esquema 11), a partir do álcool bicíclico quiral (-)-**21** (Esquema 9). Analogamente, partindo-se do álcool bicíclico (+)-**21**, obteve-se também o aminoálcool (-)-**30** (Esquema 11).



(i) Na, NH₃ liq., etanol; (ii) PCC; (iii) t-BuOK, BuONO; (iv) NaBH₄; (v) a) NaBH₄, NiCl₂·6H₂O b) Ac₂O; (vi) Na, MeOH

Esquema 11

Em 2001, Costa e Morisso realizaram um estudo em reações de transesterificação nos álcoois (±)-**31** e (±)-**33**, onde foram testadas três diferentes lipases⁴⁵. Os melhores resultados foram obtidos quando se utilizou a lipase PS-C Amano” I, sendo que para todos os produtos os excessos enantioméricos foram maiores que 99% (Esquema 12).



Esquema 12

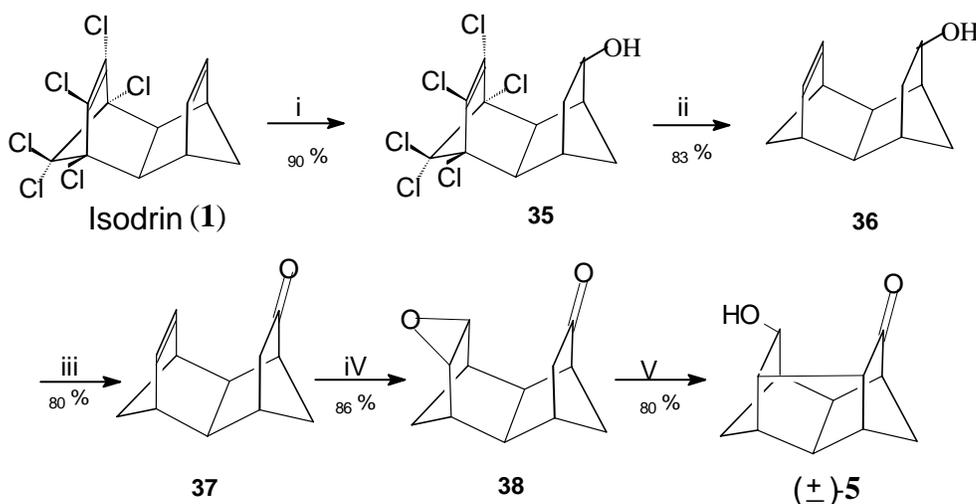
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Materiais de Partida

Como material de partida utilizou-se o inseticida isodrin, adquirido comercialmente da Sigma & Aldrich co., com um grau de pureza de 98%. O *Isodrin* é obtido através de reação de Diels-Alder entre o hexacloronorbodieno e ciclopentadieno em uma fusão do tipo *endo-endo*.

A estrutura do *Isodrin* também possui duas ligações duplas: uma no anel clorado e outra no anel não-clorado. Devido a sua configuração, as duas ligações estão frente a frente e relativamente próximas, fazendo com que os orbitais π estejam no mesmo plano. Em reações de adição eletrofílica à ligação dupla não clorada, dependendo das condições de reação e dos reagentes, pode-se observar rearranjos levando a formação de novos ciclos na estrutura².

3.2 Metodologia para obtenção do ceto-álcool pentacíclico (\pm)-5



(i) NaBH_4 , $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, NaOH , H_2O_2 , t.a ; (ii) Li , Terc-BuOH ,)) ; (iii) PCC , CH_2Cl_2 , t.a ; (iv) $m\text{-CPBA}$, KF , CH_2Cl_2 , t.a ; (v) $t\text{-BuOK}$, THF , t.a.

Esquema 13

O ceto-álcool pentacíclico (\pm)-**5** foi obtido conforme o Esquema 13, seguindo o método de Woodward modificado⁴⁶, o qual descreve-se abaixo.

3.2.1 Síntese do (\pm) **1, 8, 9, 10, 11, 11**- hexacloro- *endo-endo*-Tetraciclo[6. 2. 1. 1^{3,6}. 0^{2,7}] dodeca-9-en-4-*exo*-ol: (**35**)

Partindo-se do *Isodrin*, adquirido comercialmente, obtém-se o álcool **35** através de uma reação de hidroboração-oxidação com um rendimento de 90 %. A técnica utilizada foi a de gerar *in situ* o reagente diborano, (BH₃)₂, produzido ao adicionar-se trifluoreto de boro eterato (BF₃.OEt₂) em uma mistura reacional contendo borohidreto de sódio (NaBH₄) e tetrahydrofurano (THF). Após a formação do alquilborano, este é oxidado com hidróxido de sódio (NaOH) e peróxido de hidrogênio (H₂O₂). O álcool formado foi caracterizado através do uso de técnicas de RMN de ¹H, de ¹³C (APT) e infra-vermelho, os quais são interpretados abaixo.

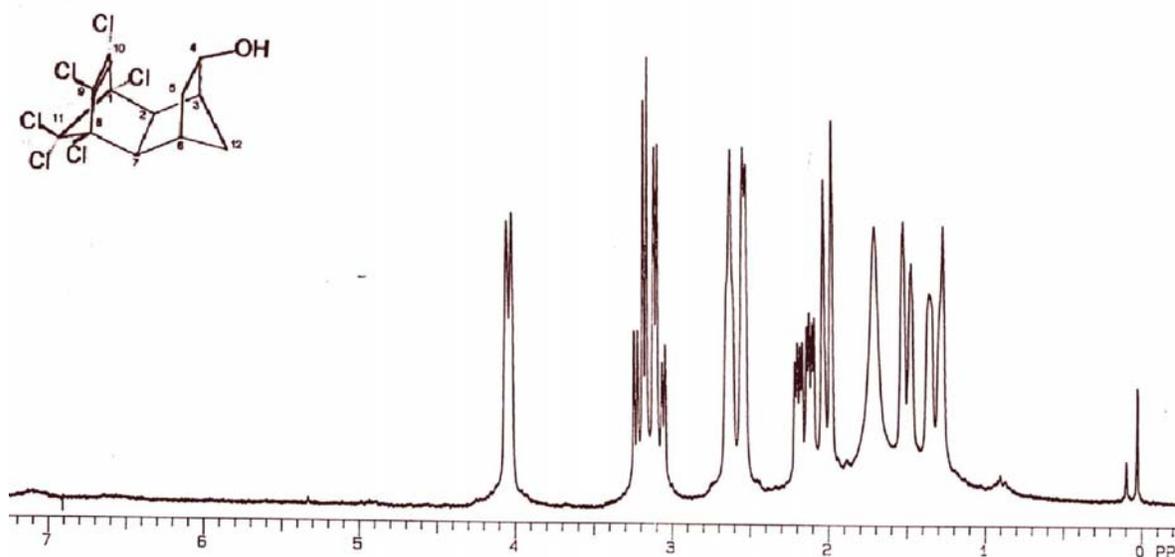


Figura 3. Espectro de RMN de ¹H do álcool **35**, 200 MHz, CDCl₃, δ (ppm)

No espectro de RMN de ¹H obtido da reação de hidroboração-oxidação do isodrin, observa-se o aparecimento de um dublete em 4,03 ppm ($J = 6,16$ Hz) referente ao hidrogênio α -OH (H₄) do álcool **35**. Os demais hidrogênios da são determinados por comparação com os assinalamentos

realizados por leal⁴⁷ e absorvem em δ (ppm): 3,18 – 3,26 (H₂); 3,06 – 3,13 (H₇); 2,63 – 2,76 (H₆); 2,55 – 2,57 (H₃); 2,11 – 2,23 (H₅); 2,06 – 2,00 (H₁₂); 1,53 – 1,45 (H₁₂) e 1,36 – 1,25 (H₅).

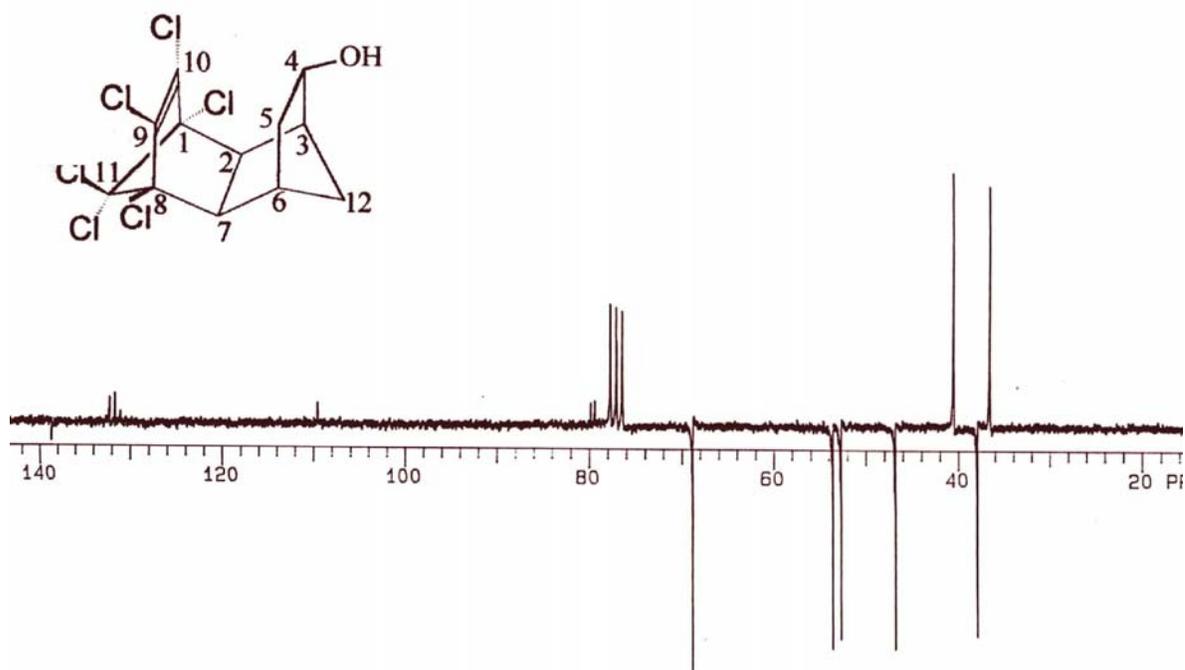


Figura 4. Espectro de RMN de ¹³C (APT) do álcool **35**, 200 MHz, CDCl₃, δ (ppm)

O espectro de APT, obtido da reação de hidroboração-oxidação do *Isodrin* se caracteriza pelo desaparecimento dos sinais dos carbonos C₄ e C₅, na região de olefínicos e pelo surgimento do sinal em 69,0 ppm relativo ao carbono C₄ do álcool **35**. Os demais carbonos são obtidos também pela comparação com os assinalamentos de Leal⁴⁷ δ (ppm): 132,3 (C₉); 131,5 (C₁₀); 109,0 (C₁₁); 79,5 (C₈); 69,0 (C₄); 53,4 (C₂); 52,5 (C₇); 46,6 (C₃); 40,4 (C₁₂); 37,8 (C₆); 36,3 (C₅).

O espectro de infravermelho (Espectro 1) mostra a banda característica de OH em 3341 cm⁻¹, comprovando a formação do produto.

3.2.2 Síntese do (\pm)-endo-endo-Tetraciclo[6.2.1.1^{3,6}.0^{2,7}]dodeca-9-en-4-exo-ol: (**36**)

Partindo-se do álcool **35**, realizou-se reação de decloração utilizando-se lítio e *tert*-butanol em THF seco⁴⁸. A reação é conduzida em banho de ultrasom, e se completa em 4 h com consumo total do álcool **35** e conseqüente formação do álcool declorado **36** com um rendimento de 83 %. O álcool declorado formado foi caracterizado através do uso de técnicas de RMN de ¹H, de ¹³C (APT) e IV.

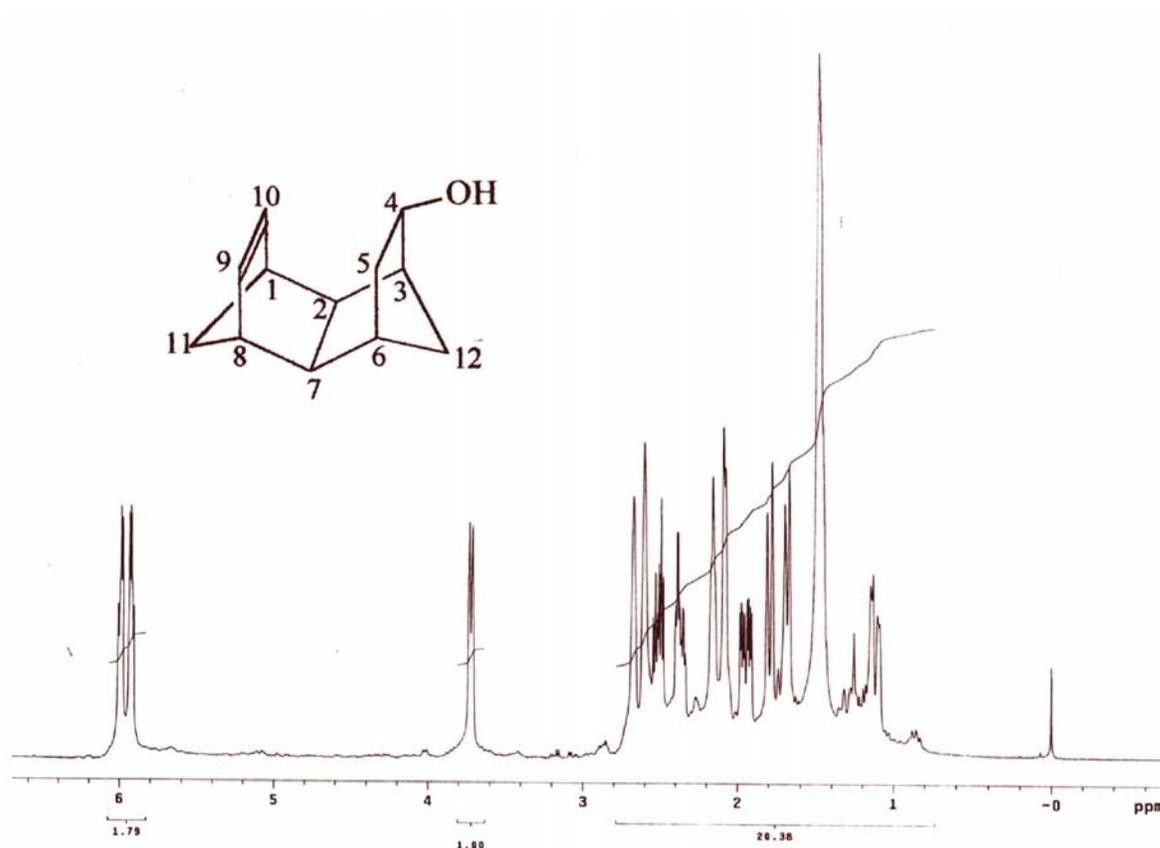


Figura 5. Espectro de RMN de ¹H do composto **36**, 300 MHz, CDCl₃, δ (ppm)

Na análise do espectro de RMN de ¹H acima podemos observar o surgimento dos dubleto de dubleto em 5,94 ppm referente ao H₁₀ olefínico ($J_{10-9}=5,60$ Hz, $J_{10-1}=3,17$ Hz) e em 6,00 ppm referente ao H₉ ($J_{9-10}=5,60$ Hz, $J_{9-8}=3,17$ Hz), assim como o dubleto em 3,73 ppm ($J=6,34$ Hz) relativo ao hidrogênio H₄ α -OH.

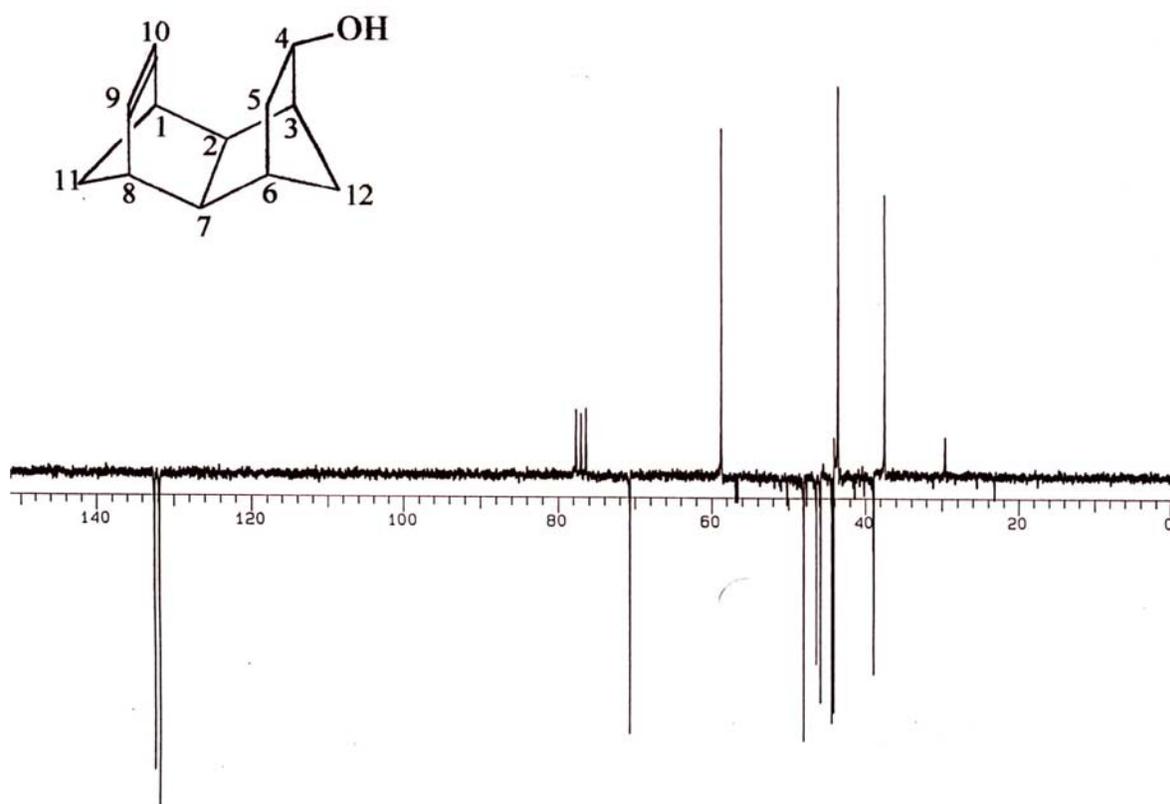


Figura 6. Espectro de RMN de ¹³C (APT) do composto **36**, 200 MHz, CDCl₃, δ (ppm)

Na análise do espectro de RMN de ¹³C pode-se observar os sinais em 131,8 ppm e 132,1 ppm referentes aos carbonos (CH) C₉ e C₁₀ da dupla ligação. Pode-se observar também, o sinal em 70,6 ppm referente ao carbono carbinólico C₄ e os sinais em 58,6, 43,5 e 37,1 ppm relativos aos carbonos (CH₂) C₁₁, C₅ e C₁₂ respectivamente.

O espectro de infravermelho (Espectro 2) mostra uma pequena banda em 1667 cm⁻¹ (com baixíssima intensidade devido a tensão existente no sistema tetracíclico) característica de ligação dupla, e a banda de 3286 cm⁻¹ relativa ao grupo hidroxila.

3.2.3 Síntese do (±)-*endo-endo*-Tetraciclo[6. 2. 1. 1^{3,6}. 0^{2,7}] dodecan-9-en-4-ona: (**37**)

A cetona **37** é obtida, de acordo com o método descrito por Marchand e col⁴⁹, através da oxidação do álcool **36** com clorocromato de piridínio (PCC), seguido de filtração em coluna de sílica gel eluída com diclorometano, com um rendimento de 80 %.

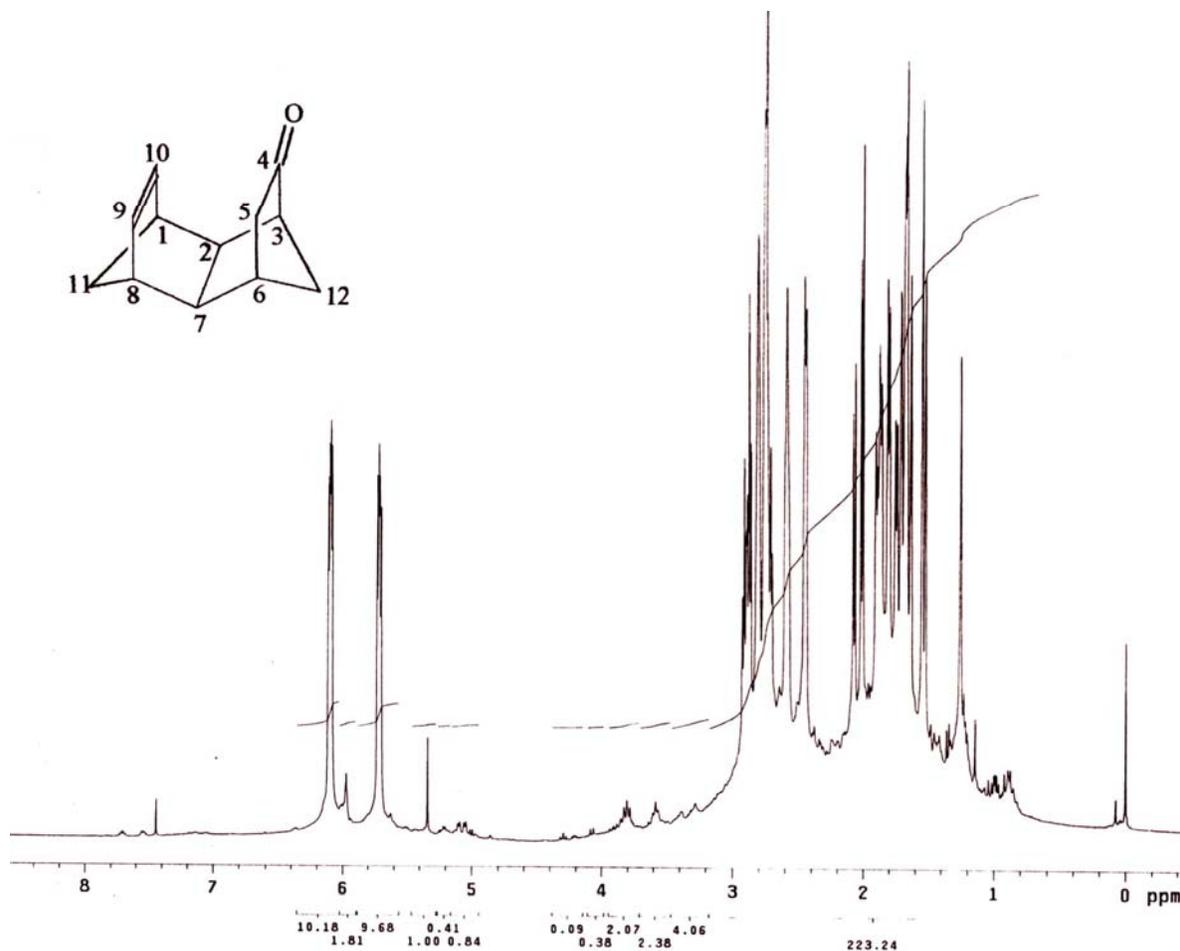


Figura 7. Espectro de RMN de ¹H do composto **37**, 300 MHz, CDCl₃, δ (ppm)

Na análise do espectro de RMN de ¹H acima pode-se observar o desaparecimento do dubleto em 3,73 ppm referente ao hidrogênio α-OH do álcool **37**. Observa-se também, o efeito de blindagem da carbonila em C₄ sobre o hidrogênio H₁₀ (J_{10-9} = 5,60 Hz, J_{10-1} = 3,40 Hz), o qual aparece em 5,71 ppm (comparado com H₁₀ de **36** o qual aparece em 5,94 ppm). O hidrogênio H₉ (J_{9-10} = 5,6 Hz, J_{9-8} = 2,9 Hz) aparece em 6,09 ppm. Cabe salientar que o valor da constante de acoplamento entre os hidrogênios H₉ e H₈ (J_{9-8}) é diferente da constante de acoplamento entre os hidrogênios H₁₀ e H₁ devido à diferença existente entre os ângulos diédros nos dois casos. O

sistema H₁₀ e H₁ sofre influência direta da carbonila no carbono C₄ ficando sobre seu cone de blindagem, provocando desta forma, uma alteração no seu ângulo diédrico.

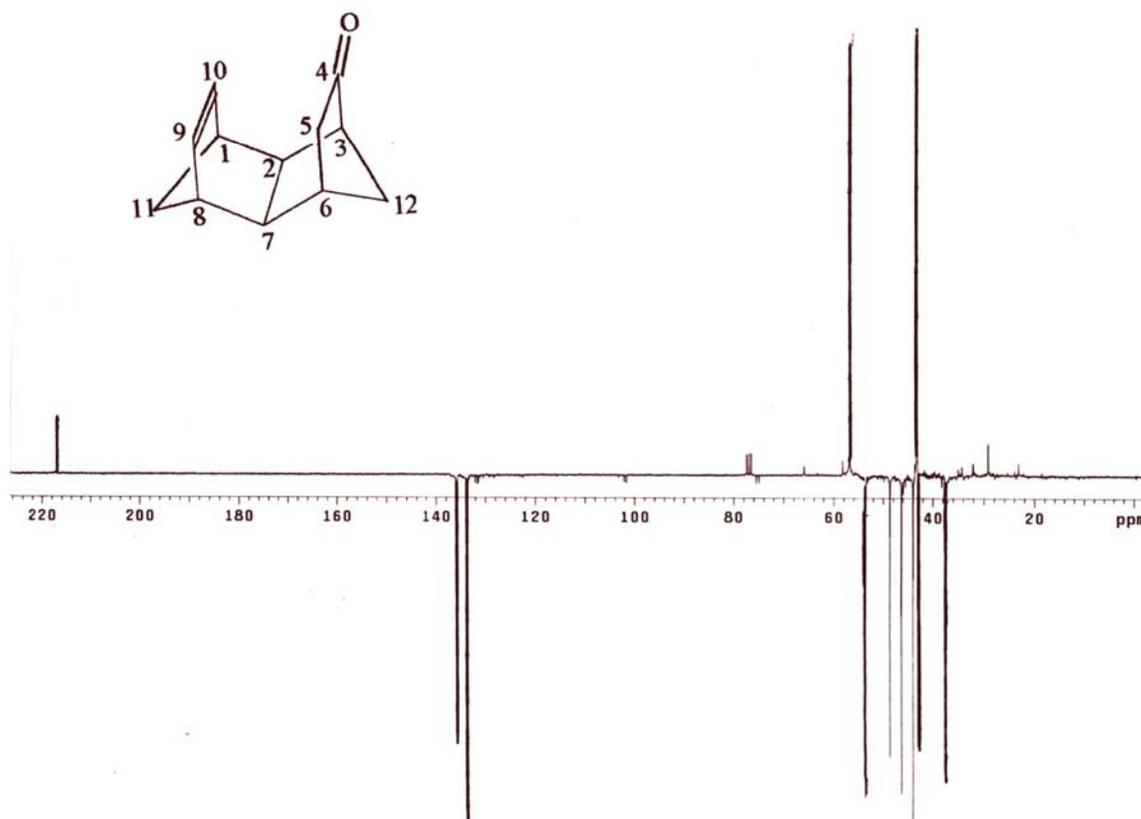


Figura 8a. Espectro de RMN de ¹³C (APT) do composto **37**, 300 MHz, CDCl₃, δ (ppm)

Na análise do espectro de RMN de ¹³C podemos observar o desaparecimento do sinal em 70,6 ppm referente ao carbono carbinólico C₄ de **36** e vemos o surgimento do sinal em 217,5 ppm referente ao carbono C₄ carbonílico de **37**. Os carbonos C₉ e C₁₀ aparecem em 134,0 e 136,1 ppm respectivamente. Cabe salientar que os carbonos C₁₁ e C₁₂ aparecem quase que sobrepostos em 43,4 e 43,9 ppm (Figura 8b).

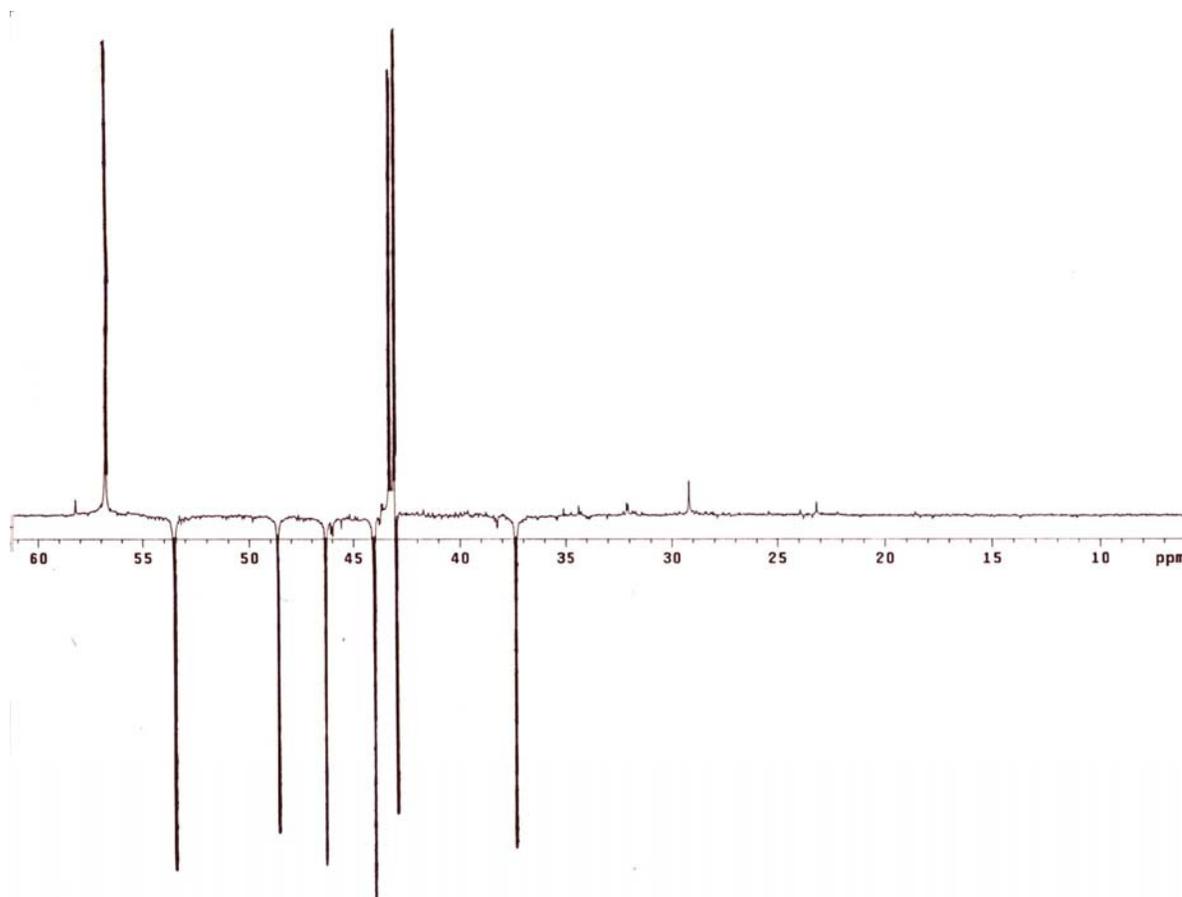


Figura 8b. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) do composto **37** ampliado, 300 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)

A banda da carbonila em 1737 cm^{-1} no espectro do infravermelho (Espectro 3) caracteriza a cetona **37**.

3.2.4 Síntese do (\pm)-endo-endo-9,10-oxo-Tetraciclo[6. 2. 1. 1^{3,6}. 0^{2,7}] dodecan-4-ona: (**38**)

Partindo-se da cetona **37**, realizou-se reação de epoxidação utilizando-se ácido *meta*-cloroperbenzóico (*m*-CPBA) em presença de fluoreto de potásio⁵⁰ em diclorometano obtendo-se o ceto-epóxido **38** com um rendimento de 86 %.

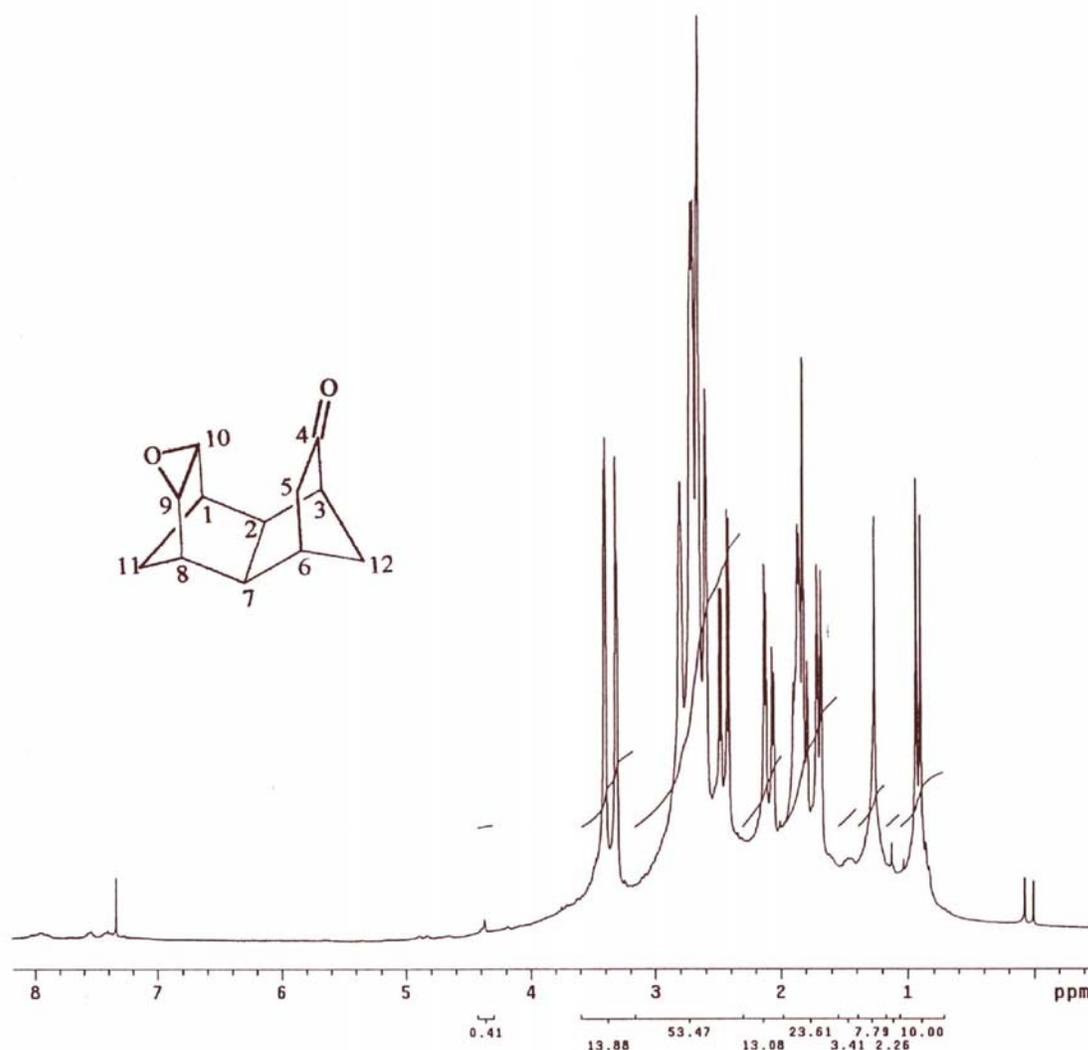


Figura 9. Espectro de RMN de ¹H do composto **38**, 300 MHz, CDCl₃, δ (ppm)

A análise do espectro de RMN de ¹H acima mostra o desaparecimento dos sinais referente aos hidrogênios olefínicos da cetona **38** e mostra o surgimento dos dubletos em 3,39 ppm ($J = 2,90$ Hz) e em 3,30 ppm ($J = 2,9$ Hz) referente aos hidrogênios α -epóxido H₉ e H₁₀ respectivamente.

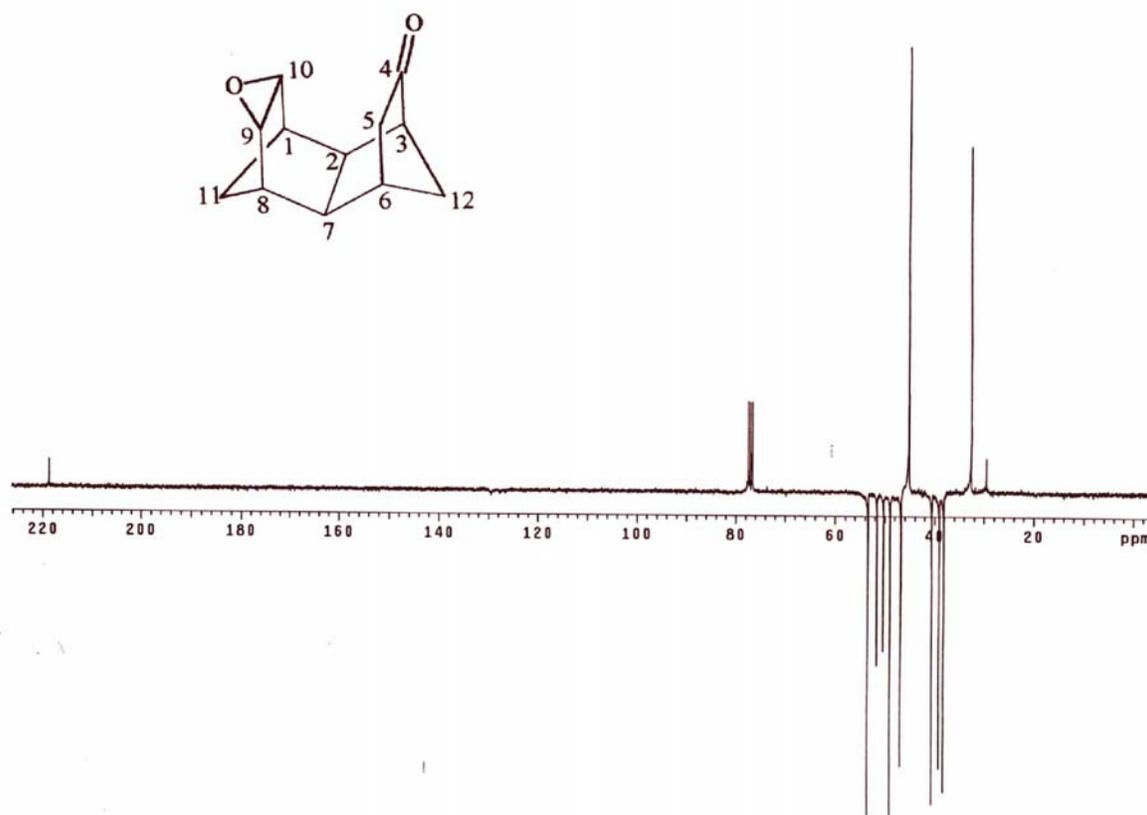


Figura 10a. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) do composto **38**, 300 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)

A análise do espectro de RMN de ^{13}C mostra o desaparecimento dos sinais em 134,0 ppm e 136,1 ppm referente aos carbonos olefínicos da cetona **37** e mostra o surgimento dos sinais em 51,5 ppm e 53,3 ppm referente aos carbonos C_9 e C_{10} . Os carbonos C_{11} e C_{12} aparecem praticamente sobrepostos em 45,1 ppm e 45,2 ppm (Figura 10b).

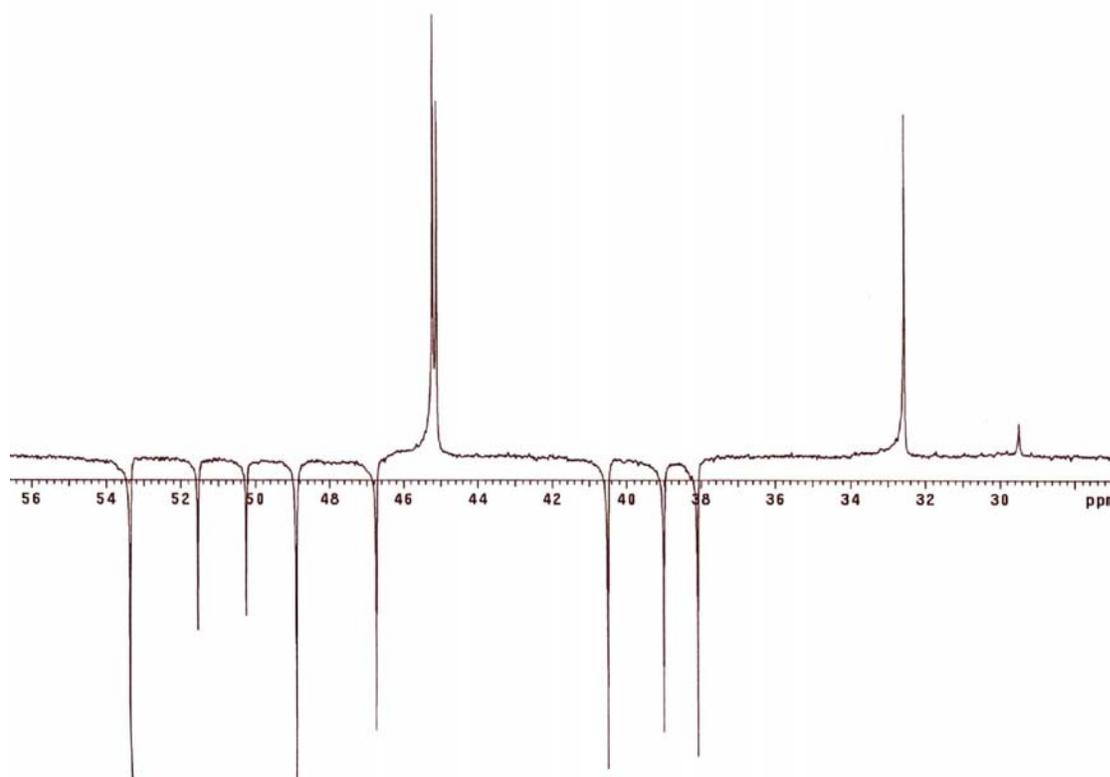
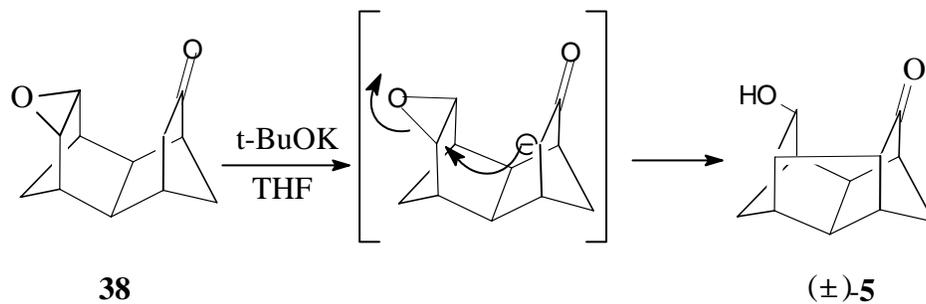


Figura 10b. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) do composto **38** ampliado, 300 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)

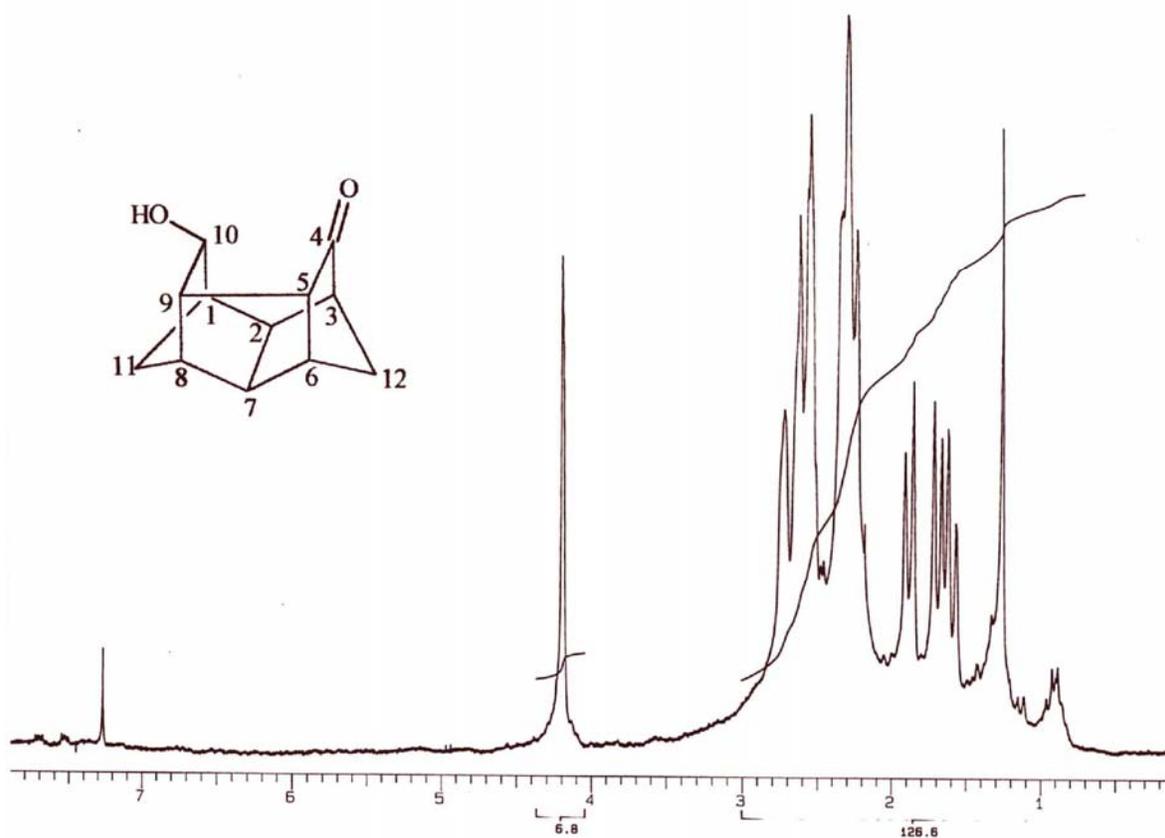
No espectro do infravermelho (espectro 4) podemos observar a banda da carbonila em 1737 cm^{-1} e as bandas de deformação do anel epoxi de 840 a 1300 cm^{-1} .

3.2.5 Síntese do (\pm)-10-*exo*-hidroxi-Pentaciclo[6. 2. 1. 1^{3,6}. 0^{2,7}. 0^{5,9}] dodecan-4-ona: (\pm)-**5**

Pelo tratamento de **38** com *tert*-butóxido de potássio em tetrahydrofurano (THF) obteve-se o ceto-álcool (\pm)-**5**, com um rendimento de 80 %⁴⁶. A reação se processa de maneira a formar um carbânion no carbono C_5 de **38**, seguido por um ataque no carbono C_9 , ocorrendo assim a abertura do epóxido e consequente fechamento do ciclo, fornecendo o ceto-álcool (\pm)-**5**, conforme o Esquema 14.



Esquema 14

Figura 11. Espectro de RMN de ^1H do composto $(\pm)\text{-5}$, 200 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)

Pela análise do espectro de RMN de ^1H acima podemos observar o desaparecimento dos doublets em 3,30 e 3,39 ppm referente aos hidrogênios H_9 e H_{10} de **38** e o surgimento do sinal em 4,19 ppm referente ao hidrogênio H_4 $\alpha\text{-OH}$ de $(\pm)\text{-5}$.

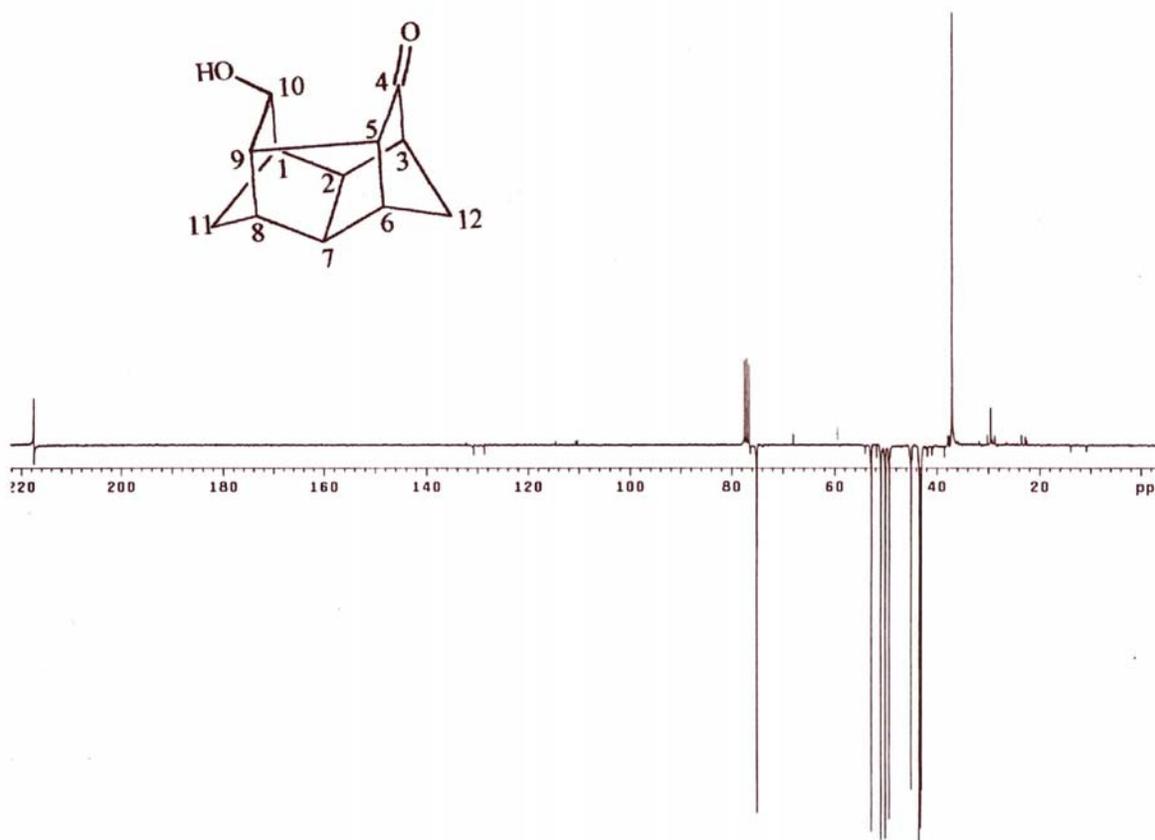


Figura 12a. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) do composto (\pm)-**5**, 300 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)

A análise do espectro de RMN de ^{13}C nos mostra o surgimento do sinal em 75,0 ppm relativo ao carbono carbinólico C_{10} de (\pm)-**5**, assim como o desaparecimento dos sinais em 51,5 ppm e 53,3 ppm relativos aos carbonos C_9 e C_{10} de **38**. Os carbonos C_{11} e C_{12} , mesmo no espectro ampliado de RMN de ^{13}C , aparecem sobrepostos em 37,0 e 36,9 ppm (Figura 12b).

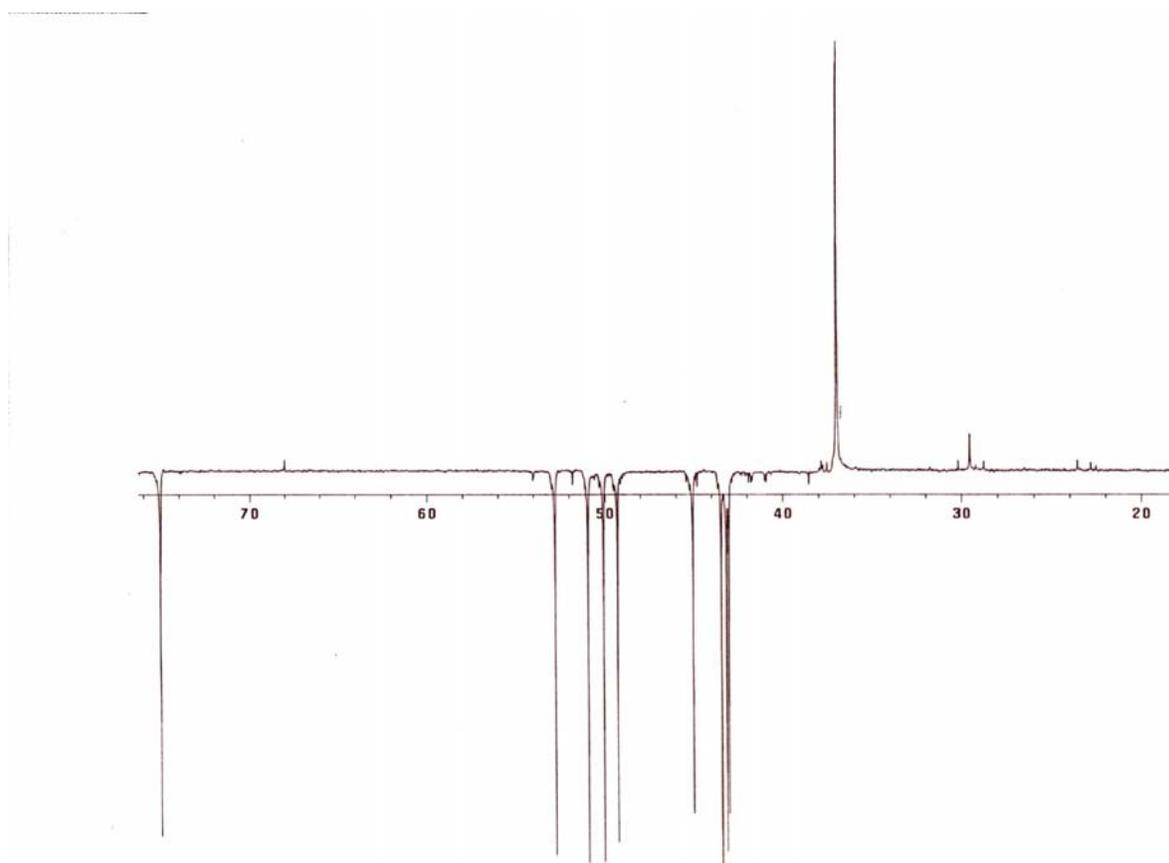


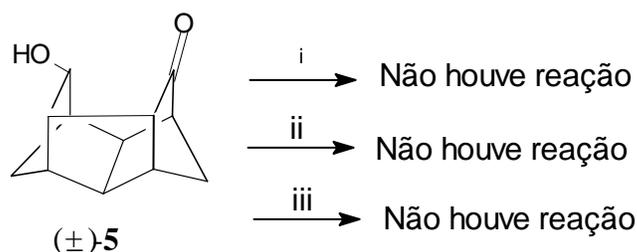
Figura 12b. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) do composto (\pm)-**5** ampliado, 300 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)

O espectro de infravermelho (Espectro 5) mostra a banda relativa a carbonila em 1731 cm^{-1} e a banda relativa à hidroxila em 3410 cm^{-1} .

3.3 Reações de oximação

De posse do ceto-álcool racêmico (\pm)-**5**, a próxima etapa do trabalho consiste na obtenção de sua respectiva oxima a fim de obter-se, na sequência do trabalho, o aminoálcool pentacíclico.

Para a obtenção desta, foram utilizadas três condições reacionais, entretanto, nenhuma apresentou resultado positivo conforme o Esquema 15.



(i) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, NaOAc , CH_3OH , t.a; (ii) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, NaOAc , CH_3OH , THF, 35min refluxo; (iii) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, NaOH , $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$, 6h de refluxo

Esquema 15

Na condição (i) utilizou-se o método clássico de oximação de cetonas, utilizando-se cloridrato de hidroxilamina, acetato de sódio e metanol⁵¹. Como nessa condição não houve formação de oxima e a solubilização do substrato não foi adequada, optou-se pelas condições descritas em (ii), quando foram adicionadas algumas gotas de THF para garantir a solubilidade total do reagente no meio reacional. A reação foi acompanhada por cromatografia (CG), a qual não mostrou sinal relativo a formação de produto, mas apenas o sinal correspondente ao material de partida. Sendo assim, resolveu-se refluxar a mistura reacional por 35 minutos durante os quais não se observou evolução da reação. Por fim, em (iii) utilizou-se uma condição mais enérgica, geralmente usada na oximação de cetonas altamente impedidas, a qual utiliza cloridrato de hidroxilamina, excesso de NaOH como base e etanol em refluxo. Entretanto este método também não forneceu resultado positivo pois, após 6h de refluxo, não houve formação de produto, recuperando-se o material de partida.

O fato do ceto-álcool racêmico (±)-5 não ter reagido em qualquer das condições descritas sugere que o carbono carbonílico do sistema pentacíclico deva ter algum tipo de impedimento estéreo frente ao nucleófilo (hidroxilamina).

Devido ao insucesso obtido nos ensaios de oximação com o composto (±)-5 resolveu-se submeter o mesmo, e também os compostos **37** (ceto-olefina tetracíclica) e **38** (ceto-epóxido tetracíclico) ao teste qualitativo de formação de 2,4-dinitrofenilhidrazonas, condição clássica

para determinação da presença de cetonas, a fim de observar se há ou não ataque à carbonila nas condições de reação. Os resultados estão na tabela 1.

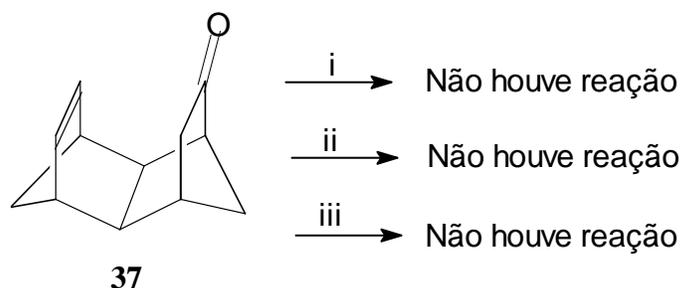
Tabela 1. Resultados dos testes de formação de 2,4-dinitrofenilhidrazonas com **37**, **38** e (\pm)-**5**

Composto	37 Olefina	38 Epóxido	(\pm)- 5 ceto-álcool
Resultado	Positivo	Negativo	Negativo

* Foram utilizados 50 mg de amostra, 1mL de reagente de 2,4 dinitrofenilhidrazina e 2 mL de CH₃OH como solvente.

Os resultados da Tabela 1 mostram que somente o composto **37** reage frente ao reagente de 2,4-dinitrofenilhidrazina e isso deve-se, provavelmente, à maior flexibilidade da molécula.

De posse destes dados tentou-se formar a ligação C=N no composto **37** através de três condições experimentais, conforme o Esquema 16



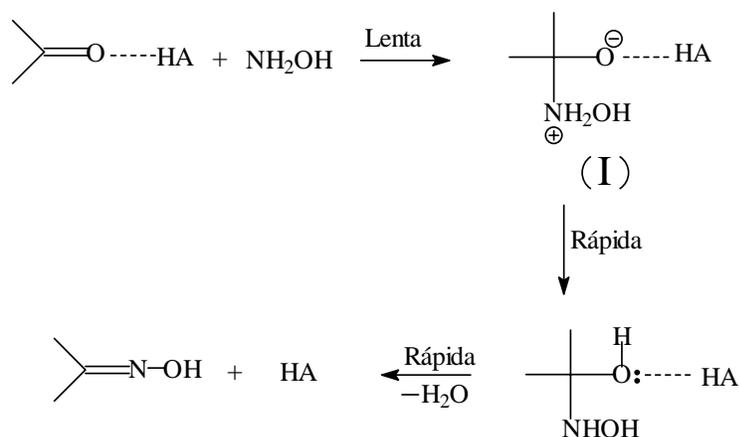
(i) NH₂OH.HCl, NaOAc, CH₃OH, t.a; (ii) NH₂OH.HCl, KOH, CH₃CH₂OH, 15 dias de reação com 6h em média de refluxo por dia; (iii) PhCH₂NH₂, 4Å MS (peneira molecular), THF, t.a .

Esquema 16

Como observado no Esquema 16, novamente não foi obtido resultado positivo nas condições testadas para o composto **37**. Na condição (i) utilizou-se novamente o método clássico de oximação de cetonas, empregando-se cloridrato de hidroxilamina, acetato de sódio e metanol⁵¹. Devido ao resultado negativo apresentado na condição (i), optou-se, na condição (ii) por ensaiar a reação com cloridrato de hidroxilamina, hidróxido de potássio como base e etanol em refluxo, sendo que a reação foi monitorada durante 15 dias (CG) durante os quais a mesma permanecia 6 horas em média de refluxo por dia sem, no entanto, apresentar resultado positivo.

A última condição testada, condição (iii)⁵², tratou-se da tentativa de formação de uma imina utilizando-se para tal, benzilamina, peneira molecular e THF como solvente à temperatura ambiente, mas novamente não foi observada a formação de produto.

Uma possível explicação para que essas reações de oximação não tenham ocorrido é o fato de que a reação de oximação é uma adição nucleofílica à carbonila e segue o mecanismo mostrado no Esquema 17⁵³:



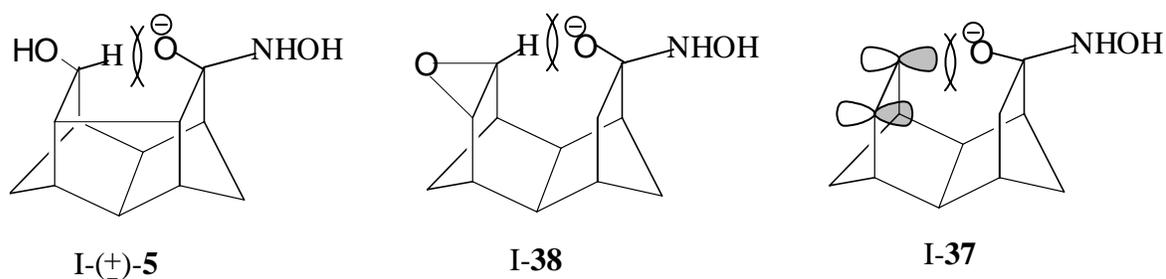
Esquema 17

Portanto, a etapa determinante da velocidade da reação é o ataque nucleofílico da hidroxilamina e segue a cinética da Equação [4]:

$$v = k[\text{NH}_2\text{OH}] [\text{Cetona}] \quad [4]$$

o que deve levar à formação do intermediário (I).

Assim sendo, pela análise dos intermediários que formar-se-iam nos sistemas policíclicos **37**, **38** e (\pm)-**5**, supõe-se que devam ocorrer interações estereoquímicas muito fortes, acarretando altas barreiras energéticas na etapa lenta da reação (etapa determinante), conforme o Esquema 18.



Esquema 18

O composto **37** forneceu resultado positivo no teste com reagente de 2,4-dinitrofenilhidrazina, formando um precipitado amarelo-alaranjado, pois o reagente é preparado utilizando-se grande concentração de ácido sulfúrico. No entanto, após filtração do sólido formado, a análise realizada via cromatografia gasosa mostrou uma série de sinais, indicando decomposição da hidrazona.

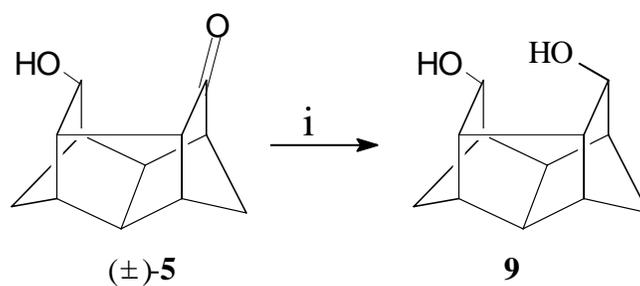
Com estes resultados, acredita-se que, em futuros trabalhos, os ensaios devam ser conduzidos em temperaturas de refluxo mais altas através da utilização de solventes com ponto de ebulição mais elevado do que o etanol, fornecendo maior energia aos sistemas.

3.4 Reações de redução

Com o objetivo de obter-se o respectivo diol pentacíclico, partiu-se para o estudo de reações de redução do composto (±)-**5**.

3.4.1 Redução com hidreto de lítio e alumínio (LiAlH_4)

Nesta etapa, utilizou-se hidreto de lítio e alumínio em excesso (4:1) em THF seco, obtendo-se, desta forma, o diol **9** com 80% de rendimento⁵⁴ (Esquema 19).



(i) LiAlH_4 , THF, t.a, 10 dias

Esquema 19

A Figura 13 mostra o espectro de RMN de ^1H do composto **9**.

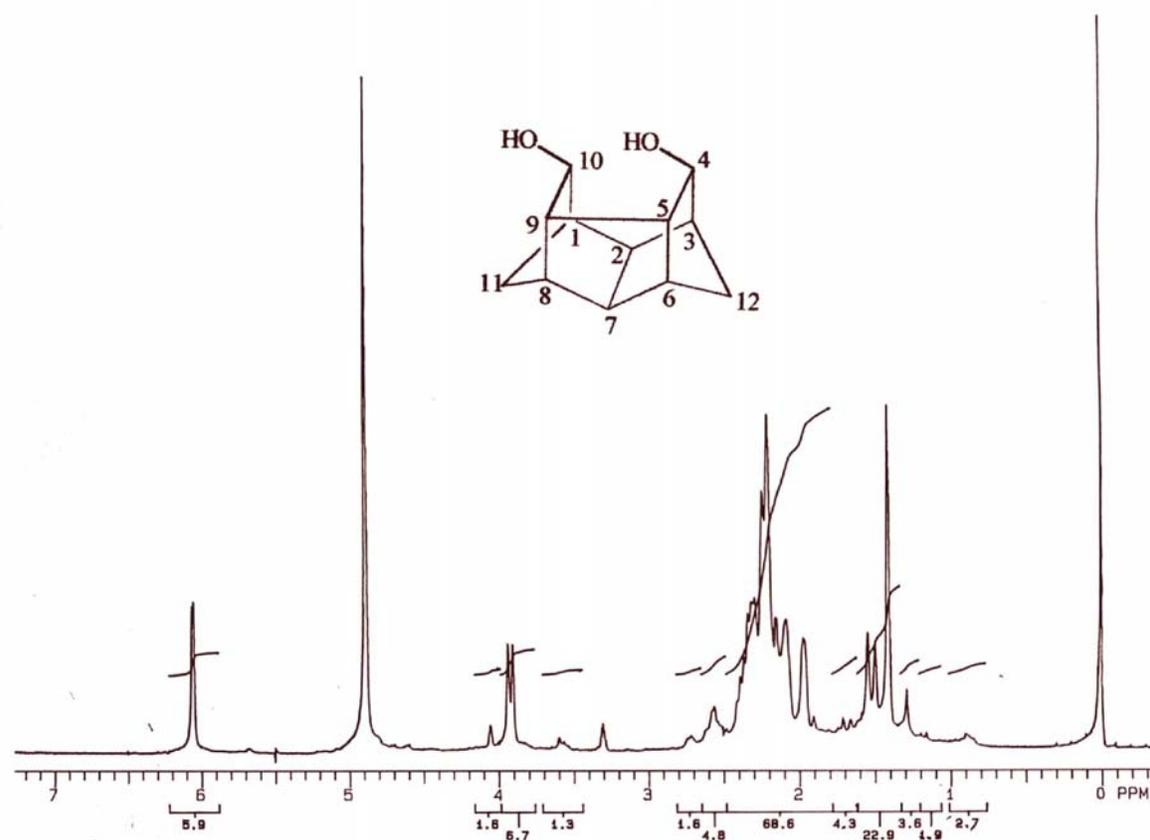


Figura 13. Espectro de RMN de ^1H do diol **9**, 200 MHz, CD_3OD , δ (ppm)

Pode-se observar, pela análise do espectro da Figura 13, o surgimento de um dubleto em 3,90 ppm ($J = 6,35$ Hz) referente ao hidrogênio H_4 o qual acopla com o hidrogênio H_5 . Pode-se observar também, a enorme desblindagem do hidrogênio H_{10} , que foi deslocado de 4,19 ppm no composto (\pm)-**5** para 6,09 ppm no diol **9**. Este efeito de desblindagem do hidrogênio H_{10} , ocorre, provavelmente devido a fatores estéreo como, a proximidade do grupo hidroxila de conformação *endo*, causando, desta forma uma repulsão eletrônica neste hidrogênio provocando um grande deslocamento químico. O sinal em 4,90 ppm refere-se a água contida no solvente (metanol deuterado). Cabe salientar que após dez dias de reação, a análise de cromatografia gasosa mostrou a existência de traços de (\pm)-**5** (aproximadamente 6%) o que se pode verificar na Figura 13 pelo pequeno sinal em 4,1 ppm.

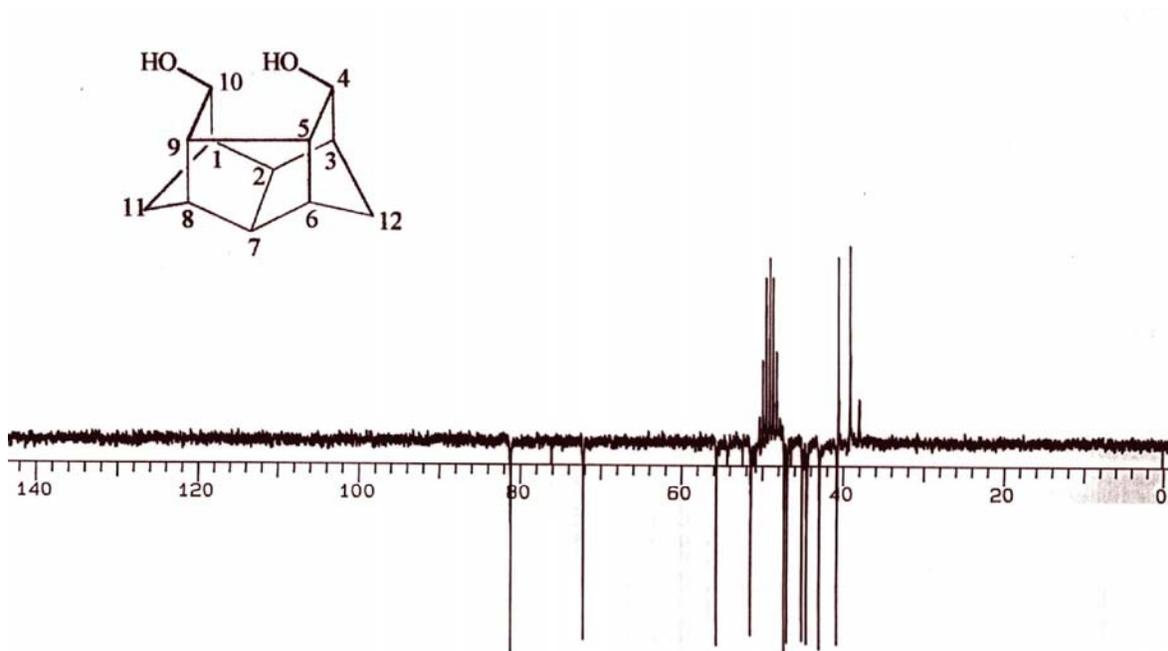


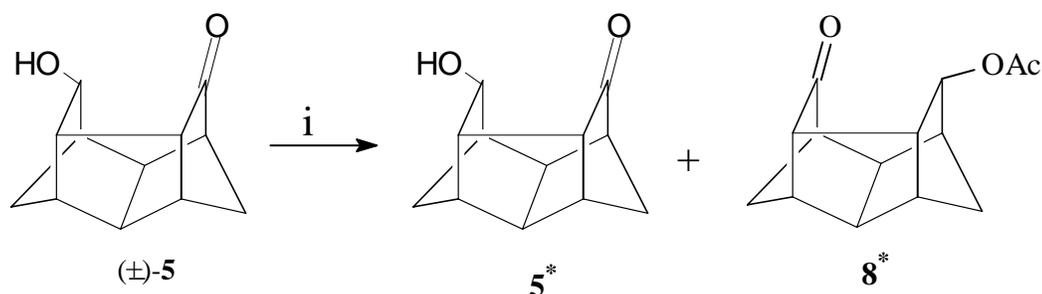
Figura 14. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) do diol **9**, 200 MHz, CD_3OD , δ (ppm)

Na análise do espectro de APT observa-se os sinais em 81,1 ppm e 72,1 ppm referentes aos carbonos C_{10} e C_4 . Nota-se, desta vez, a não sobreposição dos sinais relativos aos carbonos C_{11} e C_{12} , os quais aparecem em 40,5 e 39,0 ppm. No espectro de infravermelho (Espectro 6) podemos observar a banda de hidroxila em 3378 cm^{-1} , mas no entanto, observa-se também uma banda em

1717 cm^{-1} relativa a carbonila mostrando novamente a presença de traços de (\pm)-**5**, sendo necessário, nas próximas reações, conduzir a mesma durante mais tempo (superior a dez dias) ou elevar-se a temperatura da reação.

3.5. Ensaio enzimáticos

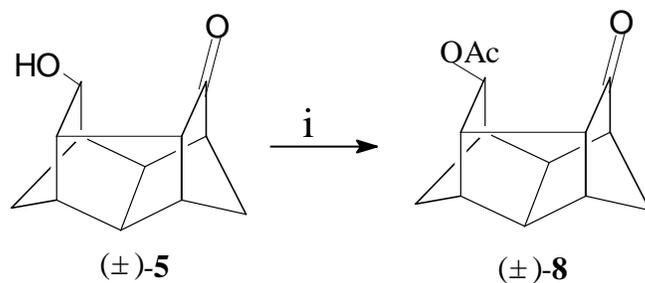
Seguindo o propósito de nosso grupo de pesquisa, que é o desenvolvimento de metodologias sintéticas para a síntese de compostos policíclicos quirais e a aplicação de catálise enzimática em reações de transesterificação⁴³, submeteu-se o ceto-álcool (\pm)-**5** à reação de transesterificação com acetato de vinila catalisada pela lipase da *Candida rugosa* (Esquema 20).



(i) Acetato de vinila, lipase da *Candida rugosa*, t.a
* enantioméricamente enriquecidos

Esquema 20

O ceto-acetato (\pm)-**8** racêmico, utilizado como padrão, foi obtido através da reação de esterificação de (\pm)-**5**, utilizando-se anidrido acético, trietilamina e dimetilaminopiridina (DMAP) como catalisador em diclorometano apresentando um rendimento de 90% (Esquema 21).



(i) Anidrido acético, trietilamina, DMAP, CH_2Cl_2 , 24h,

Esquema 21

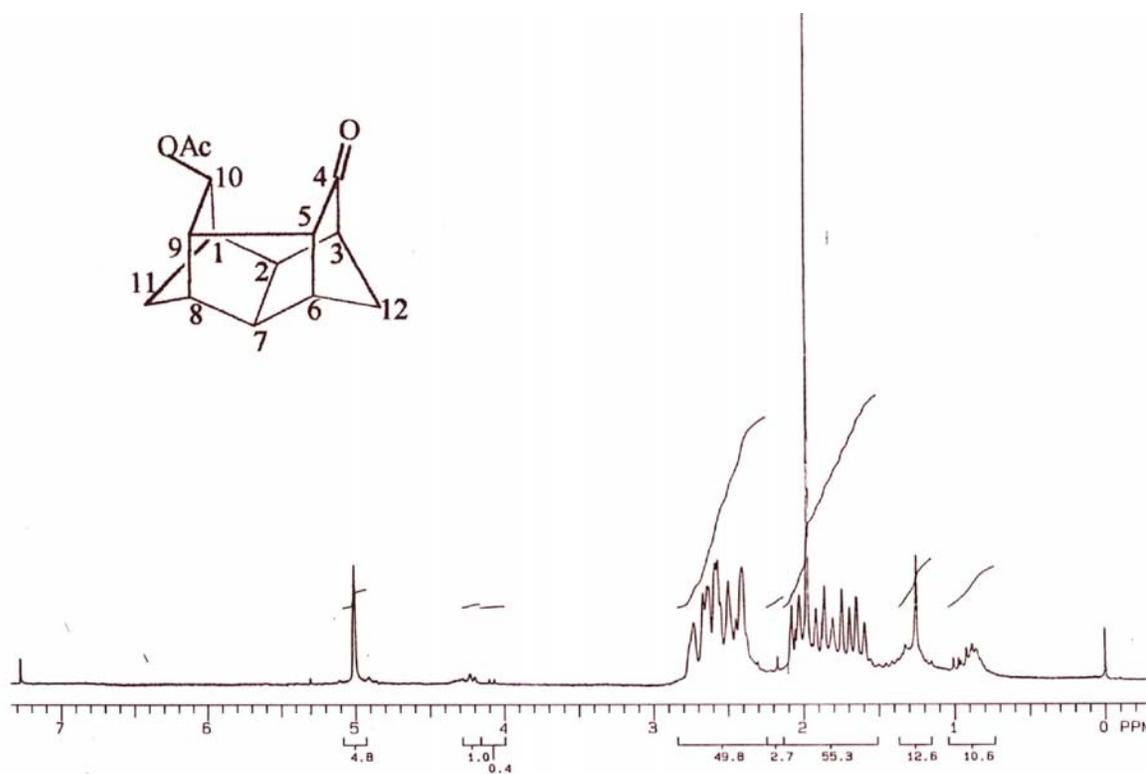


Figura 15. Espectro de RMN de ^1H do composto $(\pm)\text{-8}$, 200 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)

Observa-se pela análise do espectro da Figura 15 um sinal em 1,98 ppm relativo à metila do grupo acetato e o sinal em 5,01 ppm referente ao hidrogênio H_{10} ($\alpha\text{-OAc}$).

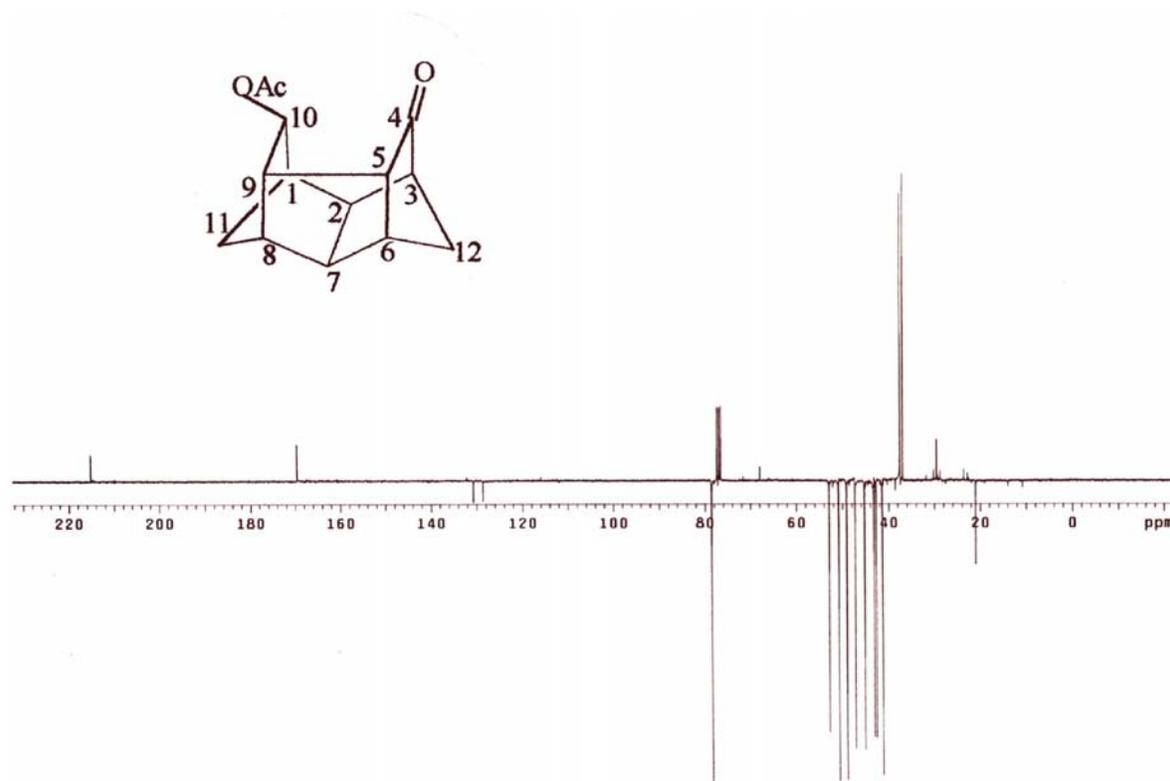


Figura 16. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) do composto (\pm)-**8**, 300 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)

Observa-se, na análise do espectro da Figura 16, o surgimento do sinal em 169,7 ppm referente à carbonila do grupo acetato. Observa-se também, o sinal em 21,0 ppm relativo à metila do grupo acetato. Os sinais dos carbonos C_{11} e C_{12} aparecem em 37,5 e 36,9 ppm. O espectro de infravermelho (Espectro 7) mostra o desaparecimento da banda de hidroxila, presente no composto (\pm)-**5** e mostra uma banda em 1746 cm^{-1} na qual se sobrepõem as bandas da carbonila do carbono C_4 e da carbonila do grupo éster.

A reação foi analisada por cromatografia gasosa em coluna quiral sob as seguintes condições:

Temperatura do injetor: $250\text{ }^\circ\text{C}$

Temperatura do detector: $300\text{ }^\circ\text{C}$

Temperatura inicial da coluna: $170\text{ }^\circ\text{C}$

Isoterma: $170\text{ }^\circ\text{C}$, 15 minutos

Taxa de variação: 1 grau por minuto

Temperatura final: $200\text{ }^\circ\text{C}$

O método apresentou uma boa separação para os sinais enantioméricos de (\pm)-**5**, como pode ser observado na Figura 17.

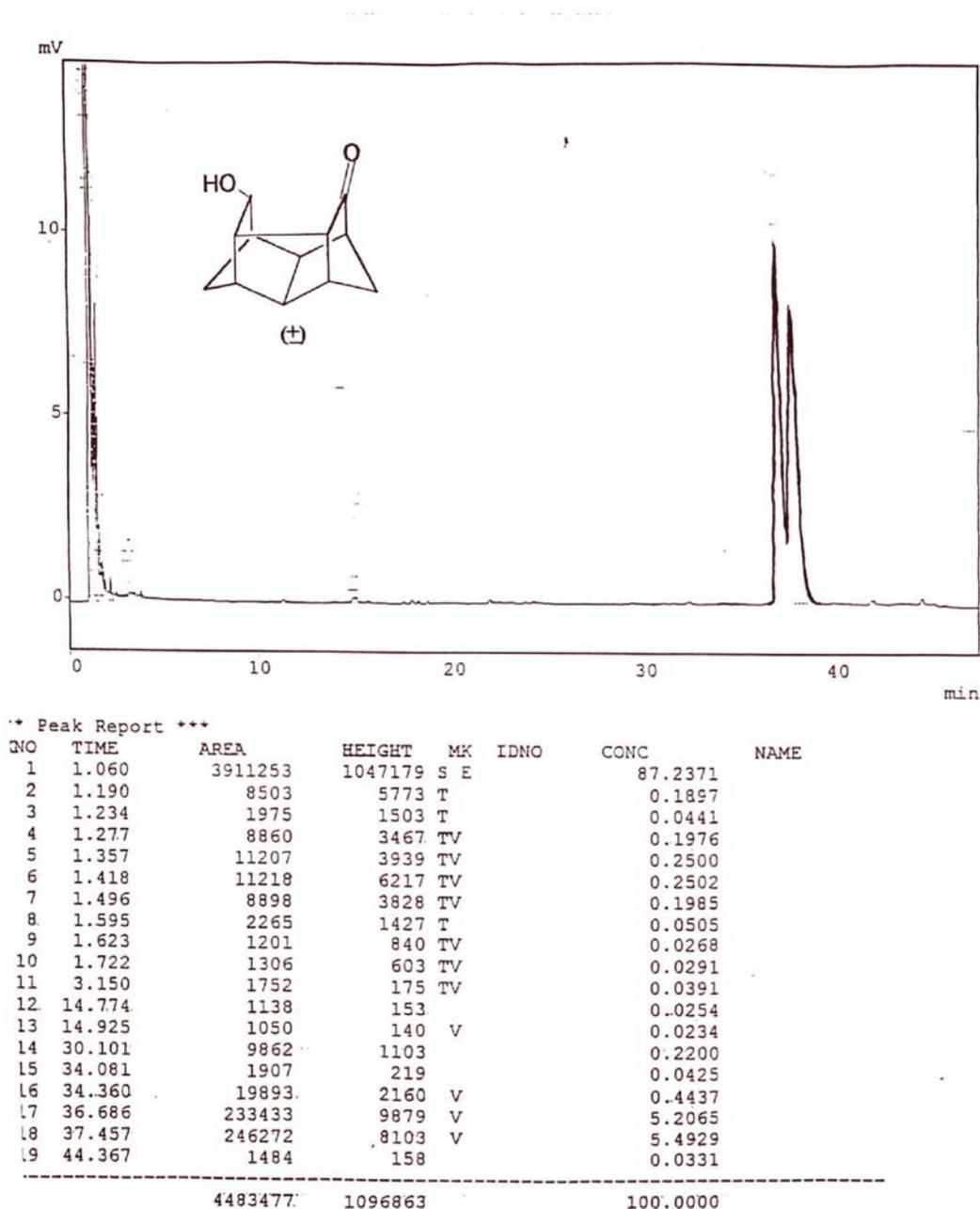


Figura 17. Cromatograma do ceto-álcool (\pm)-**5** em coluna quiral

Entretanto, para o ceto-acetato racêmico (\pm)-**8**, não se obteve condições cromatográficas adequadas para a separação dos enantiômeros (Figura 18)

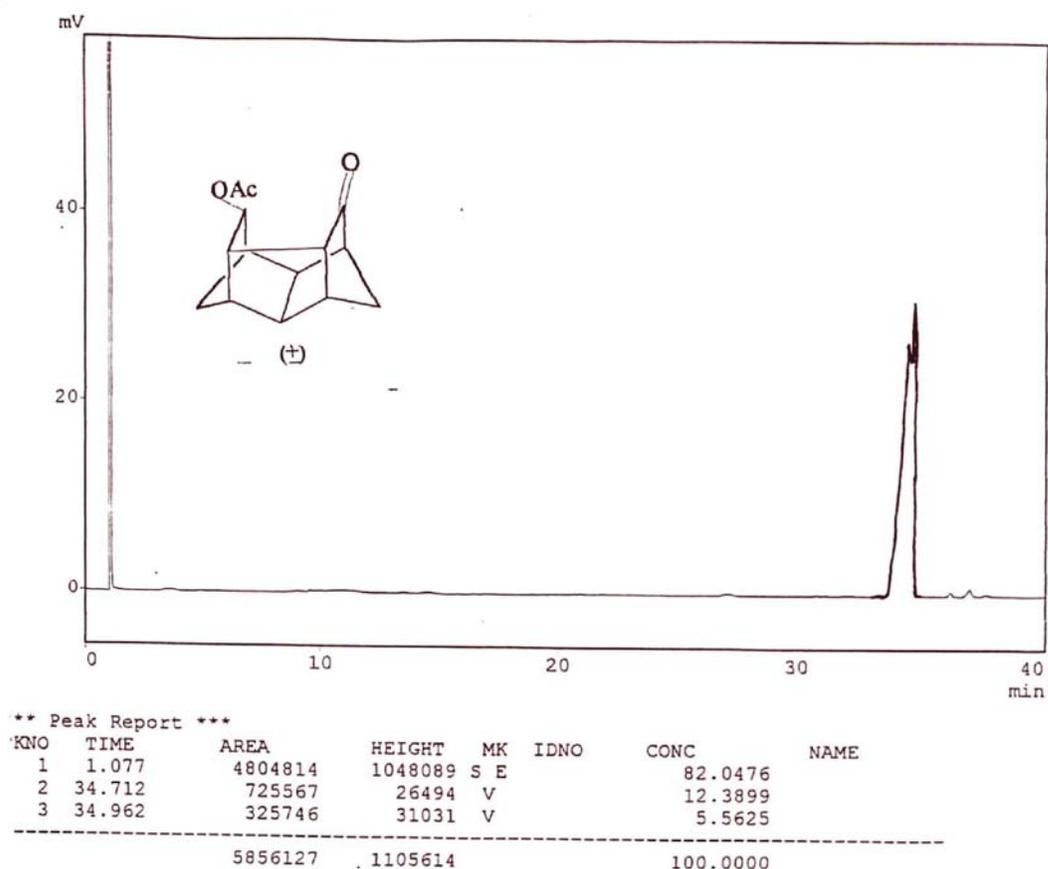


Figura 18. Cromatograma do ceto-acetato (\pm)-**8** em coluna quiral

Portanto, utilizou-se a técnica de RMN de ^1H com reagente de deslocamento químico quiral para o cálculo dos excessos enantioméricos do ceto-acetato enriquecido⁵⁵. O reagente de deslocamento químico utilizado foi o tris[3-(heptafluorpropilhidroximetileno)-(+)-canforato]de európio(III), ($\text{Eu}(\text{hfc})_3$), que apresentou uma alta resolução de sinais para os hidrogênios enantioméricos H_{10} (α -OAc) de (\pm)-**8** (Figura 19).

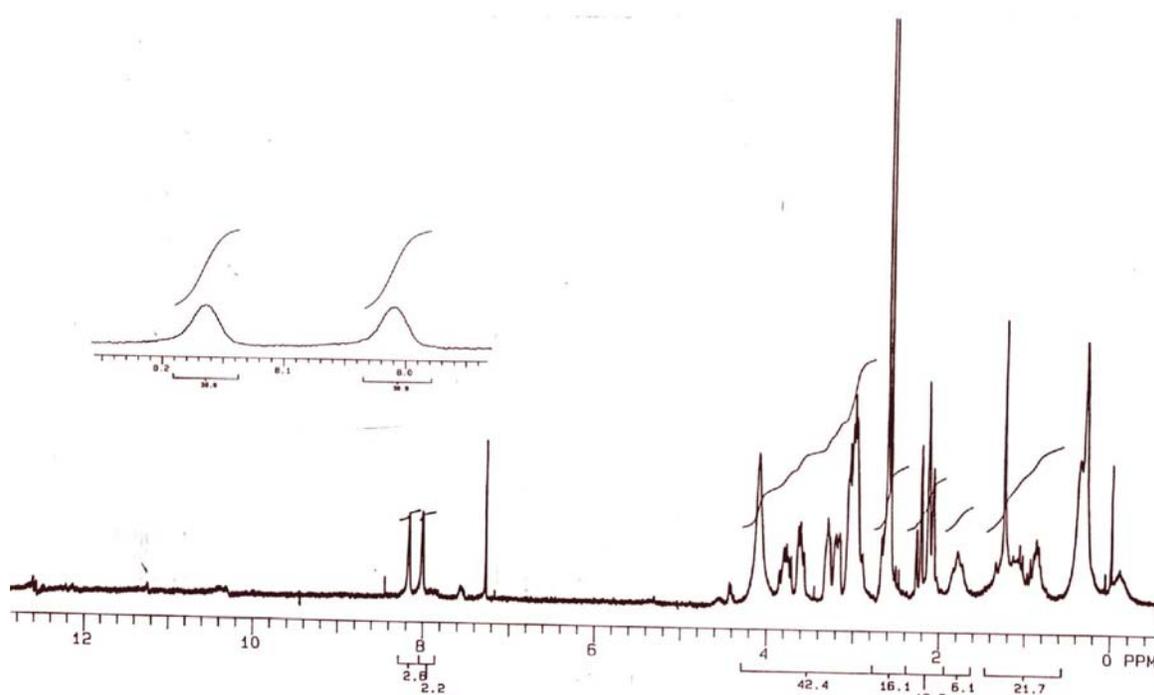


Figura 19. Espectro de RMN do ^1H do ceto-acetato (\pm)-**8** com 20 mg de reagente de deslocamento químico $\text{Eu}(\text{hfc})_3$, 200 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)

Comparando-se o espectro da Figura 19 com o da Figura 15, podemos observar a separação dos sinais enantioméricos relativos ao hidrogênio H_{10} , assim como seu deslocamento de 5,01 ppm (Figura 15) para 8,08 ppm (Figura 19).

No entanto, as análises da reação apresentaram resultados curiosos; pois mostram que o ceto-acetato formado está enriquecido enantioméricamente (RMN de ^1H), mas o ceto-álcool remanescente estava totalmente racêmico (cromatografia gasosa em coluna quiral). O cromatograma da mistura reacional ilustra este resultado (Figura 20).

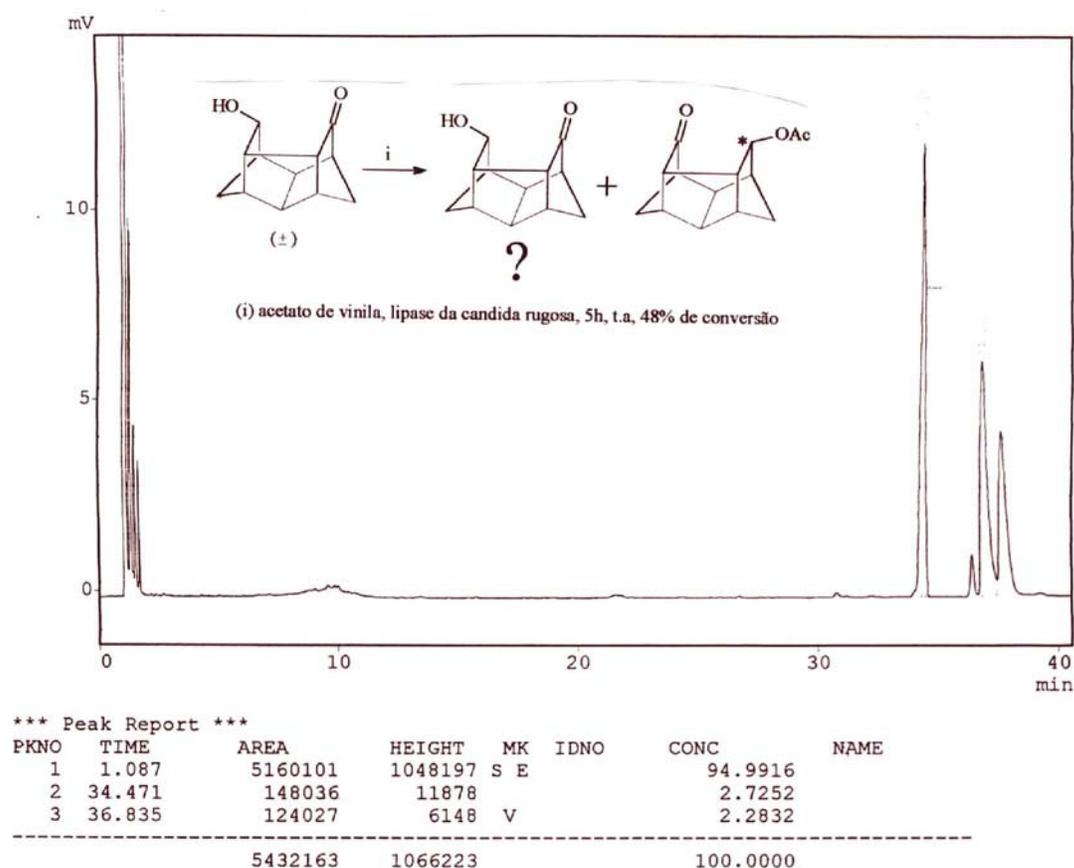
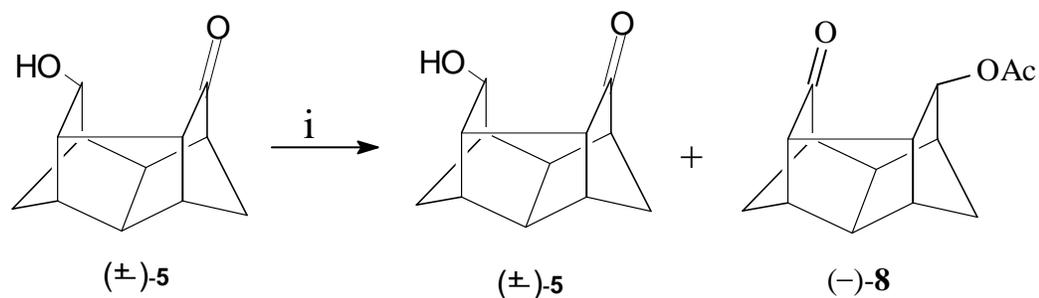


Figura 20. Cromatograma da mistura reacional da reação de transesterificação com acetato de vinila catalisada pela lipase da *Candida rugosa* sobre o ceto-álcool (±)-**5** após 5h de reação.

Observa-se no cromatograma da Figura 20 os sinais, que correspondem ao ceto-álcool (±)-**5**, na proporção de praticamente 1:1 ou seja, racêmico. Por outro lado, o ceto-acetato **8** enantiomericamente enriquecido, confirmado através da análise de RMN de ^1H com o uso de reagente de deslocamento químico quiral, somado a observação do ceto-álcool **5** estar racêmico (CG quiral) sugeriria que a reação não teria seguido conforme previsto no Esquema 20 (pg 38), mas sim conforme o Esquema 22.



(i) Acetato de vinila, lipase da *Candida rugosa*, 5.5h, t.a, 48% de conversão

Esquema 22

A análise da pureza óptica do ceto-acetato **(-)-8** (RMN do ^1H) foi realizada após a separação dos produtos, através de cromatografia em coluna de sílica gel eluída com ciclohexano e acetato de etila 9:1.

A determinação do excesso enantiomérico (ee), através de RMN de ^1H com o uso de reagente de deslocamento químico quiral, para o ceto-acetato **(-)-8**, mostrou ser igual a 90% [pf 88-90 °C, $[\alpha]_D^{20} = -27,3$ ($c = 0,99$, acetato de etila)] com 48% de conversão, conforme as Figuras 21 e 22.

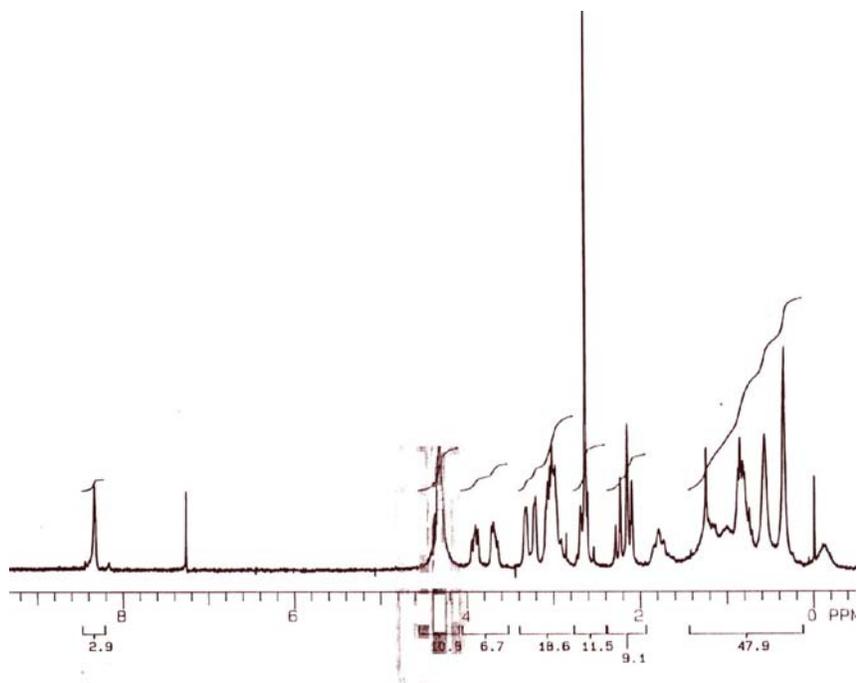


Figura 21. Espectro de RMN de ^1H do ceto-acetato (-)-**8** (Esquema 22) com 20 mg de reagente de deslocamento químico $\text{Eu}(\text{hfc})_3$, 200 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)

Observa-se pelo espectro da Figura 21, em comparação com o espectro da Figura 19, a presença majoritária de um dos enantiômeros do ceto-acetato **8**. A fim de uma maior precisão, no cálculo do excesso enantiomérico de (-)-**8**, optou-se por adicionar mais 5 mg de reagente de deslocamento químico quiral à amostra, totalizando 25 mg (Figura 22).

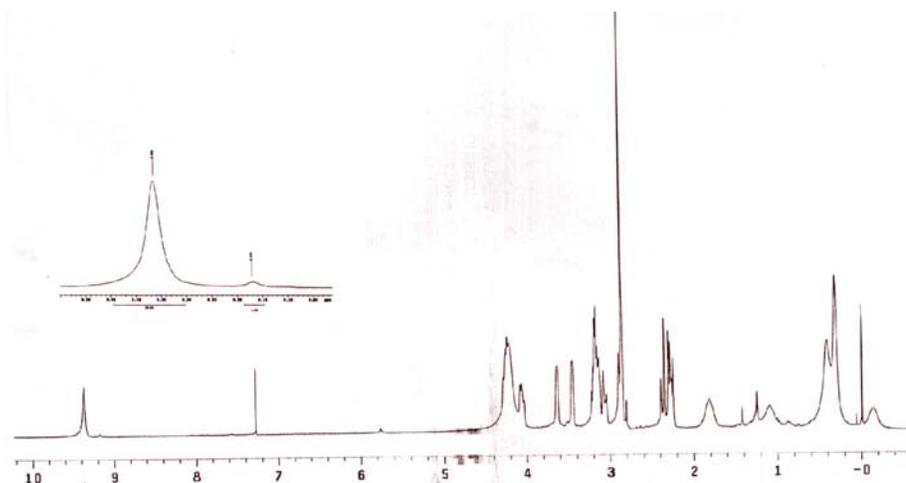


Figura 22. Espectro de RMN de ^1H do cetona-acetato (-)-**8** (Esquema 22) com 25 mg de reagente de deslocamento químico $\text{Eu}(\text{hfc})_3$, 300 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)

Pela análise da Figura 22, pode-se observar a presença majoritária de um dos enantiômeros, sendo que o excesso enantiomérico observado para o composto (-)-**8** é da ordem de 90 %.

O cetona-álcool **5**, a princípio, teria sido obtido na sua forma racêmica, no lugar de uma reação enantiosseletiva a qual deveria fornecer (-)-**8** e o cetona-álcool **5** enantiomericamente enriquecidos. Este resultado, obtido através de cromatografia gasosa em coluna quiral, foi surpreendente pois é contrário aos resultados teóricos calculados a partir da metodologia relatada por Sih e colaboradores²⁶. Através da combinação das equações 1 e 2 (pg 10), o cetona-álcool **5** deveria apresentar um excesso enantiomérico da ordem de 71%, considerando a reação como um processo irreversível³⁸.

$$\frac{\ln [1 - c(1 + \text{eep})]}{\ln [1 - c(1 - \text{eep})]} = \frac{\ln [(1 - c)(1 - \text{ees})]}{\ln [(1 - c)(1 + \text{ees})]} \quad [1] \text{ e } [2]$$

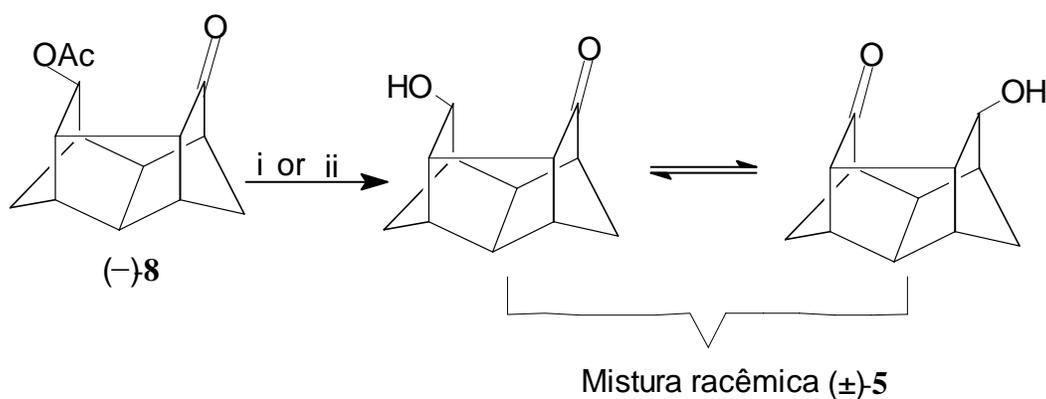
C = Conversão

eep = Excesso enantiomérico do produto

ees = Excesso enantiomérico do substrato

Por outro lado, Högberg e colaboradores relataram que reações de transesterificação com acetato de vinila catalisadas por enzimas não são processos totalmente irreversíveis⁵⁶, devido à capacidade do acetato formado, neste caso o composto (-)-**8**, agir como doador de acila. No entanto, se ocorresse este fato no meio reacional o substrato **5** deveria apresentar algum excesso enantiomérico, o que não aconteceu ao analisá-lo via CG em coluna quiral.

Com o objetivo de investigar este processo, o ceto-acetato (-)-**8** foi hidrolisado em condições ácidas e em condições básicas segundo o Esquema 23. Os resultados em ambos os meios, analisados através de CG em coluna quiral, mostraram que o ceto-álcool (±)-**5** foi formado com 99% de rendimento. O resultado da análise, através de CG em coluna quiral, onde o ceto-álcool racêmico (±)-**5** foi observado, a partir da hidrólise do ceto-acetato (-)-**8** (ee 90%; RMN do ¹H) demonstrou a possibilidade da ocorrência de um rearranjo entre os enantiômeros de **5**, fazendo com que um enantiômero se converta no outro, produzindo um equilíbrio entre as duas formas enantioméricas (Esquema 23).



(i) HCl 15%, THF, t.a; (ii) NaOH 1M, THF, t.a.

Esquema 23

Para a melhor compreensão a cerca deste possível rearranjo, foram calculadas as superfícies dos orbitais moleculares HOMO e LUMO do ceto-álcool (±)-**5** através do programa de cálculos *Ab initio* PC-Spartan utilizando-se a base 6-31G*. A Figura 23a mostra a estrutura do ceto-álcool (±)-**5**; a figura 23b e 23c mostram as suas superfícies representativas HOMO e LUMO respectivamente. Analisando-se as superfícies 23b e 23c, observa-se que o hidrogênio ligado ao

carbono α -OH da superfície HOMO (23b) possui simetria similar a do orbital no carbono carbonílico da superfície LUMO (23c).

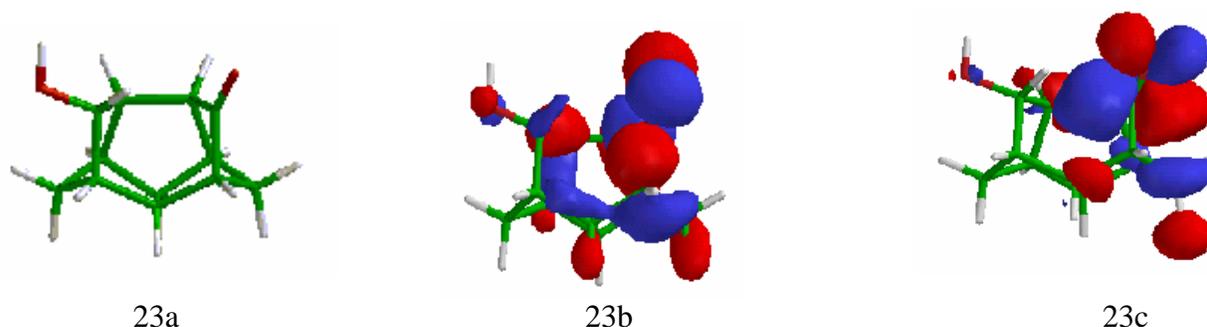
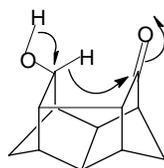


Figura 23. a) ceto-álcool (\pm)-**5**; b) Superfície HOMO; c) Superfície LUMO

A consequência desta simetria é a possibilidade de uma interação HOMO-LUMO a qual promove uma transferência 1,4 intramolecular de hidrogênio (Esquema 24).



Esquema 24

Desta forma haveria uma interconversão entre os enantiômeros do ceto-álcool **5** ou seja, um enantiômero se auto converteria no outro gerando um equilíbrio entre as formas.

No entanto, se esta proposta estiver correta, a reação de transesterificação com acetato de vinila catalisada pela lipase da *Candida rugosa* deveria fornecer o ceto-acetato (-)-**8** de forma quantitativa ou seja, com uma conversão de 100%. A fim de estudar esta hipótese, deixou-se o sistema reagindo, sendo que após 5 dias, somente houve uma conversão máxima de 66% e, mesmo após um período de 28 dias esta conversão não se alterou. Entretanto, o excesso enantiomérico encontrado para (-)-**8**, devido ao longo tempo de reação, foi de 58%. Com este resultado, considerando a proposta inicial, poder-se-ia sugerir que a enzima estivesse perdendo sua atividade à medida que a reação prosseguisse, talvez pelo envenenamento por parte do

acetaldeído formado em função do aumento da concentração do mesmo. Para confirmar ou refutar esta hipótese, propôs-se o seguinte esquema de procedimentos:

- (a) Reagir (\pm)-**5** com acetato de vinila na presença da enzima *CrL* até uma conversão química de 40%;
- (b) filtrar e purificar a enzima, através de lavagem com solvente (acetato de vinila). Separar, por cromatografia em coluna o enantiômero ($-$)-**8** e o cetó-álcool (\pm)-**5** não reagido;
- (c) submeter o cetó-álcool (\pm)-**5** de (b) às mesmas condições de reação descritas em (a), com a mesma enzima recuperada em (b);
- (d) prosseguir este ciclo até atingir a conversão de 100%.

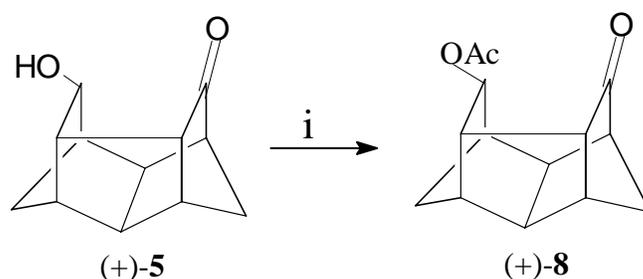
O resultado deste experimento mostrou que a reutilização da enzima, conforme o item (c), levou a um máximo de conversão de apenas 20%, mesmo após 19 horas de reação. Este resultado pode sugerir que a enzima perdeu sua atividade no decorrer da reação.

A fim de confirmar se o cetó-álcool (\pm)-**5** poderia estar interconvertendo-se em seus enantiômeros durante a reação, fornecendo ($-$)-**8** com altos rendimentos químico e enantiomérico, com a conseqüente desativação da enzima, executou-se o mesmo procedimento anterior, porém, no lugar de adicionar a mesma enzima tratada, colocou-se uma nova porção de *CrL* a cada ciclo. Neste caso, verificou-se que, na primeira e na segunda reação, atingiu-se conversão química de 40% em quatro e cinco horas respectivamente. Na terceira etapa, entretanto, ocorreu somente a conversão de 6%.

Este último resultado invalida a hipótese de interconversão enantiomérica no meio reacional, pois a terceira reação, também deveria alcançar no mínimo 40 % de conversão, de forma a obter-se, no somatório das três etapas, um rendimento quase quantitativo de ($-$)-**8**. Além disso, somando-se as massas de ($-$)-**8** das primeiras duas etapas, foi obtido um rendimento químico da ordem de 54 %, o que é bem próximo do rendimento máximo que uma reação enzimática com alta enantiosseletividade pode apresentar (50 %).

Em virtude destes resultados, questionou-se a proposição do cetó-álcool **5** ser interconvertido no meio reacional. Mediu-se, então, o desvio ótico do cetó-álcool **5** isolado da reação enzimática, e obteve-se o valor de $[\alpha]_D^{20} = + 29,6$ ($c = 0,98$; acetato de etila). Este dado é contraditório com o resultado obtido via CG em coluna quiral (Figura 20), a menos que a interconversão estivesse ocorrendo dentro do cromatógrafo.

A conversão do enantiômero (-) do álcool **5** fornece o acetato (-)-**8** e a enzima tem muito pouca afinidade com o enantiômero-(+). A análise do excesso enantiomérico de (+)-**5**, isolado após reação enzimática, deveria ser efetuada, portanto, por RMN de ^1H , utilizando-se reagente de deslocamento químico quiral. Entretanto, neste caso, a técnica não apresentou uma boa resolução de sinais para a realização do cálculo do excesso enantiomérico. Optou-se, então, pela esterificação do álcool (+)-**5** (Esquema 25), com anidrido acético, formando o acetato (+)-**8** então, determinou-se o excesso enantiomérico a partir deste, através de RMN de ^1H com o uso de reagente de deslocamento químico quiral.



(i) Anidrido acético, trietilamina, DMAP, CH_2Cl_2 , 24h,

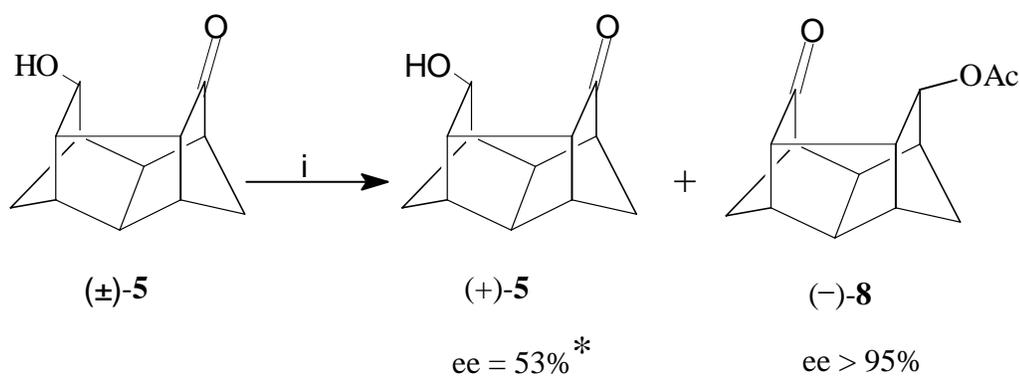
Esquema 25

Realizou-se novamente a reação de transesterificação com acetato de vinila, catalisada pela lipase da *Candida rugosa*, com o álcool (\pm)-**5**, a fim de obter-se (+)-**5** e seu excesso enantiomérico, mas, neste caso, uma observação importante foi feita: a reação atingiu a conversão química de 48% num tempo de 2h ao invés das 5,5h, observadas anteriormente, e o excesso enantiomérico do acetato (-)-**8** foi de 80% ao invés de 90%, obtido da vez anterior. Além disso, o excesso enantiomérico obtido para (+)-**8** ($[\alpha]_{\text{D}}^{20} = + 23.8$, $c = 1,0$ em acetato de etila), determinado por RMN de ^1H , foi de 53%. Acreditou-se que este resultado fosse decorrente, provavelmente, da presença de traços de umidade na enzima, acarretando também um aumento na velocidade da reação e diminuindo a seletividade, pois ao repetir-se a reação após secagem da enzima sob vácuo em presença de CaCl_2 por várias horas, reproduziu-se os dados anteriormente obtidos. Além disso, foram realizadas reações de transesterificação com acetato de vinila catalizadas pela lipase da *Candida rugosa* em (\pm)-**5** nas quais adicionou-se traços de água (duas a

três gotas) para avaliar a influência da mesma na velocidade de reação a qual apresentou um aumento significativo pois, nos experimentos realizados, atingiu-se a conversão próxima de 50% em duas horas de reação.

No entanto, observou-se posteriormente, que o aumento da velocidade da reação não ocasionou o baixo excesso enantiomérico obtido nessa reação, mas à medida em que a conversão química ultrapassa dos 40 %, a enzima vai perdendo a seletividade o que acarreta numa diminuição do excesso enantiomérico de (-)-**8**. Desta forma, realizou-se a reação enzimática novamente até que a mesma atingisse uma conversão química de 40% na formação de (-)-**8** e então separou-se os produtos através de cromatografia em coluna com sílica gel.

Os resultados obtidos figuram no Esquema 26.



(i) acetato de vinila, lipase da *Candida rugosa*, 2h, 40 % de conversão, t.a

* Obtido através da esterificação de (+)-**5** formando (+)-**8** seguido da análise deste último através de RMN do ^1H com o uso de reagente de deslocamento químico quiral

Esquema 26

Os excessos enantioméricos dos produtos foram calculados, mais uma vez, através de RMN de ^1H com o uso de reagente de deslocamento químico quiral conforme mostram as Figuras 24 e 25.

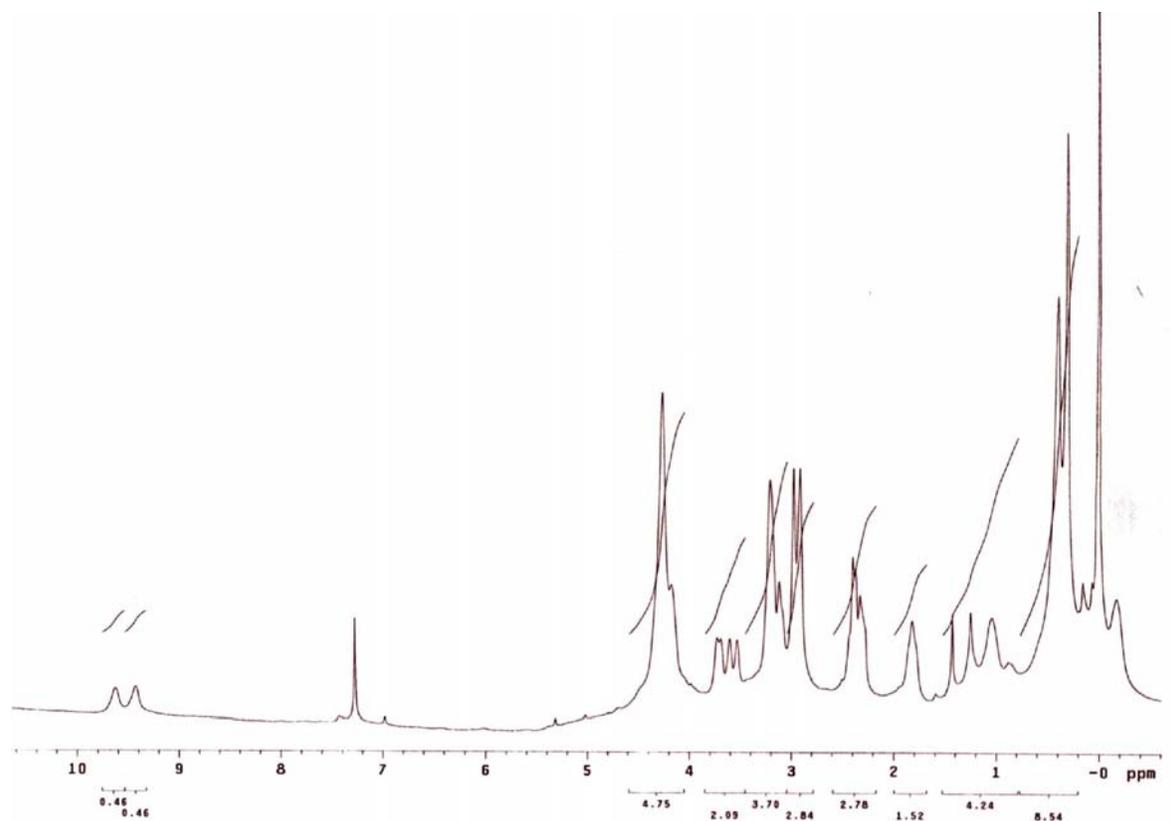


Figura 24 (a). espectro de RMN de ¹H do ceto-acetato (±)-**8** com 25 mg de reagente de deslocamento químico Eu(hfc)₃, 300 MHz, CDCl₃, δ (ppm)

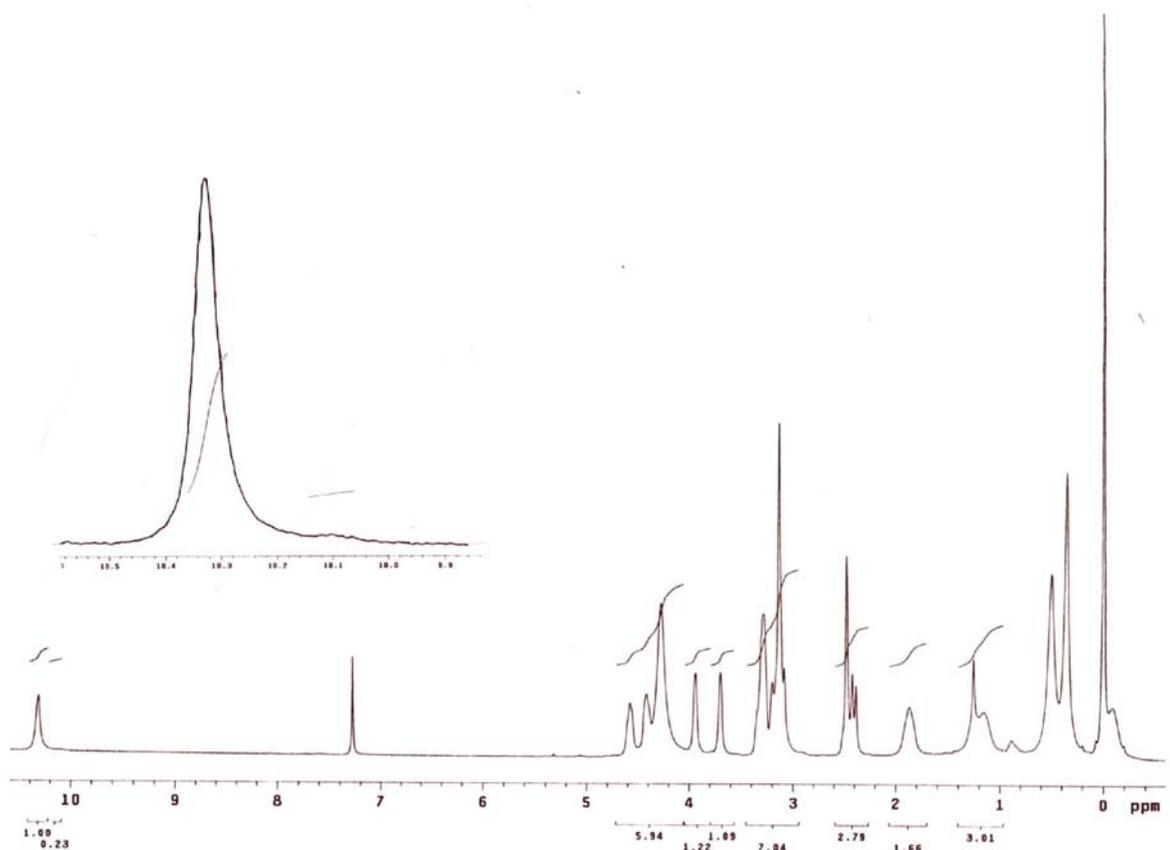


Figura 24 (b) espectro de RMN de ^1H do ceto-acetato (-)-**8** com 25 mg de reagente de deslocamento químico $\text{Eu}(\text{hfc})_3$, 300 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)

Observa-se pelo espectro da Figura 24(b) a existência de somente um sinal, relativo ao enantiômero (-) de **8**, comprovando assim um excesso maior que 95%, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -31,9$ ($c = 1,2$, acetato de etila). Para o cálculo do excesso enantiomérico de (+)-**5**, mais uma vez optou-se pela esterificação do mesmo formando (+)-**8** e a partir deste, realizar o cálculo através de RMN de ^1H com o uso de reagente de deslocamento químico quiral (Figura 25).

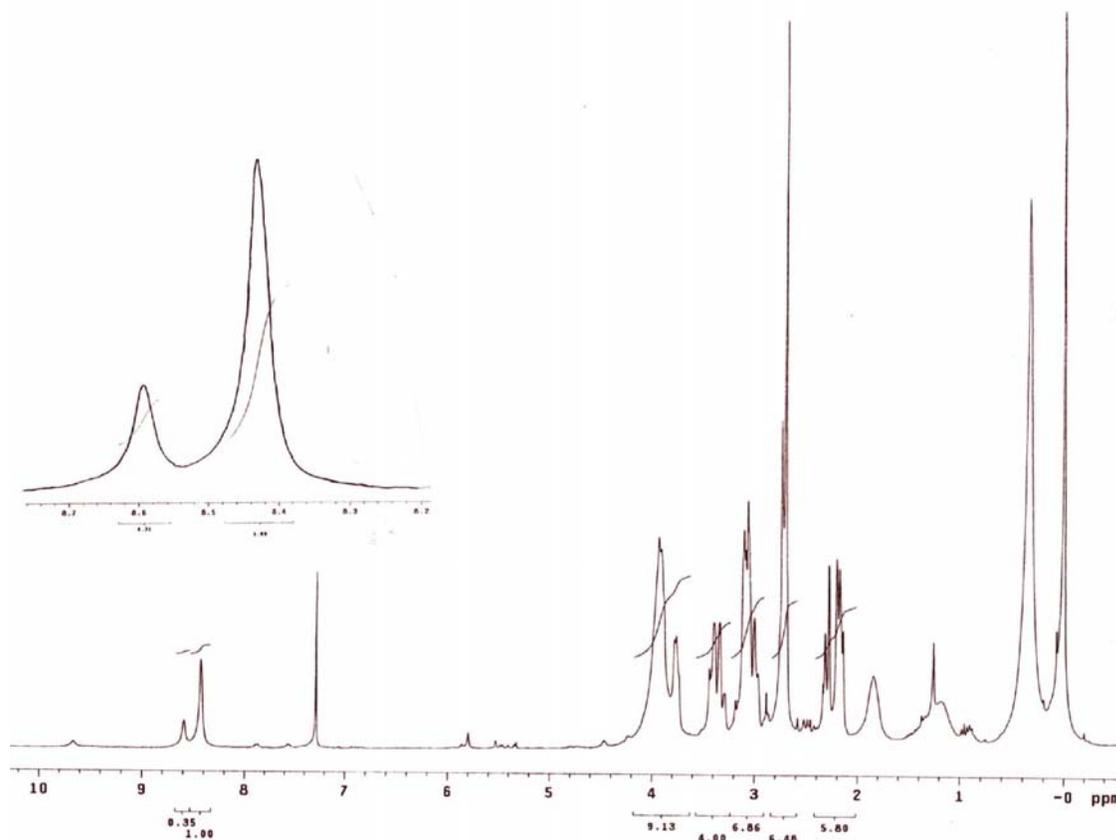
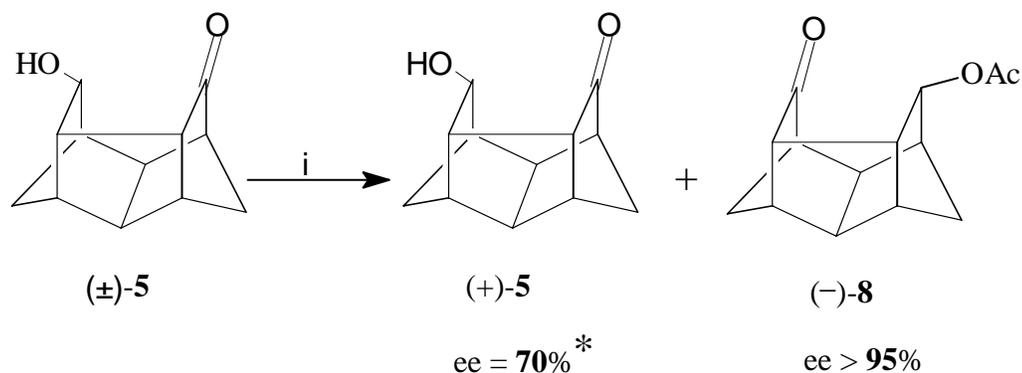


Figura 25. Espectro de RMN de ^1H do cetó-acetato (+)-**8** com 25 mg de reagente de deslocamento químico $\text{Eu}(\text{hfc})_3$, 300 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)

Nota-se, pela análise do espectro da Figura 25, comparando-se com o espectro da Figura 24(a), a presença de pequena quantidade do enantiômero (-) em relação ao enantiômero (+). Pela integração dos sinais dos hidrogênios da posição α -OAc dos enantiômeros, obtidos no RMN de ^1H , obtém-se um excesso enantiomérico de 53 % para (+)-**8** ($[\alpha]_D^{20} = +23,8$, $c = 1,09$ em acetato de etila). Cabe salientar que esta última reação enzimática atingiu 40% de conversão química em apenas duas horas, devido novamente a traços de umidade. Em experimento análogo, conduziu-se a reação sob atmosfera de argônio, a fim de evitar a entrada de umidade no meio reacional e submeteu-se a enzima ao tratamento com vácuo sob cloreto de cálcio, e observou-se que a mesma atingiu a conversão química de 42% em 5h e 30 minutos de reação apresentando um excesso enantiomérico > 95% para o éster (-)-**8** e de 70% para o álcool (+)-**5** (Esquema 27).



(i) acetato de vinila, lipase da *Candida rugosa*, 2h, 42 % de conversão, t.a

* Obtido através da esterificação de (+)-**5** formando (+)-**8** seguido da análise deste último através de RMN de ^1H com o uso de reagente de deslocamento químico quiral

Esquema 27

Nota-se nesta última reação (Esquema 27), que a enzima apresentou uma excelente enantiosseletividade sendo que, a razão enantiomérica **E** para esta reação (Equação [1] pag 10) apresentou o valor de “124” o qual, pelo gráfico da Figura 2 (pag 11) indica uma excelente enantiosseletividade.

A Figura 26 mostra o espectro de RMN de ^1H do composto (+)-**8**, o qual foi obtido através da esterificação de (+)-**5** obtido no Esquema 27, com 25 mg de reagente de deslocamento químico quiral. $\text{Eu}(\text{hfc})_3$.(300 MHz, CDCl_3)

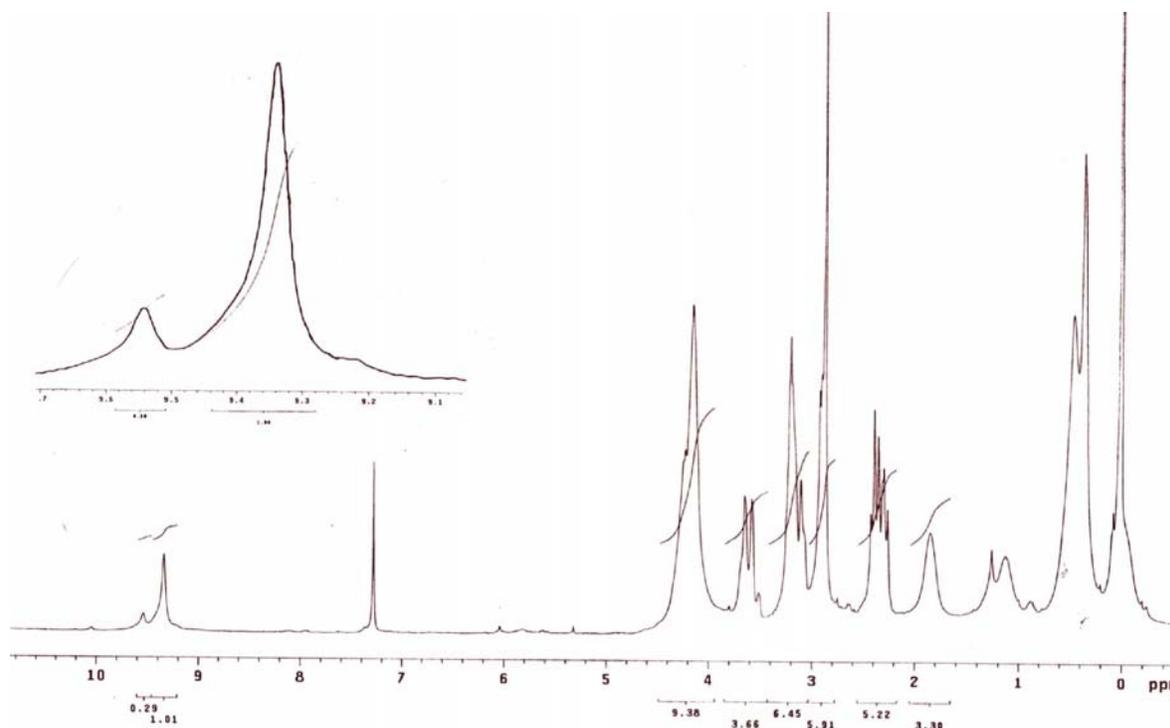


Figura 26. Espectro de RMN de ^1H do composto (+)-**8**, derivado de (+)-**5** (Esquema 27) com 25 mg de reagente de deslocamento químico $\text{Eu}(\text{hfc})_3$, 300 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)

Pela análise da Figura 26, observa-se, na região entre 9 e 10 ppm, dois sinais cuja as relações entre as áreas dos mesmos fornecem o valor de 70% para o excesso enantiomérico de (+)-**8** e conseqüentemente (+)-**5**.

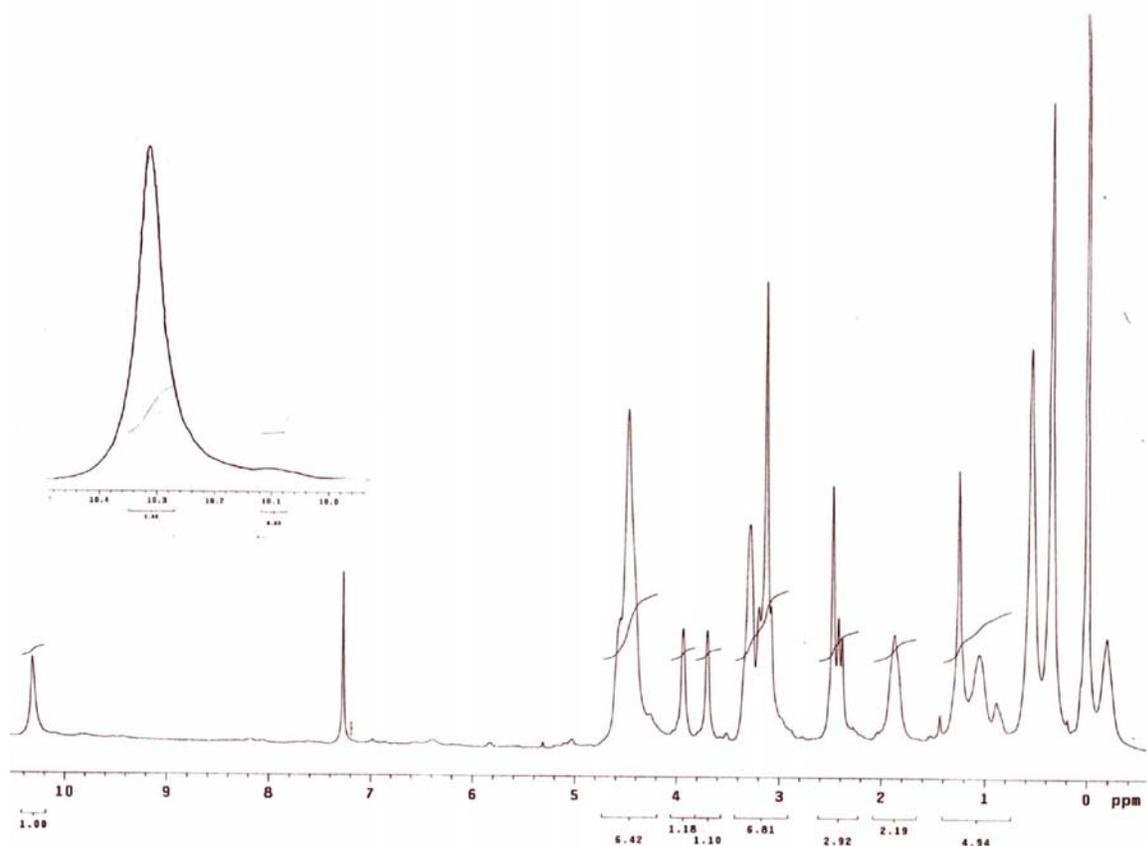
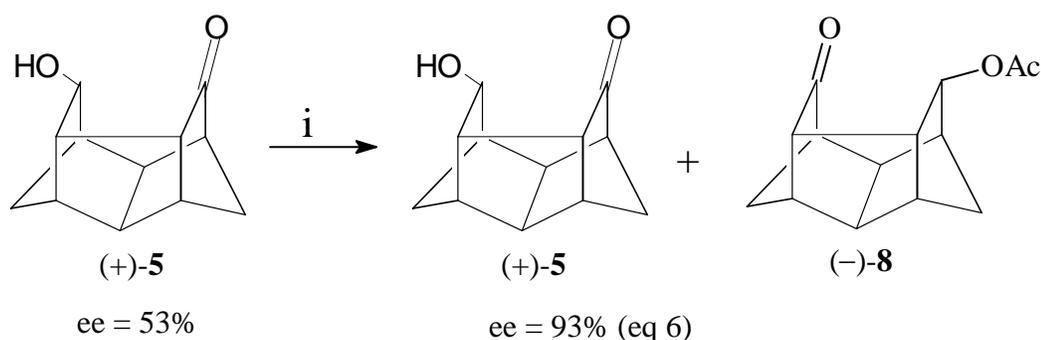


Figura 27. Espectro de RMN de ¹H do cetó-acetato (-)-**8** (Esquema 27) com 25 mg de reagente de deslocamento químico Eu(hfc)₃, 300 MHz, CDCl₃, δ (ppm)

O espectro da Figura 27 mostra novamente o composto (-)-**8** com alto grau de pureza óptica (ee > 95%).

A fim de aumentar a pureza óptica de (+)-**5** obtido segundo o Esquema 26 (53% ee), submeteu-se o mesmo às mesmas condições reacionais (Esquema 28).



(i) Acetato de vinila, lipase da *Candida rugosa*, 4h, t.a, 17% de conversão.

Esquema 28

Optou-se por conduzir a reação durante 4h para garantir um melhor excesso enantiomérico para (+)-**5**. A conversão química máxima atingida foi de 17 % sendo que ao final do experimento, o composto (+)-**5** apresentou rotação específica igual a $[\alpha]_D^{20} = +44,1$ ($c = 1,0$, em acetato de etila). Mais uma vez, o composto (+)-**5** foi esterificado a (-)-**8**, a fim de efetuar-se o cálculo do excesso enantiomérico do mesmo por RMN de ^1H . O composto (+)-**8** apresentou rotação específica igual a $[\alpha]_D^{20} = +31,2$ ($c = 1,25$, em acetato de etila). Sabendo-se que o composto (-)-**8**, cujo o excesso enantiomérico é maior do que 95% (RMN), apresenta rotação específica igual a $[\alpha]_D^{20} = -31,9$ ($c = 1,22$, em acetato de etila), pode-se estimar o excesso enantiomérico de (+)-**8** e conseqüentemente o de (+)-**5** através da Equação [5]⁵⁷:

$$\text{Excesso enantiomérico \%} = \frac{\text{Rotação específica observada}}{\text{Rotação específica do enantiômero puro}} \times 100 \quad [5]$$

Corrigindo-se a Equação [5] para o composto (-)-**8**, o qual está 95% puro enantiomericamente (RMN), temos a Equação [6] da qual se obtém um excesso enantiomérico de 93 % para (+)-**8** e conseqüentemente o mesmo valor para (+)-**5**.

$$\text{Excesso enantiomérico \%} = \frac{\text{Rotação específica observada}}{\text{Rotação específica do enantiômero puro}} \times 95 \quad [6]$$

As Figuras 28 e 29 mostram os resultados da análise por espectrometria de massas de alta resolução para os compostos (-)-**8** e (+)-**5** respectivamente.

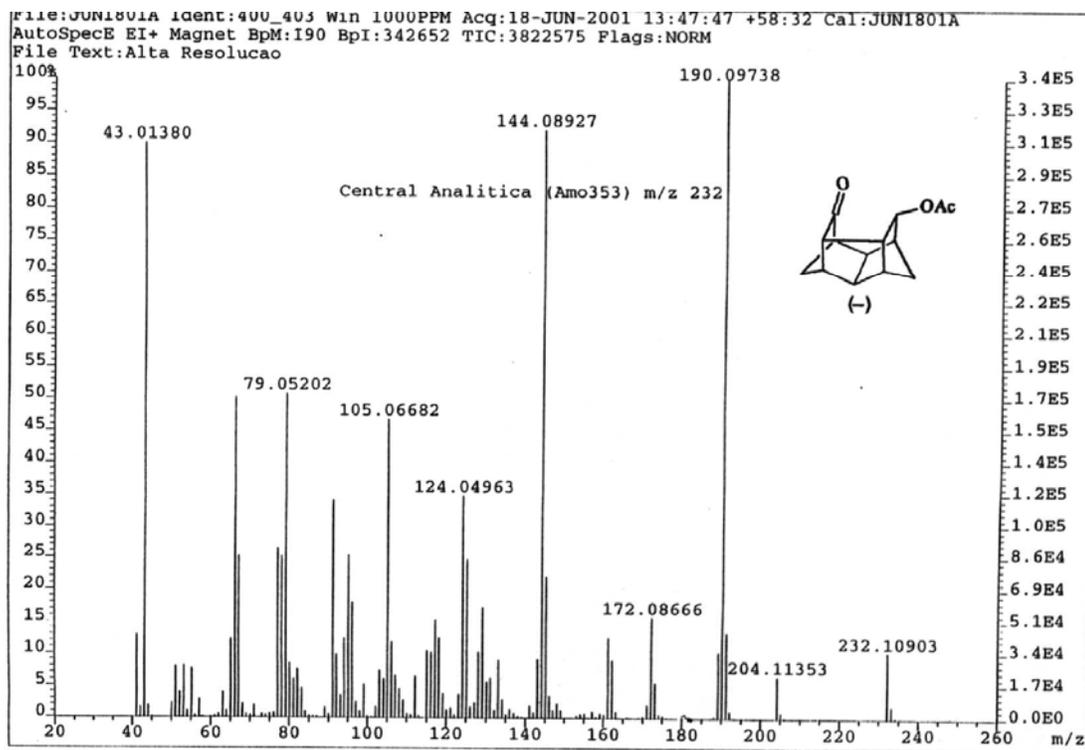


Figura 28. Espectro de massas de alta resolução do composto (-)-**8**

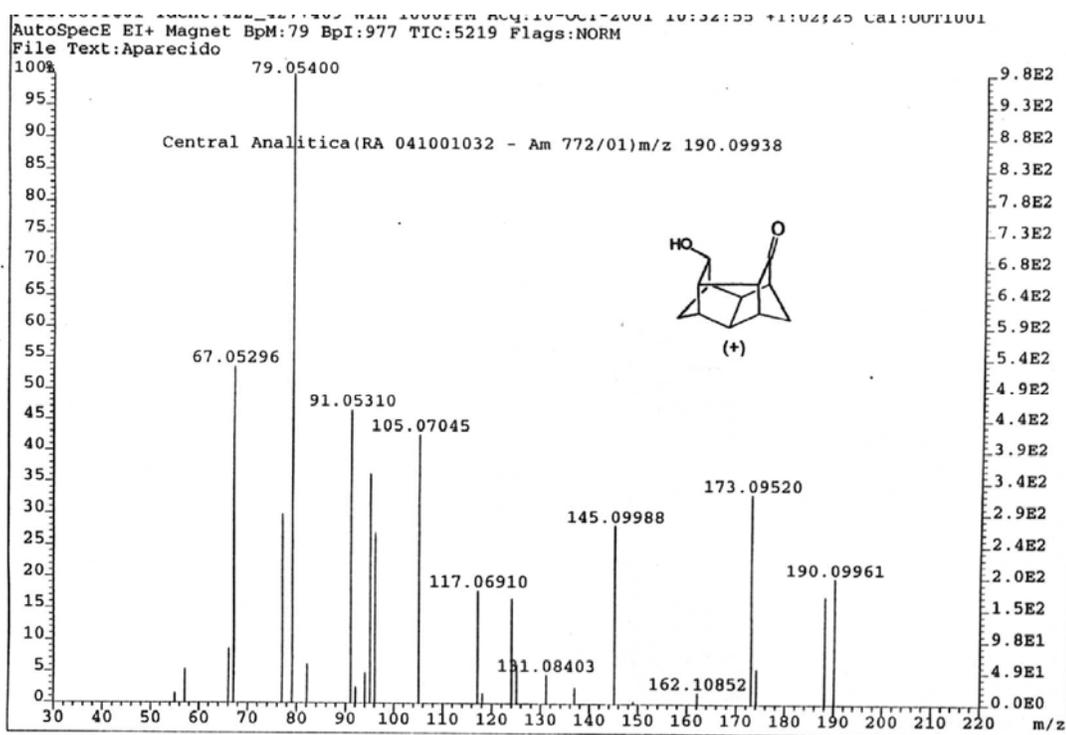


Figura 29. Espectro de massas de alta resolução do composto (+)-5

Nota-se que ambas análises concordam com os valores teóricos de massa molecular sendo que para (-)-8: teórico=232,28182⁵⁸, observado=232,10903 e para (+)-5: teórico =190,24418⁵⁸, observado = 190,09961.

Observa-se, na Figura 28, o pico m/z 190,09738 ($M^+ - 42$) correspondente a perda de cetena, o pico m/z 172,08666 ($M^+ - 60$) referente a perda de ácido acético, o pico m/z 144,08927 ($172 - 28$) provavelmente relativo a perda de eteno (C_2H_4) ou CO, o pico m/z 79,05202 ($144 - 65$) referente a retro *Diels-Alder* e o pico m/z 43,01380 correspondente a fragmentação do grupo acetato ao grupo ($CH_3C\equiv O^+$).

Na Figura 29, temos o pico m/z 173,09520 ($M^+ - 17$) correspondente a perda de hidroxila, o pico m/z 145,09988 ($173 - 28$) provavelmente relativo a perda de eteno (C_2H_4) ou CO e o pico m/z 79,05400 ($145 - 66$) relativo a retro *Diels-Alder*.

Pela constatação de que o ceto-álcool (+)-5, obtido da reação enzimática, está enantiomericamente enriquecido leva-nos a concluir que o rearranjo, proposto anteriormente no

Esquema 22, de fato ocorre; no entanto, não na solução, mas sim dentro do cromatógrafo. A alta temperatura do cromatógrafo fornece energia suficiente para que ocorra o rearranjo.

Este estudo mostra que o composto (+)-**5** tem uma estrutura muito sensível à temperatura e, portanto, o método analítico de cromatografia gasosa em coluna quiral não é indicado para o acompanhamento desta reação, pois a elucidação do problema só foi possível através da medida dos desvios óticos e da utilização da técnica de RMN de ^1H com o uso de reagente de deslocamento químico quiral.

4. EXPERIMENTAL

4.1 Considerações gerais

As análises dos produtos obtidos foram realizadas na central analítica do Instituto de Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, com exceção das análises de massas de alta resolução que foram contratadas na Universidade Estadual de Campinas.

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

Os espectros de infra vermelho (IV) foram obtidos em um espectrômetro FTIR Mattson 3020, em solução de diclorometano ou clorofórmio a temperatura ambiente.

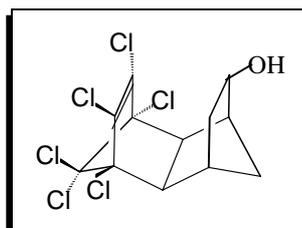
As reações foram acompanhadas por cromatografia gasosa em um cromatógrafo SHIMADZU modelo CG-171 equipado com detector de ionização de chama (FID). As colunas cromatográficas utilizadas foram colunas megabore DB-1 (15m X 1,5 μm) para as análises aquirais e uma coluna capilar de BETA-DEXTM 120 (30m X 0,22mm) para as análises quirais.

Os desvios ópticos foram obtidos por um polarímetro Perkin Elmer 341 utilizando-se uma célula de quartzo com 1dm de caminho óptico.

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

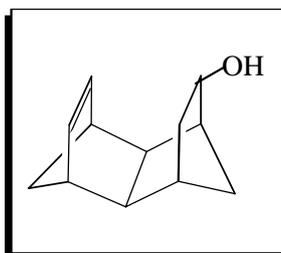
4.2 Procedimentos Experimentais de Síntese

(±) 1, 8, 9, 10, 11, 11- hexacloro- *endo-endo*-Tetraciclo[6. 2. 1. 1^{3,6}. 0^{2,7}] dodeca-9-en-4-*exo*-ol: (35)



À uma solução de *Isodrin* (**1**) (10g, 1.10^{-3} mol) em THF seco (150 ml) sob agitação foram adicionados 2,7g ($7,1 \times 10^{-3}$ mol) de borohidreto de sódio (NaBH_4) sob atmosfera de argônio, e então uma solução de BF_3 eterato (10 ml) em THF seco (50 ml) foi adicionada gota a gota durante 10 minutos. A mistura foi agitada, a temperatura ambiente, durante 4 horas e então adicionou-se pequena quantidade de gelo picado para destruir o excesso de borohidreto de sódio. Logo depois que a evolução de gás, provocada pela adição do gelo picado, cessou adicionou-se à mistura reacional 4g de hidróxido de sódio NaOH (1.10^{-1} mol) seguido de 30 ml de peróxido de hidrogênio (H_2O_2). A mistura reacional foi mantida sob agitação, a temperatura ambiente, por mais 20 h. Uma solução de permanganato de potássio 15% (KMnO_4) foi adicionada gota a gota a fim de destruir o excesso de H_2O_2 e logo após a fase orgânica foi decantada, filtrada em funil de Buchner e tratada com sulfato de magnésio anidro (MgSO_4). A subsequente filtração e evaporação do solvente forneceu o álcool **35** (9.4g, 90 %) como um sólido branco: pf 221°C , (Lit. $222\text{-}223^\circ\text{C}$)⁵⁹. IV (CH_2Cl_2): ν (cm^{-1}): 3341 (OH). ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3,9 (d, 1H, H α -OH, $j = 6,16$ Hz). ^{13}C NMR (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 36,3 (CH_2), 37,8 (CH), 40,4 (CH_2), 46,6 (CH), 52,5 (CH), 53,4 (CH), 68,0 (CH), 78,0 (C), 79,5 (C), 109,0 (C), 131,5 (C), 132,3 (C).

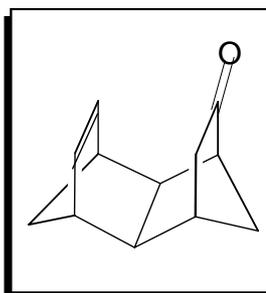
(\pm)-*endo-endo*-Tetraciclo[6. 2. 1. 1^{3,6}. 0^{2,7}]dodeca-9-en-4-*exo-ol*: (**36**)



Em um balão de 500 ml tritubulado, equipado com condensador de refluxo e sob atmosfera de argônio, foram adicionados 150 ml of THF seco, 7g de lítio metálico picado (1 atg) e 30 ml de *tert*-butanol (0,315 mol). O sistema foi então imerso em um banho de ultrassom (45 kHz, 100 watt) e uma solução de 13g ($3.4.10^{-2}$ mol) de **35** em 60 ml de THF seco foi adicionada gota a gota durante 20 minutos. O banho de ultrassom foi desligado após 4h sendo que a temperatura do mesmo permaneceu entre $30\text{-}60^\circ\text{C}$. Uma pequena quantidade de gelo picado foi adicionada ao sistema, sob atmosfera de argônio, a fim de destruir o excesso de lítio. A fase aquosa foi extraída com 3X 50 ml de éter etílico e então o extrato foi tratado com sulfato de magnésio anidro (MgSO_4), filtrado e evaporado obtendo-se desta forma 5 g of **36** (83 % de rendimento) como um

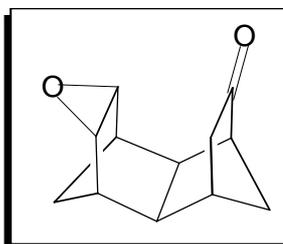
sólido amarelado: pf (102-103 C°)⁴³ IV (CHCl₃): ν (cm⁻¹): 3286 (OH). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3,7 (d, 1H, H α -OH, $j=6,34$ Hz), 5,94 (d-d, H₁₀, $J_{10-9}=5,60$ Hz, $J_{10-8}=3,17$ Hz), 6,00 (d-d, H₉, $J_{9-10}=5,60$ Hz, $J_{9-8}=3,17$ Hz). ¹³C NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 37,1 (CH₂), 38,9 (CH₂), 43,5 (CH₂), 44,1 (CH), 44,3 (CH), 45,8 (CH), 46,4 (CH), 48,0 (CH), 58,7 (CH₂), 70,7 (CH), 131,1 (CH), 131,8 (CH).

(±)-*endo-endo*-Tetraciclo[6. 2. 1. 1^{3,6}. 0^{2,7}] dodecan-9-en-4-ona: (37)



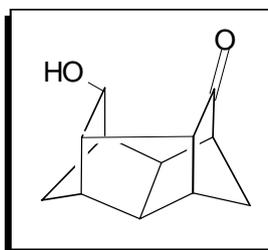
Em um balão monotubulado de 250 ml foi mantida sob agitação uma suspensão de clorocromato de piridina (PCC, 12g, $5,5 \cdot 10^{-2}$) em 100 ml de CH₂Cl₂. A este sistema foi adicionado, gota a gota, 6g ($3,4 \times 10^{-2}$ mol) de **36** dissolvido em 50 ml de CH₂Cl₂. A mistura reacional foi agitada durante 30 minutos e então 20 ml de ciclohexano foram adicionados ao sistema que ficou sem agitação a fim de decantar a fase orgânica.. A mistura reacional foi então filtrada em coluna de sílica gel eluída com CH₂Cl₂, deixando na coluna um sólido marrom. O filtrado foi evaporado e forneceu 3.9g, (67 % de rendimento) de **37** como um óleo amarelo. IV (CHCl₃): ν (cm⁻¹): 1737 (C=O). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 5,71 (d-d, H₁₀, $J_{10-9}=5,60$ Hz, $J_{10-8}=3,40$ Hz), 6,09 (d-d, H₉, $J_{9-10}=5,60$ Hz, $J_{9-8}=2,90$ Hz). ¹³C NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 37,7 (CH), 43,3 (CH), 43,4 (CH₂), 43,6 (CH₂), 44,4 (CH), 46,7 (CH), 49,0 (CH), 53,9 (CH), 57,1 (CH₂), 134,0 (CH), 136,2 (CH), 217,5 (C).

(±)-*endo-endo*-9,10-oxo-Tetraciclo[6. 2. 1. 1^{3,6}. 0^{2,7}] dodecan-4-ona: (38)



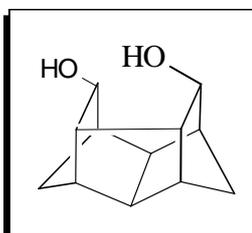
Em um balão de 250 ml monotubulado foram adicionados 8,28g de *m*-CPBA ($4,8 \times 10^{-2}$ mol), 2,78g KF ($4,8 \times 10^{-2}$ mol) e 4,19g de **37** ($2,4 \times 10^{-2}$ mol) em 100 ml de CH₂Cl₂. Após 15 h de agitação a temperatura ambiente, filtrou-se a mistura reacional e adicionou-se mais 2,78g de KF e manteve-se o sistema sob agitação por mais 2h . Filtrou-se a mistura reacional e evaporou-se o solvente fornecendo assim 3.95g, de **38** (86.3 % de rendimento) como um sólido branco: pf (172-174 C°)⁴³. IV (CHCl₃): ν (cm⁻¹): 1737 (C=O). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3,30 (d, H₁₀, $J = 2,90$ Hz), 3,39 (d, H₉, $J = 2,90$ Hz). ¹³C NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 32,7 (CH₂), 38,2 (CH), 39,1 (CH), 40,6 (CH), 45,2 (CH₂), 45,3 (CH₂), 46,8 (CH), 49,0 (CH), 50,3 (CH), 51,6 (CH), 53,4 (CH), 218,7 (C)

(±)-10-*exo*-hidroxi-Pentaciclo[6. 2. 1. 1^{3,6}. 0^{2,7}. 0^{5,9}] dodecan-4-ona: (±)-**5**



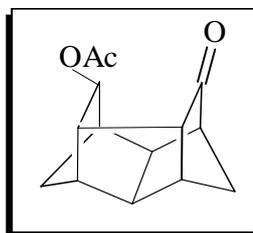
À uma solução de 0,67g de **38** ($3,5 \times 10^{-3}$ mol) em THF seco sob agitação a temperatura ambiente, sob atmosfera de argônio, foi adicionada, gota a gota, uma solução de 1,5g de *tert*-butóxido de potássio ($1,4 \times 10^{-2}$ mol) em 30 ml de THF seco durante dez minutos. O sistema foi mantido sob agitação durante 1h ao final da qual foi adicionado pequena quantidade de gelo picado a fim de destruir o excesso de *tert*-butóxido de potássio. A fase aquosa foi extraída com 3X 20 ml de éter etílico, tratada com sulfato de magnésio (MgSO₄), filtrada e evaporada para fornecer 0,54g de (±)-**5** (80 % de rendimento) como um sólido amarelado: pf 190-192⁰, teórico (190-192 C°)⁴³. IV (CHCl₃): ν (cm⁻¹): 3410 (OH), 1731 (C=O). ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 4,2 (s, 1H, H α -OH). ¹³C NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 36,9 (CH₂), 37,0 (CH₂), 43,0 (CH), 43,1 (CH), 43,4 (CH), 45,0 (CH), 49,3 (CH), 50,0 (CH), 50,9 (CH), 52,8 (CH), 75,0 (CH), 215,5 (C).

(±)-Pentaciclo[6. 2. 1. 1^{3,6}. 0^{2,7}. 0^{5,9}] dodeca-4-*endo*,10-*exo*-diol: (**9**)



À uma solução de 250 mg de (\pm)-**5** ($1,31 \times 10^{-3}$ mol) em 15 mL de THF seco sob agitação a temperatura ambiente, e sob atmosfera de argônio, foram adicionadas 50 mg ($1,31 \times 10^{-3}$ mol) de hidreto de lítio e alumínio. Após 24h de reação, foram adicionados mais 100 mg ($2,31 \times 10^{-3}$ mol) de hidreto de lítio e alumínio e deixou-se o sistema reagir num total de dez dias. Adicionou-se, então, 1 mL de solução de hidróxido de sódio (NaOH) 15% e deixou-se agitar por mais 24h. Após, filtrou-se o precipitado formado, tratou-se o filtrado com sulfato de magnésio anidro (MgSO_4) e evapora-se o solvente. Obteve-se 200 mg de **9** (80% de rendimento) como um sólido branco: pf $164\text{-}166^{\circ}\text{C}$. IV (CHCl_3): ν (cm^{-1}): 3376 (OH). ^1H NMR (200 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 3,9 (d, 1H, H_4 α -OH, $j=6,35$ Hz), δ 6,0 (s, 1H, H_{10} α -OH). ^{13}C NMR (200 MHz, CD_3OD), δ (ppm): 39,0 (CH_2), 40,5 (CH_2), 40,7 (CH), 42,8 (CH), 44,4 (CH), 45,0 (CH), 46,8 (CH), 47,2 (CH), 51,3 (CH), 55,6 (CH), 72,1 (CH), 81,1 (CH).

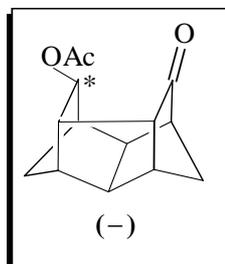
(\pm)-**10-exo-acetoxi-Pentaciclo[6. 2. 1. 1^{3,6}. 0^{2,7}. 0^{5,9}]** dodecan-4-ona: (\pm)-**8**



À uma solução de 0,1 g de (\pm)-**5** ($5,3 \times 10^{-1}$ mol) em CH_2Cl_2 (15 ml) sob agitação a temperatura ambiente foram adicionados 0,12 ml ($1,2 \times 10^{-6}$ mol) de trietil amina, 0,12 ml (9×10^{-7} mol) de anidrido acético e quantidade catalítica de dimetilaminopiridina (DMAP). A solução foi agitada por 24h e então adicionou-se 5 ml de solução de bicarbonato de sódio 10%. A fase aquosa foi extraída com 3x 15 ml de CH_2Cl_2 e então lavou-se os extratos com 3x 20 ml de água, tratou-se com sulfato de magnésio anidro (MgSO_4) e evaporou-se o solvente para fornecer 0.1g de (\pm)-**8** (82 % de rendimento) como um sólido amarelado. Pf: $88\text{-}90^{\circ}\text{C}$. IV (CHCl_3): ν (cm^{-1}): 1746 ($\text{C}=\text{O}$). ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,9 (s, 3H, CH_3), 5,0 (s, 1H, H α -OAc). ^{13}C NMR

(300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 21,0 (CH₃), 36,9 (CH₂), 37,5 (CH₂), 41,4 (CH), 42,7 (CH), 43,2 (CH), 45,3 (CH), 47,3 (CH), 49,1 (CH), 50,9 (CH), 52,9 (CH), 78,5 (CH), 169,7 (C), 215,2 (C).

(-)-10-*exo*-acetoxi-pentaciclo[6. 2. 1. 1^{3,6}. 0^{2,7}. 0^{5,9}] dodecan-4-ona: (-)-8



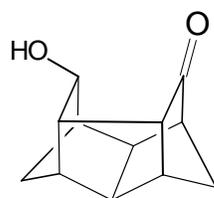
A lipase da *Candida Rugosa* foi adicionada, numa relação de 50% em peso em relação ao substrato, a uma solução de 0,44g de (\pm)-**5** ($2,3 \times 10^{-3}$ mol) em acetato de vinila (25 ml) e a suspensão foi mantida sob agitação a temperatura ambiente sob atmosfera de argônio. Quando a reação atingiu 40% de conversão a enzima foi filtrada e o excesso de acetato de vinila foi evaporado. Os produtos foram separados por cromatografia em coluna de sílica gel eluída com ciclohexano e acetato de etila (9:1) fornecendo 0,237g do acetato (-)-**8** ee > 95% ($[\alpha]_D^{20} = -31.9$, $c = 1.2$ em acetato de etila) e 0.190 g do álcool (+)-**5** ee = 53% ($[\alpha]_D^{20} = + 23.8$, $c = 1.0$ em acetato de etila) com um rendimento de 44%.

O método analítico utilizado, para o cálculo do excesso enantiomérico, foi através de RMN de ¹H utilizando-se reagente de deslocamento químico quiral. A resolução foi obtida adicionando-se, sequencialmente, 5 mg de tris[3(heptafluorpropilhidroimetileno)(+)camforato] de europio (III), (Eu(hfc)₃), numa solução de 10 mg do composto em questão em CDCl₃ em tubos de 5 mm de diâmetro. O melhor resultado obtido foi com 25 mg de reagente de deslocamento químico quiral.

5. CONCLUSÕES

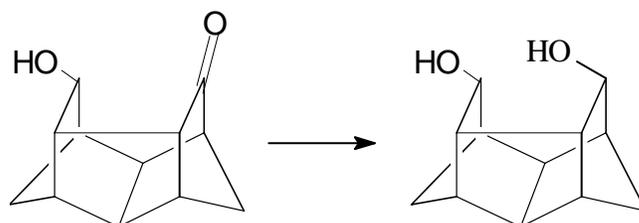
Como conclusões deste trabalho, podemos destacar:

- ♣ A obtenção do ceto-álcool (\pm)-**5** através do método de Woodward modificado;



(+)-**5**

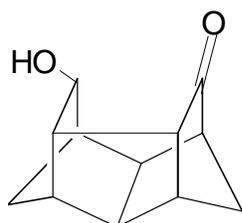
- ♣ Obteve-se o diol **9** através da redução do composto (\pm)-**5** ;



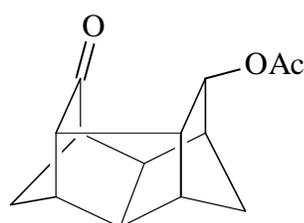
(\pm)-**5**

9

- ♣ A resolução enantiomérica do ceto-álcool (\pm)-**5** obtendo-se, assim, o ceto-acetato (-)-**8** com grande excesso enantiomérico >95% (RMN), assim como o ceto-álcool (+)-**5** com excesso enantiomérico inicial de 53% que posteriormente foi enriquecido para > 95%.



(+)-**5**

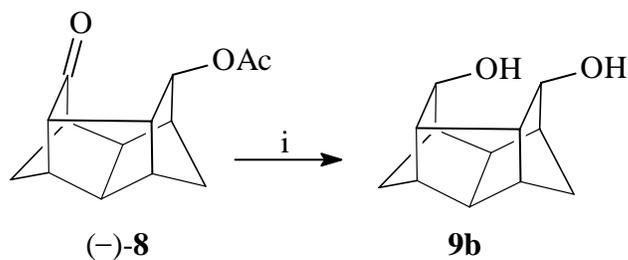
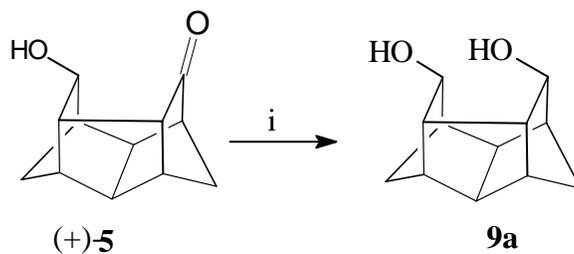


(-)-**8**

6. PERSPECTIVAS

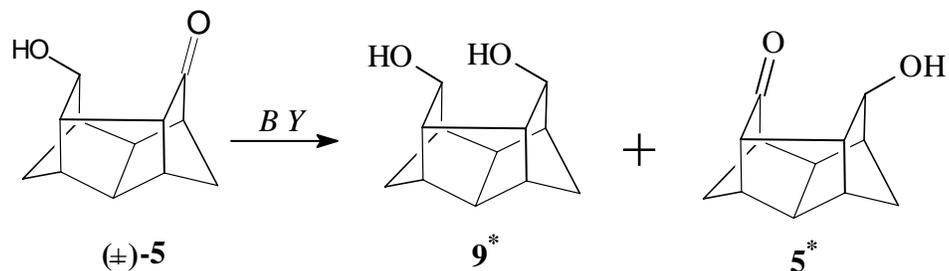
Como perspectivas do presente trabalho podemos destacar:

- ♣ Realização da reação de oximação nos compostos **37** e (\pm) -**5**, utilizando-se solventes que possuam altas temperaturas de refluxo, com o objetivo de fornecer mais energia ao sistema;
- ♣ Reduzir com hidreto de lítio e alumínio o composto $(+)$ -**5** e/ou o composto $(-)$ -**8**, a fim de se obter o correspondente diol **9** enantioméricamente enriquecido:



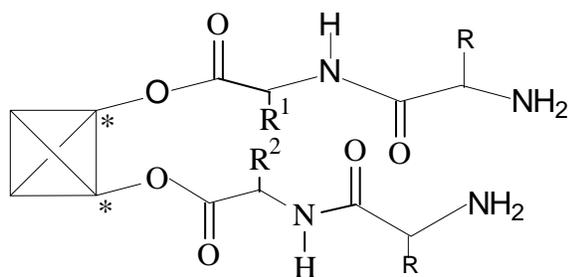
(i) LiAlH_4 , THF, t.a, 10 dias

- ♣ Efetuar a redução enantiosseletiva do composto (\pm)-**5** com fermento de pão (Baker Yest)



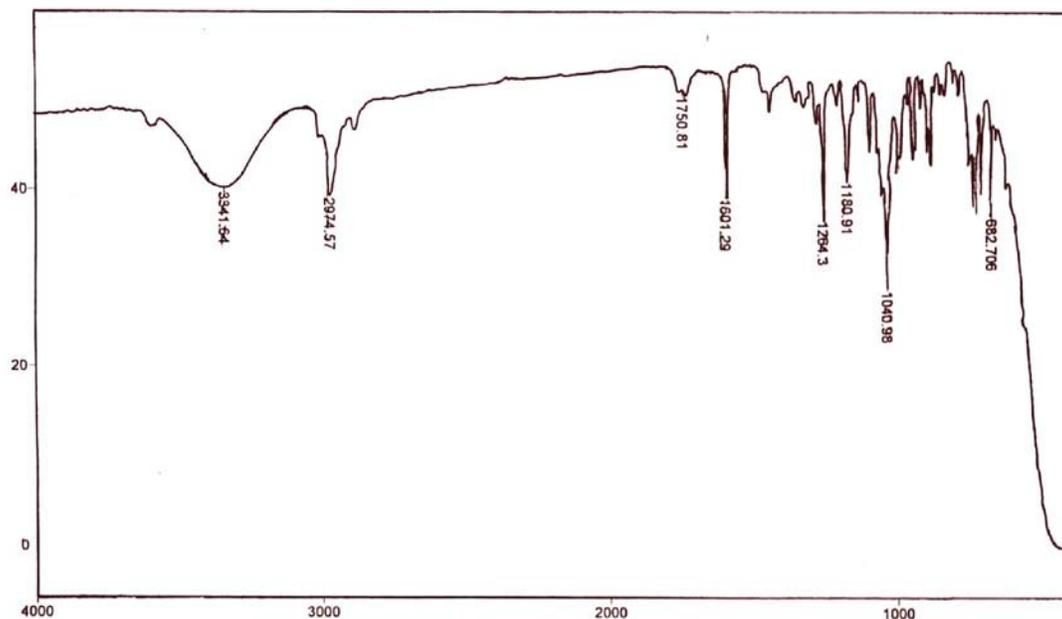
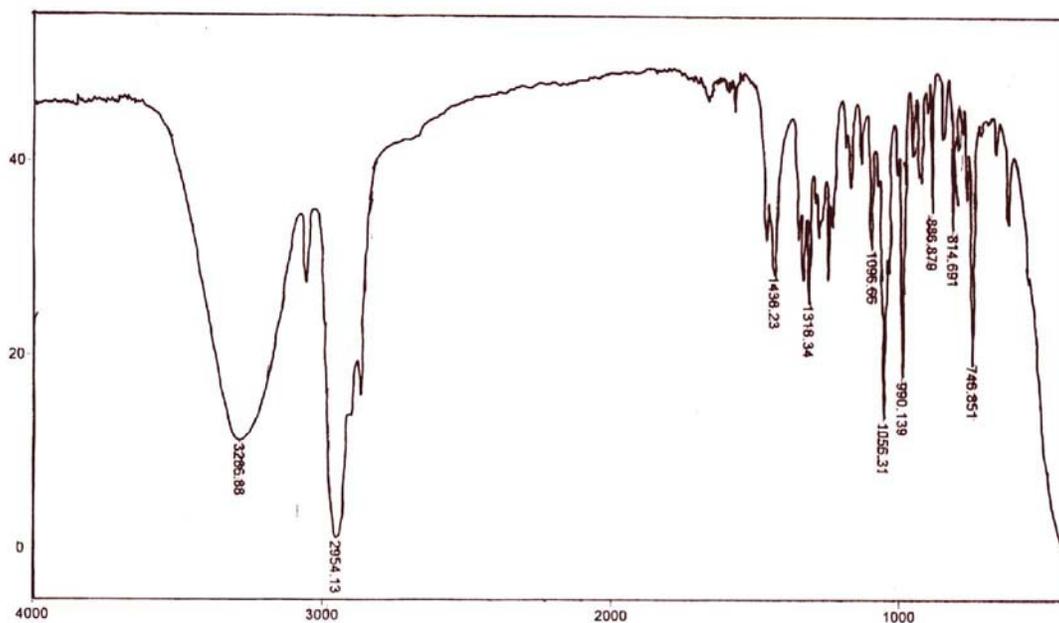
* enantioméricamente enriquecidos

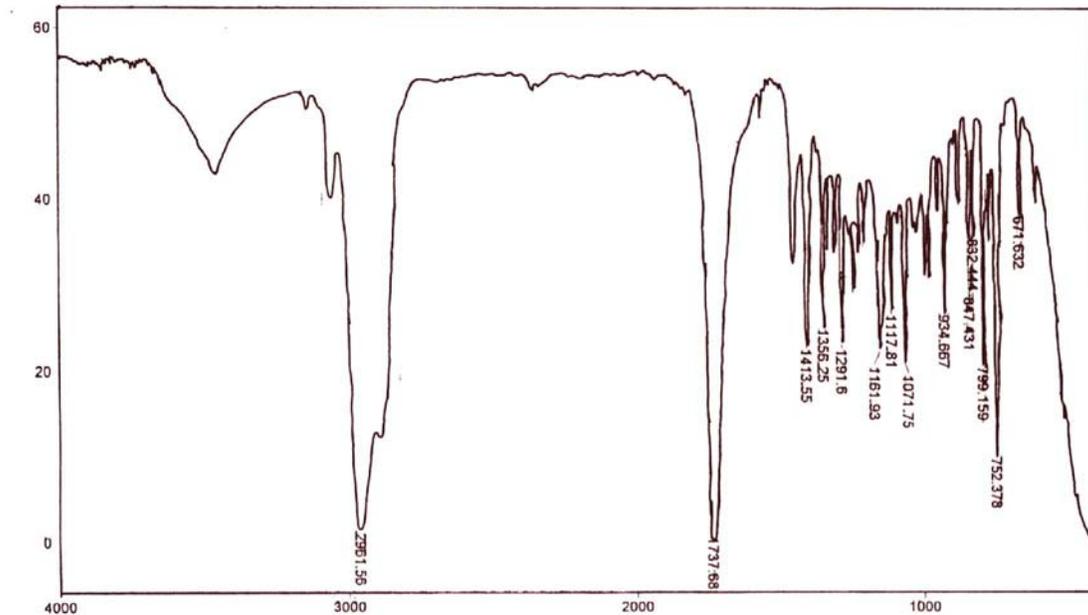
- ♣ A partir da obtenção de **9** enantioméricamente enriquecido, poder-se-ia condensar cadeias peptídicas a fim de se obter peptídeos de conformação restrita com uma unidade de restrição quiral, levando a potenciais inibidores de protease do HIV:



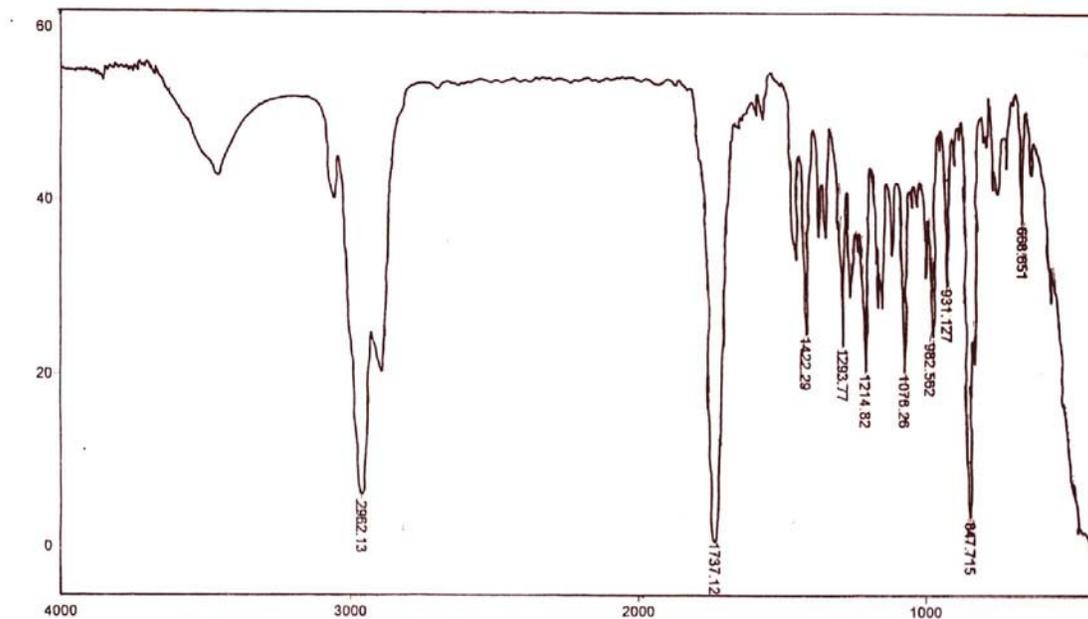
 = Policíclico

R¹ = val
R² = Phe

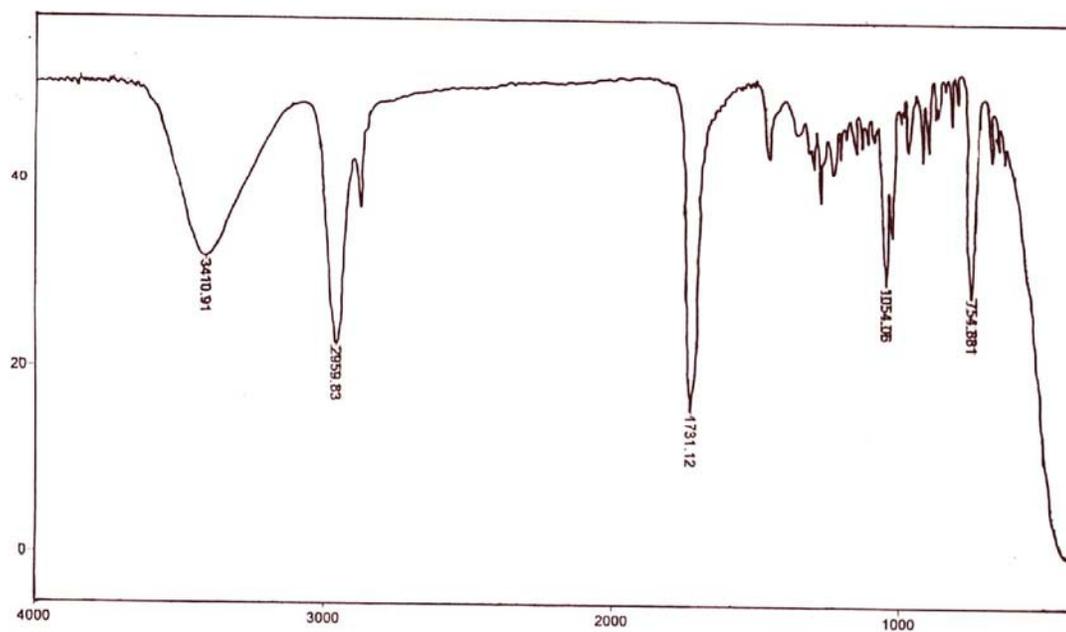
7. ESPECTROS**Espectro 1.** Infra-vermelho (CHCl_3) do composto **35****Espectro 2.** Infra-vermelho (CHCl_3) do composto **36**



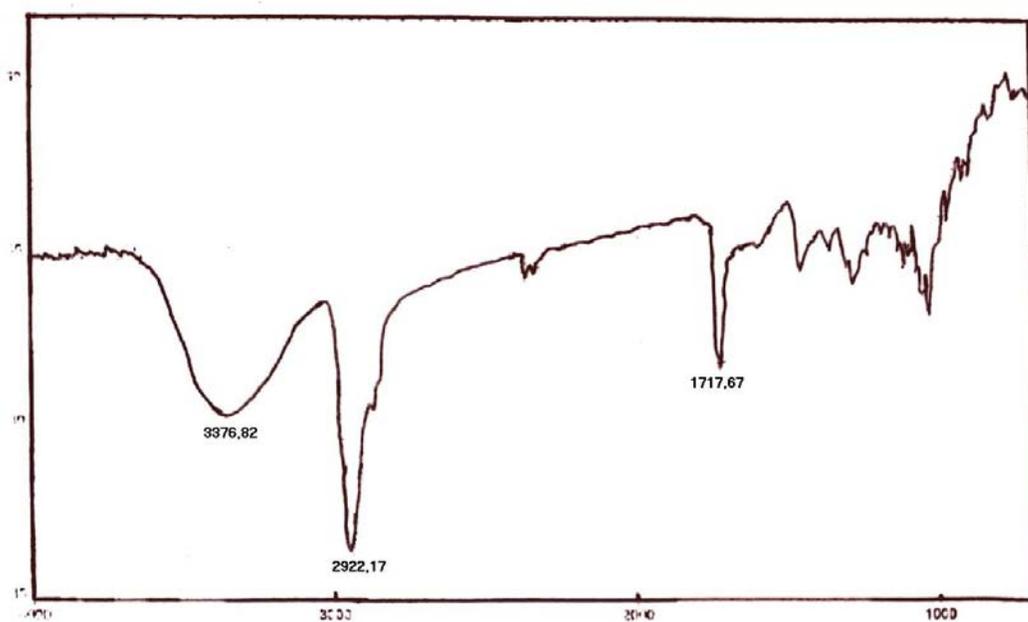
Espectro 3. Infra-vermelho (CHCl_3) do composto **37**



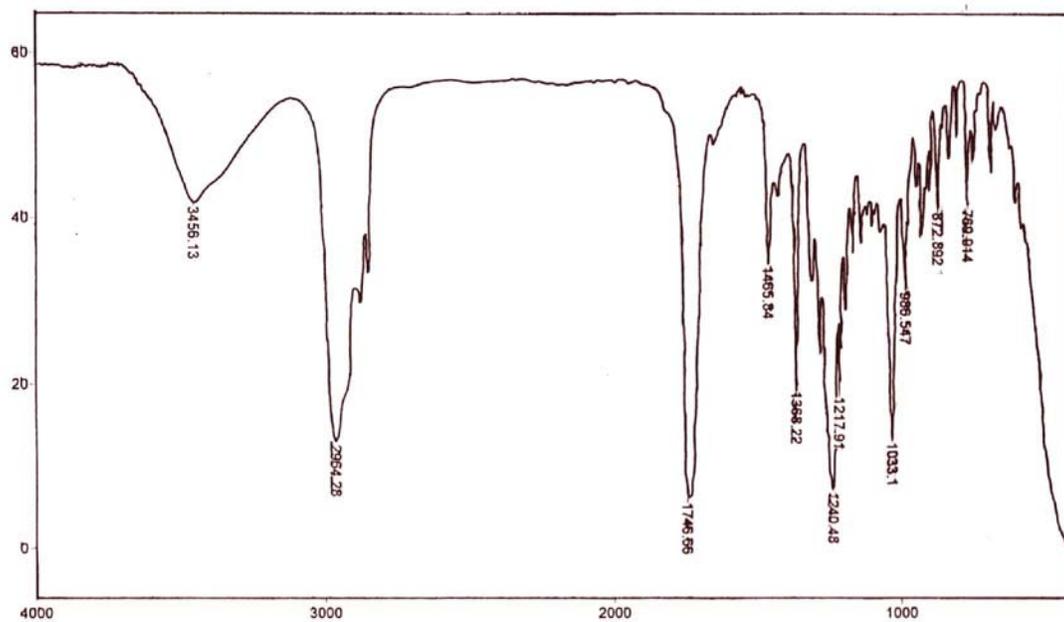
Espectro 4. Infra-vermelho (CHCl_3) do composto **38**



Espectro 5. Infra-vermelho (CHCl₃) do composto (±)-5



Espectro 6. Infra-vermelho (CHCl₃) do composto 9



Espectro 7. Infra-vermelho (CHCl_3) do composto **8**

8. REFERÊNCIAS

1. Costa, V. E. U., Tese de Doutorado, *Instituto Militar de Engenharia*, Rio de Janeiro **1989**;
2. Costa, V. E. U.; Alifantes, J.; Lapis, A. A. M.; Martins, J. E. D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **2001**, 7.
3. Soloway, S. B., U. S. Pat. 2,676,131, pg.8473, abr. 20, **1954**;
4. Lidov, R. E., U. S. Pat. 2,717,851, pg. 2913, set. 13, **1955**;
5. Winsteis, S., hansen, R. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **25**, **1960**, 1;
6. De Vries, L., Winsteis, S., *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, **1960**, 5363;
7. Oberhauser, T.; Bodenteich, M.; Faber, K.; Penn, G.; Griengl, H. *Tetrahedron*, **43**, **1987**, 3994;
8. F.R.T. Rosental e V.F. Ferreira, *Informativo INT*, vol. 19, n° 40, set/dez **1987**, p. 16;
9. Jones, I. G., Jones, W., North, M., *J. Org. Chem.*, **63**, **1998**, 1505;
10. Senanayake, C. H., *Aldrich. Acta*, **31**, **1998**, 3;
11. Sung, D. W. L., Hodge, P., Stratford, P. W., *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, **1**, **1999**, 1463;
12. Schwerdtfeger, C. H., Kolczewski, S., Weber, B., Frohlich, R., Hoppe, D., *Synthesis*, **9**, **1999**, 1573;
13. Inaba, T., Yamada, Y., Abe, H., Sagawa, S., Cho, H., *J. Org. Chem.*, **65**, **2000**, 1623;
14. Davies, S. R., Mitchell, M. C., Cain, C. P., Devitt, P. G., Taylor, R. J., Kee, T. P., *J. Organom. Chem.* **1998**, 29;
15. Gante, J., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **33**, **1994**, 1699;
16. Liskamp, R. M. J., *Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas*, **113**, **1994**, 01, January ;
17. Gandhi, N. N., Patil, N. S., sawant, S. B., Joshi, J. B., Wangikar, P. P., Mukesh, D., *Catalysis Reviews-Science And Engineering*, **2000**, 42: (4) 439;
18. Sih C. J., Chen C. S., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **28**, **1989**, 695;
19. Klibanov A. M., *Acc. Chem. Res.*, **23**, **1990**, 114;
20. Wong C. H. *Science*, **244**, **1989**, 1145;

21. Klibanov A. M., *Trends Biochem. Sci.*, 14, **1989**, 141;
22. Klibanov A. M., *J. Biol. Chem.*, 263, **1988**, 3194;
23. (a) Nascimento, MD., de Jesus, P.C., João, J. J., Burlin, G. *Química Nova*, **1997**, 20 (6), 664; (b) Nascimento, MD., de Jesus, P. C., da Silva, P. L. F., João, J. J., *Synthetic Communications*, **1998**, 28 (15), 2893;
24. Mutter, M., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 24, **1985**, 639;
25. Ijiro, K., Hatano, A., Okahata, Y., *Tetrahedron: Asymmetry.*, 6, **1995**, 1311;
26. Sih, C. J., Gidaukas, G., Fujimoto, Y., Chen, C. S., *J. Am. Chem. Soc.*, 104, **1982**, 7294;
27. Sih, C. J., Guo, Z. W., *J. Am. Chem. Soc.*, 11, **1989**, 6836;
28. Jones, J. B., Werth, M. J., Toone, E. J., *J. Am. Chem. Soc.*, 112, **1990**, 4946;
29. (a) Hadfield, T. M., Cote, G. L., Haribansh, K. S., *Tetrahedron: Lett.*, 35, **1994**, 1353; (b) Costa, V. E. U., Amorim, H. E. N. *Química Nova*, 22 (6), 863, **1999**;
30. Ema, T., Maeno, S., Takaya, Y., Takashi, S., Utaka, M., *Tetrahedron: Asymmetry.* **1996**, 7, 3, 625;
31. (a) Branden, C., Tooze, J., *Introduction to Protein Structure*, Garland, New York, **1991**, (b) Drautz, K., Waldmann, H., *Enzyme Catalisys in Organic Synthesis*, vol . 1, Verlag, Weinheim, **1995**.
32. Klibanov, A. M., Zacks, A., *J. Biol. Chem.*, 263, **1988**, 8017;
33. Azerad, R., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 132, **1995**, , 17-51;
34. Sih, C.J., Wu, S. H., *Top Stereochem.* , 19, **1989**, 63;
35. (a) balavoine, G., Moradpour, A., Kagan, H. B., *J. Am. Chem. Soc.*, 96, **1974**, 5152; (b) Martin, V. S., Woodward, S. S., Katsuki, T., Yamada, Y., Ikeda, M., Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.*, 103, **1981**, 6237;
36. Oberhauser, T., Bodenteich, M., faber, K., Penn, G., Griengl, H. *Tetrahedron*, 43, **1987**, 3931;
37. Faber K., Riva S., *Synthesis*, **1992**, 895;
38. Lundh M., Nordin O., Hedendtröm E., Högberg H-E., *Tetrahrdron: Asymmetry*, 6, **1995**, 2237;
39. Oberhauser, T.; Bodenteich, M.; Faber, K.; Penn, G.; Griengl, H. *Tetrahedron*, 43, **1987**, 3931;
40. Oberhauser, T.; Faber, K.; Griengl, H. *Tetrahedron.*, 45, **1989**, 1679;

41. Konigsberger, K.; Faber, K.; Marschner, C.; Penn, G.; Baumgartner, P.; Griengl, H. *Tetrahedron.*, 45, **1989**, 673;
42. Berger, B.; Rabiller, C. G.; Konigsberger, K.; Faber, K.; Griengl, H. *Tetrahedron: Asymmetry* 1, **1990**, 541;
43. Costa, V. E. U., Alifantes, J., Martins, J. E. D. *Tetrahedron: Asymmetry*, 9, **1998**, 2579-2585 ;
44. Lapis, A. A. M., Kreutz, O. C., Pohlmann, A. R., Costa, V. E. U*. *Tetrahedron: Asymmetry*, 12, **2001**, 557 ;
45. Costa, V. E. U., Morrissio, F. D. P., *Tetrahedron: Asymmetry.*, 12., **2001**, 2641;
46. Woodward, R. B.; Fukunaga, T.; Kelly, R. C. *J. Am. Chem. Soc.*, 86, **1964**, 3162.;
47. Leal, K. Z., Dissertação de Mestrado, Instituto Militar de Engenharia, Rio de Janeiro, **1981**;
48. Costa, V. E. U.; Mollmann, M. E. S.; Riato, V. B. *Synth. Com.*, 25, **1995**, 2091;
49. Marchand, A. P.; Sharma, R.; Zope, U. R. *J. Org. Chem.*, 58, **1993**, 759;
50. Camps, F.; Coll, J.; Messeguer, A.; Pujol, F. *Chemistry Letters*, **1983**, 971;
51. E. R. Thorton, *J. Am. Chem. Soc.*, 113, **1991**, 4;
52. C. Kouklovsky, A. Pouilhes e Y. Langlois, *J. Am. Chem. Soc.* , 112, **1990**, 6672;
53. (a) W. P. Jencks, *Prog. Phys. Org. Chem.*, 2, 63 (**1964**); (b) J. M. Sayer., M. Pestins and W. P. Jencks, *J. Am. Chem. Soc.* , 95, **1973**, 4277;
54. Pohlmann, A. R., Schanem, V., Guillaume, D., Quirion, J. C., Husson, H. P. *J. Org. Chemistry*. **1997** (62), 1016;
55. Costa, V. E. U.; Axt, M. *Magn. Reson. in Chem.*, 34, **1996**, 929;
56. Högberg, H. E.; Lundh, M.; Nordin, O. *Tetrahedron: Asymmetry*, 6, **1995**, 2237;
57. Jerry March, *Advanced Organic chemistry*, 4^a ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, **1992**, pg 125;
58. *Handbook of Chemistry and Physics*, 48^a edição, The Chemical Rubber Co, Cleveland, 1967-1968, página final;
59. Rosen, J. D., Sutherland, D. J., *Bull. Of Env. Contamination & Toxicology*, 2 (1), **1965**.