

***ESTUDOS VISANDO A SÍNTESE DE
 δ -, γ -LACTONAS E SISTEMAS
2-OXABICICLOS FUNCIONALIZADOS
DERIVADOS DE ADIÇÃO NUCLEOFÍLICA
AO ANEL OXIRANA***

Margareth Rôse de Lima Santos

2001

UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO

Instituto de Ciências Exatas

Departamento de Química



PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM QUÍMICA ORGÂNICA

**ESTUDOS VISANDO A SÍNTESE DE
 δ , γ -LACTONAS E SISTEMAS
2-OXABICICLOS FUNCIONALIZADOS DERIVADOS DE
ADIÇÃO NUCLEOFÍLICA AO ANEL OXIRANA**

Margareth Rôse de Lima Santos

Sob a orientação dos professores:

*Dr. Raimundo Braz-Filho
Dr. Carlos Alberto M. Fraga
Dr. Eliezer J. L. Barreiro*

ESTUDOS VISANDO A SÍNTESE DE δ - γ -LACTONAS E SISTEMAS 2-OXABICICLOS FUNCIONALIZADOS DERIVADOS DE ADIÇÃO NUCLEOFÍLICA AO ANEL OXIRANA

Margareth Rôse de Lima Santos

Tese Aprovada em 09 de Fevereiro de 2001.

R. Braz-Filho

Prof. Doutor Raimundo Braz-Filho
Orientador e Presidente da Banca
Setor de Química de Produtos Naturais - Laboratório de Ciências Químicas
Centro de Ciências e Tecnologia - UENF

Edmilson José Maria

Prof. Doutor Edmilson José Maria
Laboratório de Ciências Químicas - Centro de Ciências e Tecnologia - UENF

Edson Ferreira da Silva

Prof. Doutor Edson Ferreira da Silva
Departamento de Pesquisa e Desenvolvimento Tecnológico
Instituto de Tecnologia de Fármacos - FIOCUZ

Rosane Nora Castro

Prof.^a Doutora Rosane Nora Castro
Departamento de Química - Instituto de Ciências Exatas - UFRuralRJ

Áurea Echevarria Aznar Neves

Prof.^a Doutora Áurea Echevarria Aznar Neves
Departamento de Química - Instituto de Ciências Exatas - UFRuralRJ

Auréli Baird Buarque Ferreira

Prof. Doutor Auréli Baird Buarque Ferreira
Departamento de Química - Instituto de Ciências Exatas - UFRuralRJ

Tese submetida como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutor em Ciência, área de Concentração Química Orgânica, junto ao Programa de Pós-Graduação em Química Orgânica, do Departamento de Química, da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro.

Seropédica, Rio de Janeiro

Fevereiro, 2001

*Ao meu esposo Fábio, pelo carinho e compreensão nos momentos
difícies e por ajudar a tornar possível mais esta conquista.
Aos meus filhos Lisiane e Caio, por serem estrelas, a iluminar a
minha existência.*

*Aos meus pais Dirceu, Miro e Lila por terem me mostrado o
caminho da coragem.*

"O empenho por alargarmos os horizontes, buscando compreender os mecanismos da vida e decifrar os enigmas do Universo enriquece nossa personalidade, habilitando-nos a viver melhor, mais intensamente, mais proveitosamente".

"E se longe estamos de conhecer em plenitude as realidades universais, o empenho por trabalharmos nesse sentido nos estimula, nos fortalece, proporcionando-nos a alegria do aprendizado. É como se soroêssemos um maravilhoso tônico de vitalidade, de lucidez e equilíbrio."

(Richard Simonetti)

AGRADECIMENTOS

Ao professor Eliezer J. Barreiro pela oportunidade de realizar este trabalho e orientação .

Ao professor Carlos A. Manssour Fraga pela orientação e proveitosas discussões ao longo do desenvolvimento deste trabalho.

Ao CNPq pelo auxílio financeiro.

Ao corpo docente do Programa de Pós-graduação em Química Orgânica da UFRRJ pela formação acadêmica.

Aos colegas do LASSBio pela convivência e colaboração: Márcia, Emerson Teixeira, Celso, Emerson Peçanha, Lis Helena, Adriana, Adriane, Patrícia, Lídia, João, Luciana, Nilda, Abadia, Flávio, Rita, Nelilma, Carlinha, Estela, Aline, Isabella, Gabriela, Gildásio e Renato Moreira.

Aos funcionários do Dep. de Química da UFRRJ: Renato, Eli, Carlão, Osmar, Fábio, Reginaldo, Arlete, Pedro, Conceição, Neli, Paulinho, Maurício, Sr. Osvaldo, Rui, Áurea, Aldir pela alegre convivência, presteza e boa vontade.

Ao professor Carlos Maurício, pelas valiosas discussões e sugestões no desenvolvimento do trabalho de modelagem molecular.

Aos professores Rosane Nora, Marco Edilson e João Batista pelo apoio constante.

Aos professores Áurea Echevarria e Mario Geraldo, pela atenção, carinho e valiosas contribuições.

Ao professor Francisco pela agradável convivência e incentivo.

Ao professor Aurélio, pela agradável convivência, incentivo, e por ter cedido o espaço no laboratório 51 do Dep. de Química, da UFRRJ, onde pude desenvolver parte do trabalho, além de todo o apoio estrutural.

Aos colegas da UFRRJ: Denise, Raquel, Bauer, Heloisa, Edson, Marco Antonio, Miguel, Ana, Paulo Afonso, Mônica, Geize Jane, Daniela, Tânia, Andressa, Andreza, André Gabriel, Rosane, Patrícia, Lucinha, Eliana, Bia, Janaína, Cássia, Viviane, José Luis, Ari, Ildomar, Samir, pela convivência agradável, colaboração, atenção e carinho, que fizeram os momentos de convivência tão especiais .

À Frances Rejane, pelo carinho, atenção e exemplo de profissionalismo.

À Marcia Cristina, pela sua amizade.

À minha família, Fábio, Lisiane, Caio, Lila, Miro, Dirceu, Leda, Lousane, Neusa, Fabinho, Júnior, Tiago, José Carlos, por estarem sempre presentes.

À Deus, pela vida.

Ao professor Dr. Raimundo Braz-Filho, agradeço pela dedicada orientação, pelo estímulo , pelo apoio constante no desenvolvimento deste trabalho, assim como também, de forma verdadeira, pela sua amizade.

Sumário

	Pág.
Abreviaturas	xv
Índice de Esquemas.....	xvii
Índice de Figuras.....	xxii
Índice de Tabelas	xxv
Resumo.....	xxvi
Abstract	xxvii
1 - Introdução	
1.1 -Heterociclos Oxigenados Saturados	1
1.1.1 - Éteres cíclicos de 3 membros: oxiranas ou epóxidos	6
1.1.1.a - Alguns Métodos de obtenção dos epóxidos	8
1.1.1.b - Algumas reações dos epóxidos	14
1.1.2 - Éteres cíclicos de 4 membros : oxetanas e β -lactonas	18
1.1.2.a - Alguns métodos de obtenção de oxetanas	18
1.1.2.b - Algumas reações de oxetanas	21
1.1.2.c - Alguns métodos de obtenção de β -lactonas	21
1.1.3 - Éteres cíclicos de 5 e 6 membros : tetraidrofurano e tetraidropirano	23
1.1.3.a - Alguns métodos de obtenção de anéis de 5 e 6 membros ...	25
2 - Objetivos e Estratégias	41

3 - Resultados e Discussão	45
3.1. Obtenção de δ -lactonas	45
3.2 . Hidrólise da Alil δ -lactona (135)	51
3.3 . Hidrólise da epoxi δ -lactona (136 A,B)	56
3.4 . Seletividade na reação de oxidação de (140)	57
3.4.1 - Obtenção da epoxicetona (142 A,B)	57
3.5 . Reação de redução da epoxicetona (142 A,B) com NaBH_4	64
3.6 . Reação de redução da epoxicetona (142A,B) com $\text{NaBH}_4/\text{CaCl}_2$..	69
3.7.Obtenção do trans-1-hidroxi-2-(2-oxiranilmetil)-ciclopentano-2- carboxilato de metila (157 A,B)	72
3.8 . Reações de lactonização da epoxicetona (142 A,B)	74
3.8.1 - Reação de hidrólise em meio ácido	74
3.8.2 - Reação de hidrólise em meio básico	78
3.9 . Reação de lactonização do epóxiálcool (157 A,B)	85
3.10 . Reações de adição nucleofílica à epoxicetona (142 A,B)	88
3.10.1 - Estudo do caráter de moleza e dureza dos sítios eletrofílicos da epoxicetona (142 A,B)	88
3.10.2 - Reação de adição à epoxicetona (142 A,B) com KCN	91
3.10.3 - Reação de adição à epoxicetona (142 A,B) com NaN_3	96
3.11 . Reação de adição ao epóxiálcool (157 A,B) com NaN_3	102
3.12 . Obtenção de derivados espirotetraidrofurânicos (146 A,B)	103
3.13 . Síntese radicalar do álcool 1-alil-2-hidroxíciclopentano 1- carboxilato de metila (162A) empregando iodeto de samário (II) ..	109
3.14 - Obtenção do derivado 2-oxabicyclo[4.3.0]nonano funcionalizado (139A,B)	113

4 - Conclusão	119
5 - Parte Experimental	123
5.1 - Materiais e Métodos	123
5.2 - Metodologias Sintéticas	
5.2.1 - Obtenção de 1-alil-2-oxa-1-ciclopentano carboxilato de metila (140)	125
5.2.2 - Obtenção de 2-alil-6-oxatetraidropirano-2-carboxilato de metila (135); 2-(2-oxiranilmetil)-6-oxatetraidropirano-2-carboxilato de metila (136 A,B); 1-(2-oxiranilmetil)2-oxa-1-ciclopentano carboxilato de metila (142 A,B)	126
5.2.3 - Obtenção de 2-(3-carboxipropil)-2-hidroxi-4-pentenoato de metila (149)	128
5.2.4 - Obtenção de 2-alil-2-hidroxihexanodioato de metila (150)	129
5.2.5 - Obtenção de 3-hidroximetil-2,6-dioxaspiro [4.5] decano-1,7-diona (153 A,B)	130
5.2.6 - Obtenção de 1-(2-oxiranilmetil)2-oxa-1-ciclopentano carboxilato de metila (142 A,B)	131
5.2.7 - Obtenção de trans-2-hidroxi-1-(2-oxiranametil)-ciclopentano-1-carboxilato de metila (157 A,B) e 3- Hidroximetil-5-carbometoxi-2-oxabicyclo[3.3.0]octano (156 A,B)	132
5.2.8 - Obtenção de 3- Hidroximetil-5-carbometoxi-2-oxabicyclo[3.3.0]octano (156 A,B)	133

5.2.9 - Obtenção de (1S,2S)-(+)-1-alil-2-hidroxi-1-ciclopentano carboxilato de metila (162 A)	135
5.2.10 - Obtenção de 2-hidroxi-1-(2-oxiranilmetil)-(1S,2S)- ciclopentano-1-carboxilato de metila (157 A,B)	136
5.2.11 - Obtenção de 3-hidroximetil-2-oxaespíro [4.4] nonano-1,6- diona (133 A,B)	137
5.2 12 - Obtenção de 1,6-Dioxo-2-oxaspiro[4.4]nonano -3-metil acetate de metila (167 A,B)	138
5.2 13 - Obtenção de 4-(5-hidroximetil-2-oxo-3-tetraidrofurano) butanoato de etila (168 A,B).....	139
5.2.14 - Obtenção de 4-(5-metilcarboniloxametil-2-oxo-3- tetrahidrofurano) butanoato de metila (169 A,B)	140
5.2.15 - Obtenção de 6-hidroxi-3-hidroximetil-2-oxaspiro [4.4] nonano- 1-ona (170 A.,B)	141
5.2.17 - Obtenção de 1-ciano-3-endo,exo-hidroximetil-5-carboximetil- 2-oxabíciclo [3.3.0] octano (173 A,B)	142
5.2. 18 - Obtenção de 4-(5-azidometil-2-oxa-3-tetrahidrofurano) butanoato de metila (174 A,B)	144
5.2.19 - Obtenção de 3-azido metil-6-hidroxi-2-oxaspiro[4.4]nonano- 1-ona (175 A,B)	145
5.2.20- Obtenção de 1-Alil-2-hidroxi-(1S,2S)-(+)-ciclopentil metanol (144)	146
5.2.21 - Obtenção de 3-hidroximetil-(1S,2S)-2-oxaespíro [4.4] nonano-6-ol (146 A,B)	147

5.2.22- Obtenção de 6-hidroxi-2-oxaespiro [4.4] nonano-3-metil acetato (176A,B)	148
5.2.23 - Obtenção do 1-alil-1-carbometoxi ciclopentanol (162) por redução radicalar usando Iodeto de Samário (SmI ₂)	149
5.2.24 - Obtenção de 1-(3-butenil-2-oxa-1-ciclopentano carboxilato de metila (141)	150
5.2.25 - Obtenção de 1-(3-butenil)-2-hidroxi-1-ciclopentano carboxilato de metila (182 A,B)	151
5.2.26 - Obtenção de endo-exo-3-hidroximetil-6-carbometoxi-2-oxabicyclo [4.3.0]nonano (139 A,B)	152
5.3 - Metodologia utilizada nos cálculos computacionais	154
6 . Referências Bibliográficas	157
7 . Espectros	176

ABREVIATURAS

ACS	Ácido Canforsulfônico
AMCPB	Ácido <u>meta</u> -cloroperbenzóico
APT	Attached Proton Test
BuOH	Butanol
c.a.	cerca de
c.c.f.	Cromatografia de camada fina
CDCl ₃	Clorofórmio Deuterado
CG	Cromatografia gasosa
cm	Centímetro
COLOC	COrrrelation via LOng-range Coupling
COSY	COrrrelation SpectroscopY
d	Dubleto
DAG	Diacilglicerol
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
dd	Duplo dubleto
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
DIBAL	Diisobutil Alumínio Hidreto
EM	Espectrometria de massas
eq	Equivalente grama
g	Grama
HETEROCOSY	Heteronuclear Shift-Correlation Spectroscopy

HMBC	Heteronuclear Multiple-Bond Connectivity
HMQC	¹ H-Detected Heteronuclear Multiplet-Quantum Coherence
HOMOCOSY	Homonuclear Shift-Correlation Spectroscopy
Hz	Hertz
IV	Infravermelho
J	Constante de Acoplamento
m	Multiplete
mg	Miligramas
MHz	Megahertz
mL	Mililitro
mmol	Milimol
MOPAC	Molecular Orbital Package
NBS	N-bromo succinimida
°C	Graus Celsius
OTs	Tosila
PCC	Clorocromato de piridinio
PGI ₂	Prostaciclina
ppm	Partes por milhão
q	Quarteto
RedAl	[(MeOCH ₂ CH ₂ O)AlH ₂]Na
RMN ¹³ C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13
RMN ¹ H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
s	Singleto

t	Tripleto
TBHP	<i>t</i> -ButilHidroperóxido
t-BuOK	<i>t</i> -Butóxido de potássio
TMS	Tetrametilsilano
ΔH	Varição de entalpia de formação
δ	Deslocamento Químico
ν	Freqüência

ÍNDICE DE ESQUEMAS

	Pág.
Esquema 1 - Reação nucleofílica proposta de conexão do DNA com o epóxido (9)	7
Esquema 2 - Análise retrossintética do balanol (11).....	8
Esquema 3 - Métodos de oxidação do sistema 3-benzil oximetilciclopenteno (16)	9
Esquema 4 -Representações dos possíveis ataques do eletrófilo ("ul" x "lk") (16)	11
Esquema 5 - Mecanismo para a formação de epóxido através de reação entre dimetiloxosulfônio metilídeo (28) e benzofenona (29)	12
Esquema 6 - Reação de formação do óxido de estilbeno (33) enantiomericamente enriquecido	12
Esquema 7 - Oxidação de (34) com AMCPB em diferentes tampões	13
Esquema 8 - Mecanismo proposto por Bartlett para a epoxidação de alcenos com perácidos: Mecanismo "Butterfly"	14
Esquema 9 - Mecanismo proposto para a adição nucleofílica ao epóxido (41) em condições quelantes e não quelantes	15
Esquema 10 - Reação de abertura do epóxido (42) por N_3^- , em presença de íons metálicos	15
Esquema 11 - Redução radicalar do epóxido (44) empregando iodeto de samário	16
Esquema 12 - Mecanismo proposto para a redução radicalar do epóxido (44) empregando iodeto de samário	16

Esquema 13 - Resolução do benzilglicidol (46), utilizando complexo de cobalto	18
Esquema 14 - Síntese do precursor do anel C e D do taxol	18
Esquema 15 - Formação do anel oxetânico do taxol	19
Esquema 16 - Reação de Paternò-Büchi do diidropirrol (56) com benzaldeído (55), produzindo o intermediário (57) para a síntese do alcalóide Preussin (58)	20
Esquema 17 - Ciclização do hidroxilato 1,3-tosilato (59) em meio básico.....	20
Esquema 18 - Exemplo de reação do dimetiloxosulfônio metilídico com epóxidos (61)	20
Esquema 19 - Reação de abertura regioespecífica do anel oxetana de (63) por lítio	21
Esquema 20 - Síntese de β -lactonas, através de reação de Reformatsky mediada por índio	22
Esquema 21 - Exemplo de método de síntese de oxetana-2-ona opticamente ativa (70)	23
Esquema 22 - Obtenção de (74), análogo à PGI ₂ , à partir de (76A)	25
Esquema 23 - Obtenção do anel tetraidrofurano da hispidosperdimidina (80)	26
Esquema 24 - Formação do anel tetraidrofurânico do produto natural tetranactina (83)	27
Esquema 25 - Obtenção do intermediário (85) por reação de oximercuração	27

	Pág.
Esquema 26 - Síntese do euryleno (89) através de ciclização do epóxido (88)	28
Esquema 27 - Obtenção do derivado (91), intermediário para a síntese do composto malingolido (92)	29
Esquema 28 - Síntese do derivado tetraidropirânico (94) utilizando o método de ciclização radicalar de alquenos	30
Esquema 29 - Síntese do derivado tetraidropirânico (97), usando o método de alquilação redutiva da lactona (96)	30
Esquema 30 - Síntese do derivado (103)	31
Esquema 31 - Derivados do ácido 3-alcanoil-5-hidroximetiltretônico	33
Esquema -32 - Síntese de γ -butirolactonas(109-112) em reação do tipo Reformatsky	35
Esquema 33 - Síntese da espirolactona (122)	37
Esquema 34 - Mecanismo geral proposto para a reação de Bayer-Villiger	40
Esquema 35 - Reação de oxidação da hidroximetil-cetona (130) com AMCPB	40
Esquema 36 - Produtos esperados durante a reação de oxidação de (140) nas condições de Bayer-Villiger	45
Esquema 37 - Reação de alquilação da carbometoxiciclopentanona (148) utilizando brometo de alila	46
Esquema 38 - Reação de oxidação da cetoalil (140) com AMCPB	48
Esquema 39 - Reação de esterificação da mistura de (135) e (149)	54
Esquema 40 - Produtos de hidrólise espontânea de (136A,B)	57

	Pág.
Esquema 41 - Reação seletiva de epoxidação utilizando AMCPB como agente oxidante	58
Esquema 42 - Reação do epoxi- β -cetoester (142 A,B) com NaBH ₄ , em MeOH, 0° C	65
Esquema 43 - Mecanismo proposto para a redução de (142 A,B) com NaBH ₄	66
Esquema 44 - Reação de redução de (140) com NaBH ₄ /CaCl ₂	69
Esquema 45 - Mecanismo proposto para a reação de redução de (142A,B) com NaBH ₄ /CaCl ₂	71
Esquema 46 - Reação de obtenção dos álcoois (1S,2S)-(+)-1- <i>alil</i> -2-hidroxi-ciclopentano-1-carboxilato de metila (162A) e etila (76B), por redução microbiológica, utilizando <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	73
Esquema 47 - Reações de obtenção dos epóxido 2-hidroxi-1-(2-oxiranilmetil)-(1S,2S)-ciclopentano-1-carboxilato de metila (157A,B) etila (167 A,B), utilizando AMCPB	73
Esquema 48 -Reação de hidrólise de (142 A,B) com ácido oxálico em metanol/água (8:2)	75
Esquema 49 - Mecanismo proposto para a reação de (142 A,B) com LiOH em EtOH/H ₂ O (8:2)	80
Esquema 50 - Principais caminhos de fragmentação de (168 A,B)	84
Esquema 51 - Reação de obtenção da espiro (170 A,B)	88
Esquema 52. Reação da epoxi-cetona (142 A,B) com KCN	92

	Pág.
Esquema 53- Principais reações de fragmentação propostas para (173A,B)	94
Esquema 54 - Reação da epoxi-cetona (142 A,B) com NaN_3	97
Esquema 55 - Principais fragmentações propostas para (174 A,B)	101
Esquema 56 - Reação do álcool-epoxi (157 A,B) com NaN_3	102
Esquema 57 - Tentativa de reação da alil-cetona (140) com NaN_3	102
Esquema 58 - Reação de obtenção do diol 1-alil-1-hidroximetil-(+)- (1S,2S)-ciclopentil metanol (144)	104
Esquema 59 - Reação de obtenção do espiro-tetrahidrofurano (146 A,B).	105
Esquema 60 - Reação de obtenção do derivado acetilado (176 A,B) , e atribuições de RMN obtido em aparelho de 300 MHz	108
Esquema 61 - Reação de redução da carbonila cetônica de (177) por SmI_2	110
Esquema 62 - Reação de ciclização intramolecular promovida por SmI_2 ..	110
Esquema 63 - Reação de redução da epoxi-cetona (140), por SmI_2	111
Esquema 64 - Mecanismo proposto para a reação de redução de (140) com SmI_2	112
Esquema 65 - Reação de redução de (141) com boridreto de sódio	114
Esquema 66- Reação de oxidação de (181 A) com AMCPB	115
Esquema 67 - Principais fragmentações propostas para (139 A,B)	115

ÍNDICE DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1 - Substâncias naturais de origem vegetal, testadas pelo Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos que apresentaram atividade contra diversos tumores	1
Figura 2 - Principais heterociclos oxigenados saturados	2
Figura 3 - Perfil da reatividade da formação de lactonas	3
Figura 4 - Exemplos de fechamento e anéis descritos por Baldwin	4
Figura 5 - Ângulo ideal de aproximação do nucleófilo, proposta por Baldwin, nas reações de ciclização do tipo n-exo-tet	5
Figura 6 - Ângulo ideal de aproximação do nucleófilo, proposta por Baldwin, nas reações de ciclização do tipo n-exo-trig	5
Figura 7 - Ângulo ideal de aproximação do nucleófilo, proposta por Baldwin, nas reações de ciclização do tipo endo-dig	6
Figura 8 - Intermediário proposto para a cloroidroxilação de Sharpless de (16)	10
Figura 9 - Modelo proposto para a interação entre um representante da família da Annonaceas (Squamocin) e o ion cálcio	33
Figura 10 -Proposta de obtenção dos derivados lactônicos (133-136) e oxabicíclicos (137-139)	41
Figura 11 - Proposta de reação de oxidação de (140) para a obtenção das lactonas (135 e 136) e/ou da epoxi-cetona (142)	42
Figura 12 - Proposta de alteração nas condições de oxidação do diol (144)	43

	Pág.
Figura 13 - Derivado 2-oxabicyclo[4.3.0]nonano funcionalizado (140), intermediário proposto para a síntese de análogos à PGI ₂	44
Figura 14 - Cromatograma obtido de (135) , após 30 dias da caracterização inicial	51
Figura 15- a) Espectro de RMN ¹³ C de (135) obtido em aparelho de 200 MHz ; b) Espectro de RMN ¹³ C da mistura de (135) e (149), obtido em aparelho de 500 MHz	53
Figura 16 - Correlações observadas no espectro de ¹ H x ¹³ C-HMBC - da mistura de (135) e (149)	54
Figura 17 - Espectro de ¹ H x ¹ H-COSY de (142 A,B)	61
Figura 18 - Espectro de HMQC de (142 A,B)	62
Figura 19- Possíveis interações estéricas envolvidas na reação (142 A,B) com NaBH ₄	68
Figura 20 - Ilustração das estruturas de (160) e (161) após modelagem pelo MOPAC 6.0	68
Figura 21. Selecionadas correlações do espectro HMBC de (160 A,B)	82
Figura 22- Efeitos introduzidos pela acetilação do grupo hidroxila de (169A,B)	85
Figura 23- Conformero de menor energia da epoxicetona (142 A,B), de acordo com o cálculo de modelagem molecular) e valores dos coeficientes dos orbitais atômicos de C-1, C-7 e C-8	89
Figura 24 - Espectro de ¹ H x ¹ H -COSY de (146 A,B), obtido em aparelho de 200 MHz	106

Figura 25 - Espectro de RMN ¹ H obtido do produto bruto da reação de redução de (140) com SmI ₂	112
Figura 26 - Conformações preferenciais propostas para os derivados biciclo[4.3.0]nonano (139A) e (139B)	118

ÍNDICE DE TABELAS

	Pág.
Tabela 1 - Energia torsional observada para os éteres cíclicos saturados ..	3
Tabela 2 - Síntese de β -hidroxi cetonas. Redução de α,β -epoxi cetonas com iodeto de Samário (II)	17
Tabela 3 - Obtenção das lactonas (125) a partir dos espiro-epóxidos (123)..	39
Tabela 4 - Dados de RMN ¹ H e ¹³ C obtidos de (135)	50
Tabela 5 - Dados de RMN ¹ H e ¹³ C obtidos de (136 A,B)	51
Tabela 6 - Dados de RMN ¹ H e ¹³ C obtidos da mistura de (149)	55
Tabela 7 - Dados obtidos da análise por cromatografia gasosa das misturas de compostos obtidos na reação de oxidação de (140) com AMCPB em diferentes condições experimentais	60
Tabela 8 - Dados de RMN ¹ H) e ¹³ C de (142 A,B)	63
Tabela 9- Dados de RMN ¹ H e ¹³ C de (133 A,B)	76
Tabela 10 - Dados de RMN ¹ H e ¹³ C de (169 A,B)	83
Tabela 11 - Dados de RMN ¹ H e ¹³ C de (171 A,B)	87
Tabela 12 - Valores de energias do LUMO da epoxi-cetona (142 A,B) , coeficientes atômicos de C-1, C-7 e C-8	89
Tabela 13 - Valores de E _{HOMO} para os nucleófilos ⁻ N ₃ e ⁻ CN	90
Tabela 14 - Dados de RMN ¹ H e ¹³ C de (174 A,B)	95
Tabela 15 - Dados de RMN ¹ H e ¹³ C de (175 A,B)	100
Tabela 16 - Dados de RMN ¹ H e ¹³ C de (146 A,B)	107
Tabela 17 - Dados de RMN ¹ H e ¹³ C de (139 A,B)	117

RESUMO

Lactonas e derivados 2-oxabícclos funcionalizados têm atraído considerável atenção devido ao fato de serem versáteis intermediários sintéticos e por demonstrarem ser subunidades importantes, presentes em várias classes de compostos bioativos.

Neste trabalho, apresentamos nossos estudos sobre a reação de adição nucleofílica à **142 A,B**, utilizando diferentes nucleófilos em processos inter- e intramoleculares, com o propósito de investigar a reatividade do anel oxirana presente em **142 A,B**.

Descrevemos a síntese de δ -lactonas (**135**, **136 A,B**, **153A,B**), γ -lactonas (**168 A,B**, **174 A,B**), 2-oxaespíro[4.4]nonano (**133 A,B**, **170 A,B**, **175 A,B**, **146 A,B**), derivados 2-oxabícclo[3.3.0]octano (**156 A,B**, **173 A,B**), e 2-oxabícclo[4.3.0]nonano (**139 A,B**), em bons rendimentos.

Desenvolvemos uma nova metodologia sintética otimizada para a obtenção do derivado 2-oxabícclo[3.3.0]octano (**156 A,B**), explorando a redução quimiosseletiva da epoxiketona (**142A,B**), utilizando boridreto de sódio e cloreto de cálcio.

ABSTRACT

Functionalized lactones and 2-oxabicyclo derivatives have attracted considerable attention because these compounds are useful key intermediates and have proved to be an important sub-unit present in several classes of bioactive compounds.

In this work, we report our studies on the nucleophilic ring opening reactions of **142 A,B**, by using different nucleophiles in an intermolecular or intramolecular process, in order to investigate the reactivity of the oxirane ring of **142 A,B**.

We described the synthesis of functionalized δ -lactones (**135**, **136 A,B**, **153A,B**), γ -lactones (**168 A,B**, **174 A,B**), 2-oxaspiro[4.4]nonane (**133 A,B**, **146 A,B**, **170 A,B**, **175 A,B**), 2-oxabicyclo[3.3.0]octane (**156 A,B**, **173 A,B**) and 2-oxabicyclo[4.3.0]nonane (**139 A,B**) in good yield.

We developed a new efficient method to obtain functionalized 2-oxabicyclo[3.3.0]octane (**156 A,B**) exploring the chemoselective reduction of the ketone function from the epoxyketone derivative (**142 A,B**) using sodium borohydride in the presence of calcium chloride.



Introdução

I - INTRODUÇÃO

1 - Heterociclos Oxigenados Saturados

Heterociclos oxigenados saturados são de grande importância na química orgânica, por estarem presentes em produtos naturais bioativos^{1,2,3} (Figura 1), ou por serem utilizados como "intermediários-chave" para a construção de substâncias de interesse biológico^{4,5}.

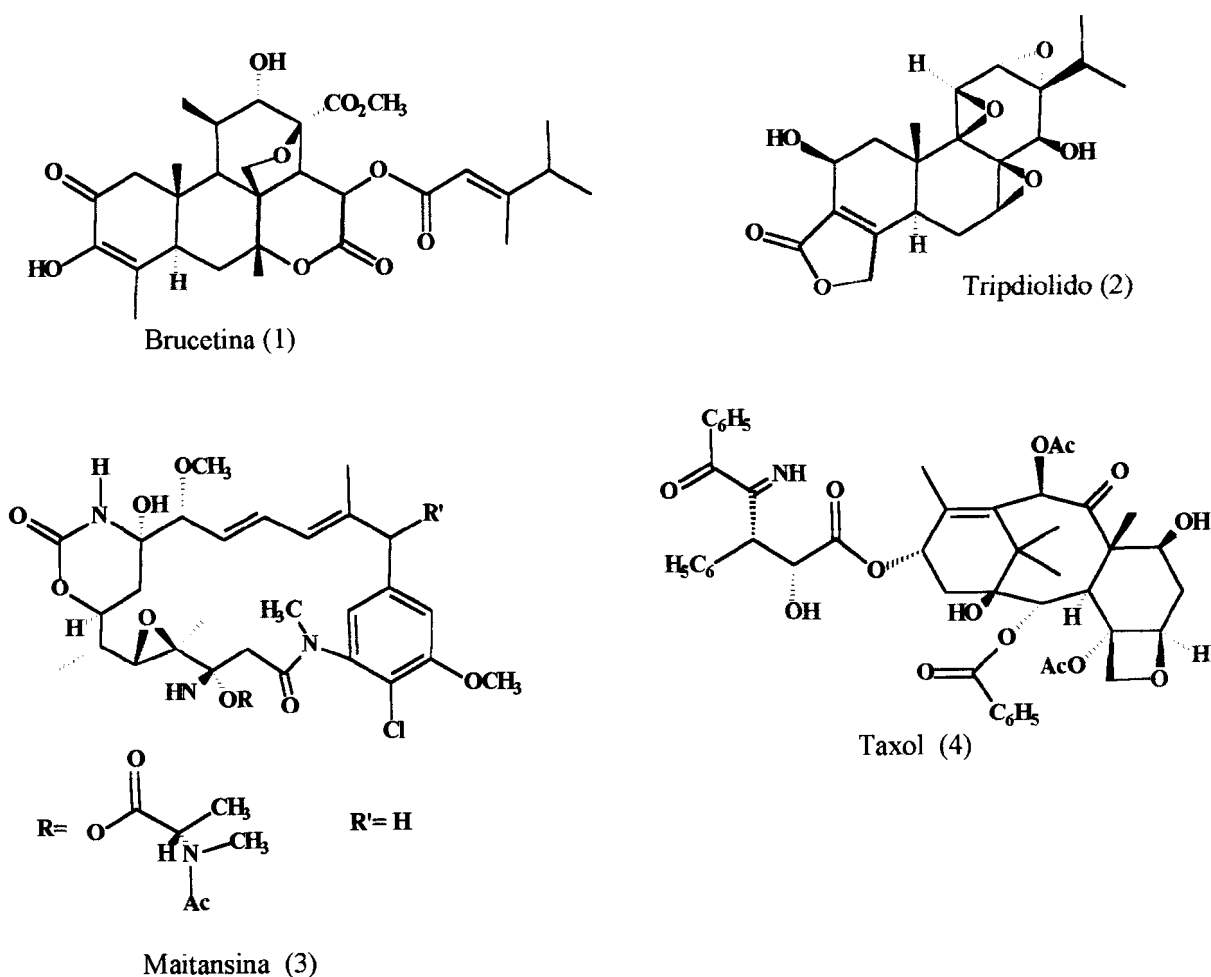


Figura 1 - Substâncias naturais de origem vegetal, testadas pelo Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos que apresentaram atividade contra diversos tumores¹.

Dentre os éteres cíclicos, os que são mais comumente observados são as oxiranas **(5)**, oxetanas **(6)**, oxolanos **(7)** e oxanos **(8)**.

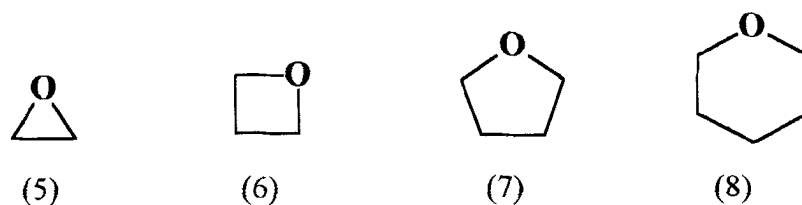


Figura 2 - Principais heterociclos oxigenados saturados.

A reatividade destes sistemas está diretamente relacionada as distorções dos ângulos de ligação "normais", que são freqüentemente encontrados em sistemas cíclicos. A energia necessária para que ocorra a distorção do ângulo de ligação é conhecida como *Tensão Angular* ou *Tensão de Bayer*⁶.

As tensões observadas nos heterociclos oxigenados saturados, calculadas com base em dados experimentais e entalpias de formação, são apresentadas na Tabela 1. A *Tensão de Bayer* é formalmente definida como o aumento na energia de compostos cíclicos proveniente da deformação do ângulo de valência ideal de $109^{\circ}28'$ para carbono sp^3 e 120° para carbono sp^2 . É observado que os compostos com anéis de 4 membros apresentam menor energia tensional do que os com 3 membros mas, entretanto, com valores superiores àqueles observados para os compostos apresentando anel de 5 membros.

Estes resultados apresentados podem ser correlacionados diretamente com a maior reatividade dos anéis oxirana e oxetana em relação aos anéis tetraidrofurano e tetraidropirano.

Tabela 1 - Energia torsional observada para os éteres cíclicos saturados (Kcal/mol)⁷.

Tamanho do Anel	3	4	5	6
Energia	27,28	25,51	5,63	1,16

Também é possível correlacionar o favorecimento de reações de ciclização intramolecular com o tamanho do anel formado, e a reatividade relativa observada normalmente é na ordem de $5 > 6 > 3 > 4^8$. A conversão de ω -bromoalcanos carboxilatos para lactonas é apresentada como exemplo (Figura 3), sendo possível observar que a reatividade é máxima na formação de anéis de 5 membros (γ -butirolactonas), onde a soma da contribuição dos valores entálpicos e entrópicos é o fator determinante⁹.



Figura 3 - Perfil da reatividade da formação de lactonas.

Um trabalho sistemático sobre reações de ciclização foi desenvolvido por Baldwin e *col.*,¹⁰ recebendo o seu nome ("As Regras Empíricas de Baldwin"). De uma maneira geral, Baldwin classificou o fechamento do anel em duas categorias: "exo" e "endo", em função da posição do ataque em sistemas insaturados. As reações também foram classificadas como "tet", "trig" ou "dig" dependendo se, o fechamento do anel envolve uma substituição em átomo de carbono tetraédrico (hibridizado em sp^3), ou adição em átomo de carbono trigonal (hibridizado em sp^2) ou digonal (hibridizado em sp). Finalmente, o tamanho do anel formado é indicado por um numeral apropriado (Figura 4).

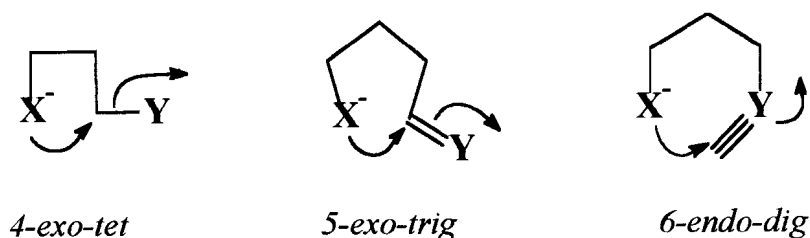


Figura 4 - Exemplos de fechamento e anéis descritos por Baldwin.

Algumas reações são desfavorecidas em função do nucleófilo não assumir um ângulo ideal de aproximação em relação ao grupo de saída. Isto ocorre normalmente nas reações n -endo-tet, onde $n \leq 6$, devido a grande dificuldade em alcançar a colineariedade necessária (Figura 5). Já as reações do tipo n -exo-tet, são favoráveis até mesmo por valores de n - pequenos (3-7). Nas reações que ocorrem em duplas ligações (trig), a aproximação do nucleófilo ocorre em um ângulo de cerca de 109° (Figura 6). Este ângulo de aproximação faz a reação do

tipo "exo" mais favorável do que a do tipo "endo", sendo possível considerar que a formação de anéis de 5 membros ou menores, por ciclização do tipo "endo-trig", é desfavorável.

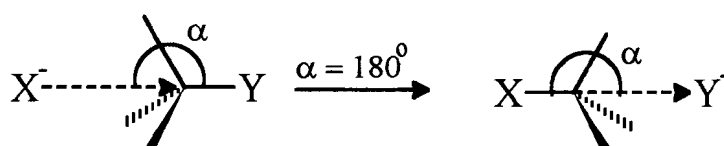


Figura 5 - Ângulo ideal de aproximação do nucleófilo, proposta por Baldwin, nas reações de ciclização do tipo *n-exo-tet*.

No sistema digonal (*sp*), o ângulo de aproximação é de cerca de 120° (Figura 7). Por analogia ao que foi descrito anteriormente, observa-se que as reações de formação de anéis pequenos, por ciclização do tipo "exo-dig" é desfavorecido, entretanto parece ser possível para anéis maiores. Para as reações do tipo "endo-dig", a aproximação por um ângulo de 120° é geralmente favorecido¹¹.

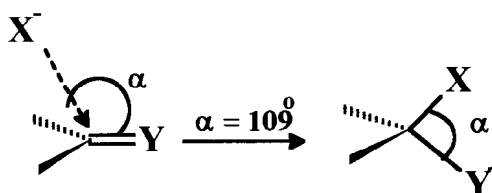


Figura 6 - Ângulo ideal de aproximação do nucleófilo, proposta por Baldwin, nas reações de ciclização do tipo *n-exo-trig*.

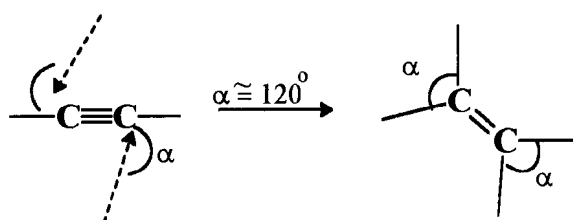


Figura 7 - Ângulo ideal de aproximação do nucleófilo, proposta por Baldwin, nas reações de ciclização do tipo endo-dig.

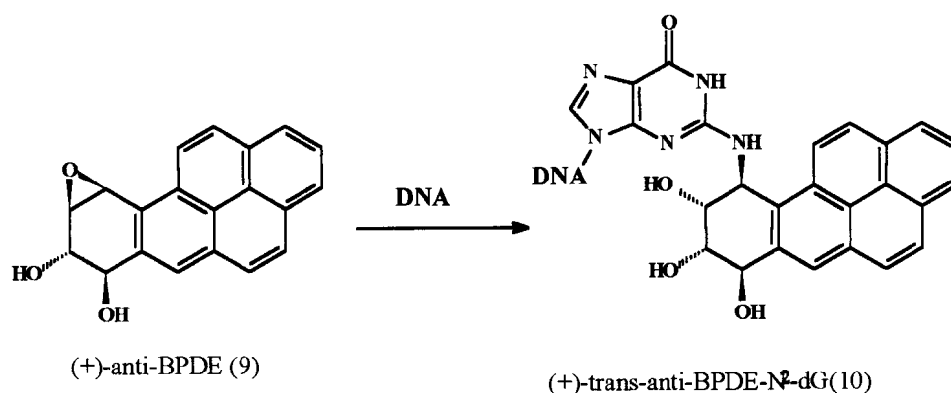
1.1 - Éteres cíclicos de 3 membros : Oxiranas ou epóxidos

A química dos derivados oxirânicos é governada pela tensão do anel de três membros. Este comportamento proporciona um aumento de reatividade em processos nos quais a tensão é diminuída. Então, a coordenação de um ácido de Lewis, com o heteroátomo, ataque nucleofílico sobre um dos carbonos, aquecimento, ou irradiação pode resultar na abertura do anel¹².

Por causa desta tendência de sofrer reações de abertura, oxiranas podem ser caracterizadas como importantes intermediários sintéticos na obtenção de diversas classes de substâncias de interesse¹³, gerando frequentemente, compostos bifuncionalizados¹⁴.

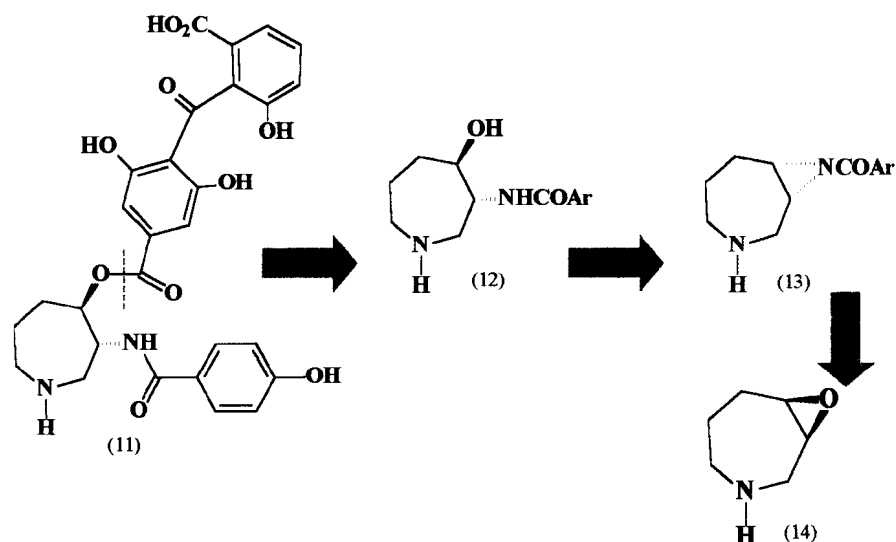
Esta característica também faz das oxiranas bons agentes alquilantes, que podem apresentar propriedades mutagênicas e tóxicas. Foi observado nos mamíferos que, o composto 7,8-dihidroxi-9,10-epoxi-7,8,9,10-tetraidrobenzo[a]

pireno BPDE (**9**) é altamente reativo com o DNA, formando predominantemente (*in vivo* e *in vitro*) um aduto resultante da abertura do epóxido e subsequente conexão com o DNA via o grupo amino exocíclico da deoxiguanosina¹⁵ (Esquema 1). Estes e outros resultados conduzem a um melhor entendimento da atuação de compostos alquilantes na categoria de anti-tumorais e carcinogênicos.



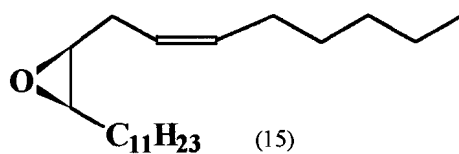
Esquema 1 - Reação nucleofílica proposta de conexão do DNA com o epóxido (9).

Já o balanol (**11**) é um produto natural que apresenta atividade inibitória da proteína cinase C¹⁶ e a sua síntese total tem atraído o interesse de diversos grupos de pesquisa. Uma das estratégias adotadas para a síntese desta substância utiliza o epóxido (**14**) como intermediário-chave (Esquema 2), o qual foi submetido a reação nucleofílica de abertura do anel, com alta regio- e estereosseletividade, conduzindo ao controle dos dois centros estereogênicos da molécula alvo¹⁷.



Esquema 2 - Análise retrossintética do balanol (11).

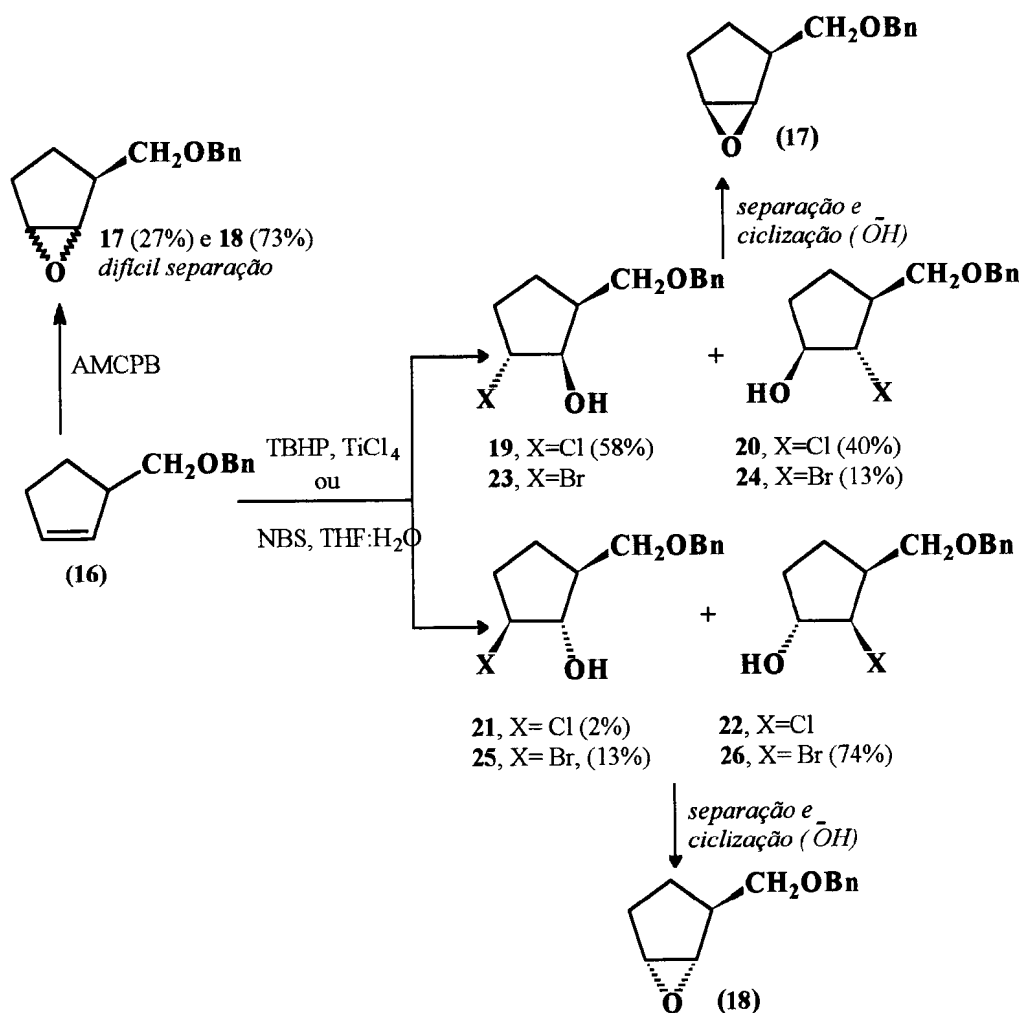
Já o epóxido (6Z, 9S, 10R)-9,10-epoxiênicos-6-ene (15) é de grande interesse por fazer parte de uma importante classe de produtos naturais que apresentam propriedades de feromônios de formigas da espécie *Lepidopteran pests*¹⁸.



1.1.a - Alguns Métodos de Obtenção dos Epóxidos

Dentre os métodos utilizados para a obtenção dos epóxidos, os mais utilizados são aqueles que envolvem a transferência de oxigênio para os alquenos¹⁹.

Resultados apresentados por Colombini e *col.*²⁰, descrevem três metodologias sintéticas diferentes da oxidação da dupla ligação do sistema 3-benzil oximetilciclopenteno (**16**).



Esquema 3 - Métodos de oxidação do sistema 3-benzil oximetilciclopenteno (16**).**

Inicialmente foi realizada a epoxidação de (**16**) utilizando ácido *meta*-cloro perbenzóico (AMCPB), obtendo-se os epóxidos como mistura (**17**, cis 27:73 trans,

18), de difícil separação cromatográfica. Como o objetivo era observar a regioselectividade da abertura nucleofílica de cada epóxido separadamente, a próxima metodologia utilizada foi a cloridroxilação de Sharpless. As cloridrinas obtidas (**19**), (**20**) foram separadas de (**21**) por cromatografia e então ciclizadas sob condições básicas (NaOH em THF/H₂O), produzindo o epóxido (**17**) puro (Esquema 3).

A alta diastereosseletividade observada na cloridroxilação de Sharpless da olefina (**16**) implica em uma coordenação inicial do oxidante com o oxigênio do grupo oxibenzílico, e nesta situação o ataque do oxidante pela face *sin* na dupla ligação, produz os intermediários para a formação do epóxido (**17**) (Figura 8).

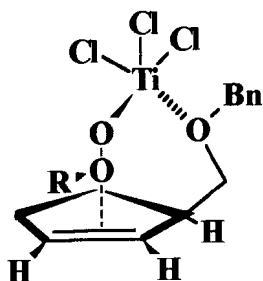
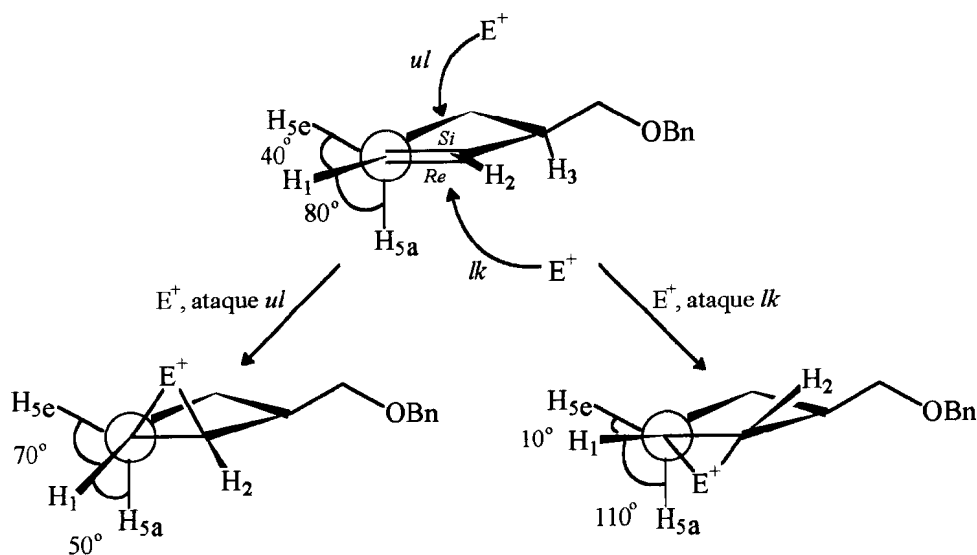


Figura 8 - Intermediário proposto para a cloridroxilação de Sharpless de (**16**).

Finalmente é apresentada a síntese do epóxido *trans* (**18**), sendo realizada com N-bromosuccinimida (NBS) em THF aquoso, produzindo a mistura das bromidrinas (**24**), (**25**) e (**26**), que foram ciclizadas sob condições básicas, após separação, fornecendo o epóxido (**18**) (Esquema 3). A diastereosseletividade

observada na reação de **(16)** com NBS é devido ao ataque preferencial "unlike" (*ul*) do eletrófilo (Br^+) à dupla ligação de **(16)**.

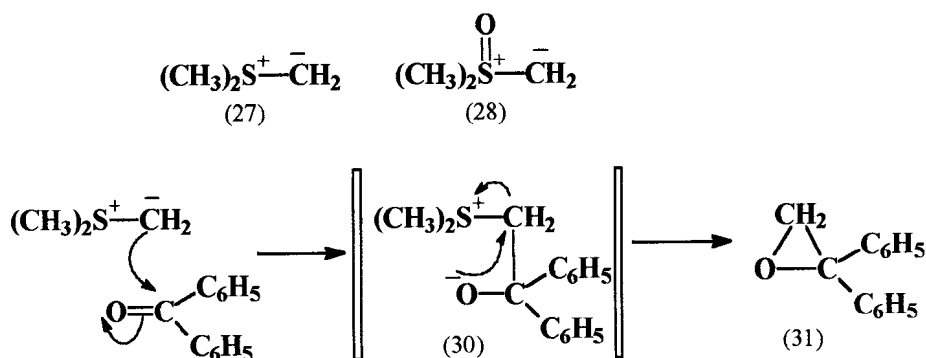
Foi proposto que, além dos efeitos estéricos exercidos pelos hidrogênios pseudoaxiais, H_3 e H_{5a} na aproximação do eletrófilo, as diferenças da tensão torsional provenientes das duas alternativas da aproximação eletrofílica ["like" (*lk*) e "unlike" (*ul*), Esquema 4] colaboram para a diastereosseletividade observada.



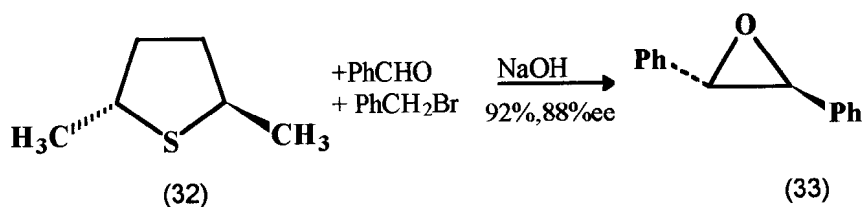
Esquema 4-Representações dos possíveis ataques do eletrófilo ("ul" x "lk") (**16**).

Uma estratégia eficiente para a obtenção de epóxidos é a adição de íldeos de enxofre à carbonila cetônica ou aldeídica. Os reagentes normalmente utilizados nesta transformação química, exemplificada abaixo pela reação com a benzofenona **(29)** (Esquema 5), são dimetilsulfônio metilídio **(27)** e dimetiloxosulfônio metilídio **(28)**²¹. Dimetilsulfeto e dimetilsulfóxido são precursores para os ílídios de enxofre **(27)** e **(28)**, respectivamente. Quando DMSO reage com iodometano, iodeto de trimetilsulfoxônio é formado, e ao reagir com base forte,

produz o ílídio correspondente, dimetiloxosulfônio metilídeo (**28**). A síntese do óxido de estilbeno (**33**), enantiomericamente enriquecido a partir do tiolano (**32**), é apresentada ilustrando uma variação desta estratégia sintética (Esquema 6)²².



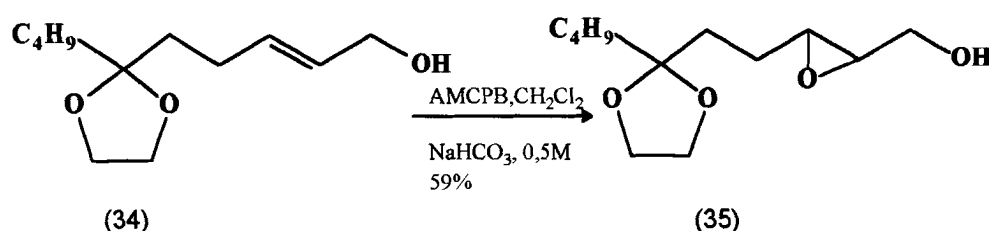
Esquema 5 - Mecanismo para a formação de epóxido através de reação entre dimetiloxosulfônio metilídeo (**28**) e benzofenona (**29**)



Esquema 6 - Reação de formação do óxido de estilbeno (**33**) enantiomericamente enriquecido.

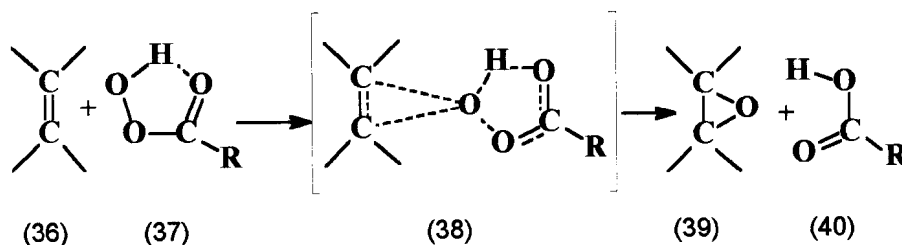
Mas, certamente o método mais comum de conversão de alquenos para epóxidos envolve o uso de peróxidos que podem ser : peróxido de hidrogênio, alquil hidroperóxido e peróxidos ácidos. O peróxido de hidrogênio tem sido o reagente epoxidante mais utilizado, porém, devido a sua baixa eletrofilicidade, necessita ser ativado para reagir com o alqueno²³. Já os perácidos orgânicos apresentam a ativação do peróxido de hidrogênio pela conjugação com a sub-

unidade acila de um ácido carboxílico, tornando-os reagentes clássicos para epoxidação de alquenos não-funcionalizados^{24,25}. O perácido orgânico mais utilizado e disponível comercialmente é o ácido meta-cloroperbenzóico (AMCPB), sendo utilizado amplamente em escala laboratorial²⁶. Svensson e *col* descreveram metodologia de epoxidação utilizando AMCPB em diferentes tampões, tendo observado a reatividade de diferentes substratos contendo grupos protetores sensíveis à ácidos e bases²⁷ (Esquema 7).



Esquema 7 - Oxidação de (34) com AMCPB em diferentes tampões.

Vários estudos mecanísticos foram realizados²⁸, mas a bimolecularidade e estereoespecificidade tem sido, geralmente, racionalizada pela estrutura de transição "Butterfly", proposta por Bartlett²⁹ (Esquema 8). Nesta proposta mecanística a olefina (36) atacaria nucleofílicamente o perácido (37), que estaria numa forma cíclica estabilizada por ligação hidrogênio intramolecular, levando a um estado de transição simétrico (38), onde os elétrons π estariam deslocalizados e o próton seria transferido ao oxigênio carbonílico ao mesmo tempo que as ligações C-O seriam formadas, levando à formação do epóxido (39) e do ácido carboxílico correspondente (40), em um processo concertado.



Esquema 8 - Mecanismo proposto por Bartlett para a epoxidação de alcenos com perácidos: Mecanismo "Butterfly".

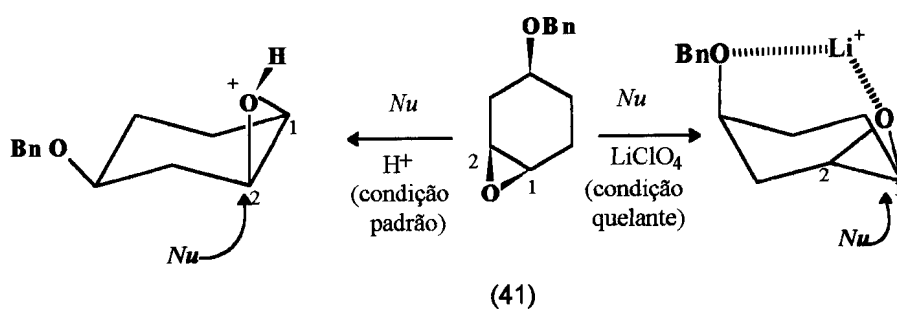
1.1.b - Algumas reações dos epóxidos

A importância dos epóxidos como intermediários sintéticos é inquestionável, devido a facilidade de abertura do anel em função da alta reatividade, proveniente da tensão de anel de Bayer. Explorando esta característica, vários trabalhos são realizados, visando induzir a regio- e estereosseletividade na reação de abertura do epóxido³⁰.

Deste modo, epóxidos reagem com uma grande variedade de nucleófilos (C, O, N-nucleófilo, haletos, hidretos, etc.) transformando-se em valorosas ferramentas na construção de dois centros estereogênicos vicinais, onde a regioquímica do processo de abertura pode ser direcionada³¹.

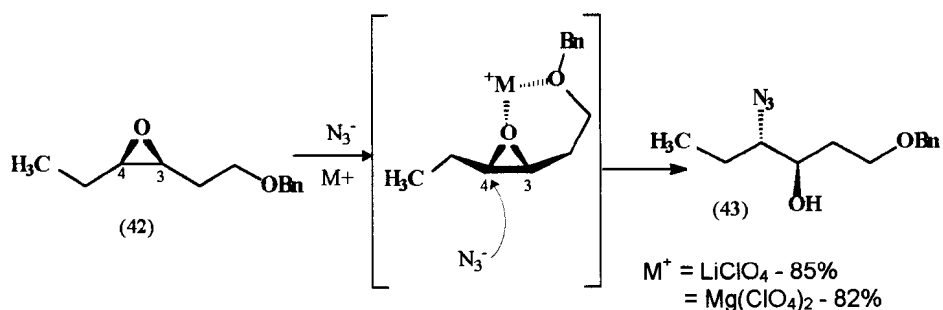
Calvani e *col.*³² descreveram resultados onde foi comparado a regioseletividade na reação de adição nucleofílica ao anel oxirana de sistemas cíclicos, possuindo o grupo funcional OBn na posição alílica (relativo ao anel

oxirana, **41**), em condições normais e na presença de íons metálicos (Esquema 9). Foi observado que em condições quelantes o processo de abertura nucleofílica do anel oxirana ocorre na posição C-1, exclusivamente. Quando a mesma reação foi realizada em condições não quelantes, foi possível observar adicionalmente, a formação de produtos provenientes do ataque nucleofílico em C-2.



Esquema 9 - Mecanismo proposto para a adição nucleofílica ao epóxido (**41**) em condições quelantes e não quelantes.

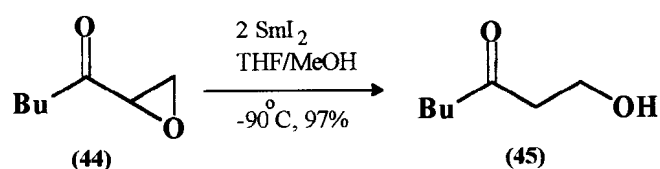
Azzena³³ ampliou estes trabalhos, investigando a abertura nucleofílica de um sistema alifático acíclico (**42**), utilizando o íon azida (N_3^-). Foi observado que em alguns casos, o uso de $LiClO_4$ ou $Mg(ClO_4)_2$ conduz a um processo com preferencial regiosseletividade em C-4 de (**42**) (Esquema 10).



Esquema 10 - Reação de abertura do epóxido (**42**) por N_3^- , em presença de íons metálicos.

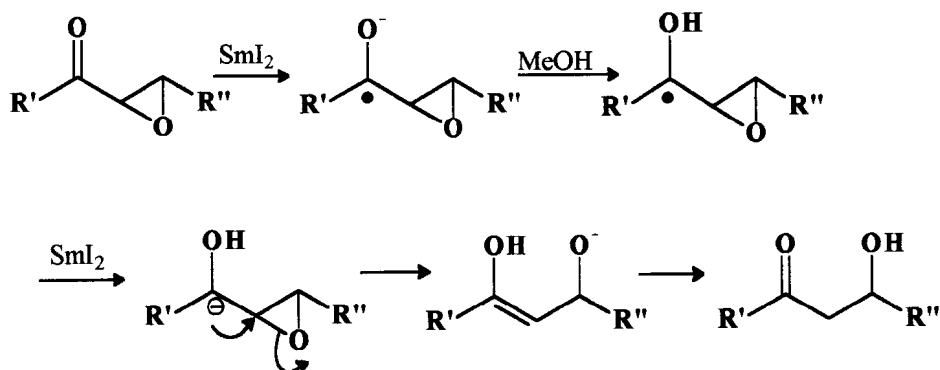
Tanner³⁴ descreveu resultados onde foi investigado a adição nucleofílica em sistemas acíclicos, tendo como escolha os hidretos (LiAlH_4 , RedAl e DIBAL) e reagentes organocupratos.

A investigação da redução radicalar de epóxidos empregando iodeto de samário, realizada por Molander e Hahn, permitiu observar a conversão de α,β -epoxi-cetonas (**44**) às β -hidroxi cetonas (**45**) correspondentes³⁵ (Esquema 11, Tabela 2).



Esquema 11 - Redução radicalar do epóxido (**44**) empregando iodeto de samário .

Segundo Molander e Hahn, a reação de SmI_2 com cetonas (Esquema 12) gera o radical cetil, que é rapidamente protonado em metanol. Posteriormente ocorre a redução por um segundo equivalente de SmI_2 produzindo o carbânion, induzindo a abertura do epóxido . A tautomerização do enol resultante produz a cetona observada .



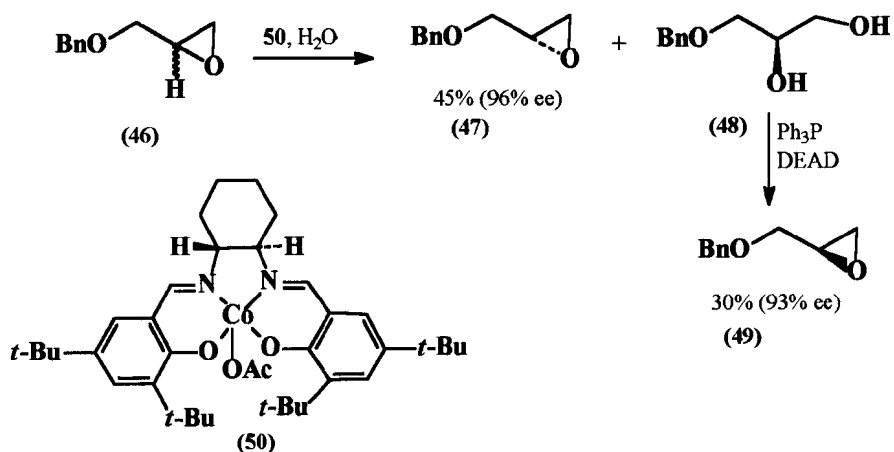
Esquema 12- Mecanismo proposto para a redução radicalar do epóxido (**44**) empregando iodeto de samário.

Tabela 2 - Síntese de β -hidroxi cetonas. Redução de α,β -epoxi cetonas com iodeto de Samário (II).

	α - β -Epoxicetonas	Produto	Rend. % (CG)
1.			97
2.			81
3.			74
4.			82
5.			79 ^a

^a Mistura de diastereoisômeros.

Um método utilizado para a obtenção enantiosseletiva de epóxidos foi a utilização de complexo de cobalto descrita por Jacobsen e *col*³⁶. Este processo consiste na abertura enantiosseletiva do anel, levando à obtenção do epóxido que não reage em alto grau de excesso enantiomérico. Estes resultados foram utilizados por Gurjar e *col*. na resolução do benzilglicidol (**46**). A vantagem nesta metodologia é que o produto de abertura pode ser convertido ao epóxido, e deste modo, ambos enantiômeros são obtidos³⁷ (Esquema 13).

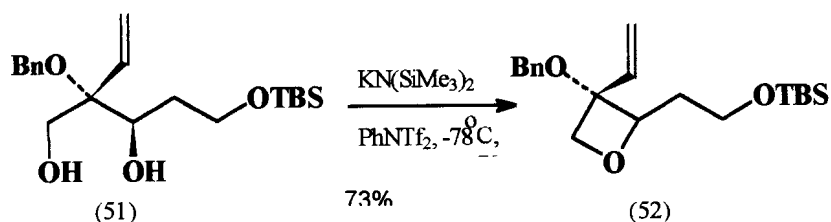


Esquema 13 - Resolução do benzilglicol (46), utilizando complexo de cobalto.

1.2 - Éteres cíclicos de 4 membros : Oxetanas

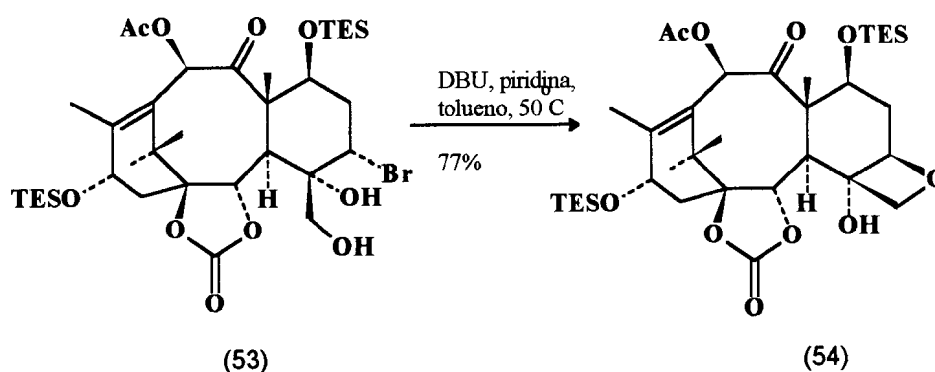
1.2.a - Alguns métodos de obtenção das oxetanas

Taxol (4) é provavelmente o produto natural mais importante que apresenta o anel oxetana. Três sínteses totais já foram descritas, além de várias sínteses parciais. Paquete *et al*, realizaram a ciclização de (51) para (52) via o triflato para preparar um precursor do anel C e D do taxol (Esquema 14)³⁸.



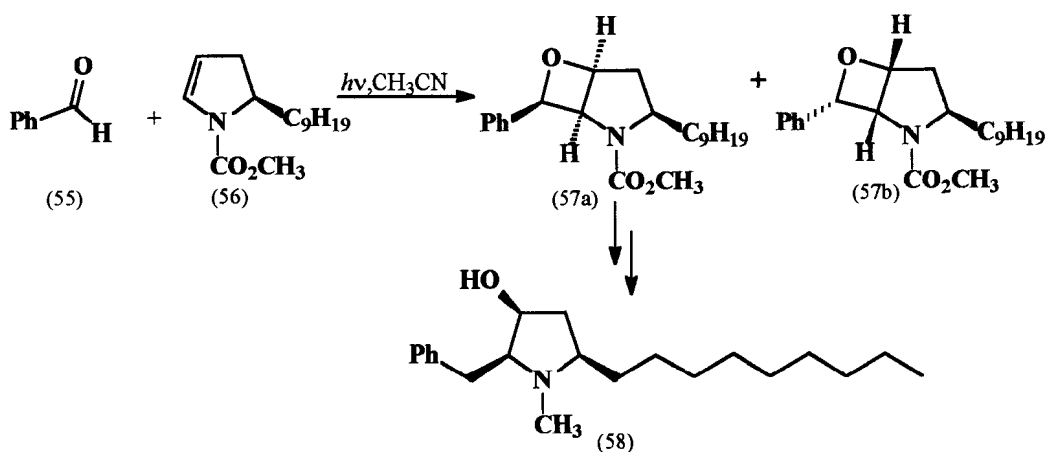
Esquema 14- Síntese do precursor do anel C e D do taxol.

Shiina, e *col.*³⁹ relataram a formação do anel oxetânico nos estágios finais da síntese do taxol, como apresentado no Esquema 15.



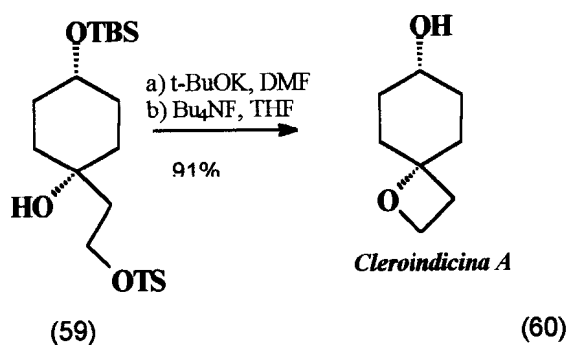
Esquema 15- Formação do anel oxetânico do taxol.

O sistema heterociclo oxetana também pode ser encontrado no intermediário (57) utilizado para a síntese do alcalóide Preussin (58), que apresenta atividade antifúngica. O intermediário (57), necessário à preparação de (58), é obtido através da Reação de Paternò-Buchi⁴⁰, que representa um método clássico para a preparação de oxetanas. Nesta reação o anel oxetana é preparado através da cicloadição da dupla ligação à compostos carbonílicos catalisada fotoquimicamente (Esquema 16).

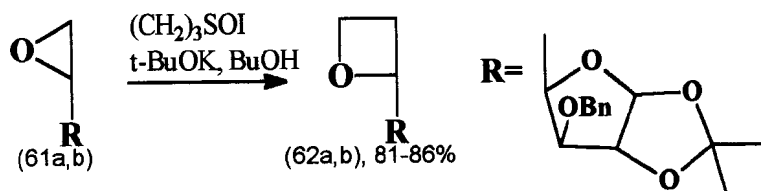


Esquema 16 - Reação de Paternò-Büchi do diidropirrol (56) com benzaldeído (55), produzindo o intermediário (57a) para a síntese do alcalóide Preussin (58).

Outros métodos de preparação de oxetanas incluem a ciclização de hidroxí 1,3-tosilatos com base⁴¹ (Esquema 17) e a reação do ânion dimetiloxosulfônio metilídico com compostos carbonílicos⁴² ou com epóxidos.⁴³ (Esquema 18).



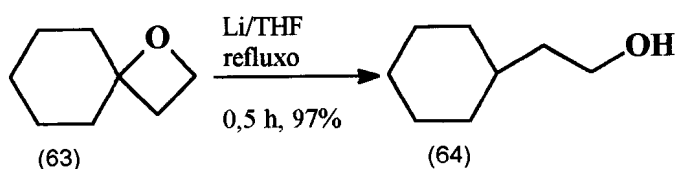
Esquema 17- Ciclização do hidroxí 1,3-tosilato (59) em meio básico.



Esquema 18- Exemplo de reação do dimetiloxosulfônio metilídico com epóxidos (61).

1.2.b - Algumas reações das oxetanas

Tendo conhecimento de que a energia da tensão do anel oxetana é somente um pouco menor do que a energia observada nos epóxidos, as oxetanas são também utilizadas como importantes intermediários sintéticos em função de sua reatividade. As aplicações sintéticas da clivagem do anel oxetana são bem conhecidas, e neste contexto, a reação de abertura reductiva produzindo álcoois podem ser realizadas utilizando reagentes como hidreto de lítio alumínio⁴⁴ e H₂/Niquel Raney⁴⁵. Recentemente Rama e Pasha descreveram que o lítio é capaz de induzir a abertura regioespecífica do anel oxetana, conduzindo à formação do álcool terminal. O derivado cicloexiletanol (**64**) foi obtido através desta metodologia em 97% de rendimento (Esquema 19)⁴⁶.



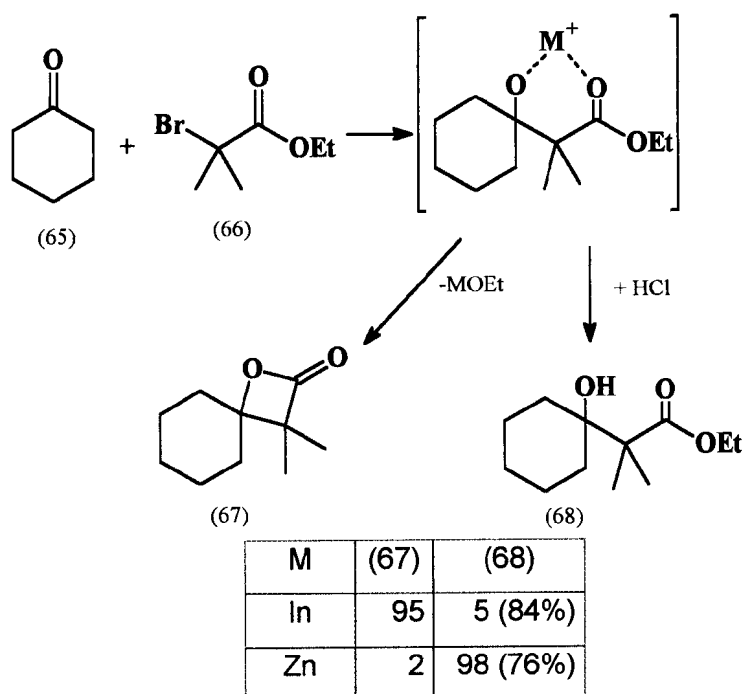
Esquema 19- Reação de abertura regioespecífica do anel oxetana de (63) por lítio.

1.2.c - Alguns Métodos de Obtenção de β -Lactonas

Tem sido foco de grande atenção a obtenção de oxetan-2-ona, ou β -lactonas, devido ao fato de estarem presentes em produtos naturais

biologicamente ativos^{47,48} e por serem utilizadas como monômeros na preparação de poli(hidroxicarbonatos) biodegradáveis⁴⁹.

É possível sintetizar β -lactonas utilizando uma interessante variação da clássica reação de Reformatsky. Schick e *col.* demonstraram que a lactonização direta de intermediários β -hidroxi carbonatos formados durante a reação de Reformatsky mediada por índio⁵⁰ leva à formação de β -lactonas.

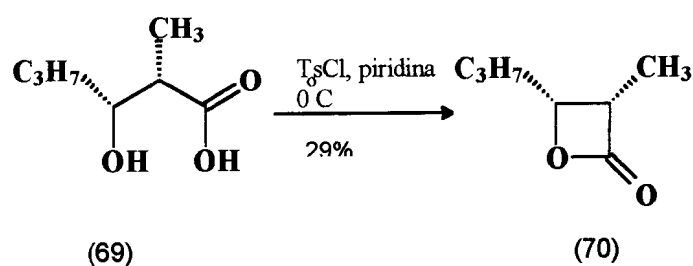


Esquema 20 - Síntese de β -lactonas, através de reação de Reformatsky mediada por índio.

Esta metodologia sintética é restrita para β -lactonas- $\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -tetra substituídas, desde que a ciclização é facilitada pelo efeito do grupo dialquil geminado (Esquema 20). A obtenção de β -lactonas menos substituídas, utilizando

esta metodologia, pode ser viabilizada através do emprego do éster fenílico correspondente⁵¹.

Oxetan-2-ona oticamente ativas podem ser sintetizadas a partir de ácidos-3-halo- ou 3-hidroxi-substituídos (Esquema 21) oticamente ativos, ou por síntese que envolve a utilização de enzimas⁵².



Esquema 21 - Exemplo de método de síntese de oxetan-2-ona oticamente ativa (70).

1.3 - Éteres cíclicos de 5 e 6 membros :

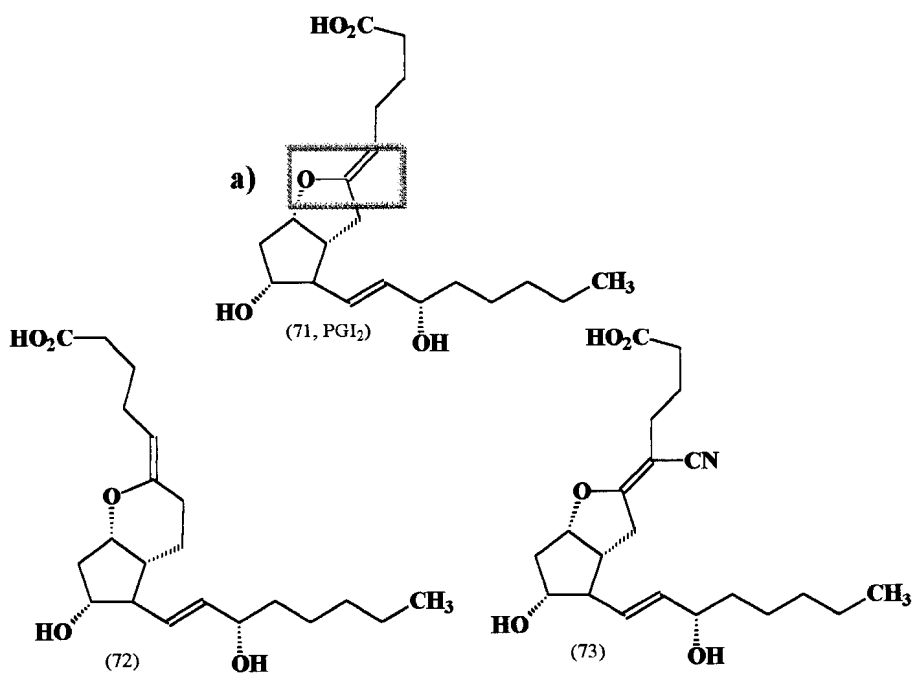
Tetraidrofuranos e Tetraidropiranos;

γ- e δ-Lactonas

Dentre os compostos que apresentam o núcleo tetraidrofurano, podemos destacar a prostaciclina (PGI₂) (**71**), que é descrita como o mais potente inibidor natural da agregação plaquetária⁵³.

A despeito de seu potencial perfil terapêutico, a PGI_2 não é empregada como fármaco em função do seu reduzido tempo de meia-vida, ca. 3 minutos, devido a presença de função enol-éter (a).

Desta forma, derivados análogos à PGI_2 quimicamente estáveis, e.g. a homo- PGI_2 (**72**) e o Nileprost (**73**) foram sintetizados e produziram atividade anti-agregantes plaquetárias equipotentes à PGI_2 ⁵⁴.

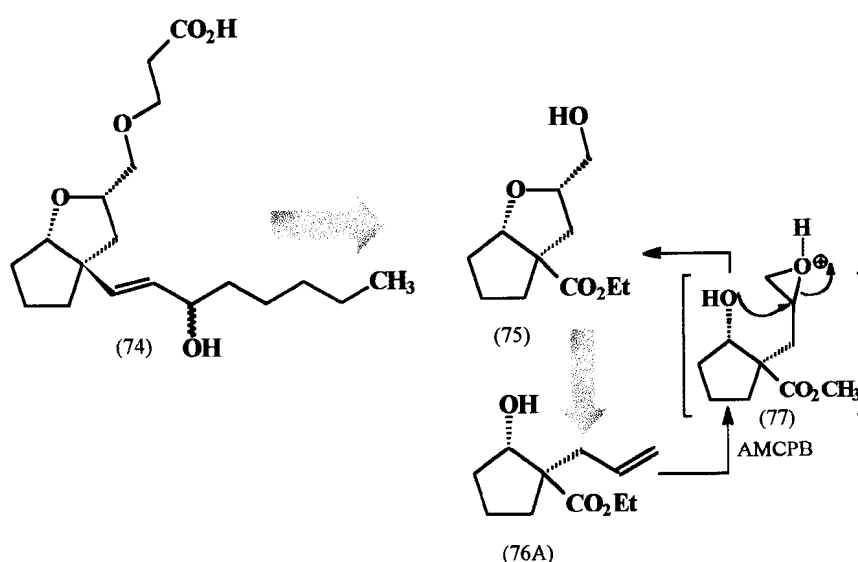


Devido ao crescente interesse biológico na obtenção de compostos que apresentem os núcleos tetraidrofurano e tetraidropirano, é possível observar inúmeros relatos de estratégias sintéticas para sua construção^{55,56,57,58}, sendo que a ciclização de álcoois γ - δ -insaturados representa uma das maneiras mais diretas para obtenção de tetraidrofuranos funcionalizados.

1.3.a -Alguns métodos de obtenção de anéis

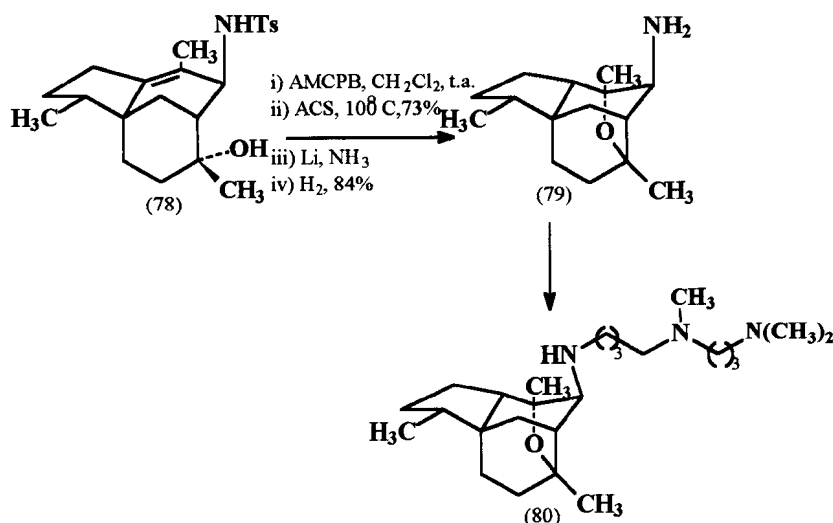
tetraidrofurano e tetraidropirano

No curso de estudos sintéticos visando a preparação de análogos à PGI₂, Fraga e col.⁵⁹, descreveram a síntese do derivado 4-oxa-8 ω -11-desoxi-5,6-diidroprostacilina (**74**). A síntese deste novo derivado (**74**) foi planejado utilizando o biciclo 3-hidroxi-5-carboetoxi-2-oxabicyclo [3.3.0]octano (**75**) como intermediário-chave, que foi preparado a partir do derivado *trans*-2-alil-2-carboetoxiciclopentanol derivado (**76**), explorando a reação de ciclização oxidativa 5-exo, quando submetido à epoxidação com ácido *meta*-cloroperbenzóico (AMCPB) (Esquema 22).



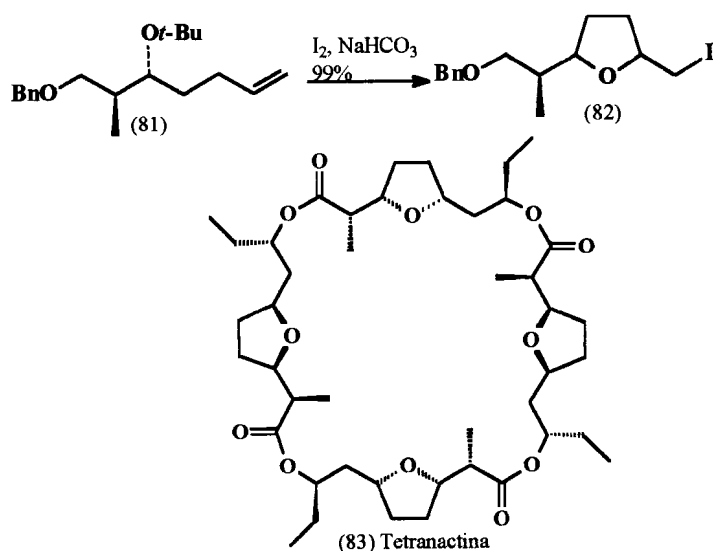
Esquema 22- Obtenção de (**74**), análogo à PGI₂, à partir de (**76A**).

A utilização do ácido *meta*-cloroperbenzóico (AMCPB) na síntese da hispidospermidina (**80**) (Esquema 23) foi a alternativa encontrada para a dificuldade de obtenção do anel tetraidrofurano pela utilização de ácidos fortes ou reação de oximercuração. A dupla ligação foi epoxidada estereosseletivamente pela face- β , ao utilizar AMCPB. A abertura do epóxido foi então seguida de eliminação, e finalmente, remoção do grupamento tosila do nitrogênio permitiu a hidrogenação estereosseletiva produzindo o tetracíclico⁶⁰.



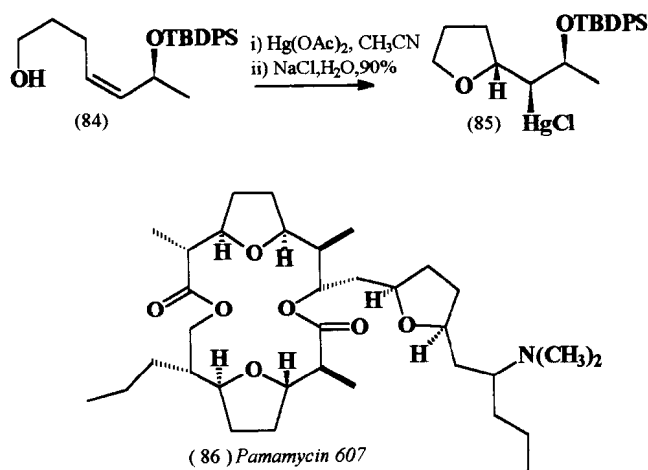
Esquema 23 - Obtenção do anel tetraidrofurano da hispidospermidina (**80**).

Estudos recentes permitiram observar que na reação de iodoeterificação a ciclização do tipo 5-*exo* predomina sobre a ciclização do tipo 6-*endo*⁶¹, sendo esta metodologia utilizada para a preparação do derivado tetraidrofurânico (**82**), precursor do produto natural tetranactina (**83**), que apresenta a capacidade de agir como transportador de íons através das membranas biológicas (Esquema 24)⁶².



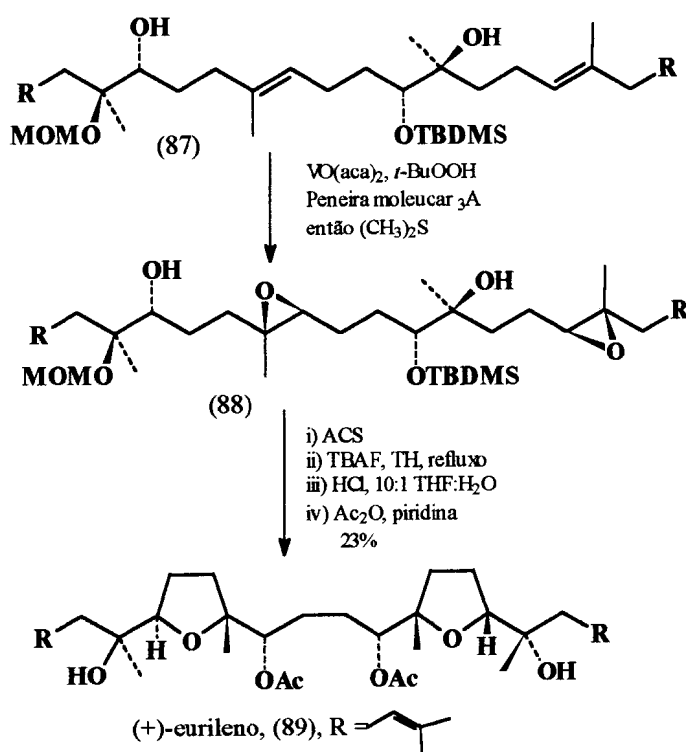
Esquema 24 - Formação do anel tetraidrofurânico do produto natural tetranactina (83).

Bratt e *col.* reportaram a reação de oximercuração de γ -hidroxialcenos onde é descrito que a proteção do álcool alílico na forma de éter de silício (84) melhora a seletividade na formação de (85) (>90% ed) (Esquema 25)⁶³, sendo a reação utilizada para a preparação de subunidade estrutural da pamamycin 607⁶⁴ (86), em uma ciclização do tipo 5-*exo*.



Esquema 25 - Obtenção do intermediário (85) por reação de oximercuração.

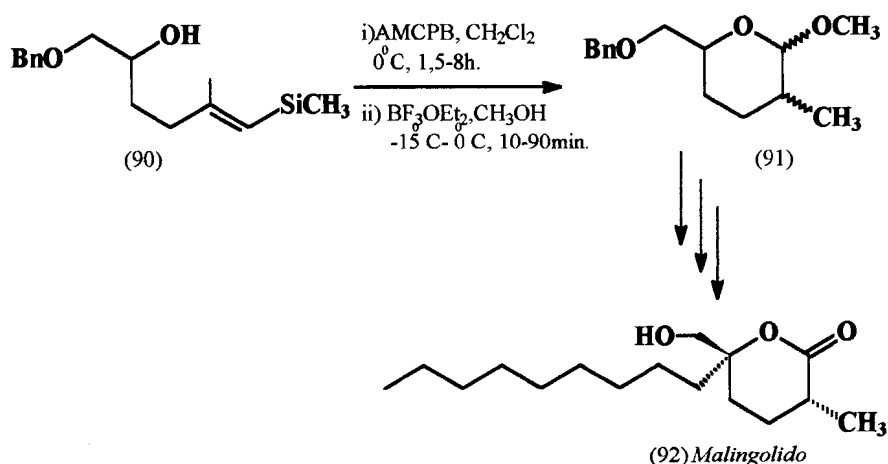
Reação de ciclização de álcoolepóxido também é uma excelente maneira de acesso para tetraidrofuranos funcionalizados. Ujihara descreveu a síntese total do (+)-euryleno (**89**) através de uma dupla ciclização do epóxido (**88**). O centro estereogênico do álcool direciona a epoxidação e, conseqüentemente controla a estereoquímica do anel tetraidrofurano como ilustrado no Esquema 26⁶⁵.



Esquema 26 - Síntese do euryleno (**89**) através de ciclização do epóxido (**88**).

Em reações de abertura de epóxido envolvendo 1-(3-hidroxiálquil)-2-trimetilsilil-oxiranas (ϵ -hidroxi- α,β -epoxissilanos) do tipo (**90**), com alternativa para a ciclização do tipo 6-*endo-Tet* ou 5-*exo-Tet*, foi observado que o processo catalisado por ácido conduz à mistura dos heterociclo tetraidrofurano e tetraidropirano. Entretanto, quando trifluoreto de boro é utilizado, observa-se a

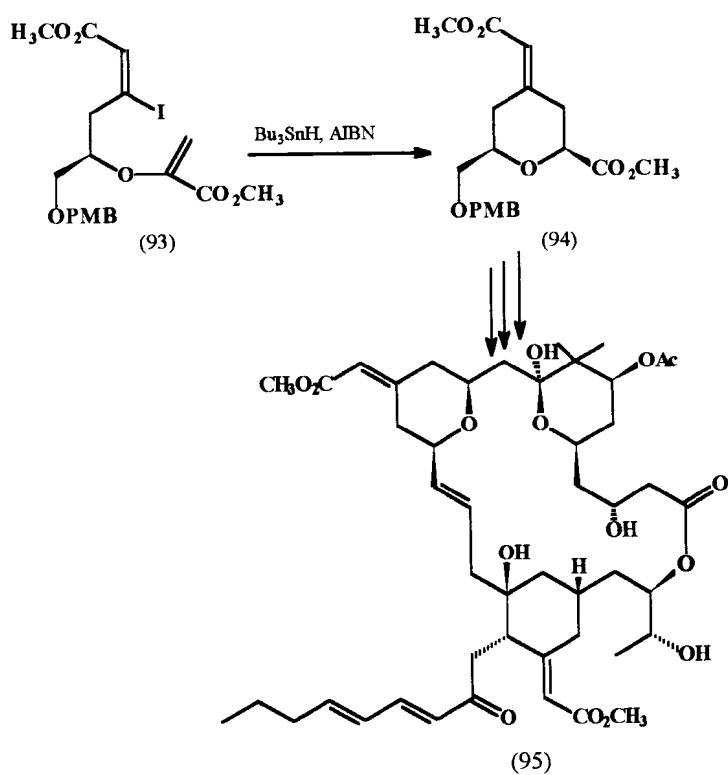
conversão regioseletiva para o derivado 2-metoxitetraidropirano correspondente⁶⁶ **(91)** (Esquema 26). O composto (O-metil δ -lato) **(91)** obtido pode ser aplicado na síntese do derivado δ -lactônico (-)-malingolido **(92)**, que apresenta propriedades bactericidas⁶⁷.



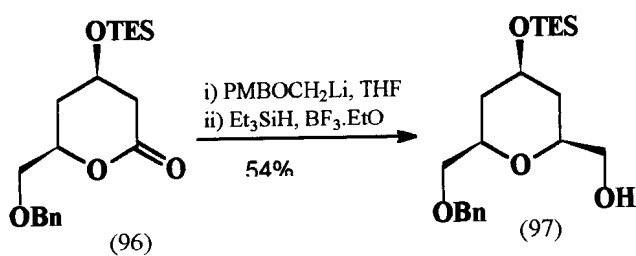
Esquema 27 - Obtenção do derivado **(91)**, intermediário para a síntese do composto malingolido **(92)**.

As briostantinas são um grupo de macrolídeos com atividade anticancerígena. Em trabalhos recentes descrevendo a síntese destes compostos, Thomas e *col.*⁶⁸ têm utilizado o método de ciclização radicalar para preparar o intermediário-chave 2,6-*cis*-disubstituído tetraidropirano **(94)** (Esquema 28).

Evan e *col.*⁶⁹ apresentaram a síntese total da briostantina, usando o método de alquilação-redução da lactona **(96)** na preparação do derivado tetraidropirânico (Esquema 29).



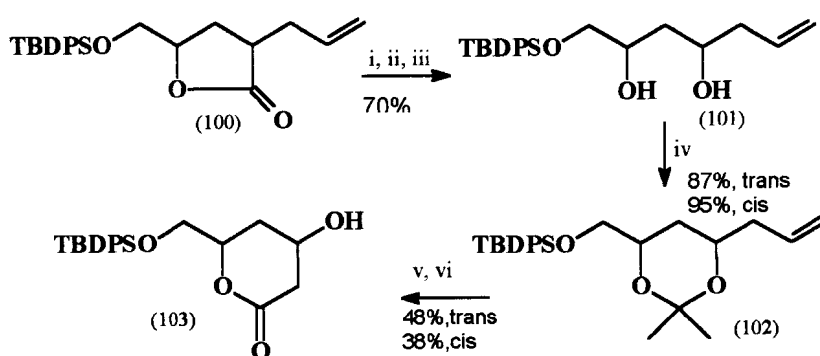
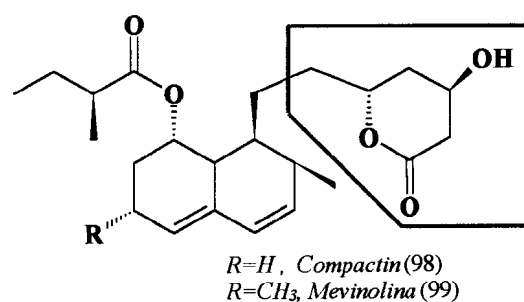
Esquema 28 - Síntese do derivado tetraidropirânico (94) utilizando o método de ciclização radicalar de alquenos.



Esquema 29 - Síntese do derivado tetraidropirânico (97), usando o método de alquilação redutiva da lactona (96).

δ -Lactonas como (96) estão relacionadas a um fragmento estrutural da compactina (98) e mevinolina (99), que são importantes inibidores da enzima 3-

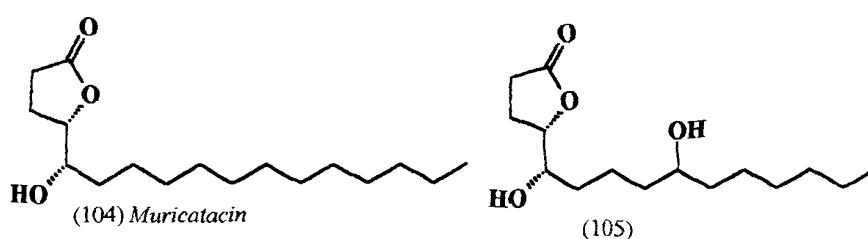
hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) redutase, envolvida na biossíntese do colesterol⁷⁰. Conseqüentemente, um grande número de trabalhos descrevendo a síntese deste farmacóforo^{71,72} têm sido descritos. Neste contexto, é interessante ressaltar o trabalho de Menges e Brückener (Esquema 30), descrevendo a síntese da hidroxi δ -lactona (103) a partir da reação de degradação oxidativa de γ -butirolactonas (100)⁷³.



- i) $MeLi$, THF, $-78^\circ C$, $NaHCO_3$, sat.; ii) H_2O_2 85%, *p*-toluenosulfonato de piridina (PPTS)(cat.), THF, t.a.; iii) $ArSO_2Cl$, NEt_3 , então K_2CO_3 , MeOH; iv) 2,2-dimetoxipropano, H^+ (cat.), acetona; v) O_3 , MeOH, $-78^\circ C$, PPTS (cat.), t.a., NEt_3 , Ac_2O , 4-DMAP (cat.), THF; vi) ácido canforsulfônico (cat), CH_2Cl_2 , t.a., 4h.

Esquema 30 - Síntese do derivado (103).

Além da utilização como intermediários é possível encontrar as lactonas envolvidas em atividades biológicas de muitos produtos naturais, como por exemplo, as acetogeninas que estão presentes na família das Annonaceas, que tem atraído muito interesse devido a extensão das atividades biológicas encontradas em uma única estrutura⁷⁴. Muricatacin⁷⁵ (**104**) (isolada da semente da *Annona muricata*), apresenta atividade citotóxica em células de linhagens tumorais, aumentando o interesse para o desenvolvimento de metodologia sintéticas para a sua obtenção. O derivado (**105**) análogo hidroxilado da muricatacin, apresentou resultados relevantes quando avaliado *in vitro* contra o hepatocarcinoma humano e contra o vírus da hepatite B⁷⁶.



Estas moléculas recentemente têm sido alvo de vários trabalhos sintéticos⁷⁷, apesar de seu mecanismo de ação ainda não ser completamente compreendido. Uma das hipóteses postuladas está relacionada à habilidade ionofórica destas substâncias devido a sua complexação com cátions (Figura 9), tendo em vista que o transporte de Ca^{2+} pode estar relacionado com as atividades observadas⁷⁸.

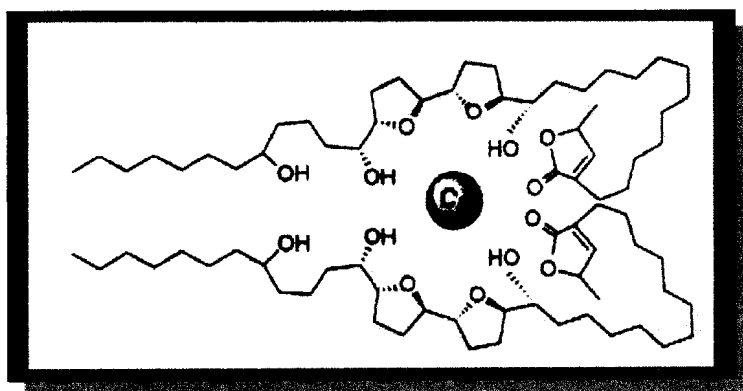
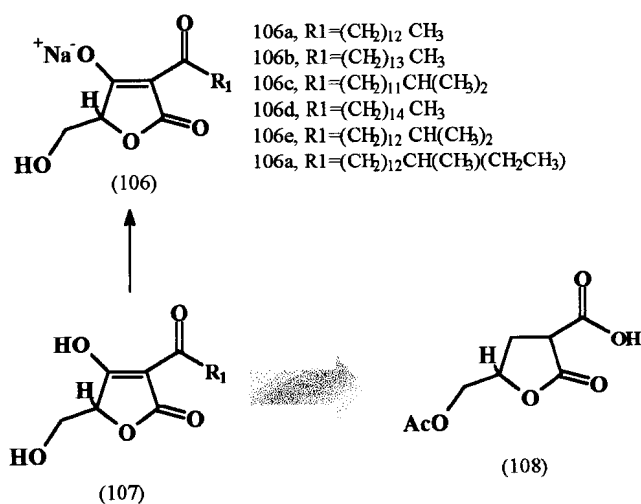


Figura 9 - Modelo proposto para a interação entre um representante da família da Annonaceas (Squamocin) e o íon cálcio.

Roggo e col. isolaram⁷⁹ de extratos de *Actinomyces* (DSM 7357) e identificaram⁸⁰ seis novos compostos (**106a-f**), derivados do ácido 3-alcanoil-5-hidroxi-2-tetrahidrofuran-2,5-dione (**107**), que apresentaram atividade inibitória da enzima HIV-1 protease .



Esquema 31 - Derivados do ácido 3-alcanoil-5-hidroxi-2-tetrahidrofuran-2,5-dione .

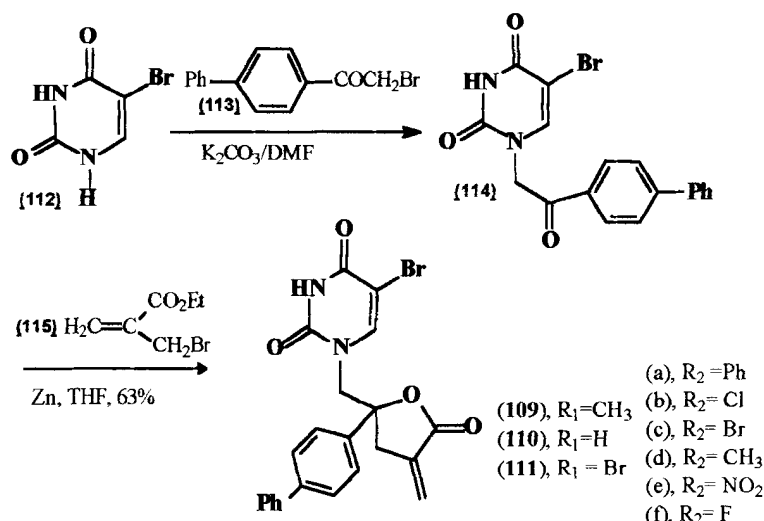
Osada e *col.* isolaram **106d** de culturas de *Streptomyces* sp. 88-682 e encontraram atividade inibitória da enzima tirosina fosfatase⁸¹. Devido a importância das atividades biológicas encontradas para esta classe de compostos, Yamashita e *col.* desenvolveram uma rota sintética para a obtenção do ácido 3-alcanoil-5-hidroxiimetiltetrônico (**107**), a partir da lactona (**108**)⁸².

É descrito que α -metileno- γ -butirolactona apresentam propriedades alquilantes e representam um importante papel no desenvolvimento de substâncias anticancerígenas, sendo propostos que a exigência estrutural para a citotoxicidade é a unidade α -metileno- γ -butirolactona⁸³.

Um número crescente de compostos candidatos a esta funcionalidade têm sido sintetizados com o propósito de desenvolver novas substâncias clinicamente efetivas^{84,85,86}. As γ -butirolactonas, metileno- γ -(4-fenil substituídas) contendo a timina (**109**), uracila (**110**) e 5-bromouracila (**111**) foram sintetizadas e avaliadas quanto sua atividade anticancerígena e apresentaram forte atividade contra o crescimento da células de leucemia. Foi encontrado que a potência para os substituintes da unidade lactona C-(γ)-fenil está na ordem de 4-Ph (a) > 4-Cl(b), 4-Br(c) > 4-Me(d), 4-NO₂(e) > 4-F(f). Quanto a unidade porção pirimidinica, 5-bromo uracila é mais potente que uracila e timina⁸⁷.

A metodologia sintética adotada para a síntese de (**109-111**) é descrita representativamente como a alquilação de 5-bromouracil (**112**) com 2-bromo-4'-fenilacetofenona (**113**), produzindo o derivado (**114**). Este por sua vez reage com 2-bromometil acrilato de etila (**115**) e zinco em THF seco, produzindo a

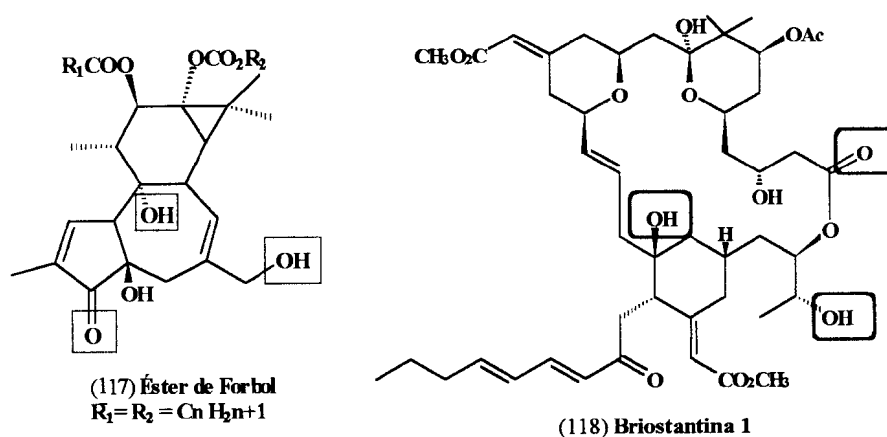
α -metileno- γ -butirolactona (**111**), em uma reação de condensação do tipo Reformatsky⁶⁰ (Esquema 32).



Esquema -32 - Síntese de γ -butirolactonas(**109-111**) em reação do tipo Reformatsky.

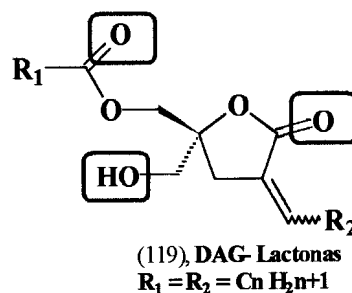
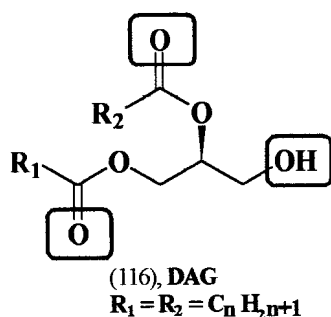
Lactonas também têm sido empregadas como modelos para a construção de análogos restritos ao diacilglicerol (DAG,**116**), os quais apresentam propriedades ligantes de proteína cinase C (PKC). Os vários tipos de células contêm diferentes combinações de isoenzimas de PKC, sugerindo que existam funções distintas desta enzima na sinalização celular que regula o ciclo de progressão, diferenciação e apoptose.

Desta forma, análogos ao DAG apresentaram diferentes afinidades pela PKC, como por exemplo ésteres de forbol (**117**) e a lactona macrocíclica briostantina (**118**), atualmente em testes clínicos como agente na quimioterapia do câncer⁸⁸.

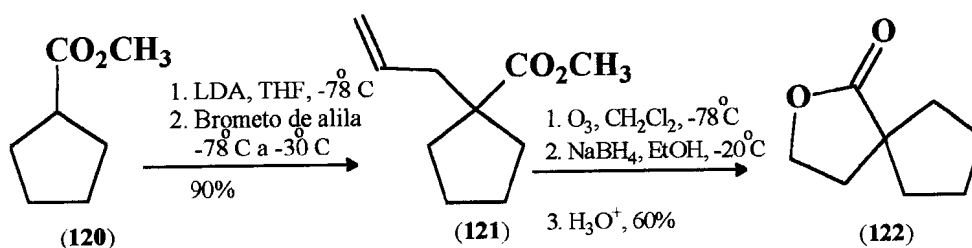


Para um melhor entendimento da base estrutural necessária a interação com a PKC, assim como as razões dos distintos efeitos biológicos encontrados, foram realizados estudos computacionais de correlação entre a estrutura química e a atividade dos análogos de DAG em que pôde-se evidenciar três sítios farmacofóricos que podem ser responsáveis pelo reconhecimento da proteína: dois sítios que parecem funcionar como aceptores de ligação hidrogênio, enquanto que o álcool primário funciona como doador de hidrogênio. Com base nos farmacóforos bioequivalentes presentes no DAG e no éster de forbol, foram sintetizadas lactonas DAG-miméticas, onde foi possível observar que até os racematos das lactonas-DAG apresentaram afinidades para a PKC e exibem atividade antitumoral em concentrações da ordem de nanomolar.

Estes resultados são de grande importância por demonstrarem que a simplicidade estrutural das lactonas -DAG desmitifica a correlação entre a potência farmacológica e a complexidade estrutura de um produto natural⁸⁹.



A farmacologia de γ -butirolactonas substituídas é por demais interessante, tendo em vista que são potentes antagonistas ou agonistas do receptor do ácido γ -aminobutírico (GABA), o maior neurotransmissor inibitório no sistema nervoso central de mamíferos⁹⁰. Com o propósito de se obter um melhor entendimento sobre o sítio receptor das γ -butirolactonas, Peterson e *col.*^{91,92} sintetizaram e avaliaram uma série de espirolactonas. Um dos resultados obtidos demonstrou que a espirolactona **(122)**, apresentou atividade anticonvulsivante contra as crises induzidas por pentilenotetrazol (PTZ).



Esquema 33- Síntese da espirolactona **(122)**.

A metodologia sintética descrita para a obtenção da espirolactona **(122)** envolveu a alquilação do éster ciclopentanocarboxilato de metila **(120)**, com formação de **(121)**, seguido de ozonólise, redução com boridreto de sódio e ciclização em meio ácido conduzindo à lactona **(122)**(Esquema 33).

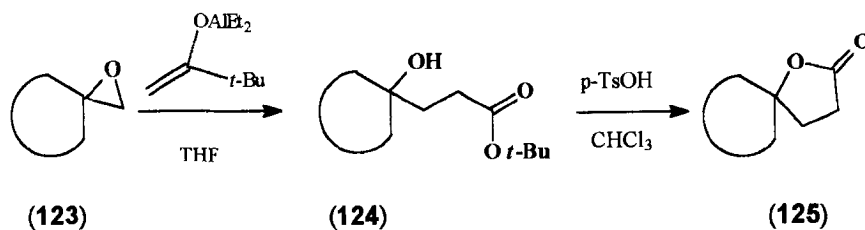
Outro método descrito para a obtenção de espiro lactonas é a reação de abertura de espiro epóxidos por enolatos de alumínio⁹³, conduzindo à formação de γ -hidroxi éster que são rapidamente convertidos nas correspondentes γ -lactonas por tratamento com ácido.

Espiro epóxidos de diferentes tamanhos e com diferentes substituintes foram feitos reagir por este procedimento produzindo as correspondentes espirolactonas (Tabela 3). Os autores descreveram que a temperatura e o tempo de reação são variáveis importantes, sendo necessário a manutenção da temperatura entre -50 a -35°C por 4 a 6 horas, para se obter bons rendimentos das lactonas.

Um dos métodos mais conhecidos para a obtenção de lactonas é a reação descoberta em 1899 por Baeyer e Villiger⁹⁴, em que descreveram o rearranjo que ocorre quando cetonas cíclicas reagem com peroxiácidos⁹⁵.

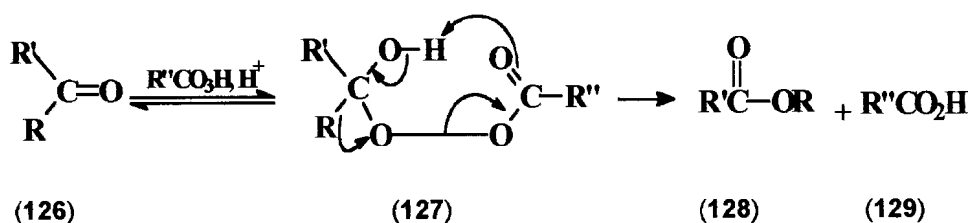
A reação de Bayer-Villiger se inicia com a adição ácido-catalisada do perácido ao carbono carbonílico da cetona **(126)** para formar o peroxiéster **(127)**. Em seguida ocorre a migração do grupamento alquil, com concomitante perda do ácido correspondente **(129)**.

Tabela 3 - Obtenção das lactonas (125) a partir dos espiro-epóxidos (123).



	Epóxido (123)	Hidroxiéster (124) (%)	Lactona (125) (%)
1		 64	 91
2		 76	 81
3		 62	 86
4		 ni	 99
5		 61	 99
6		 45	 99

ni - não isolado

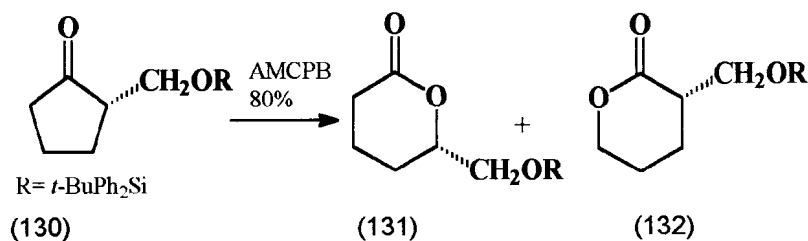


Esquema 34 - Mecanismo geral proposto para a reação de Bayer-Villiger.

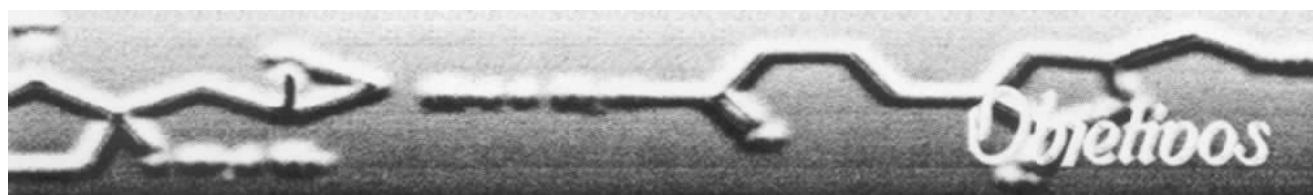
Tem sido sugerido que a facilidade de migração de R normalmente encontra-se correlacionada com a habilidade do grupo que migra em acomodar uma carga parcialmente positiva no estado de transição⁹⁶, seguindo a ordem :



A oxidação da hidroximetilcetona **(130)** com AMCPB produziu a mistura da hidroximetil lactona **(131)** e **(132)**, na proporção de 16:1, apresentando-se compatível com a proposta mecanística apresentada⁹⁷.



Esquema 35 - Reação de oxidação da hidroximetil-cetona **(130)** com AMCPB.



2 - OBJETIVOS E ESTRATÉGIAS

Compostos heterocíclicos oxigenados saturados são importantes subunidades estruturais farmacofóricas presentes em vários compostos bioativos, ou em intermediários-chave na preparação de produtos naturais ou substâncias candidatas à fármaco.

Neste contexto, são objetivos deste trabalho a síntese de derivados γ - e δ -lactônicos (133, 134, 135 e 136) e derivados oxabicíclicos funcionalizados (137, 138, e 139), explorando como intermediários-chave a 1-alil-2-oxa-1-ciclopentano carboxilato de metila (140), seu epóxido correspondente (142) e o álcool derivado (143).

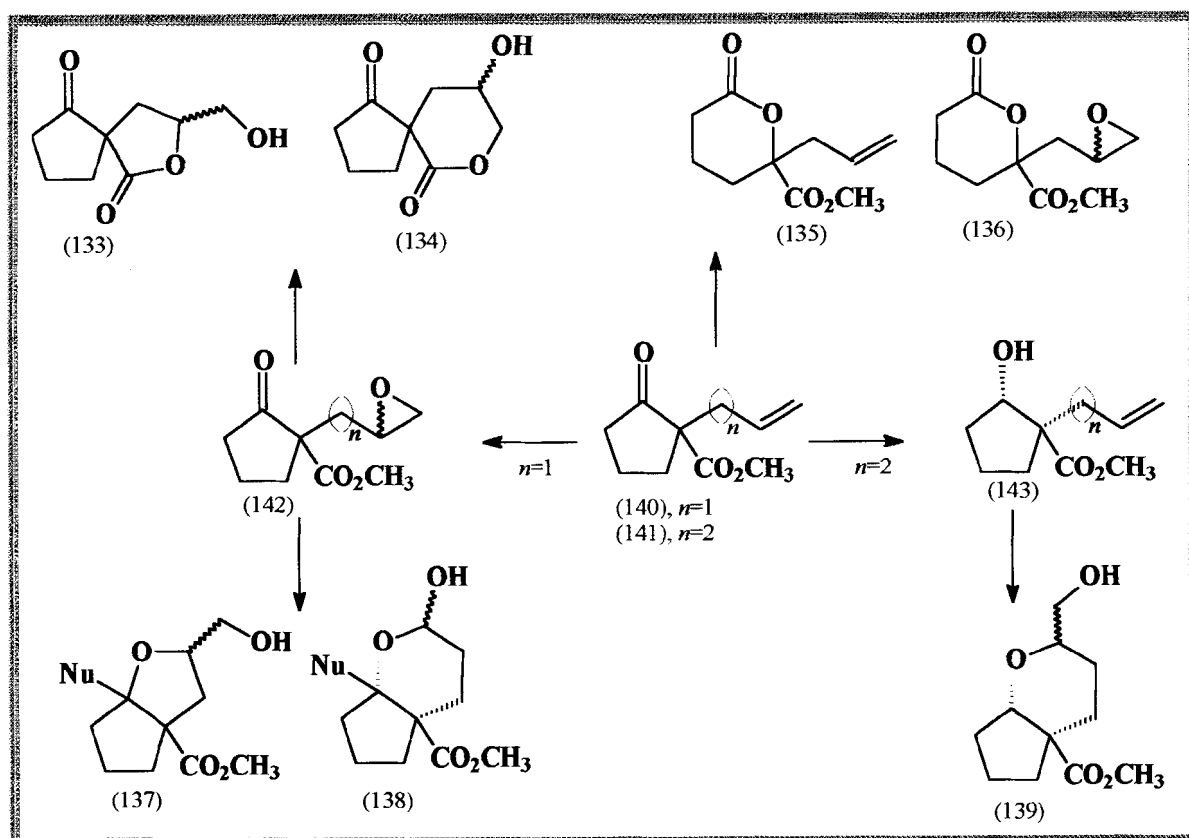


Figura 10 -Proposta de obtenção dos derivados lactônicos (133-136) e oxabicíclicos (137-139).

A metodologia identificada inicialmente para a obtenção de δ -lactonas (**135 e 136**), a partir do derivado ciclopentanônico (**140**) envolverá o emprego da clássica reação de Baeyer-Villiger, em condições variadas, a fim de estudar a quimiosseletividade do processo oxidativo que envolve o rearranjo versus a epoxidação da dupla ligação terminal. Sob condições adequadas, o mesmo intermediário-chave (**140**) pode ser utilizado como intermediário comum para a obtenção quimiosseletiva da epoxicetona (**142**) (Figura 11).

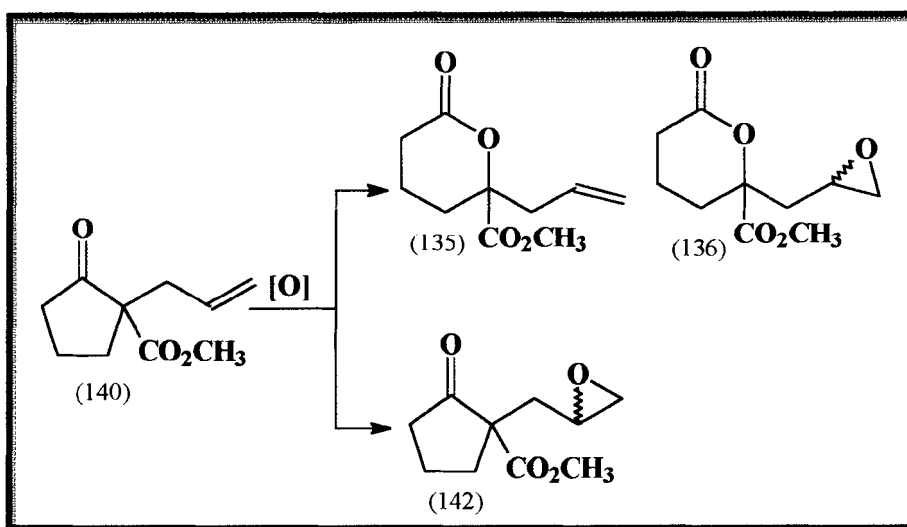


Figura 11- Proposta de reação de oxidação de (**140**) para a obtenção das lactonas (**135 e 136**) e/ou da epoxicetona (**142**).

Por sua vez, a construção dos derivados γ -lactônicos funcionalizados (**133 e 134**) e derivados 2-oxabíclicos funcionalizados (**137 e 138**) fora planejada explorando a reatividade química do anel oxirana do epóxido (**142**), frente a reação de adição nucleofílica, empregando nucleófilos e condições experimentais variadas .

A estratégia escolhida, envolve também como objetivo explorar a reatividade comparativa, i.e. químico e a regioseletividade das reações de

adição nucleofílica, considerando a presença de mais de um sítio eletrofílico, e.g. em (142), carbonila cetônica e os dois carbonos do anel oxirana, e correlacioná-la com a preparação de novos síntons úteis na construção de moléculas bioativas.

Adicionalmente, com base em relatos prévios da literatura¹⁰², indicando a reação de epoxidação do diol (144) sob condições termodinâmicas para a formação do derivado tetraidropirânico (145), decidimos investigar também se alterações nas condições experimentais, permitiriam inverter a regioseletividade observada, permitindo obter o derivado espirotetraidrofurânico funcionalizado (146) (Figura 12)

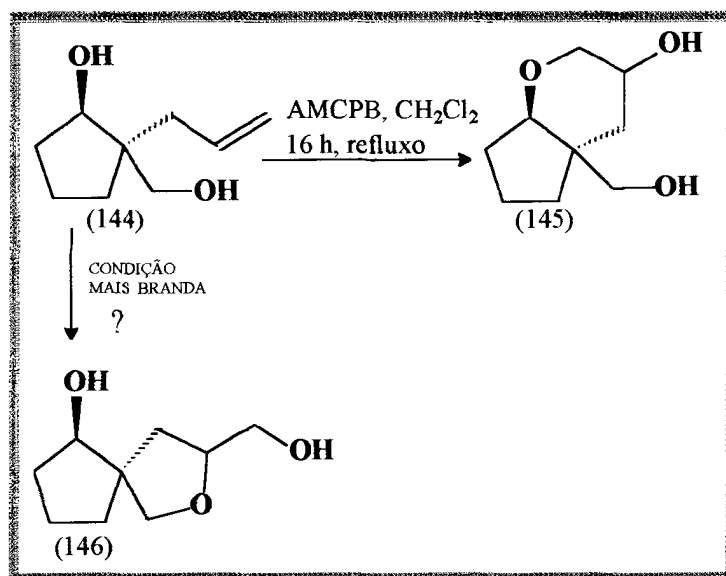


Figura 12- Proposta de alteração nas condições de oxidação do diol (144).

Devido a relevância de se descobrir novos agonistas de receptores de prostaciclina, candidatos a terapia anti-trombótica, este trabalho teve como objetivo adicional a construção do sistema 2-oxabicyclo[4.3.0]nonano funcionalizado (139), que permitirá a construção de prostaglandinas 8- ω ,11-

desoxi, análogas ao derivado (74) sintetizado por Fraga e colaboradores, explorando o derivado 2-oxabíciclico homólogo inferior (75) como precursor.

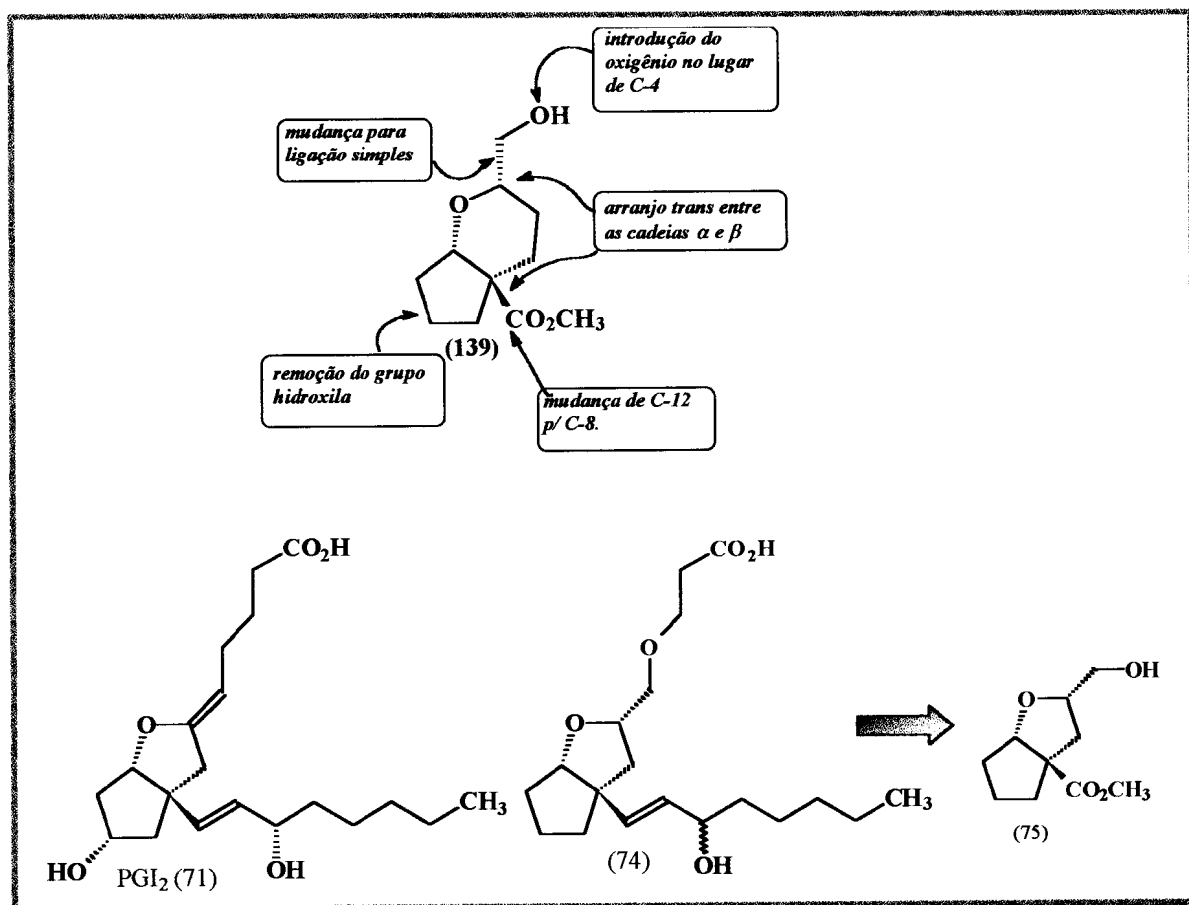
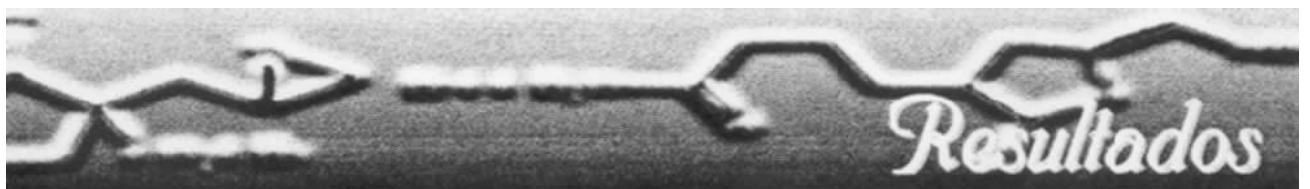


Figura 13 - Derivado 2-oxabíciclo[4.3.0]nonano funcionalizado (139 A,B), intermediário proposto para a síntese de análogos à PGI₂.



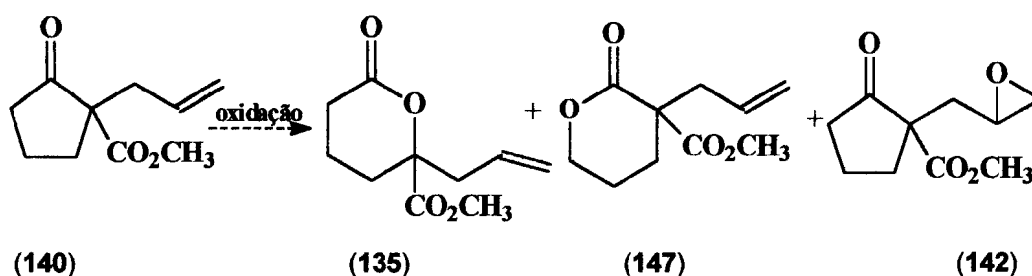
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

1 - Obtenção de δ -Lactonas

As δ -lactonas substituídas têm recebido considerável atenção porque fazem parte de várias classes de produtos naturais e sintéticos que apresentam significativa atividade biológica⁹⁸.

Devido ao interesse sintético, decidimos investigar a obtenção destes compostos a partir da 1-alil-2-oxo-1-ciclopentanocarboxilato de metila (**140**), explorando a clássica reação de Bayer-Villiger, com o propósito de delinear uma rota sintética eficiente e econômica, visando a obtenção de intermediários funcionalizados como produtos atraentes do ponto vista químico.

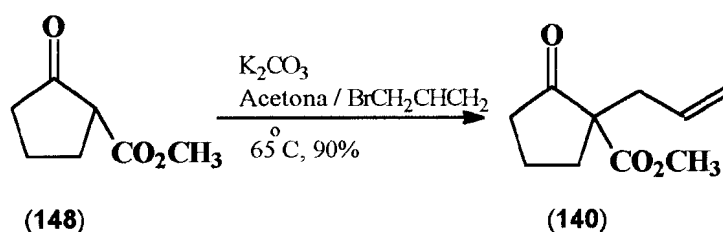
A oxidação da alilcetona (**140**) poderia fornecer duas δ -lactonas como prováveis produtos do rearranjo de Bayer-Villiger (**135** e **147**), além do produto de epoxidação da dupla ligação (**142**), como resultado de uma reação competitiva (Esquema 36).



Esquema 36 - Produtos esperados durante a reação de oxidação de (**140**) nas condições de Bayer-Villiger.

Optamos por utilizar o AMCPB como agente oxidante, alterando-se somente as condições reacionais para observar a possível regio- e quimiosseletividade desta reação de oxidação.

Para dar início à seqüência proposta, a 2-oxo-1-ciclopentanocaboxilato de metila (**148**), obtida comercialmente, foi submetida a reação de alquilação com o 3-bromo-propeno empregando metodologia descrita por Barco⁹⁹, a qual permitiu a obtenção do derivado alílico correspondente (**140**), em 90 % de rendimento.



Esquema 37 - Reação de alquilação da carbometoxiciclopentanona (**148**) utilizando brometo de alila.

A estrutura do produto obtido da reação de alquilação (**140**) foi confirmada com base nos dados obtidos dos espectros de IV e RMN^1H e ^{13}C , e por comparação com dados descritos na literatura¹⁰² (Espectros 1-7).

Em seguida, o tratamento do derivado cetoalílico (**140**) com AMCPB (3 eq.) em diclorometano levou a formação de uma mistura constituída por 3 compostos predominantes, na proporção relativa de 45%: 28 % e 20 %, após separação por coluna cromatográfica de sílica gel [*n*-hexano: AcOEt (40%)]. Os compostos assim obtidos foram posteriormente caracterizados com base nos espectros de IV, RMN^1H e ^{13}C e EM.

O produto menos polar ($R_f = 0,5$; Hex:AcOEt 50%), obtido em maior rendimento, foi caracterizado como a epoxicetona (**142 A,B**) (Esquema 38) com base nos espectros de RMN¹H e ¹³C (a descrição da caracterização será apresentada posteriormente).

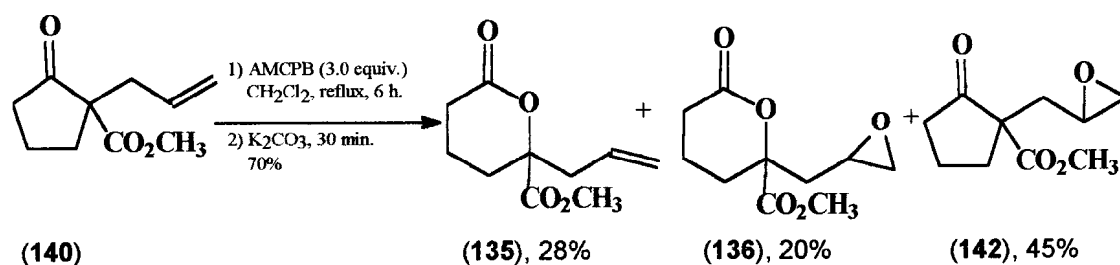
O produto com polaridade intermediária ($R_f = 0,41$; Hex:AcOEt 50%) apresentou comportamento cromatográfico distinto da cetoalil (**140**), mas no espectro de IV foram observados sinais em $\nu_{\text{máx}} 3079$ e 1643 cm^{-1} , característicos do grupamento alil, e em $\nu_{\text{máx}} 1749 \text{ cm}^{-1}$, atribuído ao estiramento do grupo carbonila (Espectro 8).

A análise do espectro de RMN¹H (Espectro 9) confirmou a existência do grupamento alil [$\delta_{\text{H}} 5,79$ (H-7) e $5,15$ (2H-8)]. No espectro de RMN¹³C observou-se a ausência de sinal correspondente a carbonila cetônica, verificando-se a presença de 2 sinais de carbonos carboxílicos distintos em $\delta_{\text{C}} 171,7$ e $169,7$ (Espectro 10), atribuídos aos carbonos carbonílicos da função carbometoxila e da δ -lactona, respectivamente.

Posteriormente, a análise adicional dos espectros de RMN¹³C-DEPT (Espectro 11) permitiu caracterizar a estrutura do produto como a alil- γ -lactona (**135**) (Tabela 4).

O produto mais polar foi caracterizado como a epóxido- δ -lactona (**136 A,B**) através de dados espectrais (Espectros 12-16, Tabela 5). A presença de dois grupos carbometoxiílicos referentes aos diastereoisômeros de (**136 A,B**) foi revelada pelos sinais simples da metoxila em $\delta_{\text{H}} 3,80$ e $3,77$ no espectro de

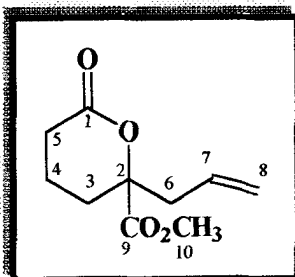
RMN¹H, que se apresentaram correlacionados com o mesmo sinal em δ_c 53,0 no espectro ¹Hx¹³C-HMQC-¹J_{CH}. A comparação dos espectros de RMN¹³C totalmente desacoplado e RMN¹³C-DEPT permitiu reconhecer os sinais de átomos de carbono quaternários em δ_c 84,33 e 84,75 e dos metínicos em δ_c 47,3 e 47,0 (CH-7) e metilênicos em δ_c 46,8 e 45,8 (CH₂-8) do anel oxirana, correlacionados respectivamente com os sinais em δ_H 3,11-3,14 (CH-7) e 2,76 e 2,55 (CH₂-8) no espectro ¹Hx¹³C-HMQC-¹J_{CH}.



Esquema 38 - Reação de oxidação da cetoalil (140) com AMCPB.

Assim, os dados espectrais permitiram caracterizar a regioseletividade obtida no rearranjo de Baeyer-Villiger nas condições reacionais utilizadas, conduzindo predominantemente à formação da δ -lactona (135) em detrimento da δ -lactona (147).

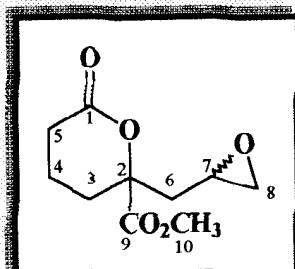
TABELA 4 - Dados de RMN¹H (200 MHz) e ¹³C (50,3 MHz) obtidos de (135), registrado em CDCl₃ e TMS como referência interna. Deslocamentos químicos em δ (ppm).



	$H^1 \times {}^{13}C\text{-HETEROCOSY-}^1J_{CH}$		$H^1 \times {}^{13}C\text{-COLOC-}^nJ_{CH}$	
	δ_C	δ_H	$n=2, {}^2J_{CH}$	$n=3, {}^3J_{CH}$
C				
1	169,8	-	H-5	
9	171,7	-		H-3
2	85,6	-	H-6	
CH				
7	130,4	5,79	H-6	
CH2				
3	29,4	2,11-2,17 1,73-1,89		
4	16,8	1,73-1,89	H-3	
5	28,5	2,40-2,54		
6	42,3	2,56-2,67	H-7	
8	119,8	5,10-5,18	H-7	H-6
CH3				
10	52,6	3,76 (s)		

* Sinais sem indicação da multiplicidade encontram-se em regiões com superposição.

TABELA 5 - Dados de RMN¹H (200 MHz) e ¹³C (50,3 MHz) obtidos de (136 A,B), registrado em CDCl₃ e TMS como referência interna. Deslocamentos químicos em δ (ppm).



136A			136B	
	δ_C	δ_H	δ_C	δ_H
C				
1	169,5	-	169,7	-
9	171,6	-	171,7	-
2	84,3	-	84,7	-
CH				
7	47,0	3,11-3,14	47,3	3,11-3,14
CH₂				
3	30,5	1,81 e 2,17	29,5	2,08
4	16,8	1,85	16,9	1,85
5	28,5	2,53	28,5	2,53
6	41,8	2,14	40,5	2,11
8	46,8	2,76 e 2,55	45,8	2,76 e 2,55
CH₃				
10	53,0	3,80	53,0	3,77

3.a.4 - Hidrólise da Alil δ -Lactona (135)

Considerando-se a possibilidade de hidrólise espontânea das δ -lactona obtidas (135) e (136 A,B), conduzindo a formação de ω -hidróxiácidos correspondentes, amostras destes compostos foram deixados durante 30 dias à temperatura ambiente para serem posteriormente reavaliados por cromatografia gasosa e métodos espectrométricos.

A análise do composto (135) por cromatografia gasosa acoplada a espectrômetro de massas (CG/EM-HP5989A- coluna Se-30 - 30m x 0,25mm x 0,25 μ m) revelou a existência de dois produtos majoritários (t_R 3,15 e 3,38 min.) na proporção de 1,0 : 1,5 (Figura 14).

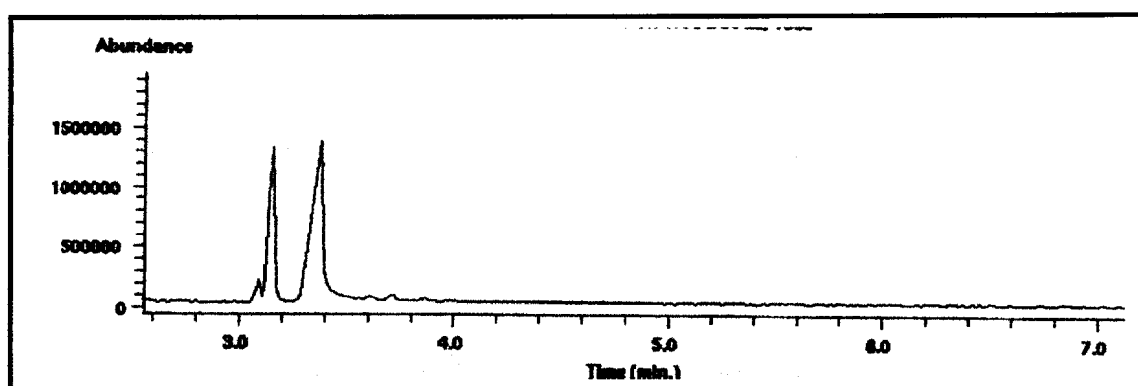


Figura 14 - Cromatograma de íons totais obtido de (135), após 30 dias da caracterização inicial.

A nova mistura observada foi então analisada por espectroscopia de RMN¹H e ¹³C (Espectros 17-27). No espectro de RMN¹H (obtido em aparelho de 500 MHz) foi possível observar os sinais da metoxila duplicados em δ_H 3,75 e

3,74, bem como os correspondentes aos hidrogênios da função alílica em δ_H 5,81 (H-7) e 5,78 e 5,12 e 5,08 (2H-8).

A comparação dos espectros de RMN¹³C de (**135**) e da mistura de produtos de sua transformação revelou a presença de sinais adicionais correspondentes a produto presente em proporção minoritária (Figura 15). Com base neste fato, tornou-se possível postular a possibilidade de hidrólise da δ -lactona para formação do ω -hidroxiácido correspondente (**149**).

A presença do sinal adicional de carbono carbonílico em δ_C 178,4 no espectro de RMN ¹³C e a banda de absorção em ν_{\max} 3501 cm⁻¹ no espectro IV indicaram a presença de um grupo carboxílico, em acordo com a presença de um ácido como postulado e previsto pela hidrólise de (**135**).

As correlações observadas no espectro de HMBC (da mistura) entre os sinais em δ_C 178,4 e os sinais em δ_H 2,33 (2H-5, ²J_{CH}) e 1,80 e 1,45 (2H-4, ³J_{CH}) confirmaram esta dedução. A correlação dos sinais de carbono carbonílico de éster em δ_C 176,3 (C-1) e de hidrogênios em δ_H 3,74 (MeO, ³J_{CH}), 2,43 (2H-6, ³J_{CH}) e 1,77 e 1,70 (2H-3, ³J_{CH}) permitiu a identificação dos δ_C e δ_H da função éster metílico e dos carbonos hidrogenados localizados na vizinhança.

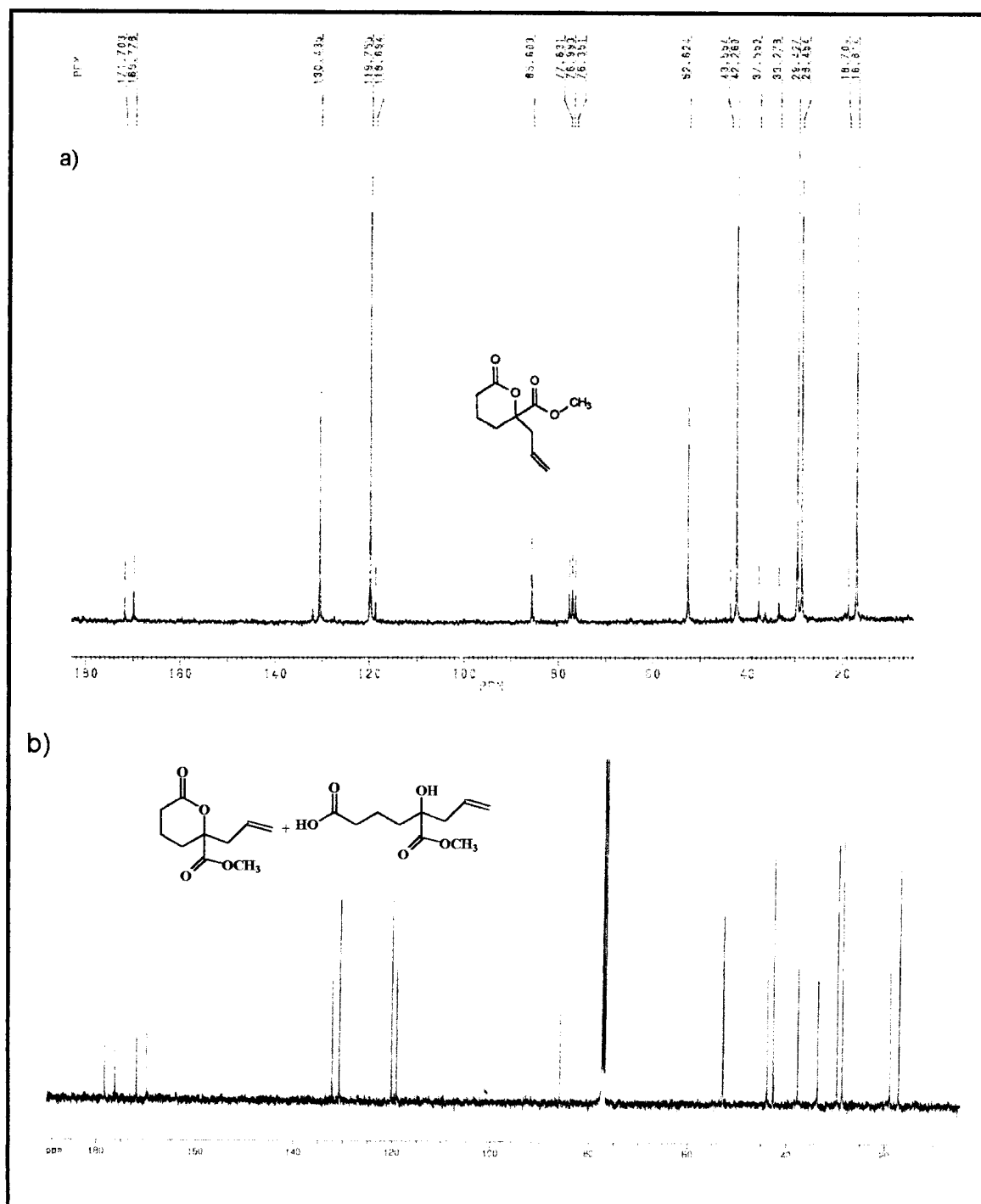


Figura 15- a) Espectro de RMN^{13}C de (135) obtido em aparelho de 50 MHz ; b) Espectro de RMN^{13}C da mistura de (135) e (149), obtido em aparelho de 125 MHz.

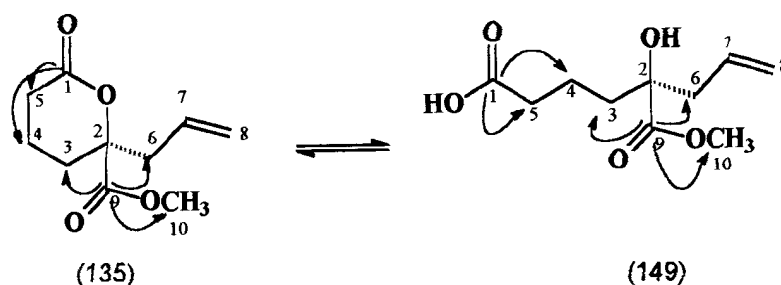
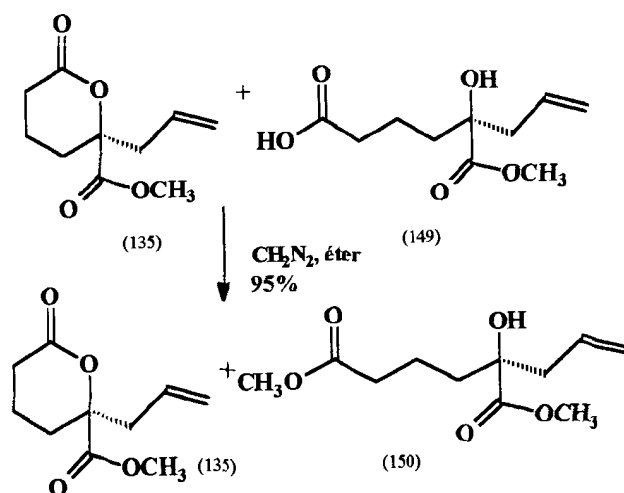


Figura 16 - Correlações observadas no espectro de $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ -HMBC - da mistura de (135) e (149).

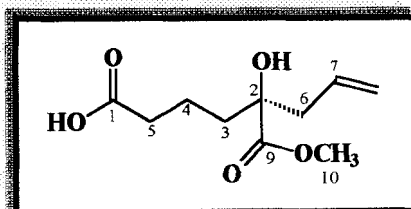
Uma amostra da mistura de (135) e (149) foi esterificada com diazometano e o respectivo produto analisado por IV, RMN ^1H e ^{13}C , apresentando o padrão espectroscópico da mistura de (135) e do diéster (150) (Espectros 28-30).



Esquema 39 - Reação de esterificação da mistura de (135) e (149).

Após o período de 4 semanas, a mistura de (135) e (149) foi reavaliada por CG/EM e verificou-se a presença do ω -hidroxiácido (149) predominantemente (94%), confirmada pela análise dos espectros de RMN ^1H e ^{13}C (Tabela 6, Espectros 31-32).

Tabela 6 - Dados de RMN¹H (200 MHz) e ¹³C (50,3 MHz) obtidos da mistura de (**149**), registrado em CDCl₃ e TMS como referência interna. Deslocamentos químicos em (δ) ppm.



	δ_c	δ_H
C		
1	178,	-
9	175,9	-
2	76,0	-
CH		
7	131,7	5,72 (m)
CH₂		
3	37,4	1,76; 2,20 (m)
4	18,3	1,44; 1,76 (m)
5	33,4	2,39 (m)
6	43,5	2,43 (m)
8	118,8	5,05 (m)
CH₃		
10	52,4	3,75 (s)

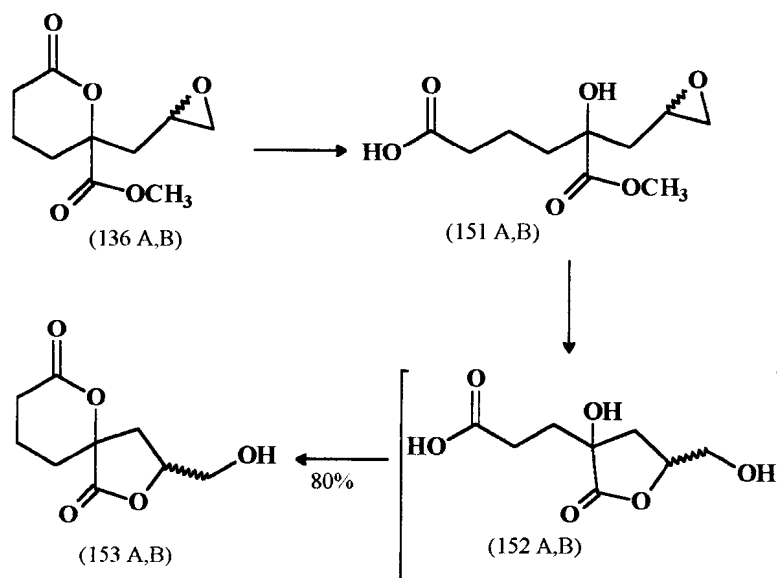
3 - Hidrólise da epoxi δ -Lactona (136 A,B)

O mesmo procedimento foi realizado para a epoxi δ -lactona (136 A,B) e análise dos dados espectrais permitiu-nos propor que de igual forma ocorre a formação do epóxido ω -hidroxiácido (151 A,B) (Espectros 34-43), sendo o rendimento de 38% proposto com base na análise do cromatograma^a obtido da mistura de (136 A,B) e (151 A,B) ($t_R=3,93$; 5,35 e 5,42) .

Uma nova análise espectroscópica realizada após 4 semanas, evidencia o processo de lactonização, com formação de 3-hidroximetil-2,6-dioxaspiro[4.5]decano-1,7-diona (153 A,B), em 80% de rendimento (Esquema 40, Espectros 44,45).

A ausência dos sinais de grupo metoxila no espectro de RMN¹H evidenciou a reação de lactonização, que foi confirmado pela existência dos sinais de carbonos metilênicos em δ_C 62,7 e 62,3 e metínicos em δ_C 78,0 e 76,7, além da ausência dos sinais de carbonos referentes ao anel oxirana.

^a CG/EM-HP5989A- coluna Se-30 - 30m x 0,25mm x 0,24 μ m.



Esquema 40 - Produtos de hidrólise espontânea de (136A,B).

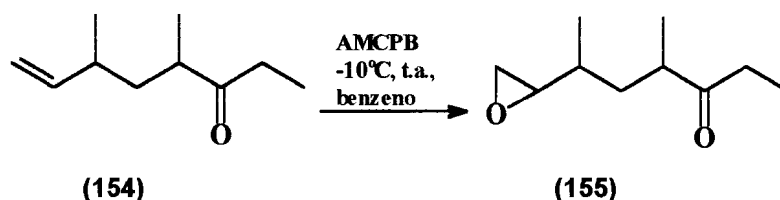
4 - SELETIVIDADE NA REAÇÃO DE OXIDAÇÃO DA 1-ALIL-2-OXO-2-CICLOPENTACARBOXILATO DE METILA (140)

4.1- Obtenção do 1-(2-oxiranilmetil)-2-oxo-ciclopentanocarboxilato de metila (142 A,B)

Com base nos resultados obtidos da reação de oxidação do alil- β -ceto éster (140), fornecendo o epoxi- β -ceto éster (142 A,B), decidimos realizar alterações nas condições reacionais, com o propósito de observar uma possível quimiosseletividade nesta reação. O interesse na obtenção exclusiva do derivado oxirânico (142 A,B) pode ser justificado pela possibilidade de funcionalização

apresentada pelo sistema β -cetoéster e pelo grupamento epóxido, permitindo a construção de sintons heterocíclicos saturados funcionalizados¹⁰⁰.

A seletividade de reação de oxidação envolvendo uma molécula contendo as funções cetônica e olefínica foi explorada por Silverstein¹⁰¹, durante estudo de conversão quimiosseletiva de (154) em (155), o qual foi alcançado quando fora utilizado ácido *m*-cloroperbenzóico (AMCPB) como agente oxidante, em solvente inerte e à baixa temperatura.



Esquema 41 - Reação seletiva de epoxidação utilizando AMCPB como agente oxidante.

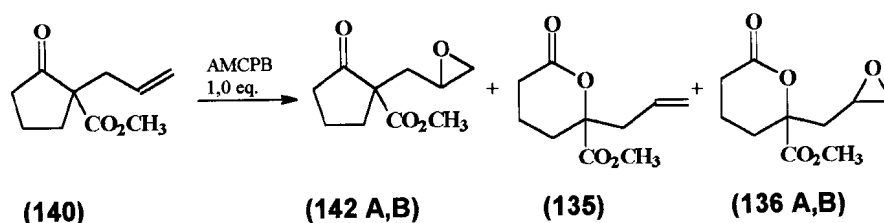
Levando-se em consideração a metodologia sintética de oxidação utilizada anteriormente, decidimos usar o mesmo AMCPB como agente oxidante, modificando-se a quantidade relativa para 1 mol/equiv., empregando diclorometano como solvente. Inicialmente a reação foi mantida a temperatura de 25°C por diferentes tempos (3 e 12 horas, respectivamente) e depois sob refluxo durante 16 horas. Os produtos brutos isolados das reações e o substrato (140) foram analisados por cromatografia gasosa (Tabela 7). A mistura de compostos obtida após 3 horas de reação (condição A), mostrou ser constituída predominantemente pelo derivado alílico (140) (80 %, t_R 16,00) e o produto mais polar (142 A,B) em menor percentagem (13 %, t_R 20,30). Quando a reação foi

mantida por 12 horas à temperatura ambiente (condição B) observou-se o aumento da concentração do produto mais polar (79,9 %) (**142 A,B**) e o surgimento de produtos mais polares adicionais. A análise da mistura reacional obtida após 16 horas de aquecimento (condição C) mostrou claramente a presença três produtos com t_R distintos (t_R 20,20; t_R 20,71; t_R 24,84). Após a separação cromatográfica em coluna de sílica gel, os produtos foram caracterizados como os compostos (**142A,B**), (**135 A,B**) e (**136 A,B**) com base na análise dos espectros de RMN¹H e ¹³C de cada um dos componentes separadamente.

Com os dados obtidos foi possível estabelecer uma condição reacional satisfatória com alto grau de quimiosseletividade, para a obtenção da epoxicetona (**142 A,B**), *i.e.*, a metodologia B.

O emprego da metodologia eleita (AMCPB, diclorometano, 25°C, 12 horas), permitiu obter, após isolamento e purificação em coluna cromatográfica de sílica gel, uma mistura diastereoisomérica (1:1) do epoxi- β -cetoéster (**142 A,B**) em 70% de rendimento.

Tabela 7 - Dados obtidos da análise por cromatografia gasosa das misturas de compostos obtidos na reação de oxidação de (140) com AMCPB em diferentes condições experimentais (A, B ou C).



CONDIÇÕES REACIONAIS			ANÁLISE CROMATOGRÁFICA			
	Tempo	Temperatura	t_R 140 Área	t_R 142 A,B Área	t_R 135 Área	t_R 136 A,B Área
A	3h	25°C	15,98 80%	20,27 13%	-	-
B	12h	25°C	15,67 4,07%	20,30 79,90%		24,80 1,45%
C	16h	Refluxo	-	20,20 64,32%	20,71 8,14%	24,84 27,53%

Aparelho HP5890-ii/ coluna DB5 – 30 m x 0,32 mm x 0,25 μ m; injetor "on-column"; temp. inicial=40°C; 4°C/min; temp. final= 280°C; Temperatura do Detector (FID)=310°C).

A estrutura do epoxi- β -cetoéster (142 A,B) foi estabelecida por métodos espectroscópicos. No espectro de RMN¹H (Espectros 47 e 48) foi possível observar os sinais correspondentes aos hidrogênios metínicos do anel oxirana em δ_H 3,0 (H-7A, m) e 2,88 (H-7B, m), além dos sinais simples referentes aos hidrogênios de grupo metoxila em δ_H 3,69 e 3,68 (MeO-10).

O espectro bidimensional ¹Hx¹H-COSY (Espectro 49, Figura 17) revelou picos transversais correspondentes aos acoplamentos spin-spin entre os

hidrogênios H-7A (δ_H 3,0, m) e os metilênicos em δ_H 1,53 e 2,26 (2H-6A) e H-7B (δ_H 2,88) e os metilênicos em δ_H 1,95 (2H-6B) .

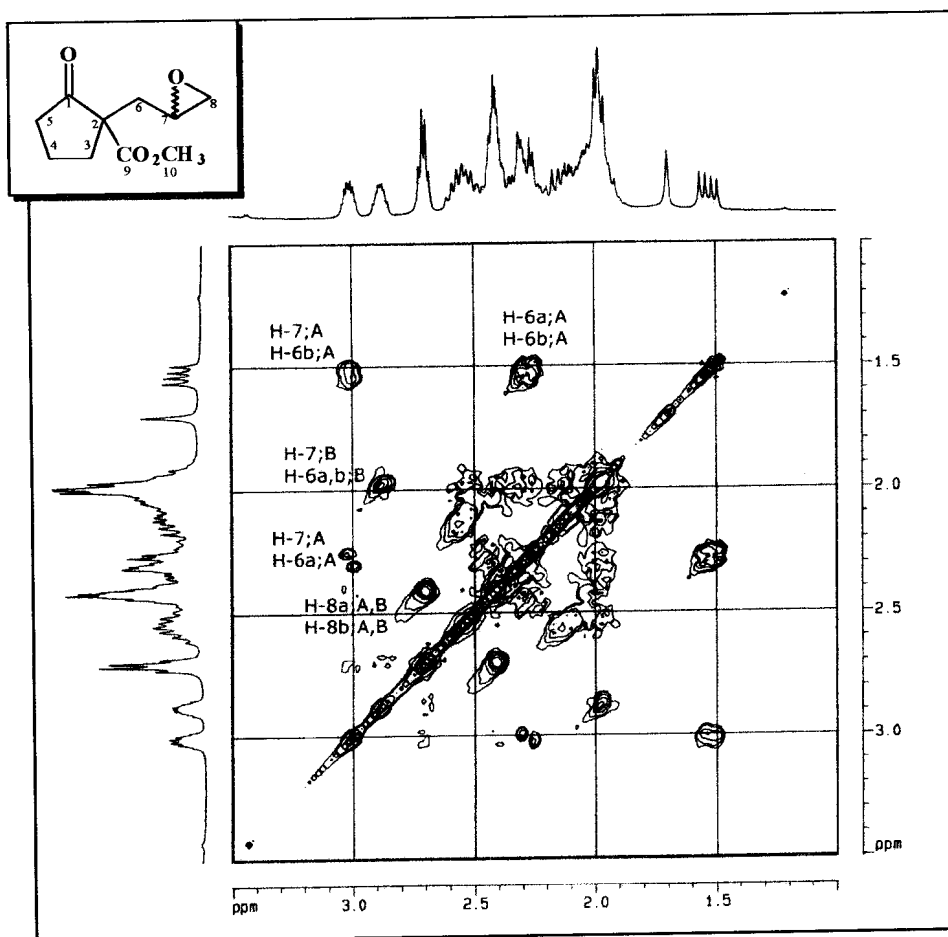


Figura 17 - Espectro de $^1H \times ^1H$ -COSY de (142 A,B).

A análise comparativa dos espectros de RMN ^{13}C -HBBD e RMN ^{13}C -DEPT-135 (Espectro 50 e 51) permitiu reconhecer os sinais dos átomos de carbono quaternários, metínicos, metilênicos e metílicos.

Os sinais no espectro de RMN ^{13}C em δ_C 214,4 e 214,1 confirmaram a presença dos carbono em função cetônica (C-1) e em δ_C 171,4 e 171,3 os de éster metílico. Os sinais de carbonos metínicos em δ_C 49,2/48,8 e metilênicos em

δ_c 46,9/ 46,7 caracterizaram o anel oxirana, correlacionados no espectro de HMQC com os sinais dos hidrogênios H-7 e 2H-8 (Figura 18).

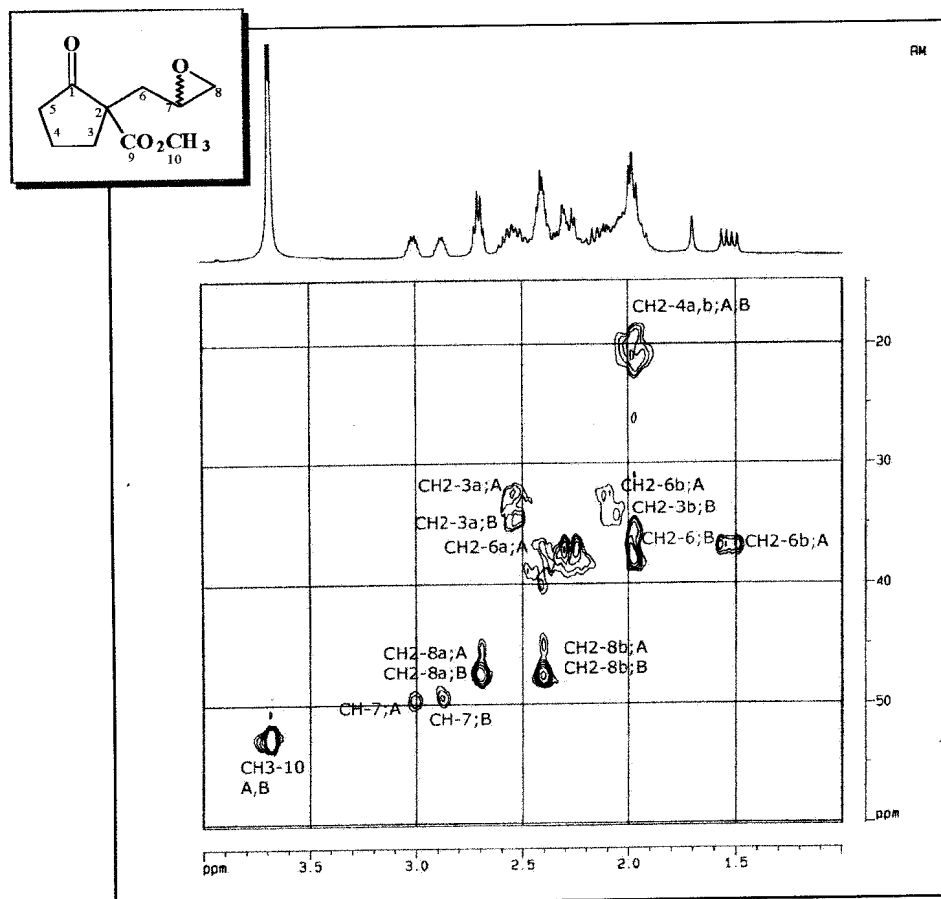
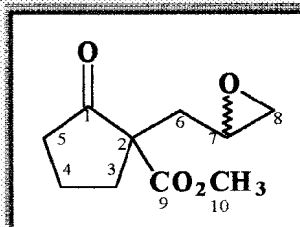


Figura 18 - Espectro de HMQC de (142 A,B).

Após a definição estrutural do epoxido- β -cetoéster (142 A,B), decidimos investigar a reatividade dos produtos obtidos para preparação de novos compostos de interesse sintético e/ou farmacológico.

Tabela 8 - Dados de RMN¹H (500 MHz) e ¹³C (125 MHz) de (**142 A,B**), registrados em CDCl₃ e TMS como referência interna. Os deslocamentos químicos estão descritos em δ (ppm) e as constantes de acoplamento (J, entre parenteses) em Hz.

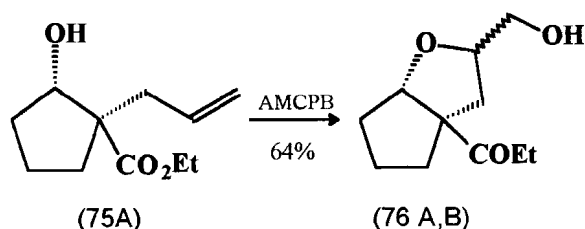


142A					142B			
¹ H x ¹³ C - HMQC- ¹ J _{CH}		¹ H x ¹³ C-HMQC- ⁿ J _{CH}			¹ H x ¹³ C-HMQC- ¹ J _{CH}		¹ H x ¹³ C-HMQC- ⁿ J _{CH}	
	δ _C	δ _H	² J _{CH}	³ J _{CH}	δ _C	δ _H	² J _{CH}	³ J _{CH}
C								
1	214,1	-			214,4	-		
2	59,1	-	H-3a, 2H-6		59,0	-	H-3a,2H-6	
9	171,3	-		2H-3, 2H- 6, H-10	171,4	-		2H-3, 2H-6 H-10
CH								
7	48,8	3,00-3,02*	2H-6,H8a		49,2	2,87-2,88*	2H-6,H-8a	
CH₂								
3	32,9	2,54-2,56* 2,10-2,16*		H-3a	32,2	2,54-2,56* 2,10-2,16*		2H-3
4	19,6	2,00-2,03*	H-3b		19,7	2,00-2,03*	H-3b	
5	38,0	2,30* 2,45*			37,5	2,30* 2,45*		H-3a
6	36,6	2,26* 1,53(dd,7,3 e 14,5)		2H-8a 2H-3b	36,7	1,95*		2H-8a, 2H-3b
8	46,9	2,68-2,71* 2,40 *		2H-6a, H-6b H-7	46,7	2,68-2,71* 2,40 *		2H-6
CH₃								
10	52,7	3,69(s)			52,6	3,68(s)		

*Não se pode descrever a multiplicidade devido a superposição de sinais.

5. Reação de Redução de (142 A,B) com Boroidreto de Sódio

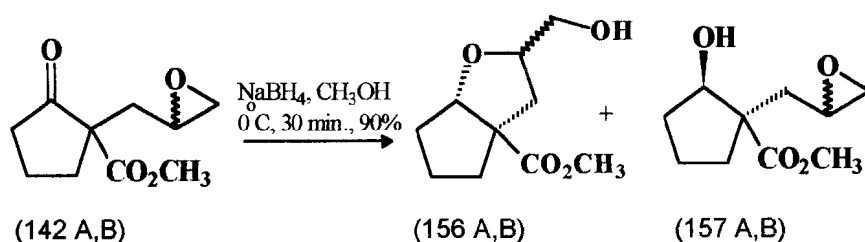
A literatura relata o comportamento de moléculas contendo a função epóxido e grupamento hidroxila orientados adequadamente, em reação de abertura nucleofílica intramolecular em meio ácido ou básico, fornecendo compostos do tipo éteres cíclicos funcionalizados. Garcia¹⁰² descreveu a reação de epoxidação do derivado 1-alil-2-hidroxi-1-ciclopentanocarboxilato de etila (**75A**) com ácido *meta*-cloroperbenzóico, obtendo uma mistura diastereoisomérica do derivado 2-oxabicyclo[3.3.0]octano (**76 A,B**) em uma única etapa.



Com base nesse resultado, submetemos o epoxi- β -cetoester 1-(2-oxiranilmetil)-2-oxo-1-ciclopentanocarboxilato de metila (**142 A,B**) à redução quimiosseletiva com boroidreto de sódio (NaBH_4), em metanol, a 0°C , durante 30 minutos. Estas condições reacionais foram selecionadas para promover a redução da carbonila cetônica, seguida de possível ciclização, levando à obtenção de derivados do sistema 2-oxabicyclo[3.3.0]octano funcionalizado, os quais são importantes sintons na obtenção de substâncias bioativas (Esquema 42)^{56,103}.

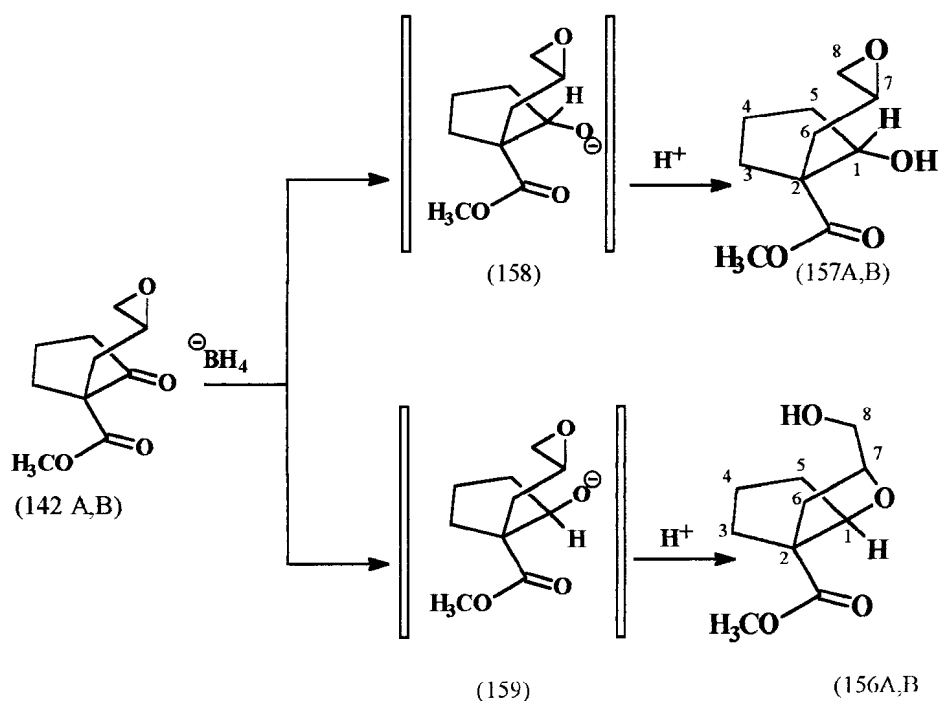
Análise inicial por cromatografia de camada fina do produto obtido revelou a formação de dois compostos de R_fs distintos. A análise dos espectros de RMN¹H e ¹³C da mistura dos dois compostos (Espectros 54-56), conduziu-nos as suas caracterizações estruturais.

No espectro de RMN¹H observou-se o sinal do CH₂ carbinólico da unidade *cis*-2-oxabicyclo[3.3.0]octano em δ_H 3,50.



Esquema 42 - . Reação do epoxi- β -cetoester (142 A,B) com NaBH₄, em MeOH, 0° C.

Os sinais em δ_H 2,75 (dd, J=4,6, 5,3) e 2,42 (dd, J=4,6, 2,3) foram usados na caracterização da presença do CH₂-8 presente no anel oxirana e, conseqüentemente, admitir a formação do produto *cis*-2-hidroxi-1-(2-oxiranilmetil)-ciclopentano-1-carboxilato de metila (157 A,B). Este resultado está em acordo com a proposta descrita na literatura¹⁰², revelando que somente o intermediário *trans* (159) dispõe de orientação espacial adequada para o processo de ciclização e, conseqüentemente a formação do 2-oxabicyclo[3.3.0]octano, permanecendo o produto *cis*-epoxiálcool (157 A,B) inalterado nas condições empregadas (Esquema 43).



Esquema 43 - Mecanismo proposto para a redução de (142 A,B) com NaBH_4 .

A integração dos sinais correspondentes aos grupos metoxílicos no espectro de RMN^1H da mistura bruta dos produtos (Espectro 55) permitiu calcular a proporção aproximada de 1,0 : 1,2 dos compostos (156 A,B) e (*cis*-157 A,B), respectivamente. Os produtos (156 A,B) e (*cis*-157 A,B) foram separados por cromatografia em coluna de sílica gel, usando hexano:acetato de etila (60:40%) como eluente, e caracterizados espectroscopicamente.

A caracterização inequívoca do sistema 2-oxabicyclo[3.3.0]octano presente na estrutura de (156 A,B) baseou-se na análise dos dados obtidos dos espectros de RMN^1H e ^{13}C uni- (1D) e bidimensional (2D) (Espectros 57-61).

A confirmação estrutural do epóxido álcool (**cis-157 A,B**) foi também obtida por análise espectral (Espectros 62-66). No espectro IV observou-se a presença de bandas atribuídas aos grupos hidroxila ($\nu_{\text{máx}} 3450 \text{ cm}^{-1}$) e carboxila ($\nu_{\text{máx}} 1725 \text{ cm}^{-1}$) envolvida em ligação de hidrogênio intramolecular. A análise comparativa do espectros de RMN¹³C (HBBD e DEPT) de (**cis-157 A,B**) permitiu reconhecer os sinais correspondentes a átomos de carbono quaternários, metínicos, metilênicos e metílicos e confirmar a presença do anel oxirana pelos sinais dos carbonos metínico CH-7 ($\delta_{\text{C}} 49,2$) e metilênico CH₂-8 ($\delta_{\text{C}} 46,5$). Os sinais correspondentes aos carbonos carboxila, carbinólico e metoxílico apareceram em $\delta_{\text{C}} 175,8$ (C-9), 79,2 (CH-2) e 51,8 (MeO-9).

O espectro bidimensional (2D) de correlação heteronuclear de hidrogênio (¹H) e carbono-13 (¹³C) via uma (¹J_{CH}) ligação (¹Hx¹³C-HETEROCOSY-¹J_{CH}) revelou picos transversais correspondentes às interações spin-spin dos átomos de carbono e hidrogênio do grupo carbinólico CH-2/H-2 ($\delta_{\text{C}} 79,2/\delta_{\text{H}} 4,04$) e do anel oxirana CH-7/H-7 ($\delta_{\text{C}} 49,2/\delta_{\text{H}} 2,94$) e CH₂-8/2H-8 ($\delta_{\text{C}} 46,5/\delta_{\text{H}} 2,75$ e 2,42).

O resultado obtido pela integração dos sinais das metoxilas no espectro de RMN¹H da mistura demonstrou ausência de diastereosseletividade na reação de redução com boroidreto de sódio nas condições utilizadas.

De acordo com Cram¹⁰⁴, as interações estéricas desfavoráveis envolvendo o grupo alcóxido em desenvolvimento e os grupo éster (160) e epóxido (161) podem ser postuladas para justificar o resultado obtido (Figura 19).

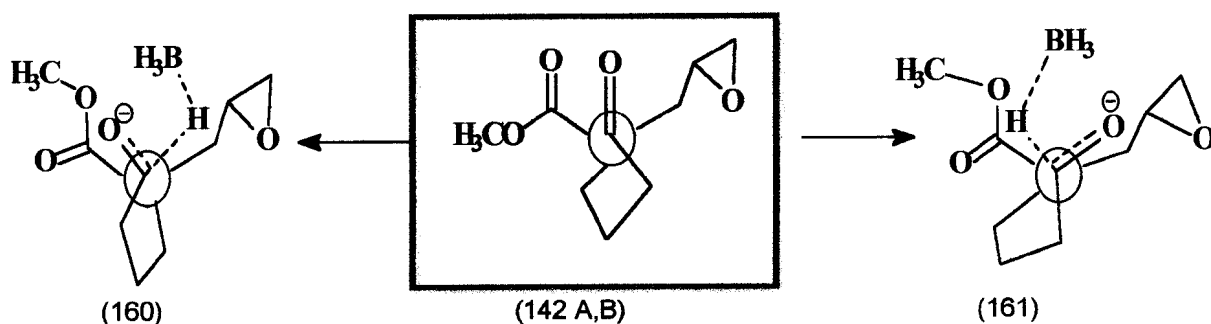


Figura 19- Possíveis interações estéricas envolvidas na reação (142 A,B) com NaBH₄.

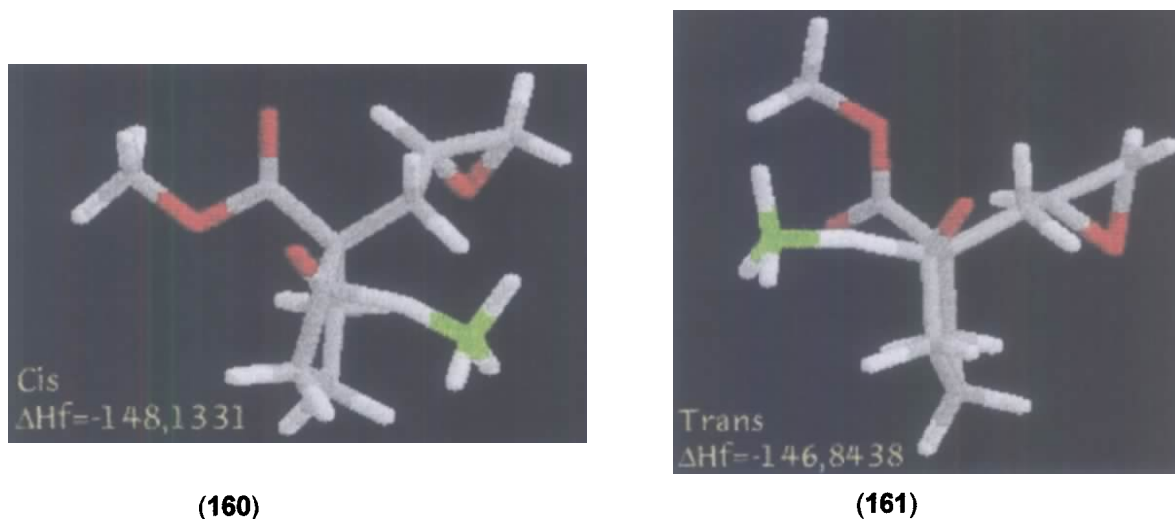


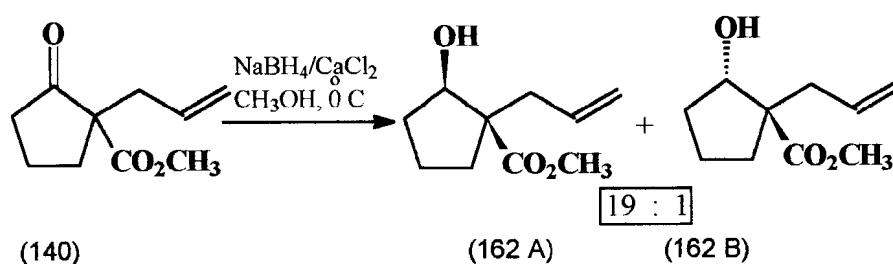
Figura 20 - Ilustração das estruturas de (160) e (161) após modelagem pelo MOPAC 6.0 ($\Delta H_f =$ Kcal/mol).

As geometrias otimizadas para os intermediários (160) e (161) (Figura 20), utilizando o hamiltoniano AM1 com o programa semi-empírico de modelagem molecular MOPAC 6.0¹⁰⁵, estão de acordo com as propostas apresentadas das

interações estéricas (Figura 19) tendo em vista que os valores de energia de formação obtidos [$\Delta H_f = -148,13$ kcal/mol, (**160**) e $\Delta H_f = -146,38$ kcal/mol (**161**)] são compatíveis com as proporções relativas observadas para os compostos (*cis*-**157A,B**) e (**156 A,B**).

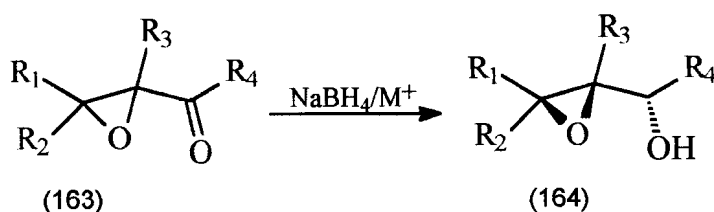
6 - Reação de Redução de (142 A,B) com $\text{NaBH}_4/\text{CaCl}_2$

O estudo da redução diastereosseletiva da 2-alil-2-carbometoxi ciclopentanona (**140**) com boroidreto de sódio na presença de cloreto de cálcio ($\text{NaBH}_4/\text{CaCl}_2$) foi realizado por Fraga¹⁰⁶ (Esquema 44), obtendo-se o álcool *cis*-1-alil-2-hidroxi-ciclopentano-1-carboxilato de metila (**162A**) em alto excesso diastereoisomérico (19:1; determinado pela integração dos sinais de H-1 do produto bruto), sendo proposto que ocorra a quelatação entre o íon cálcio e os átomos de oxigênio da carbonila cetônica e do éster metílico.



Esquema 44 - Reação de redução de (140) com $\text{NaBH}_4/\text{CaCl}_2$.

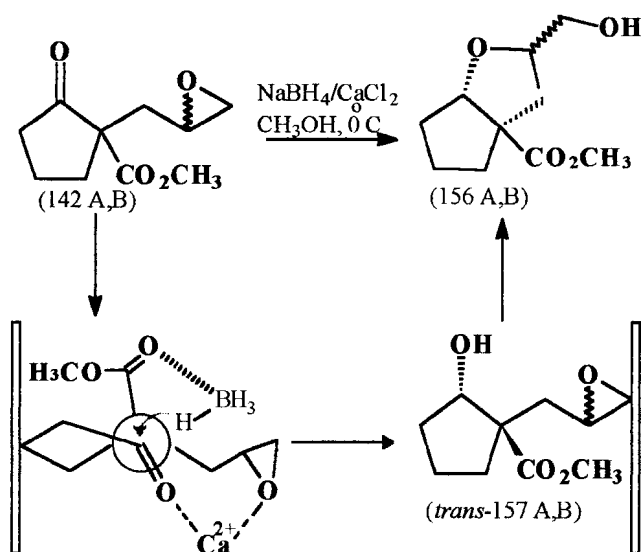
Fujii¹⁰⁷ investigou também a redução de α,β -epoxicetonas (**163**) com boridreto de sódio na presença de diversos íons metálicos, obtendo excelentes excessos diastereoméricos, proveniente da influência da quelação entre o íon cálcio e os átomos de oxigênio da carbonila cetônica e do epóxido .



Com base nesses resultados, investigamos a influência do íon Ca^{+2} na estereosseletividade da reação do epoxi- β -cetoéster (**142 A,B**) com NaBH_4 , em metanol, adicionando-se ao meio reacional 2 equivalentes de cloreto de cálcio à temperatura ambiente.

A análise espectroscópica do produto isolado (77% de rendimento) permitiu caracterizar a mistura do derivado 3-hidroximetil-5-carbometoxi-2-oxabicyclo [3.3.0]octano (**156 A,B**) na proporção de 1:1. Considerando-se que, somente o intermediário com a configuração relativa *trans* (OH e epóxido mantendo entre si relação estereoquímica *cis*) reage espontaneamente com o grupamento epóxido para formar o anel tetraidrofurânico, o produto obtido (**156 A,B**) revela, conseqüentemente, uma alta estereosseletividade nesta reação de redução.

Este resultado permite a utilização do modelo proposto por Fujii¹⁰⁷ para postular a quelação precursora entre o íon metálico e os átomos de oxigênio do anel epóxido e da carbonila cetônica. Assim, a adição do hidreto envolvendo a face menos impedida produz diastereosseletivamente o intermediário (**trans-157 A,B**) e a ciclização subsequente promove a formação do produto (**156 A,B**) contendo a unidade bicíclica [3.3.0]octano.



Esquema 45 - Mecanismo proposto para a reação de redução de (142 A,B) com NaBH₄/CaCl₂.

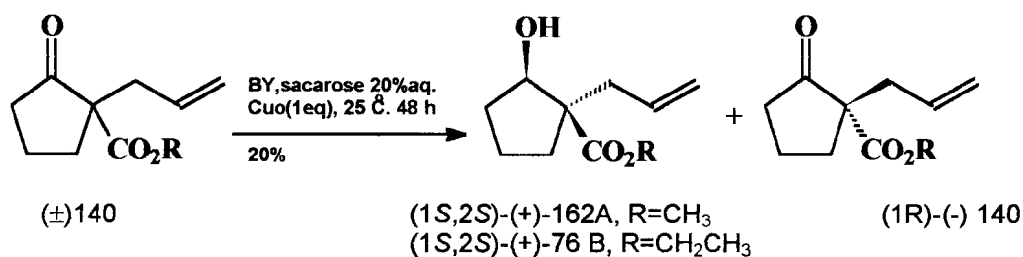
7 - Obtenção do *cis*-1-hidroxi-2-(2-oxiranimetil)-ciclopentano-2-carboxilato de metila (157 A,B)

A possibilidade de obtenção do álcool epóxido (*cis*-157 A,B) por reação de epoxidação da dupla ligação foi também explorada, levando em consideração a necessidade do controle das condições reacionais. Este fato é realçado tendo em vista que relatos apresentados na literatura onde a epoxidação de (162A) em condições termodinâmicas (AMCPB, CH₂Cl₂, refluxo, 16 horas) conduziu à formação do biciclo [4.3.0] nonano (165 A,B)⁹⁵.

Inicialmente tentamos obter o álcool por separação cromatográfica em coluna, da mistura obtida da redução do derivado 2-alil-2-carbometoxiciclopentanona (140) com boridreto de sódio, mas não alcançamos a eficiência adequada neste processo. Devido as dificuldades encontradas, decidimos utilizar a redução biocatalítica de (140) por *Saccharomyces cerevisiae*, para a obtenção do álcool desejado¹⁰⁸.

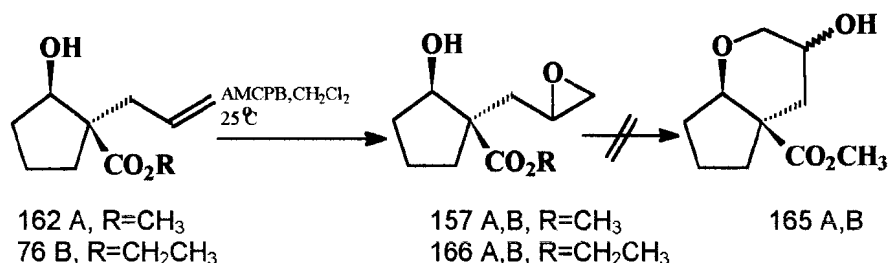
Deste modo, a cetona (140) foi submetida à redução microbiológica por 48 horas utilizando Baker's Yeast (*Saccharomyces cerevisiae*) em uma solução de sacarose contendo CuO, como cofator enzimático que maximiza a atividade oxireductase da enzima¹⁰⁹. O álcool (1S,2S)-(+)-1-alil-2-hidroxi-ciclopentano-2-carboxilato de metila (162 A) foi obtido após purificação do produto reacional em coluna de sílica gel em 20% de rendimento.

A caracterização do álcool (1S,2S)-(+)-1-alil-2-hidroxi-ciclopentano-2-carboxilato de metila (**162 A**) foi feita por RMN¹H (Espectro 67), sendo comparada com dados já descritos na literatura¹¹⁰.



Esquema 46 - Reação de obtenção dos álcoois (1S,2S)-(+)-1-alil-2-hidroxi-ciclopentano-1-carboxilato de metila (**162A**) e etila (**76 B**), por redução microbológica, utilizando *Saccharomyces cerevisiae*.

A seguir o álcool (**162 A**) foi epoxidado com AMCPB, em CH₂Cl₂, a 25°C, produzindo o (1S,2S)-2-hidroxi-1-(2-oxiranilmetil)-ciclopentano-1-carboxilato de metila (*cis*-**157 A,B**) após 8 horas de reação, em 66% de rendimento. A escolha do tempo reacional foi realizada após análise por cromatografia gasosa dos produtos brutos, que indicava que ao final deste período (8 horas) era observado um menor percentual do álcool alílico de partida (**162 A**) e também de outros subprodutos mais polares formados no meio reacional.



Esquema 47 - Reações de obtenção dos epóxido (1S,2S)-2-hidroxi-1-(2-oxiranilmetil)-ciclopentano-1-carboxilato de metila (*cis*-**157 A,B**) etila (**166 A,B**), utilizando AMCPB.

O epóxiálcool (**cis-157 A,B**) foi obtido como mistura de diastereoisômeros na proporção de 1:1, após purificação em coluna cromatográfica, e o espectro de RMN¹H do produto é compatível com os dados já apresentados .

De igual forma, averiguamos a reação do derivado éster etílico (**76 B,R=CH₂CH₃**) (Espectro 68) nas mesmas condições, e obtivemos igualmente, o epóxido derivado o (1S,2S)-2-hidroxi-1-(2-oxiranilmetil)-ciclopentano-1-carboxilato de etila (**167 A,B**) em 60% de rendimento. O espectro de RMN¹H (Espectro 69) obtido de (**166 A,B**) está de acordo com a estrutura proposta .

Desta forma é possível considerar que o controle da temperatura e do tempo de reação podem conduzir à formação do epóxido álcool (**cis-157 A,B** e **166A,B**), exclusivamente como produtos da epoxidação, sem ser observado a presença dos biciclos [4.3.0]nonano.

8 - Reações de Lactonização de (142 A,B)

8.1 -- Reações de Hidrólise em meio ácido

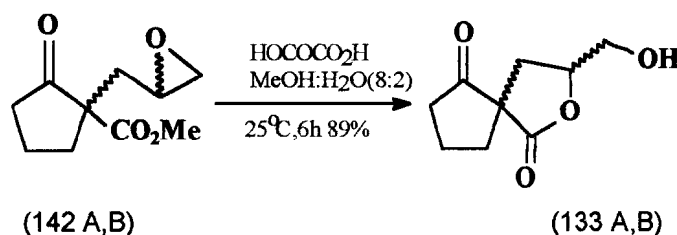
Para investigar a possibilidade de regioseletividade na reação de lactonização do epoxi-β-cetoester (**142 A,B**), decidimos realizar a hidrólise do grupo éster metílico . Nas condições usadas de hidrólise ácido-catalisado esperava-se que, respeitando-se as regras empíricas formuladas por Baldwin, o

processo conduzisse à ciclização do tipo 5-*exo-trig*, preferencialmente ao tipo 6-*endo-trig*.

Tratamento do epoxi- β -cetoester (**142 A,B**) com ácido oxálico, usando um meio fracamente nucleofílico formado pela mistura de metanol/água (8:2), levou a hidrólise da função éster metílico ao grupamento carboxilato correspondente, que após ciclização levou à formação exclusiva da cetoepiro- γ -lactona, 3-hidroximetil-2-oxaepiro[4.4]nonano-1,6-diona (**133 A,B**) como mistura diastereoisomérica, obtida na proporção de 1:1, em 89% de rendimento (Esquema 48).

As estruturas dos componentes da mistura cetoepiro- γ -lactona [4.4]nonano (**133 A,B**) foram elucidadas pela análise dos dados fornecidos pelos espectros de IV, de EM e de RMN¹H e ¹³C uni- (1D) e bidimensionais (2D) (Espectros 70 a 78).

O espectro de IV da mistura mostrou a presença de banda característica de grupos hidroxila ($\nu_{\text{máx}}$ 3439 cm⁻¹), carbonila em γ -lactona (1764 cm⁻¹) e carbonila cetônica (1730 cm⁻¹).

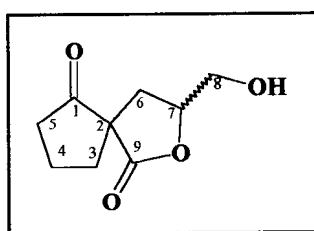


Esquema 48 -Reação de hidrólise de (**142 A,B**) com ácido oxálico em metanol/água (8:2).

Análise comparativa dos espectros RMN¹³C-HBBD e RMN¹³C-DEPT permitiu confirmar a presença dos grupos carbonílicos pelos sinais em δ_{C} 175,6 e

175,3 (lactonas) e 214,4 e 214,3 (cetonas), além de sinais adicionais correspondendo a dois carbonos quaternários, dois metínicos mono-oxigenados e dez metilênicos (sendo dois mono-oxigenados) (Tabela 9).

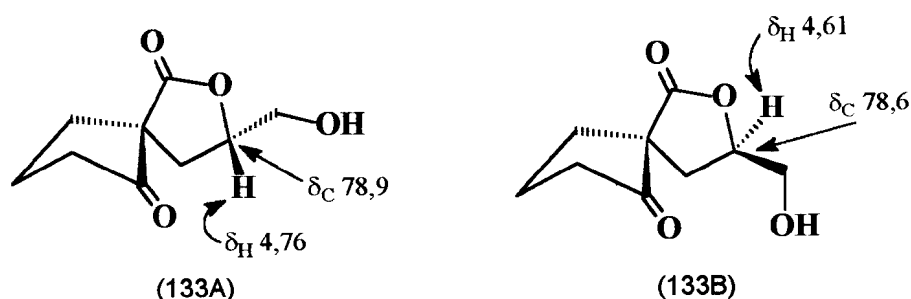
Tabela 9- Dados de RMN¹H (500MHz) e ¹³C (125.77MHz) de (133 A,B), registrados em CDCl₃ e TMS como referência interna. Deslocamentos químicos em δ (ppm) e constantes de acoplamento (J, entre parenteses) em Hz.



133 A					133 B			
¹ Hx ¹³ C-HMQC - ¹ J _{CH}		¹ H x ¹³ C-HMBC- ⁿ J _{CH}			¹ Hx ¹³ C-HMQC - ¹ J _{CH}		¹ Hx ¹³ C-HMBC- ⁿ J _{CH}	
	δ C	δ H	² J _{CH}	³ J _{CH}	δ C	δ H	² J _{CH}	³ J _{CH}
C								
1	214,3	-			214,4	-		
2	58,3	-	H-6;H-3		57,2	-	2H-6,H-3	
9	175,3	-		H-6;H-3	175,6	-		H-6;H-3
CH								
7	78,9	4,76 (m)			78,6	4,61 (m)	2H-6	
CH₂								
3	37,5	2,50-2,40 2,00-1,70		2H-6	35,7	2,50-2,40 2,00-1,70		2H-6
4	19,8	2,23(m) 1,88 (m)			19,5	2,23(m) 1,88(m)		
5	34,2	2,45- 2,20(m)			37,5	2,45-2,20(m)	H-4a	
6	33,5	2,42-2,36 2,05-1,99	H-3		33,7	2,42-2,36 2,05-1,99	H-3	2H-8
8	63,0	3,89(dl, 12,5) 3,56(dl, 12,5)	2H-6		64,0	3,80(dl, 12,3) 3,72(dd, 12,3; 5,4)		2H-6
HO-	-	2,91 (sl)			-	3,04(sl)		

A conversão das espirolactonas (**133 A,B**) no correspondente monoacetato (**167 A,B**) por tratamento com anidrido acético na presença de piridina e 4-dimetilaminopiridina como catalisador, foi utilizada para confirmar a estrutura através de análise comparativa dos dados espectrais de RMN (Espectro 79).

Em seguida foi realizada a separação dos componentes da mistura em coluna de sílica gel (Hex : AcOEt,50%) , obtendo-se (**133 A**) e examinado o espectro de RMN¹H e ¹³C do produto puro (Espectros 80-86), permitindo confirmar a identificação do sinal em $\delta_{\text{H}}4,79$ como representante do hidrogênio metínico H-7.



A análise do espectro bidimensional de correlação homonuclear ¹Hx¹H-COSY permitiu identificar as interações spin-spin entre os átomos de hidrogênios diastereotópicos 2H-8 [$\delta_{\text{H}} 3,91$ (dd, J=12,6 e 2,8) e 3,57 (dd, J=12,6 e 4,1)]; 2H-6 [$\delta_{\text{H}} 2,42$ (dd, J=13,0 e 7,1) e 2,08 (dd, J=13,0 e 8,8)]; 2H-5 [$\delta_{\text{H}} 2,55$ (dt, J=6,5) e 1,98 (dt, J=6,8)]. A análise do espectro bidimensional de correlação heteronuclear ¹Hx¹³C-HMQC-¹J_{CH} permitiu reconhecer os picos transversais correspondentes às interações entre o CH₂-6/2H-6 ($\delta_{\text{C}} 33,7/\delta_{\text{H}} 2,42$ e 2,08) e o CH₂-5/2H-5 ($\delta_{\text{C}}34,2/\delta_{\text{H}} 2,55$ e 1,98). Algumas interações a longa distância via duas (²J_{CH}) e três (³J_{CH})

ligações observadas no espectro bidimensional de correlação heteronuclear $^1\text{Hx}^{13}\text{C-HMBC}^n\text{J}_{\text{CH}}$ ($n=2$ e 3) encontram-se descritas na Tabela 9.

8.2 - Reação de hidrólise de (142 A,B) em meio básico

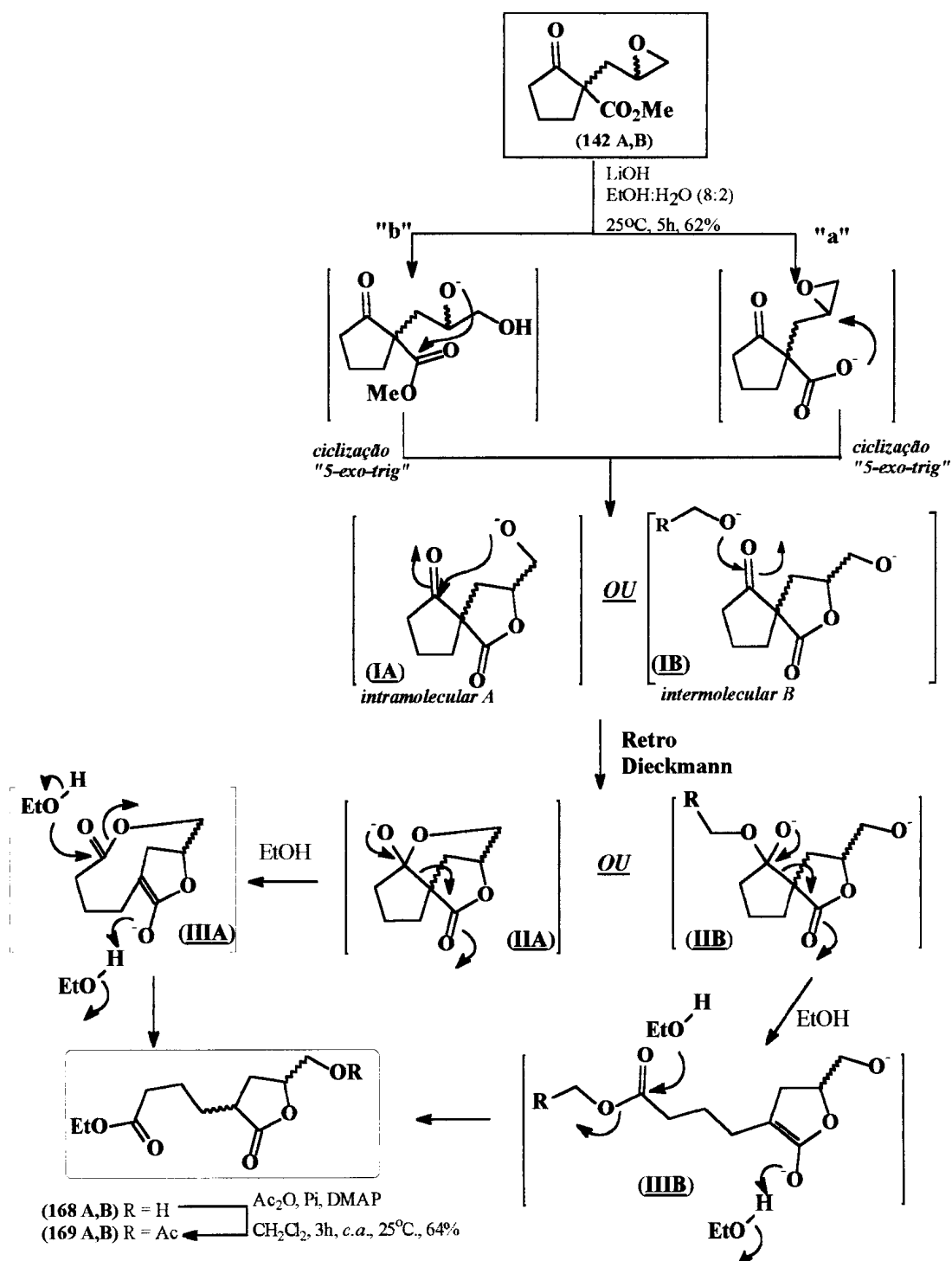
A utilização de condições para hidrólise básica do epóxi- β -cetoéster (142A,B), usando hidróxido de lítio em mistura de etanol/água (8:2) a 25°C, introduz a possibilidade de competição do ataque do ânion hidróxido no carbono do epóxido menos impedido (caminho "b") e no grupamento ester (caminho "a"), como ilustrado no Esquema 49. Em ambas possibilidades o produto esperado é a espirolactona (133 A,B). Entretanto, este procedimento não forneceu a espirolactona prevista como produto final, obtendo-se uma mistura diastereoisomérica da γ -butirolactona (168 A,B; 1:1), em 62% de rendimento, provavelmente como resultado de uma reação do "tipo retro-Dieckman". Este processo pode ter sido iniciado por um ataque intramolecular (A) ou intermolecular (B) do alcóxido intermediário I à carbonila cetônica, fornecendo os intermediários IIA ou IIB como precursores dos enolatos IIIA ou IIIB, respectivamente, após clivagem da ligação C-C. A lactona (168 A,B) pode ser formada de III pela protonação do anion enolato, envolvendo a participação do solvente usado na hidrólise.

A estrutura do composto obtido, 4-(5-hidroximetil-2-oxotetraidro-3-furanil)butanoato de etila (**168 A,B**), foi estabelecida pela análise dos espectros IV, de EM e de RMN¹H e ¹³C 1D e 2D (Espectros 87-95).

Os espectros de RMN¹³C-HBBD e RMN¹³C-DEPT-135 mostraram sinais em δ_c 179,7 (C=O), 178,7 (C=O), 79,0 (CH), 78,7 (CH), 64,1 (CH₂), 63,3 (CH₂) e 60,3 (CH₂ do grupo EtO). Os sinais dos átomos de carbono-13, com exceção dos referentes ao éster etílico, apresentaram-se duplicados em função da não separação dos componentes da mistura diastereoisomérica. A multiplicidade dos sinais dos átomos de carbono foram determinadas pela análise comparativa dos espectros de RMN¹³C-HBBD (Hydrogen Broad Bond Decoupled) e RMN¹³C-DEPT (Distortionless enhancement by Polarization Transfer, $\theta=135^\circ$: sinais CH e CH₃ em fase oposta de CH₂; C ausentes).

Um melhor exame do espectro de RMN¹H da mistura obtida sugeriu a presença de hidrogênios carbinólicos metínicos em δ_H 4,55 [m (A)] e δ_H 4,46 [(m, B)] e metilênicos em δ_H 3,84 e 3,58 (**168 A,B**).

A presença do sinais de grupos carbonila em δ_c 173,2 (C=O, $\nu_{\text{máx}} 1732 \text{ cm}^{-1}$), metilênico [δ_H 4,07(q); δ_c 60,4] e metílico [δ_H 1,21 (t); δ_c 14,2] nos espectros de RMN ¹H e ¹³C permitiram caracterizar a unidade éster etílico.



Esquema 49 - Mecanismo proposto para a reação de (142 A,B) com LiOH em EtOH/H₂O (8:2), c.a. de 25 °C, 5 h.

O espectro na região do IV mostrou também a presença de banda característica de grupo carbonila em γ -lactona (1761 cm^{-1}). Esta dedução foi suportada pelos sinais existentes nos espectros de RMN¹³C em δ_c 179,7 e 178,7. Foi possível ainda observar no espectro IV a presença de banda característica ao grupo hidroxila ($\nu_{\text{máx}} 3444\text{ cm}^{-1}$).

A caracterização final dos componentes na mistura foi determinada pela análise adicional detalhada dos espectros de RMN 1D e 2D de (**168 A,B**) e de seu derivado acetilado (**169 A,B**) (Espectros 96 e 97). Análise dos espectros ¹H x ¹H-COSY e ¹H x ¹³C-HMQC-¹J_{CH} permitiu identificar os acoplamentos homonucleares entre os átomos de hidrogênio e heteronucleares entre os átomos de hidrogênio e carbono ligados entre si (Tabela 10).

O espectro ¹Hx¹³C-HMBC-ⁿJ_{CH} (n=2 e 3) revelou picos transversais correspondentes a acoplamentos a longa distância entre o hidrogênio H-7 (δ_H 4,55/4,46) e o carbono carbonílico C-9 (24/b: δ_c 179,4/178,5, ³J_{CH}), permitindo atribuir corretamente o δ_c do C-9 lactônico. Os sinais dos hidrogênios metilênicos 2H-6 (δ_H 1,84; 1,98 e 2,34) revelaram correlações com os dos carbonos em δ_c 30,7/29,8 (CH₂-4, A/B, ³J_{CH}), 40,5/39,4 (CH-5, A/B, ²J_{CH}), 78,9/78,6 (CH-7, AB, ²J_{CH}) e 64,4/63,6 (CH₂-8, A/B, ³J_{CH}), como indicado na Figura 21.

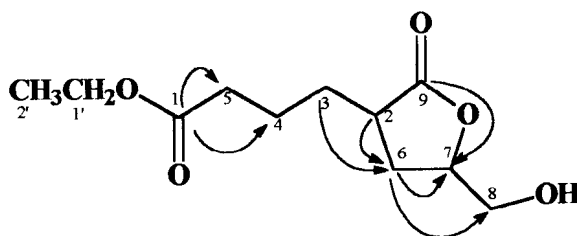


Figura 21. Selecionadas correlações do espectro HMBC de (168 A,B).

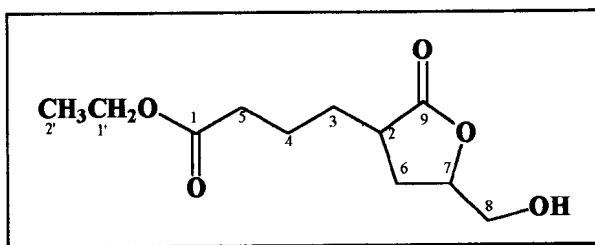
Foram também observadas correlações no espectro de HMBC entre o carbono carbonílico (δ_c 173,21, C-1) e os hidrogênios metilênicos em δ_H 1,65 (m, 2H-4); 2,28 (2H-5) e 4,07 (q, 2H-1').

No espectro de $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ -HMQC- $^1J_{\text{CH}}$ (Tabela 10) foi possível observar picos transversais correspondentes a 3 pares de sinais em δ_c 30,7/29,8 (CH₂-4, A/B), 29,6/29,5 (CH₂-6, A/B) e 64,4/63,6 (CH₂-8, A/B) correlacionados cada um com 2 multipletos, revelando deslocamentos químicos de três pares de hidrogênios metilênicos química e magneticamente não-equivalentes.

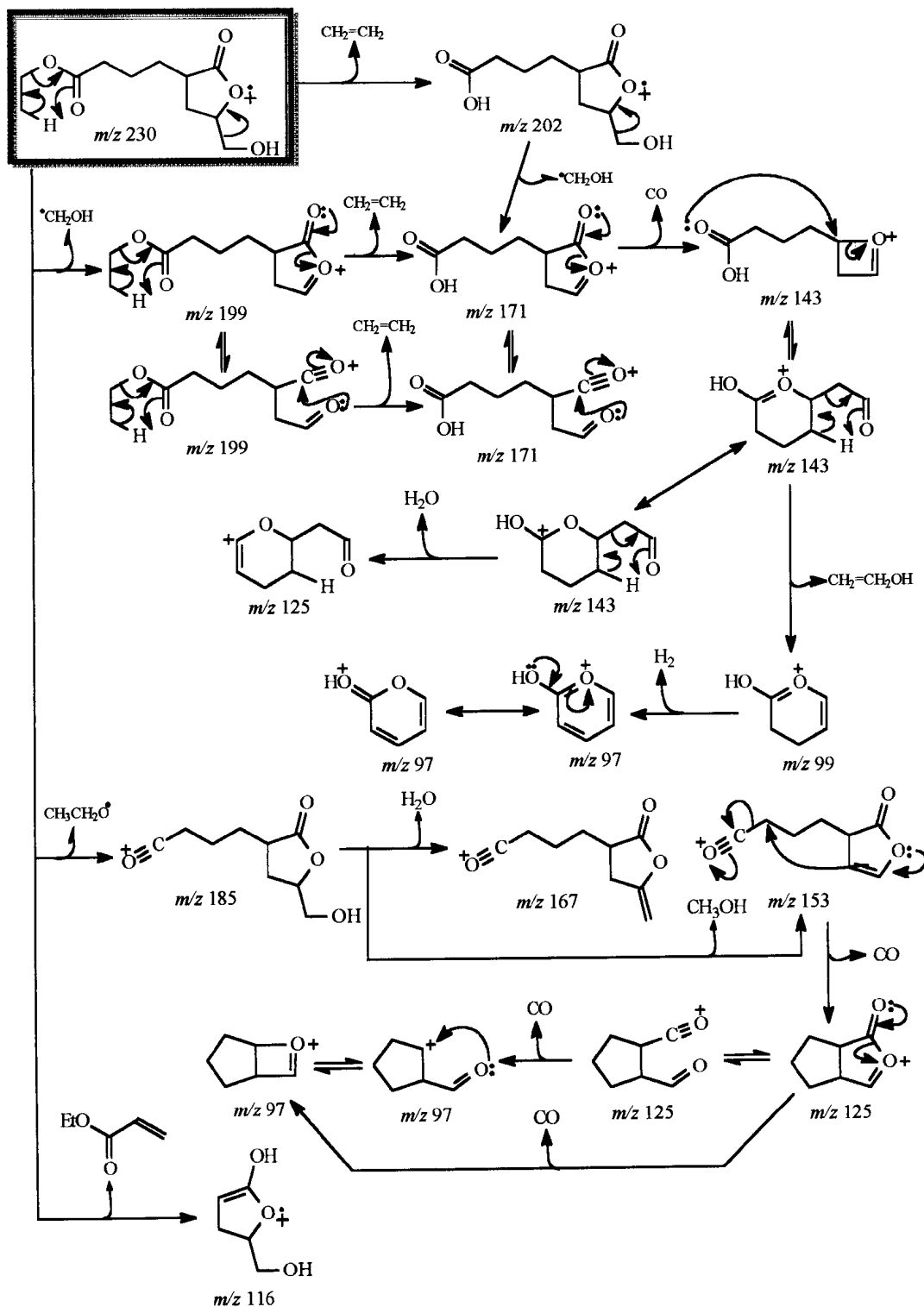
O Esquema 50 resume os fragmentos compatíveis com os principais picos observados no espectro de massas de baixa resolução (Espectro 88).

Todos os dados em conjunto permitiram deduzir as estruturas dos componentes da mistura (168 A,B).

Tabela 10 - Dados de RMN¹H (500MHz) e ¹³C (125.77MHz) de (168 A,B), registrados em CDCl₃ e TMS como referência interna. Deslocamentos químicos em δ (ppm) e constantes de acoplamento (J, entre parenteses) em Hz.



	¹ Hx ¹³ C-HMQC - ¹ J _{CH} 168 A		¹ Hx ¹³ C-HMQC - ¹ J _{CH} 168B		¹ Hx ¹³ C-HMBC ⁿ J _{CH, n=2 ou 3}	¹ H x ¹ H- COSY
	δ C	δ H	δ C	δ H		
C						
1	173,2	-	173,2	-	2H-1', 2H-4	
9	179,4	-	178,5	-	2H-5	
CH						
2	40,5	2,62 (m)	39,4	2,69 (m)	2H-5, 2H-4, 2H-6	H-3, H-6
7	78,6	4,55 (m)	78,9	4,46 (m)		H-6
CH₂						
3	30,7	1,86 (m) 1,45 (m)	29,8	1,86 (m) 1,45 (m)	2H-5, 2H-4, 2H-6	
4	22,7	1,65-1,71 (m)	22,6	1,65-1,71 (m)	2H-5, 2H-3	H-3
5	33,9	2,28 (t, J=8)	33,8	2,28 (t, J=8)		H-4
6	29,6	1,80 e 2,30	29,5	1,98 e 2,30		
8	64,4	3,84	64,0	3,58		
1'	60,4	4,07	60,4			
CH₃						
2'	14,2	1,21	14,2	1,21	2H-1'	



Esquema 50 - Principais caminhos de fragmentação de (168 A,B).

A análise do espectro de RMN¹³C (Espectro 97) do derivado acetilado (**169A,B**) permitiu identificar os sinais atribuídos ao carbono oxametilênico CH₂-8 [δ_c 64,4/63,6 para os componentes da mistura (**168 A,B**) e δ_c 65,3/64,7 para os derivados acetilados (**169 A,B**)], revelando efeito de desproteção (efeito indutivo e mesomérico) da função carbonila do grupamento acetoxi, e de proteção no carbono oxametínico CH-7 [δ_c 78,9/79,6 para (**168 A,B**) e δ_c 75,3/75,0 para (**169A,B**)] por efeito- γ do átomo de carbono carbonílico do grupamento acetoxi (Figura 22)

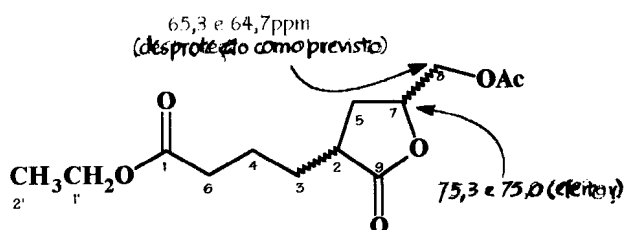


Figura 22- Efeitos introduzidos pela acetilação do grupo hidroxila de (**168 A,B**) sustentado pelo átomo de carbono 8.

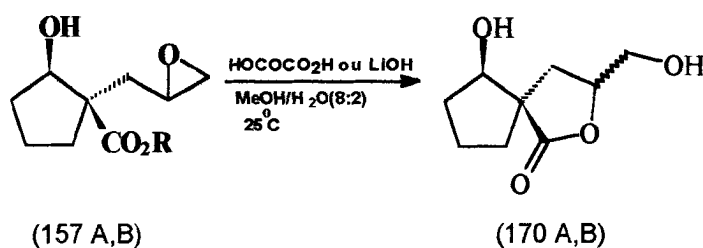
9 - Reação de Lactonização de (*cis*-**157 A,B**)

Posteriormente, com o propósito de obter a hidroxí espiro lactona (**170 A,B**), o epóxidoálcool (*cis*-**157 A,B**) foi submetido a reação de hidrólise em condições

ácidas e básicas. A variação nas condições reacionais (ácido x básico) permitiria observar a influência sob o curso da ciclização.

Os produtos obtido nas duas condições reacionais foram caracterizados com base nos dados de RMN¹H e ¹³C (Espectros 98 e 101), como a espirolactona (5*S*,6*S*)-6-hidroxi-3-hidroxi-metil-2-oxaspiro[4.4]nonano-1-one (**170 A,B**).

No espectro de hidrogênio obtido do produto da reação, não foi observado a presença do sinal da carbometoxila, caracterizando o processo de lactonização, e os sinais relacionados aos carbonos metilênicos do anel ciclopentano aparecem superpostos na região de δ_H 1,70 a 2,10.



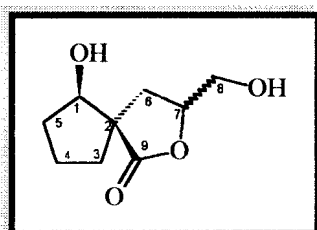
Esquema 51 - Reação de hidrólise de (**157 A,B**).

O sinal do carbono metínico do anel lactônico aparece em δ_H 4,60 e os relacionados ao CH carbinólico do anel ciclopentano aparecem em δ_H 4,12 (t, $J=4,3$). Já os sinais do CH₂ carbinólico aparecem em δ_H 3,88 (dd, $J=2,47$ e $12,64$) e δ_H 3,63 (dd, $J=2,47$ e $7,0$).

Análise do espectro de RMN¹³C obtido mostrou a presença de dois produtos diastereoisoméricos em diferentes proporções, provavelmente devido a purificação em coluna cromatográfica. As atribuições dos sinais observados em

181,0 (C=O, lactona) , 80,9 e 80,0 (CHOH-1) e 63,7 e 63,1 (CH₂-OH), são suportados pela análise do espectro de APT e dados adicionais são apresentados na Tabela 11.

Tabela 11 - Dados de RMN¹H (200MHz) e ¹³C (50MHz) de (170 A,B), registrados em CDCl₃ e TMS como referência interna. Deslocamentos químicos em δ (δ_c , δ_H , ppm) e constantes de acoplamento (J, entre parenteses) em Hz.



	δ_c (ppm)	δ_H (ppm)
C		
2	53,0	-
9	180,9	-
	181,0	
CH		
1	80,0	4,12 (t, J=4,3)
	80,9	
7	79,5	4,60
	78,1	
CH₂		
3	32,6	1,70-2,10
	30,0	
4	20,6	1,70-2,10
	21,4	
5	34,5	1,70-2,10
	35,7	
6	34,0	1,70-2,10
	35,0	
8	63,7	3,88 (dd, J=2,47, 12,64)
	64,7	e 3,63 (dd, J=2,47 e 7,0)

* Sinais sem indicação da multiplicidade encontram-se em regiões com superposição.

10 - Reações de Adição Nucleofílica à Epoxi-cetona (142 A,B)

10.1 - Estudo do caráter de moleza e dureza dos sítios eletrofílicos de (142 A,B)

Com base na presença da carbonila cetônica (C-2) e os dois carbonos oxigenados do anel oxirana (C-7 e C-8) como 3 possíveis sítios de ataque nucleofílico à epoxi-cetona (**142 A,B**), decidimos investigar a quimio- e regioseletividades em reações com ânions cianeto e azida.

A escolha do ânion cianeto como nucleófilo é interessante, pois o grupo nitrila presente no produto caracteriza um intermediário sintético versátil, permitindo programar diversas transformações funcionais¹¹¹. Já a abertura do anel oxirana com azida alcalina assume importância em rota sintética para produzir azido-álcoois vicinais, que são os precursores de β -amino álcoois¹¹²

Sabendo-se que a reatividade de compostos orgânicos podem ser avaliadas pela "Teoria de Perturbação dos Orbitais de Fronteira"¹¹³, aplicamos inicialmente esta metodologia de análise para investigar a epoxicetona (**142 A,B**).

Assim, calculou-se as energias do LUMO (orbital molecular vazio de mais baixa energia), os coeficientes dos orbitais atômicos de C-2, C-7 e C-8 no LUMO e as cargas destes átomos, obtendo-se os valores apresentados na Tabela 12.

Tabela 12 - Valores de energias do LUMO da epoxicetona (**142 A,B**), coeficientes atômicos de C-1, C-7 e C-8.

$$E_{\text{LUMO}} = 0,59802$$

ÁTOMO	COEFICIENTE
C-1	-0,49603
C-7	-0,03527
C-8	-0,03231

Os valores foram obtidos através de cálculos semi-empírico, utilizando-se o programa MOPAC (Molecular Orbital Package)¹¹⁴ e o hamiltoniano AM1¹¹⁵.

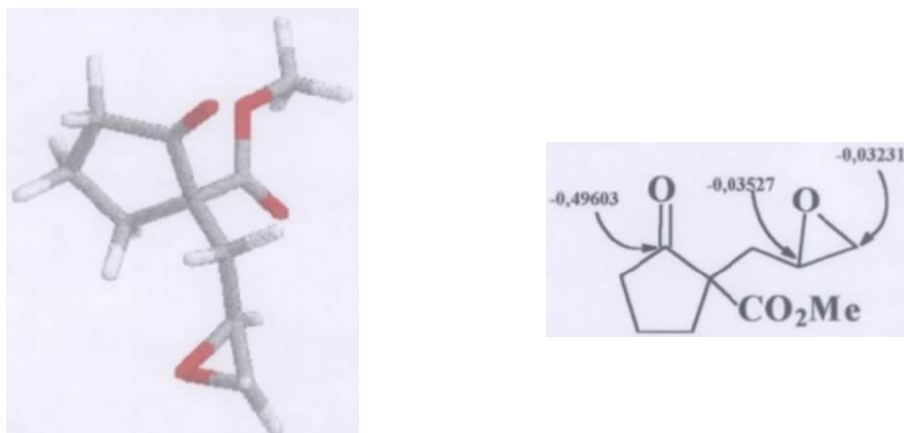


Figura 23- Conformero de menor energia da epoxicetona (**142 A,B**), de acordo com o cálculo de modelagem molecular) e valores dos coeficientes dos orbitais atômicos de C-1, C-7 e C-8.

Também foram calculados os valores de energia do HOMO (orbital molecular ocupada de mais alta energia), os coeficientes dos orbitais atômicos no HOMO e as cargas dos átomos envolvidos no ataque dos nucleófilos (N_3^- e CN^-), como revelam os dados descritos na Tabela 13.

Tabela 13 - Valores de E_{HOMO} para os nucleófilos N_3^- e CN^- .

NUCLEÓFILO	E_{HOMO} (eV)
CN^-	-2.21215
N_3^-	-3.06694

* No átomo que atua como nucleófilo.

Esta teoria é um refinamento da teoria de ácido e bases duros e moles elaborada por Pearson¹¹⁶. As interações entre um ácido duro e uma base dura {espécies de alta localização de cargas e baixos valores de E_{HOMO} (base) e altos valores de E_{LUMO} (ácidos)} são principalmente eletrostáticas. Já nas interações entre ácidos e bases moles (espécies de baixa localização de cargas e valores de E_{HOMO} da base e de E_{LUMO} do ácido relativamente próximos) são comandadas pelos orbitais de fronteira. Desta forma, o caráter de moleza cresce com o aumento dos coeficientes dos orbitais atômicos nos orbitais moleculares de fronteiras dos átomos envolvidos nas interações.

Através desta abordagem, Klopman¹¹³ forneceu uma teoria capaz de explicar a reatividade de espécies ambidentada. No entanto, esta teoria não considera alguns fatores também envolvidos na reatividade química, entre eles os fatores estéricos.

A análise dos valores obtidos para $E_{\text{HOMO}_{\text{Nu}}} - E_{\text{LUMO}_{\text{ELET}}}$ forneceu os valores -2.47 e -1.61 para os ânions cianeto e azida, respectivamente. Com base nestes valores, espera-se a quimiosseletividade sendo definida pelas interações entre os orbitais de fronteira.

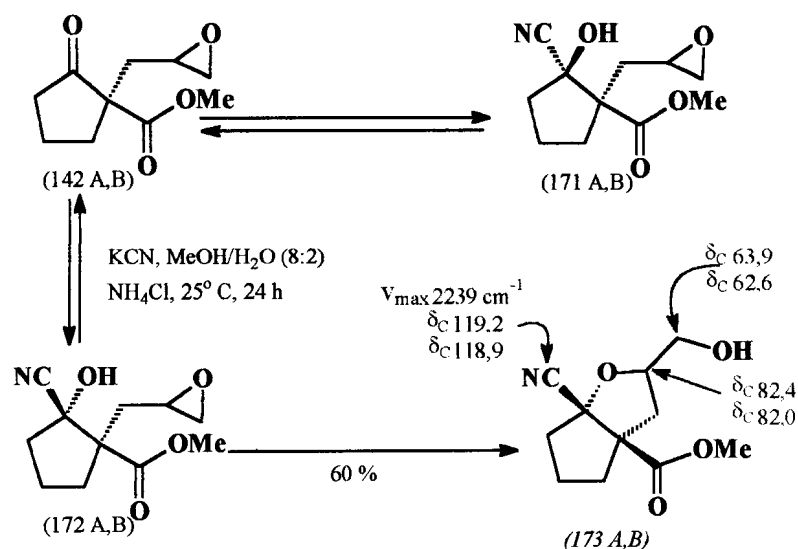
Os valores encontrados para os coeficientes de orbital atômico na epoxicetona (**142 A,B**) revelaram que o átomo de carbono da carbonila cetônica apresenta um valor maior (-0,49603), refletindo um maior caráter de moleza do que os átomos de carbono C-7 (-0,03527) e C-8 (-0,03231) do anel oxirana. Deste modo, espera-se que o nucleófilo que apresente um maior caráter de moleza ataque quimiosseletivamente a carbonila cetônica em detrimento do grupamento epóxido.

10.2 - Reação de adição à epoxi-cetona (142 A,B) com KCN

Com base na caracterização de que o ânion cianeto apresenta-se como um nucleófilo "mole" ¹¹⁷, realizou-se a reação da epoxicetona (**142 A,B**) com quantidade equimolar de cianeto de potássio, em uma mistura de metanol/água (8:2), a 25°C. Cloreto de amônio foi adicionado ao meio reacional com o propósito de utilizar a mesma condição reacional escolhida para a reação da epoxi-cetona (**142 A,B**) com azida de sódio.

Após 24 horas, uma análise por c.c.f. revelou a presença de (**142 A,B**) além de um produto mais polar. Após separação por cromatografia em coluna de sílica gel obteve-se o produto (**173 A,B**), em 60% de rendimento.

O espectro de IV apresentou bandas em $\nu_{\text{máx}}$ 2239 (CN) e 3452 cm^{-1} (OH), bem como a ausência do sinal da carbonila cetônica (Espectro 102).



Esquema 52- Reação da epoxi-cetona (142 A,B) com KCN.

No espectro de RMN¹H observou-se a presença dos sinais de grupos metoxílicos, indicando a não ocorrência do processo de lactonização (Espectro 104).

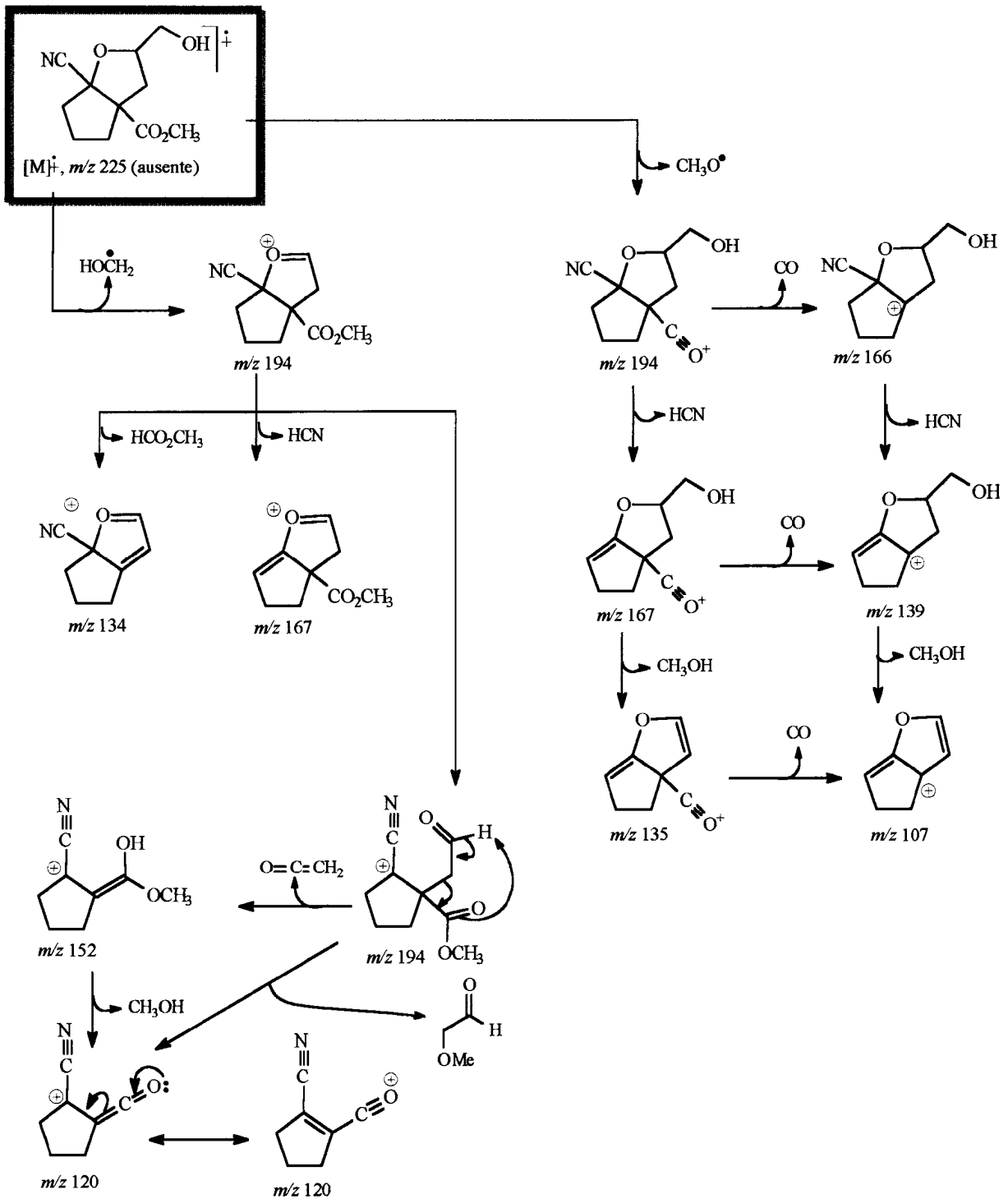
A estrutura do derivado 1-ciano-3-hidroximetil-5-carbometoxi-2-oxabicyclo [3.3.0]octano (173 A,B), foi estabelecida pela análise dos espectros IV, de RMN¹H e ¹³C (Espectros 102-117). A análise comparativa dos espectros de RMN¹³C-HBBD e DEPT-135 permitiu reconhecer sinais de átomos de carbono quaternários em δ_{C} 119,2 e 118,9 (CN, $\nu_{\text{máx}}$ 2238 cm^{-1}) e δ_{C} 173,0 e 172,7 ($\nu_{\text{máx}}$ 1732 cm^{-1}). Os sinais de carbono-13 apresentaram-se duplicados em função da não separação

dos componentes estereoisoméricos da mistura. Um melhor exame do espectro de RMN¹H sugeriu a presença de hidrogênio carbinólico metínico em δ_H 4,28. Esta dedução foi suportada pela correlação observada no espectro de ¹Hx¹³C-HMQC-¹J_{CH} com os sinais em δ_C 82,4 e 82,0. Os espectros de ¹Hx¹³C-HMBC-ⁿJ_{CH} (n=2 e 3) revelaram interações spin-spin entre os sinais do carbono da carbometoxila e dos hidrogênios 2H-3 e 2H-6 (Tabela 14).

O produto foi obtido, como resultado da adição quimiosseletiva do ânion cianeto à carbonila cetônica e posterior ataque intramolecular da hidroxila do intermediário *trans*-cianoidrina (**172 A,B**) ao carbono C-7 da função epóxido.

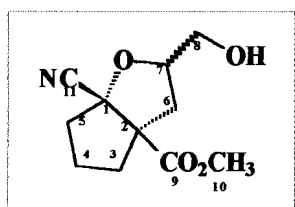
Devido a característica de interconvertibilidade das cianoidrinas derivadas de cetonas¹¹⁸, a *cis*-cianoidrina (**171 A,B**) apresentando uma relação desfavorável *trans* entre o grupo hidroxila e o anel oxirana não foi detectada, podendo-se admitir que a interconversão do intermediário *trans*-cianoidrina para o derivado 2-oxabicyclo (**173 A,B**) desloca o equilíbrio "cetona-cianoidrina" para a formação unicamente deste produto.

O pico registrado no espectro de massas em *m/z* 194 (100%) está de acordo com a estrutura proposta de (**173 A,B**) (Esquema 52, Espectro 103).



Esquema 53- Principais caminhos de fragmentação propostas para (173 A,B).

Tabela 14 - Dados de RMN¹H (500MHz) e ¹³C (125.77MHz) de (173 A,B) registrado em CDCl₃, tendo TMS como referência interna. Deslocamentos químicos em δ (ppm) e constantes de acoplamento (J, entre parênteses) em Hz.



	173 A				173 B			
	¹³ C x ¹ H-COSY- ¹ J _{CH}	¹ H x ¹³ C-HMQC- ⁿ J _{CH}	¹³ C x ¹ H COSY- ¹ J _{CH}	¹ H x ¹³ C- HMQC- ⁿ J _{CH}	¹³ C	¹ H	² J _{CH}	³ J _{CH}
<u>C</u>	δ _C	δ _H	² J _{CH}	³ J _{CH}	δ _C	δ _H	² J _{CH}	³ J _{CH}
1	86,9	--	2H-5	H-6a, 2H-3	88,2	--		H-6a
2	65,9	--	2H-6, 2H-3		66,6	--		H-6b
9	172,7	--		H-6a CH ₃ O, 2H-3	173,0	--		
11	119,2	--			118,9	--		
<u>CH</u>								
7	82,4	4,28	H-6a, H-8b		82,0	4,24		H-6b
<u>CH₂</u>								
3	37,0	2,40 1,80		2H-6, 2H-3	38,2	2,40 1,80		
4	24,5	1,95 1,80	2H-3		23,9	1,95 1,90		
5	39,7	2,30 1,88		2H-3	39,5	2,30 1,88		
6	36,9	2,68 (dd,9,2;13,2) 2,06		2H-8	37,7	2,74 (dd, 5,4; 12,8) 1,71		
8	63,9	(dd,6,3;13,2) 3,72 (dd,3,3;12,1) 3,64 (dd,5,9,12,1)		2H-6	62,6	(dd, 10,6; 12,8) 3,85 (dd, 2,3; 12,4) 3,59 (dd, 4,6, 12,4)		H-6b
<u>CH₃</u>								
10	53,0	3,78 (s)			53,1	3,79 (s)		

* Sinais sem indicação da multiplicidade encontram-se em regiões com superposição.

10.3 - Reação de adição à epoxi cetona (142 A,B) com NaN_3

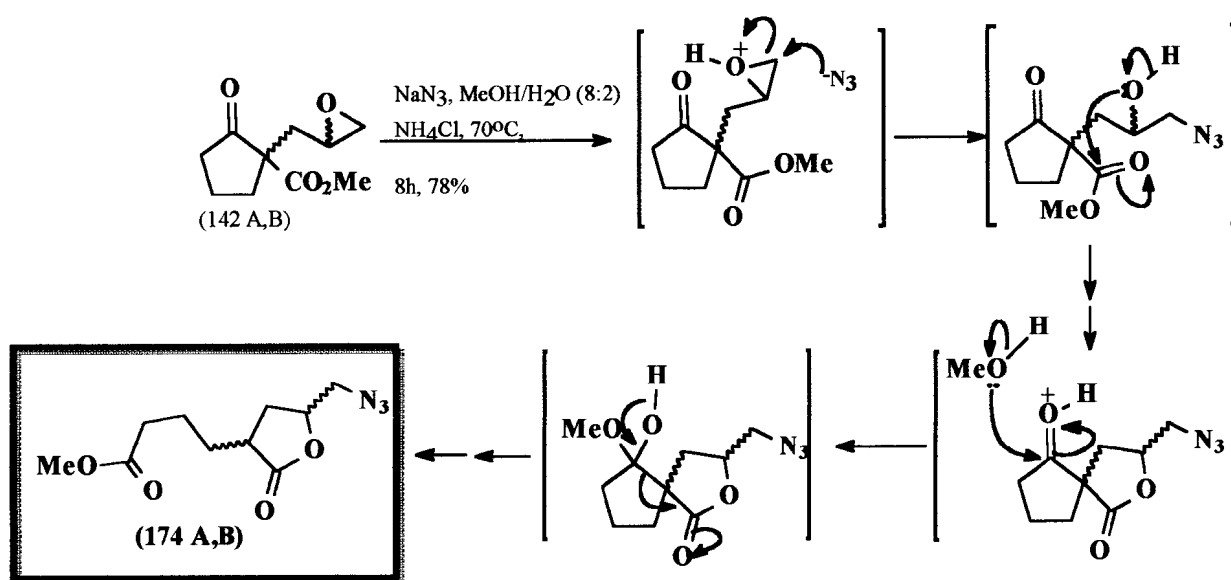
O íon azida (N_3^-) é caracterizado como nucleófilo mais duro quando comparado com o íon cianeto¹¹⁵. Assim, esperava-se que a adição nucleofílica ocorresse preferencialmente nos átomos de carbono do anel oxirana, conduzindo à formação de azidoálcoois vicinais, precursores de β -amino álcoois¹⁰⁶.

Desta forma a epoxicetona (142 A,B) foi submetida a reação de azidólise por tratamento com azida de sódio em meio ácido, realizada inicialmente a 25°C em uma mistura de metanol/água (8:2), durante 16 horas, não sendo observado a formação de produto. Posteriormente, a reação foi realizada sob refluxo, durante 8 horas e no final, o produto obtido em 78% de rendimento, foi caracterizado espectroscopicamente (Espectro 118-130).

No espectro de IV do produto isolado da reação observou-se uma banda intensa em $\nu_{\text{máx}} 2105 \text{ cm}^{-1}$ atribuída à função azida e, além de outras bandas em $\nu_{\text{máx}} 1772$ (carbonila γ -lactônica) e 1734 cm^{-1} (carbonila do grupo éster COOMe), verificando-se também a ausência de banda correspondente a estiramento de função hidroxila.

A análise comparativa dos espectros de RMN^{13}C -HBBD e RMN^{13}C -DEPT do produto obtido permitiu reconhecer a presença de sinais de carbonos metilênicos em δ_{C} 54,4/53,7 (CH_2 -8), 33,6/33,5 (CH_2 -5), 30,5/31,3 (CH_2 -6), 29,8 (CH_2 -3) e 22,5/22,6 (CH_2 -4), metínicos em δ_{C} 75,9/76,3 (CH-7) e 38,8/40,2 (CH-2), carbonílicos em δ_{C} 178,1/177,4 (C-9) e 173,5 (C-1) e metoxílico em δ_{C} 51,6 (MeO-

Com base nestes dados, na banda de grupamento azida observada no espectro de IV e nos deslocamentos químicos dos carbonos metilênicos em δ_c 54,4 e 53,7 (Tabela 15) foi possível propor as estruturas dos componentes da mistura como diastereoisômeros de 4-(5-azido-2-oxotetraidro-3-furânil)butanoato de metila (**174 A,B**) obtidos na proporção de 1:1, e conseqüentemente, deduzir que a adição nucleofílica à epoxicetona (**142 A,B**) verificou-se quimiosseletivamente no carbono metilênico (CH_2 -8) do anel oxirana, ocorrendo exclusivamente o ataque nucleofílico no átomo de carbono menos impedido.



Esquema 54 - Reação da epoxi-cetona (**142 A,B**) com NaN_3 .

Os componentes da mistura obtida podem ser justificados por reação do tipo retro-Dieckman, envolvendo o ataque inicial da azida no átomo metilênico do epóxido, formação de intermediário lactônico pela reação do grupo hidroxila da função azido-álcool com o éster metílico e participação do solvente para produzir

um hemiacetal adequado para a abertura subsequente do anel ciclopentano, como resumido no Esquema 54.

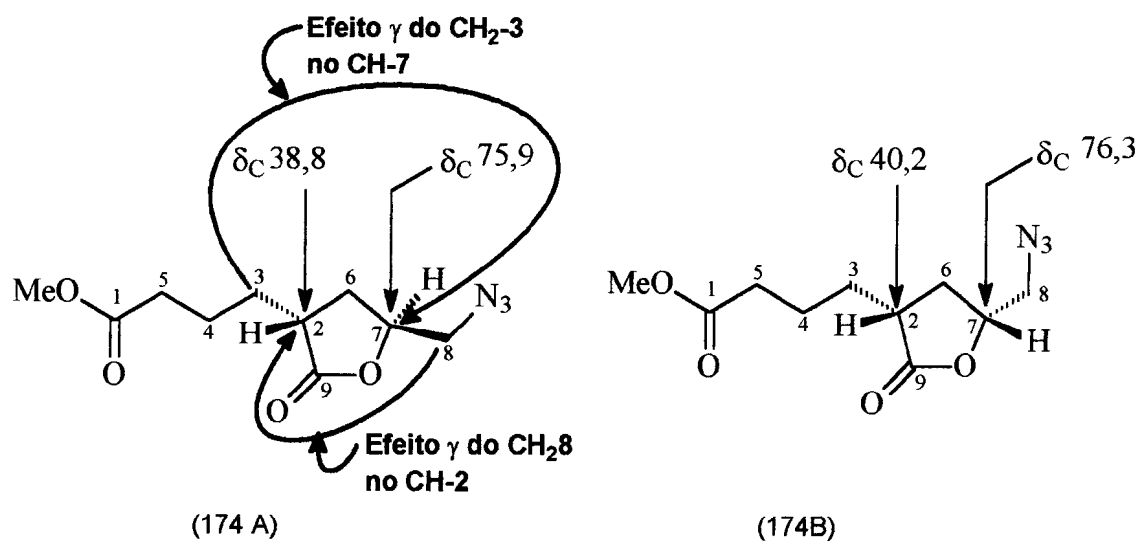
O espectro de RMN¹H de (174 A,B) apresentou um sinal em δ_H 3,67 (MeO-1), que foi diretamente correlacionado com o sinal em δ_C 51,6 (MeO-1) através de pico transversal observado no espectro $^1\text{H}\times^{13}\text{C}$ -HMQC- $^1\text{J}_{\text{CH}}$. Este mesmo sinal (δ_H 3,67) apresentou correlação no espectro de $^1\text{H}\times^{13}\text{C}$ -HMBC- $^n\text{J}_{\text{CH}}$ ($n=2$ e 3) com o sinal carbono carbonílico da carbometoxila (δ_C 173,5, $^3\text{J}_{\text{CH}}$), que interagem também com os sinais em δ_H 2,38 (2H-5, $^2\text{J}_{\text{CH}}$) e 1,73 (2H-4, $^3\text{J}_{\text{CH}}$). Com base nestes resultados foi possível atribuir inequivocamente o sinal do átomo de carbono C-1 (δ_C 173,5) e, conseqüentemente, os sinais em δ_C 178,1 e 177,4 foram correlacionados com carbonos carbonílicos da unidade lactônica (Tabela 15).

No espectro bidimensional de correlação homonuclear ($^1\text{H}\times^1\text{H}$ -COSY) foi possível observar várias interações spin-spin. O hidrogênio representado pelo sinal em δ_H 4,57 (H-7A) revelou interação spin-spin com os correspondentes aos sinais em δ_H 3,61/3,50 (H-8) e 2,06/2,22 (H-6). Foi possível também observar os acoplamentos existentes entre o hidrogênio H-7B (δ_H 4,53) e os que absorvem δ_H 3,62/3,45 (H-8) e 1,77/2,47 (H-6).

O espectro de correlação heteronuclear bidimensional via uma ligação $^1\text{H}\times^{13}\text{C}$ -HMQC- $^1\text{J}_{\text{CH}}$ mostrou interação do H-6 (δ_H 1,77/2,47, diastereoisômero de maior proporção) com os carbonos representados pelos sinais em δ_C 31,3/30,5, assegurando-se a atribuição do deslocamento químico do carbono C-3 em δ_C 29,8.

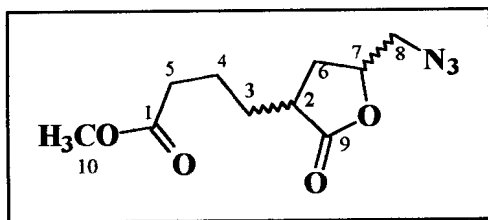
Os picos observados no espectro de massas são compatíveis as fragmentações propostas no Esquema 55 e contribuíram para a caracterização estrutural dos produtos obtidos.

Com base nos deslocamentos químicos dos átomos de carbono (δ_C) CH-2 e CH-7 pode-se propor as configurações relativas dos componentes **(174 A)** e **(174B)**, utilizando o efeito γ de proteção para justificar as diferenças observadas nas duas substâncias.



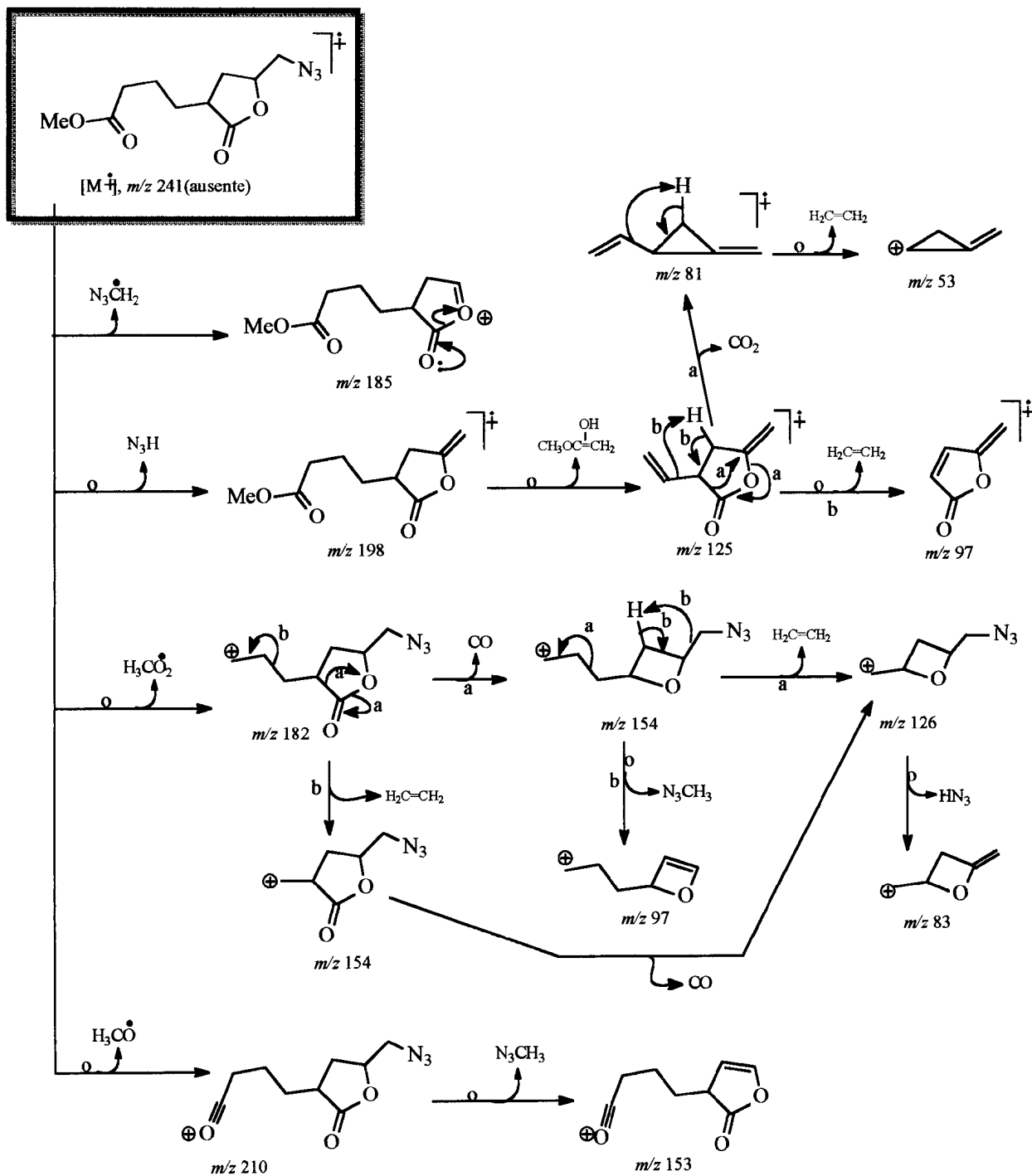
Assim, em **(174 A)** o CH₂-8 protege o CH-2 ($\delta_C 38,8$) por efeito γ [$\Delta\delta_C=38,8$ **(174 A)** – 40,2 **(174 B)** = -1,46 ppm], sendo tal efeito do CH₂-3 sobre CH-7 ($\delta_C 75,9$) menor [$\Delta\delta_C=75,9$ **(174 A)** – 76,3 **(174 B)** = -0,43 ppm].

Tabela 15 - Dados de RMN¹H (500 MHz) e ¹³C (125.77MHz) de (174 A,B), registrado em CDCl₃, tendo TMS como referência interna. Deslocamentos químicos em δ (ppm) e constantes de acoplamento (J, entre parenteses) em Hz.



	174 A				174 B			
	¹³ C x ¹ H-COSY- ¹ J _{CH}	¹ H x ¹³ C-HMQC- ⁿ J _{CH}	¹³ C x ¹ H-COSY- ¹ J _{CH}	¹ H x ¹³ C-HMQC- ⁿ J _{CH}	¹³ C	¹ H	² J _{CH}	³ J _{CH}
C								
1	173,5	-	H-5	H-4, H-10	173,5	-	H-5	H-4, H-10
9	178,1	-	H-2		177,4	-	H-2	H-3, H-6
CH								
2	38,8	2,71			40,2	2,66	H-3, H-6,	
7	75,9	4,57	H-6		76,3	4,53	H-6, H-5	
CH₂								
3	29,8	1,50 1,90	H-2		29,8	1,50 1,90	H-4	H-5, H-6
4	22,5	1,73			22,6	1,73	H-5, H-3	
5	33,6	2,38(t, J=7,3)			33,5	2,38 (t, J=7,3)	H-4	H-3
6	30,5	2,06 2,22	H-3		31,3	1,77 2,47	H-2	H-3, H-8
8	54,4	3,61 3,50	H-6		53,7	3,62 (dd, J=3,7 e 13,4) 3,45 (dd, J=5,4 e 13,5)		H-6
CH₃								
10	51,6	3,67 (s)			51,6	3,67 (s)		

* Sinais sem indicação da multiplicidade encontram-se em regiões com superposição.

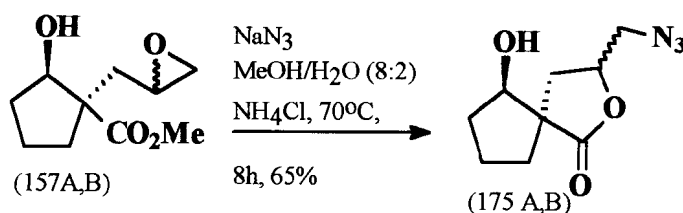


Esquema 55 - Principais fragmentações propostas para (174 A,B).

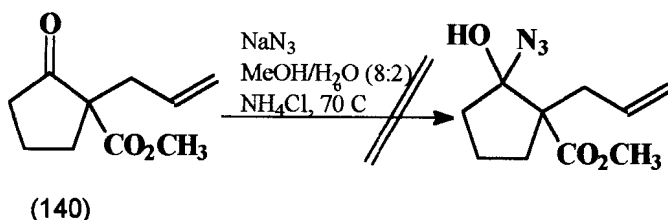
11 - Reação de adição ao epoxiálcool (*cis*-157 A,B) com NaN_3

Para confirmar a hipótese mecanística envolvendo a reação do tipo "retro-Dieckman", submetemos o epóxidoálcool (*cis*-157 A,B), onde a carbonila cetônica está ausente, as mesmas condições reacionais de azidólise, as quais forneceram unicamente a azido γ -espirolactona 3-azidometil-6-hidroxi-2-oxaspiro[4.4]nonano (175 A,B) como mistura de diastereoisômeros (1:1), em 65% de rendimento (Esquema 56, Espectros 131-133).

A 2-alil-2-carbometoxiciclopentanona (140) foi também submetida às mesmas condições reacionais, sendo totalmente recuperada a substância de partida no final do tempo reacional (Esquema 57). O tempo de reação foi prolongado para 48 horas, sendo o resultado repetido, corroborando com a proposta da alta reatividade da epoxicetona (142 A,B).



Esquema 56 - Reação do álcool-epoxi (157 A,B) com NaN_3 .

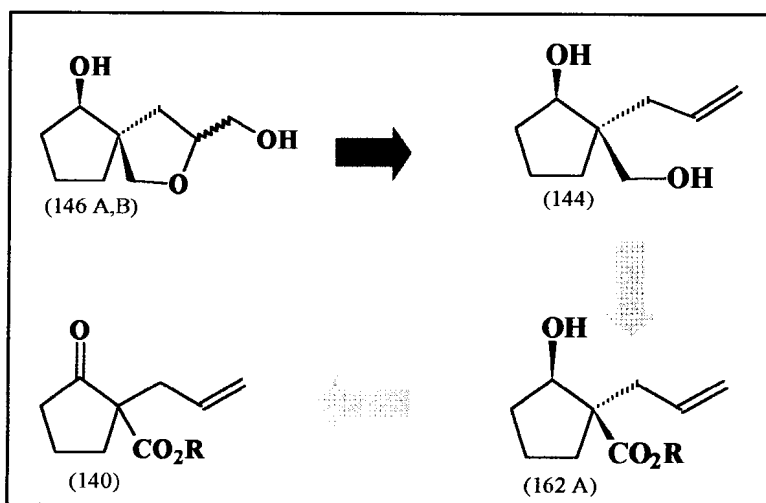


Esquema 57 - Tentativa de reação da alil-cetona (140) com NaN_3 .

12 - Obtenção de derivados espiro-tetraidrofurânicos (146 A,B)

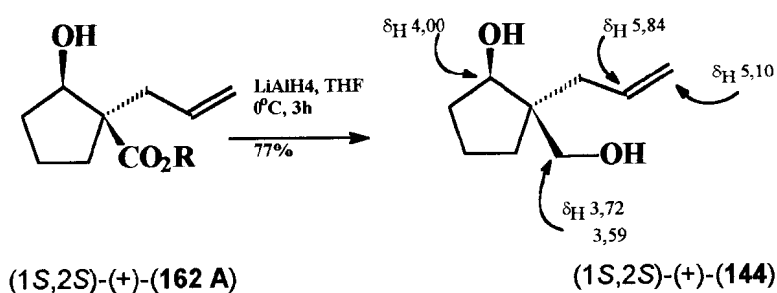
Tendo em vista que derivados espirotetraidrofurânicos funcionalizados são de grande interesse para a química de produtos naturais^{118,119,120,121}, decidimos investir na obtenção do derivado espiro-éter (146 A,B).

A estratégia idealizada para a síntese refletiu os resultados obtidos anteriormente, sendo então explorado a epoxidação do (1S,2S)-(+)-1-alil-2-hidroxi-ciclopentil metanol (144), conduzindo ao epóxido intermediário, com posterior reação de eterificação.



Redução do álcool (1S,2S)-(+)-1-alil-2-hidroxi-ciclopentano-1-carboxilato de metila (162 A) utilizando uma solução de hidreto de lítio alumínio em tetrahidrofurano, a 0°C, por 3 horas, conduziu a formação do diol desejado (144) em 77% de rendimento, o qual fora caracterizado após análise do espectro de IV do produto obtido (Espectro 134).

Adicionalmente no espectro de RMN¹H foi possível observar um sinal com integração para um hidrogênio em δ_H 4,00 (H-1, t, J=5,84), além dos sinais em δ_H 3,72 (d, J=11,17) e 3,59 (d,J=11,17) relacionados aos hidrogênios metilênicos carbinólicos, neopentílicos (Espectros 135 e 136).

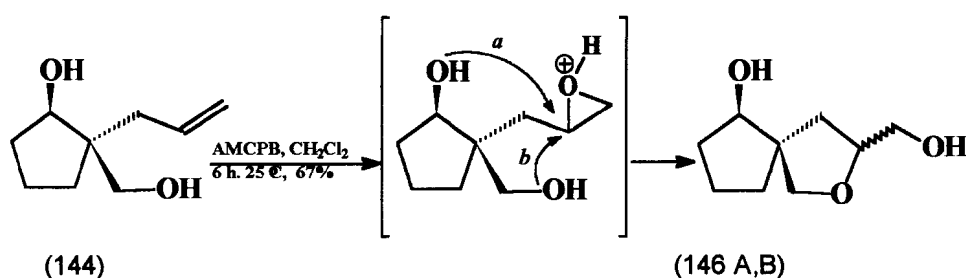


Esquema 58 - Reação de obtenção do diol 1-álil-2-hidroxi-(1S,2S)-(+)-ciclopentil metanol (**144**).

Considerando os resultados prévios de estabilidade do álcool-epóxido (**157A,B**) frente ao ataque nucleofílico intramolecular da hidroxila em C-1 (caminho a), o diol (**144**) foi submetido a reação de epoxidação nas mesmas condições reacionais estabelecidas (AMCPB, diclorometano, 25°C), e o produto obtido após 6 horas de reação, foi caracterizado após isolamento como o espiro-éter desejado, 6-hidroxi-3-hidroxi-2-oxaespíro[4.4]nonano (**146 A,B**), proveniente do ataque nucleofílico intramolecular (caminho b) ao epóxido formado.

No espectro de IV (Espectro 137) não se observa mais o sinal característico do sistema alílico e a análise do espectro de RMN¹H sugere a presença de hidrogênios carbinólicos metínicos e metilênicos na faixa compreendida entre δ_H 3,40 e 4,30 , como mistura de diastereoisômeros (Espectros 138 e 139).

A análise do espectro de RMN¹³C juntamente com o espectro de APT permitiu assinalar os sinais correspondentes aos carbonos quaternário (C-2, 54,9/54,4), metínicos (C-1, 79,4/78,2 e C-7, 79,7/79,5) , metilênicos carbinólicos (C-9, 73,2/71,7 e C-8, 64,6/63,8) .



Esquema 59 - Reação de obtenção do espiro-tetraidrofurano (146 A,B).

O espectro de HOMOCOSY de (146 A,B) apresenta dois sistema distintos de interações, sendo que a análise foi iniciada pelos sinais que aparecem em campos mais baixos (Espectro 140).

O sinal em δ_H 4,15 foi atribuído inicialmente ao CH-7 (δ_C 79,7/79,5) devido as interações observadas com os sinais em δ_H 1,50 e 1,75 (CH₂-6, 38,9/38,0) e com o sinal em δ_H 3,63 (CH₂-8, 64,6/63,8). O sinal em δ_H 3,90 foi relacionado ao carbono metínico geminado a hidroxila (CH-1, 77,5/78,7) que apresenta interações com os sinais de hidrogênio em δ_H 2,00 e 1,65 (CH₂-5, 33,0/ 32,7) (Espectro 146).

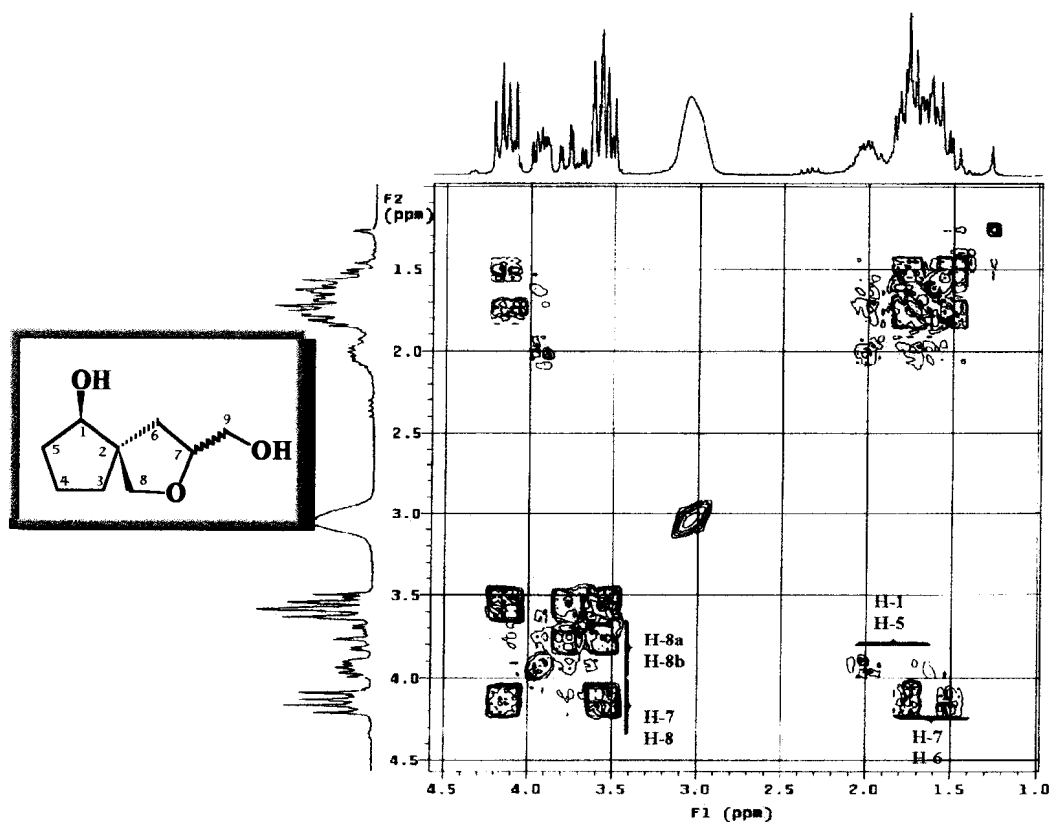
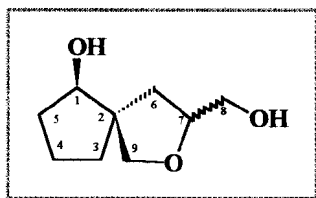


Figura 24 - Espectro de $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ -COSY de (146 A,B), obtido em aparelho de 200 MHz.

Análise do espectro de $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ -COSY- $^1J_{\text{CH}}$ apresenta correlação do carbono metilênico CH_2 -9, em δ_{C} 73,2 com os sinais em δ_{H} 3,51 (d, $J=8,67$) e 4,20 (d, $J=8,76$) e δ_{C} 71,7 com os sinais em δ_{H} 3,60 (d, $J=8,40$) e 4,10 (d, $J=8,60$) (Espectros 143-145).

Tabela 16 - Dados de RMN¹H (200 MHz) e ¹³C (50,3 MHz) de (**146 A,B**), registrados em CDCl₃ e TMS como referência interna. Deslocamentos químicos em δ (ppm) e constante de acoplamento (J, entre parenteses) em Hz.

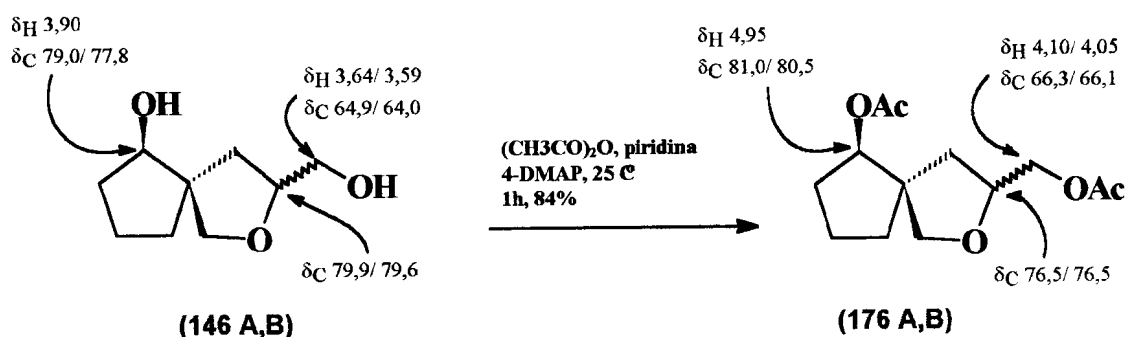


146A			146B	
¹ H x ¹³ C-HETEROCOSY			¹ H x ¹³ C-HETEROCOSY	
	δ_C	δ_H	δ_C	δ_H
C				
2	54,9	-	54,4	-
CH				
1	77,5	3,89 (dd, J=5,5 e 3,0)	78,7	3,94 (t, J=5,8)
7	79,7	4,20-4,05	79,5	4,20-4,05
CH₂				
3	34,0	1,90-1,50	33,4	1,90-1,50
4	20,7	1,90-1,50	20,1	1,90-1,50
5	33,0	2,05-1,65	32,7	2,00 e 1,65
6	38,9	1,96	38,0	1,50 e 1,75
		1,49		
8	64,6	3,63 (dd, J=12,0 e 2,8)	63,8	3,71 (dd, J=12,0 e 2,0)
		3,60-3,45		3,60-3,45
9	73,2	3,51 (d, J=8,67)	71,7	3,60 (d, J=8,40)
		4,20 (d, J=8,76)		4,10 (d, J=8,60)

*Sinais sem indicação da multiplicidade encontram-se em regiões com superposição.

A confirmação definitiva da estrutura proposta foi possível após a análise dos espectros do derivado acetilado (**176 A,B**), sendo que o espectro de RMN¹H permitiu observar o aparecimento de um sinal em δ_H 4,95, além dos sinais correspondentes as metilas do grupamento acetila (Espectros 147 e 148). No

espectro de HOMOCOSY, foi possível identificar que o sinal em $\delta_H 4,95$ corresponde ao hidrogênio geminado a hidroxila (H-1), uma vez que apresenta acoplamento somente com os sinais em $\delta_H 1,65$ e $2,05$, com o deslocamento observado em campos mais baixos, proveniente da desproteção causada pela unidade acetato. A mesma desproteção é observada para os hidrogênios relacionados aos H-8 (Espectros 149-151). A análise dos espectros de RMN¹³C mostrou a presença de sinais da carbometoxila em $\delta_C 171,0/170,6$ (Espectros 152 e 153). Algumas atribuições que ilustram esta caracterização são apresentada no Esquema 60.

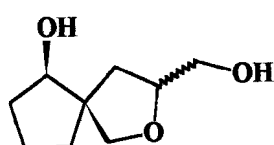


Esquema 60 - Reação de obtenção do derivado acetilado (176 A,B), e atribuições de RMN obtido em aparelho de 300 MHz.

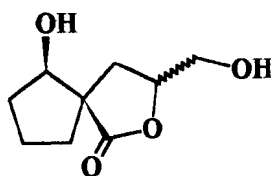
13 - Síntese Radicalar do álcool 1-alil-2-hidroxíciclopentano 1-carboxilato de metila (162A)

13.1 - Redução empregando Iodeto de Samário (II)

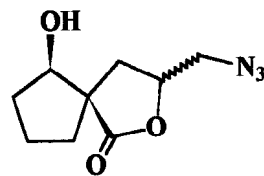
Devido ao interesse sintético na preparação do álcool alílico (**162A**) intermediário para a preparação de sistemas 2-oxa-espiro [4.4]nonano como (**146A,B**), (**170 A,B**) e (**175 A,B**), todos potenciais sintons na preparação de novas substâncias bioativas, decidimos investigar a redução radicalar de 1-alil-1-carbometoxi ciclopentanona (**140**) utilizando Iodeto de Samário (SmI_2).



(146 AB)



(170 A,B)



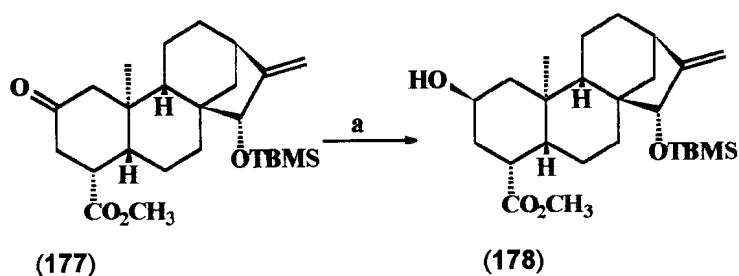
(175 A,B)

Metais lantanídeos e vários complexos organometálicos têm sido amplamente utilizados para reduções seletivas de compostos carbonílicos¹²². Em 1977, Kagan e col. publicaram o primeiro artigo de uma série que apresentam o iodeto de samário como um importante agente redutor na síntese orgânica¹²³.

Iodeto de Samário (SmI_2) tem sido apresentado como um agente redutor radicalar brando, solúvel em éter e com aplicações em diversas transformações sintéticas¹²⁴, sendo utilizado na síntese, como descrito por Singh e col., onde a

carbonila cetônica foi reduzida com alto grau de estereosseletividade¹²⁵ (Esquema 61).

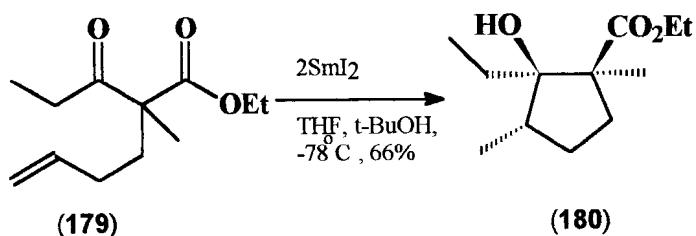
Nas reações de redução de compostos carbonilados por SmI_2 , empregam-se 2 equivalentes molares do agente redutor, normalmente na forma de uma solução em THF, e 2 equivalentes molares de um doador de $[\text{H}^+]$, normalmente água, metanol ou *tert*-butanol.



a) 2 SmI_2 , THF:H₂O (5:1), 20°C, 10 min., 97%.

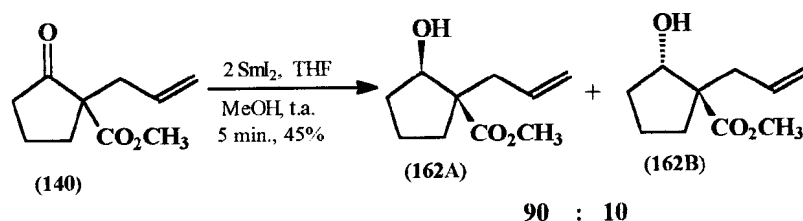
Esquema 61 - Reação de redução da carbonila cetônica de (177) por SmI_2 .

Aldeídos e cetonas insaturados nas posições 5 ou 6 sofrem ciclização intramolecular quando reagem com SmI_2 ¹²⁶.



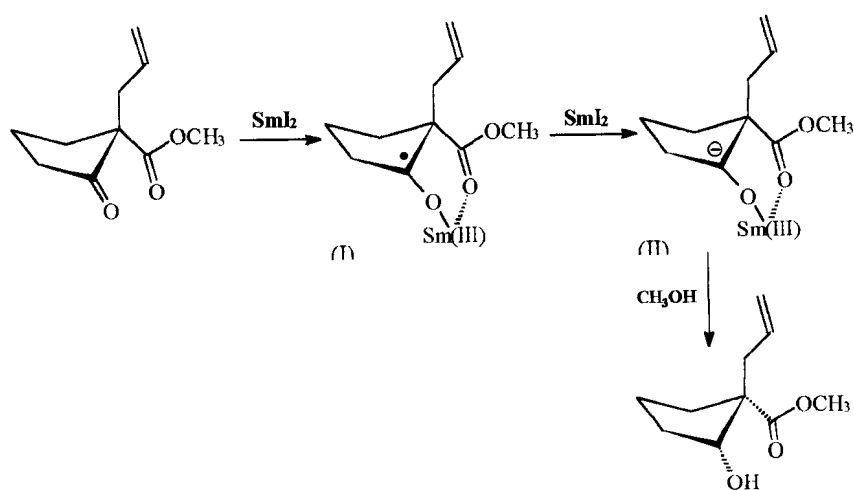
Esquema 62 - Reação de ciclização intramolecular promovida por SmI_2 .

Em função dos resultados descritos na literatura em relação a diastereosseletividade obtidas nas reações utilizando iodeto de samário, realizamos o tratamento de uma solução da cetona (**140**) (1mmol) em THF (5mL), com uma solução 0,1M de SmI_2 (2mmol) em THF, empregando metanol como fonte de próton, obtendo a misturas dos álcoois (**162 A**) e (**162B**), em 45% de rendimento, na proporção de 90:10, respectivamente (Esquema 63) . A razão diastereoisomérica do álcool foi determinada pela integração relativa do sinal do hidrogênio em C-1 no espectro de RMN^1H (200 MHz, CDCl_3) (Figura 25) da mistura reacional bruta (Espectro 154).



Esquema 63 - Reação de redução da epoxi-cetona (**140**), por SmI_2 .

O mecanismo proposto para este tipo de reação (Esquema 64) envolve a redução da cetona por um elétron do SmI_2 , produzindo o radical intermediário cetil (I). Posteriormente, a participação do metal na formação de um quelato entre o éster e a função hidroxila em desenvolvimento (complexo com anel de seis membros, II), direciona a diastereosseletividade, uma vez que após a adição do próton, conduz à formação do álcool (**162 A**) com estereoquímica relativa *cis* entre os grupos carboxilato e hidroxila.



Esquema 64 - Mecanismo proposto para a reação de redução de (140) com SmI_2 .

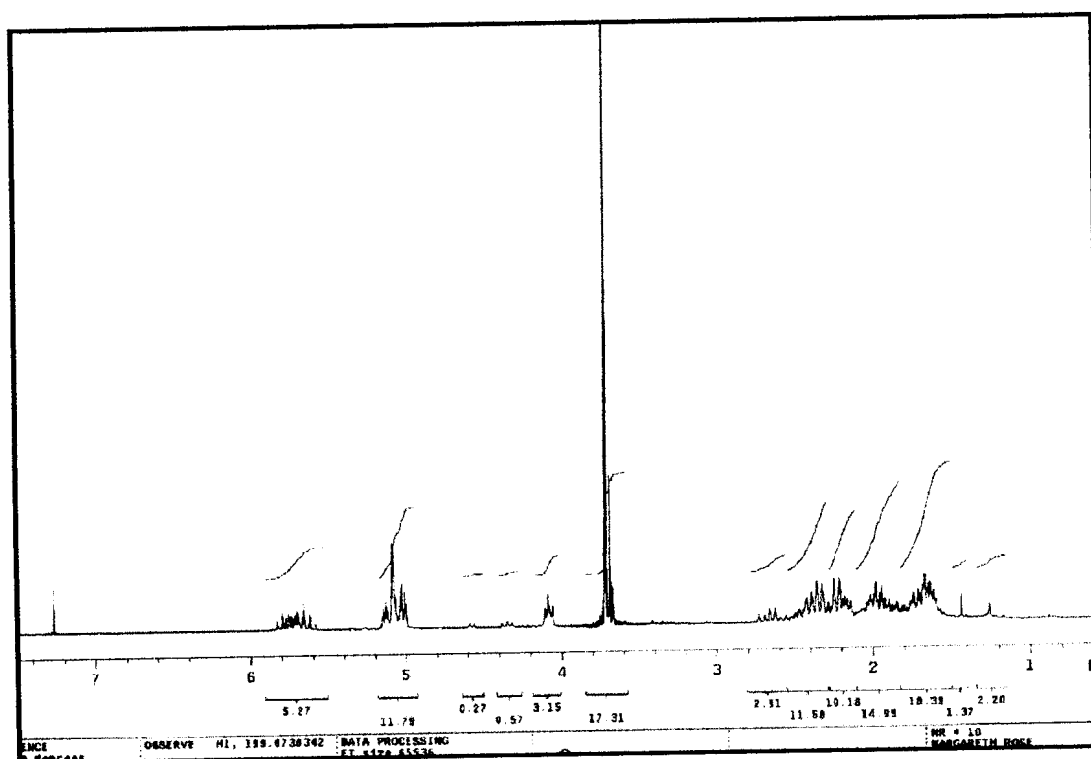
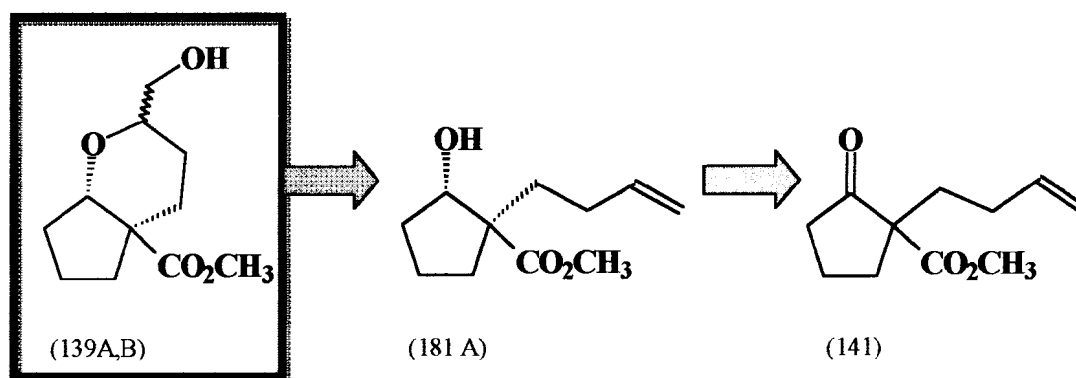


Figura 25 - Espectro de RMN^1H obtido do produto bruto da reação de redução de (140) com SmI_2 .

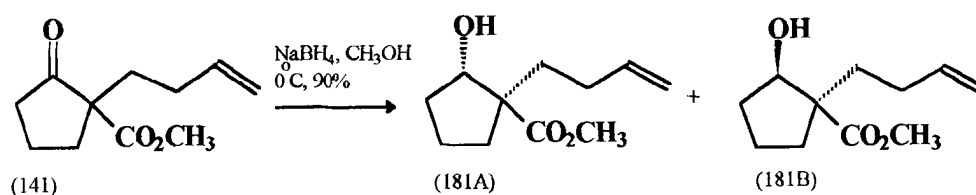
14 - Obtenção do derivado 2-oxabicyclo[4.3.0]nonano funcionalizado (139A,B)

O intermediário funcionalizado 2-oxabicyclo[4.3.0]nonano (139 A,B), idealizado como um novo intermediário na síntese de análogos à PGI₂, foi obtido do precursor 2-butenil-2-carbometoxiciclopentanol (181 A), sendo explorada a ciclização catiônica oxidativa, quando submetido à epoxidação com AMCPB⁹⁵.



A primeira etapa para a obtenção dos derivados propostos consistiu na alquilação da 2-carbometoxiciclopentanona (141), obtida comercialmente ou sintetizada a partir do ácido adípico por condensação de Dieckman¹²⁷ de seu diéster correspondente. Em seguida, a cetona (141) foi alquilada regiosseletivamente⁹², utilizando 1-bromobuteno em acetona na presença de carbonato de potássio como base, a uma temperatura de 65°, produzindo o derivado alquilado em 60% de rendimento após separação cromatográfica. A estrutura do produto obtido foi confirmada pela análise dos espectros de IV e RMN¹H e ¹³C (Espectros 155-157).

A 2-butenil-2-carbometoxiciclopentanona (**141**) foi submetida a redução quimiosseletiva com boroidreto de sódio em metanol¹²⁸, a 0°C, produzindo uma mistura diastereoisomérica dos álcoois (**181A**, 55%) e (**181B**, 46%) (Esquema 65, Espectros 158-160).

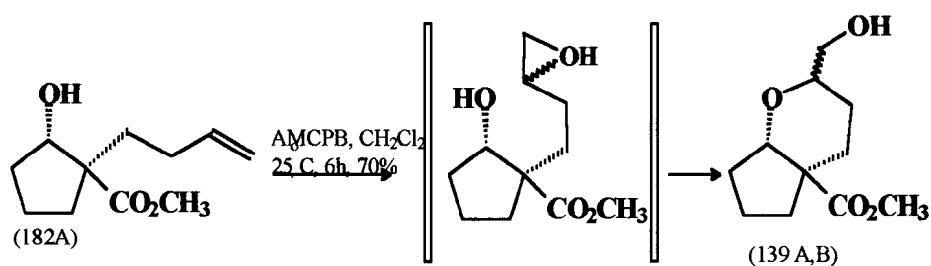


Esquema 65 - Reação de redução de (**141**) com boroidreto de sódio.

A mistura dos álcoois (**181A**) e (**181B**) foi submetida a processo de separação por coluna cromatográfica, obtendo-se (**181A**), com configuração relativa *cis*, adequada à obtenção dos derivados 2-oxa-biciclo [4.4.0]nonano desejados.

O próximo passo foi a oxidação da ligação dupla da unidade butenila com AMCPB, em diclorometano, a 25°C por 6 horas, produzindo uma mistura de diastereoisômeros apresentando o sistema 2-oxabicyclo[4.3.0]nonano funcionalizado (**139 A,B**) em 70% de rendimento, na proporção de 1:1, respectivamente. Como descrito por Garcia¹⁰², o ácido formado como sub-produto da epoxidação protona o epóxido e induz a reação de abertura intramolecular do anel oxirana pelo ataque do grupo hidroxila (Esquema 66). De acordo com as regras estabelecidas por Baldwin, a estereoquímica da reação de ciclização é do tipo 6-*exo-trig*.

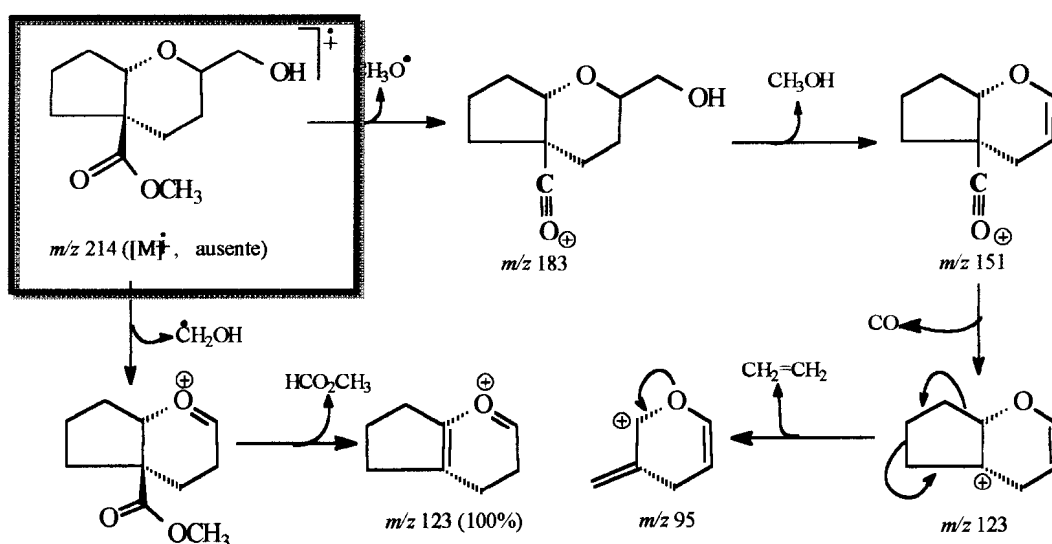
As estruturas dos compostos (**139A,B**) foram estabelecidas pela análise dos espectros de IV, EM e RMN¹H e ¹³C .



Esquema 66- Reação de oxidação de (181 A) com AMCPB.

Os biciclos [4.3.0]nonano (**139 A,B**) obtidos inicialmente como mistura diastereoisomérica foram separados por cromatografia em coluna de sílica gel.

O Esquema 67 apresenta alguns fragmentos compatíveis com os principais picos observados no espectro de massas.



Esquema 67 - Principais fragmentações propostas para (**139 A,B**).

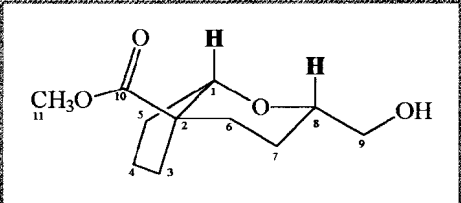
Os espectros IV (Espectros 160 e 170) destes dois diastereoisômeros revelaram-se semelhantes, observando-se a presença de bandas correspondentes a grupos OH ($\nu_{\text{máx}}$ 3435 cm^{-1}) e C=O ($\nu_{\text{máx}}$ 1725 cm^{-1}).

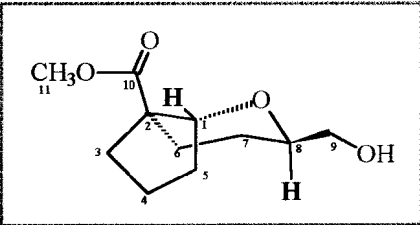
O espectro de RMN¹H de (**139A**) (composto menos polar) apresentou um sinal em δ_{H} 4,09 (H-1), que revelou correlação direta ($^1J_{\text{CH}}$) com o sinal em δ_{C} 81,7 (CH-1) através de pico transversal observado no espectro de $^1\text{Hx}^{13}\text{C}$ -HMQC- $^1J_{\text{CH}}$. A interação spin-spin de H-1 (δ_{H} 4,09) com os dois hidrogênios CH₂-5 (δ_{H} 1,80) foi revelada pelo espectro $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ -COSY, sendo também observada a correlação do sinal dos 2H-5 (δ_{H} 1,80) com o carbono metilênico CH₂-5 (δ_{C} 27,7) no espectro $^1\text{Hx}^{13}\text{C}$ -HMQC- $^1J_{\text{CH}}$. Análise adicional do espectro de $^1\text{Hx}^{13}\text{C}$ -HMQC- $^1J_{\text{CH}}$ permitiu também observar as conectividades entre o carbono CH₂-9 (δ_{C} 66,0) e os hidrogênios 2H-9 [δ_{H} 3,53 (dl, J=10,7) e 3,46 (dd, J=10,7 e 7,2)]; o sinal da metoxila em δ_{H} 3,63 aparece relacionado com o sinal em δ_{C} 52,0 (Espectros 161-169).

Análise do espectro de RMN¹H do isômero (**139B**) (composto mais polar) permitiu observar um sinal em δ_{H} 4,66 (t, J=7,8), que atribuído a H-1 e revelou correlação heteronuclear com a absorção em δ_{C} 79,0 no espectro $^1\text{Hx}^{13}\text{C}$ -HMQC- $^1J_{\text{CH}}$. O espectro $^1\text{Hx}^1\text{H}$ -COSY revelou a interação entre H-1 e H-5 (δ_{H} 1,79) e entre H-8 (δ_{H} 3,79) e 2H-7 (δ_{H} 1,54 e 1,38) (Tabela 17). Este espectro mostrou também a interação spin-spin entre os dois hidrogênios 2H-9 (3,52 m) e o hidrogênio hidroxílico (δ_{H} 2,18). O desaparecimento do sinal em δ_{H} 2,18 e a simplificação da absorção correspondente aos 2H-9 no espectro de RMN¹H após

adição de D₂O (troca química) confirmaram a atribuição correta do sinal de hidrogênio hidroxílico em δ_H 2,18 (Espectros 171-180).

Tabela 17 - Dados de RMN¹H (500 MHz) e ¹³C (125,77 MHz) de (**139 A,B**), registrados em CDCl₃, tendo TMS como referência interna. Deslocamentos químicos em δ (ppm) e constantes de acoplamento (J, entre parenteses) em HZ.





139 A					139 B	
	¹ H x ¹³ C- HMQC- ¹ J _{CH}		¹ H x ¹³ C- HMBC- ⁿ J _{CH}		¹ H x ¹³ C- HMQC- ¹ J _{CH}	
	δ_C	δ_H	² J _{CH}	³ J _{CH}	δ_C	δ_H
C						
2	53,4	-		H-5, H-9	49,8	-
10	176,9	-		H-10, H-6	176,6	-
CH						
1	81,7	4,09 (t, J=3,9)		H-6	78,8	4,66(t, J=7,8)
8	76,4	3,48-3,37 (m)	H-9	H-6	70,3	3,74 (m)
CH₂						
3	32,0	1,68	H-4		34,9	2,00-1,50
4	21,5	1,75 e 1,55	H-5		20,1	1,90 e 1,55
5	27,7	1,80			26,4	1,78 e 1,55
6	29,4	1,96 e 1,86			26,6	2,18 e 1,53
7	22,1	1,40			23,7	1,45 e 1,32
9	66,0	3,35 (dl, J=10,7) 3,46 (dd, J=10,7 e 7,2)			65,1	3,66 e 3,52
CH₃						
11	52,0	3,63 (s)			52,1	3,68 (s)

* Sinais sem indicação da multiplicidade encontram-se em regiões com superposição.

As conformações dos derivados 2-oxa-biciclo-[4.3.0]nonano (**139 A,B**) foram postuladas com base em parâmetros revelados pelos espectros de RMN¹H e ¹³C (Tabela 17.): a) O sinal do H-1 de (**139 B**) revelou maior deslocamento químico ($\delta_{\text{H}}4,68$) quando comparado com o de (**139 A**) ($\delta_{\text{H}} 4,09$), podendo-se justificar o maior $\delta_{\text{H}}4,68$ (maior desproteção) pela localização de H-1 de (**139 A**) em posição axial); b) Em (**139 B**) o sinal do carbono CH-8 ($\delta_{\text{C}} 70,3$) aparece mais protegido do que em (**139 A**) ($\delta_{\text{C}} 76,4$), compatível com o efeito γ protetor [$\Delta\delta_{\text{C}} = 70,3(\text{B}) - 76,4 = - 6,1$] exercido pelo CH₂-5 do anel ciclopentânico; c) com base também nos efeitos- γ os carbonos metilênicos CH₂-3 e CH₂-7 são mais protegidos no composto (**139 A**) do que em (**139 B**).

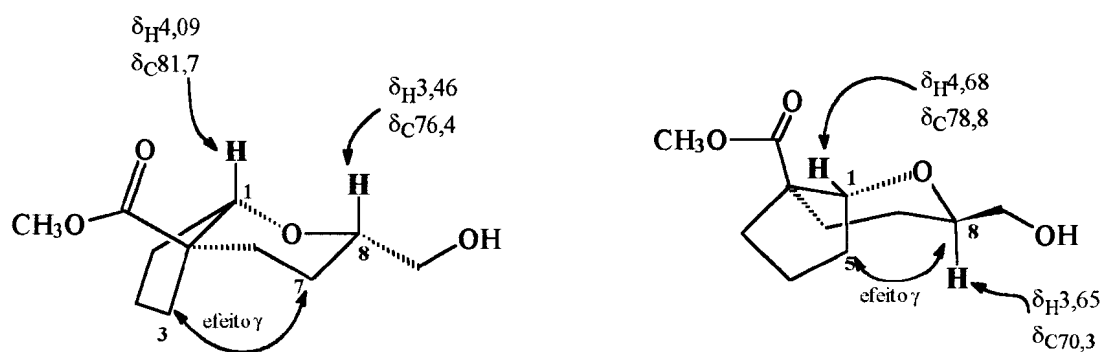
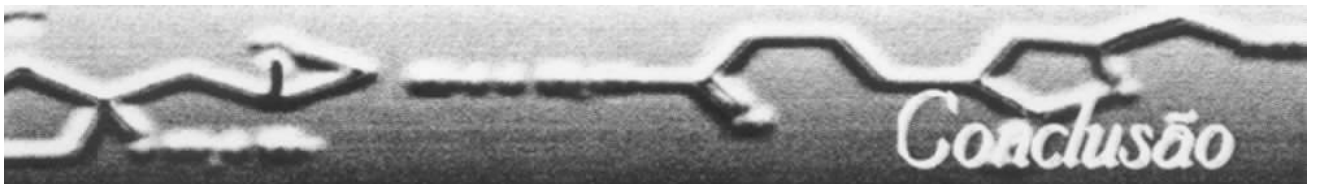
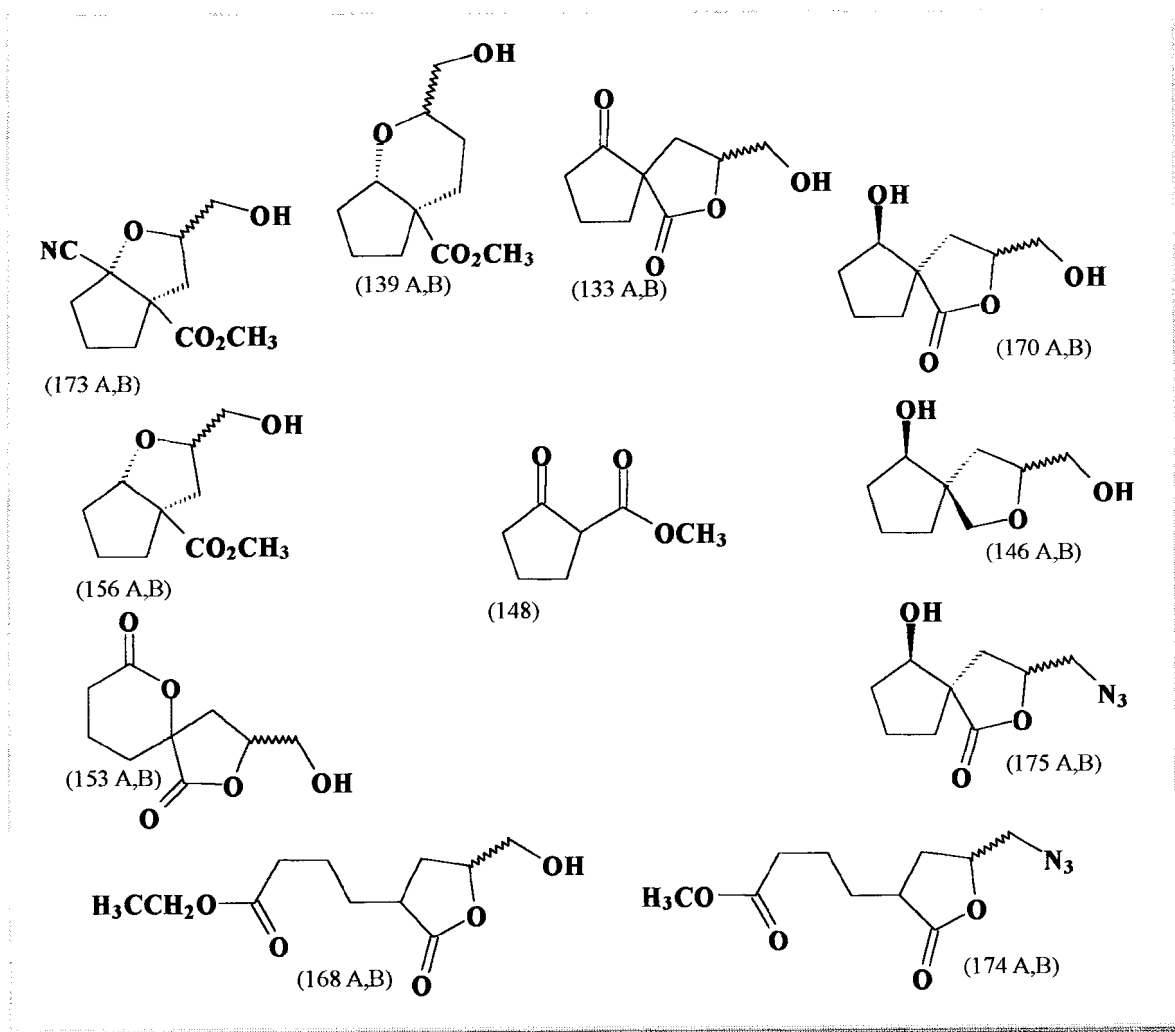


Figura 26 - Conformações preferenciais propostas para os derivados biciclo[4.3.0]nonano (**139A**) e (**139B**).

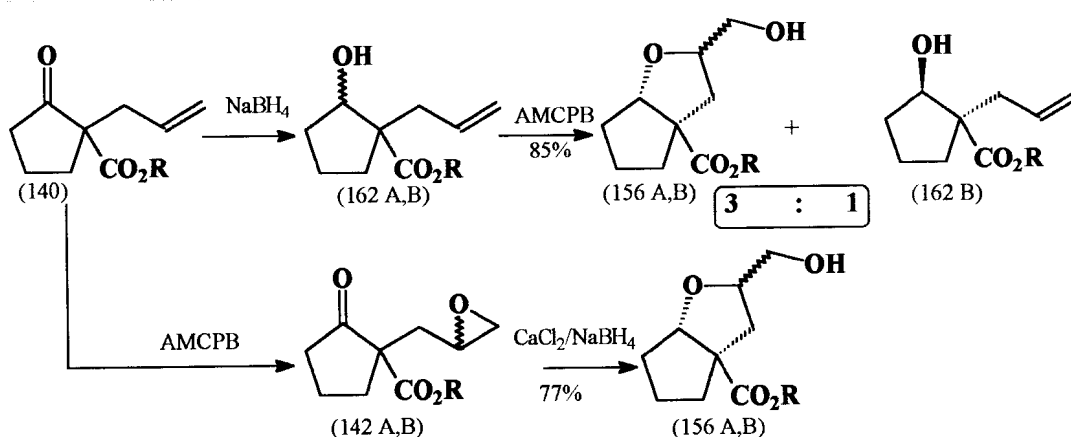


4. CONCLUSÕES

◆ O estudo envolvendo a abertura nucleofílica do anel oxirana em compostos derivados da carbometoxiciclopentanona (**148**), resultou na descoberta de uma eficiente metodologia sintética para a preparação de δ - e γ -lactonas e sistema 2-oxabíccios funcionalizados, em bons rendimentos.

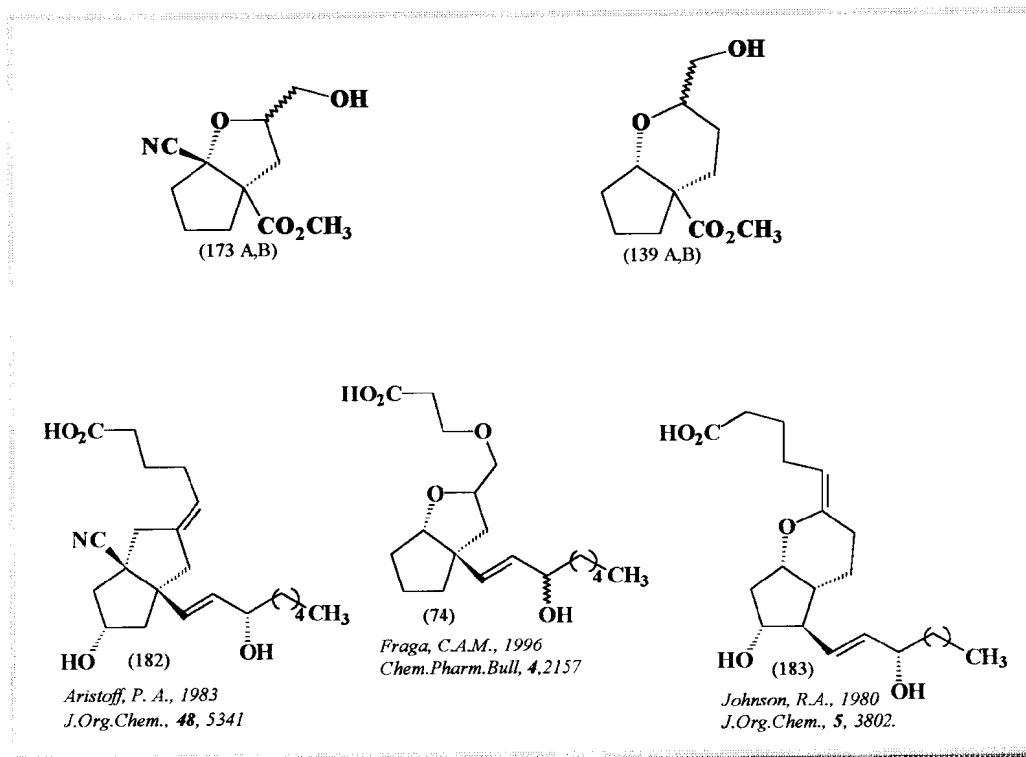


- ◆ O controle da relação quantitativa do agente oxidante (AMCPB) e o tempo de reação pôde definir a quimiosseletividade do processo de formação do epóxido (**142 A,B**) versus a δ -lactona (**135**).
- ◆ Foi possível observar também que, a realização da reação de epoxidação do diol (**144**), em condições cinéticas, forneceu exclusivamente o espiroéter (**146 A,B**), em bons rendimentos.
- ◆ A utilização de cloreto de cálcio na reação de redução da epoxicetona (**142A,B**), por boridreto de sódio, produziu o derivado 2-oxabicyclo[3.3.0]octano (**156 A,B**) como único produto, revelando o elevado grau de diastereosseletividade obtido nesta reação. Desta forma, desenvolveu-se uma nova e mais eficiente metodologia sintética para a obtenção de (**156 A,B**), onde é observado uma total conversão do substrato utilizado (**142 A,B**), contribuindo como uma otimização da metodologia desenvolvida por Garcia¹⁰².



- ◆ A importância dos sistemas 1-ciano-2-oxabicyclo[3.3.0]octano funcionalizado (**173 A,B**) e 2-oxabicyclo[4.3.0]nonano funcionalizado (**139 A,B**), está

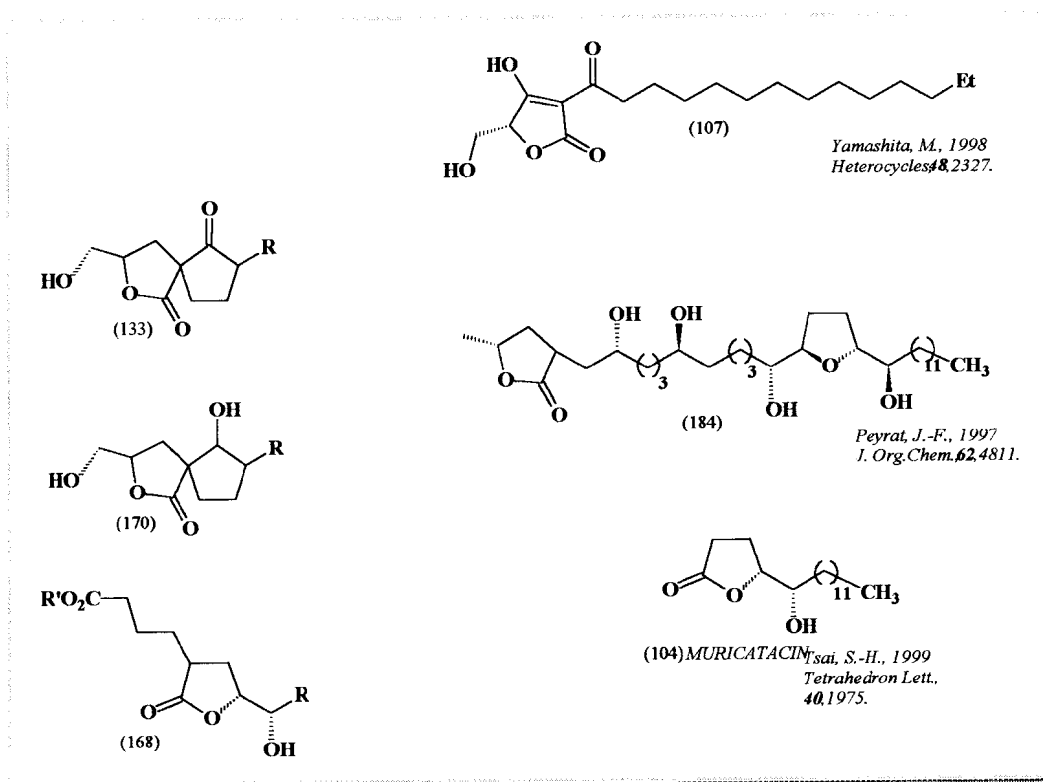
relacionada ao fato de poderem ser utilizados para a síntese de novas séries de agonistas à PGI₂, um potente agente anti-trombótico natural.



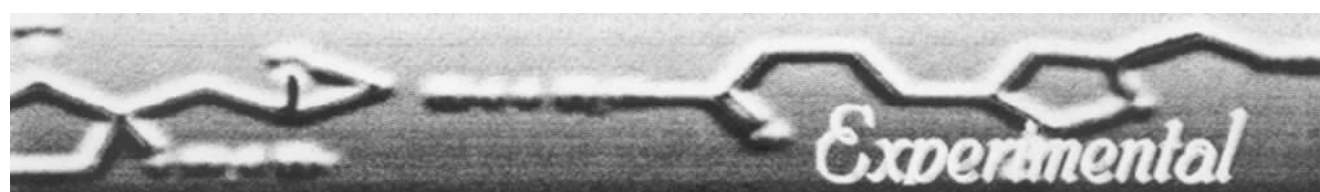
◆ A utilização do iodeto de samário (SmI₂) como agente redutor mostrou-se satisfatório na obtenção do álcool *cis*- 1-alil-2-hidroxi-ciclopentano-1-carboxilato de metila (**162A**), com alto grau de excesso diastereoisomérico. Este resultado soma-se a outras metodologias já descritas sobre a redução de (**140**), sendo necessário estudos adicionais para se observar que efeito a redução da temperatura teria sobre a diastereosseletividade observada.

◆ O estudo de modelagem molecular sobre a reatividade da epoxicetona (**142A,B**), foi compatível com os resultados experimentais obtidos, reforçando a importância do emprego desta ferramenta na previsão do comportamento químico.

◆ As γ -lactonas (133), (170) e (168) apresentam correlação estrutural com as lactonas da família das Annonaceas, que mostraram atividade anti-HIV (107) e anti-tumoral (184) e (104). Desta forma, têm-se por perspectivas a realização da avaliação farmacológica de (133), (170) e (168), e futuras modificações estruturais, com o propósito de introduzir um maior caráter lipofílico às moléculas citadas.



◆ Finalmente, tem-se também por perspectiva a realização de um estudo de modelagem molecular de todas as lactonas obtidas, com o propósito de observar se as distâncias encontradas entre os possíveis sítios farmacofóricos estão relacionadas aos observados para o diacilglicerol (DAG) ou ao éster de forbol (PDBU), compostos em testes clínicos como agentes na quimioterapia do câncer.



5 - PARTE EXPERIMENTAL

5.1 - Materiais e Métodos

Os espectros de absorção no infravermelho (IV) foram registrados em forma de filme em pastilha de NaCl, no aparelho Perkin-Elmer, modelo 1600-T.

Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C foram determinados em solvente deuterado contendo ca. de 1% de tetrametilsilano (TMS) como referência interna em espectrômetro Bruker Avance DRX-500 (^1H : 500 MHz; ^{13}C : 125 MHz) e AC-200T (^1H : 200 MHz; ^{13}C : 50 MHz). Os deslocamentos químicos (δ) estão relatados em partes por milhão (ppm) em relação ao TMS e as constantes de acoplamento (J) em Hertz (Hz). Os padrões de multiplicidade são os seguintes: s, singleto; d, dubleto; dd, duplo dubleto; t, tripleto; q, quarteto; m, multipletto.

A numeração escolhida para a numeração do composto foi arbitrária, servindo apenas como referencial para a atribuição dos sinais.

Os espectros de massa foram obtidos em um espectrômetro de massa 5989 A, acoplado a um cromatógrafo gasoso HP 5890, quadrupolo, 70 eV, pelo método de impacto de elétrons com coluna capilar SE-30 (30m x 0,25mm x 0,25 μm), utilizando como gás de arraste hélio. Os fragmentos foram descritos como relação entre as unidades de massa atômica e carga (m/z) e a abundância relativa expressa em percentagem (%).

As condições utilizadas foram as seguintes:

- . Temperatura inicial = 180°C/2 minutos
- . Taxa de aquecimento = 20°C/minuto

-
- . Temperatura final = 260°C/ 10 minutos
 - . Temperatura do injetor = 250°C
 - . Temperatura do detetor = 280°C

Para as cromatografias em coluna, foi utilizado sílica gel 60 (70-230 mesh) da Merck. As cromatografia em camada fina foram realizadas utilizando placas comerciais do tipo 60-F₂₅₄ sobre alumínio, produzidas pela Merck. As detecções foram feitas utilizando por exposição à luz ultravioleta (254-365 nm), reveladas com vapores de iodo ou com vanilina sulfúrica.

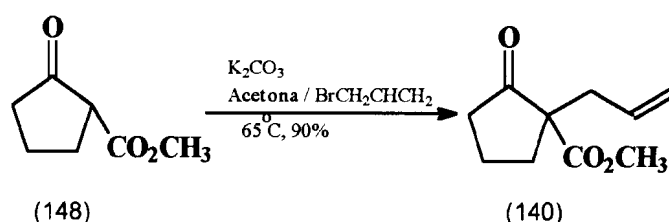
A 2-carbometoxiciclopentanona foi adquirida comercialmente da Aldrich Chemical Company Inc. e utilizada sem purificação prévia.

Os solventes e reagentes comerciais foram secos e purificados antes do uso conforme métodos usuaisⁱ.

ⁱ Perrin, D. D., Armarego, W. L., Perrin, D. R. 1966 "Purification of Laboratory Chemicals", pergamon Press.

5.2- Metodologias Sintéticas

5.2.1 - Obtenção de 1-ailil-2-oxa- 1-ciclopentano carboxilato de metila (140)



Em um balão de 50 ml foram colocadas 0,88g de carbonato de potássio (6,4 mmol), 4,0 ml de acetona anidra e agitado magneticamente a 25°C, sob atmosfera de nitrogênio seco, seguindo-se a adição de carbometoxi ciclopentanona (148) (0,25g, 1,6 mmol) diluída em 2,0 ml de acetona. A solução resultante apresentou coloração amarela, que foi agitada magneticamente por 15 minutos a mesma temperatura. Adicionou-se lentamente em seguida, 0,3 ml de brometo de alila (3,2 mmol) sobre o enolato formado. A solução foi então refluxada por 1 hora a 65°C, seguido de resfriamento até a temperatura ambiente, quando a mistura reacional foi diluída com água (20,0 ml) e extraída com éter etílico, que foi seco com Na₂SO₄, e após evaporação do solvente, forneceu (140) como um óleo levemente amarelado em 90% de rendimento.

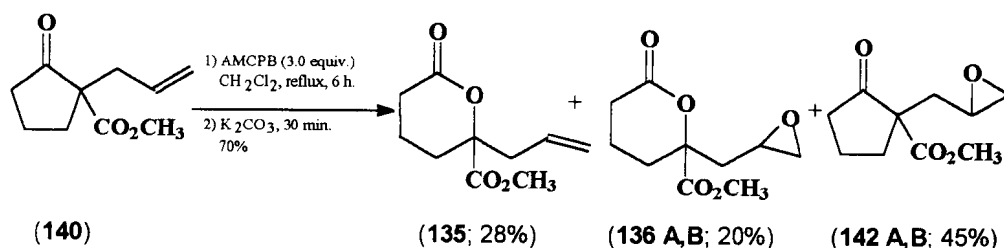
RMN¹H (CDCl₃, 200 MHz, δ=ppm) 2,50-1,80(m, COCH₂CH₂CH₂); 1,94(m, COCH₂CH₂CH₂); 2,64 (dd, J=7,28 e 6,6) e 1,94 (m) CH₂CHCH₂; 5,60(m, CH₂CHCH₂); 5,10(m, CH₂CHCH₂); 3,67(s, OCH₃) (Espectros 1 e 2).

RMN¹³C (CDCl₃, 50 MHz, δ=ppm) : 214,23 (C=O); 171,08 (COO); 59,73 (COCCOO); 31,83 (COCH₂CH₂CH₂); 19,27(COCH₂CH₂CH₂); 37,67 (COCH₂CH₂CH₂); 37,66 (CH₂CHCH₂); 132,74 (CH₂CHCH₂); 118,87 (CH₂CHCH₂); 52,31 (OCH₃) (Espectro 4).

5.2.2 - Obtenção de 2-allyl-6-oxatetrahidropirano-2-carboxilato de metila (135):

2-(2-oxiranilmetil)-6-oxatetrahidropirano-2-carboxilato de metila (136 A,B)

1-(2-oxiranilmetil)2-oxa-1-ciclopentano carboxilato de metila (142 A,B)



A uma solução de (140) (1,00 g, 5,5 mmol) em diclorometano (200 mL) a 25°C, foi adicionado AMCPB 60% (4,80 g, 16,5 equiv./mol) e a mistura resultante foi agitada por mais 6 horas sob refluxo. Após este tempo, a mistura reacional foi resfriada a temperatura ambiente, sendo então, adicionado carbonato de potássio (4,20g, 30 mmol) com agitação por mais 30 minutos. Em seguida, a mistura foi filtrada e o filtrado lavado com água (50 mL), seco (Na₂SO₄) e o solvente foi removido sob pressão reduzida fornecendo, em 70% de rendimento uma mistura de (135) (28%), (136 A,B) (20%) e de (142 A,B) (45%), obtidos após separação em coluna cromatográfica em sílica gel (n-hexano:AcOEt 40%).

Dados de (135)

IV (NaCl) ν_{\max} : 3079, 2958, 1749, 1643, 1443, 1233, 1172 cm^{-1} (Espectro 8).

RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) δ_{H} : 5,79 (m, CH- alil); 5,10-5,18 (m, CH_2 - alil); 3,76 (s, OCH_3) 2,56-2,67 (m, CH_2CHCH_2), 2,40-2,54 (m, $\text{OOCCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 2,11-2,17 e 1,73-1,89 (m, $\text{OOCCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1,73-1,89 (m, $\text{OOCCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$) (Espectro 9).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50,3 MHz) δ_{C} : 171,7 (COOCH_3) 169,8 (COO, na lactona) 85,6 (COCCOO); 130,4 (CH - no alil); 119,8 (CH_2 , no alil) 52,2 (OCH_3) 42,3 (CH_2CHCH_2) 29,4 ($\text{OOCCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$) 28,5 ($\text{OOCCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$) 16,8 ($\text{OOCCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$) (Espectro 10).

Dados de (136 A,B)

IV (NaCl) ν_{\max} : 2958, 1747, 1444, 1235, 1173, 1099. cm^{-1} (Espectro 12).

RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) δ_{H} : 3,11-3,14 (m, $\text{CH}_2\text{CHOCH}_2$); 2,76 e 2,55 (m, $\text{CH}_2\text{CHOCH}_2$); 3,77 e 3,80 (s, OCH_3), 2,14 (m, $\text{CH}_2\text{CHOCH}_2$), 2,53 (m, $\text{OOCCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 1,81 e 2,17; 2,08 (m, $\text{OOCCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1,85 (m, $\text{OOCCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$) (Espectro 13).

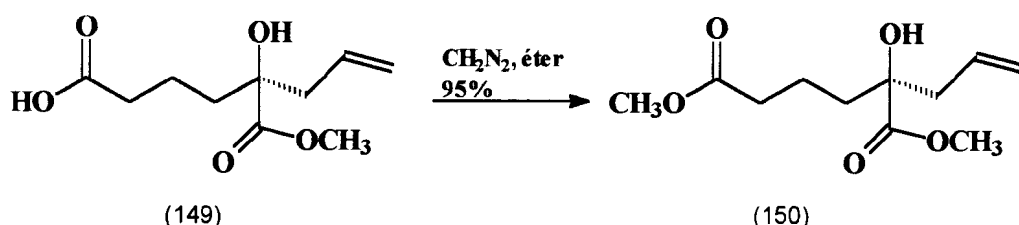
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50,3 MHz) δ_{C} : 171,6 e 171,7 (COOCH_3) 169,5 e 169,7 (COO, na lactona) 84,3 e 84,7 (COCCOO); 47,0 e 47,3 ($\text{CH}_2\text{CHOCH}_2$); 46,8 e 45,8 ($\text{CH}_2\text{CHOCH}_2$) 41,8 e 40,5 ($\text{CH}_2\text{CHOCH}_2$); 53,00 (OCH_3) 30,5 e 29,5 ($\text{OOCCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$) 28,5 ($\text{OOCCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$) 16,8 e 16,9 ($\text{OOCCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$) (Espectro 14).

Dados de (142 A,B)

IV (NaCl) ν_{\max} : 2958, 1749, 1727, 1437, 1319, 1232, 1162, 1090, 1006 cm^{-1} (Espectro 46).

RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ_{H} : 2,88-2,87 e 3,02-3,00 (m, CH- no anel oxirana); 2,54-2,56 e 2,10-2,16 (m, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, no anel ciclopentano); 2,30 e 2,45 (m, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, no anel ciclopentano) 2,00-2,03 (m, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, no anel ciclopentano); 2,68-2,71 e 2,40 (m, CH_2 , no anel oxirana); 3,69 e 3,68 (s, OCH_3) (Espectros 47 e 48).

5.2.4 - Obtenção de 2-*alil*-2-hidroxihexanodioato de metila (150)



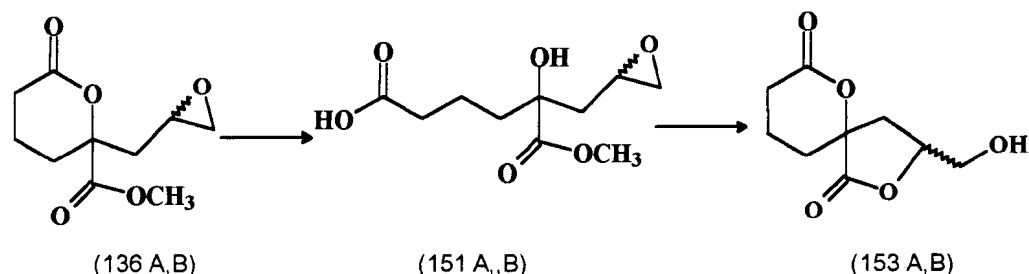
A uma solução de 0,100g (0,46 mmol) do ácido (149) em 2 mL de éter etílico, adicionou-se lentamente uma solução etérea, recém preparada, de diazometano até o término do desprendimento gasoso. Após evaporação do solvente, obteve-se o éster (150) em 95% de rendimento.

IV (NaCl) ν_{max} : 3516, 3079, 2955, 1737, 1642, 1442, 1229, 1171 cm^{-1} (Espectro 28).

RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) δ_{H} : 5,70 (m, CH_2CHCH_2); 5,00 (m, CH_2CHCH_2); 2,32 (m, CH_2CHCH_2); 1,70 (m, $\text{HOCOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 1,43 (m, $\text{HOCOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 2,16 (m, $\text{HOCOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3,65 (s, OCH_3) e 3,54 (OCH_3) (Espectro 29).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50,3 MHz) δ_{C} : 176,0 (H_3COOC); 173,3 (COOCH_3); 67,8 (COOCH_3); 132,0 (CH_2CHCH_2); 118,6 (CH_2CHCH_2); 43,6 (CH_2CHCH_2); 37,7 ($\text{HOCOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 18,9 ($\text{HOCOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 33,6 ($\text{HOCOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 52,5 e 51,2 (OCH_3) (Espectro 30).

5.2.5 - Obtenção de 3-hidroximetil-2,6-dioxaspiro [4.5] decano-1,7-diona (153 A,B)



200mg do composto epóxido- δ -lactona (136 A,B) foi deixada durante aproximadamente 30 dias à temperatura ambiente sobre a bancada e após este período a amostra foi avaliada por CG, RMN¹ e ¹³C, sendo constatado a presença adicional do derivado ácido (151 A,B). Após aproximadamente 60 dias, não foi observado mais a presença do epóxido, e sim da espiro-lactona (153 A,B), como óleo levemente amarelado.

Dados de (151 A,B)

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ_{H} : 3,01 (m, CH₂CH $\underline{\text{O}}$ CH₂); 2,72 e 2,43 (m, CH₂CH $\underline{\text{O}}$ CH₂); 2,03 (m, CH₂CH $\underline{\text{O}}$ CH₂); 1,74 e 1,47 (m, HOCOCH₂CH₂CH $\underline{\text{H}}$); 1,76 e 1,47 (m, HOCOCH₂CH $\underline{\text{H}}$ CH₂); 2,30 e 2,25(m, HOCOCH $\underline{\text{H}}$ CH₂CH₂), 3,77 e 3,76 (s, OCH₃) (Espectros 34 e 35).

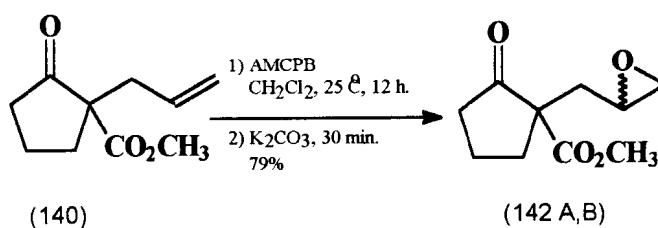
RMN ¹³C (CDCl₃, 50,3 MHz) δ_{C} : 177,22 (HOOC); 176,5 e 176,3 ($\underline{\text{C}}$ OOCH₃); 76,5 e 75,9 ($\underline{\text{C}}$ COOCH₃); 48,0 e 48,4 (CH₂ $\underline{\text{C}}$ HOCH₂); 46,9 e 46,3 (CH₂CH $\underline{\text{O}}$ CH₂); 41,8 e 42,3 (CH₂CH $\underline{\text{C}}$ H₂); 38,4 e 38,0 (HOCOCH₂CH₂CH $\underline{\text{H}}$); 19,8 e 18,5 (HOCOCH₂CH $\underline{\text{H}}$ CH₂); 33,5 e 33,7 (HOCO $\underline{\text{C}}$ H₂CH₂CH₂), 53,1 e 53,0 (OCH₃) (Espectros 37 e 38).

Dados de (153 A,B)

RMN ¹³C (CDCl₃, 50,3 MHz) δ_{C} : 173,9 (COO); 75,0 (OOC $\underline{\text{C}}$); 78,0 e 76,7 (CH₂CH $\underline{\text{C}}$ H₂OH, na γ -lactona), 62,3 e 62,7 (CH₂CH $\underline{\text{C}}$ H₂OH, na γ -lactona); 36,0

e 35,6 ($\underline{C}H_2CHCH_2OH$, na γ -lactona); 35,5 e 35,4 ($OOCCH_2CH_2\underline{C}H_2$, na δ -lactona); 18,7 e 18,5 ($OOCCH_2\underline{C}H_2CH_2$, na δ -lactona); 29,6 e 29,2 ($OOC\underline{C}H_2CH_2CH_2$, na δ -lactona) (Espectro 45).

5.2.6 - Obtenção de 1-(2-oxiranilmetil)2-oxa-1-ciclopentano carboxilato de metila (142 A,B)



A uma solução de 1,00g da 2-alil-2-carbometoxiciclopentanona (140) (5,5mmol) em diclorometano (66 mL), adicionou-se 1,59 g de AMCPB 60% lentamente (5,5 mmol) . A solução resultante foi agitada magneticamente durante 12 horas a 25°C (em média). Após, adicionou-se K_2CO_3 (1,38g, 10mmol) à mistura reacional com posterior agitação magnética por mais 30 minutos. Ao final deste tempo a mistura foi filtrada, e o filtrado lavado com água. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio, filtrada e o solvente removido. O produto foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel, obtendo-se a epoxi-cetona (142 A,B), como óleo incolor em 79% de rendimento, como mistura diastereoisomérica na proporção de 1:1.

IV : (NaCl v máx.): 2958, 1749, 1727, 1437, 1319, 1232, 1162, 1090, 1006 cm^{-1} (Espectro 46).

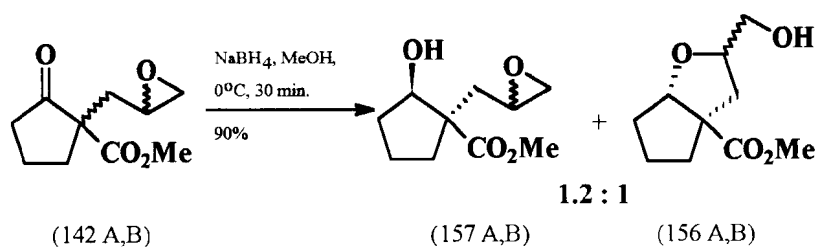
RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz, δ =ppm : 2,87-2,2,88 e 3,00-3,02 (m, CH_2CHCH_2); 2,54-2,56 e 2,10-2,16 (m, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, no anel ciclopentano); 2,00-2,03 (m, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, no anel ciclopentano), 2,30 e 2,26; 1,95 (m, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, no anel ciclopentano); 2,26 e 1,95 (dd, $J=7,3$ e $14,5$; CH_2CHCH_2); 2,68-2,71 e 2,40 (m, CH_2CHCH_2); 3,69 and 3,68 (OCH_3 -10, s) (Espectros 47 e 48).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125.77 MHz, δ =ppm) : 214,1 e 213,4 (C=O); 171,3 e 171,4 (COO); 59,1 e 59,0 (COCCOO); 36,6 e 36,7 (CH_2CHCH_2); 48,8 e 49,2 (CH_2CHCH_2); 46,9 e 46,7 (CH_2CHCH_2); 32,9 e 32,2 ($\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, no anel ciclopentano); 19,6 e 19,7 ($\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, no anel ciclopentano); 38,0 e 37,5 ($\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, no anel ciclopentano) (Espectro 51).

Obtenção de trans-2-hidroxi-1-(2-oxiranametil)-ciclopentano-1-carboxilato de metila (157 A,B) e

3-Hidroximetil-5-carbometoxi-2-oxabicyclo[3.3.0]octano (156 A,B)

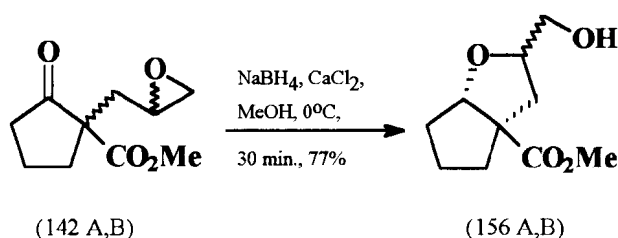
5.2.7 - Redução da epoxi cetona (142 A,B) com boridreto de sodio



NaBH_4 (0,038 g, 1 mmol) foi adicionado a uma solução metanólica (5mL) da epoxi cetona (142 A,B) (0,198g, 1mmol) a 0°C e a solução resultante foi agitada durante 30 minutos a mesma temperatura. Após, a mistura reacional foi vertida em uma solução aquosa de NH_4Cl (15 mL) e extraída com acetato de

etila (20 mL x 3). As fases orgânicas combinadas foram secas (Na_2SO_4) produzindo após a remoção do solvente o produto consistindo de uma mistura de (157 A,B) e (156 A,B) como óleo incolor em 90% de rendimento na proporção de 1,2 : 1,0.

5.2.8 -Redução da epoxicetona (142 A,B) com boroidreto de sódio na presença de CaCl_2 :



Cloreto de cálcio (0,224g, 2 mmol) foi adicionado a uma solução da epoxi cetona (142 A,B) (0,198g, 1 mmol) em metanol (5mL) a 25°C e a solução resultante foi agitada por 30 minutos na mesma temperatura. A mistura foi resfriada para 0°C e boroidreto de sodio (0,038g, 1 mmol) foi adicionado. Após agitação por 30 min. a 0°C , uma solução aquosa de cloreto de amônio (15mL) foi adicionada a mistura reacional e extraída com acetato de etila (20mL x 3). As fases orgânicas combinada foram secas (Na_2SO_4), produzindo após remoção do solvente (156 A,B) como óleo incolor em 77% de rendimento, na proporção de 1:1.

Dados de (156 A,B)

IV (NaCl) ν_{max} : 2954, 1771, 1734, 1444, 1356, 1282 cm^{-1} .

^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ_{H} 4,69 (t, $J=3.4$) e 4,51 (d, $J=5,3$) (OCH_2 , no anel

ciclopentano); 4,17 e 3,93 (m, CHCH_2OH); 2,16, 1,72 e 1,96, 1,72 (m, $\text{OCCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, no anel ciclopentano); 1,75 e 1,74 (m, $\text{OCCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ no anel ciclopentano); 1,82 e 1,87, 1,58 (m, $\text{OCCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ no anel ciclopentano); 2,38 (dd, $J=8,0, 12,9$), 1,87 (dd, $J=6,3, 12,9$) e 2,48 (dd, $J=5,1, 12,6$), 1,59 (t, $J=12,6$) (CH_2 - no anel furânico); 3,78 (dd, $J=2,5, 11,9$), 3,53 (dd, $J=4,5, 11,9$) e 3,63 (dd, $J=2,8, 11,5$), 3,50 (dd, $J=6,0, 11,5$) (CH_2OH); 3,69 e 3,68 (s, OCH_3) (Espectros 57 e 58).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ_c 176,5 e 176,7 (COO); 88,9 e 89,2 (OCH - no anel ciclopentano); 80,2 e 80,2 (CHCH_2OH); 60,5 e 60,5 (COCCOO); 38,0 e 37,5 ($\text{OCCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ no anel ciclopentano); 25,2 e 24,3 ($\text{OCCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ no anel ciclopentano); 34,6 and 33,8 ($\text{OCCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ no anel ciclopentano); 39,2 e 39,0 (CH_2 - no anel furânico); 64,1 e 63,5 (CH_2OH); 52,3 e 52,3 (OCH_3) (Espectro 59).

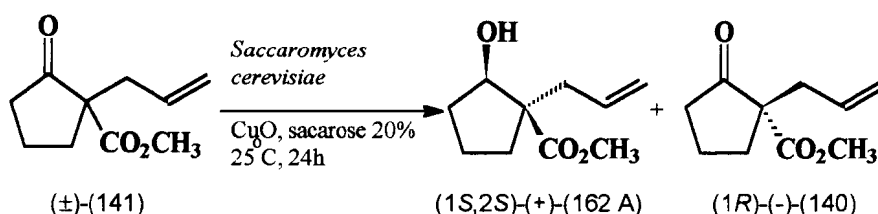
Dados de (157 A,B)

IV (NaCl) ν_{max} : 3450, 2953, 1725, 1439, 1219 cm^{-1} (Espectro 62)

^1H RMN (CDCl_3 , 200 MHz) δ_H : 4,10 (m, HOCH , no anel ciclopentano); 2,94 (m, CH - no anel oxirana); 1,56-1,96 (m, $\text{HOCCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ no anel ciclopentano); 2,75 (dd, $J=4,6, 5,4$), 2,42 (dd, $J=4,6, 2,3$) (CH_2 - no anel oxirana); 3,75 e 3,76 (s, OCH_3) (Espectro 63).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 50 MHz) δ_c : 175,8 (COO); 79,2 (HOCH , no anel ciclopentano); 49,2 (CH -7, no anel oxirana); 56,9 (C-2); 31,0 ($\text{HOCCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ no anel ciclopentano); 20,2 ($\text{HOCCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ no anel ciclopentano); 32,0 ($\text{HOCCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ no anel ciclopentano); 39,1 (CCH_2CHO); 46,5 (CH_2 no anel oxirana); 51,8, 51,7 (OCH_3) (Espectro 64).

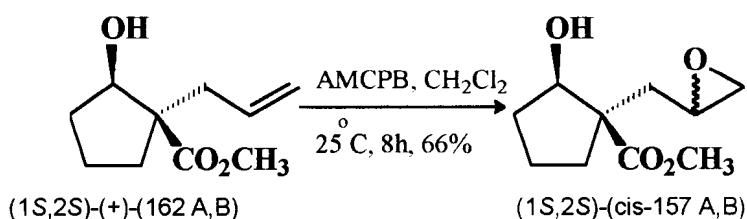
5.2.9 - Obtenção de (1S,2S)-(+)-1-ail-2-hidroxi-1-ciclopentano carboxilato de metila (162 A)



Para uma suspensão de 95 g de Baker's Yeast (*Saccharomyces cerevisiae*) em 1000ml de solução aquosa de sacarose a 20%, foram adicionados a 25°C, 2 gramas de óxido de cobre (25,5 mmol) e a mistura reacional foi agitada vigorosamente. Após o início da fermentação, foram adicionados 5g (25,5 mmol) de (141) e a mistura mantida sob agitação durante 48 horas. Após este tempo, 50 g de celite foram adicionadas, e a mistura filtrada. O filtrado foi extraído com acetato de etila (5 x 150 mL), as frações orgânicas reunidas e o solvente removido por pressão reduzida. Após purificação em coluna cromatográfica de sílica gel (n-hexano:acetato de etila 20%), foi obtido o álcool (1S,2S)-(+)-162 A em 20% de rendimento.

RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) δ_{H} : 5,70 (m, CH_2CHCH_2); 5,00 (m, (m, CH_2CHCH_2); 4,10 (m, OHCH , no anel ciclopentano) (Espectro 67).

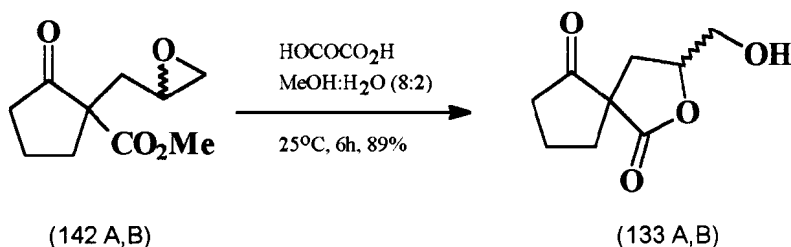
5.2.10 - Obtenção de 2-hidroxi-1-(2-oxiranilmetil)-(1S,2S)-ciclopentano-1-carboxilato de metila (cis-157 A,B)



A uma solução de 1,00g do álcool (1S,2S)-(+)-(162 A) (5,43mmol) em diclorometano (50 mL), adicionou-se 1,13 g de AMCPB lentamente (6,52 mmol). A solução resultante foi agitada magneticamente durante 8 horas a 25°C (em média). Após resfriamento da mistura reacional, adicionou-se K_2CO_3 com posterior agitação magnética por mais 30 minutos. Ao final deste tempo a mistura foi filtrada, e o filtrado lavado com água. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio e o solvente removido, produzindo o epoxiálcool (1S,2S)(157 A,B), como óleo incolor em 66% de rendimento, como mistura diastereoisomérica na proporção de 1:1.

Os dados espectroscópico de IV, RMN¹H e ¹³C, são iguais aos anteriormente apresentados .

5.2.11 - Obtenção de 3-hidroxi-2-oxaespino [4.4] nonano-1,6-diona (133 A,B)



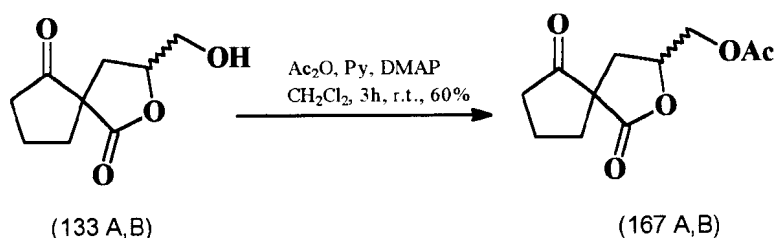
Uma solução de (142 A,B) (0,198g, 1 mmol), ácido oxálico (0,27g, 3mmol), em uma mistura de metanol/água (8:2) (5mL) foi agitada a 25°C por 6 horas (em média). A solução orgânica foi evaporada, diluída com diclorometano (20mL) e neutralizada com uma solução 10% de carbonato de potássio. O extrato orgânico foi lavado com uma solução saturada de cloreto de sódio e seca (Na_2SO_4). Remoção do solvente produziu (133 A,B) como óleo incolor em 89% de rendimento.

IV (NaCl) ν_{max} : 3439, 2954, 2883, 1764, 1730 cm^{-1} (Espectro 70).

^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ_{H} 4,61 e 4,76 (m, CH- lactona); 2,50-2,40, 2,00-1,70 (m, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, no anel ciclopentano); 2,23, 1,88 (m, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, no anel ciclopentano); 2,45-2,20 (m, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, no anel ciclopentano); 2,42-2,36, 2,05-1,99 (m, CH_2 - na lactona); 3,80 (dl, $J=12,3$), 3,72 (dd, $J=12,3, 5,4$) e 3,89 (dl, $J=12,5$), 3,56 (dl, $J=12,5$) CH_2OH (Espectro 71).

^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz) δ_{C} : 214,4 e 214,3 (C=O); 57,2 e 58,3 (COCCOO); 175,6 e 175,3 (COO); 78,6 e 78,9 (CH- na lactona); 35,7 e 34,2 ($\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, no anel ciclopentano); 19,5 e 19,8 ($\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, no anel ciclopentano); 37,5 e 37,5 ($\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, no anel ciclopentano); 33,7 e 33,5 (CH_2 - na lactona); 64,0 e 63,0 (CH_2OH) (Espectro 73).

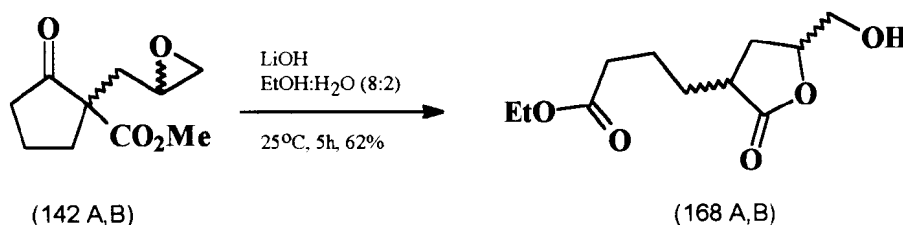
5.2 12 - Obtenção de 1,6-Dioxo-2-oxaspiro[4.4]nonano -3-metil acetate de metila (167 A,B):



Uma solução de (133 A.,B) (0,100g, 0,54mmol), anidrido acético (0,11g, 1,08mL, 0,81mmol), piridina (0,098g, 1,24 mmol) , 4-DMAP (cat.) em diclorometano (5 mL) foi mantida por 3 horas sob agitação a 25°C. Após, a solução orgânica foi exaustivamente lavada com solução saturada de CuSO_4 e seca (Na_2SO_4), produzindo após evaporação do solvente (167 A,B) como óleo amarelado, em 60% de rendimento .

^{13}C RMN (CDCl_3 , 50 MHz) δ_{C} : 213,7 e 213,3 (C=O); 57,5 e 56,5 ($\text{CO}\underline{\text{C}}\text{COO}$); 174,0 e 175,0 (COO); 170,3 e 170,3 (COO); 75,4 e 75,2 (CH- na lactona); 33,9 e 33,7 ($\text{COCH}_2\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_2$); 19,5 e 19,2 ($\text{COCH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_2$); 34,3 e 34,9 ($\text{CO}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 37,5 (CH_2 - na lactona); 64,9 e 64,4 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{OAc}$); 20,7 e 20,5(CH_3) (Espectro 79).

5.2 13 - Obtenção de 4-(5-hidroximetil-2-oxo-3-tetraidrofurano)butanoato de etila (168 A,B).



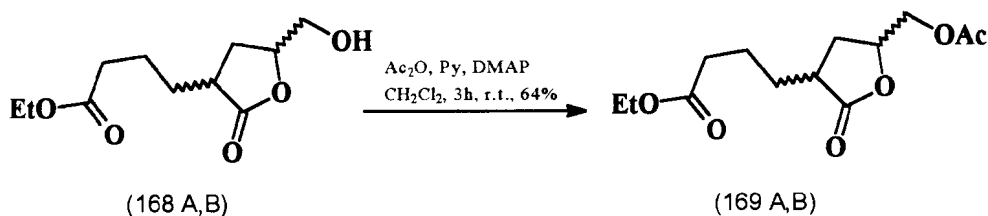
A mistura de (142 A,B) (0,198 g, 1 mmol), hidróxido de lítio (0,073g, 3 mmol), etanol e água (8:2, 5mL) foi agitada por 5 horas a 25°C (em média). Após a remoção do solvente, a mistura reacional foi diluída e acidificada com solução aquosa de ácido clorídrico 10% e a seguir extraído o produto com diclorometano (3 x 20 mL). As fases orgânicas reunidas foram lavadas com uma solução saturado de cloreto de sódio (15 mL), seca com sulfato de sódio e filtrada produzindo após remoção do solvente um resíduo que foi purificado em coluna cromatográfica em sílica gel, com uma mistura de n-hexano :acetato de etila (60:40), produzindo (168 A,B) como óleo incolor em 62% de rendimento .

IV (NaCl) ν_{max} : 3444, 2939, 2872, 1761, 1732 cm^{-1} (Espectro 87).

^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ_{H} : 4,55 e 4,46 (m, CHCH_2OH , na lactona); 2,62 e 2,69 (m, CHCOO , na lactona); 2,28 (t, $J=8\text{Hz}$, $\text{OOCCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 1,65-1,71 (m, $\text{OOCCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 1,86, 1,45 (m, $\text{OOCCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 1,80, 2,30 e 1,98, 2,30 (m, CH_2 - na lactona); 3,84 e 3,58 (m, CH_2OH); 4,07 (q, OCH_2CH_3) 1,21 (t, OCH_2CH_3) (Espectro 89).

^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz) δ_{C} : 173,2 (COO); 179,4 e 178,5 (COO, na lactona); 78,9 e 78,6 (CHCH_2OH , na lactona); 40,5 e 39,4 (CHCOO , na lactona); 33,9 e 33,9 ($\text{OOCCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 22,7 e 22,6 ($\text{OOCCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 30,7 e 29,8 ($\text{OOCCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 29,6 e 29,6 (CH_2 - na lactona); 64,4 e 63,6 (CH_2OH); 60,4 (OCH_2CH_3); 14,2 (OCH_2CH_3) (Espectro 92).

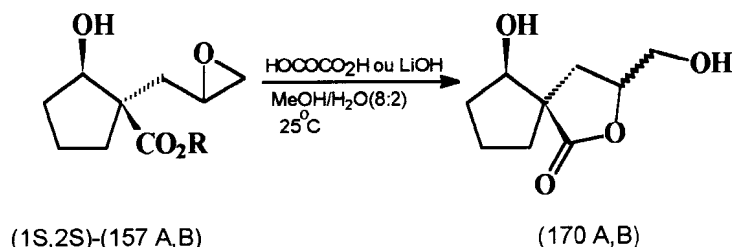
5.2.14 - Obtenção de 4-(5-metilcarboniloxametil-2-oxo-3-tetraidrofurano) butanoato de metila (169 A,B):



Uma solução de (168 A,B) (0,100 g, 0.5 mmol), piridina (0,08g, 0,87 mmol) anidrido acético (0,10 g, 1 mmol), 4-dimetilaminopiridina (cat) em CH_2Cl_2 (5 mL) foi agitada durante 3h. a 25°C . Após, a solução orgânica foi lavada com solução saturada de sulfato de cobre, exaustivamente, e seca com sulfato de sódio, produzindo após remoção do solvente (169 A,B), como óleo amarelo em 64% de rendimento.

IV (NaCl) ν_{max} : 2944, 2873, 1771, 1738, 1454, 1372, 1238 cm^{-1} (Espectro 96).

^{13}C RMN (CDCl_3 , 50 MHz) δ_{C} : 172,9 (COO); 178,3 e 177,6 (COO, na lactona); 75,3 e 75,0 (CHCH_2OH , na lactona); 39,9 e 38,6 (CHCOO , na lactona); 29,8 e 29,5 ($\text{OOCCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 22,4 ($\text{OOCCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 33,6 e 33,58 ($\text{OOCCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 30,3 (CH_2 - na lactona); 65,3 e 64,7 (CH_2OAc) (Espectro 97).

5.2.15 Obtenção de 6-hidroxi-3-hidroximetil-2-oxaspiro [4.4] nonano-1-ona (170 A,B)Hidrólise Básica

A mistura de (1S,2S)-(157 A,B) (0,200 g, 1 mmol), hidróxido de lítio (0,073g, 3 mmol), metanol e água (8:2, 5mL) foi agitada por 7 horas a 25°C (em média). Após a remoção do solvente, a mistura reacional foi diluída e acidificada com solução aquosa de ácido clorídrico 10% e a seguir extraído o produto com diclorometano (3 x 20 mL). As fases orgânicas reunidas foram lavadas com uma solução saturada de cloreto de sódio (15 mL), seca com sulfato de sódio e filtrada produzindo após remoção do solvente um resíduo que foi purificado em coluna cromatográfica em sílica gel, com uma mistura de n-hexano :acetato de etila (50:50), produzindo (170 A,B) como óleo incolor em 57% de rendimento .

Hidrólise Ácida

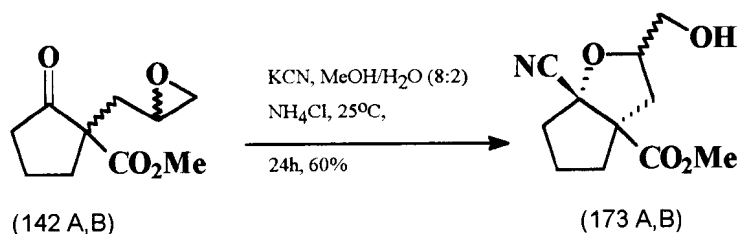
Uma solução de (1S,2S)-(157 A,B) (0,200 g, 1 mmol), ácido oxálico (0,27g, 3mmol), em uma mistura de metanol/água (8:2) (5mL) foi agitada por 7 horas a 25°C (em média). A solução orgânica foi evaporada, diluída com diclorometano (20mL) e neutralizada com uma solução 10% de carbonato de potássio. O extrato orgânico foi lavado com uma solução de saturada de cloreto

de sódio e seca (Na_2SO_4). Remoção do solvente produziu (170 A,B) como um óleo incolor em 64% de rendimento.

^1H RMN (CDCl_3 , 200 MHz) δ_{H} 4,60 (m, CH- lactona); 4,12 (t, $J=4,3$ CHOH no anel ciclopentano) 1,70-2,10 (m, CH_2 no anel ciclopentano); 1,70-2,10 (m, CH_2 - na lactona); 3,88 e 3,63 [(dd, $J=12,64$ e 2,47 / dd, $J=7,0$ e 2,47) CH_2OH] (Espectros 98 e 99).

^{13}C RMN (CDCl_3 , 50,3 MHz) δ_{C} : 180,9 e 181,0 (COO); 80,1 e 80,9 (CHOH, no anel ciclopentano) 53,0 (COHCOO); 79,5 e 78,1 (CH- na lactona); 32,6 e 30,0 ($\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, no anel ciclopentano); 20,6 e 21,4 ($\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, no anel ciclopentano); 34,5 e 35,7 ($\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, no anel ciclopentano); 34,0 e 35,0 (CH_2 - na lactona); 63,7 e 64,70 (CH_2OH) (Espectro 100).

5.2.17 - Obtenção de 1-ciano-3-hidroxi-5-carbometoxil-2-oxabicyclo [3.3.0] octano (173 A,B)



Uma solução de (142 A,B) (0,198 g, 1 mmol) em 5 mL de uma mistura de MeOH/H₂O (8:2) com KCN (0,065 g, 1 mmol) na presença de NH₄Cl (0,12

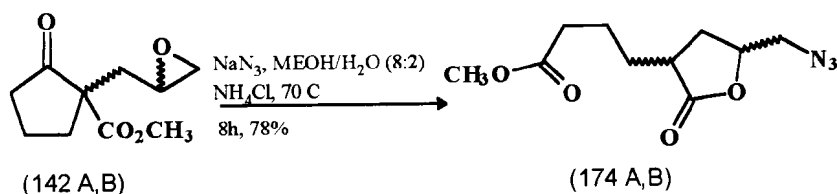
g, 2 mmol) foi agitada durante 24 h a 25°C (em média). A mistura reacional foi concentrada, extraída com Et₂O (20 mL), seca com (Na₂SO₄) e concentrada à pressão reduzida, produzindo (173 A,B) como óleo amarelo, após purificação por cromatografia em coluna utilizando sílica gel (n-hexano:Acetato de etila 40%), em 60% de rendimento.

IV (NaCl) ν_{max} : 3453, 2954, 2885, 2239, 1732, 1440 cm⁻¹ (Espectro 102).

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ_{H} : 4,28 e 4,24 (m, CHCH₂OH); 2,40 , 1,80 (m, OCCH₂CH₂CH₂, no anel ciclopentano); 1,95, 1,80 (m, OCCH₂CH₂CH₂, no anel ciclopentano); 2,30, 1,88 (m, OCCH₂CH₂CH₂, no anel ciclopentano); 2,68, 2,06 (dd, J=9,2; 13,2; 6,3 ;13,2-CH₂-6) e 2,74, 1,71(dd,J=5,4; 12,8; 10,6; 12,8, CH₂-6); 3,72; 3,64 (dd, J=3,3; 12,1; 5,9, 12,1,CH₂OH) e 3,85, 3,59 (dd, J=2,3, 12,4; 4,6, 12,4, CH₂OH); 3,78 e 3,79 (s, OCH₃) (Espectros 104 -106).

¹³C RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ_{C} : 172,7 e 173,0 (COO); 119,2 e 118,9 (CN); 82,4 e 82,0 (CHCH₂OH); 86,9 e 88,2 (CNC₂O); 65,9 e 66,6 (COCCOO); 37,0 e 38,2 (OCCH₂CH₂CH₂, no anel ciclopentano); 24,5 e 23,9 (OCCH₂CH₂CH₂, no anel ciclopentano); 39,7 e 39,5 (OCCH₂CH₂CH₂, no anel ciclopentano 36,9 e 37,7 (CH₂- no anel furânico); 63,9 e 62,6 (CH₂OH); 53,0 e 53,1 (OCH₃) (Espectro 110).

5.2. 18 - Obtenção de 4-(5-azidometil-2-oxa-3-tetraidrofurano) butanoato de metila (174 A,B)



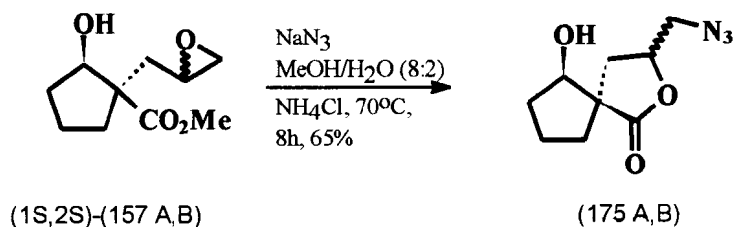
Tratamento de solução do epóxido (142 A,B) (0,198g, 1mmol) em uma mistura (8:2) de metanol/água (5mL) com azida de sódio (0,25 g, 3mmol) na presença de cloreto de amônio (0,12 g, 1.9 mmol) durante 8 h a 70°C . Após o resfriamento da reação a mesma foi filtrada, o solvente evaporado, e a seguir retomado em diclorometano. A fase orgânica foi lavada com água, salmoura, água e depois seca com sulfato de sódio. Após filtração e evaporação do solvente, obteve-se um resíduo que foi purificado por coluna cromatográfica em sílica gel (n-hexano:acetato de etila, 55:45%), produzindo (174 A,B) em 78% de rendimento como óleo amarelo, na proporção de 1: 2,8.

IV : (NaCl v máx.) 2954, 2106, 1771, 1733, 1444, 1356, 1282 cm^{-1} (Espectro 118).

RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz, δ =ppm) : 2,71 e 2,66 (m, CH-2); 4,53 e 4,57 (m, CH-7); 1,50 e 1,90 (m, CH₂-3); 1,73 (m, CH₂-4); 2,38 (t, J=7,3 CH₂-5); 2,06/2,22 e 1,77/2,47 (m, CH₂-6); 3,61/3,50 e 3,62/3,39(m, CH₂-8); 3,61 (s, OCH₃) (Espectros 120-122).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz, δ =ppm) : 173,5 (C-1); 177,4 e 178,1 (C-9); 40,2 e 38,8 (CH-2); 76,3 e 75,9 (CH-7); 29,8 e 30,5 (CH₂-3); 22,6 e 22,5 (CH₂-4); 33,60 e 33,5 (CH₂-5); 31,3 (CH₂-6); 53,7 e 54,4 (CH₂-8); 51,6 (OCH₃) (Espectro 126).

5.2.19 - Obtenção de 3-azido metil-6-hidroxi-2-oxaspiro[4.4]nonano-1-ona (175 A,B):



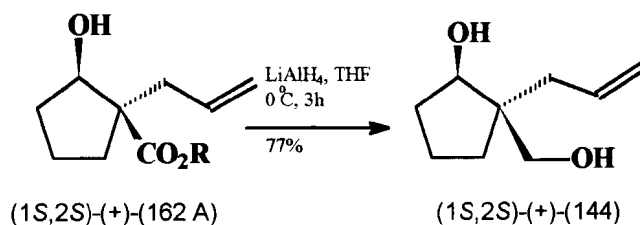
Uma solução de (1S,2S)-(157 A,B) (0,200g, 1mmol) em uma mistura de MeOH/H₂O 8:2) (5mL) com NaN₃ (0,195g, 3mmol) na presença de NH₄Cl (0,12g, 2mmol) foi agitada durante 8 horas a 70°C. A mistura reacional foi concentrada, diluída com água (20 mL) e extraída com éter etílico (20 mL), seca (Na₂SO₄), produzindo (175 A,B) como um óleo em 65% de rendimento.

IV (NaCl) ν_{max} : 3397, 2955, 2875.3, 2106, 1753, 1644, 1446 cm⁻¹ (Espectro 131).

¹H RMN (CDCl₃, 200 MHz) δ_{H} : 4,68 (m, CH no anel ciclopentano) 4,06 (m, CHCH₂N₃, na lactona); 3,55 (m, CH₂N₃) (Espectro 132).

¹³C RMN (CDCl₃, 50 MHz) δ_{C} : 179,4 e 180, 0 (COO, na lactona); 80,8 e 79,7 (CH no anel ciclopentano); 75,8 e 75,5 (CHCH₂N₃, na lactona); 53,5 e 54,1 (CH₂N₃); 39,1 e 37,5 (CH₂- na lactona); 21,0 e 20,7 (HOCHCH₂CH₂CH₂) (Espectro 133).

5.2.20- Obtenção de 1-Alil-2-hidroxi-(1S,2S)-(+)-ciclopentil metanol (144)

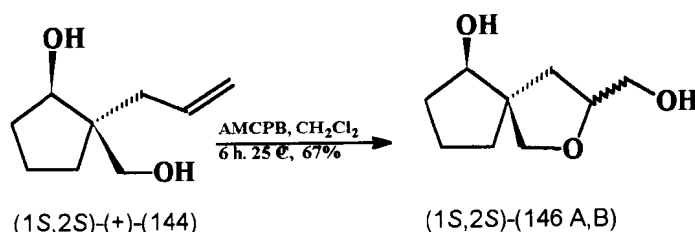


A uma suspensão de hidreto de lítio alumínio (0,040g, 4,2 eqg., 1,05mmol) em 8 mL de THF anidro, adicionou-se a 0°C e sob atmosfera de nitrogênio o éster (1S,2S)-(+)-162 A) (0,190g, 1,03mmol) em 8mL de THF anidro. Após agitação magnética a 25°C por 3 horas, adicionando-se, em seguida, cuidadosamente a 0°C, 0,5 mL de H₂O e 0,5 mL de uma solução de NaOH a 10%. Após 1 hora a suspensão branca foi filtrada através de um funil de vidro poroso com Na₂SO₄ anidro e o filtrado extraído com acetato de etila. Evaporação do solvente forneceu 0,125 g (77%) de (1S,2S)-(+)-144) como óleo amarelo.

IV (NaCl) ν_{max} : 3360, 3075, 2953, 2875, 1639, 1442, 1046 cm⁻¹ (Espectro 134).

¹H RMN (CDCl₃, 200 MHz) δ_{H} : 5,84 (m, CH₂CHCH₂); 5,10 (m, CH₂CHCH₂); 4,00 (t, J=5,95, CH no anel ciclopentano); 3,72 e 3,59 [(d, J=10,17 e d, J=11,17), CH₂OH] (Espectros 135 e 136).

5.2.21-Obtenção de 6-hidroxi-3-hidroxi metil-(5S,6S)-2-oxaespino [4.4] nonano (146A,B)



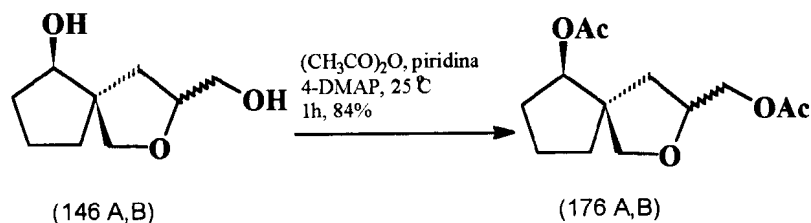
A uma solução de 0,300 g de (1S,2S)-(+)-(144) (1,92 mmol) em diclorometano (20 mL), adicionou-se 0,400 g de AMCPB lentamente (2,30 mmol). A solução resultante foi agitada magneticamente durante 6 horas a 25°C (em média). Após resfriamento da mistura reacional, adicionou-se K₂CO₃ com posterior agitação magnética por mais 30 minutos. Ao final deste tempo a mistura foi filtrada, o solvente concentrado obtendo-se o (146 A,B), como óleo em 67% de rendimento.

IV (NaCl) ν_{max} : 3379, 2951, 1446, 1248, 1046 cm⁻¹ (Espectro 137).

¹H RMN (CDCl₃, 200 MHz) δ_{H} : 4,20-4,05 (m), CH₂CHCH₂OH; 3,89 (dd, J=5,5 e 3,0) e 3,94 (t, J=5,8), CHOH; 1,96 e 1,49; 1,50 e 1,75 (m) CH₂CHCH₂OH; 3,63/3,60-3,45 (dd, J=12 e 2,8) e 3,71/3,60-3,45 (dd, J=12,0 e 2,0) CH₂CHCH₂OH; 1,90-1,50 e 2,05 -1,65 (CH₂ no anel ciclopentano); 3,51/4,20 (d, J=8,67 e d, J=8,76) e 3,60/4,10 (d, J=8,60 e d, J=8,40, CCH₂O) (Espectros 138 e 139).

¹³C RMN (CDCl₃, 50 MHz) δ_{C} : 77,5 e 78,7 (CHOH); 79,7 e 79,5 (CH₂CHCH₂OH); 64,6 e 63,8 (CH₂CHCH₂OH); 38,9 e 38,0 (CH₂CHCH₂OH); 73,2 e 71,7 (CCH₂O); 54,9 e 54,4 (CCH₂O); 34,0 e 33,8 (OHCHCH₂CH₂CH₂); 20,7 e 20,1 (OHCHCH₂CH₂CH₂); 33,0 e 32,7 (OHCHCH₂CH₂CH₂) (Espectro 141).

5.2.22- Obtenção de 6-hidroxi-2-oxaespíro [4.4] nonano-3-metil acetato (176A,B)

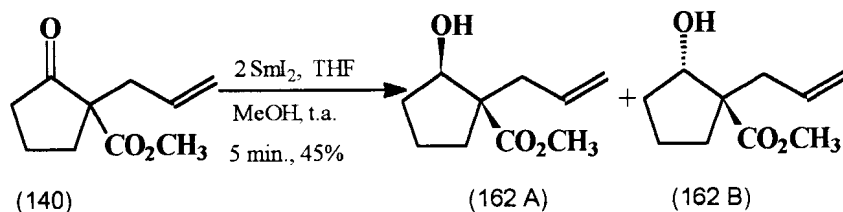


Uma solução de (146 A,B) (0,120g, 0,70mmol), anidrido acético (0,30g, 2,95 mmol, 0,28mL), piridina (0,05 mL) e CH_2Cl_2 (10mL) foi mantida sob agitação por 1 hora a 25°C. Após o término da reação, a mistura foi diluída com CH_2Cl_2 e lavada exaustivamente com solução saturada de CuSO_4 . A fase orgânica foi separada, seca com Na_2SO_4 , filtrada e evaporado o solvente, produzindo o diacetato (176 A,B), como um óleo incolor em 84% de rendimento.

^1H RMN (CDCl_3 , 200 MHz) δ_{H} : 4,30-4,11 ($\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{OAc}$); 4,95 (m, CHOAc); 1,88 e 1,46/1,80 e 1,55 ($\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{OAc}$); 4,30-4,11/4,10-3,95 ($\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{OH}$); 1,90-1,60 (CH_2 no anel ciclopentano); 3,92 e 3,68/3,99 e 3,62 (CCH_2O); 2,10 e 2,05/ 2,10 e 2,04 (CH_3COO) (Espectros 147 e 148).

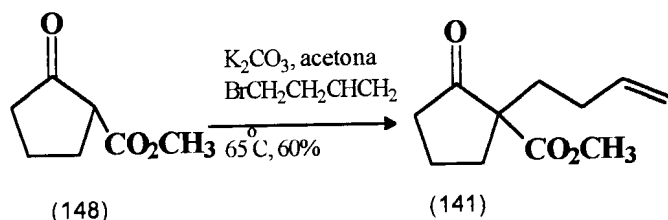
^{13}C RMN (CDCl_3 , 50 MHz) δ_{C} : 80,54/76,54 (CHOAc); 76,5/76,5 ($\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{OAc}$); 66,3/66,1 ($\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{OAc}$); 39,5/39,1 ($\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{OAc}$); 72,7/73,3 (CCH_2O); 53,8 (CCH_2O); 34,8/34,9 ($\text{OAcCHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 21,0/20,8 ($\text{OAcCHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 31,4/31,2 ($\text{OAcCHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$) (Espectro 152).

5.2.23 - Obtenção do 1-alil-1-carbometoxi ciclopentanol (162)
por redução radicalar usando iodeto de Samário (SmI_2)



Sob atmosfera de argônio, uma solução do derivado (140) (0,180g; 1mmol) em THF (5mL) foi adicionado por seringa a uma solução de iodeto de samário em THF (0,1M; 20mL), seguido imediatamente de adição de metanol, por seringa. Posteriormente a mistura reacional foi tratada com HCl 10% (5 mL), e extraída com éter etílico (3 x 20mL). Os extratos orgânicos reunidos foram lavados com uma solução de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (15mL), H_2O (15mL), solução de NaCl (15mL) e seco com Na_2SO_4 . Após remoção do solvente por pressão reduzida, foi obtido o produto como óleo levemente amarelado em 45% de rendimento, na proporção de 90 :10, de (162 A) e (162 B), respectivamente (Espectro 154).

5.2.24 - Obtenção de 1-(3-butenil-2-oxa-1-ciclopentano carboxilato de metila (141)



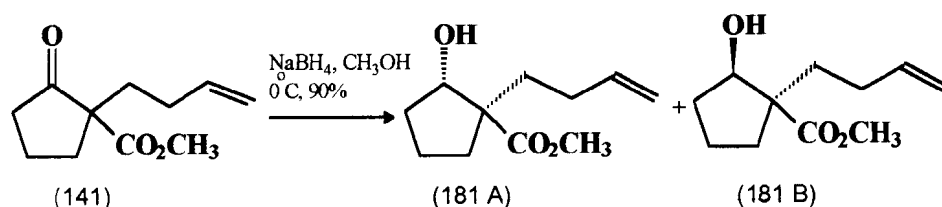
Em uma suspensão de carbonato de potássio anidro (10,6g, 28, 2mmol) em acetona anidra (18 mL), foi adicionado uma solução de (148) (1,00g, 0,87 mL, 7 mmol) em acetona anidra (9mL). A mistura reacional apresentando coloração amarela, foi agitada magneticamente durante 15 minutos a 25°C. Em seguida, 4-bromo-1-buteno (1,89g, 1,42 mL, 14 mmol) foi adicionado lentamente sob o enolato formado e a mistura foi refluxada por 1 hora, seguido de resfriamento até à temperatura ambiente. A suspensão formada foi filtrada e o filtrato concentrado à pressão reduzida. Em seguida, o resíduo foi diluído com éter, tratado com solução aquosa de cloreto de sódio, seco com sulfato de sódio anidro e filtrado. O produto obtido após evaporação do solvente foi (141) em 60% de rendimento, como óleo incolor.

IV : (NaCl v máx.) 3076, 2955, 1734, 1726, 1637, 1445, 1225, 1155 (Espectro 155).

RMN¹H (CDCl₃, 200 MHz, δ=ppm): 1,60-2,60 (m, CH₂ no anel ciclopentano e -CH₂CH₂CH=CH₂), 3,67 (s, OCH₃), 4,90-5,03 (m, CH₂CH₂CH=CH₂), 5,67-5,80 (m, CH₂CH₂CH=CH₂) (Espectro 156).

RMN¹³C (CDCl₃, 50 MHz, δ=ppm): 214,54 (C=O), 172,00 (COOCH₃), 137, 36 (CH₂CH₂CH=CH₂), 114, 93 (CH₂CH₂CH=CH₂), 60,04 (COCCOOCH₃), 52,35 (COCCOOCH₃), 37,97 (COCH₂CH₂CH₂, no anel ciclopentano), 32,88 (COCH₂CH₂CH₂, no anel ciclopentano) 32,58 (CH₂CH₂CH=CH₂), 29,23 (CH₂CH₂CH=CH₂), 19,40 (COCH₂CH₂CH₂, no anel ciclopentano) (Espectro 157).

5.2.25 - Obtenção de 1-(3-butenil)-2-hidroxi-1-ciclopentano carboxilato de metila (182 A,B)

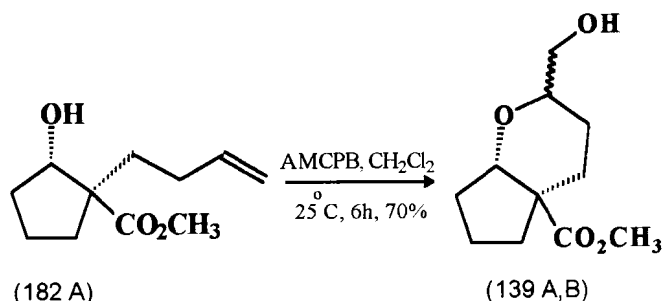


Boroidreto de sódio (0,038g, 1 mmol) foi adicionado a uma solução da 2-butenil-2-carbometoxi ciclopentanona (141) (0,198g, 1 mmol), em metanol (5 mL) a 0°C. Após 30 minutos adicionou-se à mistura reacional uma solução aquosa de cloreto de amônio 10% (15 mL), sendo extraída com acetato de etila (3 x 20 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secos com sulfato de sódio anidro, produzindo após remoção do solvente a mistura diastereoisomérica dos álcoois (181 A, 65% e 181 B, 35%) em 90% de rendimento.

RMN¹H (CDCl₃, 200 MHz, δ=ppm): 1,54-2,30 (m, CH₂ no anel ciclopentano e -CH₂CH₂CH=CH₂), 3,69 e 3,72 (s, OCH₃), 4,92-5,05 (m, CH₂CH₂CH=CH₂), 5,67-5,80 (m, CH₂CH₂CH=CH₂) (Espectro 158).

5.2.26 - Obtenção de endo-exo-3-hidroxi-6-carbometoxi-2-oxabicyclo

[4.3.0]nonano (139 A,B)



Em uma solução de 0,300 g (1,51 mmol) de (182 A) em diclorometano (20 mL), foi adicionado AMCPB 60% (0,43 g, 1,51mmol) e a mistura resultante foi agitada durante 6 horas à 25°C (em média). E então, carbonato de potássio foi adicionado e a mistura reacional foi agitada por mais 30 minutos. Após este tempo a mistura foi filtrada e o filtrado lavado. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e após remoção do solvente obteve-se a mistura dos biciclos (139 A,B) em 70% de rendimento, na proporção de 1:1.

Dados de (139 A)

IV : (NaCl v máx.) 3426, 2950, 2870, 1725, 1445,1353, 1262, 1209 cm^{-1}
(Espectro 160).

RMN¹H (CDCl₃, 500 MHz, δ =ppm): 4,09 (t,J=3,9, OCH, no anel ciclopentano), 1,68 (m,COCH₂CH₂CH₂, no anel ciclopentano), 1,75 e 1,55 (COCH₂CH₂CH₂, no anel ciclopentano), 1,80 (m, COCH₂CH₂CH₂, no anel ciclopentano), 1,96 e 1,86 (m, CH₂CH₂CH, no anel tetrahidropirano), 1,40 (m, CH₂CH₂CH, no anel tetrahidropirano), 3,48-3,37 (m, CH₂CH₂CH, no anel tetrahidropirano), 3,35 e

3,46[(dl, J=10,7 e dd, J=10,7 e 7,2) $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{OH}$], 3,63 (s, OCH_3) (Espectros 161 e 162).

RMN¹³C (CDCl_3 , 125,77 MHz, δ =ppm):): 176,9 ($\underline{\text{C}}\text{OO}$), 81,7 ($\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}$, no anel ciclopentano), 53,4 ($\underline{\text{C}}\text{COOCH}_3$) 32,0 ($\text{COCH}_2\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_2$, no anel ciclopentano), 21,5 ($\text{COCH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_2$, no anel ciclopentano), 27,7 ($\text{CO}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, no anel ciclopentano), 29,4 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_2\text{CH}$, no anel tetrahidropirano), 22,1 ($\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}$, no anel tetrahidropirano), 76,4 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{H}$, no anel tetrahidropirano), 66,0 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{OH}$), 52,0 (OCH_3) (Espectro 164).

Dados de (139B)

IV : (NaCl v máx.) 3435, 2951, 2875, 1725, 1443,1345, 1269, 1197 (Espectro 170).

RMN¹H (CDCl_3 , 500 MHz, δ =ppm): 4,66 (t, J=7,8, OCH , no anel ciclopentano), 2,00-1,50 (m, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_2$, no anel ciclopentano), 1,90 e 1,55 ($\text{COCH}_2\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_2$, no anel ciclopentano), 1,78 e 1,55 ($\text{COCH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_2$, no anel ciclopentano), 2,18 e 1,53 (m, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_2\text{CH}$, no anel tetrahidropirano), 1,45 e 1,32 (m, $\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}$, no anel tetrahidropirano), 3,74 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{H}$, no anel tetrahidropirano), 3,66 e 3,52 (m, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{OH}$), 3,68 (s, OCH_3) (Espectros 173 e 174).

RMN¹³C (CDCl_3 , 125,77 MHz, δ =ppm):): 176,6 ($\underline{\text{C}}\text{OO}$), 78,8 ($\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}$, no anel ciclopentano), 49,8 ($\underline{\text{C}}\text{COOCH}_3$) 34,9 ($\text{COCH}_2\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_2$, no anel ciclopentano), 20,1 ($\text{COCH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_2$, no anel ciclopentano), 26,4 ($\text{CO}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, no anel ciclopentano), 26,6 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_2\text{CH}$, no anel tetrahidropirano), 23,7 ($\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}$, no anel tetrahidropirano), 70,3 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{H}$, no anel tetrahidropirano), 65,1 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{OH}$), 52,1 (OCH_3) (Espectro 174).

5.3 Metodologia Utilizada nos Cálculos Computacionais

Os cálculos de modelagem molecular foram executados com o método semi-empírico AM1 do programa MOPAC 6.0/Windows 95, e em computador PC *Petium* 300 MHz.

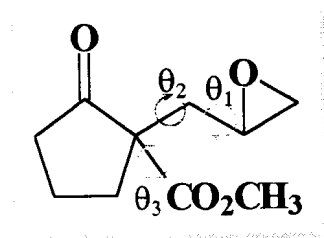
Utilizou-se o programa PCMODEL (versão 4.0) para gerar as estruturas dos compostos e também para realizar uma otimização geométrica preliminar. Estas estruturas otimizadas serviram como arquivos de entrada para o programa AM1.

A epoxi-cetona (**142 A,B**) foi otimizada geometricamente até obter gradiente de normalização (GNORM) abaixo de 0,01 kcal/mol.

AM1 PRECISE GRAD EF HESS=1

A partir da conformação otimizada, foi realizado um estudo conformacional para os ângulos diedros mais importantes, adotando incrementos de 30 graus. Após a pesquisa do primeiro ângulo diedro (θ_1), onde todos os outros diedros ficaram relaxados, pesquisamos θ_2 e θ_3 adotando o mesmo critério.

AM1 PRECISE GRAD STEP=30 POINT=12



Após os cálculos, foi observado a curva de energia e identificou-se a estrutura mais estável, que sofreu uma reotimização geométrica até um gradiente de normalização menor que 0,01 .

Em seguida, foi usada a palavra-chave FORCE para observar se a conformação obtida estava relacionado à um mínimo de energia absoluto (neste caso todas as freqüências vibracionais apresentam valores positivos).

AM1 PRECISE GRAD EF HESS=1 FORCE

Após a certeza de estarmos trabalhando com a conformação de menor energia, foi realizado um novo cálculo, acrescentando às palavras-chave o termo VECTOR, sendo possível realizar a análise do LUMO, que é o orbital de fronteira para a reação de adição nucleofílica.

AM1 PRECISE GRAD EF HESS=1 VECTOR

Os dados obtidos foram analisados e discutidos.

Os cálculos de modelagem molecular das geometrias dos intermediários (160) e (161) provenientes da reação de adição de boroidreto de sódio à epoxi-cetona (142 A,B), foi realizada a partir da estrutura otimizada anteriormente. Os estados de transição *cis* e *trans* foram obtidos ao utilizarmos para o cálculo a palavra-chave SADDLE.

A confirmação da obtenção do estado de transição foi alcançada ao utilizarmos a palavra-chave FORCE, sendo que neste caso, o sistema deve ter exatamente uma freqüência vibracional negativa.

As palavras-chaves possuem os seguintes significados:

AM1 Define o hamiltoniano;

PRECISE os critérios de otimização da geometria são tornados mais estritos por um fator de 100;

GRAD mostra o gradiente de normalização;

VECTORS os coeficientes dos orbitais são apresentados;

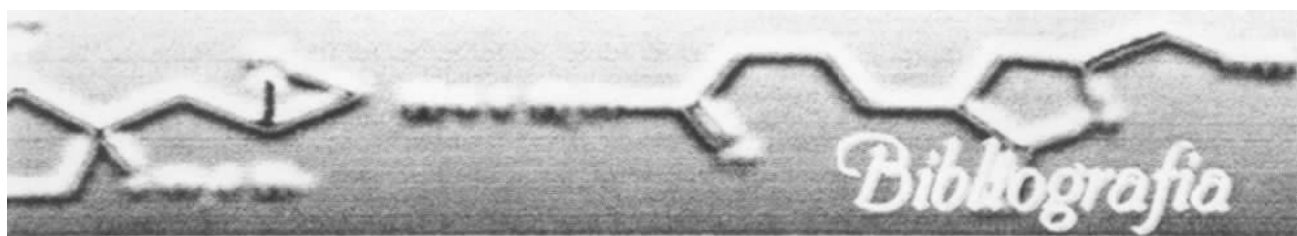
EF HESS usados na rotina de minimização do gradiente de normalização;

FORCE realiza o cálculo das constantes de força e das frequências vibracionais;

POINT=n define o número de pontos em um caminho de reação;

STEP=n define o incremento do caminho de reação.

SADDLE dadas duas geometrias relacionadas, procura uma geometria de estado de transição entre elas.



6 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ¹ Braz-Filho, R., **1994** Contribuição das Substâncias Fito-Orgânicas como Agentes Medicinais, *Rev. Med.*, UFC, **34** (1-2), 38-50.
- ² Maldonado, E. Ortega, A. **2000** Polystachynes A-E, five *cis*-neo-clerodane diterpenóides from *Salvia polystachya*, *Phytochemistry*, **53**, 103-109.
- ³ Li, C. -J., Schmitz, J. and Kelly-B., M. **1998** New diterpene Lactones from the Sponge *Spongia matamata*, *J. Nat. Prod.* **61**, 546-547.
- ⁴ Drioli, S., Forzato, C. Nitte, P., Pitacco, G. and Valentin, E. **2000** Chemoenzymatic synthesis of optically active 4-methyl-tetrahydro-5-oxo-furancarboxylic acids and esters, *Tetrahedron Asym.* **11**, 1353-1366.
- ⁵ Donohoe, T. J., Steveson, C. A. Helliwell, M., Irshad, R. and Ladduwahetty, T. **1999**, The synthesis of (-)-*cis*- and (-)-*trans*-crobarbatic acid , *Tetrahedron Asym.* **10**, 1315-1322.
- ⁶ Wiberg, K. B., **1986**, The Concept of Strain in Organic Chemistry, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **25**, 312-322.
- ⁷ Gritter, R. J., Reactions of cyclic ethers, in "The Chemistry of the ether linkage" , S. Patai, John Wiley & Sons, London, **1967**, pp. 373-431.
- ⁸ Stirling, C. J., **1973**, Closure of Three-Membered Ring, *J. Chem. Ed.*, **50**, 844-845.
- ⁹ Illuminati, G., Mandoli, L. **1981**, Ring Closure Reactions of Bifunctional Chain Molecules *Acc. Chem. Res.*, **14**, 95-102.

-
- ¹⁰ Baldwin, J.E., **1976**, Rules of Ring Closure, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 734-736.
- ¹¹ Johnson, C. D., **1993**, Stereoelectronic Effects in the formation of 5- and 6-Membered Ring: The Role of Baldwin's Rules, *Acc. Chem. Res.*, **26**, 4476-4482.
- ¹² Guy, A., Doussot, J., Ferroud, C., Garreau, R., Godefroy-Falguieres, A. **1992** Regioselective Ring Opening of Epoxides with Lithium Azide, *Synthesis*, 821-822.
- ¹³ Pégurier, L. Haddad, M. Larchevêque, M. **1996**, Stereocontrolled Synthesis of syn and anti N-Protected 3-Amino-2-Hydroxy Alkanoic Ester from Aminoalkyl Epoxides, *Synlett*, 585-587.
- ¹⁴ Marron, B.E., Nicolau, K.C. **1989**, Stereocontrolled Synthesis of the Sex Pheromones of the Green Stink Bug, *Synthesis*, 537-538.
- ¹⁵ Rajski, S.R. and Williams, R.M. **1998** DNA Cross-Linking Agents as Antitumor Drugs, *Chem. Rev.*, **98**, 2723-2795.
- ¹⁶ Kulanthainel, P. Hallock, Y. F., Boros, C. Hamilton, S. M. , Janzen, W. P., Ballas, L. M., Loomis, C. R., Jiang, J. B., Katz, B. , Steiner, J. R., Clardy, T. **1993**, Balanol; A novel and Potent Inhibitor of Protein Kinase C from the Fungus *Verticillium balanoides*, *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 6452-6453.
- ¹⁷ Tanner, D. , Tedenborg, L. Almario, A., Pettersson, In, Csöreg, I., Kelly, N. M., Andersson, P. G. and Högberg, T. **1997** Total Synthesis of Balanol, Part 2.

- Completion o the Synthesis and Investigation of the Structure and Reactivity of Two Key Heterocyclic Intermediates, *Tetrahedron*, **53**, 13, 4857-4868.
- ¹⁸ Zhang, Z. -B., Wang, A. -M., Wang, Y. -X., Liu, H. -Q., Lei, G. -X. and Shi, M. **2000**, A simple synthetic method of chiral 1,2-epoxides and the total synthesis of a chiral pheromone epoxide, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 53-57.
- ¹⁹ a) De Vos, D. E., Sels, B. F., Reynaers, M., Subba Rao, Y. V., and Jacobs, P. A. **1998** Epoxidation of Terminal or Electron-deficient olefins with H₂O₂, catalysed by Mn-trimethyltriazacyclonane complexes in the presence of na oxalate bufer, *Tetrahedron Lett*, **39**, 3221-3224.; b) Wipf, P., and Jung, J. K. **1999** Total Synthesis of the Spirokektal Naphtoquinone (±)-Diepoxin, *J. Org. Chem.*, **64**, 1092-1093.; c) Chen, Y., and Reymond, J. -L., **1995** Epoxidation of Olefins with Formamide - Hydrogen Peroxide, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 4015-4018.
- ²⁰ Colombini, M.; Crotti, P.; Di Bussolo, V.; Favero, L.; Gardelli, C.; Macchia, F.; Pineschi, M. **1995** Regiochemical Control of the Ring Opening of 1,2-Epoxides by Means of Chelating Processes. 9. Synthesis and Ring Opening Reactions of cis- and trans-Oxides Derived from 3-(Benzyloxymethyl)cyclopentene and Methyl 2-Cyclopeteten-1-carboxylate, *Tetrahedron*, , **51**, 29, 8089-8112

-
- ²¹ Corey, E. J. and Chaykovsky, M. **1965** Dimethyloxosulfonium Methylide ((CH₃)₂SOCH₂) and Dimethylsulfonium Methylide ((CH₃)₂SCH₂). Formation and Application to Organic Synthesis, *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 1353-1364.
- ²² Julienne, K, Metzner, P., Henryon, V. and Greener, A. **1998** A Simple C₂ Symmetrical Sulfide for a One-Pot Asymmetric Conversion of Aldehyde into Oxiranes, *J. Org. Chem.*, **63**, 4532-4534.
- ²³ von Holleben, M. L. A. e Schuch, C. M. **1997** Ativação do Peróxido de Hidrogênio para a Epoxidação de Olefinas Não-Funcionalizadas, *Química Nova*, **20**(1), 58-71.
- ²⁴ Edwards, J. O. *Peroxide Reactions Mechanism*; Edwards, J.O., Ed. Interscience: New York, **1962**, pp 67-106.
- ²⁵ Yao, H. and Richardson, D. E. **2000**, Epoxidation of Alkenes with Bicarbonated-Activated Hydrogen Peroxide, *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 3220-3221.
- ²⁶ Romeo, S., Rich, D. H., **1993**, Diastereoselective Epoxidation of Dipeptide Olefins, *Tetrahedron Lett.* , **34**, 7187-7190.
- ²⁷ Svensson, A. Lindström, U. M., and Somfai, P. **1996** An Efficient Protocol for The Epoxidation of Acid- and Acid/Base-Sensitive Alkenes with *m*-Chloroperoxybenzoic Acid, *Synth. Comm.*, **26** (15), 2875-2880.
- ²⁸ a) Bach, R. D., Canepa, C., Winter, J. E., and Blanchette, P. E., Mechanism of Acid-Catalyzed Epoxidation of Alkenes with Peroxy, **1997** *J. Org. Chem.*, **62**, 5191-5197.; b) Singleton, D. A., Merrigan, S.R., Liu, J., and Houk, K., N., Experimental Geometry of the Epoxidation Transition State, **1997**, *J. Am.*

- Chem. Soc.*, **119**, 3385-3386.; c) Angelis, Y. S. and Orfanopoulos, M., **1997** A Reinvestigation of the Structure of the Transition State in Peracid Epoxidation. α - and β -Secondary Isotopes Effects, *J. Org. Chem.*, **62**, 6083-6085.
- ²⁹ Von Holleben, M. L. A. e Schuch, C. M., **1997** Ativação do Peróxido de Hidrogênio para a Epoxidação de Olefinas Não-Funcionalizadas, *Química Nova*, **20**, 58-71.
- ³⁰ a) Hayakawa, H., Okada, N. , Miyazawa, M. and Miyashita, M., **1999** The C-2 Selective Azide Opening Reaction of trans-2,3-Epoxy Alcohols by NaN₃ and PhB(OH)₂, *Tetrahedron Lett.*, **40**, 4589-4592.
- ³¹ Smith, G. J. **1984**, Synthetically Useful Reactions of Epoxides, *Synthesis*, 624-656.
- ³² Calvani, F., Crotti, P., Gardelli, C., and Pineschi, M. **1994** Regiochemical Control o the Ring Opening o 1,2-Epoxides by Means o Chelating Process. 8. Synthesis and Ring Opening Reactions of cis- and trans- Oxides Derived from 3-Benzyloxycyclohexene and 2-Benzyloxy-5,6-dihydro-2H-pyran, *Tetrahedron*, **50**, 45, 12999-13022.
- ³³ Azzena, F., Calvani, F. Crotti, P., Gardelli, C. Macchia, F. and Pineschi, M., **1995**, Regiochemical Control of the Ring Opening of 1,2-Epoxides by Means of Chelating Processes. 10. Synthesis and Ring Opening Reactions of Mono- and Difunctionalized cis and trans Aliphatic Oxirane Systems, *Tetrahedron*, **51**, 10601-10626.

- ³⁴ Tanner, D. and Groth, T., **1997** Regioselective Nucleophilic Ring Opening of Epoxides and Aziridines derived from Homoallylic Alcohols, *Tetrahedron*, **53**, 16139-1616.
- ³⁵ Molander, G. A. and Hahn, G. **1986** Lanthanides in Organic Synthesis. 4. Reduction of α - β -Epoxy Ketones with Samarium Diodide. A Route to Chiral, Nonracemic Aldols, *J. Org. Chem.* **51**, 2596-2599.
- ³⁶ Furrow, M.E., Schaus, S. E., and Jacobsen, E. N. **1998**, Practical Access to Highly Enantioenriched C-3 Building Blocks via Hydrolytic Kinetic Resolution, *J. Org. Chem.*, **63**, 6776-6777.
- ³⁷ Gurjar, M. K. , Sarma, B. V. N. B. S. , Sadalapure, K. e Adhikari, S. **1998**, A Practical Synthesis of (R)- and (S)-Benzylglycidols by Hydrolytic Kinetic Resolution, *Synthesis*, 1424.
- ³⁸ Paquette, L.A., Shih, T.-L., Zeng, Q. and Hofferberth, J. E. **1999** Synthesis of Stereodeined Z-inyl Iodides from carbohydrates as a prelude to C/D ring assembly in Taxanes, *Tetrahedron Lett.* , **40**, 3519.
- ³⁹ Shiina, I., Saitoh, M. Nishimura, K., Saitoh, K., and Mukaiyama, T. **1996**, New and Effective Synthesis of 7-Triethylsilylbaccatin III from 7 β ,13 α -Bis triethylsiloxy-1 β , 2 α , 10 β -Trihydroxy-9-oxo-4 (20), 11-Taxadiene, *Chem. Lett.*, 223-224.
- ⁴⁰ Bach, T. and Brummerhop, H. **1998** Unprecedented Facial Diastereoselectivity in the Paternò-Büchi Reaction of a Chiral Dihydropyrrole - A Short Total Synthesis of (+)- Preussin, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **37**, 3400-3402.

-
- ⁴¹ Honzumi, M. Kamikubo, T. Ogasawara, K. **1998** A Stereocontrolled Route to Cyclohexylethanoid Natural Products, *Synlett*, 1001.
- ⁴² Berenguel, -B. A., Gonzáles, -S. F., Asín, -C. J. A., Flores, -C. FF. G., López, -E. J. M., Mateo, -H. Ff., García, -I. J., Martínez, J.J. G., **1998** Synthesis of 6-Deoxyheptose Derivatives Cyclic Sulfates and Oxetanes, *Synthesis*, 1778.
- ⁴³ Okuma, K., Tanaka, Y., Kaji, S., Ohta, H., **1983**, Reaction off Dimethyloxo sulfonium Methylide with epoxide. Preparation of oxetanes, *J.Org. Chem.* **8**, 5133-5134.
- ⁴⁴ Bach, T., Frank, E., Kristian, K. **1997** Regioselective Reductive Ring Opening of 2-(2-Hydroxyphenyl)-3-[(trimethyl silyl)oxy]oxetanes at the More Substituted C-2 Position, *Liebigs Ann./Recl.*, **7**, 1529-1536.
- ⁴⁵ Sauers, R. R., Whittle, J. A. **1969** Photocyclization of 5-acylbicyclo [2.2.2]octenes , *J. Org. Chem.* **34**, 3579-3582.
- ⁴⁶ Rama, K. and Pasha. M. A. **2000** Regiospecific reduction of oxetanes with lithium under aprotic conditions, *Tetrahedron Lett.* **41**, 1073-1074.
- ⁴⁷ Pommier, A. and Pons, J.M. **1993** Recent Adances in β -Lactone Chemistry *Synthesis*, 441-459.
- ⁴⁸ Hanessian, S., Tehim, A. and Chen, P., J. **1993** Total Synthesis of (-)-Tetrahidrolipstatin, *Org. Chem.*, **58**, 7768-7781.
- ⁴⁹ Collins, I. **1999**, Saturated and Unsaturated Lactons, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1377-1395.

-
- ⁵⁰ Schick, S. Ludwig, R., Schwarz, K., Kleiner, K., and Kunath, A., **1994**, Synthesis of $\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -Tetrasubstituted β -Lactons from Ketones, Ethyl 2-Bromoisobutyrate, and Indium or Zinc. Factors Influencing the β -Lactones formation in the Eletrochemical and the Classical Procedure of the Reformatsky Reaction, *J. Org. Chem.*, **59**, 3161. b) Capozzi, G., Roelens, S., and Talami, Stefano, **1993** A Protocol for the Efficient Synthesis of Enantiopure β -Substituted β -Lactones, *J. Org. Chem.*, **58**, 7932-7936.
- ⁵¹ Schick, H. , Ludwig, R., Kleiner, K. and Kunath, A. **1995**, Synthesis of Substituted β -Lactones by a Reformatsky Reaction of Carbonyl Compounds. Phenyl α -Bromoalkanoatos and Indium, *Tetrahedron*, **51**, 2939-2946.
- ⁵² Sakai, N., Ageishi, S., Isobe, H., Hayashi, Y., and Yamamoto, Y., **2000** Lipase promoted asymmetric *trans*-esterification of 4-alkyl-, 3-alkyl- and 3,4-dialkyloxetan-2-ones with ring opening, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 71-77.
- ⁵³ Moncada, S., Vane, J. R. **1979** Pharmacology and Endogenous Roles of Prostaglandin Endoperoxides,, Thromboxane-A₂, And Prostacyclin, *Pharmacol. Rev.* **30**, 293-331.
- ⁵⁴ Johnson, R. A. and Nidy, E. G., **1980**, Synthesis and Stereochemistry of 9-Deoxy-5,9- α -epoxy Prostaglandins: A Series of Stable Prostacyclin Analogues, *J. Org. Chem.* **5**, 3802-3810.
- ⁵⁵ Elliott, M. C. **2000**, Saturated Oxygen Heterocycle, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1291-1318.

- ⁵⁶ Elliott, M. C. **1997** Saturated Oxygen Heterocycle, *Contem. Org. Synth.* ,**4** 238-259.
- ⁵⁷ Harmange, J. -C and Figadère **1993** Synthetic Routes to 2,5-Disubstituted Tetrahydrofurans, *Tetrahedron Asym.* **4**, 8, 1711-1754.
- ⁵⁸ Bowman, W. R., Bridge, C. F. and Brookes, P. **2000** Synthesis of Heterocycles by Radical Cyclisation, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1-14.
- ⁵⁹ Fraga, C. A. M., Miranda, A. L. P., Barreiro, E. J. **1996** Design and Synthesis of a New 4-oxa-8 ω -11-deoxy-5,6-dihydroprostacyclin Analogue, *Chem. Pharm. Bull.* **4**, 2157-2161.
- ⁶⁰ Overman, L. E. and Tomasi, A. L. **1998**, Enantioselective Total Synthesis of Hispidospermidin, *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 4039-4040.
- ⁶¹ Ramana, C. V., Murali, R., Ravikumar, K. and Nagarajan, **1996**, Competitive 5-exo s. 6-exo Ring Closure in Intramolecular Electrophile-induced Etherification Reactions, *J. Chem. Res. (S)*, 226-227.
- ⁶² Abe, M., Kiyota, H., Adachi, M. and Oritani, T. **1996** Synthesis of (\pm) Homononactic acid by using cis-selective iodoetherification, *Synlett*, 777.
- ⁶³ Bratt, K., Garavelas, P. Perlmutter, P. and Westman, G. **1996**, Remote Allylic Silyloxy Groups as Stereocontrol Elements in Intramolecular Oxymercuration of γ -hydroxyalkenes, *J. Org. Chem.*, **61**, 2109-2117.
- ⁶⁴ Mavropolou, I. and Perlmutter, P. **1996**, The Total Synthesis of Pamamycin 607. 1. Synthesis of a C1'-C11' Synthone, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 3751-3754.

- ⁶⁵ Ujihara, K. and Shirahama, H. **1996**, Total Synthesis of (+)-Eurylene *Tetrahedron Lett.*, **37**, 2039-2042.
- ⁶⁶ Flörker, H. and Schaumann, E. **1996** O-Methyl δ -Lactol by Boron Trifluoride Induced Cyclization of ϵ -Hydroxy-Substituted α,β -Epoxy-silanes, *Synthesis*, 647-651.
- ⁶⁷ Flörke, H. and Schaumann, E. **1996** Synthesis of (-)-Malingolide, *Liebigs Ann.*, 147-151.
- ⁶⁸ Ley, S. V., Brown, D. S., Clase, J. A., Fairbanks, A. J., Lennon, I. C., Osborn, H. M. I., Stokes, E. S. E., and Wadsworth, D. J., **1998**, Synthesis of the Acyltetronic Acid Ionophore Tetronasin (ICIM139603), *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2259-2276.
- ⁶⁹ Evans, D.A., Carter, P. H., Carreira, E. M., Prunet, J. A., Charette, A. B. and Lautens, M. **1998**, Asymmetric Synthesis of Bryostatin 2, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **37**, 2354-2358.
- ⁷⁰ Sliskovic, D. R., Picard, J. A., Roark, W. H., Roth, B. D., Ferguson, E., Krause, B. R., Newton, R. S., Sekerke, C. and Shaw, M. K. **1991**, Inhibitors of Cholesterol Biosynthesis. 4. *trans* -6-[2-[(Substituted-quinoliny)ethenyl/ethyl]tetrahydro-4-hydroxy-2H-pyran-2-ones, A Novel Series of HMG-Co Reductase Inhibitors *J. Med. Chem.*, **34**, 367-373.
- ⁷¹ Reed, A. D. and Hegedus, L. S. **1995** Asymmetric Functionalization of Carbene-Derived optically Active 4,4-Disubstituted Butenolides, *J. Org. Chem.*, **60**, 3787-3794.

- ⁷² Hopper, A. T. and Witiak, D. T. **1995**, Synthesis o Enantiomerically Pure Stereogenically Labile 4-aryl-2-Hydroxytetronic Acids from Enantiomerically Pure Silyl-Protected Mandelaldehydes; Reductone Analogues of Propionic Acid Nonsteroidal Anti-inflammatory Agenst, *J. Org. Chem.* **60**, 3334.
- ⁷³ Menges, M. Brücker, R. **1993** Oxidative Degradtion of γ -Butirolactones into 1,3-Diols via a Criegee Rearrangemente of Peroxosulfonates. An Enantioselective Synthesis of Compactin Lactone and its Diastereomer, *Synlett*, 901-905.
- ⁷⁴ Zeng, L., Ye, Q., Oberlies, N. H., Shi, G., Gu, Z. -M., He, K., McLaughlin, J. L., **1996** Recent Advances in Annonaceous Acetogenins, *Nat. Prod. Rep.*, 275-293.
- ⁷⁵ Rieser, J. M., Kozlowski, J. F., Wood, K. V., e MacLaughlin, **1991** Muricatacin: A Simple Biologically Active Acetogenin Derivative From The Seeds of *Annona Muricata* (Annonaceae), *Tetrahedron Lett.*, **32**, 1137-1140.
- ⁷⁶ Tsai, S. -H., Hsich, P. -C., Wei, L. -L., Chiu, H. -F., Wu, Y. -C., e Wu, M. -J., **1999** Synthesis of a Hydroxylated Muricatacin Analogs relate to Squamocin, *Tetrahedron Lett.*, **40**, 1975-1976.
- ⁷⁷ Szlosek, M., Franck, X., Ffigadère, B., e Cavé, A. **1998** Highly Enantioselective 1,2-Addition of 2-[(Trimethylsilyl)oxy]ffuran to Aldehydes : Appllication to Muricatacin Synthesis, *J. Org. Chem*, **63**, 5169-5172.

- ⁷⁸ Peyrat, J. -F., Mahuteau, J., Figadère, B., e Cavé, A., **1997**, NMR Studies of Ca^{2+} Complexes of Annonaceous Acetogenins, *J. Org. Chem.*, **62**, 4811-4815.
- ⁷⁹ Roggo, B. E., Petersen, F., Delmendo, R., Jenny, H.-B., Peter, H. H., and Roesel, J. **1994**, 3-Alkanoyl-5-Hydroxymethyl Tetronic Acid Homologues: New Inhibitors o HIV-1 Protease. I -Fermentation, Isolation and Biological Activity, *J. Antibiotics*, **47**, 136-142.
- ⁸⁰ Roggo, B. E., Hug, P., Moss, S., Rascdorf, F., and Peter, H. H., **1994**, 3-Alkanoyl-5-Hydroxymethyl Tetronic Acid Homologues: New Inhibitors o HIV-1 Protease. II- Structure Determination, *J. Antibiotics*, **47**, 143-147.
- ⁸¹ Osada, H., Hamaguchi, T., Suda, T., **1995**, RK-682, a potent inhibitor o tyrosine phosphatase, arrested the mammalian cell progression at G₁phase, *FEBS Lett.*, **372**, 54.
- ⁸² Yamashita, M., Murai, H., Mittra, A., Yoshioka, T., Kawasaki, I., Gotoh, M., Higashi, T., Hatsuyama, R., and Ohta, S., **1998**, Total Synthesis of (RS)- and (R)-3-Alkanoyl-5-ydroxymethyltetronic Acid Homologues, HIV-1 Protease Inhibitory Natural Products, *Heterocycles*, **48**, 11, 2327-2337.
- ⁸³ Kupchan, S. M., Fessler, D. C., Eakin, M. A., Giacobbe, T. J. **1970**, Reaction of Alpha Methylene Lactone Tumor Inhibitors With Model Biological Nucleophiles, *Science*, **168**, 376-378.

-
- ⁸⁴ Maiti, G., Roy, C., **1996** Total Synthesis of (\pm)-methylenolactocin by radical cyclisation of an epoxide using a transition-metal radical, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 403.
- ⁸⁵ Lee, E., Lim, J. W., Yoon, C. H., Sung, Y. S., Kin, Y. K., **1997**, Total Synthesis of (+)-Cladantholide and (-)-Estafiatin: 5-Exo, 7-Endo Radical Cyclization Strategy for the Construction of Guaianolide Skeleton, *J. Am. Chem. Soc.* **119**, 8391.
- ⁸⁶ Wang, T. C., Lee, K. H., Chen, Y. L., Liou, S. S., Tzeng, C. C. **1998** *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **8**, 2773.
- ⁸⁷ Lee, K. -H, Huang, B. -R, and Tzega, C. -C., **1999** Synthesis and anticancer evaluation of certain α -methylene- γ -(4-substituted phenil)- γ -butirolactone bearing thymine, uracil, and 5-bromouracil, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **9**, 41-244.
- ⁸⁸ Testes clínicos referentes à Briostantina podem ser encontrados na página da web "<http://cancernet.nci.nih.gov/prot/patsrch.shtml>."
- ⁸⁹ Nacro, K., Bienfait, B., Lee, J., Han, K. -C., Kang, J. -H., Benzaria, S., Lewin, N. E., Bhattacharyya, D. K., Blumberg, P. M., e Marquez, V. E., **2000** Conformationally Constrained Analogues of Diacylglycerol (DAG). 16. How Much Structural Complexity Is Necessary for Recognition and High Binding Affinity to Protein Kinase C ?, *J. Med. Chem.*, **43**, 921-944.
- ⁹⁰ Canney, D. J., Holland, K. D., Levine, J. A., McKeon, A. C., Ferrendelli, J. A., e Covey, D. F. **1991** Synthesis and Structure-Activity Studies of Alkyl-

- Substituted γ -Butirolactones and γ -Thiobutirolactones: Ligands for the Picrotoxin Receptor, *J. Med. Chem*, **34**, 1460-1467.
- ⁹¹ Peterson, M., Xu, K., Holland, K. D., McKeon, A. C., Rothman, S. M., Ferrendelli, J. A., e Covey, D. F., **1994**, α -Spirocyclopentyl- and α -Spirocyclopropyl- γ -butirolactones: Conformationally Constrained Derivatives of Anticonvulsant and Convulsant α,α -Disubstituted γ -Butirolactones, *J. Med. Chem.* **37**, 275-286.
- ⁹² Holland, K. D., Bouley, M. G., Covey, D. F., and Ferrendelli, J. A., **1993**, Alkyl-substituted γ -butyrolactones act at a distinct site allosterically linked to the TBPS/picrotoxin site on the GABA_A receptor complex, *Brain Res.*, **615**, 170-174.
- ⁹³ Taylor, S. K., Chmiel, N.H., Mann, E. E., Silver, M.E., Vyvyan, J.R. **1998** Spiro γ -lactones via Aluminum enolates-spiroepoxide openings, *Synthesis*, 1009.
- ⁹⁴ Miller, B. *Advanced Organic Chemistry: reactions and mechanisms*, Prentice-Hall do Brasil, Rio de Janeiro, **1998**, pp. 167.
- ⁹⁵ Hamley, P., Homes, A. B. , Marshall, D.R. and Mac Kinnon, J.W.M. **1991** A Study the Regioselectivity of Oxygen Insertion in the Baeyer-Villiger Oxidation of Bicyclo[2.2.1]heptan-2-ones, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, 1793-1799. .
- ⁹⁶ House, H. O. *Modern Synthetic Reactions*, 2nd.ed. ; Benjamin: Menlo Park, CA, 1972; pp. 306-307, 321-328.

-
- ⁹⁷ Buisson, D. And Azerad, R. **1996**, A Chemoenzymatic Preparation of Both Enantiomers o ω -Hydroxymethyl-Substituted Lactones, *Tetrahedron:Asym.*, **7**, 9-12.
- ⁹⁸ Enders, D. and Kaiser, A. **1997** A Short Asymmetric Synthesis of (-)-Neonepetalactone, *Heterocycles*, **6**, 631-635.
- ⁹⁹ a) Barco, A.; Benetti, S.; Pollini, G.P. **1973** A Facile Alkylation of Ethyl 2-Oxocyclopentanecarboxylate, *Synthesis*, 316.; b) Araujo, A. C. V.; Almeida, F.V. e Bieber, L. W. **1996** Síntese de Ésteres Malônicos: Um procedimento novo para uma reação clássica, *Química Nova*, **19**, 79-82.
- ¹⁰⁰ Colombini, M.; Crotti, P.; Di Bussolo, V.; Favero, L.; Gardelli, C.; Macchia, F.; Pineschi, M. **1995** Regiochemical Control of the Ring Opening o 1,2-Epoxides of by Means of Chelating Process.9., *Tetrahedron*, , **51**, 8089-8112.
- ¹⁰¹ Pearce, G.T; Gore, W.E.; Silverstein, R.M. **1976** Syntesis and Absolute Configuration of Multistriatin,*J. Org. Chem.*, **1**, 2797-2803.
- ¹⁰² Barreiro, E. J., Garcia, . L., **1985** Síntese Estereosseletiva de 2-oxabicyclo[3.3.0] octanos Funcionalizados , *An. Acad. Brasil. Ciên.* **57**, 417-428.
- ¹⁰³ Peçanha, E. P., Fraga, C. A. M., Barreiro, E. J., Sant'Anna, C. M. R.. Miranda, A. L. P., **1998**, Synthesis and Pharmacological Profile of a New Class of Bicyclic Phospholips Analogues, Designed as Platelet Activating Factor Antagonist Candidates, *Il Farmaco*, **53**, 127-136.

-
- ¹⁰⁴ Cram, D. J., Wilson, D. R. **1963** Studies in Stereochemistry . XXXII - Models for 1,2-Asymmetric Induction. *J. Am. Chem. Soc.* , **85**, 1245-1249.
- ¹⁰⁵ Stewart, J. J. P. **1990** MOPAC version 6.0 , Frank J. Seiler Research Laboratory, United States Air Force Academy, Colorado Springs, CO 80840-6528.
- ¹⁰⁶ Fraga, C. A. M., Barreiro, E. J., **1995** Studies toward the diastereoselective reduction of 2-alkoxycarbonyl-2-allyl-cyclopentanone derivatives with boron hydrides, *Synth. Comm.*, **25**,(8) 1133-1144.
- ¹⁰⁷ Fujii, H., Oshina, K., Utimoto, K. **1992** Stereoselective Reduction of α,β -Epoxy Ketones into Erythro- α,β -Epoxy Alcohols with Sodium Borohydride in the Presence of Calcium Chloride, *Chem. Lett.*, 967-970.
- ¹⁰⁸ Dalh, A.C. and Madsen, J., **1998** Baker's yeast: production of D- and L-3-hydroxy ester , *Tetrahedron : Asym.*, 4395-4417.
- ¹⁰⁹ - Fraga, C.A.M. and Barreiro, E.J. **1996** Enantiofacial Selective Reduction of 2-allyl-2-carboethoxy-cyclopentanone Mediated by Baker's Yeast, *Chirality* , **8**, 305-310.
- ¹¹⁰ Allan, M. M., Ramsden, P. D., Burke, M. J., Parvez, M. and Keay, B. A., **1999**, Reassignment of the absolute configuration of the baker's yeast reduction of (\pm)-ethyl 1-allyl-2-oxocyclopentanecarboxylate, *Tetrahedron Asy.*, **10**, 3099-3101.

-
- ¹¹¹ Kergomard, A., Veschanbre, H. **1976**, Synthèse Stereospecificque des Deus (-) α -Bisabolone Diastereoisomeres Comparaison Avec Le Produit Naturel, *Tetrahedron Lett.*, **45**, 4069-4072.
- ¹¹² Chini, M.; Crotti, P.; Macchia, F. **1990**, Efficient Metal Salt Catalyzed Azidolysis of Epoxides With Sodium Azide in Acetonitrile, *Tetrahedron Lett.* **31**, 5641-5644.
- ¹¹³ Klopman, G., **1968** Chemical Reactiity and the Concept of Charge- and Frontier-Controlled Reactions, *J. Am. Chem.Soc.*, **90**, 2, 223-237.
- ¹¹⁴ Stewart, J. J. P. MOPAC 6. , QCPE (Quantum Chemical Program Exchange) program n° 455.
- ¹¹⁵ Dewar, M. J. S., Zoebisch, E. G., Healy, E. F., Stewart, J. J. P. **1985** AM1: A New General Purpose Quantum Mechanical Molecular Model, *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 3902-3909.
- ¹¹⁶ Pearson, R. G. **1963** Hard and Sot Acids and Bases , *J. Am. Chem. Soc.* **85**, 3533-3539.
- ¹¹⁷ Ho, T.-L. **1975** The Hard Soft Acids Bases (HSAB) Principle and Organic Chemistry, *Chem. Rev.* **75**, 1, 1-20.
- ¹¹⁸ Friedrich, in Patai and Rappoport, **1983** "The Chemistry of Functional Groups, Supplement C", pt. 2, pp. 1345-1390, Wiley, New York.
- ¹¹⁹ Di Florio, R. and Rizzacasa, M. A. **1998** Synthesis of 2,2-Disubstituted Furanoid Natural Products: Total Synthesis of Sphydrofuran, *J. Org. Chem.*, **63**, 8595-8598.

- ¹²⁰ Nieman, J. A., Perez, M. and Keay, B. A. **1993** An Improved Synthesis and Resolution of (\pm)-cis,cis-Spiro[4.4]Nonane-1,6-Diol, *Tetrahedron Asym.* **4**, 9, 1973-1976.
- ¹²¹ Nieman, J. A. and Keay, B. A. **1996** cis,cis-Spiro[4.4]nonane-1,6-diol: A New Chiral Auxiliary for the Asymmetric Diels-Alder Reaction, *Tetrahedron Asym.* **7**, 12, 3521-3526.
- ¹²² Nieman, J. A. , Keay, B. A., Kubicki, M. Yang, D., Rauk, A., Tsanko, D. and Wieser, H. **1995** Determining Absolute Configuration by Vibrational Circular Dichroism : (+)-(1S,5S,6S)- and (-)-(1R,5R,6R)- Spiro[4.4]nonane-1,6-diol, *J. Org. Chem.* **60**, 1918-1919.
- ¹²³ Girard, P., Namy, J.L., Kagan, H.B. **1980** Divalent Lanthanide Derivative in Organic Synthesis. 1. Mild Preparation of SmI₂ and YbI₂ and Their Use as Reducting or Coupling Agents, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 2693-2698.
- ¹²⁴ Molander, G.A. **1992**, Application of Lanthanide Reagents in Organic Synthesis, *Chem. Rev.* **92**, 29-68.
- ¹²⁵ Kito, M. , Sakai, T. Haruta, N., Shirahama, H., and Matsuda, F. **1996** Stereoselective Cyclization of cis-Decalin of Vinigrol via Ketyl-Olefin Coupling Promoted by Samarium (II) Iodide, *Synlett*, 1057-1060.
- ¹²⁶ Singh, A. K. , Bakshi, R. K. and Corey , E. J. **1987** Total Synthesis of (\pm) Atractyligenin, *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 6187-6189.
- ¹²⁷ Molander, G. A., and Harris, C.R. **1996** Sequencing Reactions with Samarium (II) Iodide, *Chem. Rev.*, **96**, 307-338.

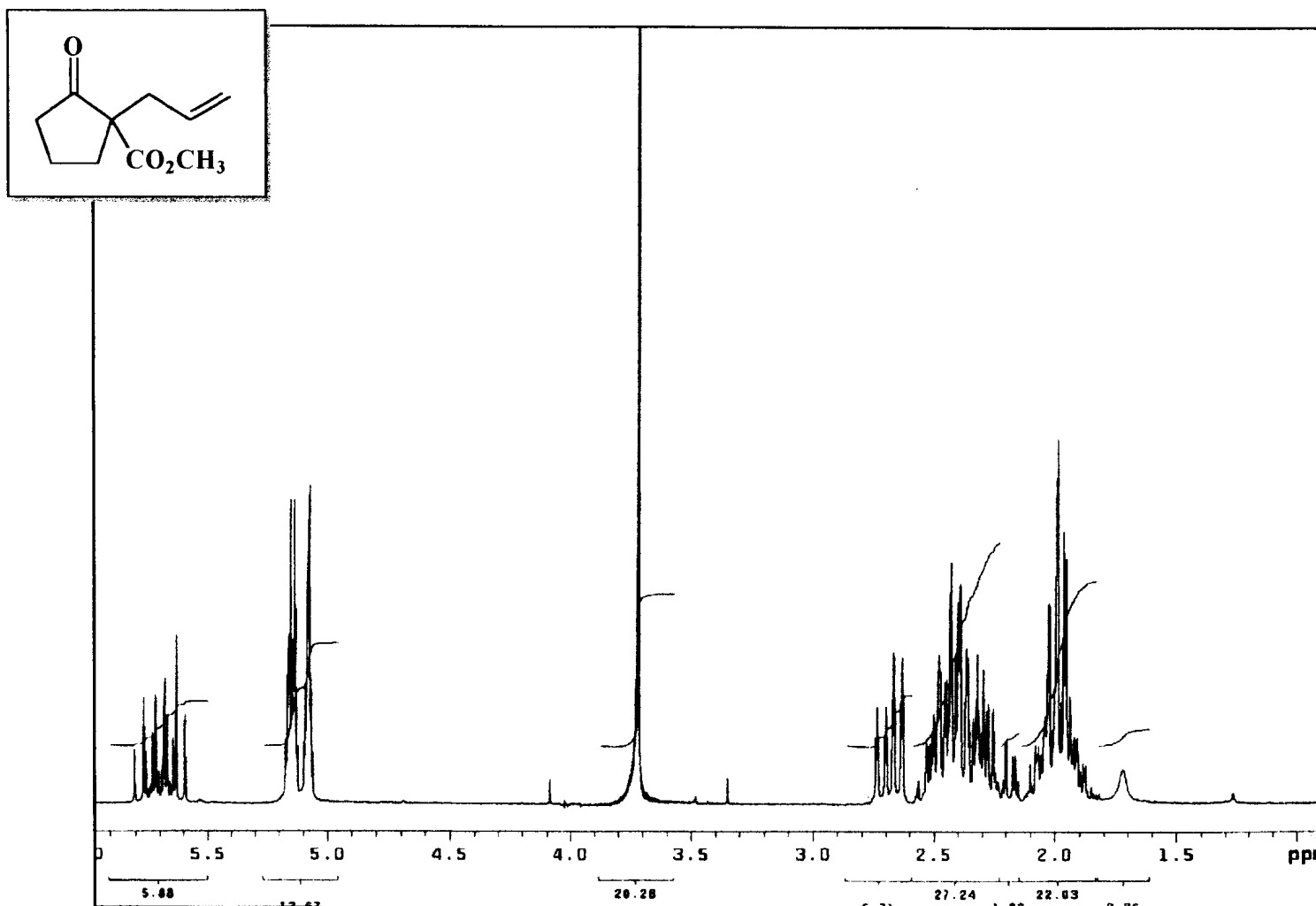
-
- ¹²⁸ Schaefer, J. P., Bloomfield, J. J. **1967** The Dieckmann Condensations, *Org. React*, **15**, 1-203.
- ¹²⁹ Teixeira, L.H.P., Barreiro, E.J. Fraga, C.A.M. **1997** Reduction of 2-alkyl-2-carbomethoxycyclopentanone derivatives with sodium borohydride. Part 2. The elucidation of the diastereoselective control, *Synth. Comm.*, **27**, 3241-3257.

***ESTUDOS VISANDO A SÍNTESE DE δ - , γ -LACTONAS E SISTEMAS
2-OXABICICLOS FUNCIONALIZADOS DERIVADOS DE ADIÇÃO
NUCLEOFÍLICA AO ANEL OXIRANA***

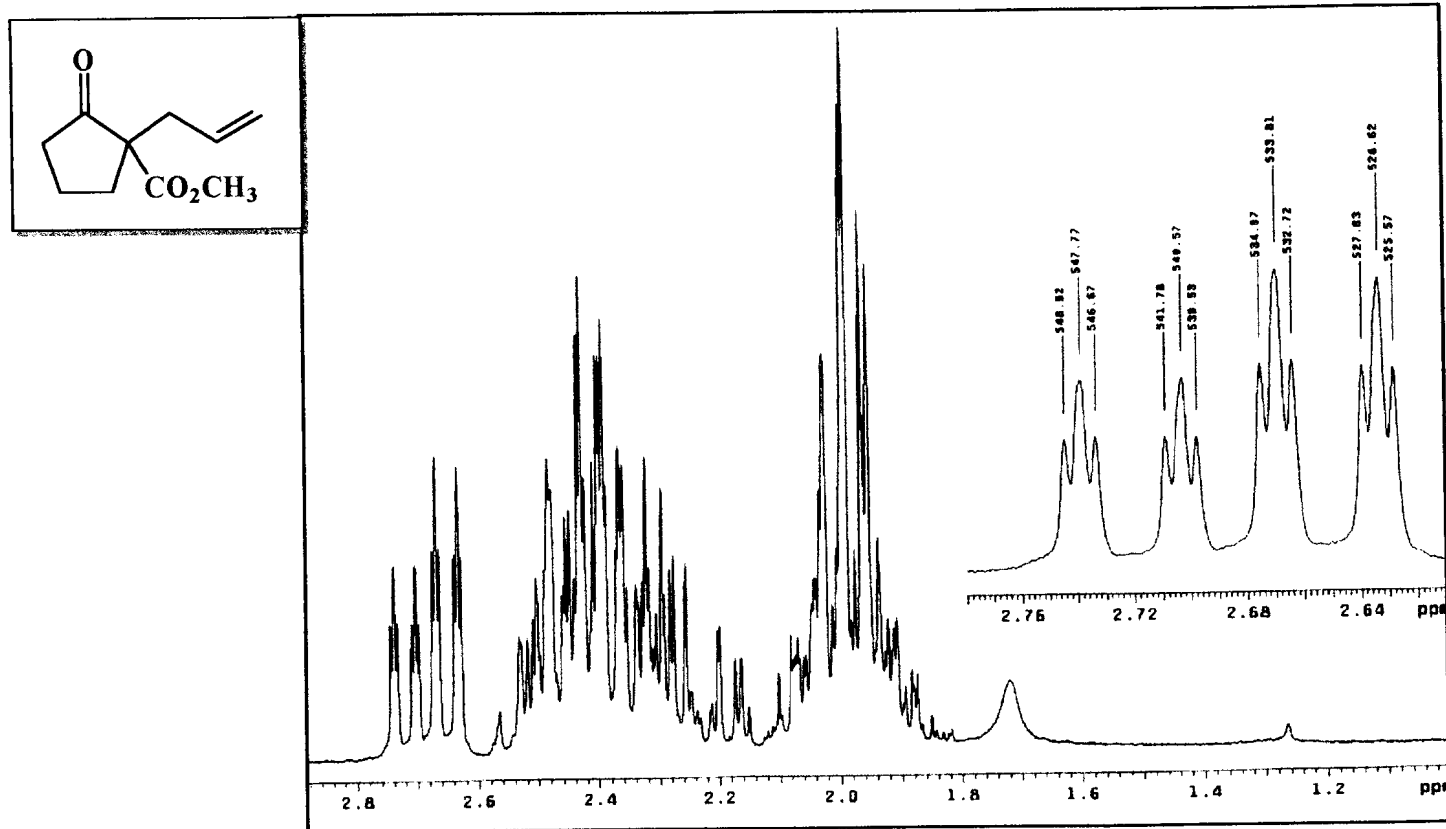
Margareth Rôse de Lima Santos

Tese de Doutorado

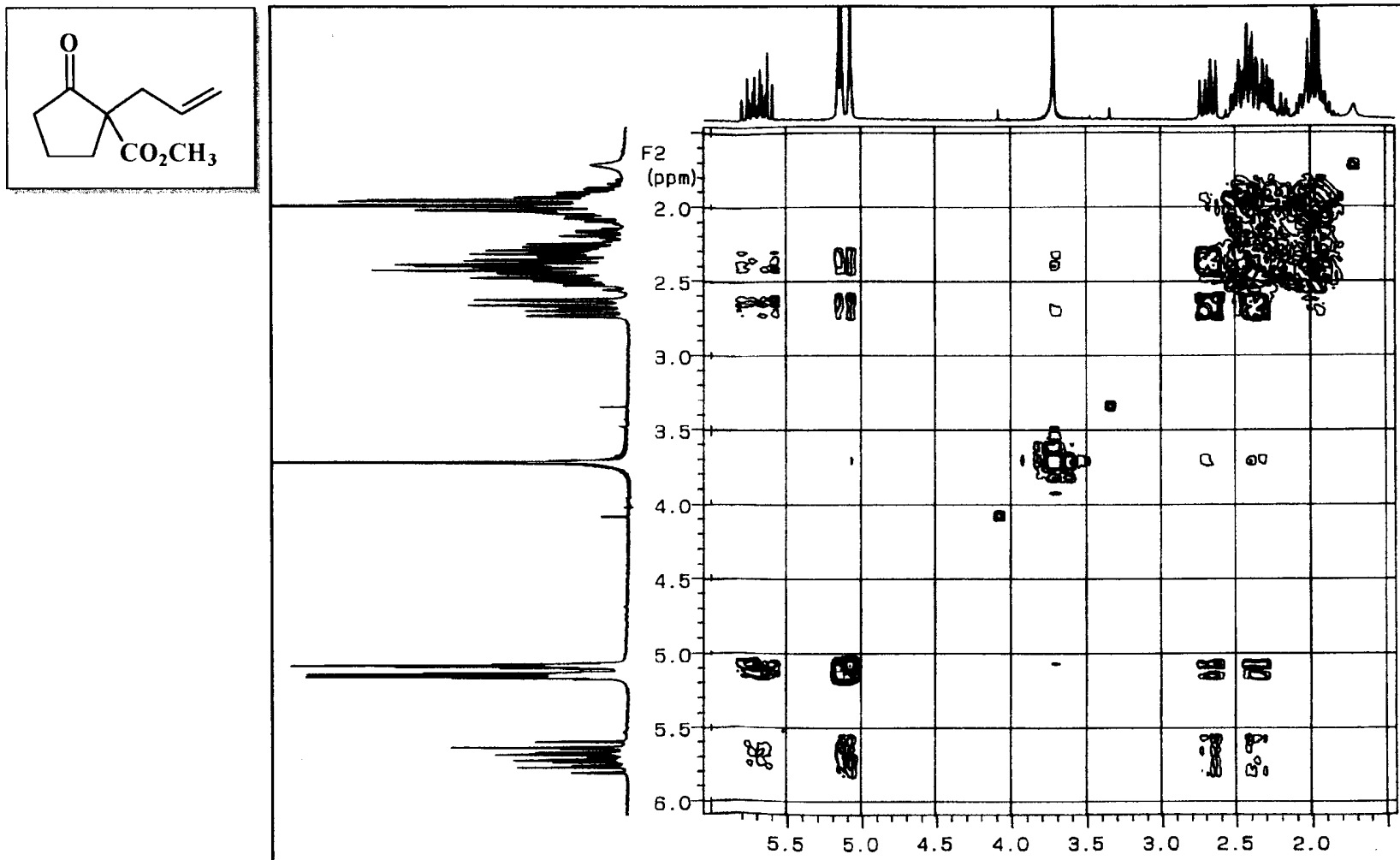




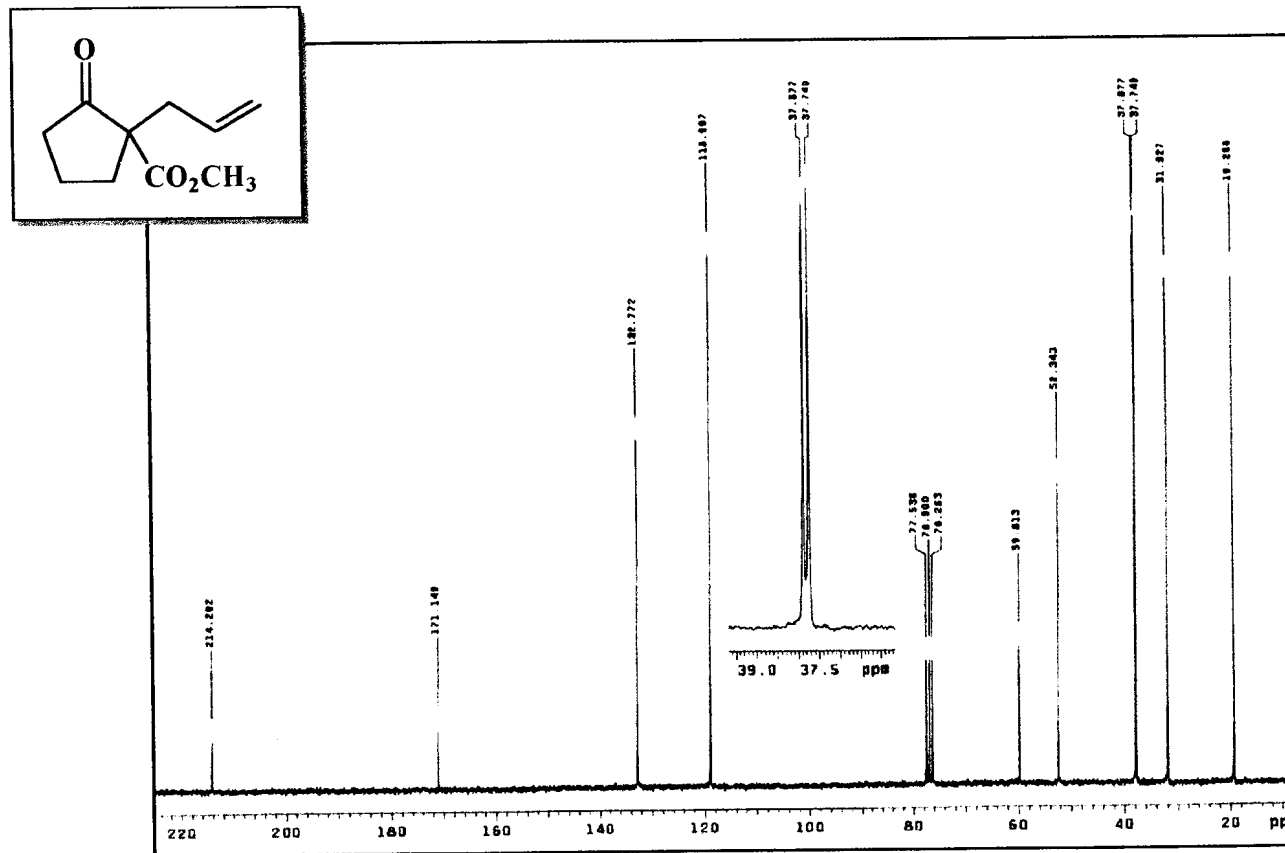
Espectro 1 - Espectro de RMN¹H (200MHz) de (140), obtido em CDCl₃ e TMS como referência interna.



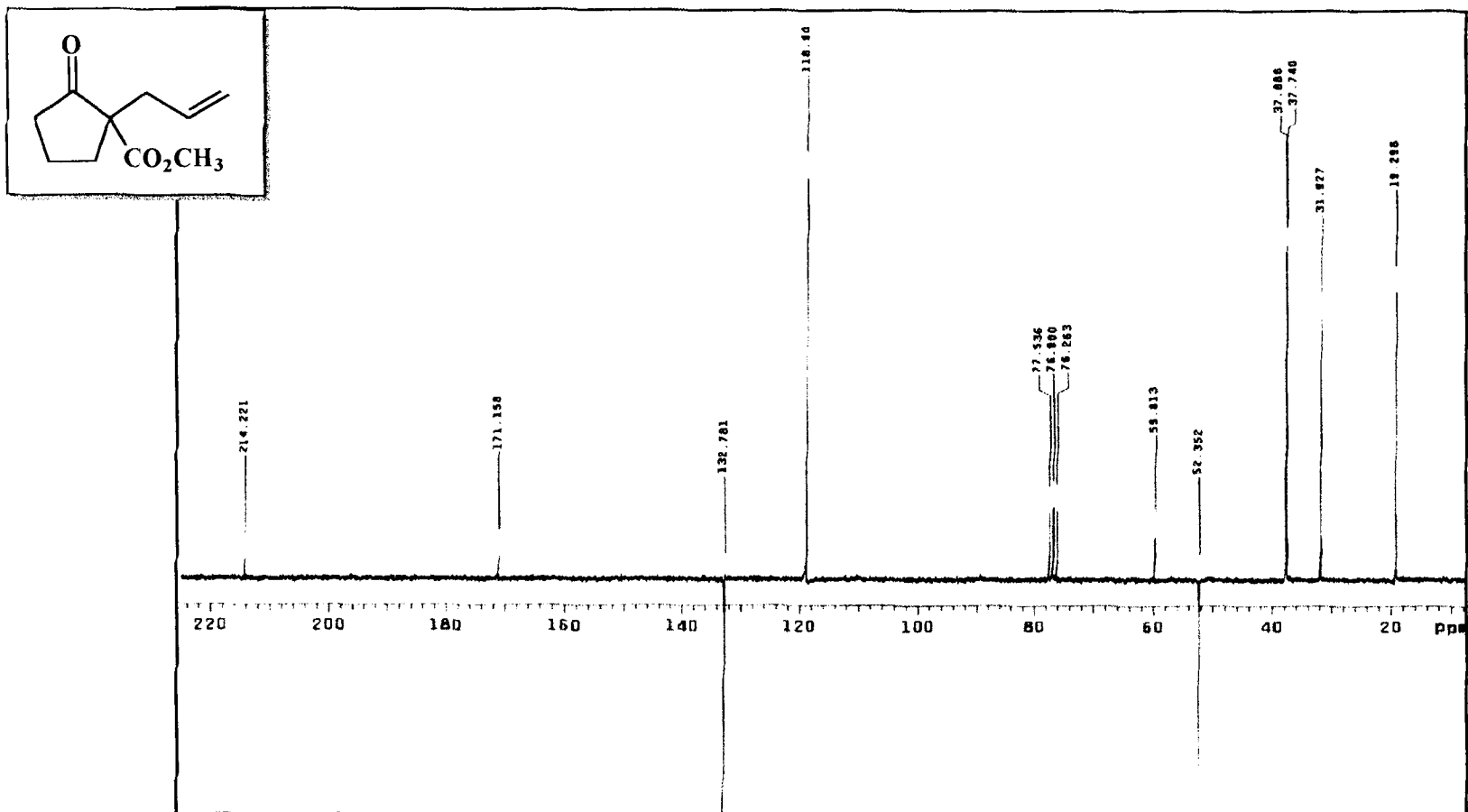
Espectro 2 - Ampliação do espectro de RMN¹H de (140).



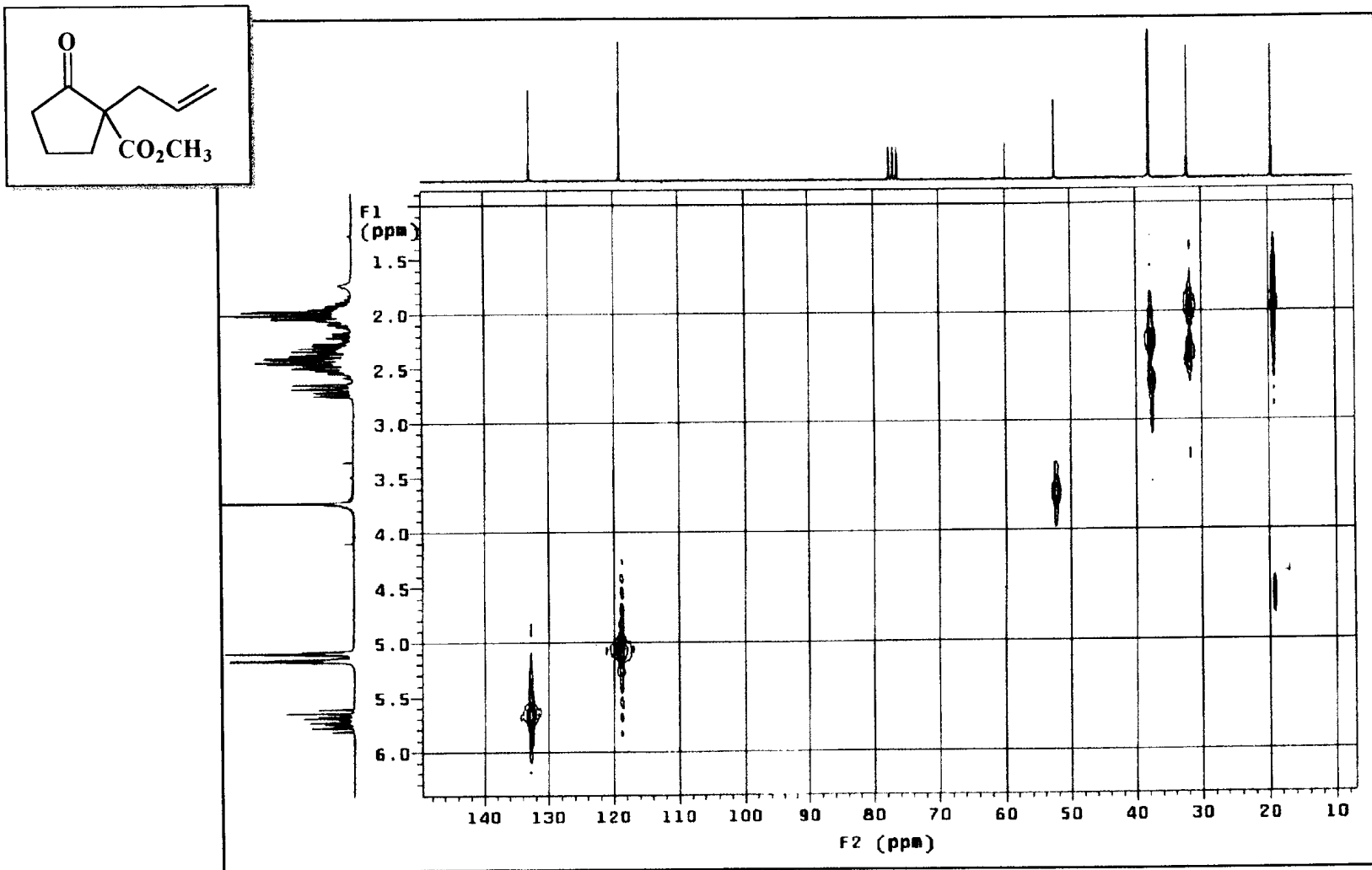
Espectro 3 - Espectro bidimensional de correlação homonuclear (200 MHz), ¹H x ¹H-COSY), de (140), obtido em CDCl₃.



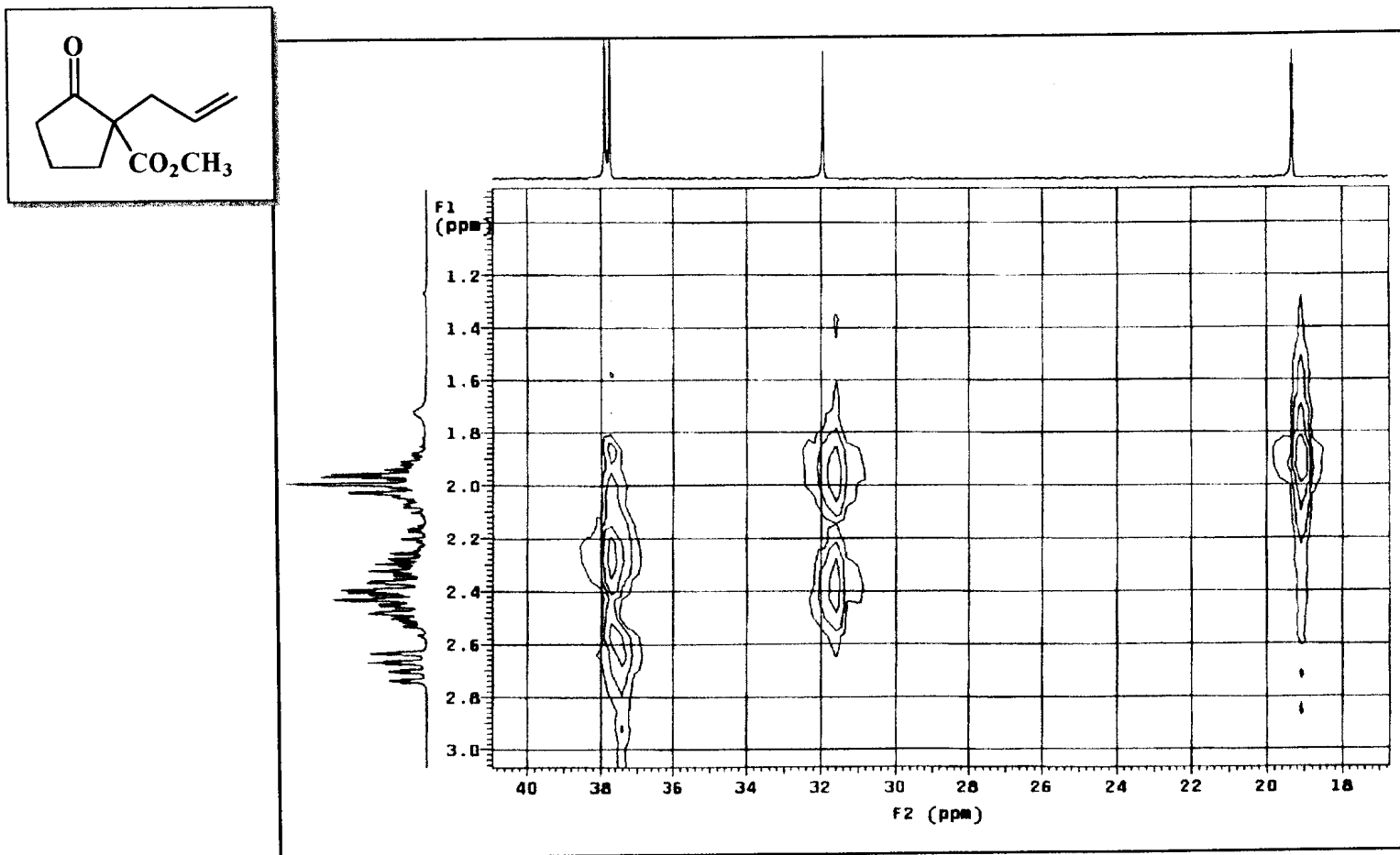
Espectro 4 - Espectro de RMN¹³C (50,3 MHz) de (140), desacoplado de próton (PND), obtido em CDCl₃.



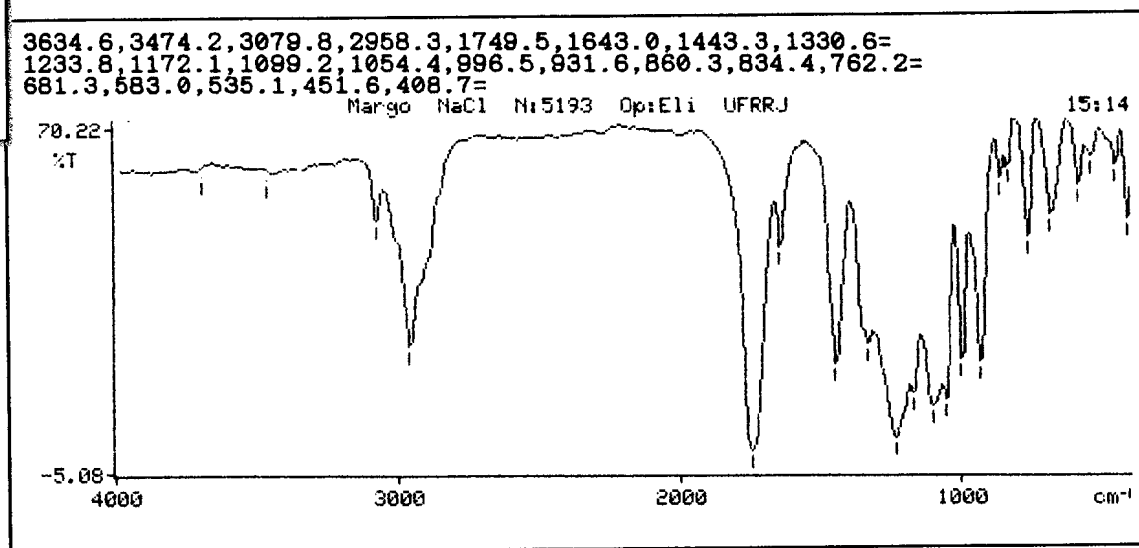
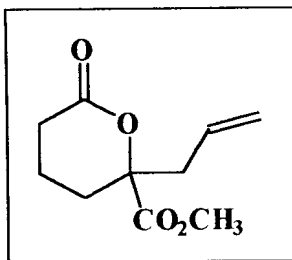
Espectro 5 - Espectro de RMN¹³C-APT (50,3 MHz) de (140), obtido em CDCl₃.



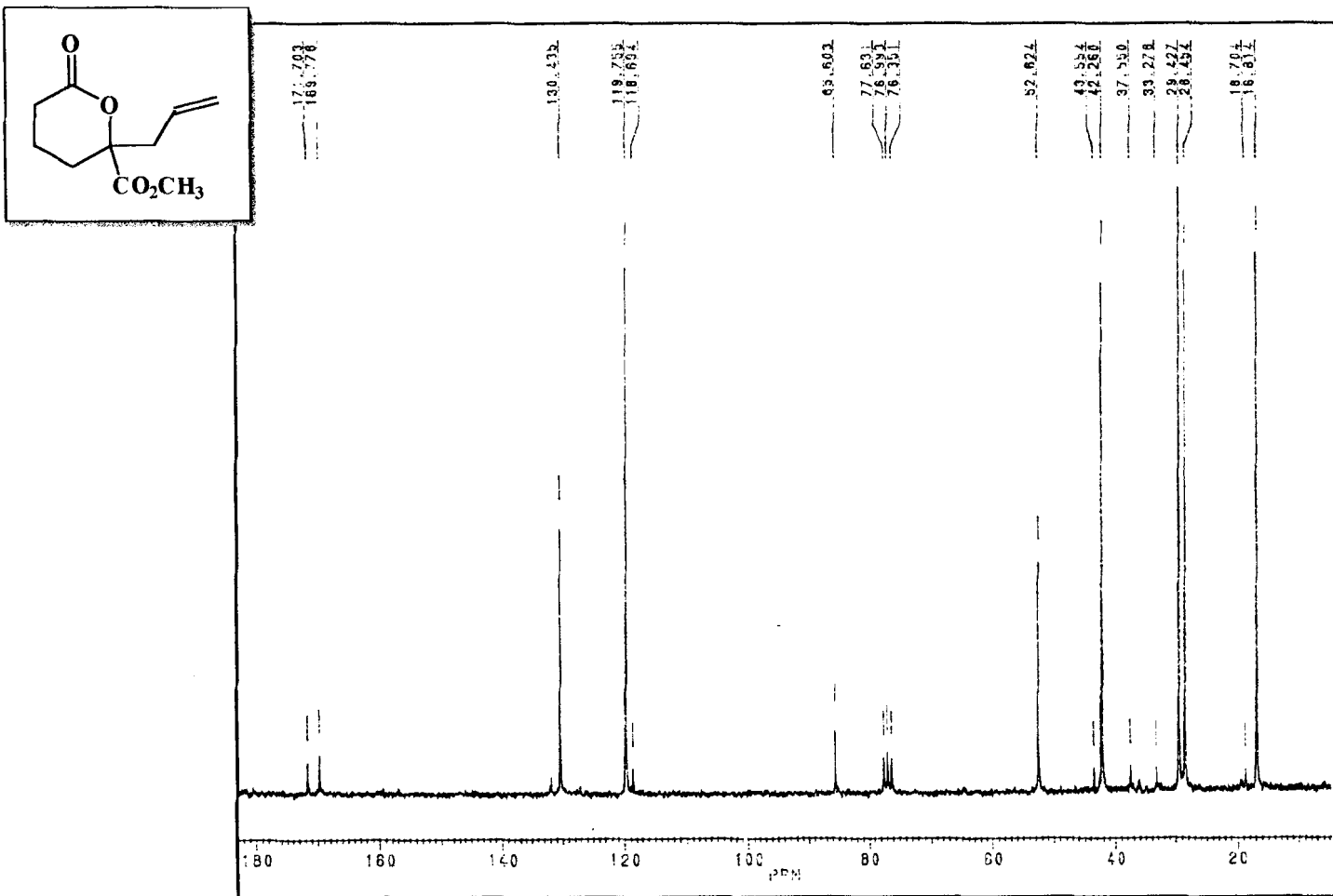
Espectro 6 - Espectro bidimensional de correlação heteronuclear, ¹H x ¹³C-HETEROCOSY-¹J_{CH}, de (140), obtido em CDCl₃.



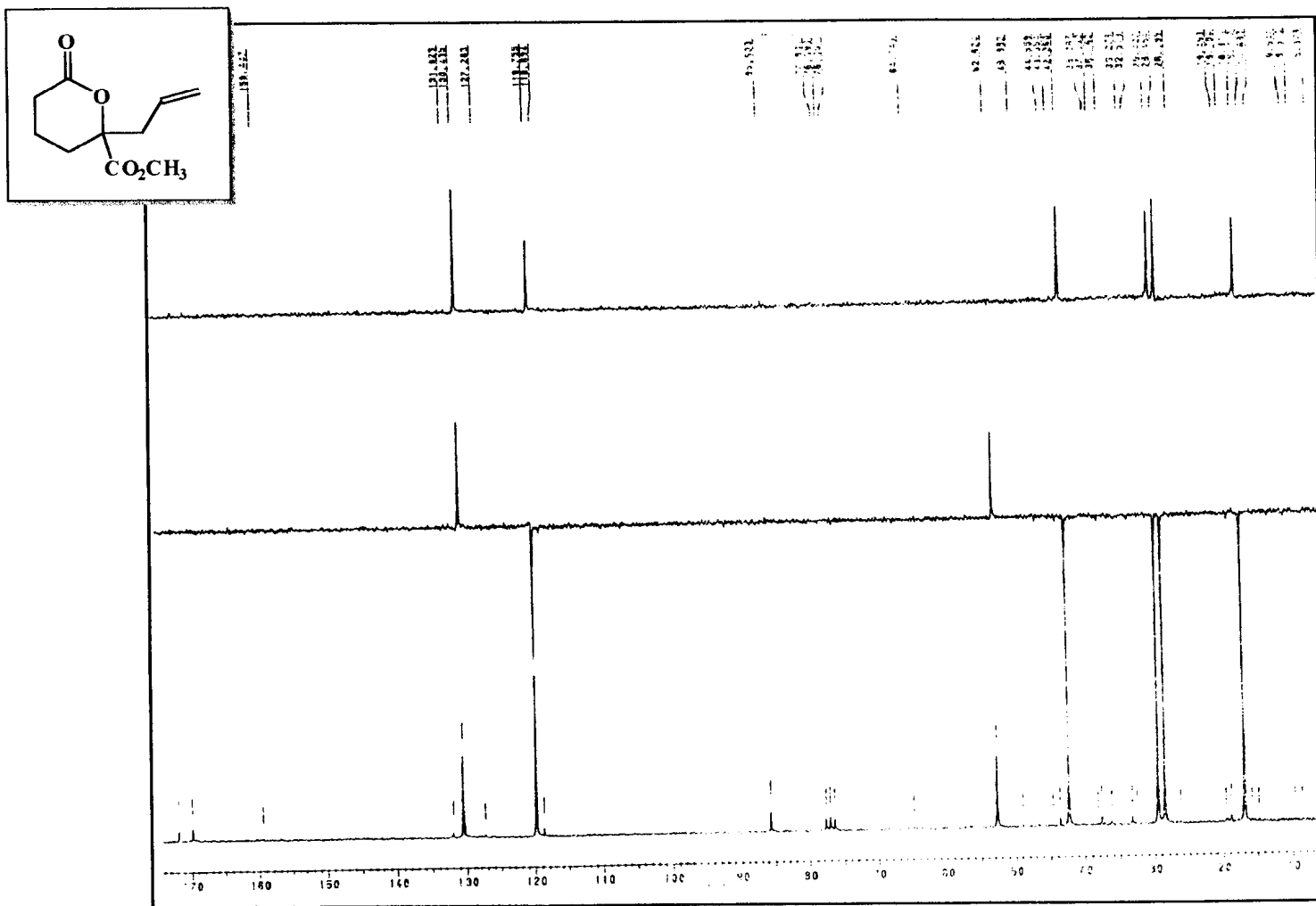
Espectro 7 - Ampliação do espectro de HETEROCOSY de (140).



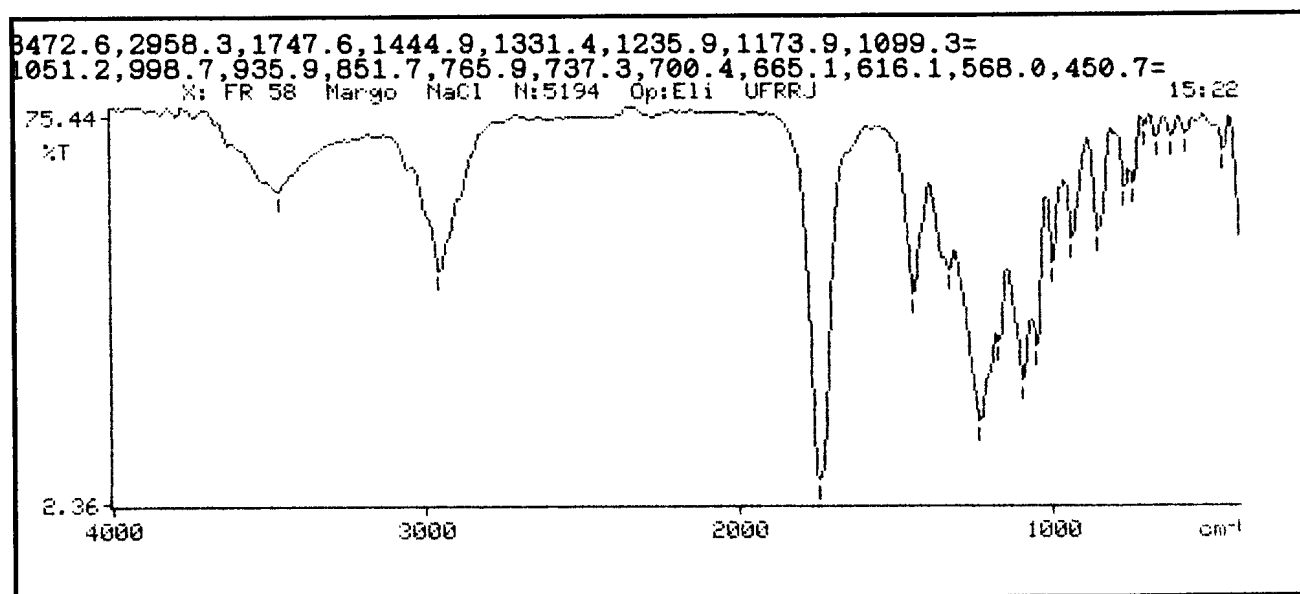
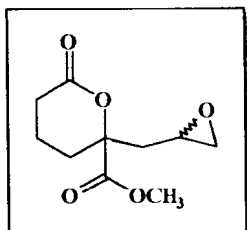
Espectro 8 - Espectro de infravermelho (NaCl) de (135).



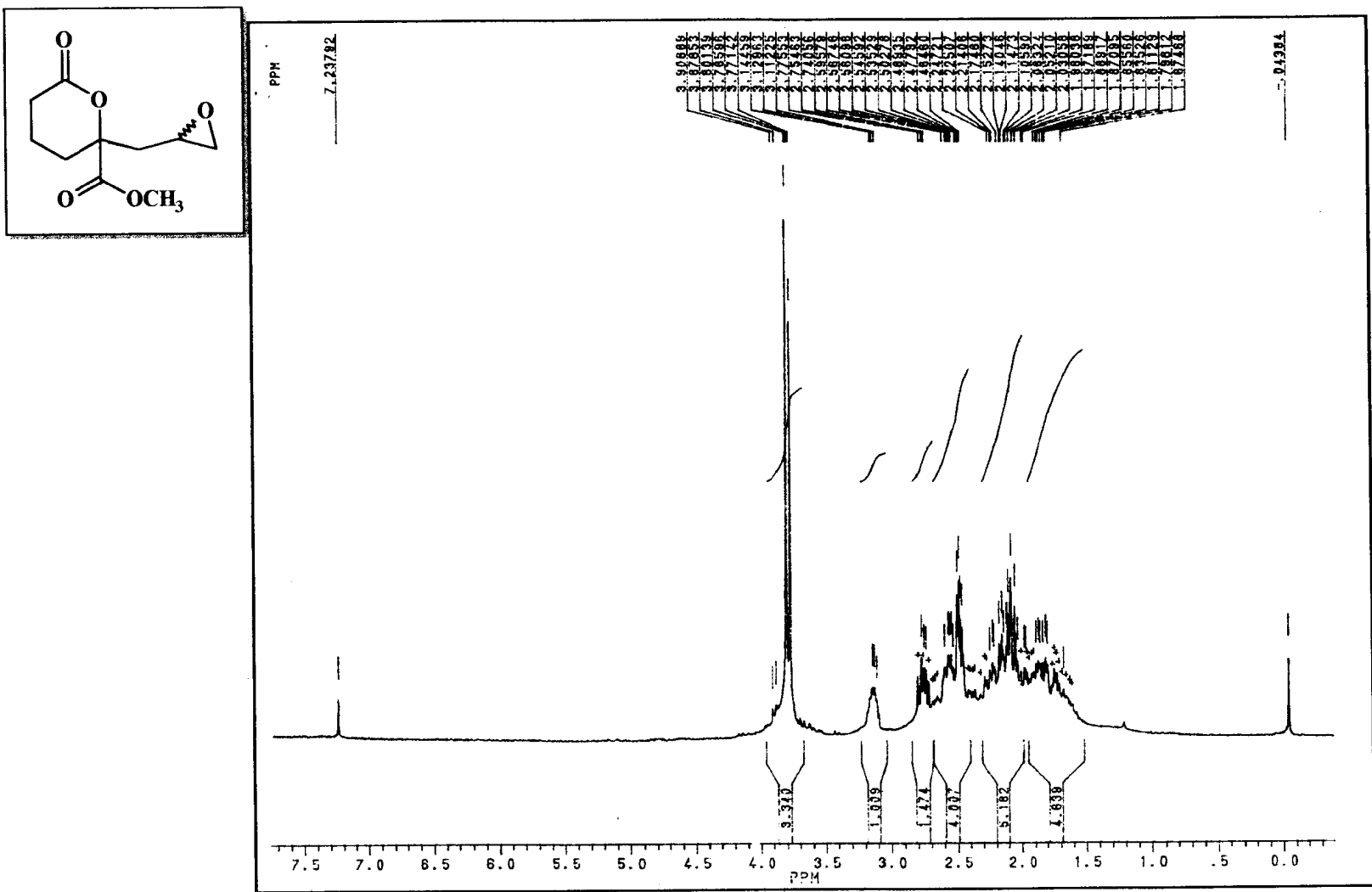
Espectro 10 - Espectro de RMN¹³C (50,3 MHz) de (135), desacoplado de próton (PND), obtido em CDCl₃.



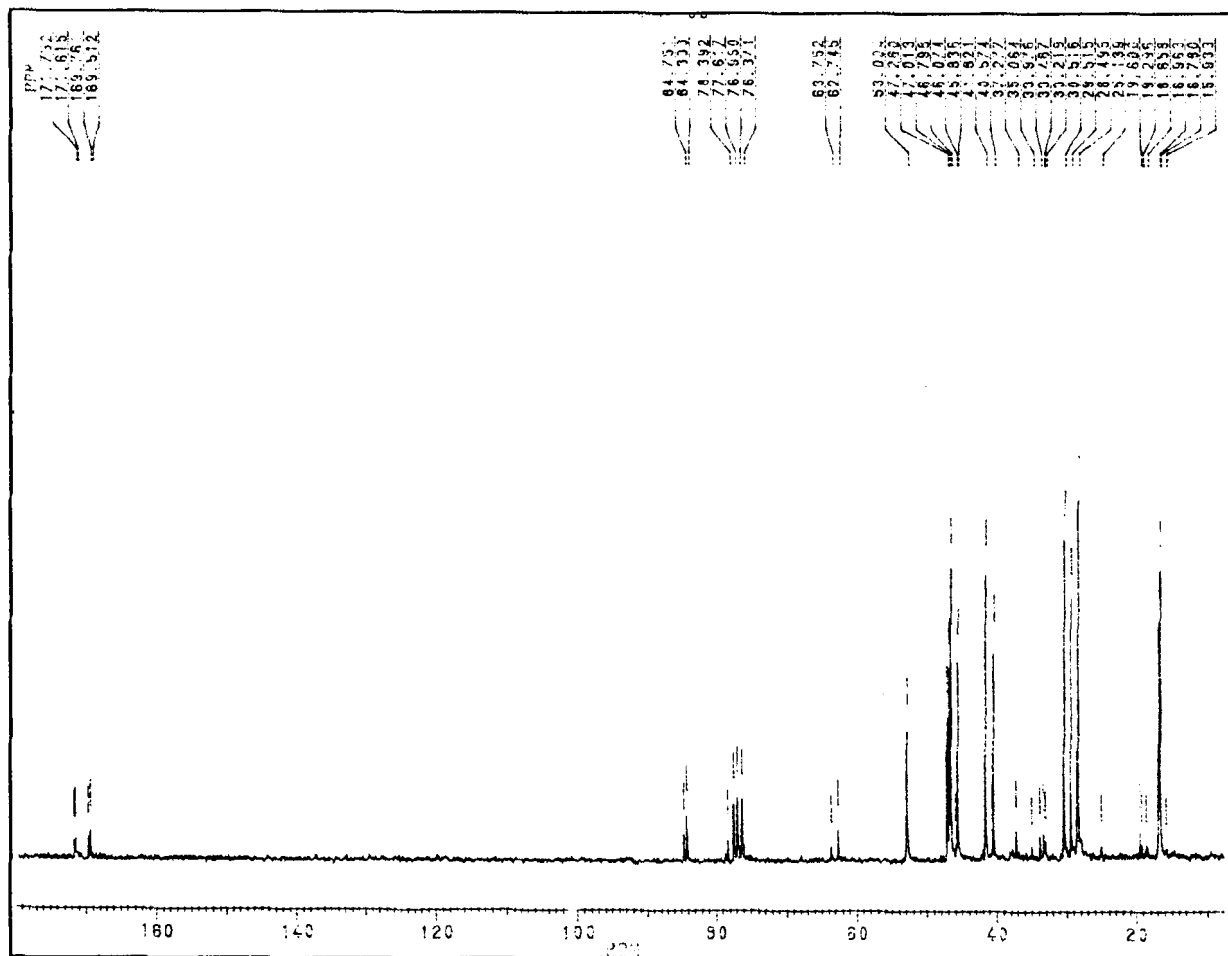
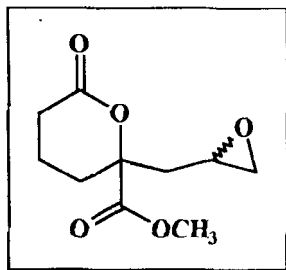
Espectro 11 - Espectro de RMN¹³C-DEPT (50,3 MHz) de (135), obtido em CDCl₃.



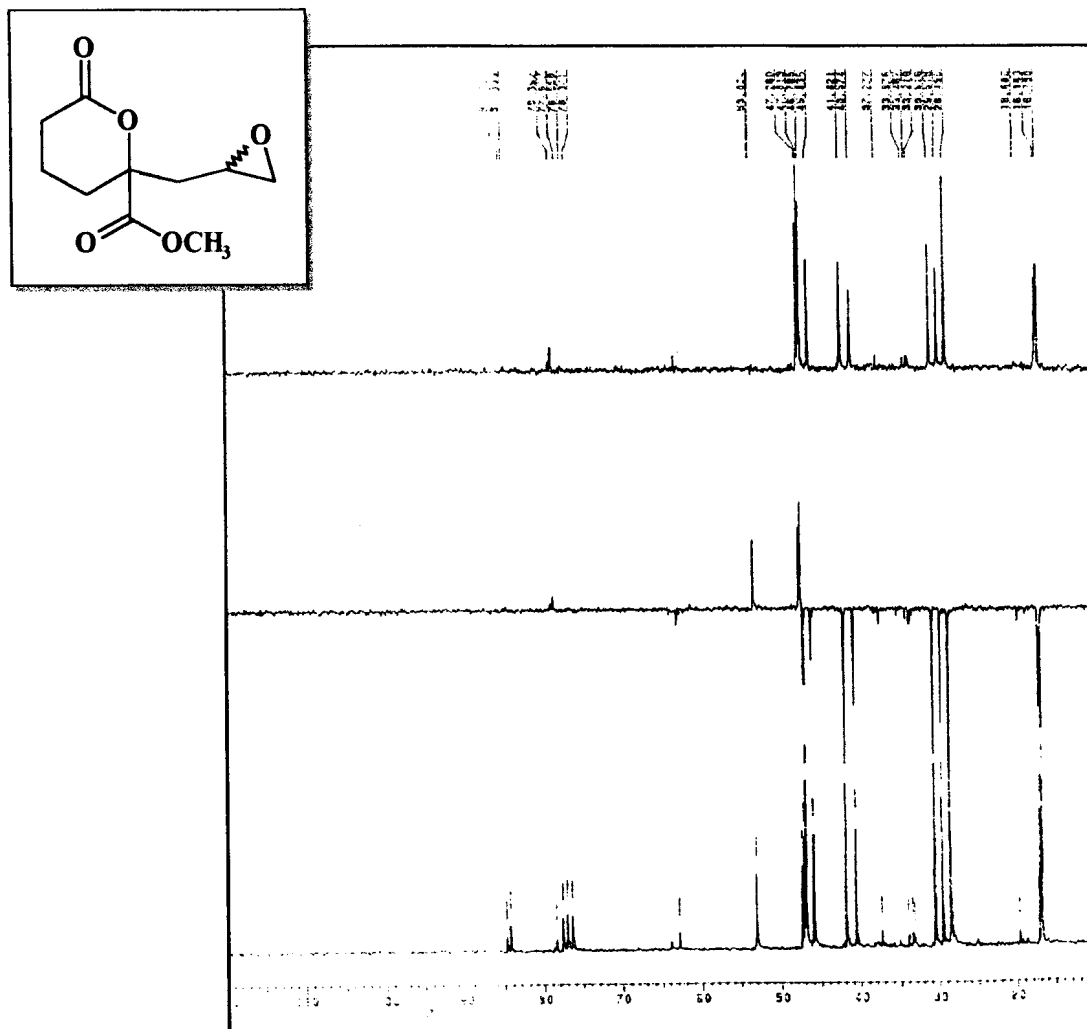
Espectro 12 - Espectro de Infravermelho (NaCl) de (136 A,B).



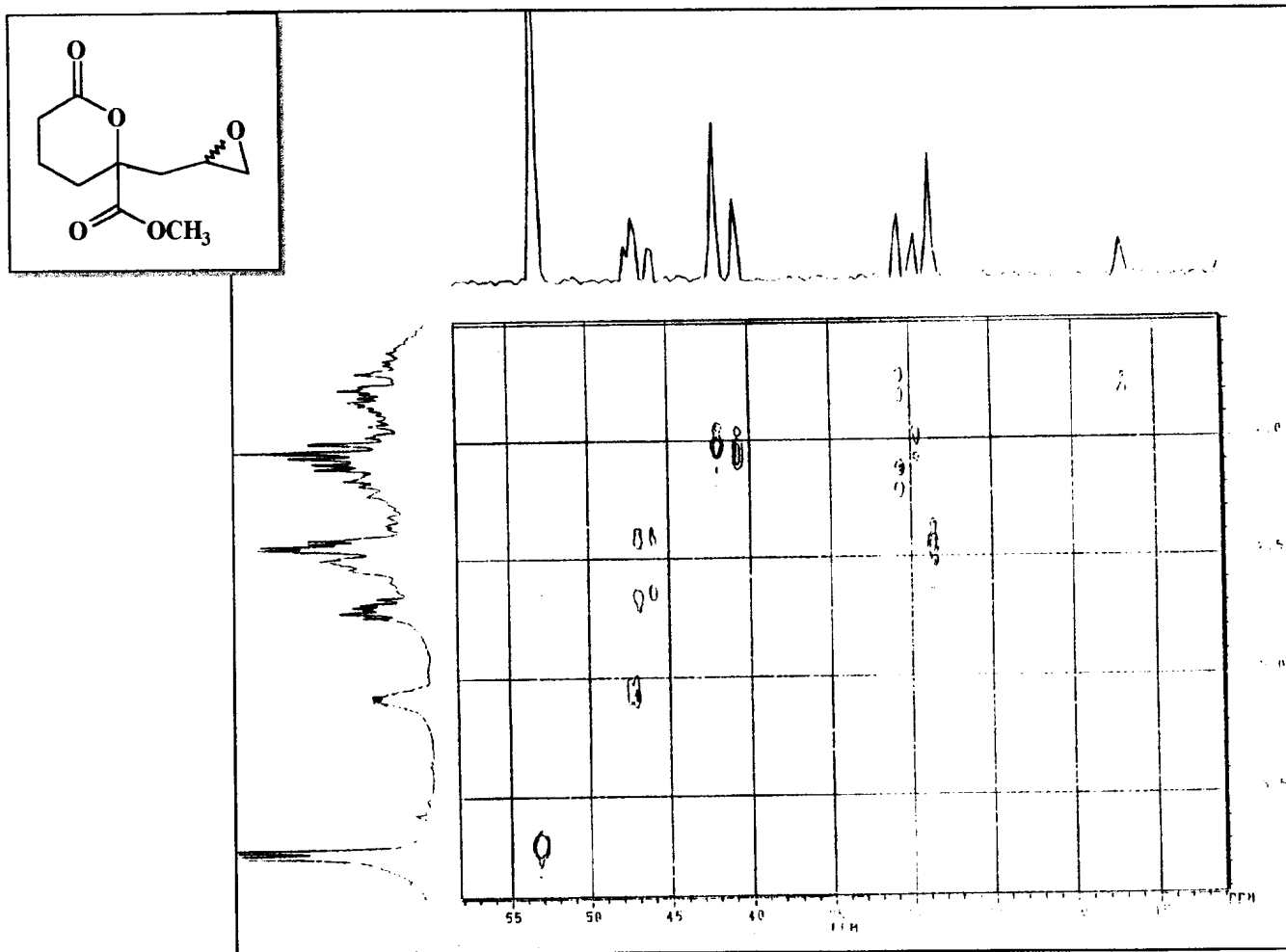
Espectro 13 - Espectro de RMN¹H (200 MHz) de (136 A,B), obtido em CDCl₃ e TMS como referência interna.



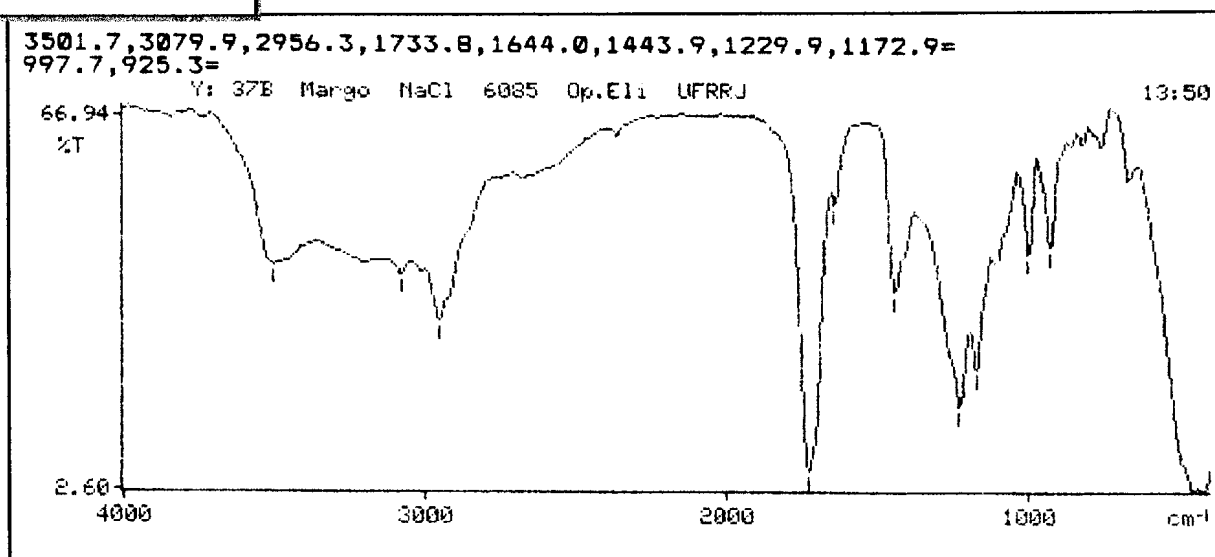
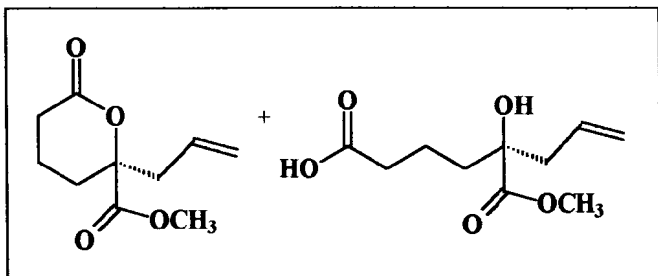
Espectro 14 - Espectro de RMN ^{13}C (50,3 MHz) de (136 A,B), obtido em CDCl_3 .



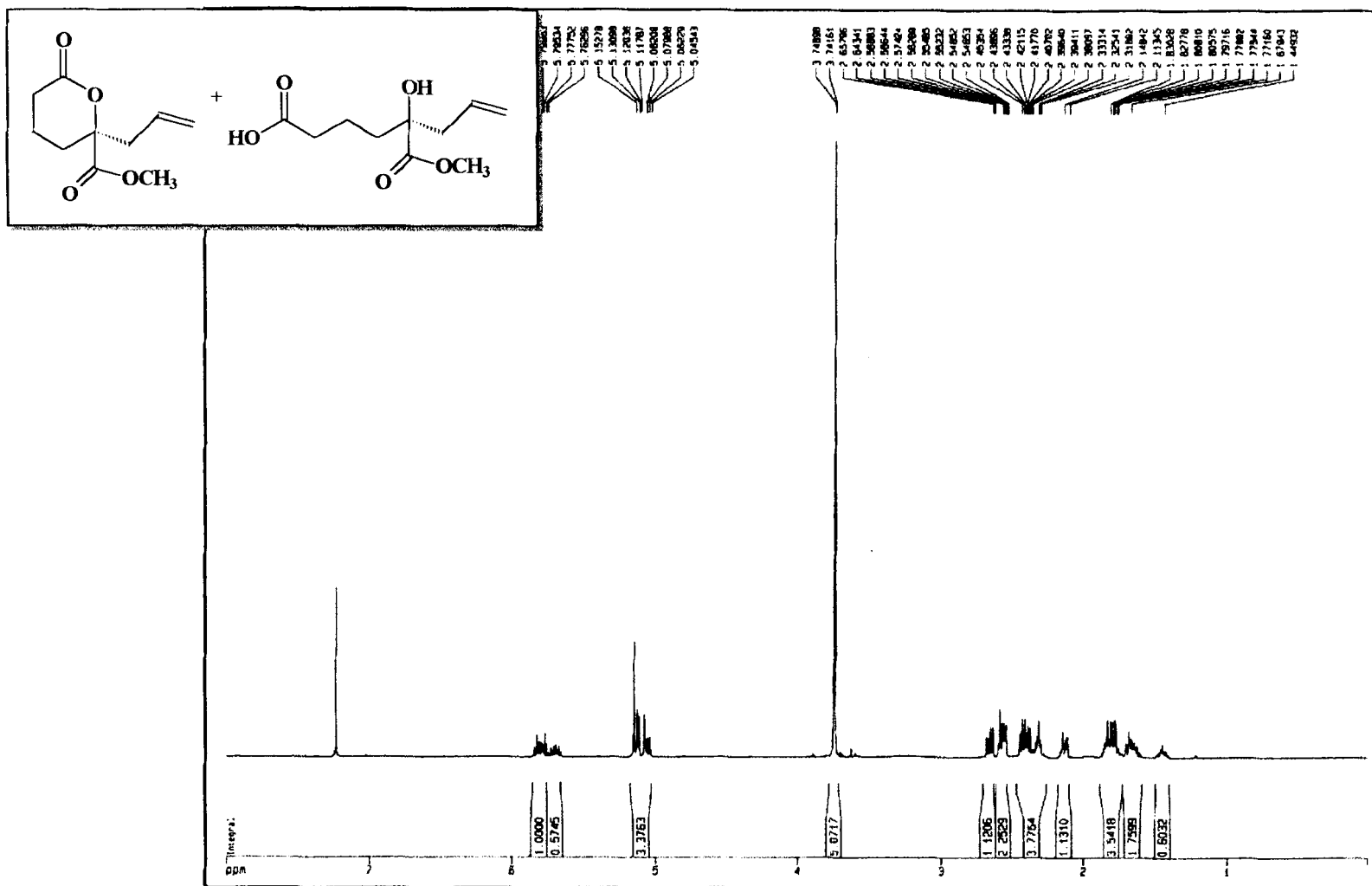
Espectro 15 - Espectro de RMN ^{13}C -DEPT (50,3 MHz) de (136 A,B), obtido em CDCl_3 .



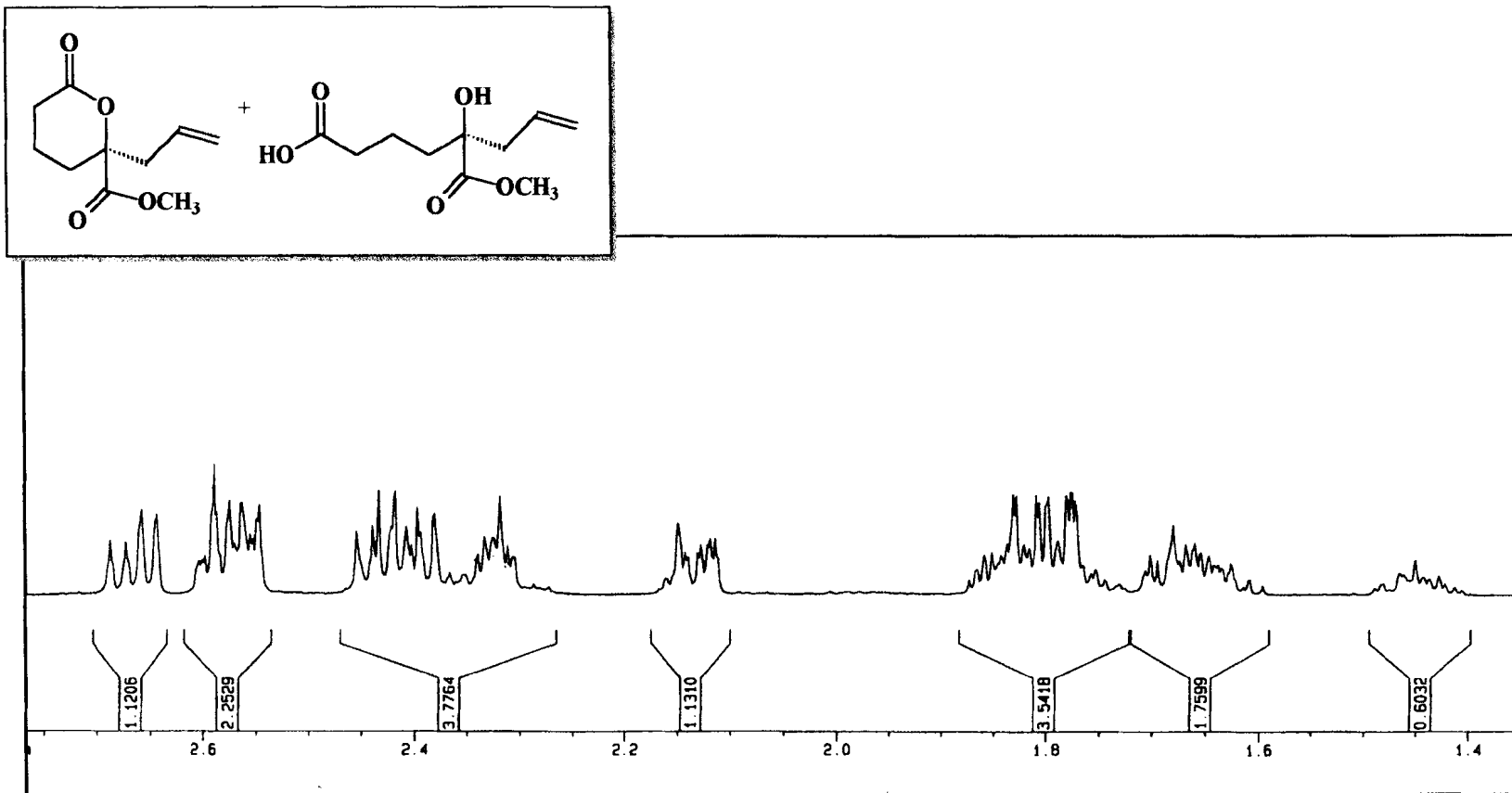
Espectro 16 - Espectro bidimensional de correlação heteronuclear, $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ -HETEROCOSY- $^{-1}J_{\text{CH}}$, de (136 A,B), obtido em CDCl_3 .



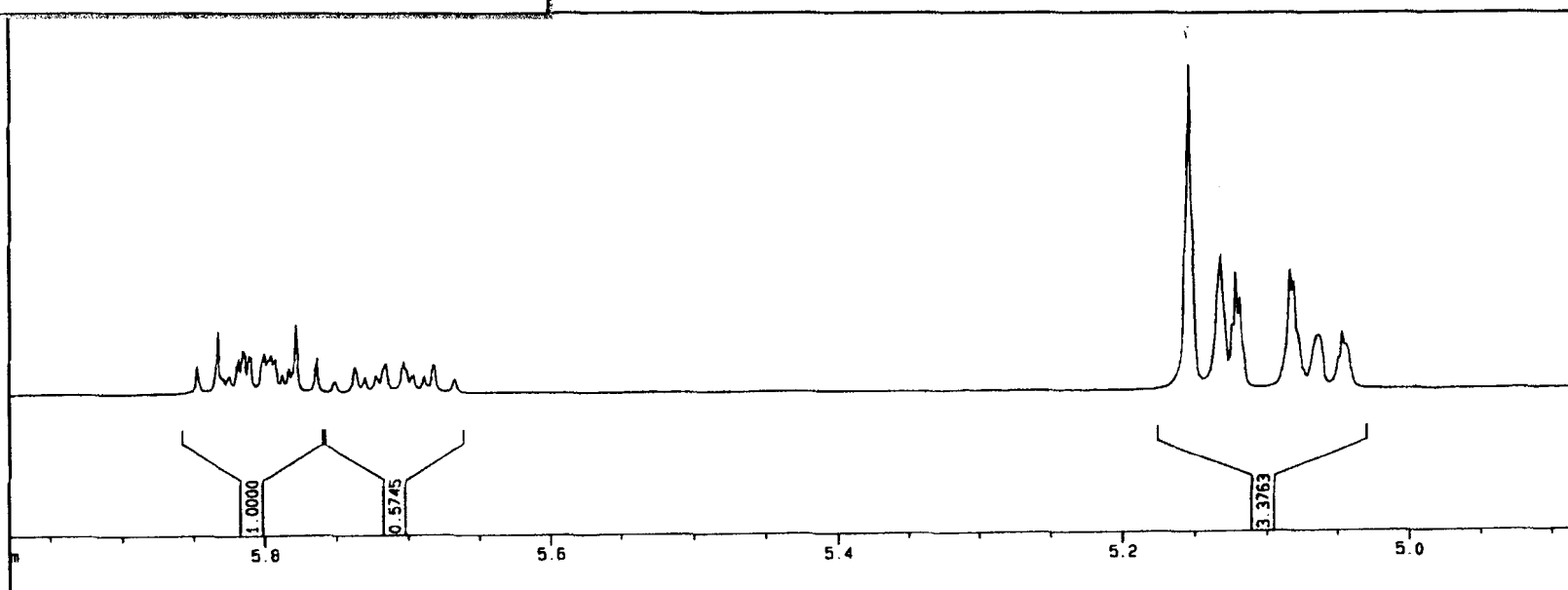
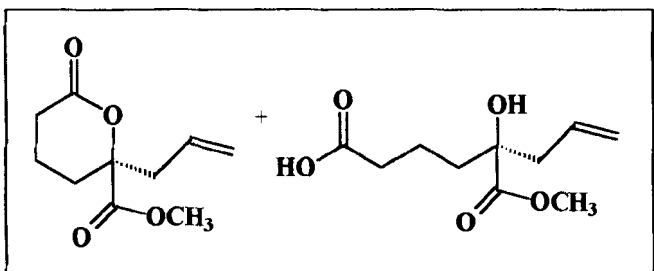
Espectro 17 - Espectro de infravermelho (NaCl) da mistura de (135) e (149).



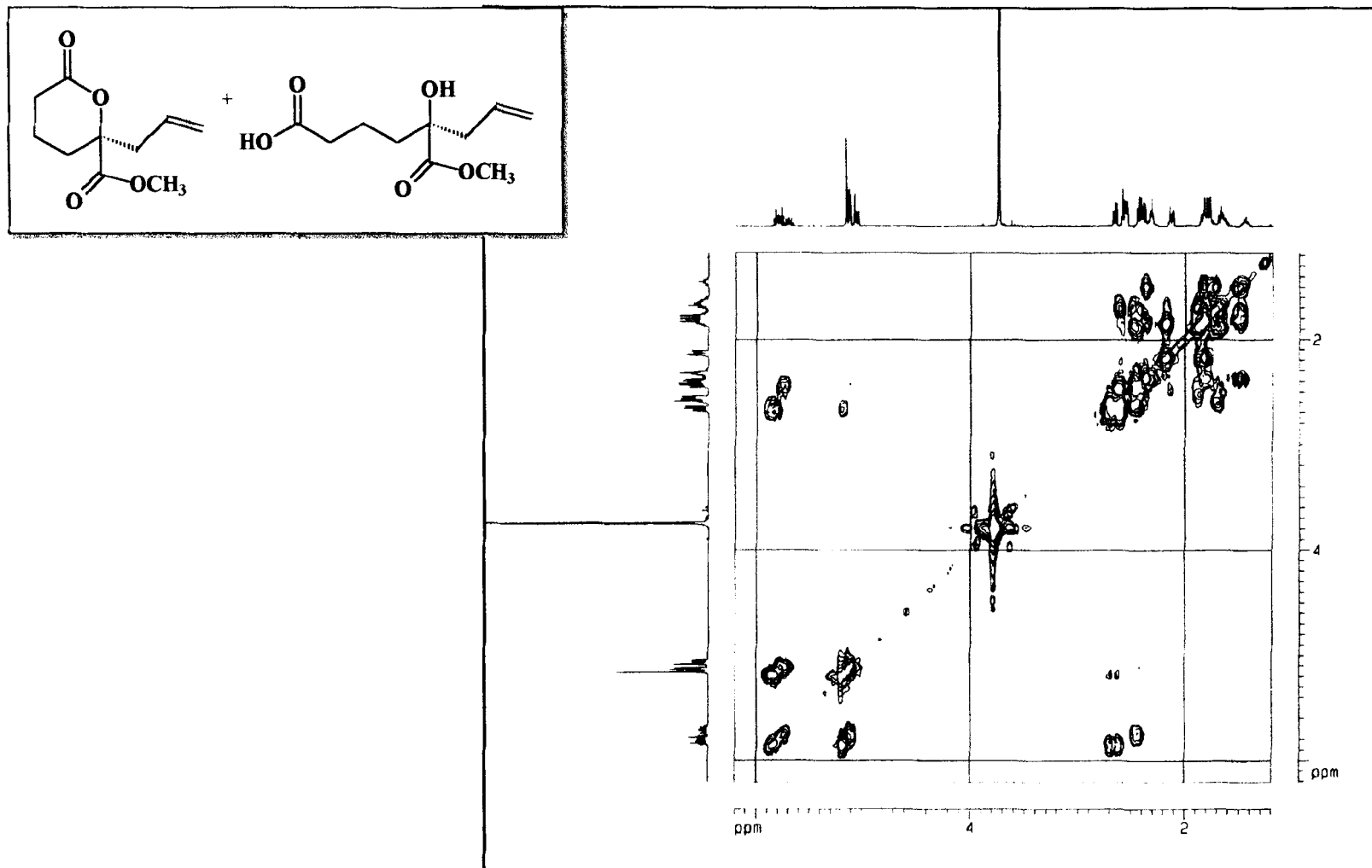
Espectro 18 - Espectro de RMN^1H (500 MHz) da mistura de (135) e (149), obtido em CDCl_3 e TMS como referência interna.



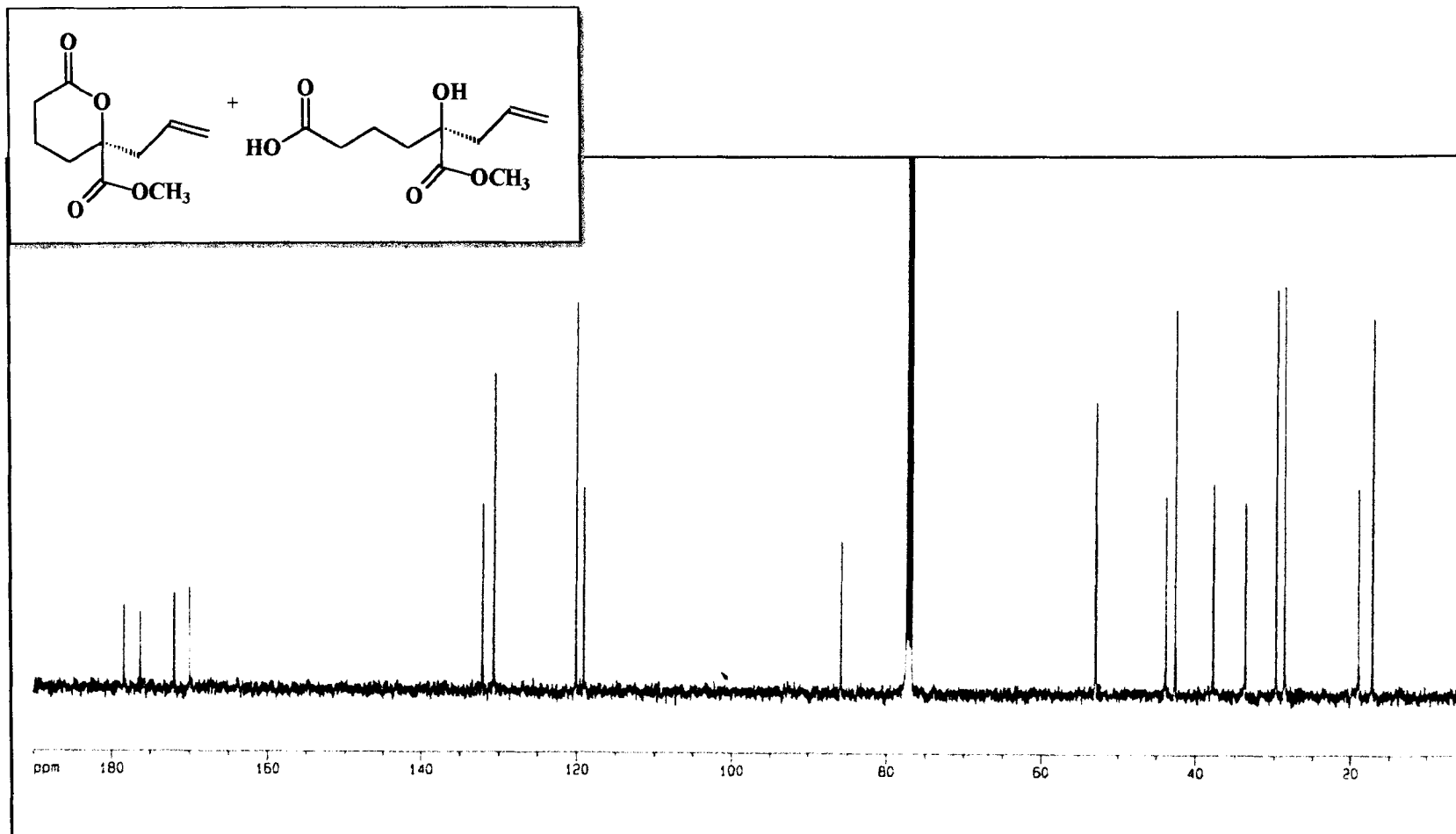
Espectro 19 - Ampliação do espectro de RMN^1H da mistura de (135) e (149).



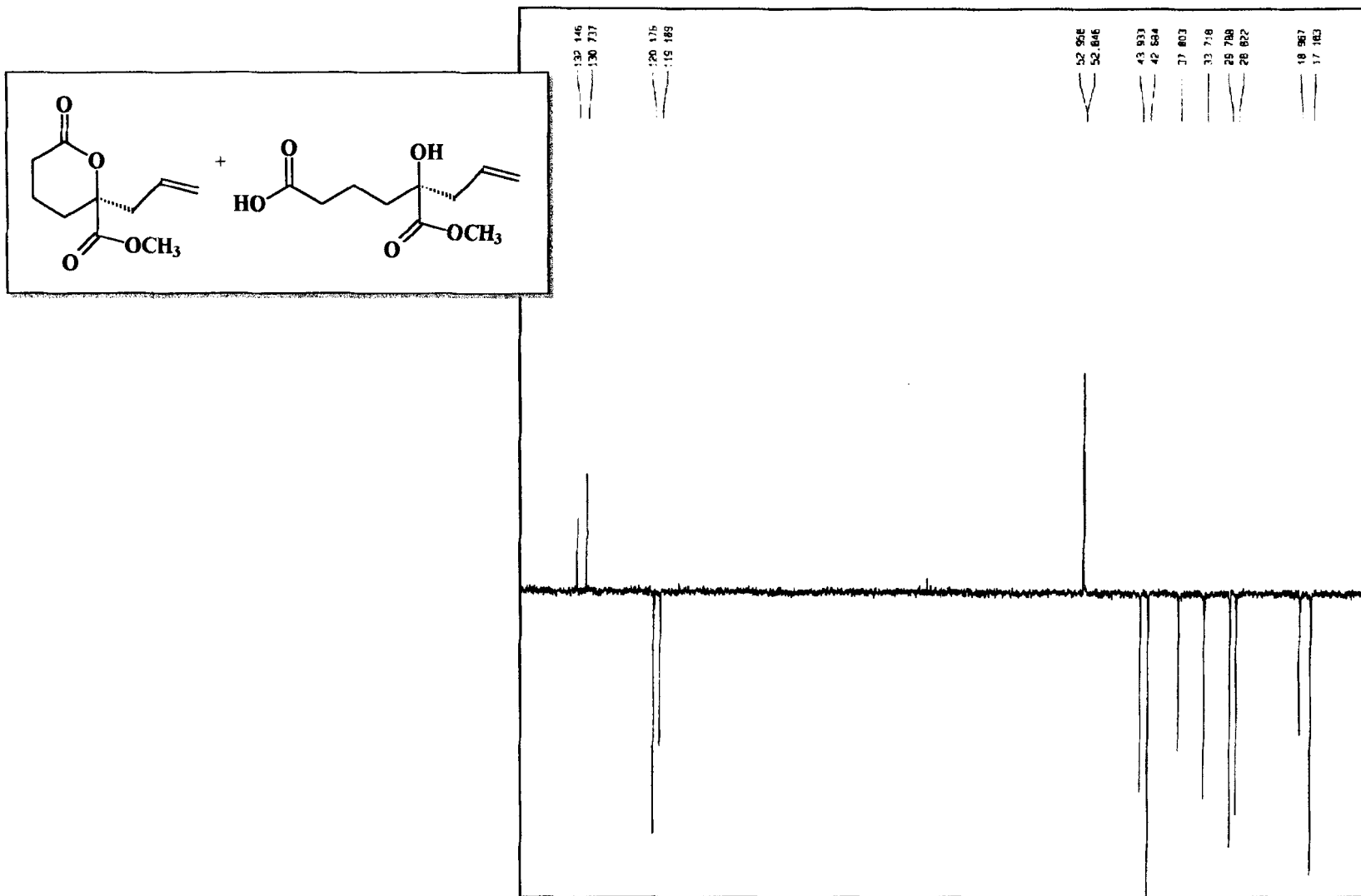
Espectro 20 - Ampliação do espectro de RMN^1H da mistura de (135) e (149).



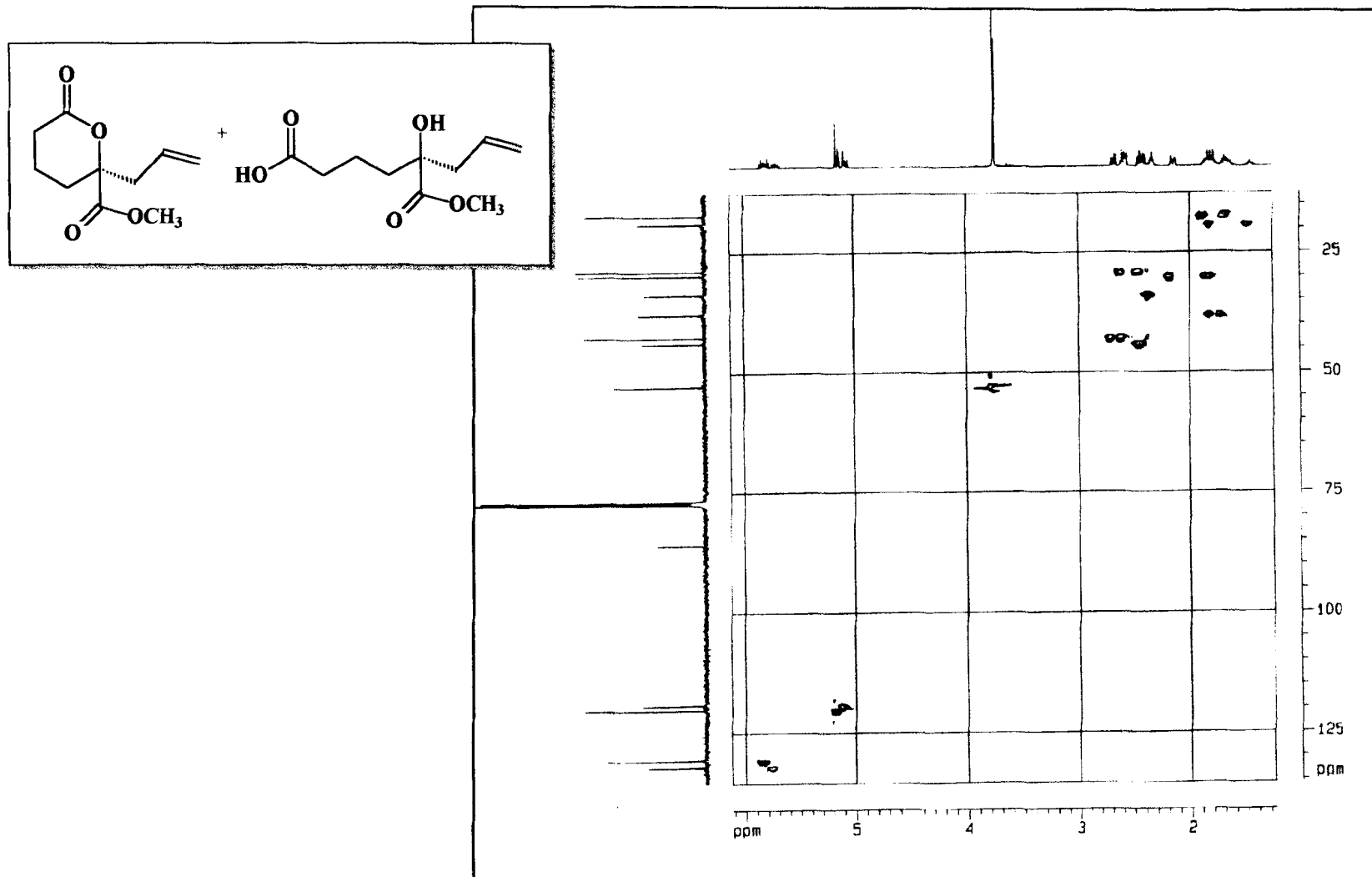
Espectro 21 - Espectro bidimensional de correlação homonuclear (500 MHz), $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ -COSY, a mistura (135) e (149).



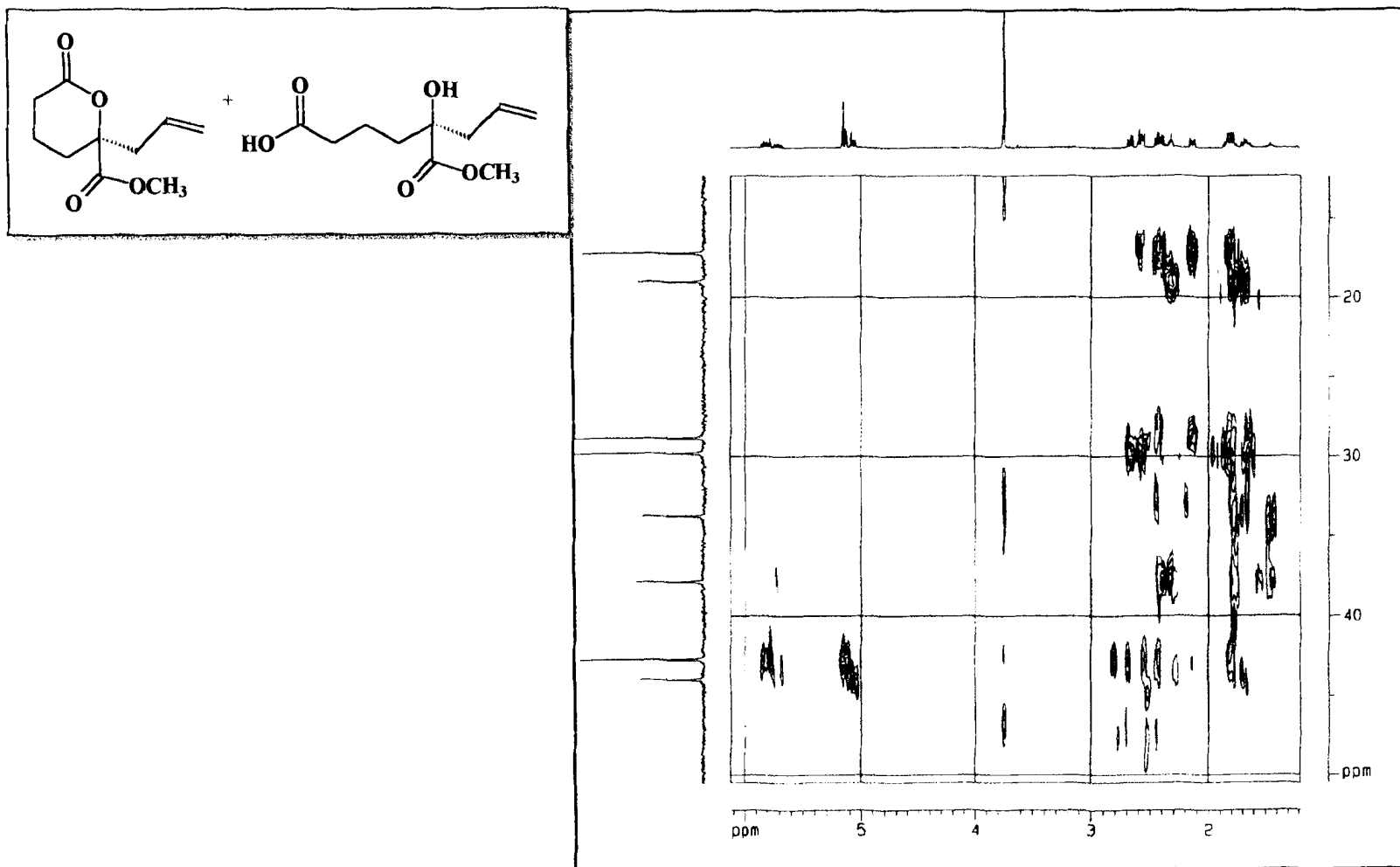
Espectro 22 - Espectro de RMNN ^{13}C (125,77 MHz) da mistura (135) e (149), desacoplado de próton (PND), obtido em CDCl_3 .



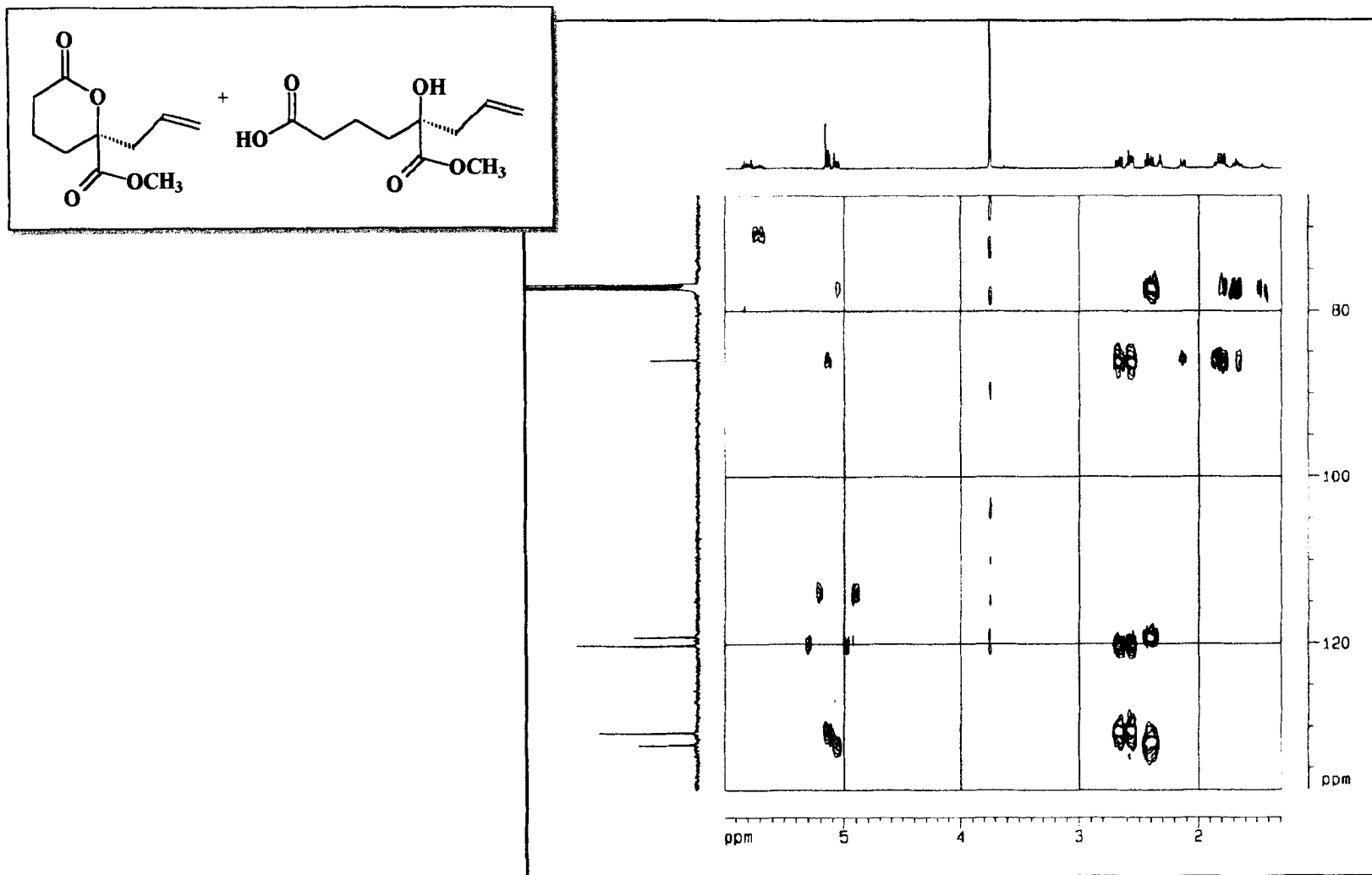
Espectro 23 - Espectro de RMN^{13}C -DEPT-135 (125,77 MHz) da mistura de (135) e (149), obtido em CDCl_3 .



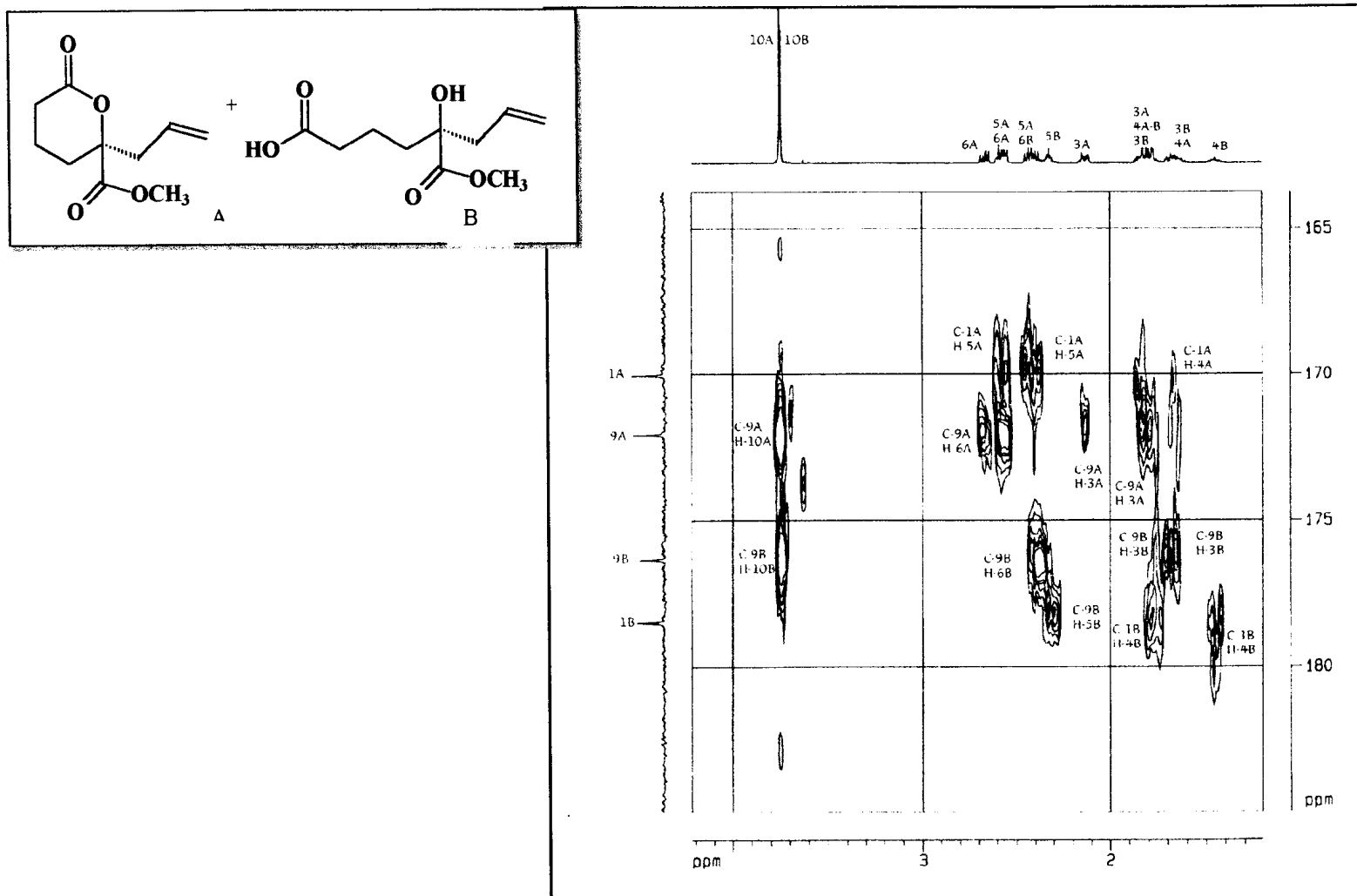
Espectro 24 - Espectro bidimensional de correlação heteronuclear, $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ -HMBC- $^1J_{\text{CH}}$, da mistura de (135) e (149).



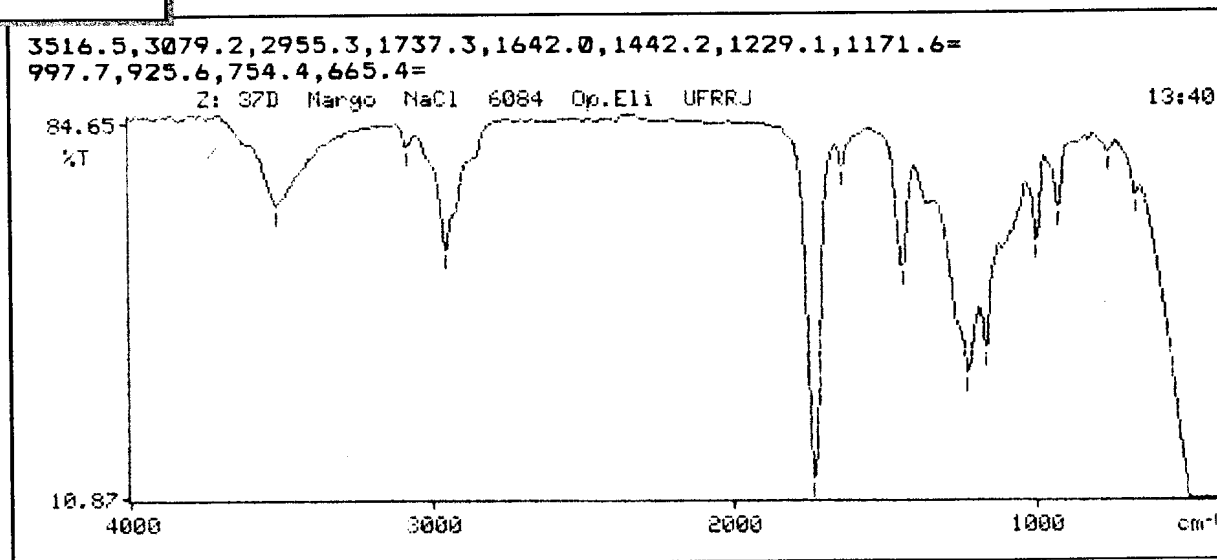
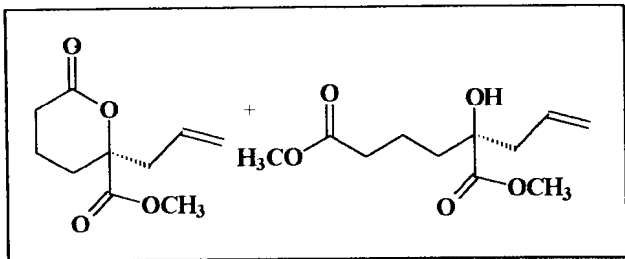
Espectro 25 - Espectro bidimensional de correlação heteronuclear, $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ -HMBC- $^n\text{J}_{\text{CH}}$ ($n=2$ ou 3) a mistura de (135) e (149).



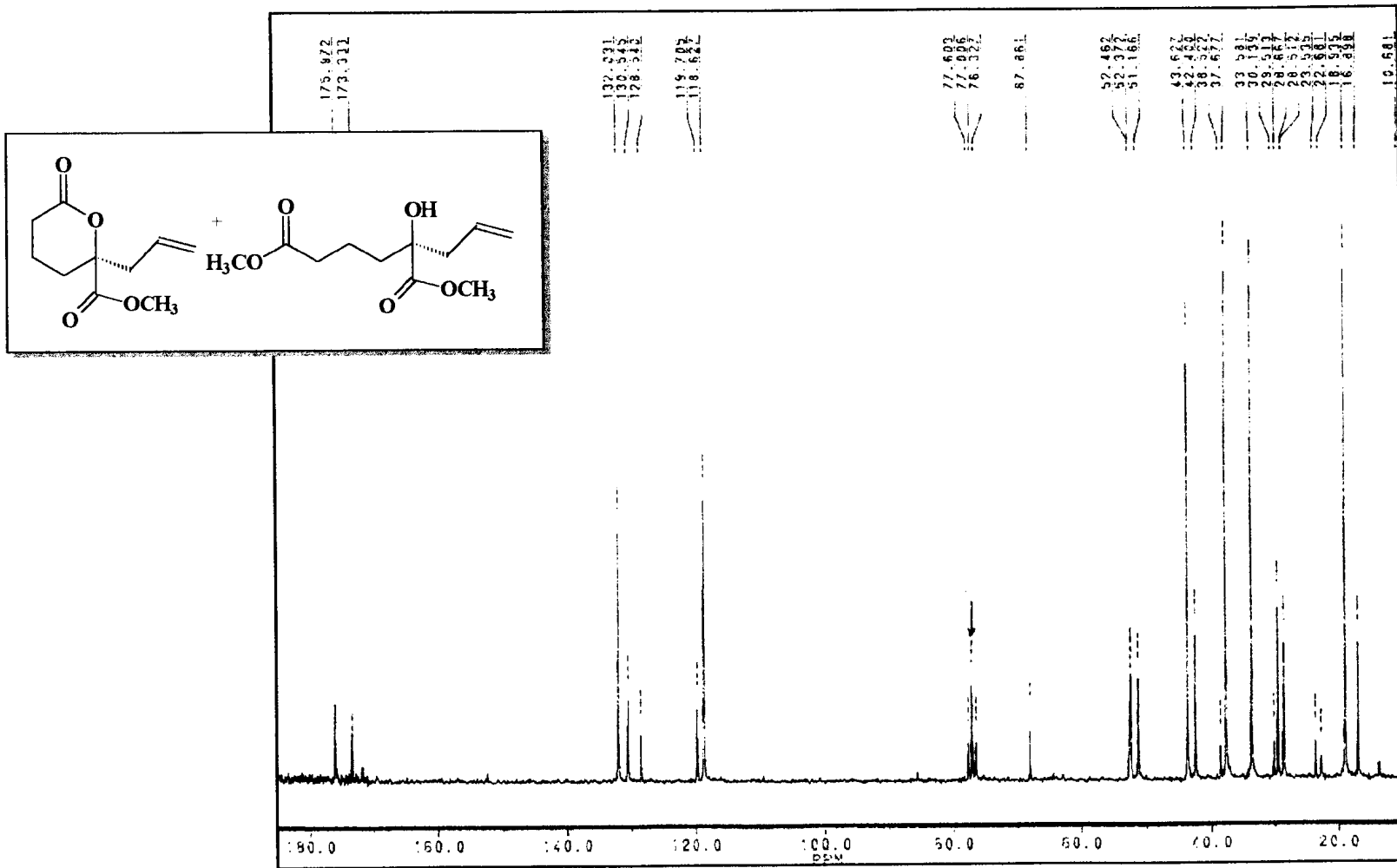
Espectro 26 - Ampliação do espectro de HMBC da mistura de (135) e (149).



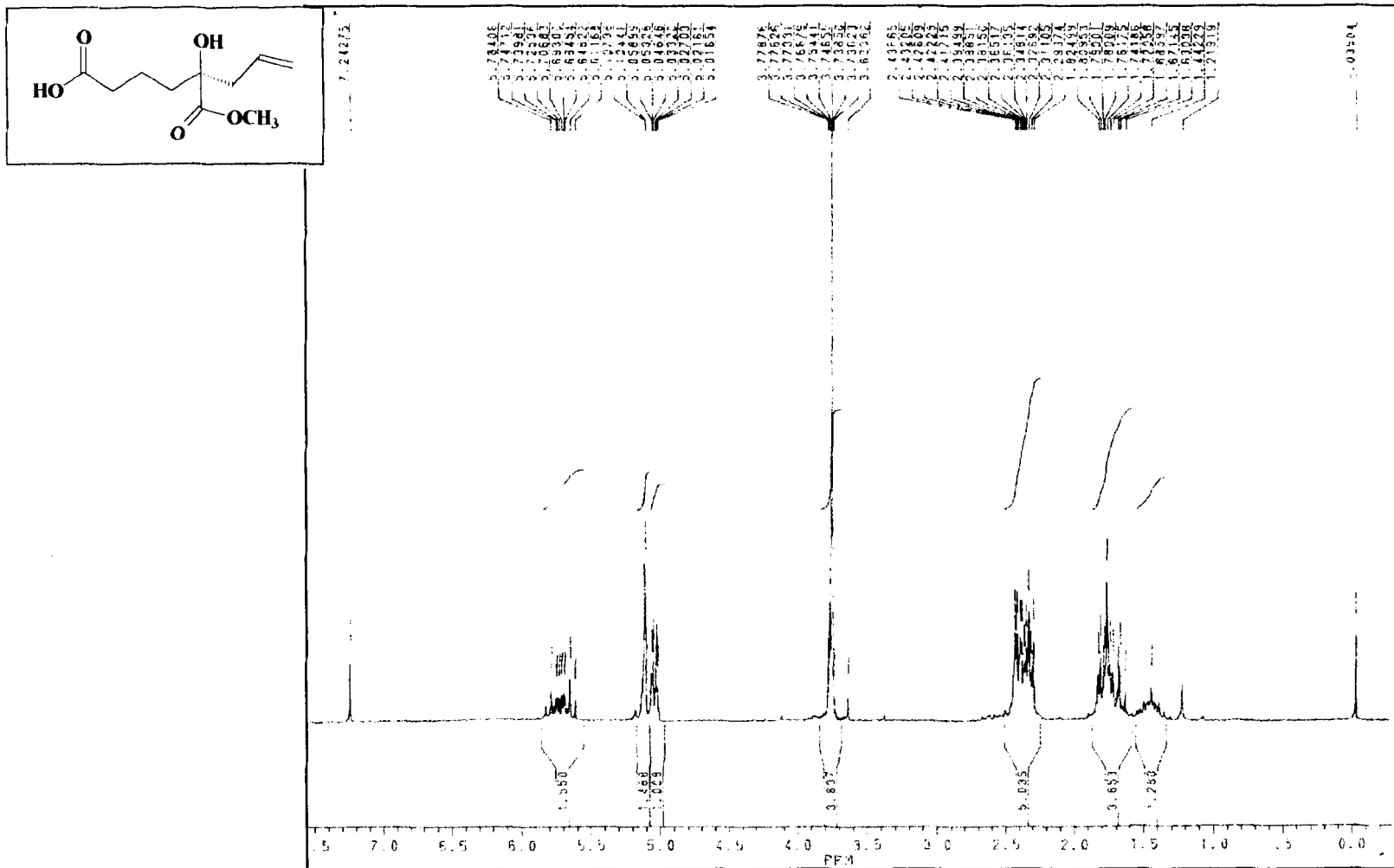
Espectro 27 - Ampliação do espectro de HMBC da mistura de (135) e (149).



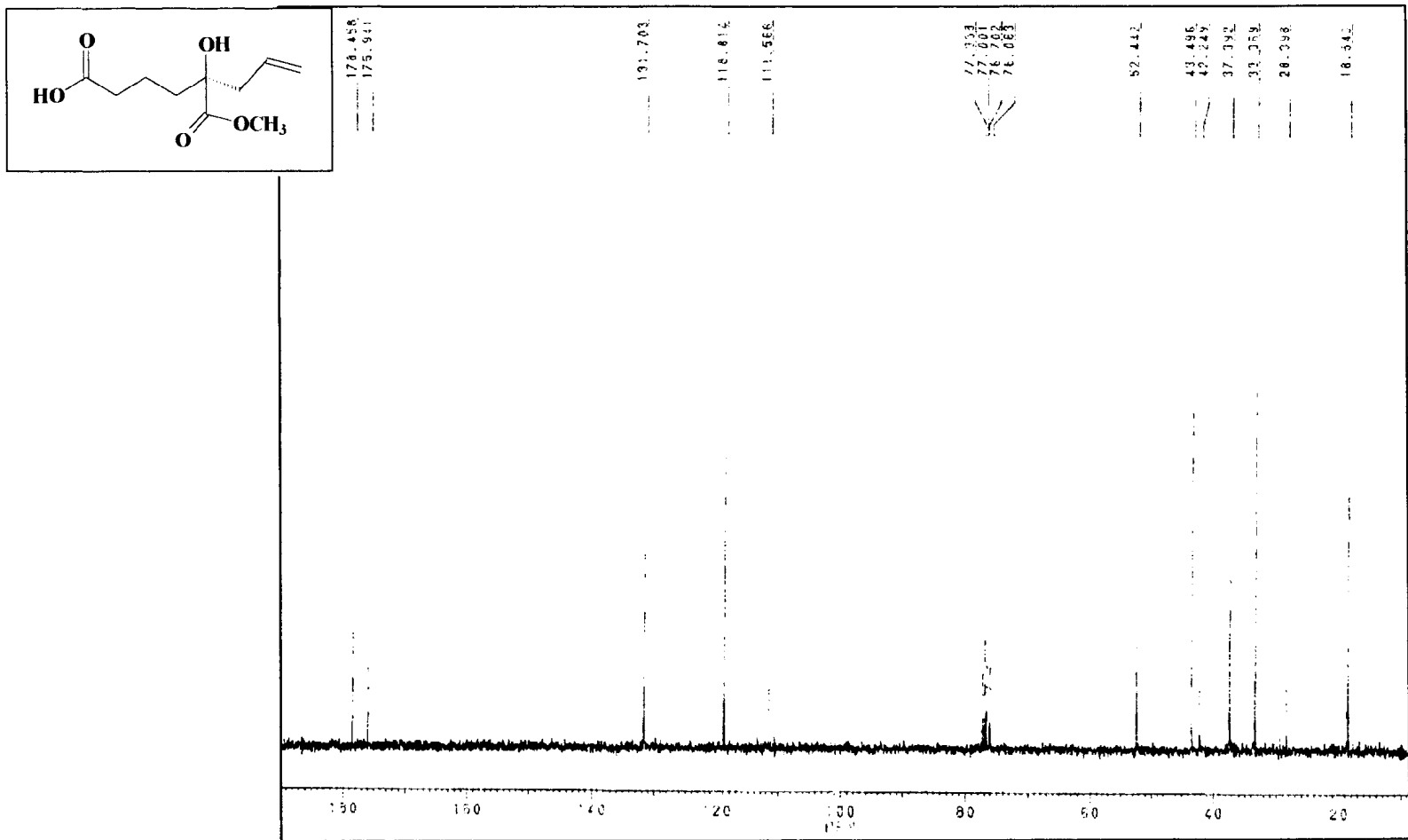
Espectro 28- Espectro de Infravermelho (NaCl) da mistura de (135) e (150).



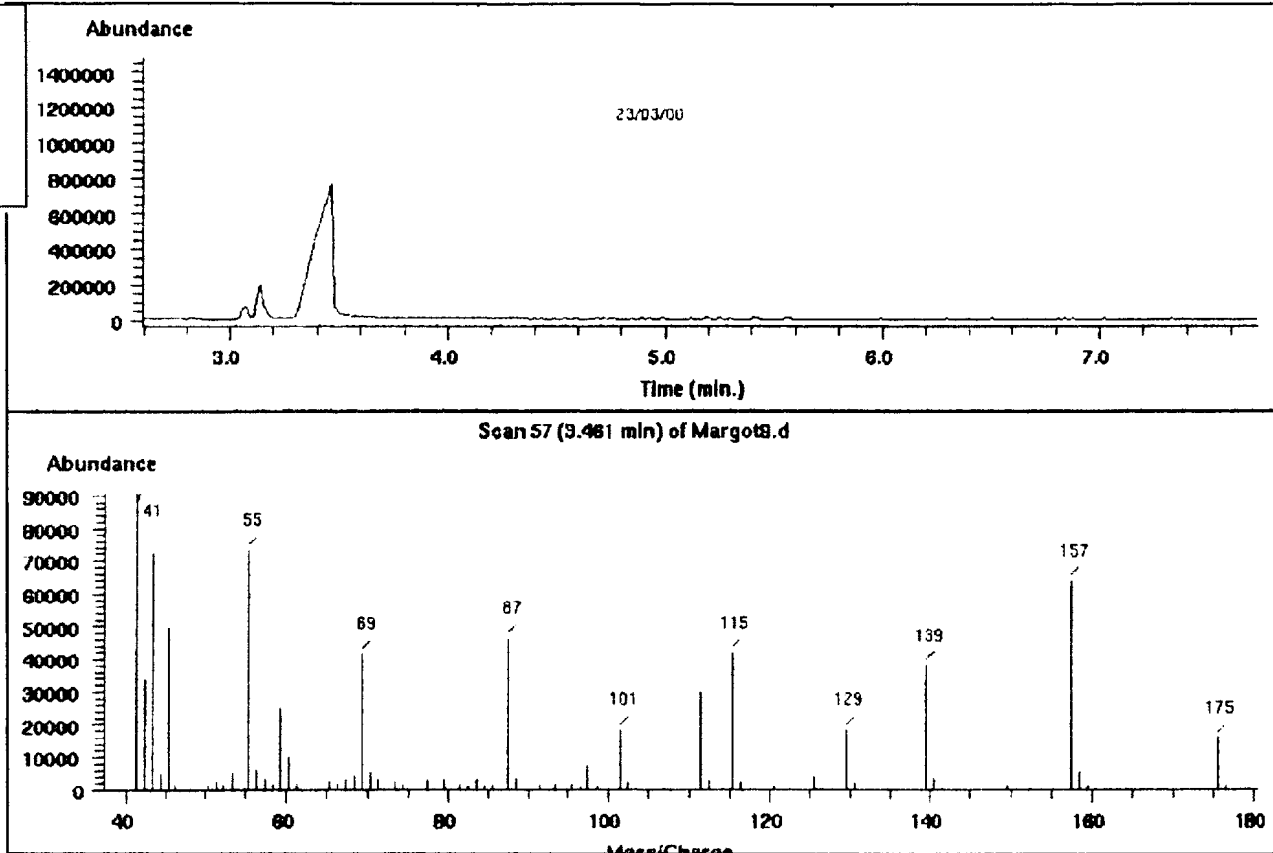
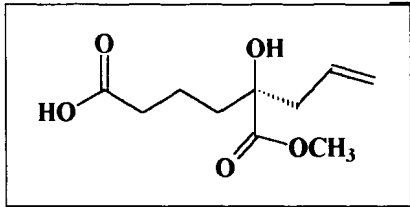
Espectro 30 - Espectro de RMN¹³C (50,3 MHz) da mistura de (135) e (150), obtido em CDCl₃.



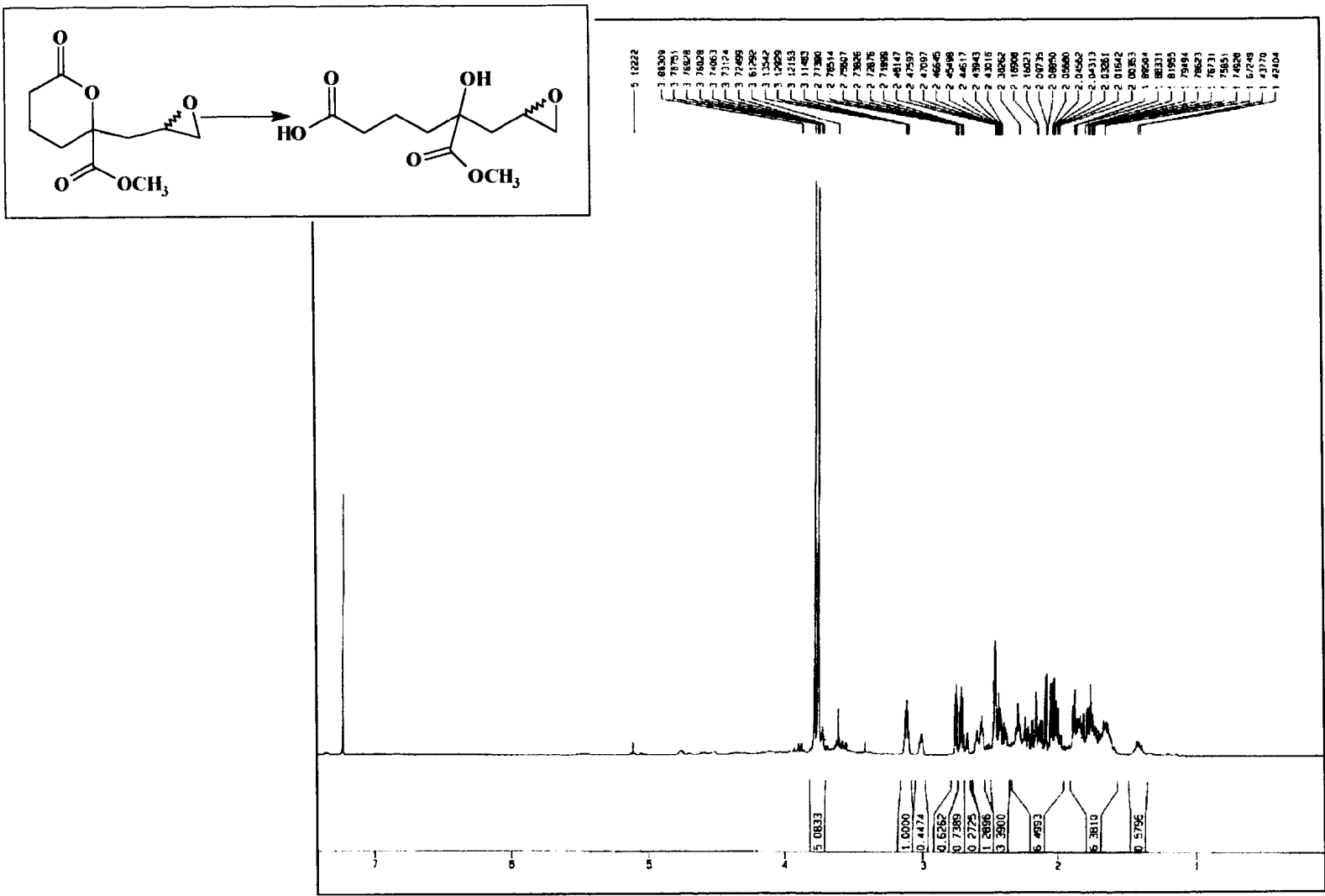
Espectro 31 - Espectro de RMN¹H (200 MHz) de (149), obtido em CDCl₃ e TMS como referência interna.



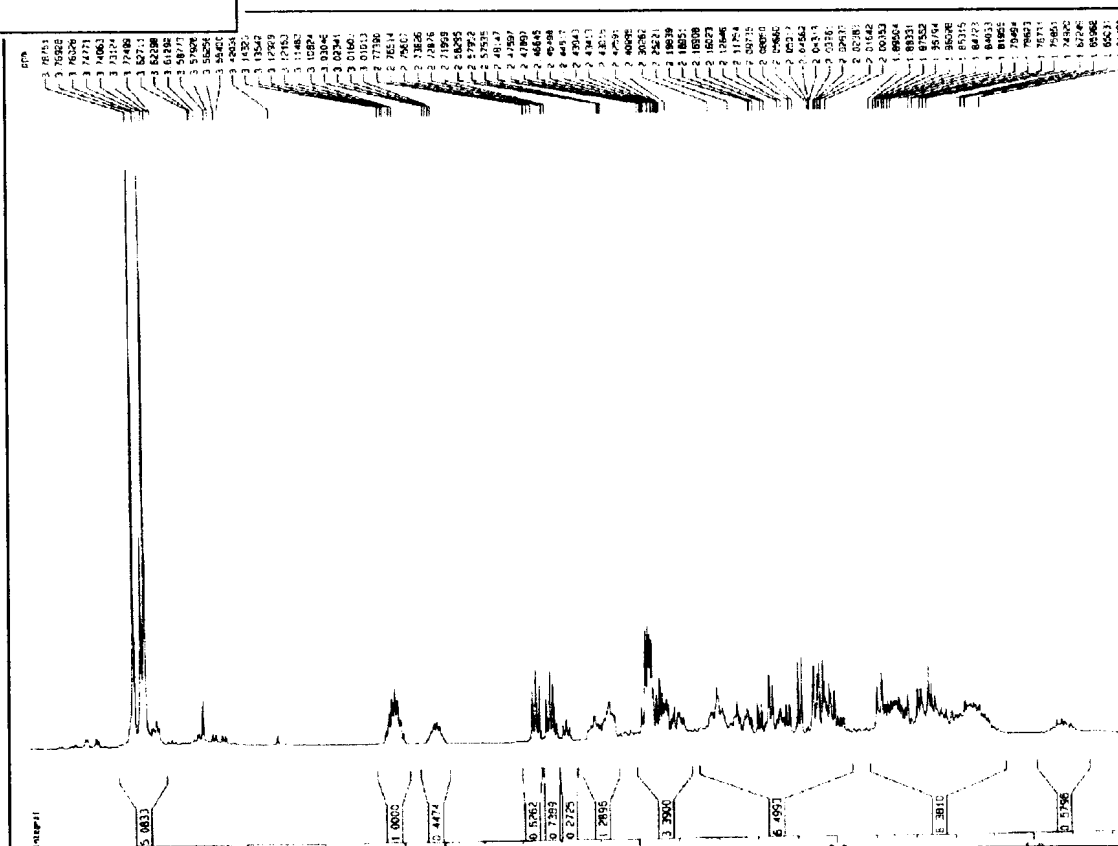
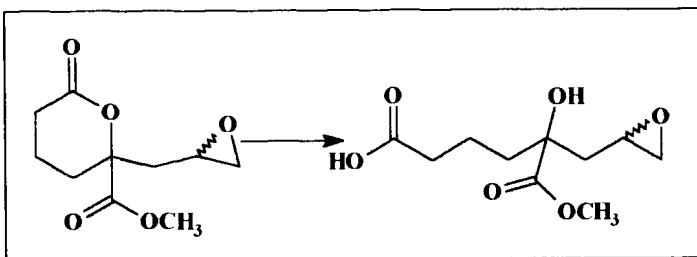
Espectro32 - Espectro de RMN ¹³C (50,3 MHz) de (149), desacoplado de próton (PND), obtido em CDCl₃.



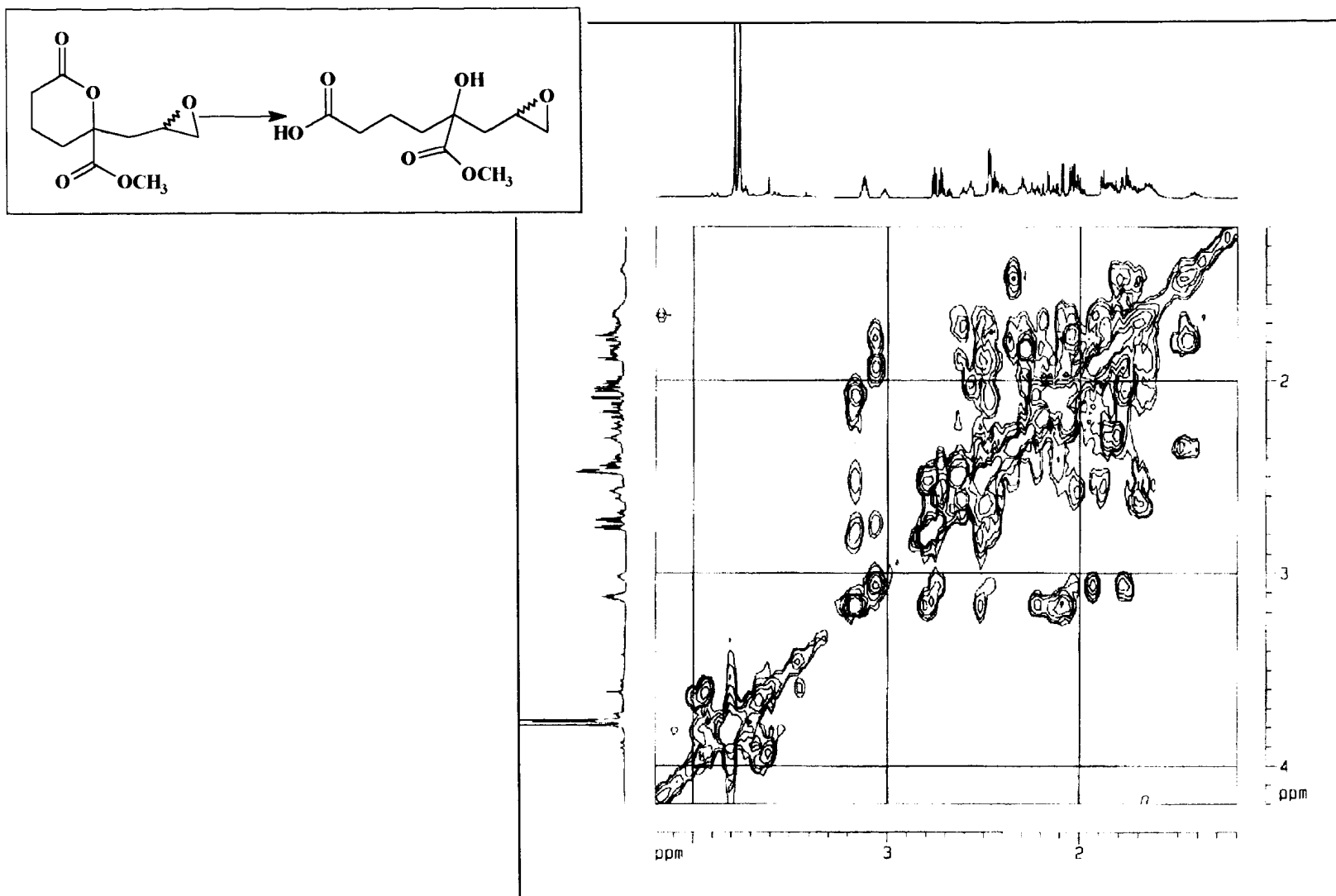
Espectro 33 - Cromatograma e espectro de massas de (149).



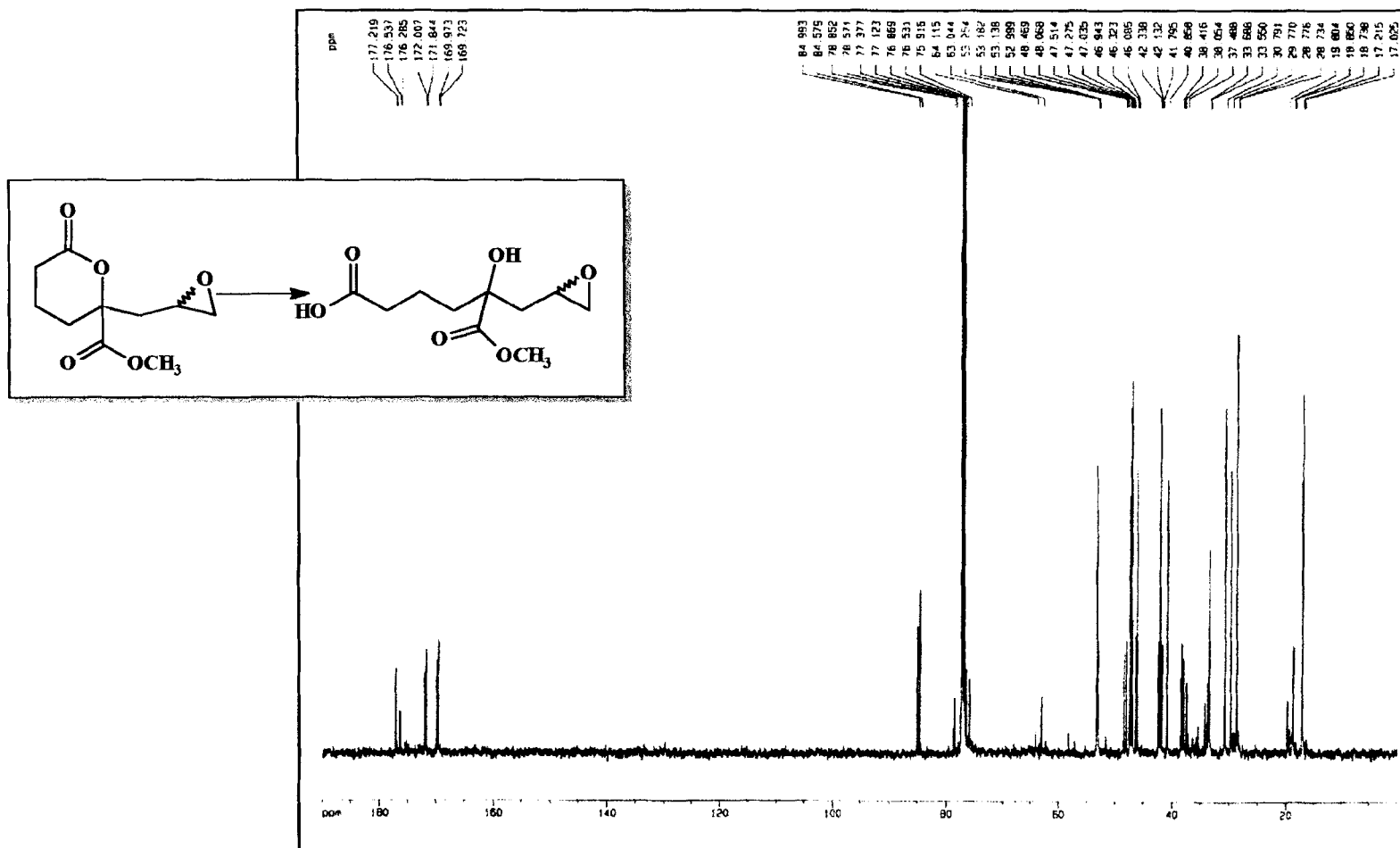
Espectro 34 - Espectro de RMN¹H (500 MHz) da mistura de (136) e (151), obtido em CDCl₃ e TMS como referência interna.



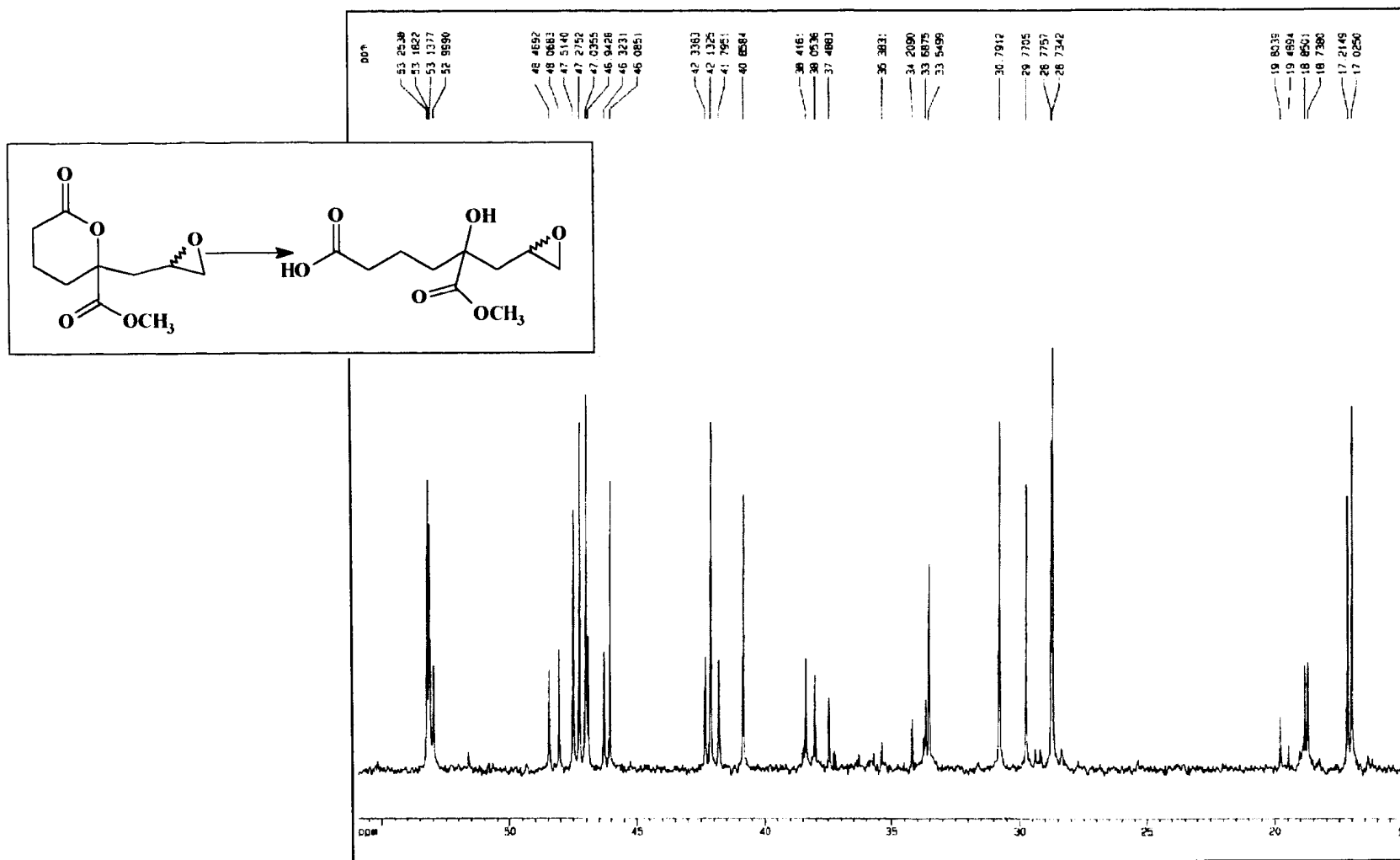
Espectro 35 - Ampliação do espectro de RMN¹H da mistura de (136) e (151).



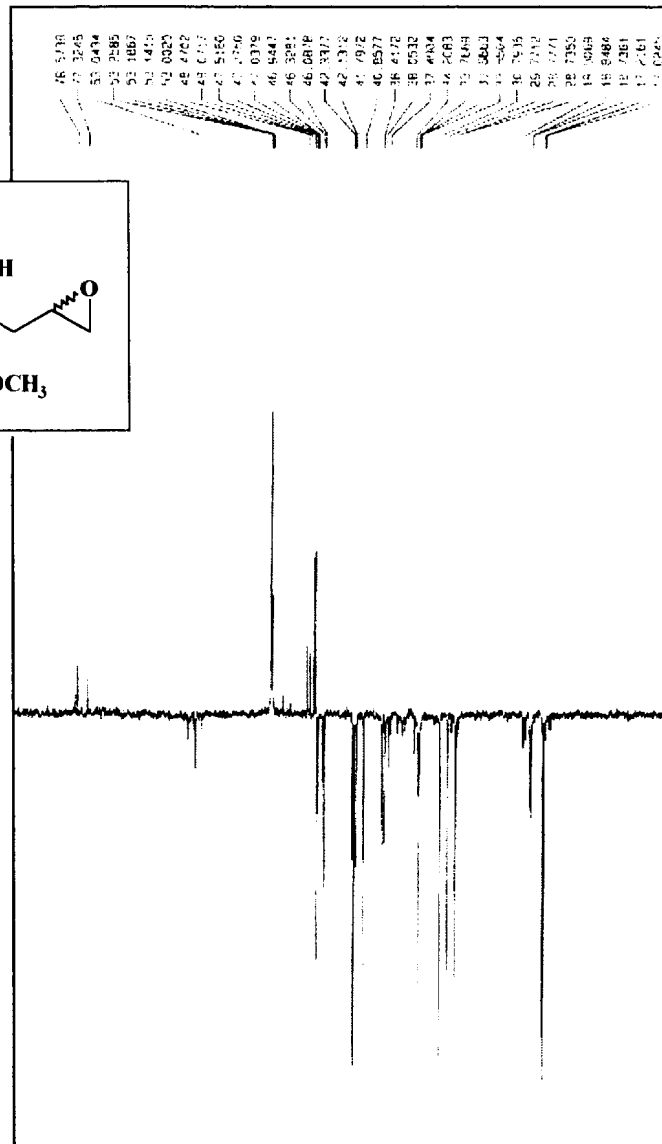
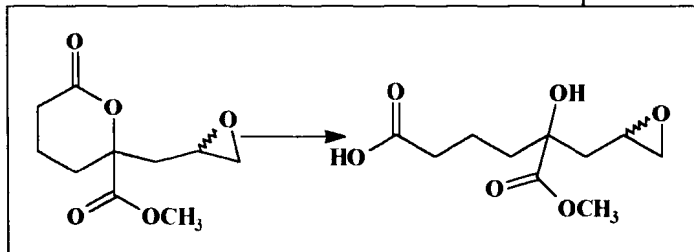
Espectro 36 - Espectro bidimensional de correlação homonuclear (500 MHz), ^1H x ^1H -COSY, da mistura de (136) e (151).



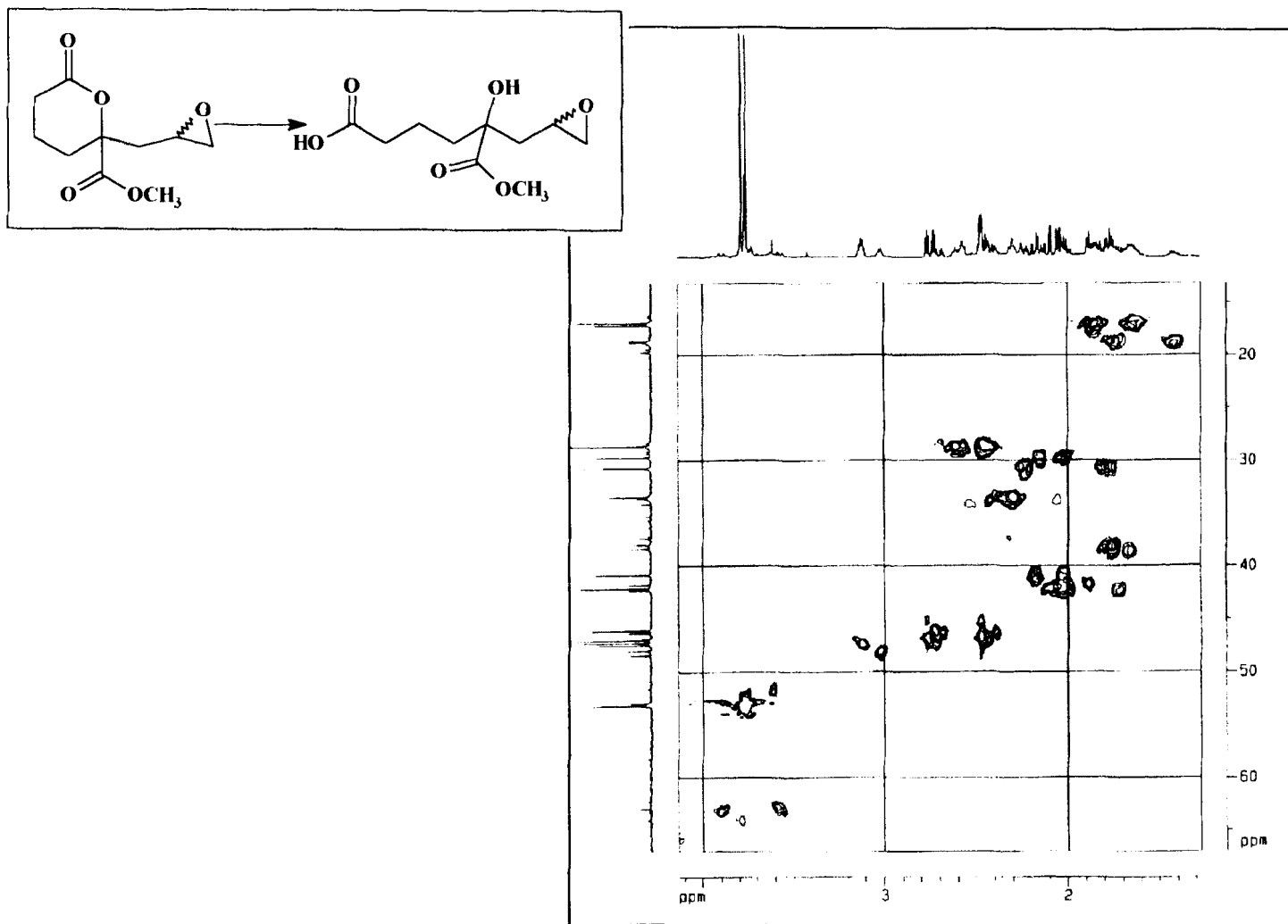
Espectro 37 - Espectro de RMN ^{13}C (125,77 MHz) da mistura de (136) e (151), obtido em CDCl_3 .



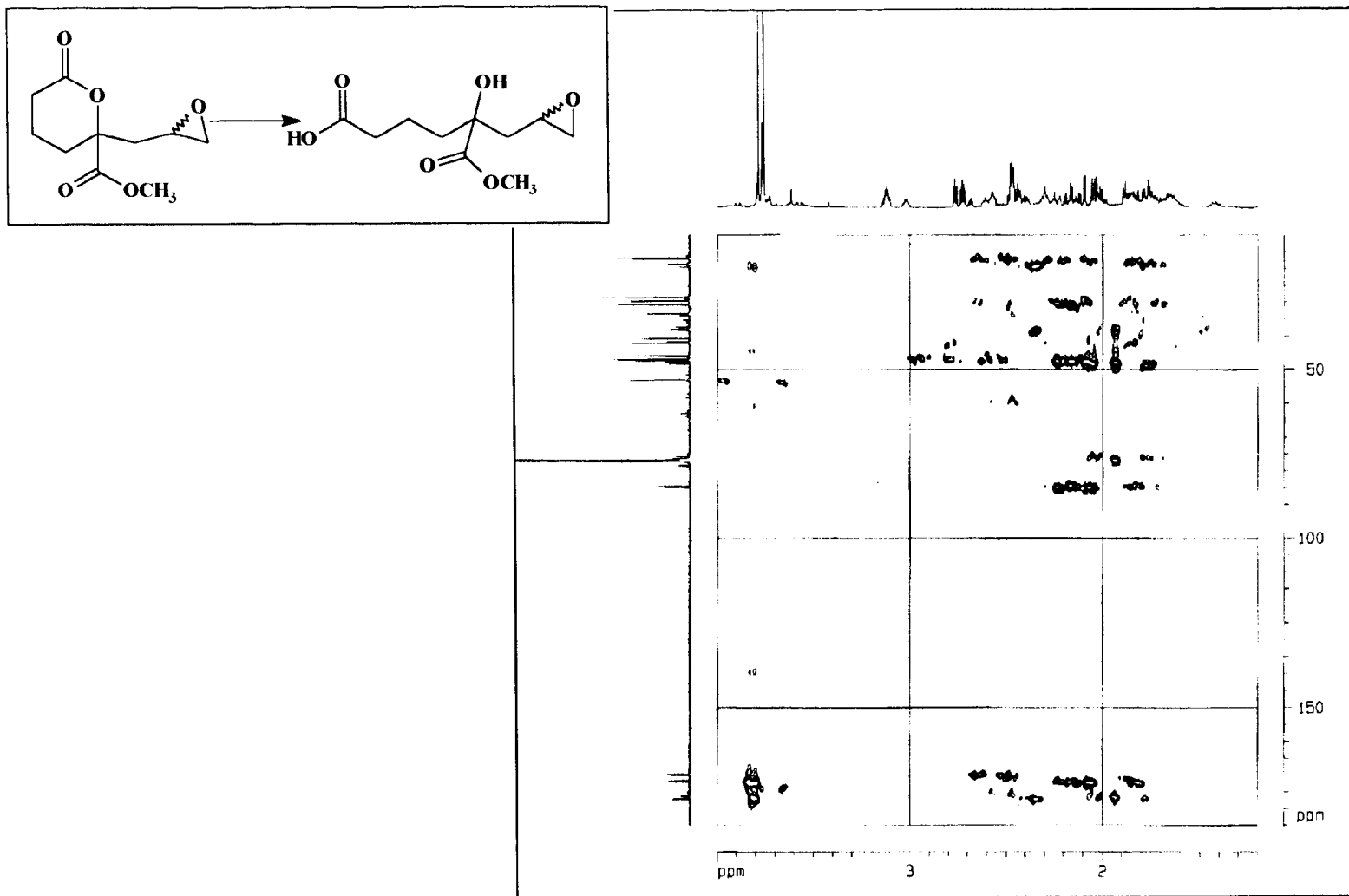
Espectro 38 - Ampliação do espectro de RMN^{13}C da mistura de (136) e (151).



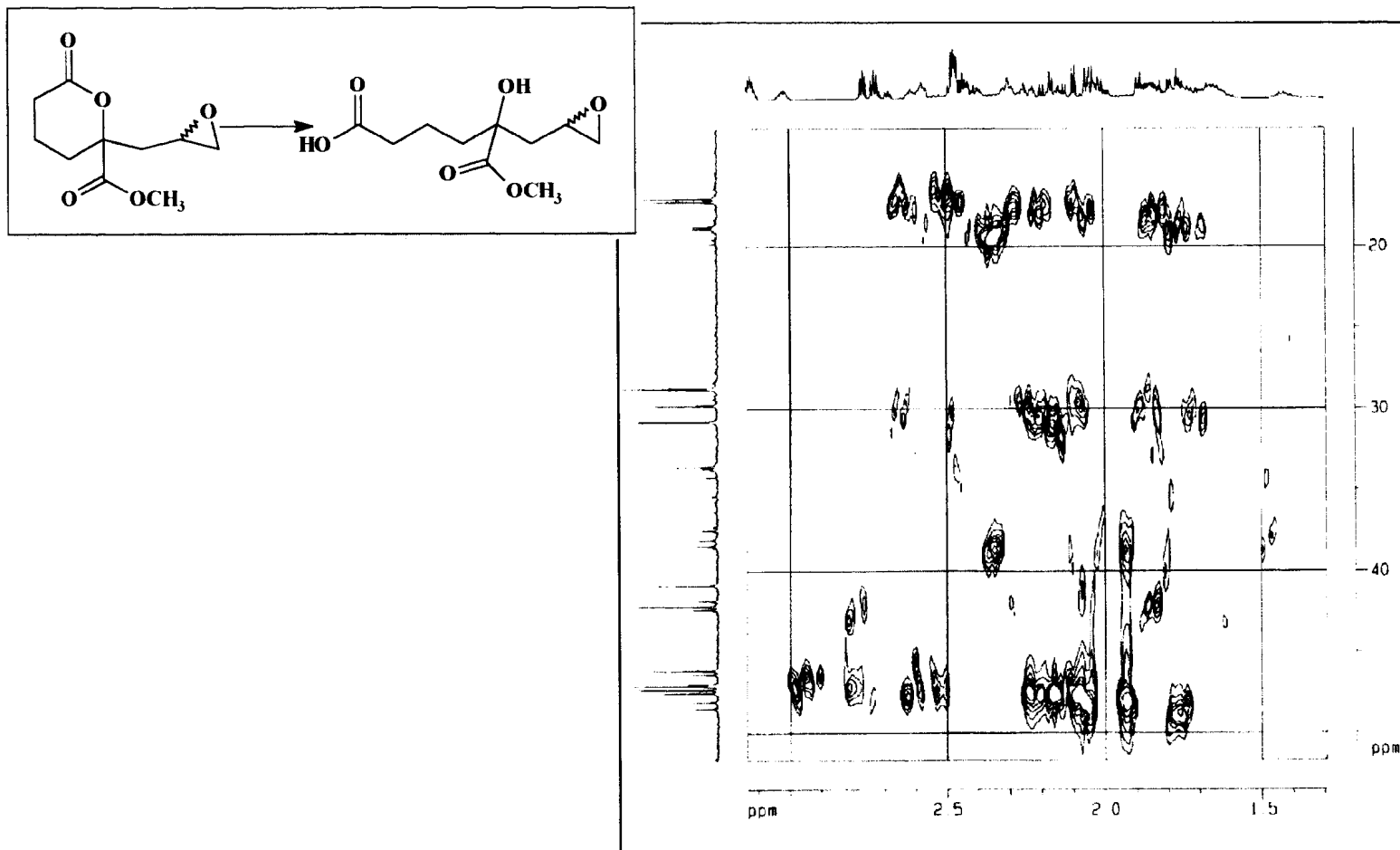
Espectro 39 - Espectro de RMN¹³C-DEPT-135 (125,77 MHz) da mistura de (136) e (151), obtido em CDCl₃.



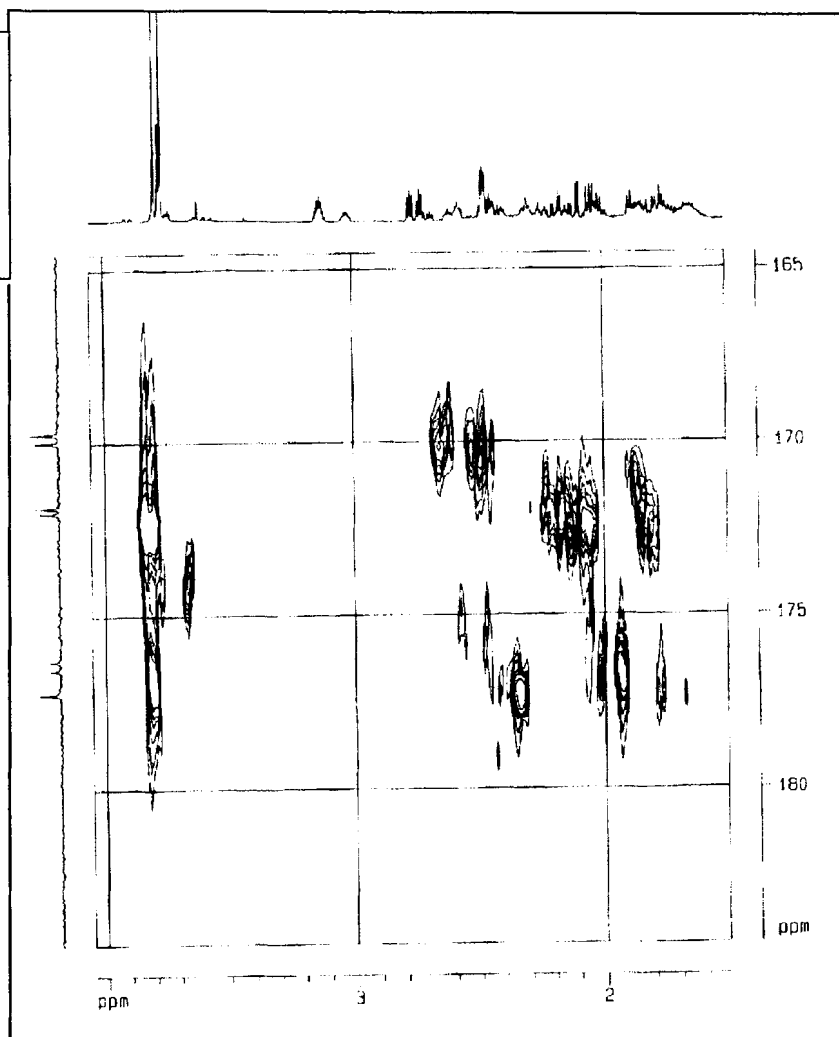
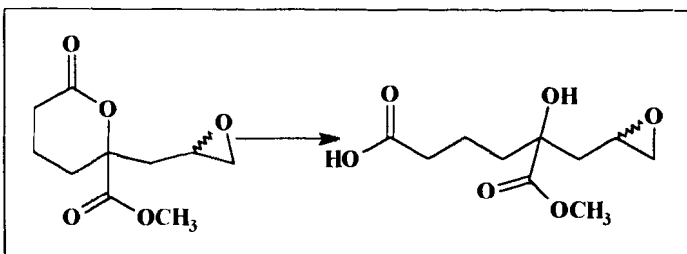
Espectro 40 - Espectro bidimensional de correlação heteronuclear, ^1H x ^{13}C -HMQC- $^1J_{\text{CH}}$, da mistura de (136) e (151).



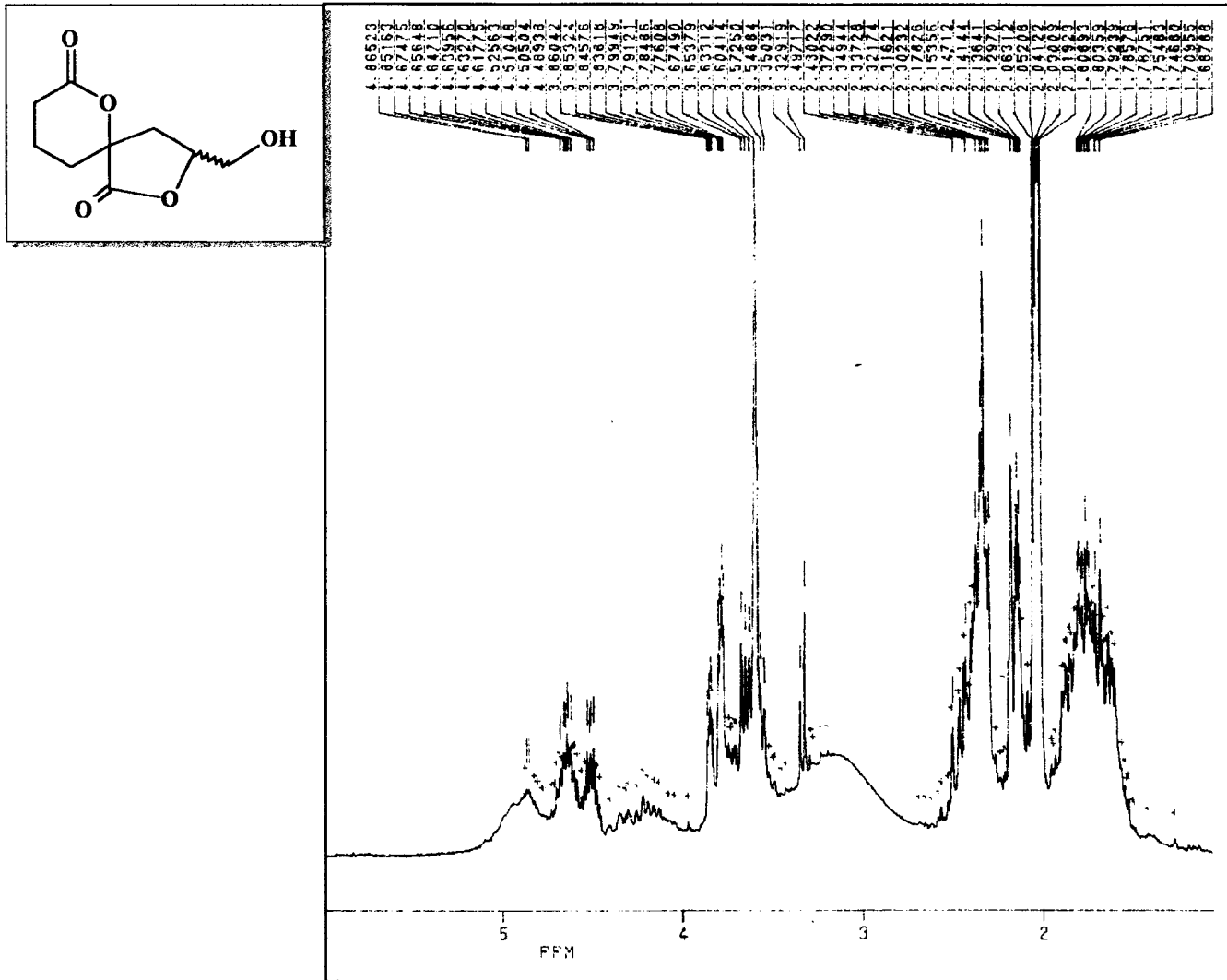
Espectro 41 - Espectro bidimensional de correlação heteronuclear, $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ -HMBC- $^nJ_{\text{CH}}$ (n=2 ou 3), da mistura de (136) e (151).



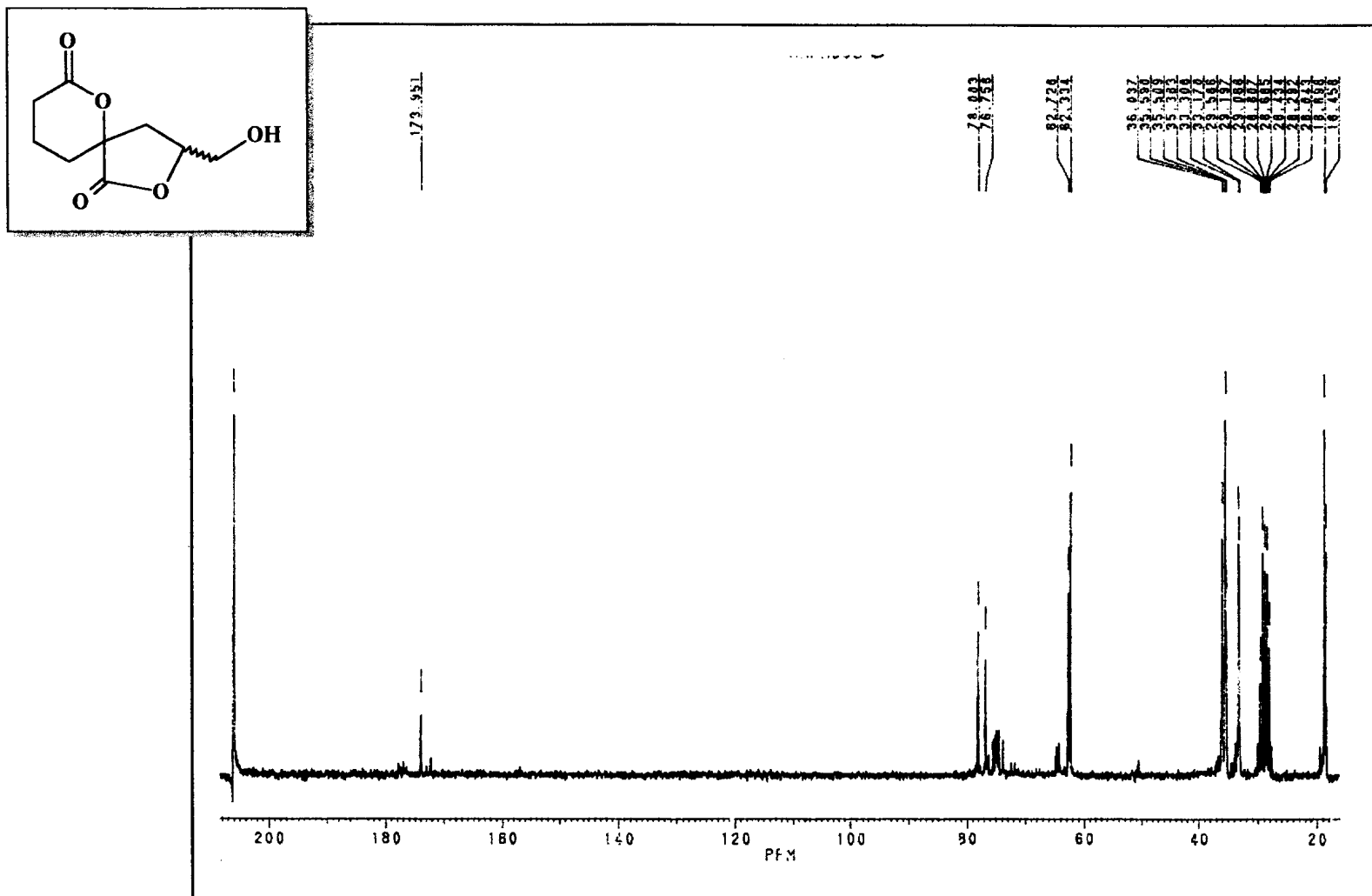
Espectro 42 - Ampliação do espectro de HMBC da mistura de (136) e (151).



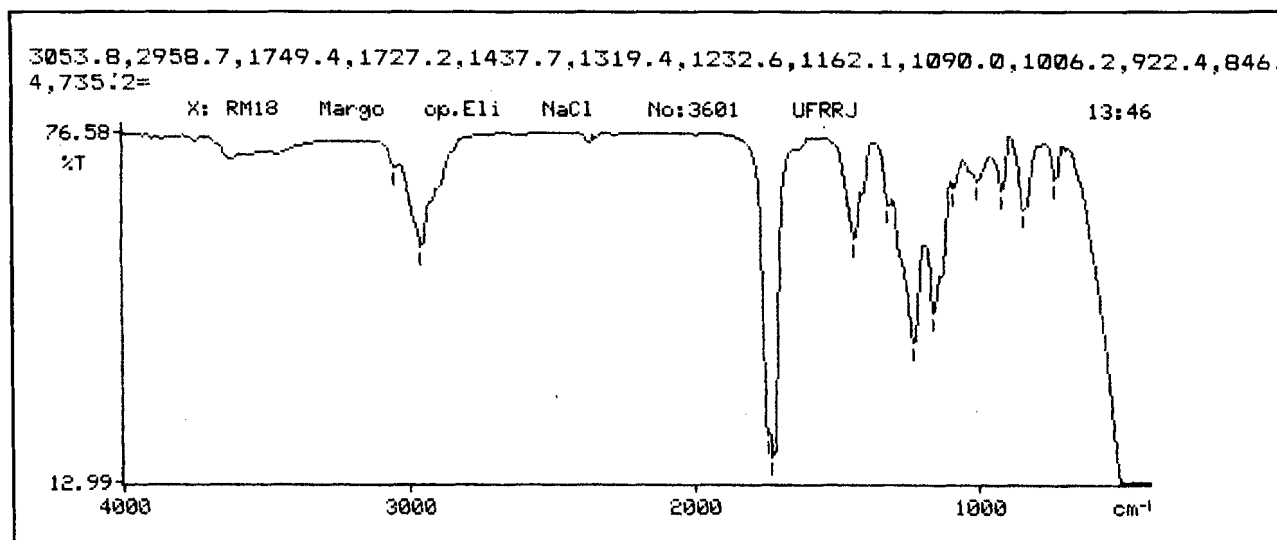
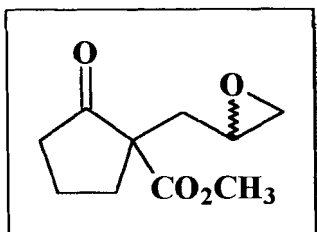
Espectro 43 - Ampliação do espectro de HMBC da mistura de (136) e (151).



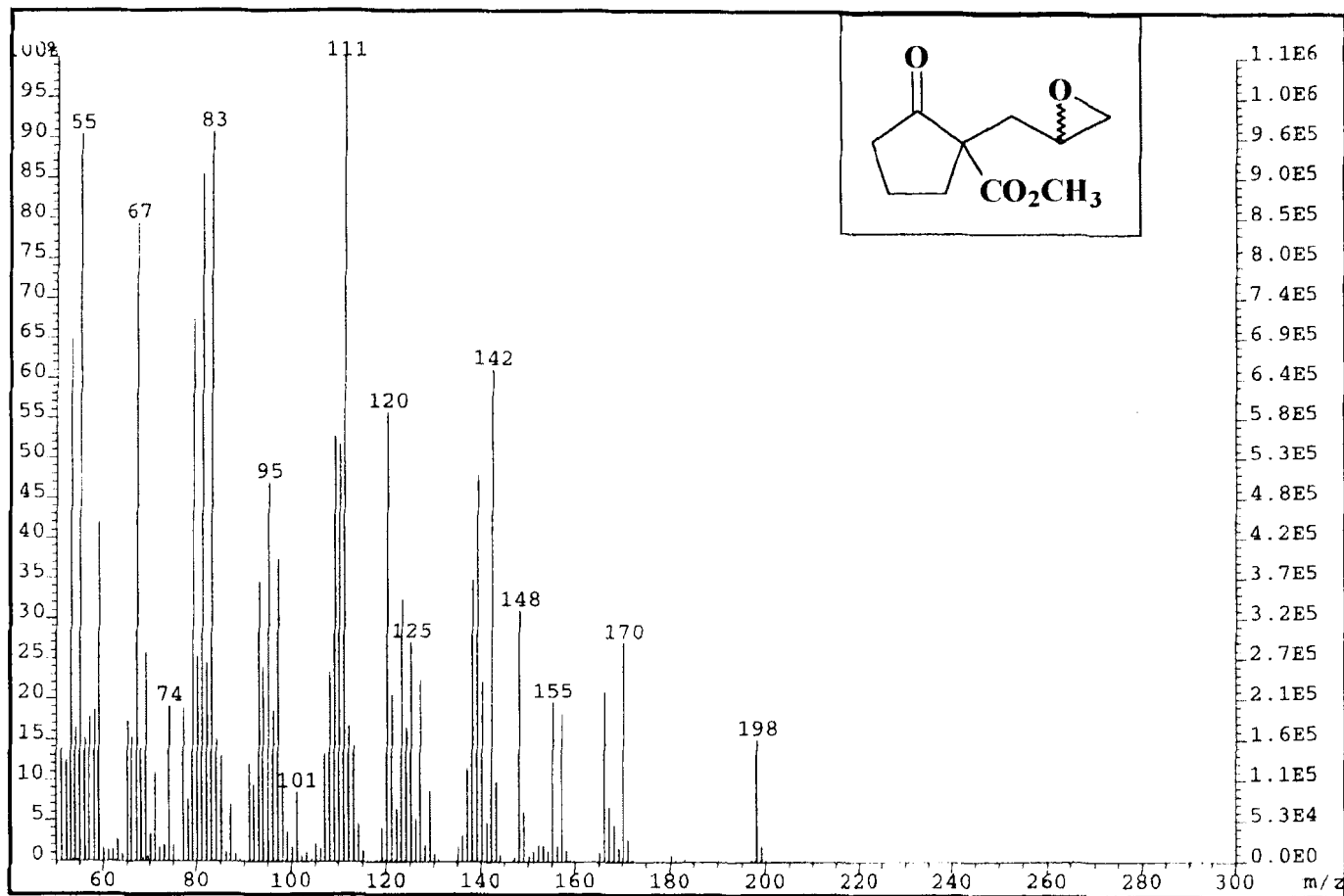
Espectros 44 - Espectro de RMN¹H (200 MHz) de (154), obtido em acetona-d.



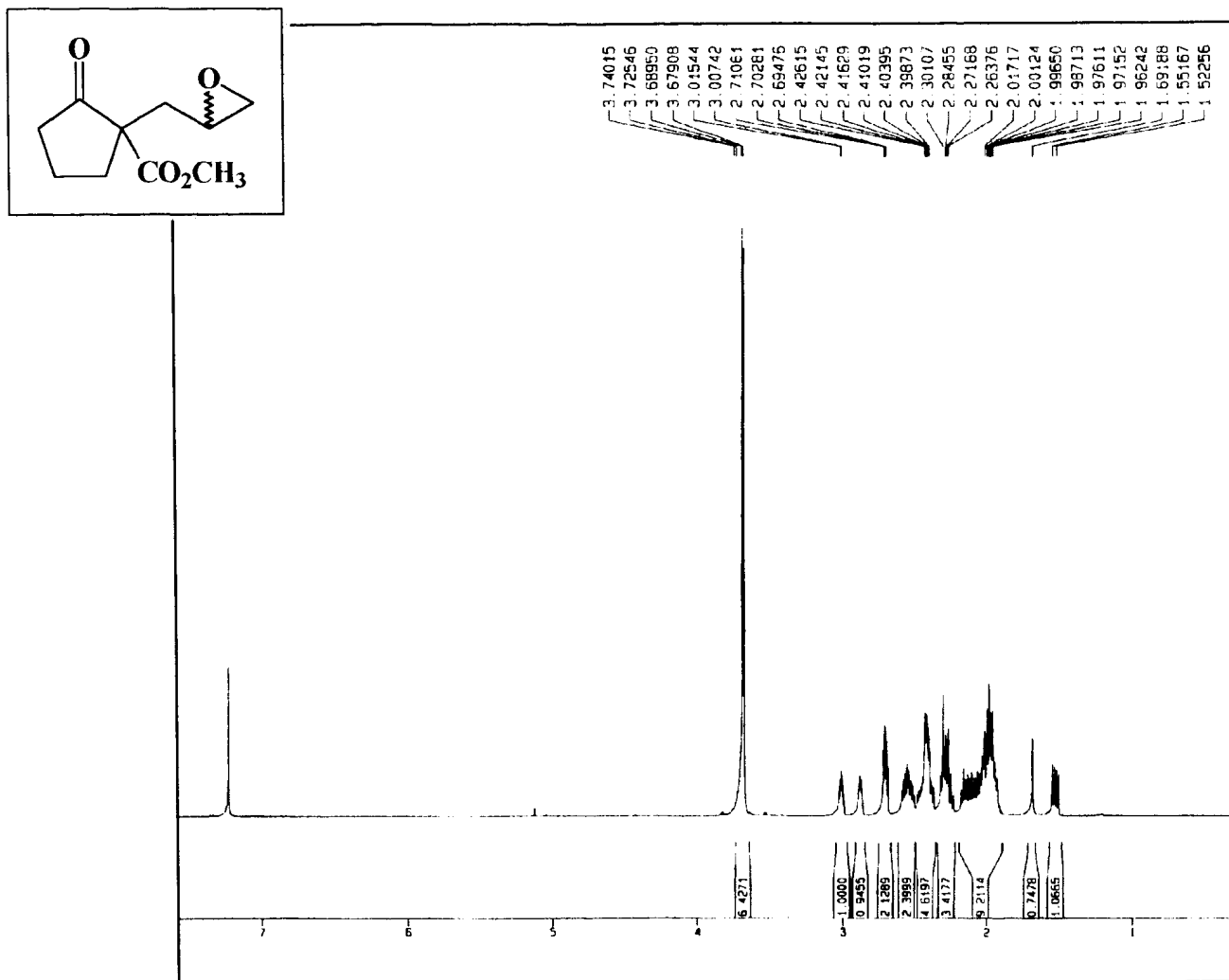
Espectro 45 - Espectro de RMN¹³C (50,3 MHz) de (154), desacoplado de próton (PND), obtido em acetona-d.



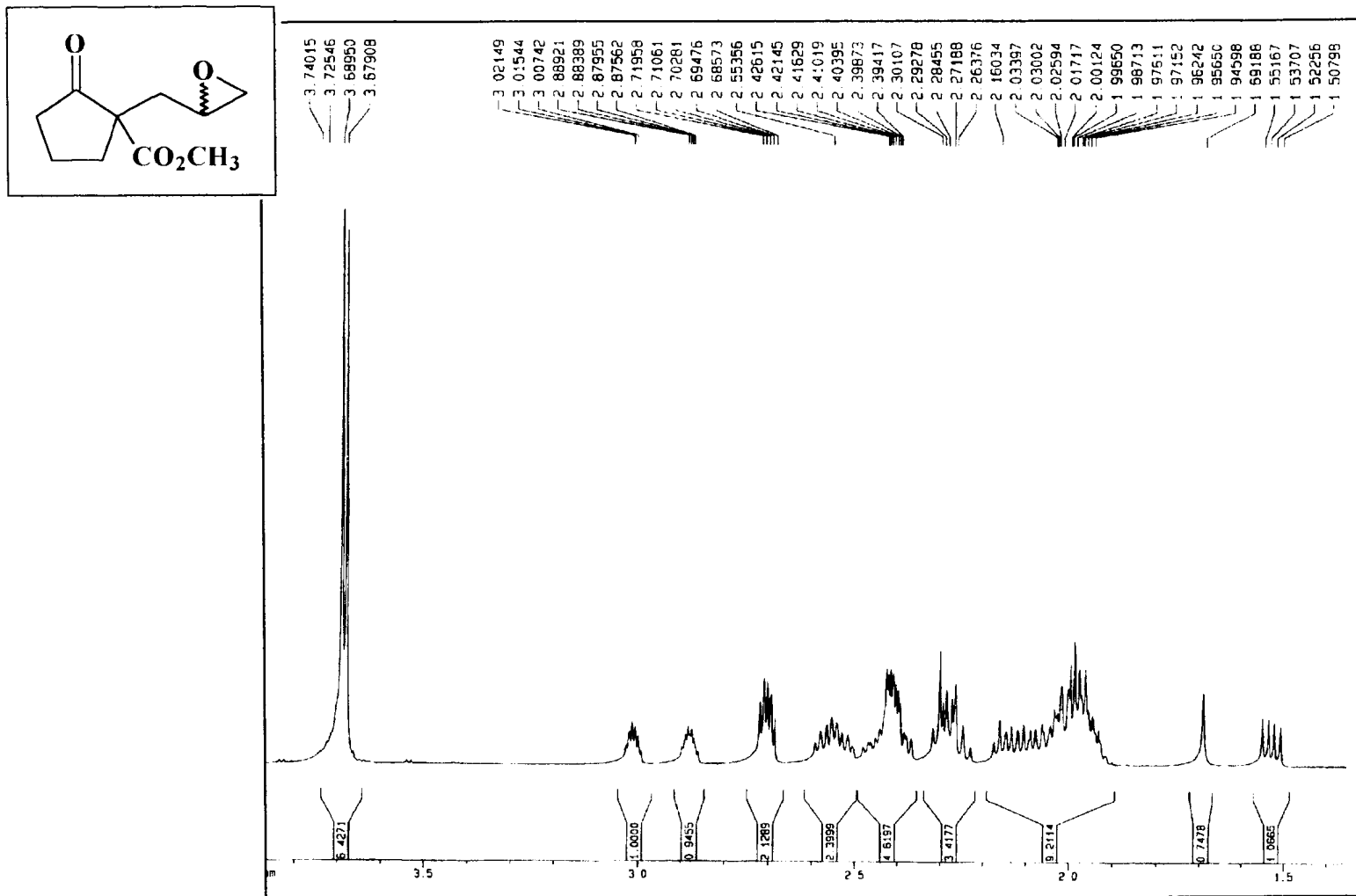
Espectro 46 - Espectro de Infravermelho (NaCl) de (142).



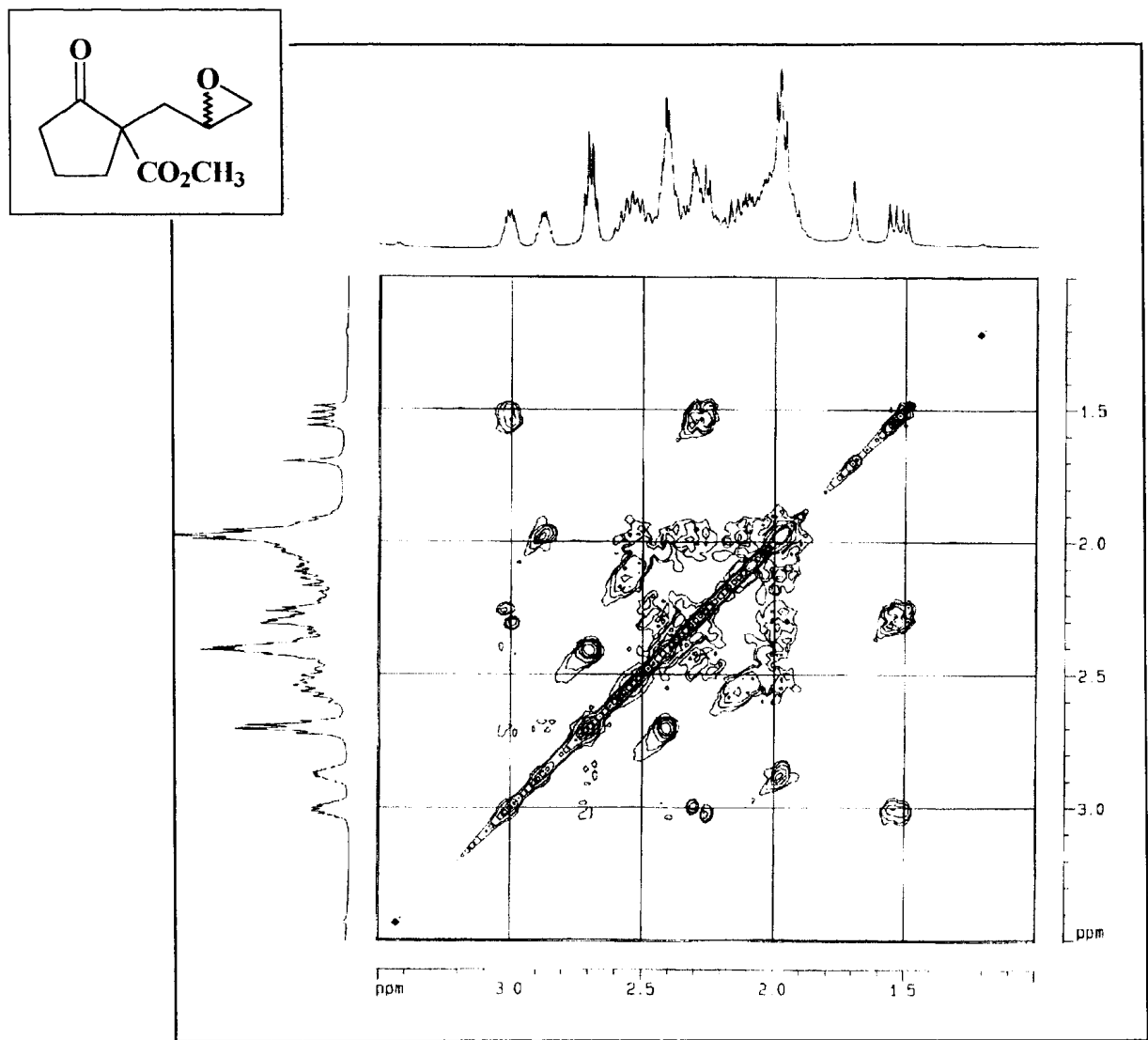
Espectro 46b - Espectro de massas (70 eV) de (142).



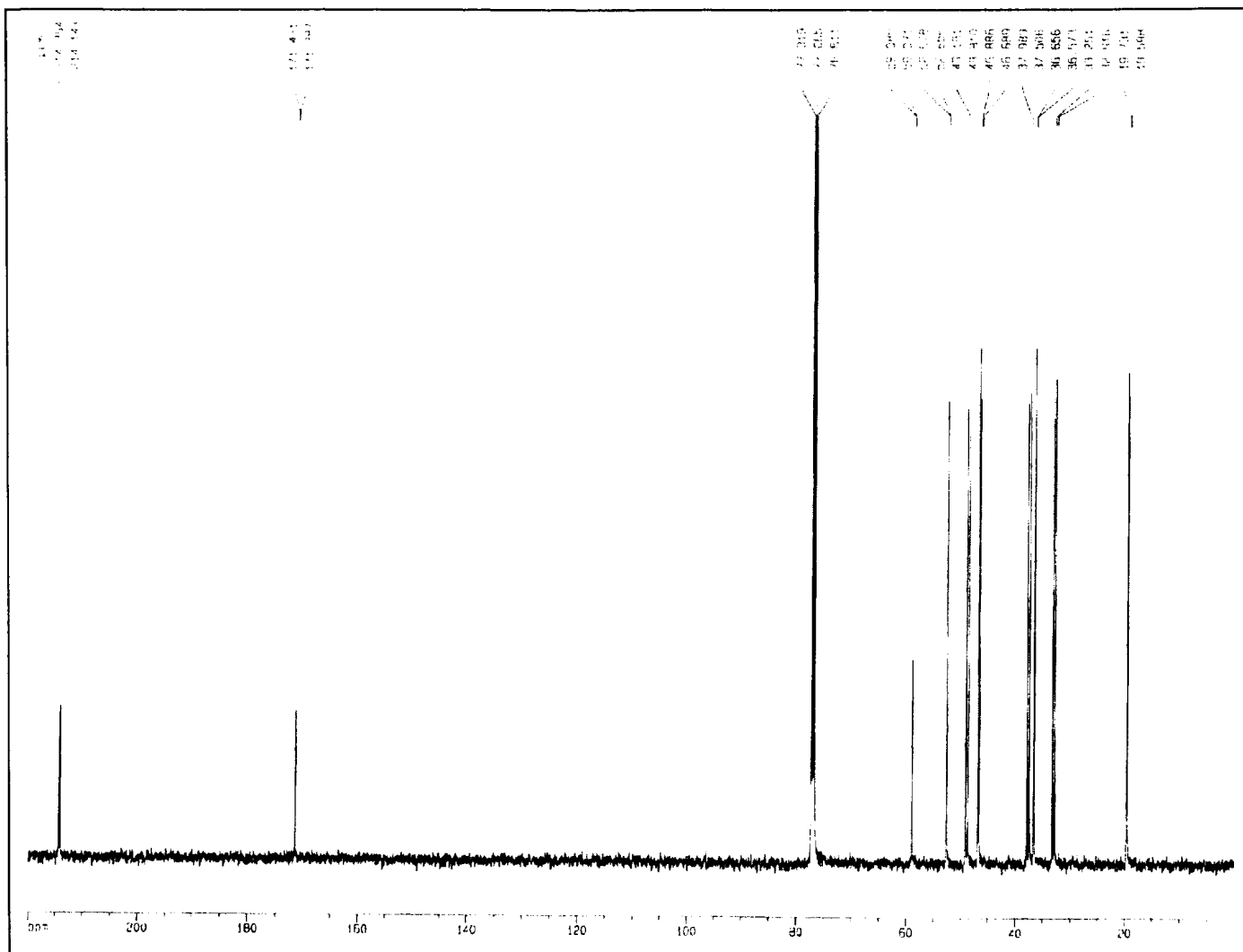
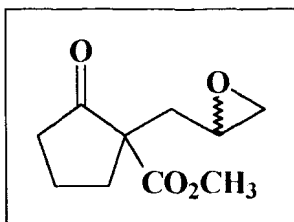
Espectro 47 - Espectro de RMN¹H (500 MHz) de (142), obtido em CDCl₃ e TMS como referência interna.



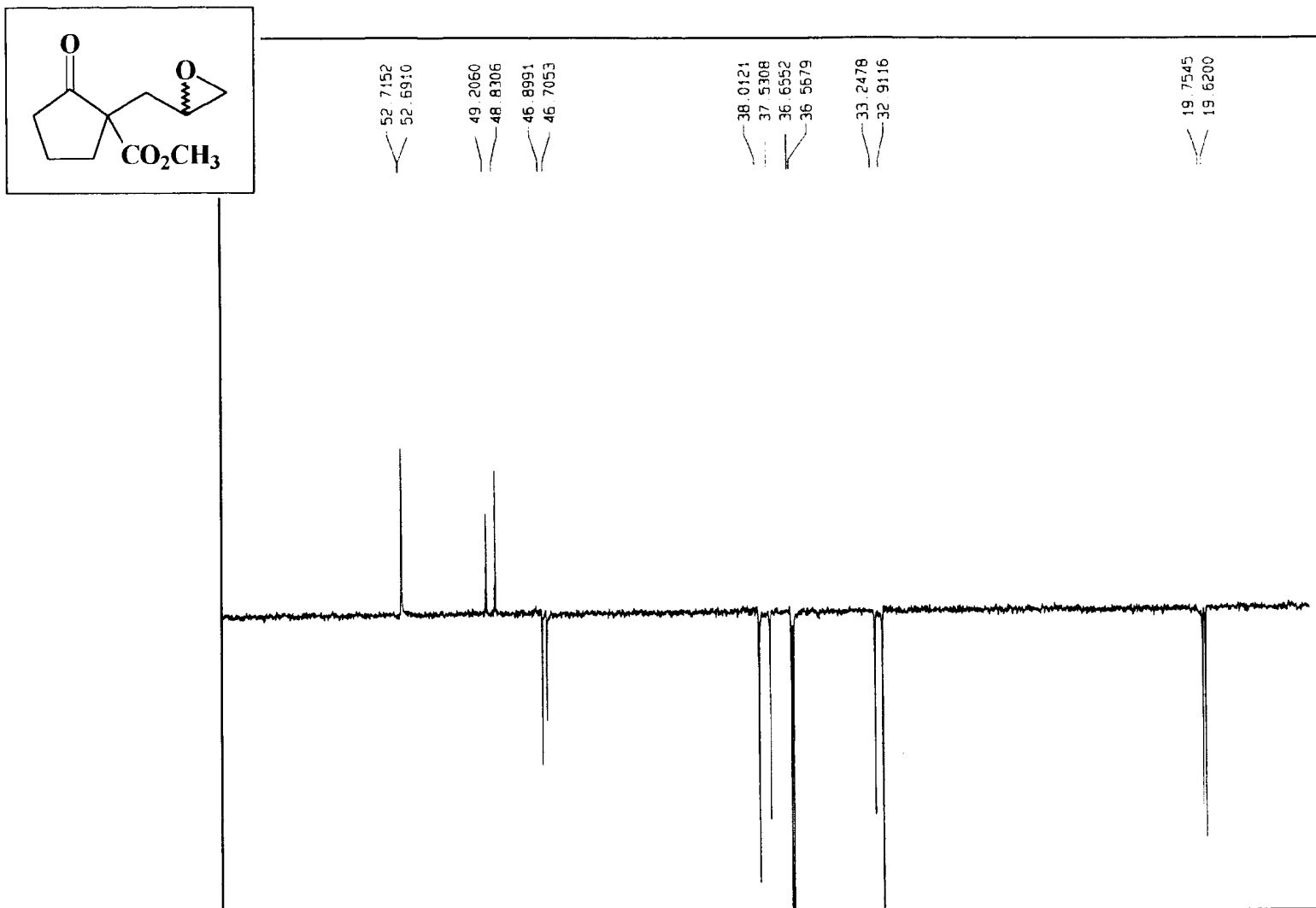
Espectro 48 - Ampliação do espectro de RMN¹H de (142).



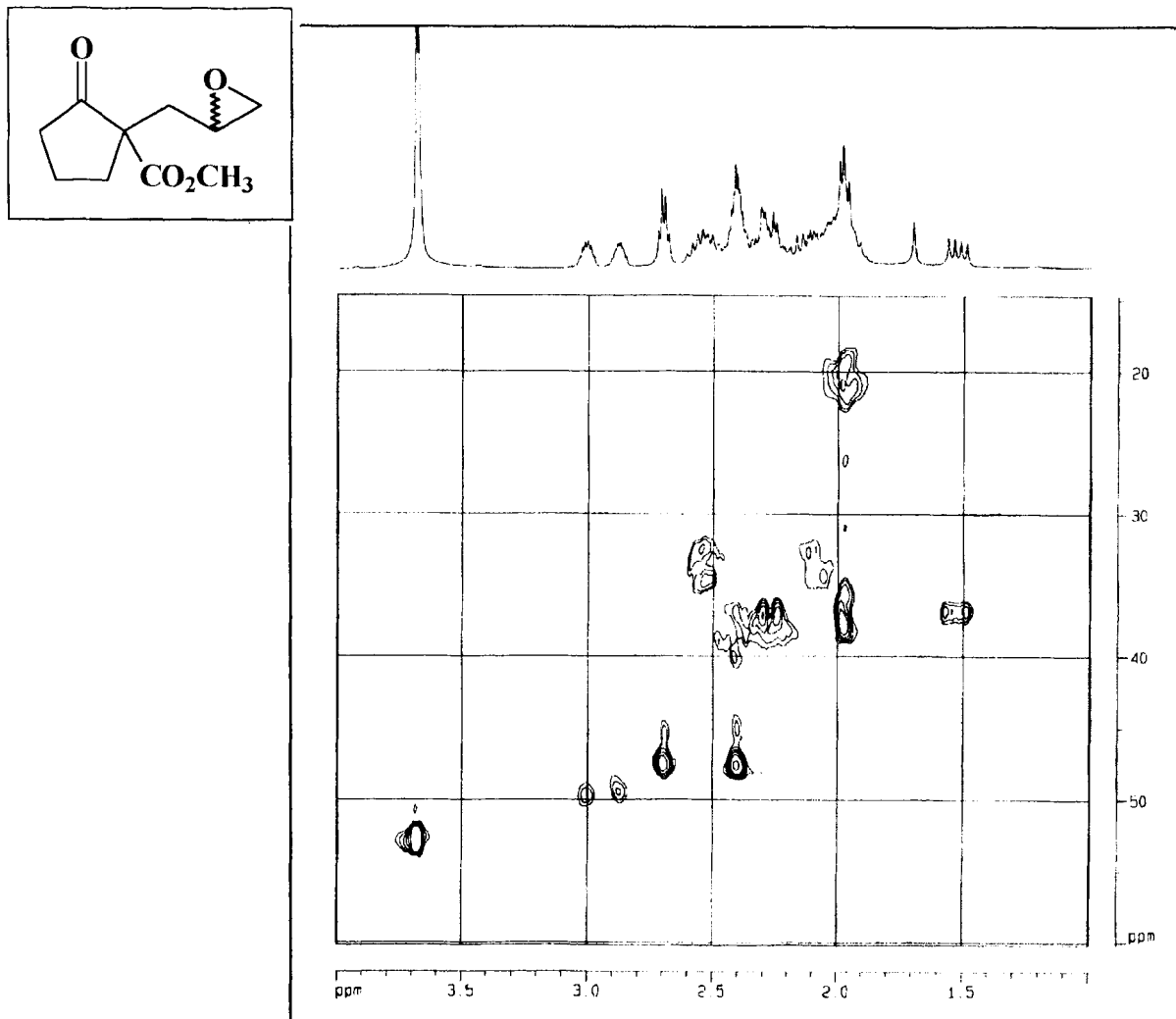
Espectro 49 - Espectro bidimensional de correlação homonuclear, ¹H x ¹H-COSY (300 MHz) de (142), obtido em CDCl₃.



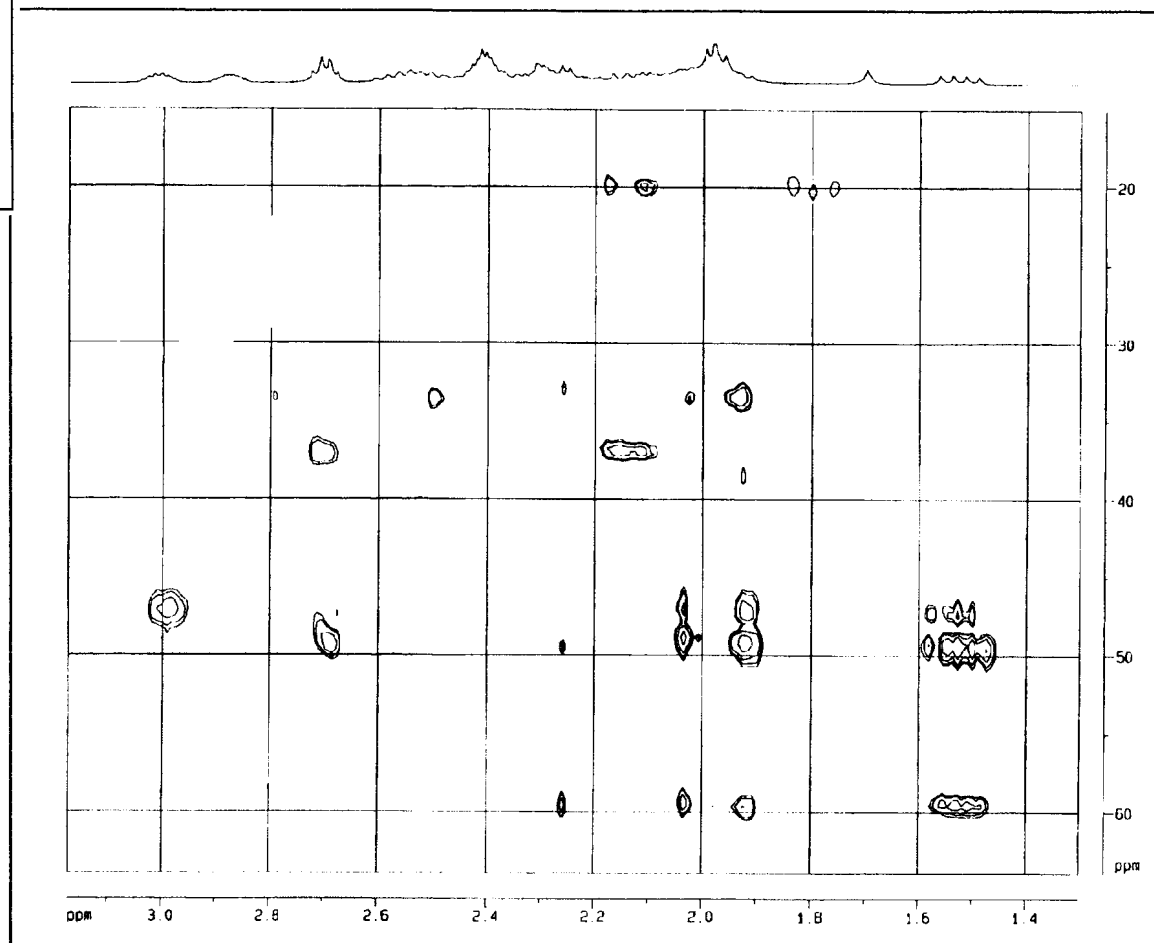
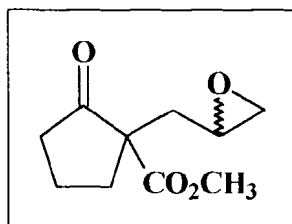
Espectro 50 - Espectro de RMN^{13}C (125,77 MHz) de (142), desacoplado de prótons (PND), obtido em CDCl_3 .



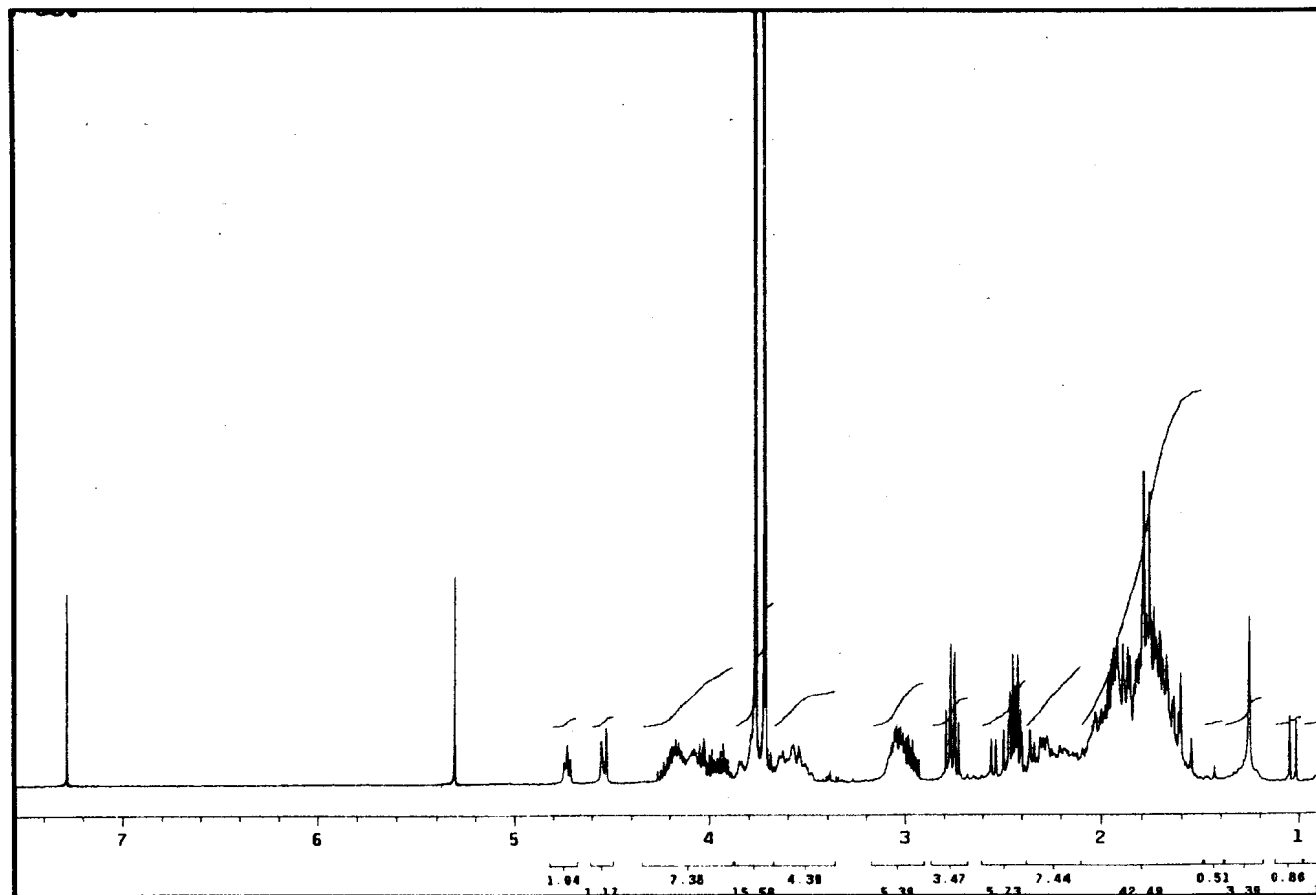
Espectro 51 - Espectro RMN¹³C-DEPT-135 (125,77) de (142), obtido em CDCl₃.



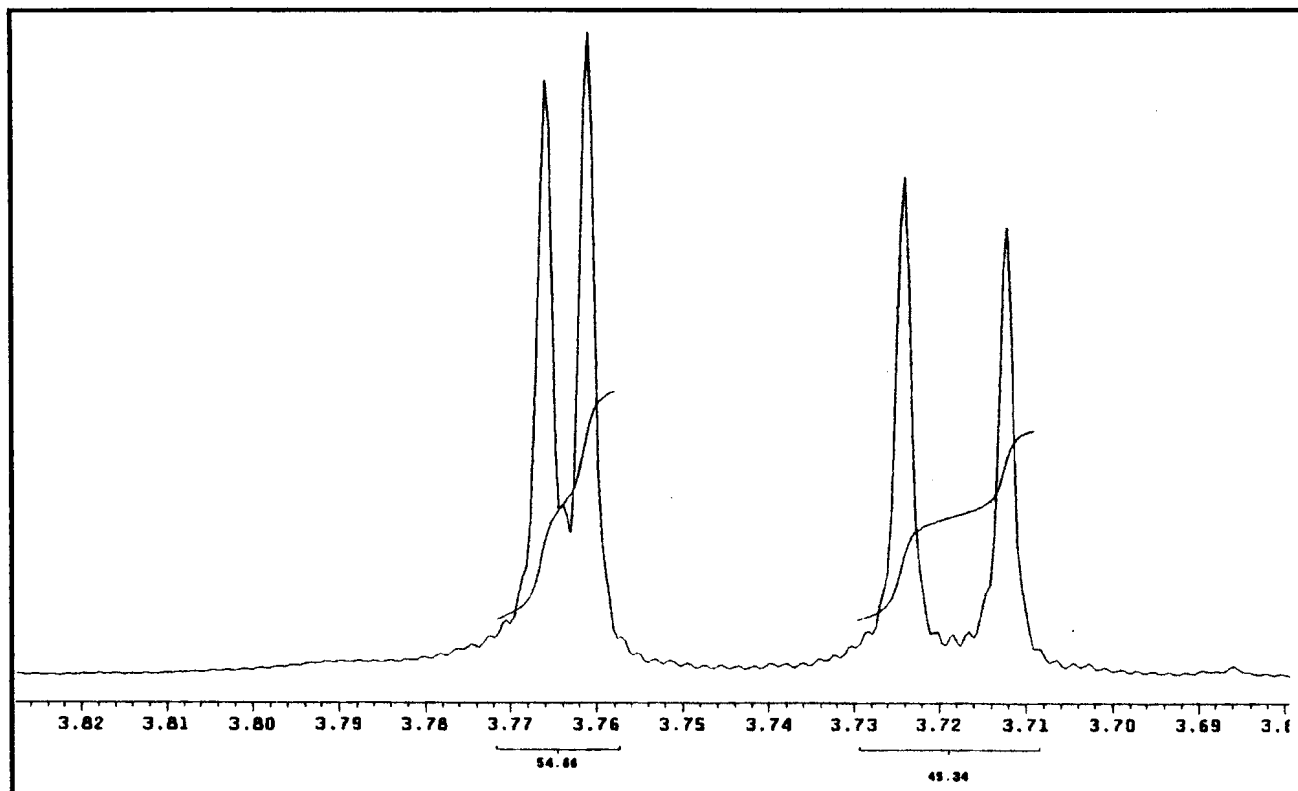
Espectro 52 - Espectro bidimensional de correlação heteronuclear (125,77 MHz), ¹H x ¹³C-HMQC-¹J_{CH}, de (142), obtido em CDCl₃.



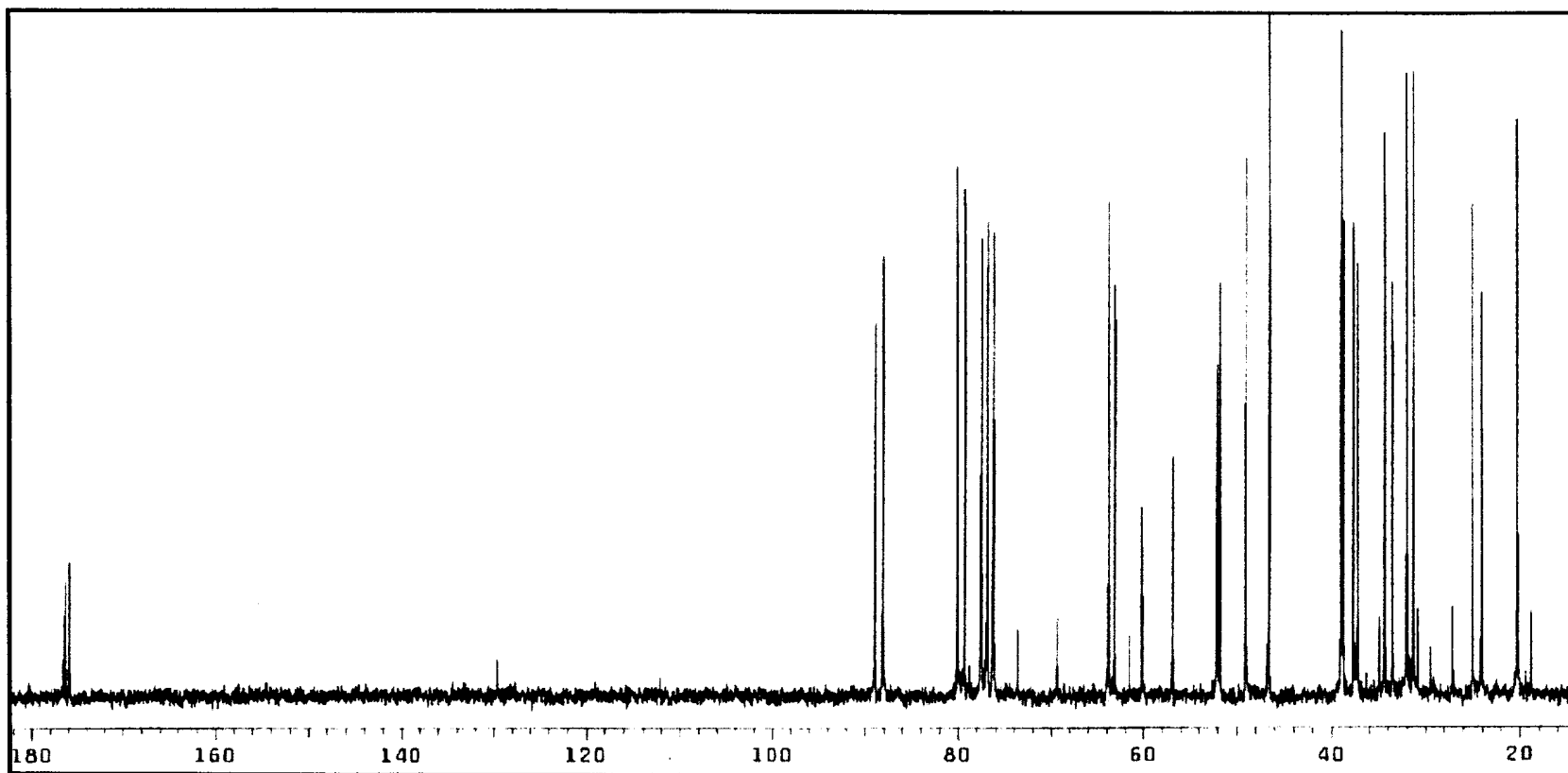
Espectro 53 - Espectro bidimensional de correlação heteronuclear, $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ -HMBC- $^n\text{J}_{\text{CH}}$, ($n=2$ ou 3) de (142), obtido em CDCl_3 .



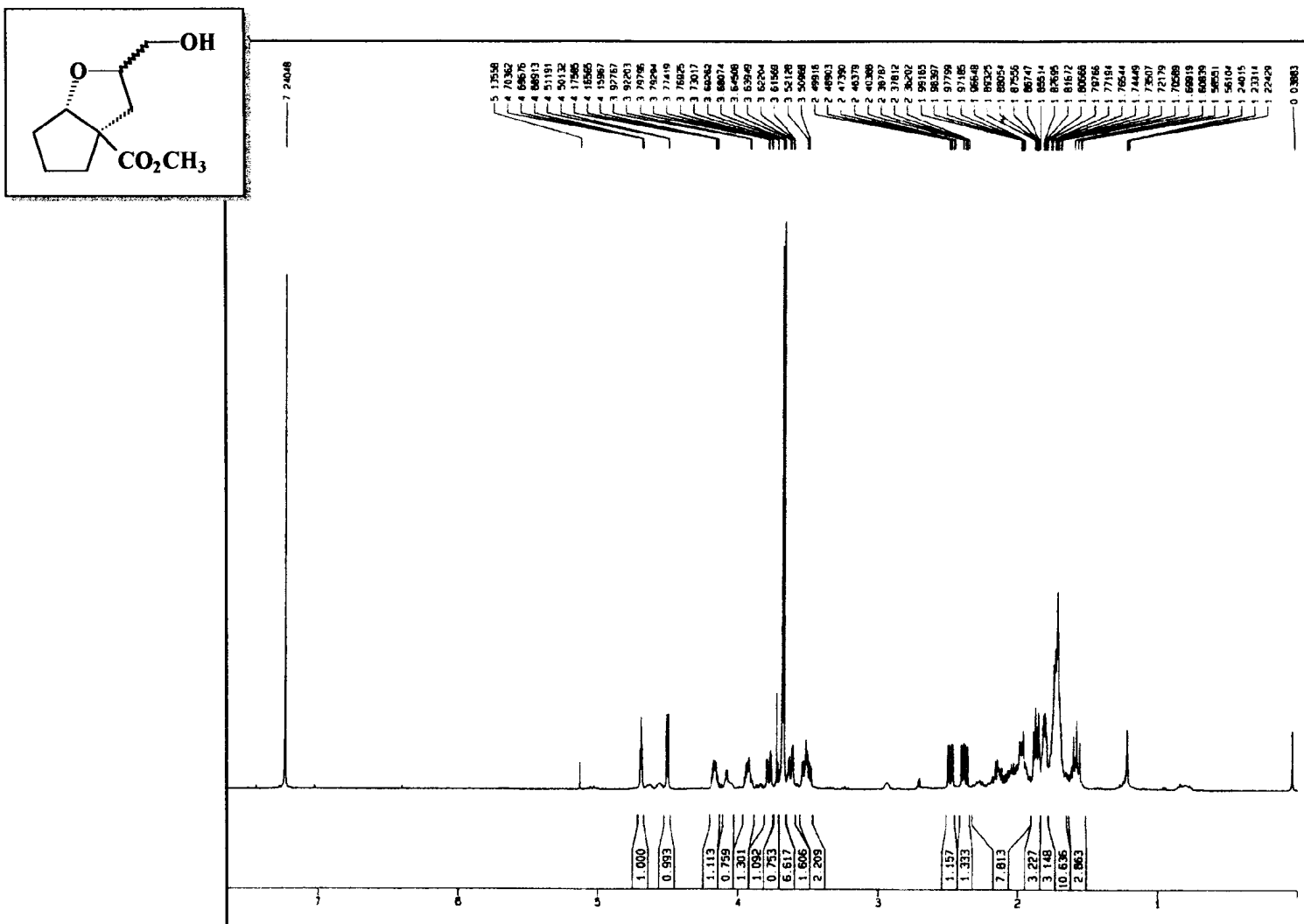
Espectro 54 - Espectro de RMN ^1H (200 MHz) da mistura de (156) e (157), obtido em CDCl_3 e TMS como referência interna.



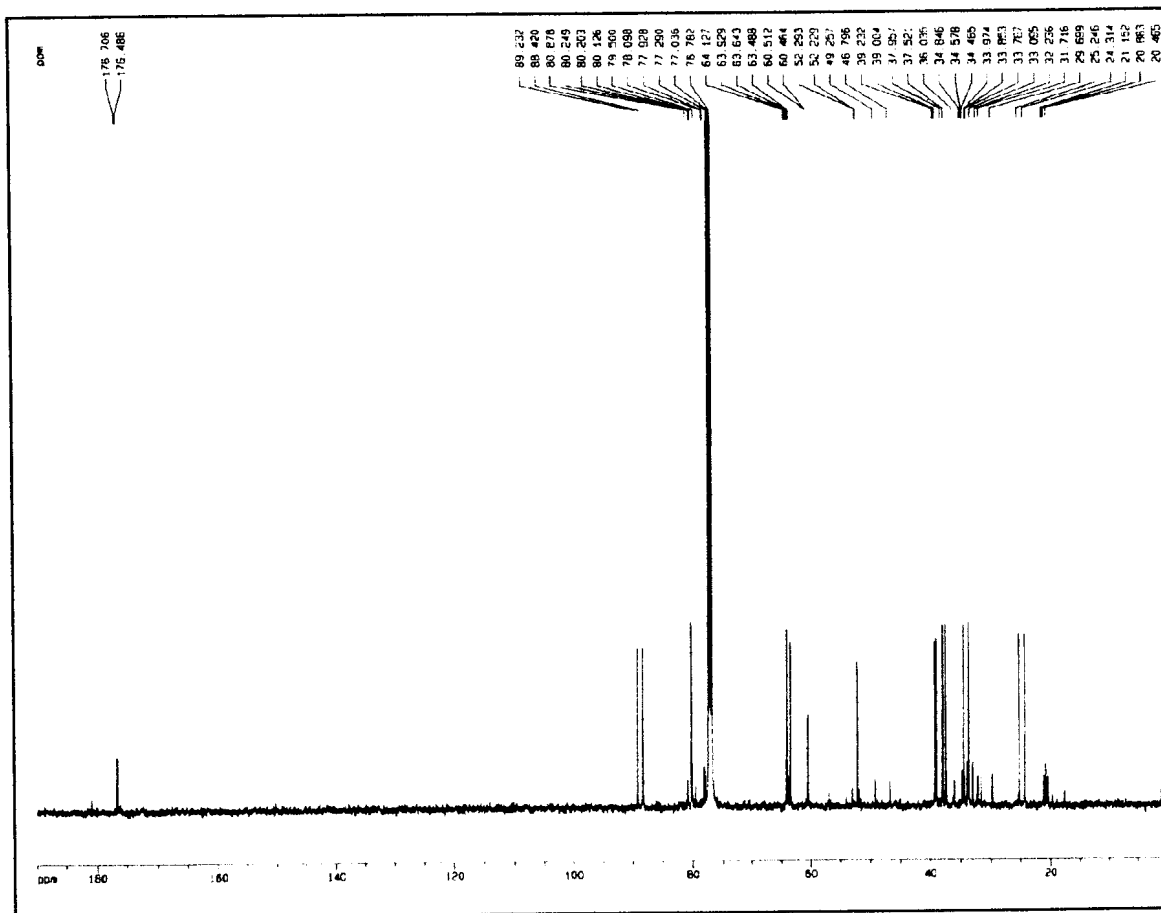
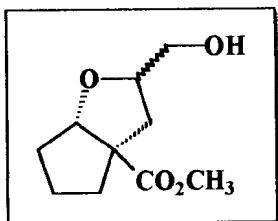
Espectro 55 - Ampliação do espectro de RMN1H da mistura de (156) e (157).



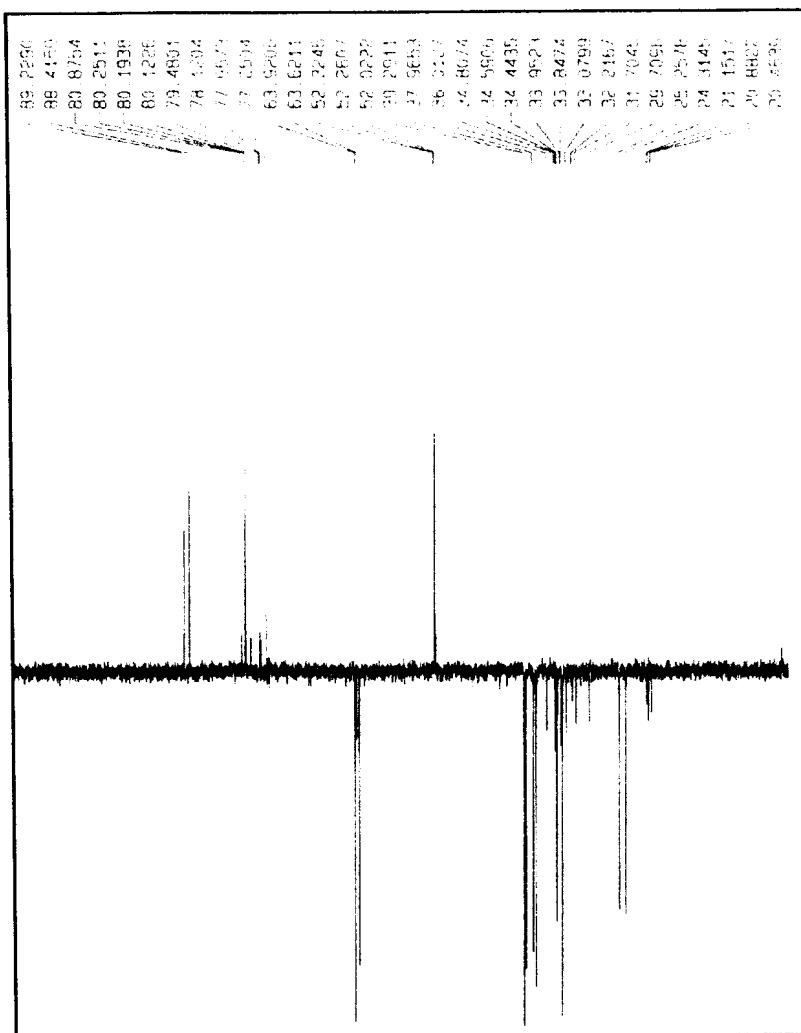
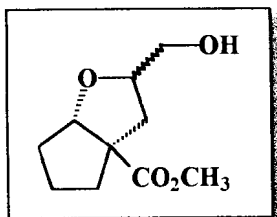
Espectro 56 - Espectro de RMN^{13}C (50,3 MHz) da mistura de (156) e (157), obtido em CDCl_3 e TMS como referência interna.



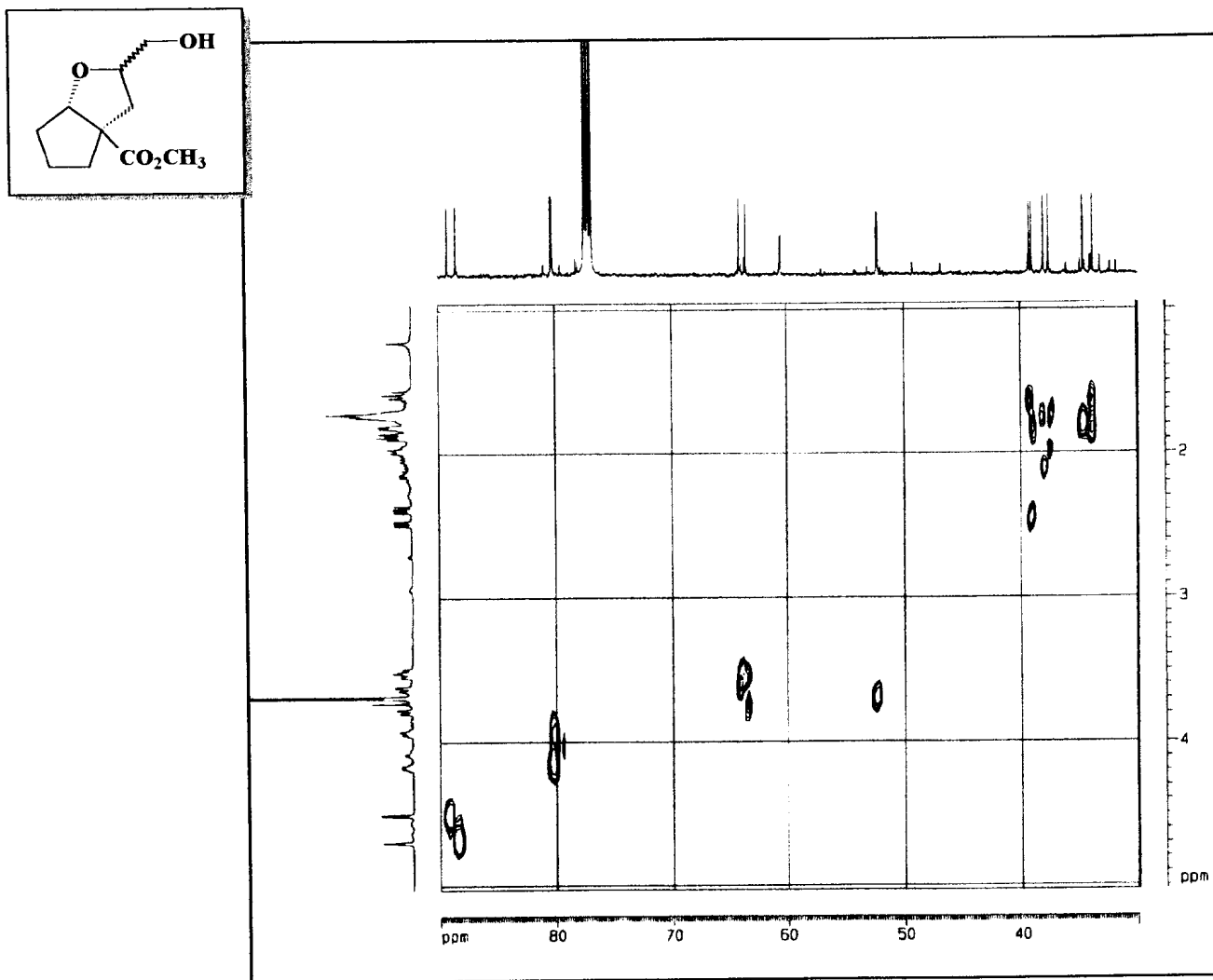
Espectro 57 - Espectro de RMN¹H (500 MHz) de (156), obtido em CDCl₃ e TMS como referência interna.



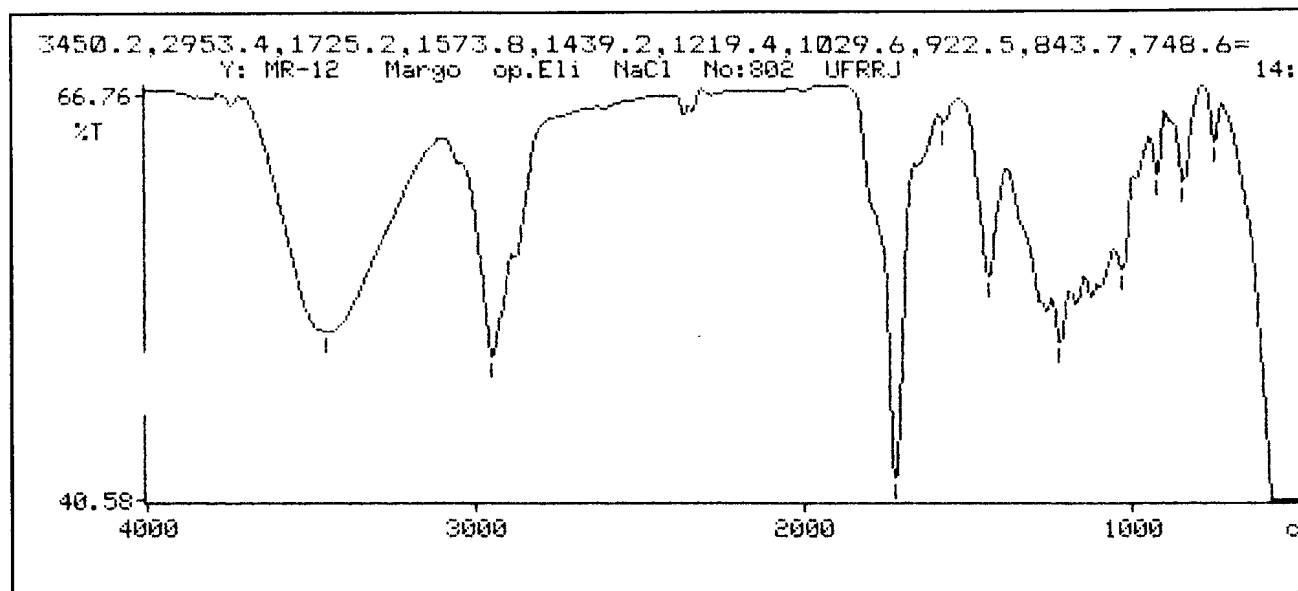
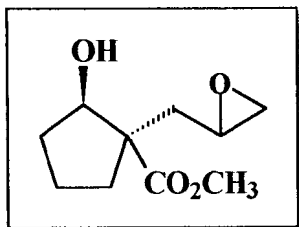
Espectro 59 - Espectro de RMN¹³C (125,77 MHz) de (156), obtido em CDCl₃.



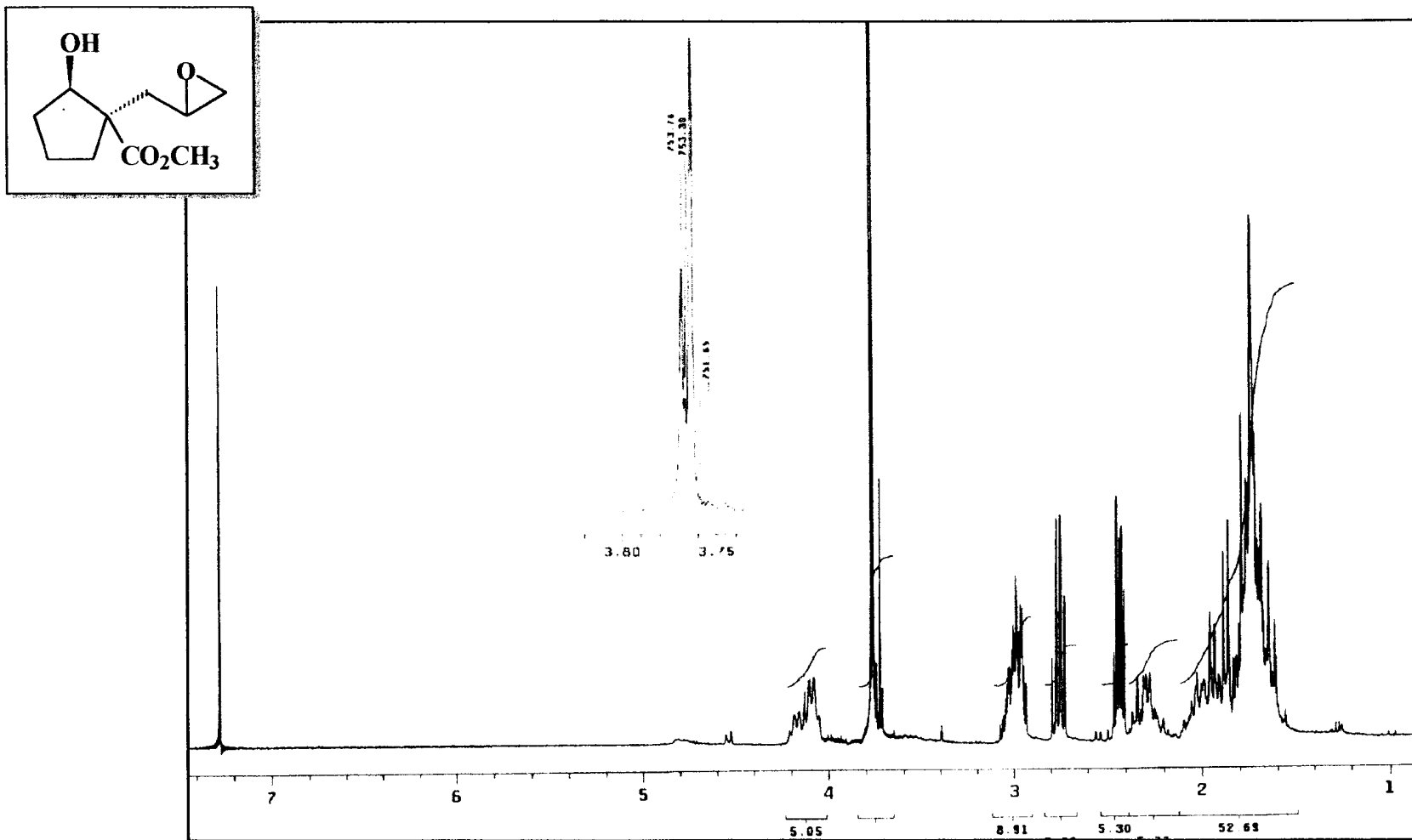
Espectro 60 - Espectro de RMN¹³C-DEPT-135 (15,77 MHz) de (156), obtido em CDCl₃.



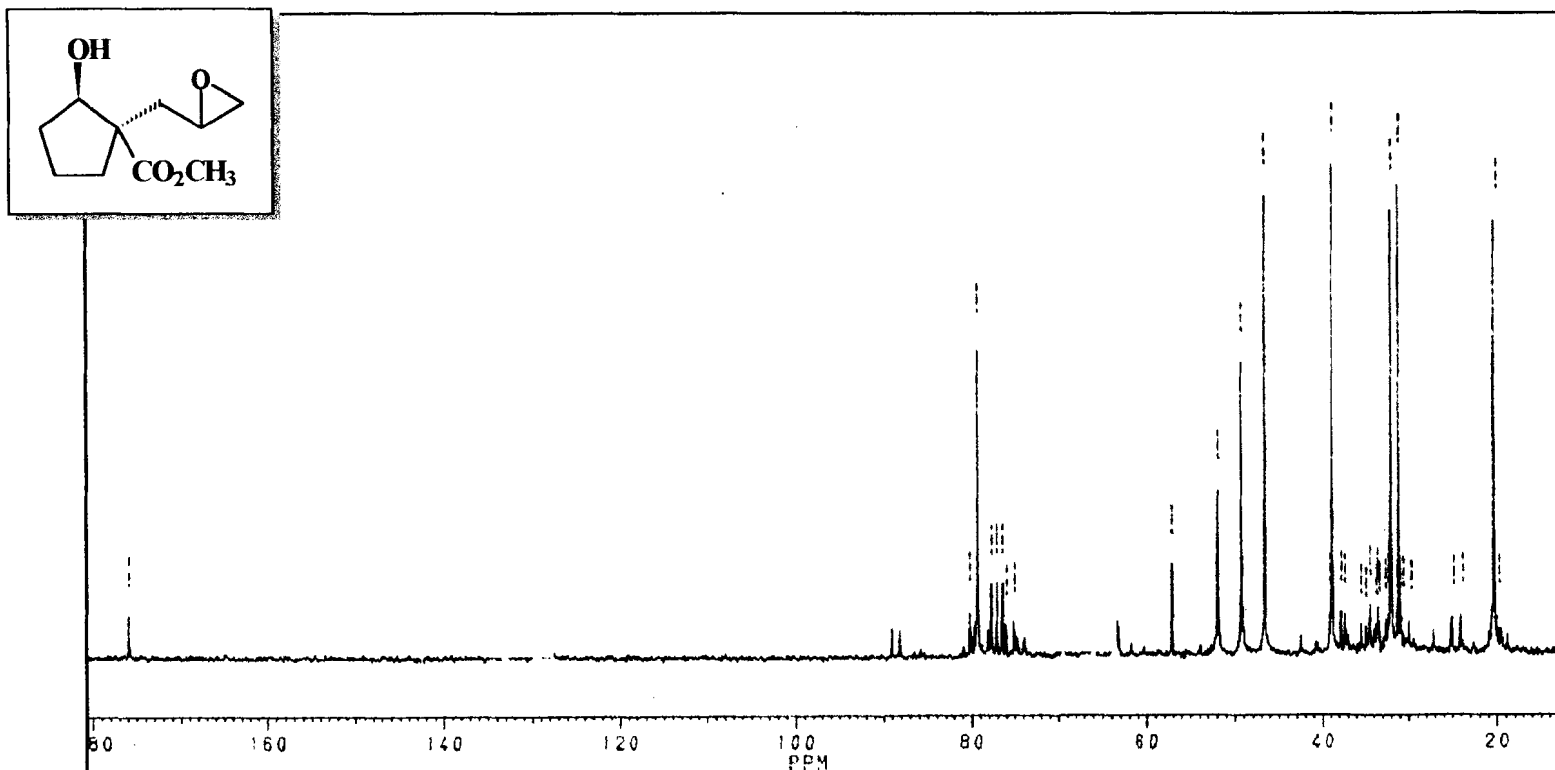
Espectro 61 - Espectro bidimensional de correlação heteronuclear, $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ -HMQC- $^1\text{J}_{\text{CH}}$, de (156), obtido em CDCl_3 .



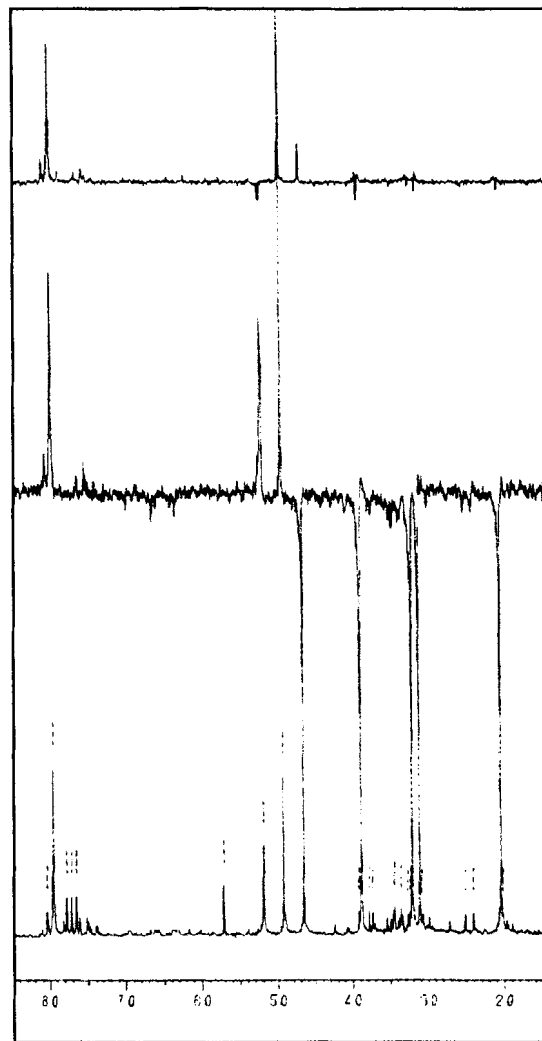
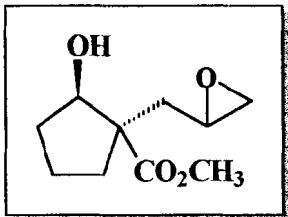
Espectro 62 - Espectro de Infravermelho (NaCl) de (157).



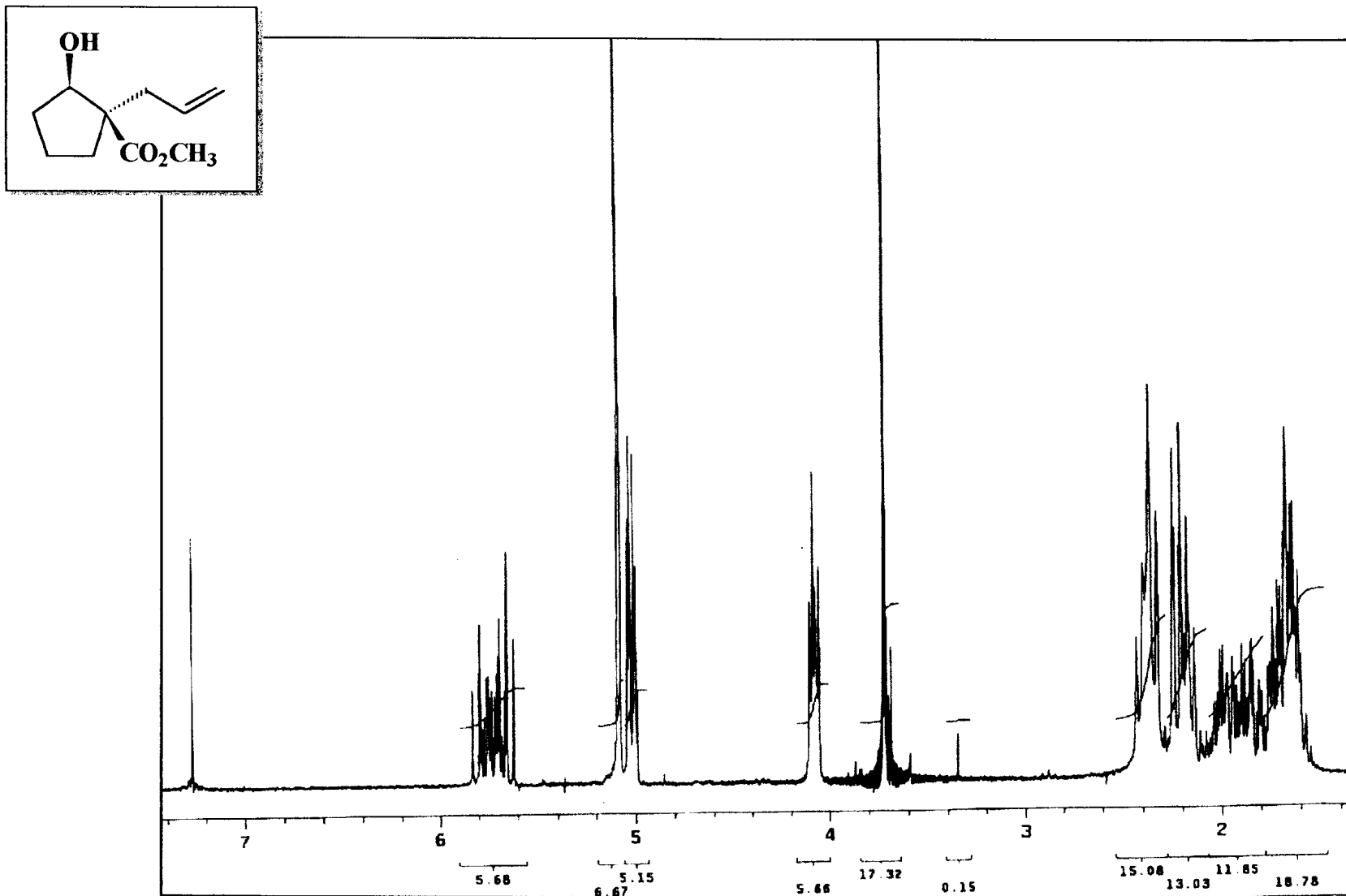
Espectro 63 - Espectro de RMN^1H (200 MHz) de (157), obtido em CDCl_3 e TMS como referência interna.



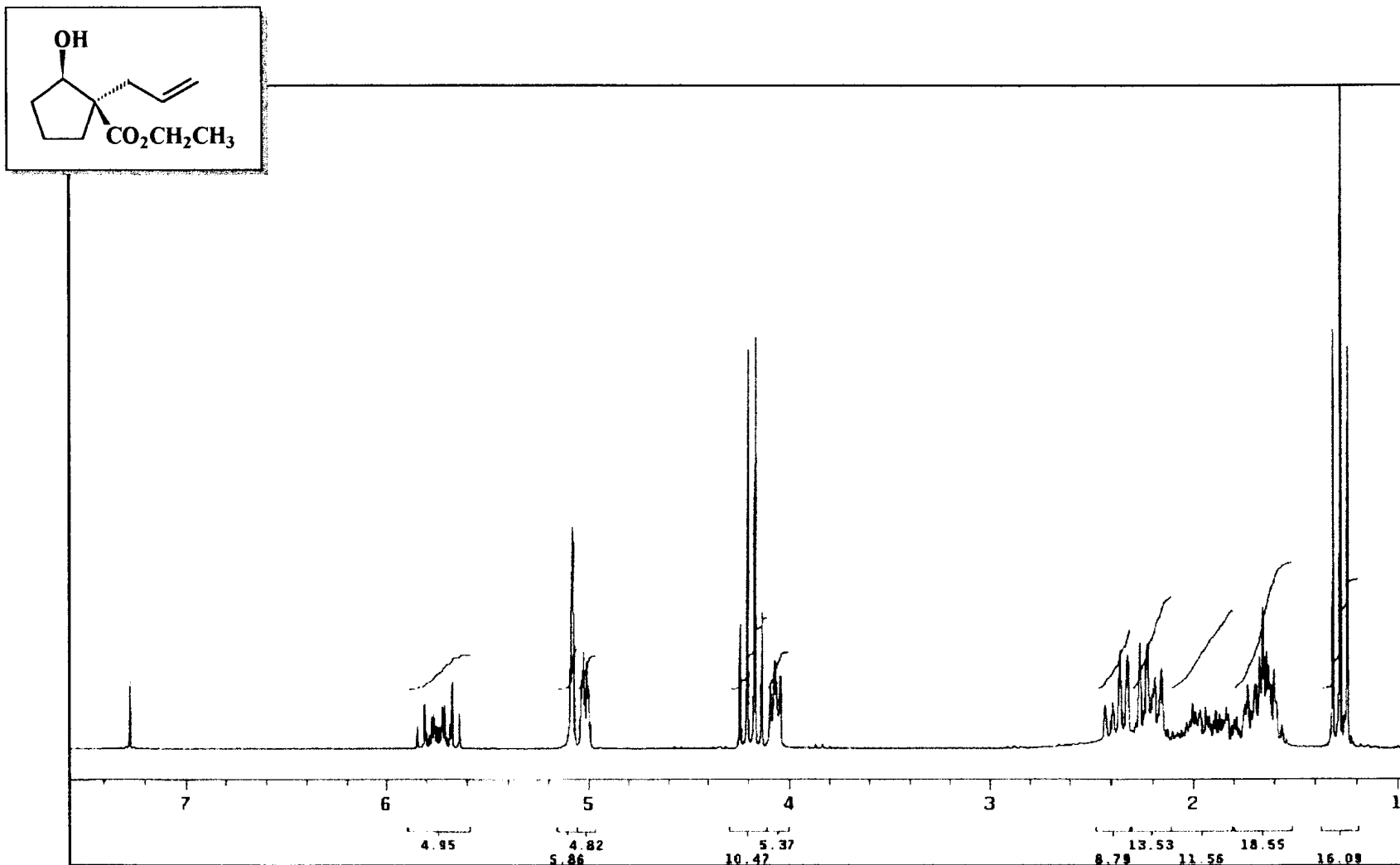
Espectro 64 - Espectro de RMN^{13}C (50,3 MHz) de (157), obtido em CDCl_3 .



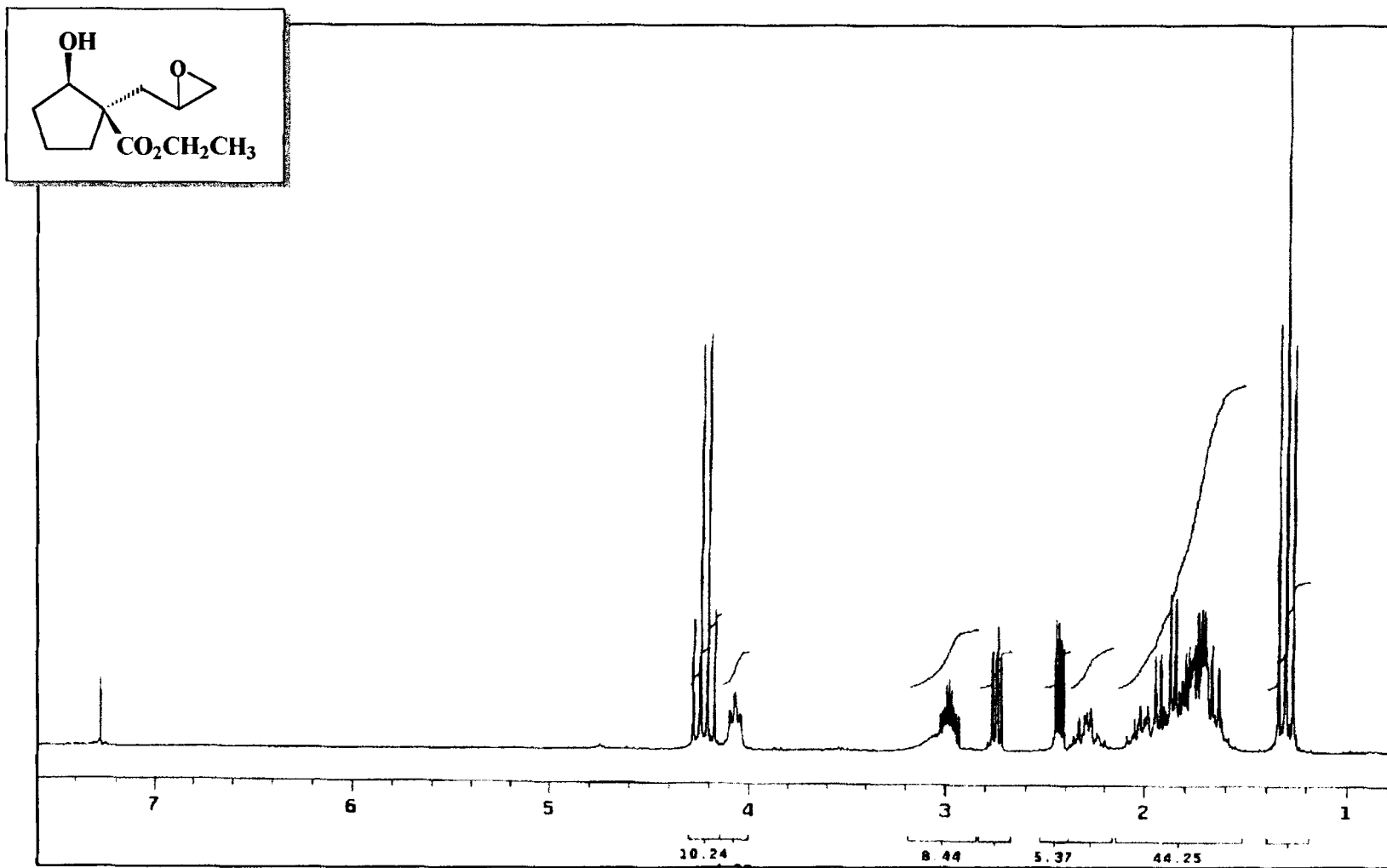
Espectro 65 - Espectro de RMN¹³C-DEPT (50,3 MHz), de (157), obtido em CDCl₃.



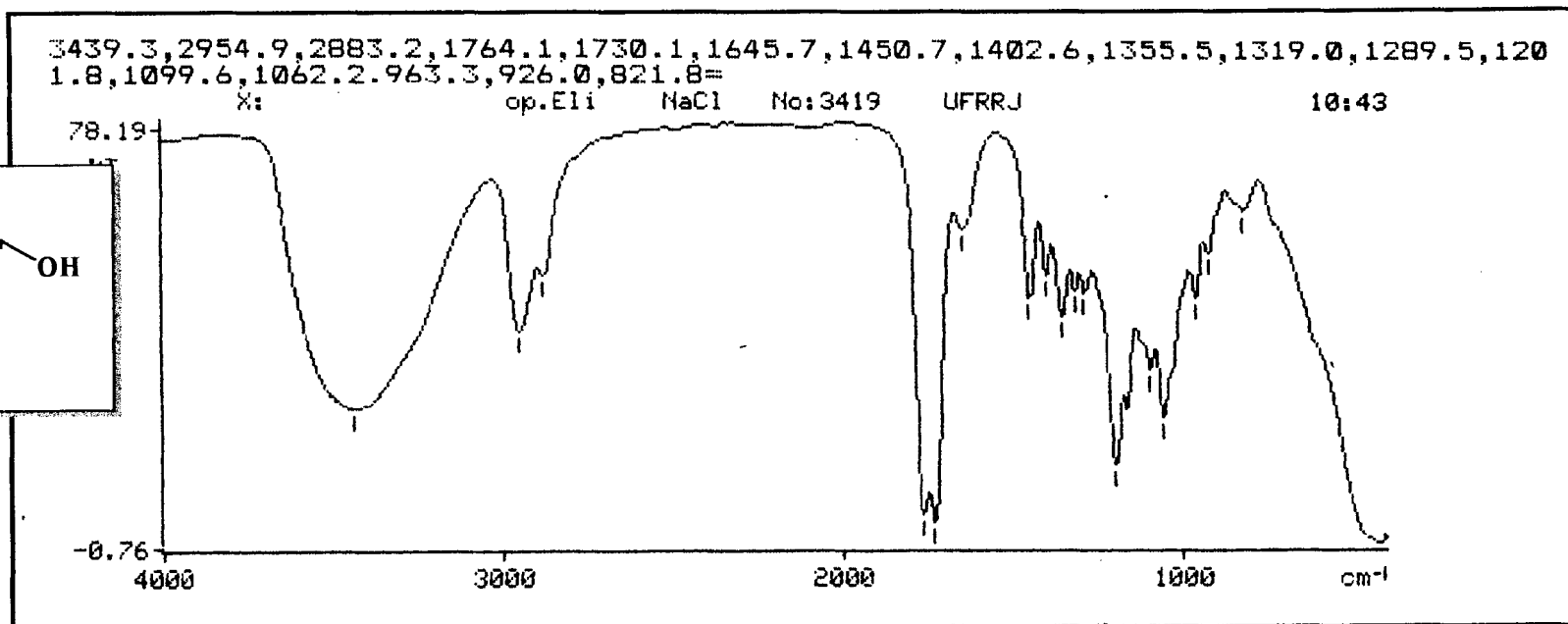
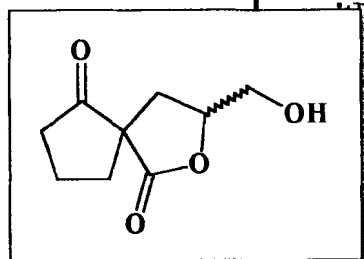
Espectro 67 - Espectro de RMN¹H (200 MHz) de (162), obtido em CDCl₃ e TMS como referência interna.



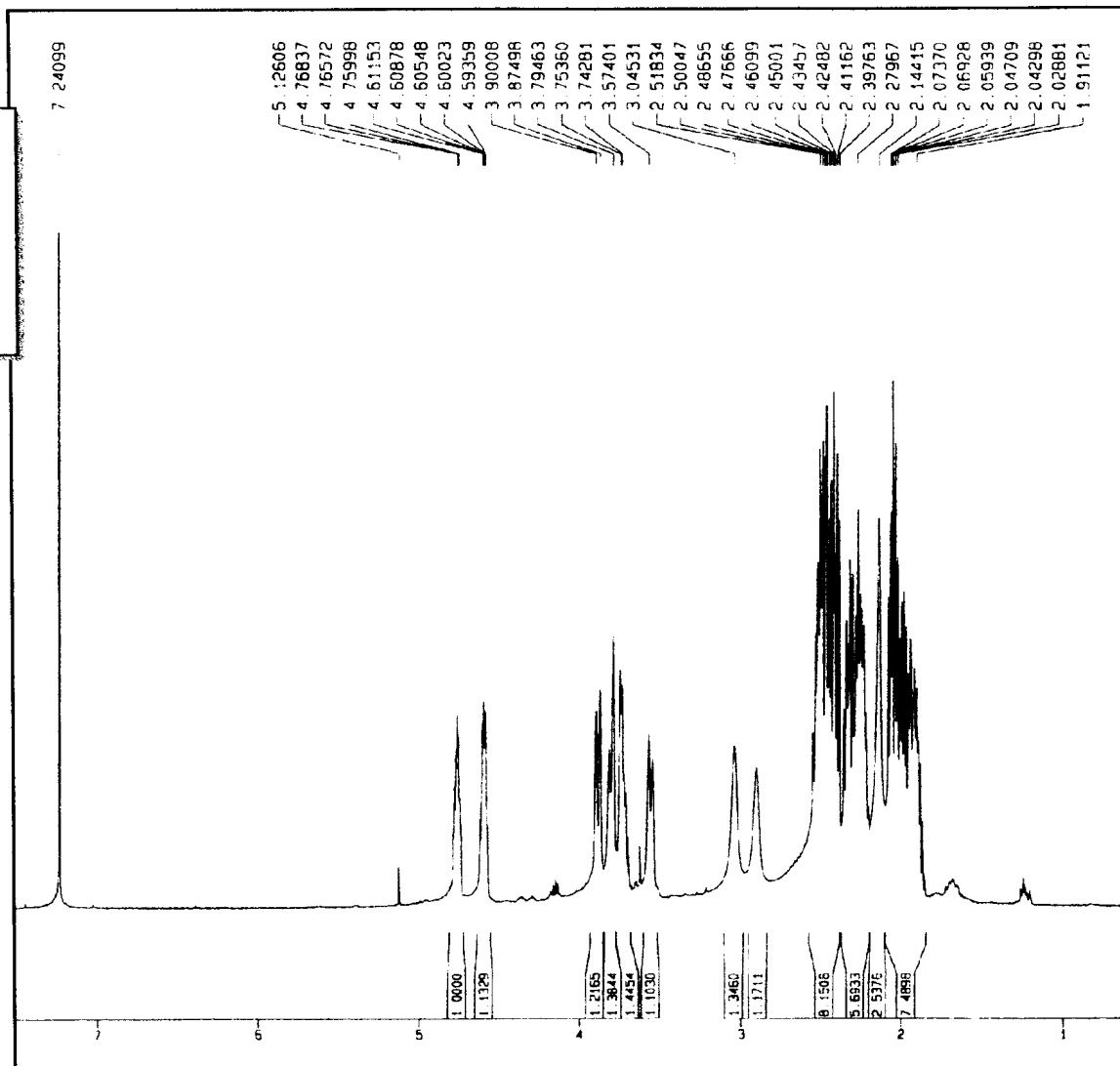
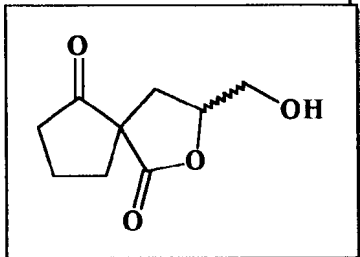
Espectro 68 - Espectro de RMN^1H (200 MHz) de (76), obtido em CDCl_3 e TMS como referência interna.



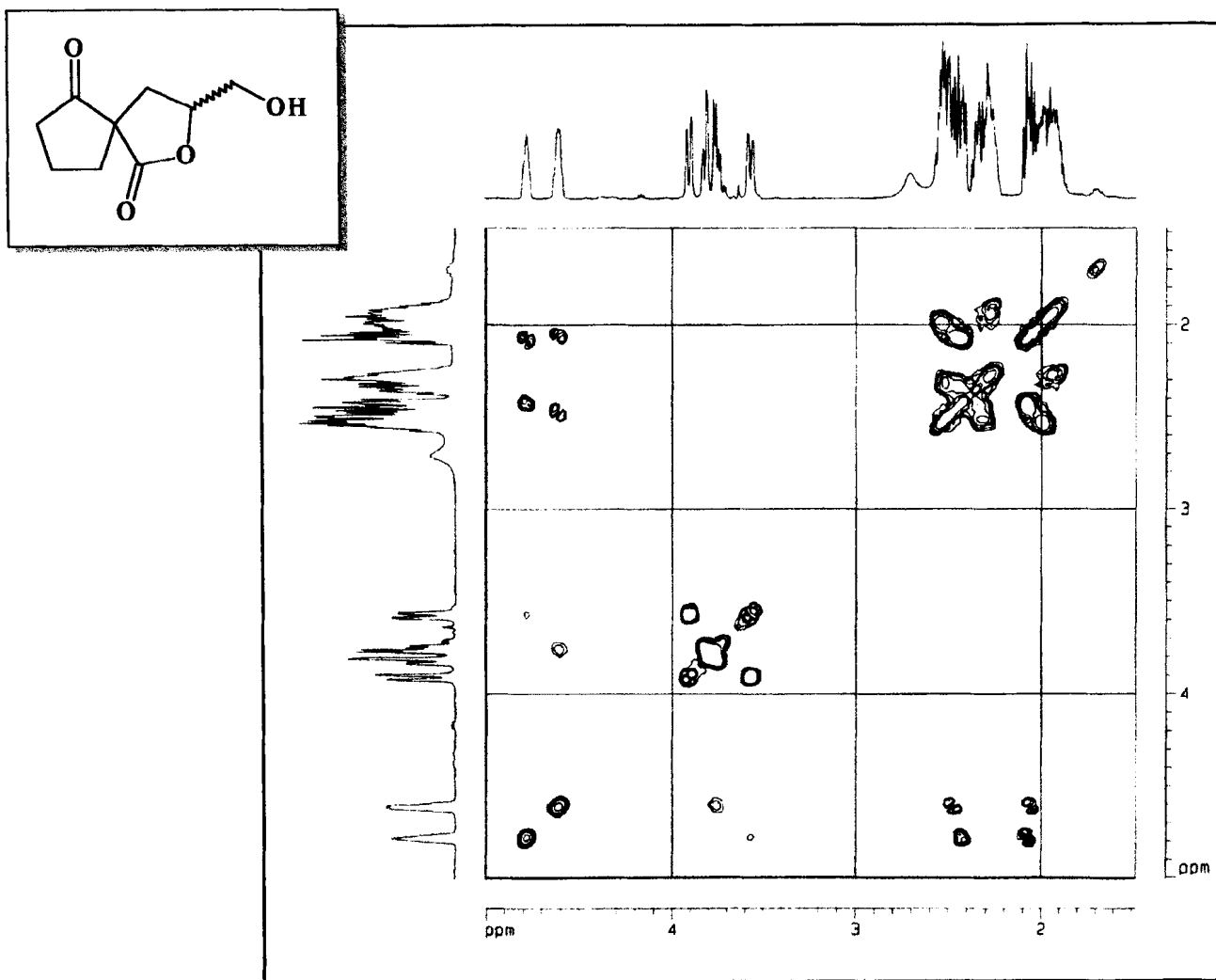
Espectro 69 - Espectro de RMN^1H (200 MHz) de (166), obtido em CDCl_3 e TMS como referência interna.



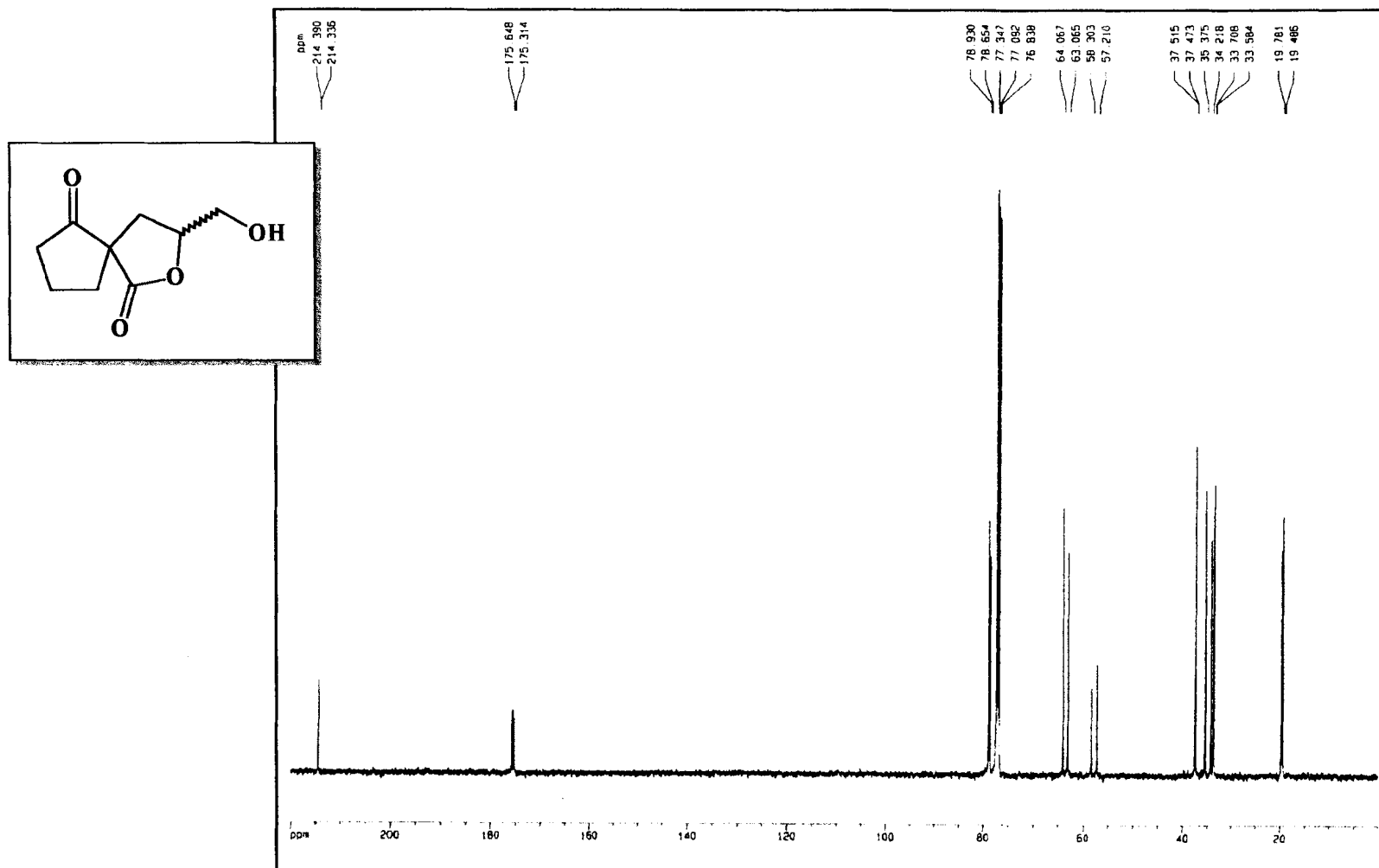
Espectro 70 - Espectro de Infravermelho (NaCl) de (133 A,B).



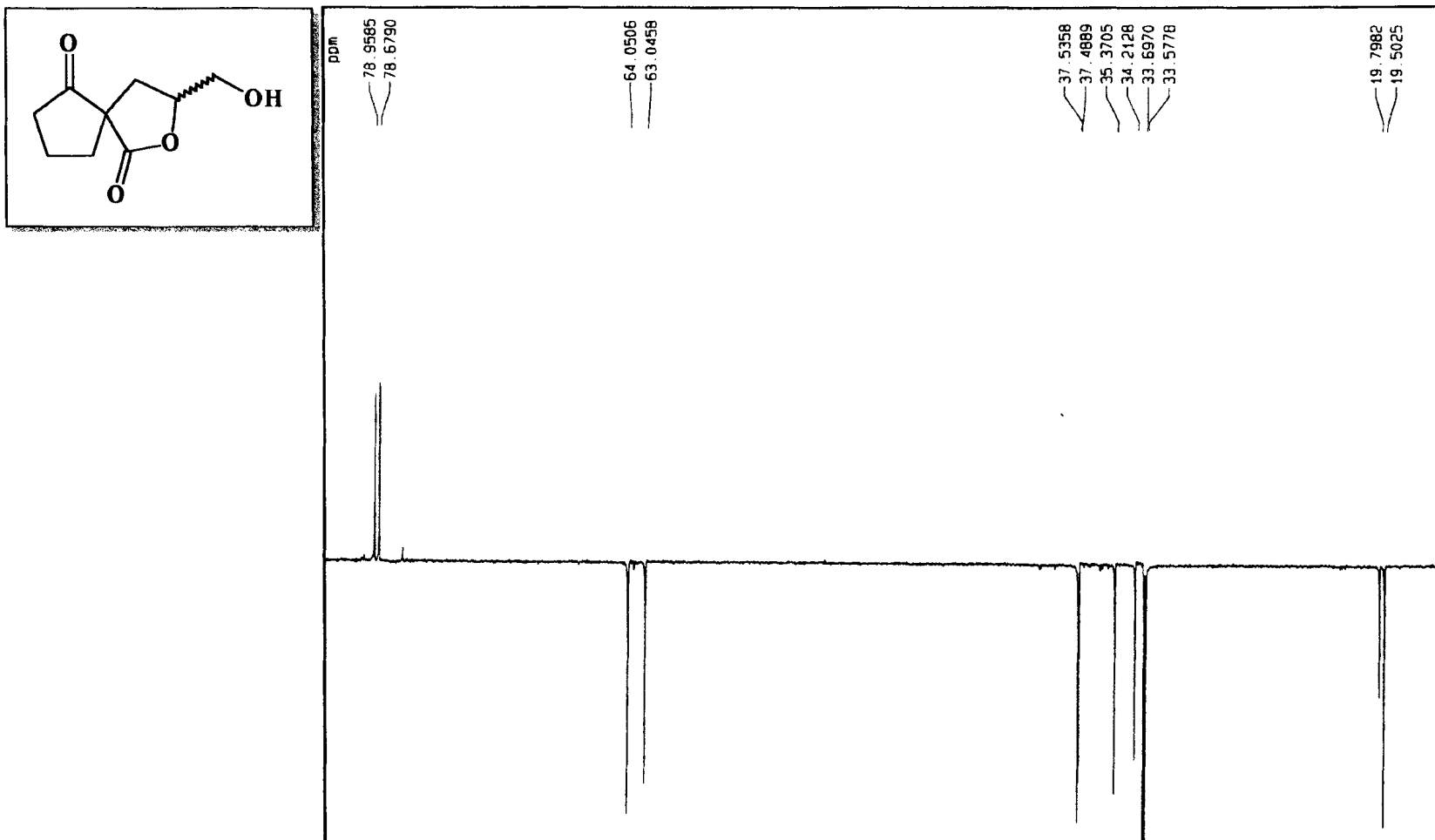
Espectro 71 - Espectro de RMN¹H (500 MHz) de (133 A,B), obtido em CDCl₃ e TMS como referência interna.



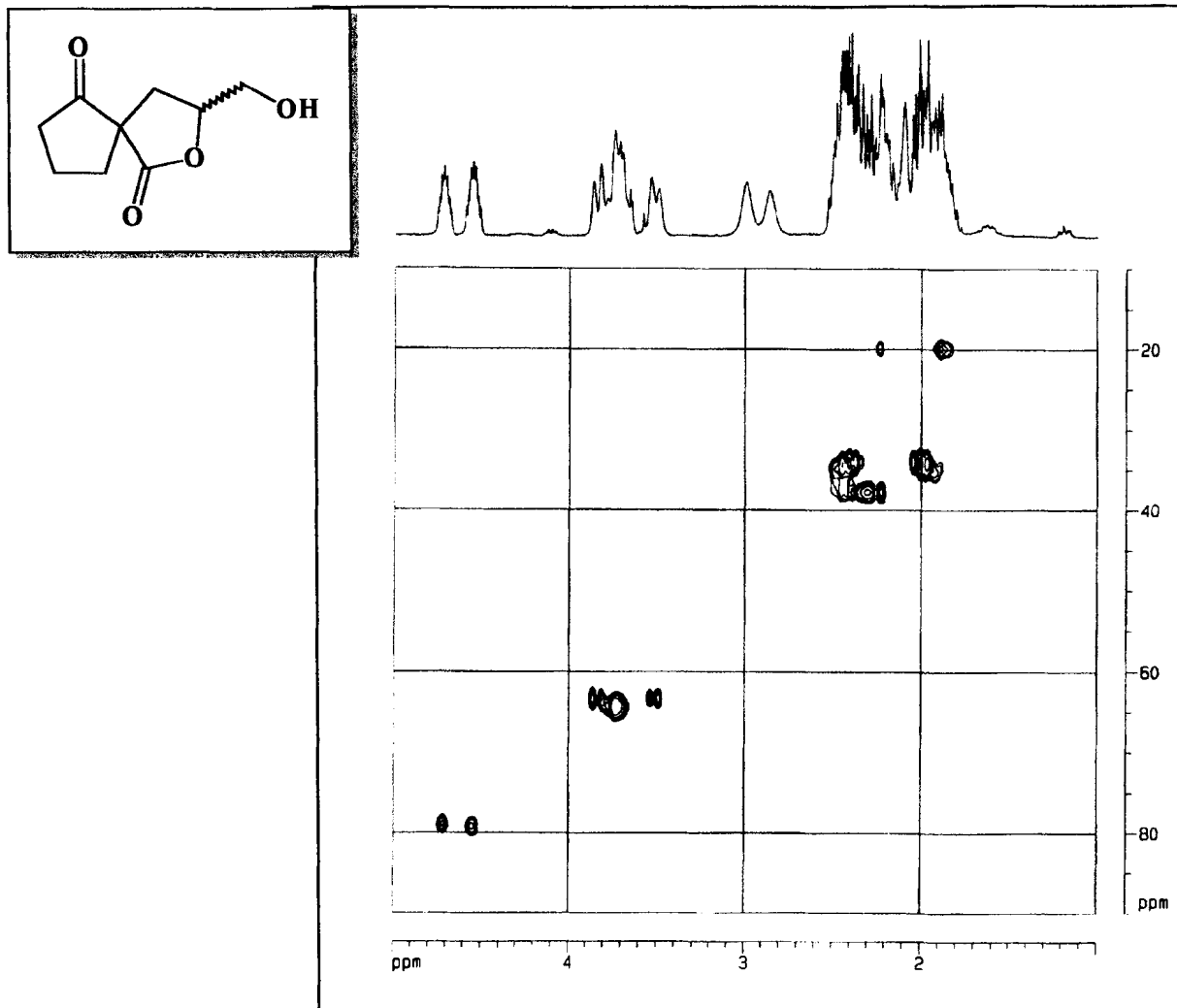
Espectro 72 - Espectro bidimensional de correlação homonuclear (500 MHz), $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ -COSY de (133 A,B), obtido em CDCl_3 .



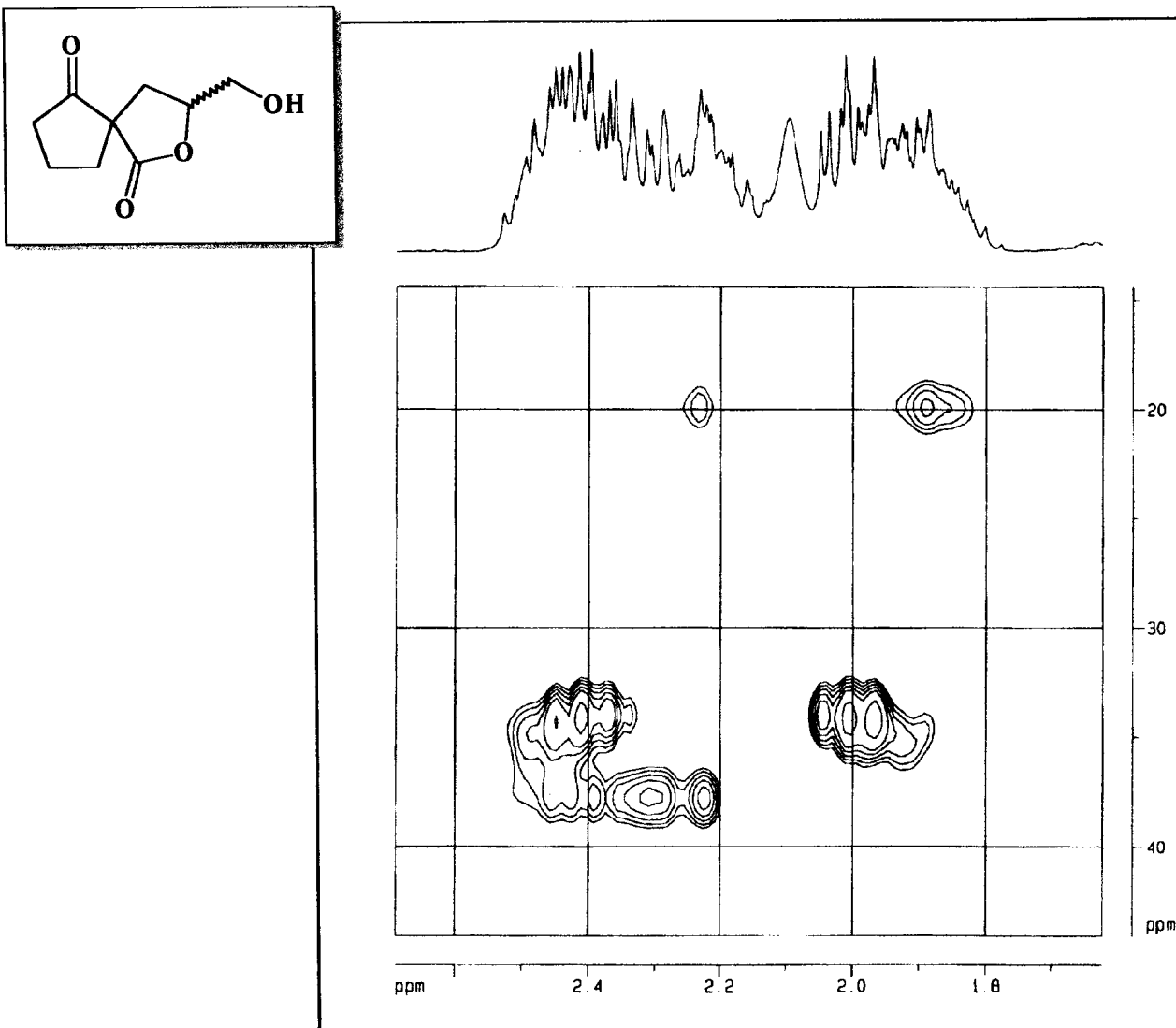
Espectro 73 - Espectro de RMN¹³C (127,77 MHz) de (133 A,B), obtido em CDCl₃.



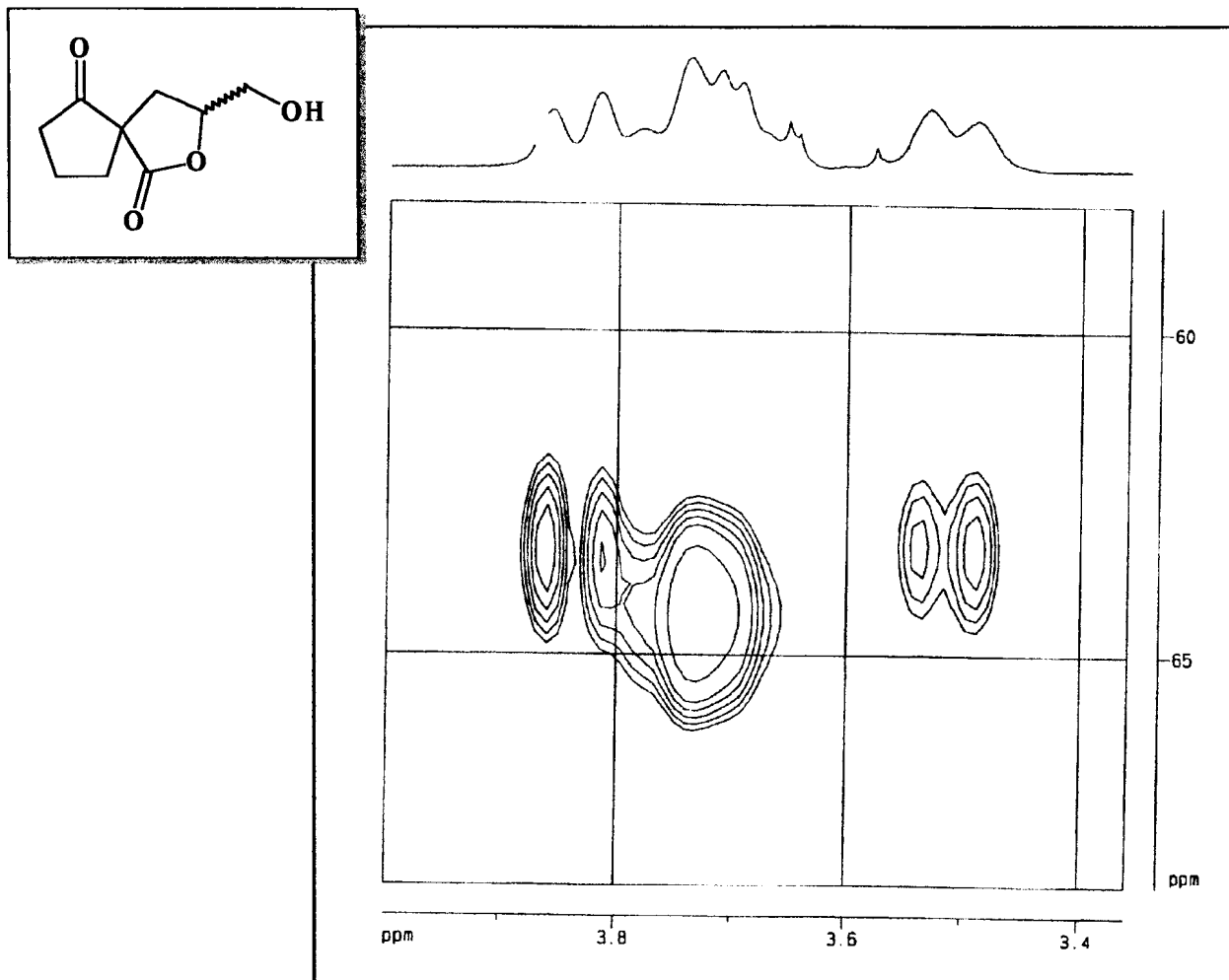
Espectro 74 - Espectro de RMN¹³C-DEPT 135 (125,77 MHz) de (133 A,B), obtido em CDCl₃.



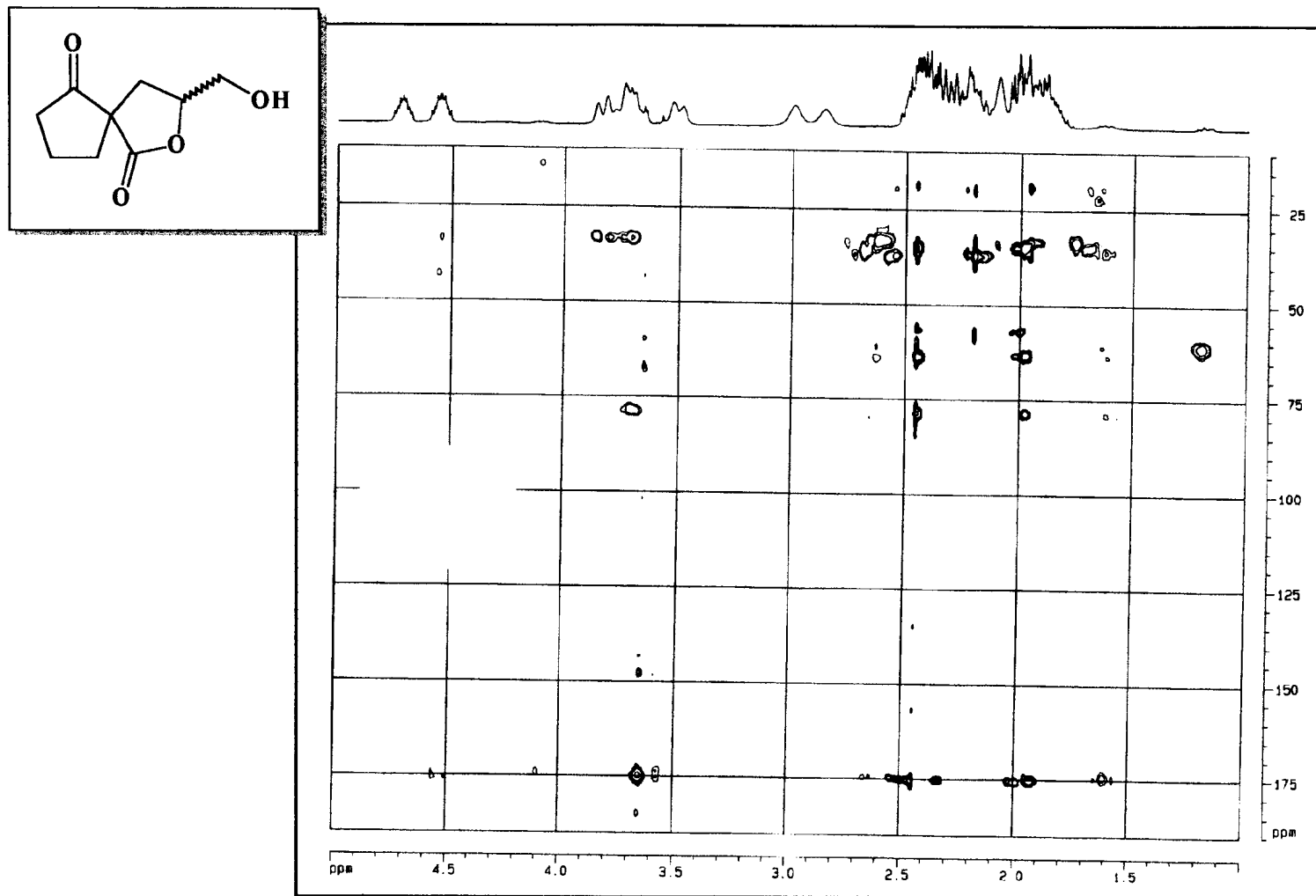
Espectro 75 - Espectro de correlação heteronuclear, $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ -HMQC $^1J_{\text{CH}}$, de (133 A,B), obtido em CDCl_3 .



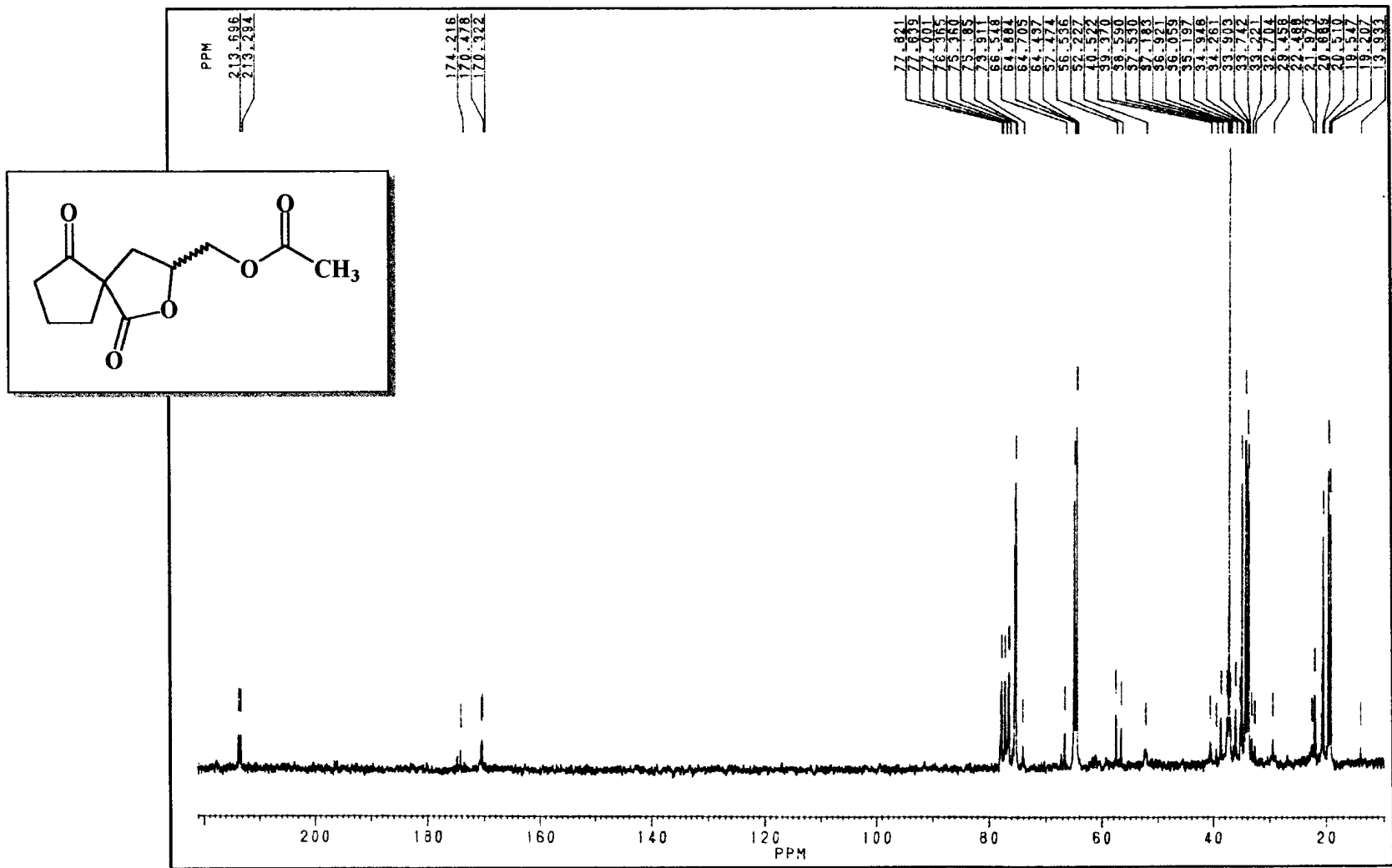
Espectro 76 - Ampliação do espectro de HMQC de (133 A,B).



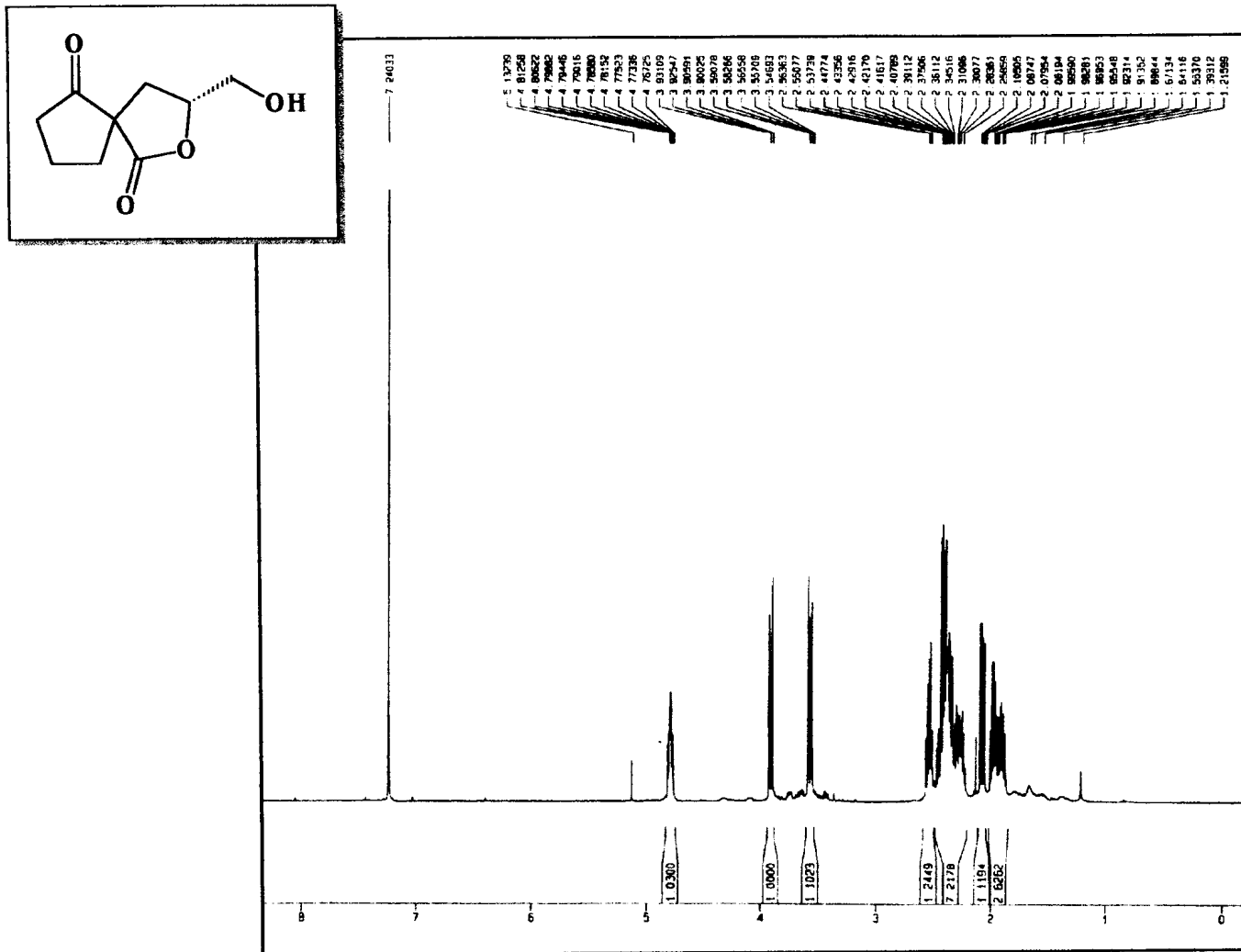
Espectro 77 - Ampliação do espectro de HMQC de (133 A,B).



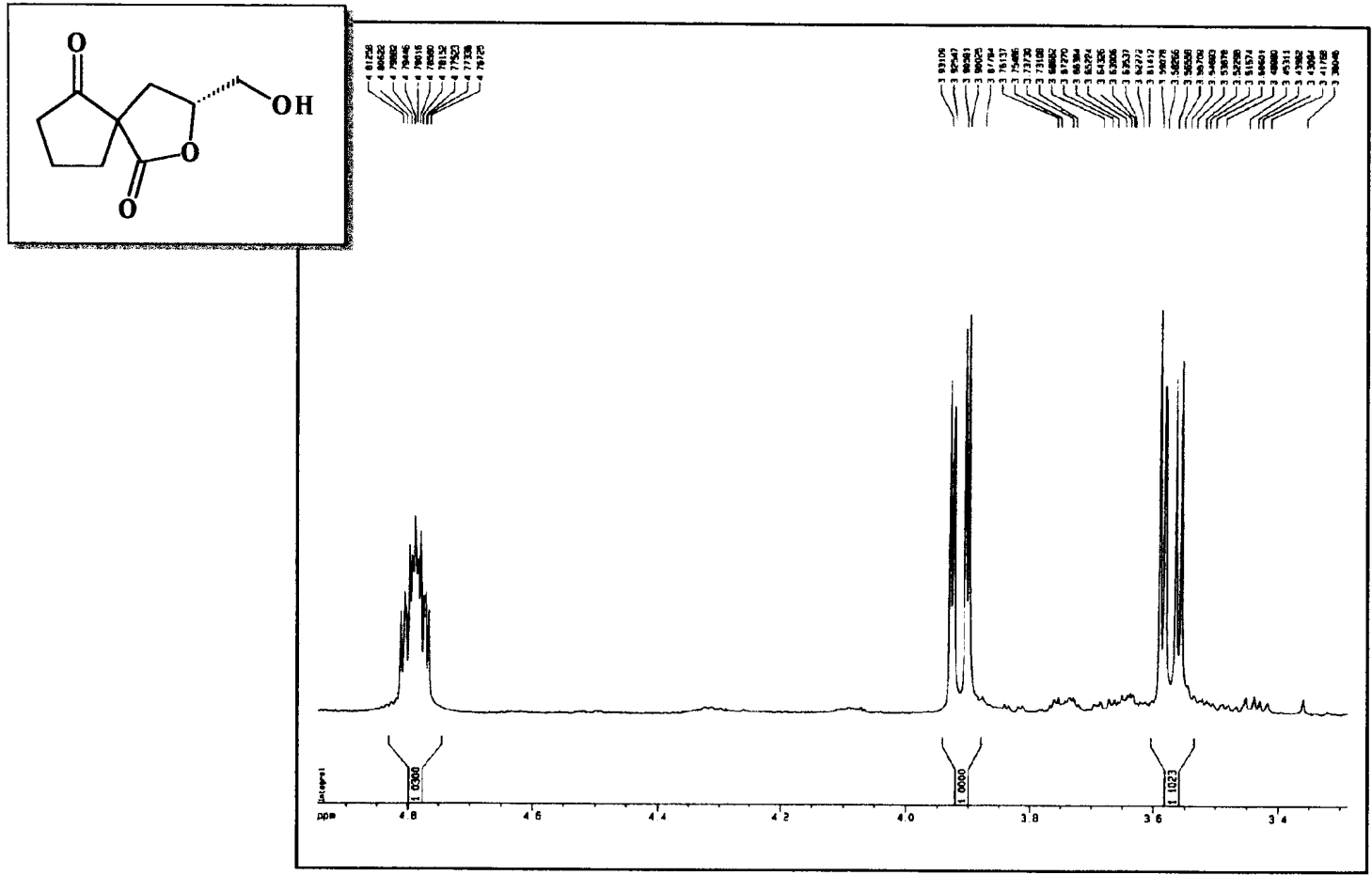
Espectro 78 - Espectro de correlação heteronuclear, $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ -HMBC- $^nJ_{\text{CH}}$, $n=2$ ou 3 , de (133 A,B), obtido em CDCl_3 .



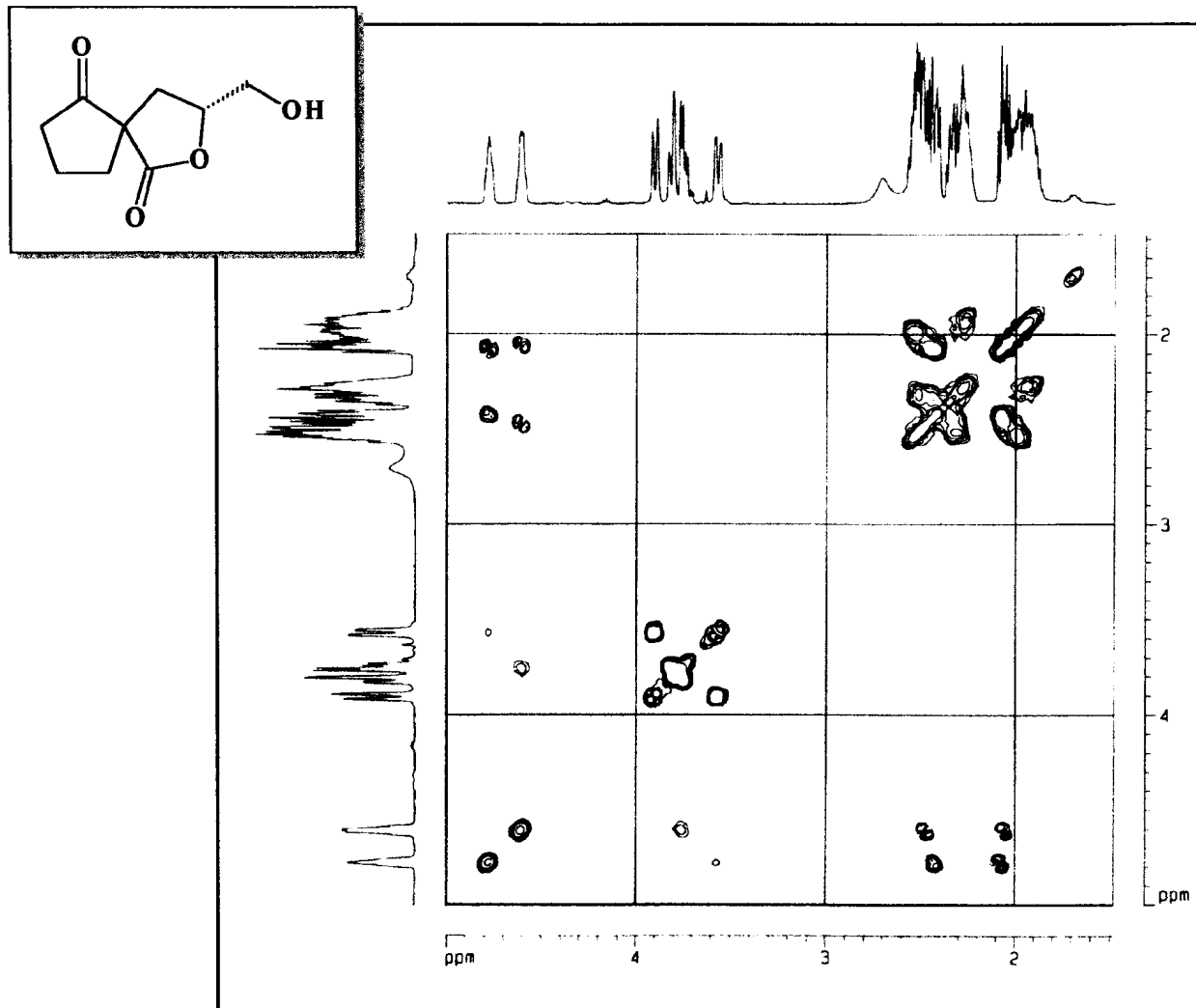
Espectro 79 - Espectro de RMN¹³C (50,3 MHz) de (167), obtido em CDCl₃.



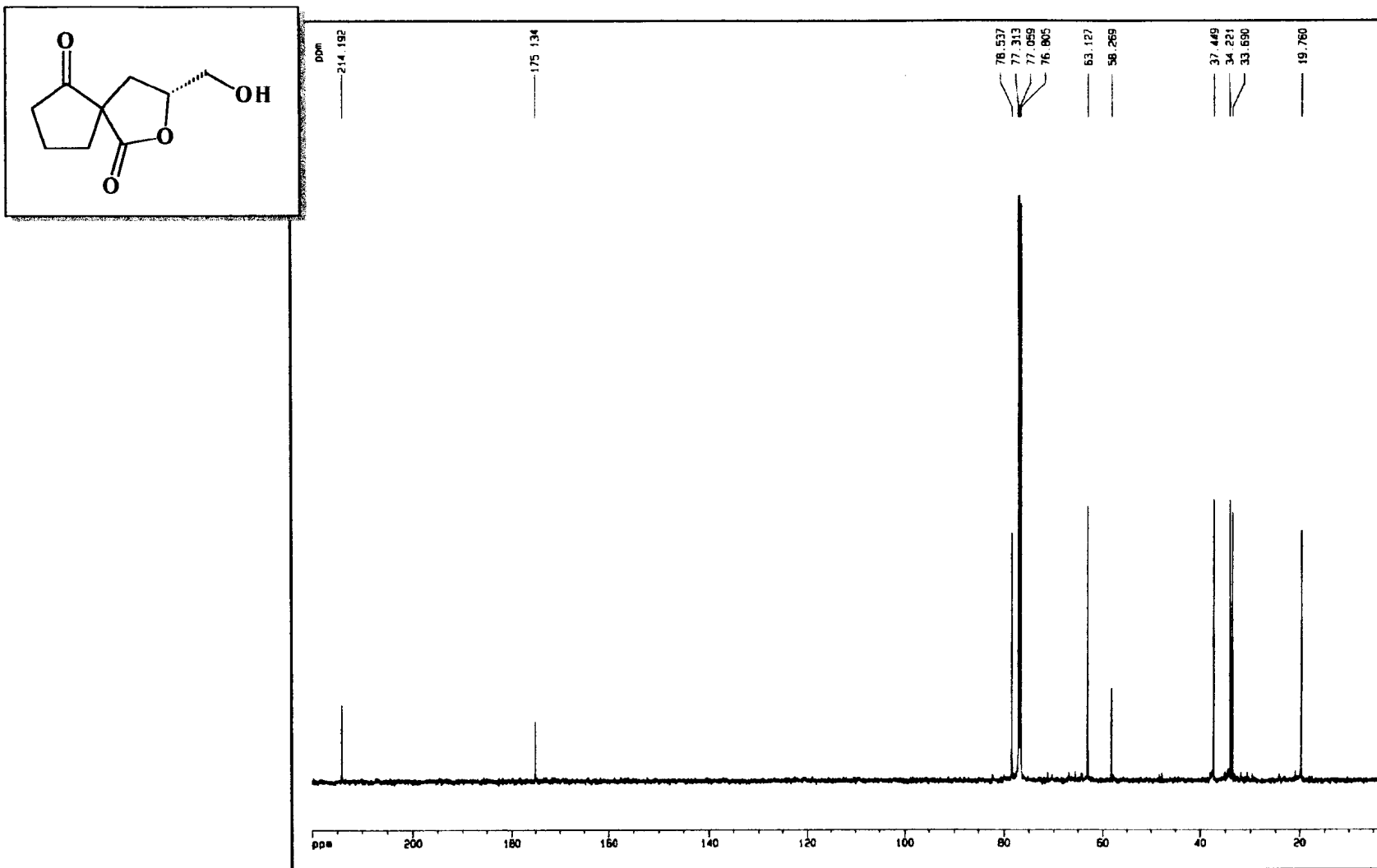
Espectro 80 - Espectro de RMN¹H (500 MHz) de (133 A), obtido em CDCl₃ e TMS como referência interna.



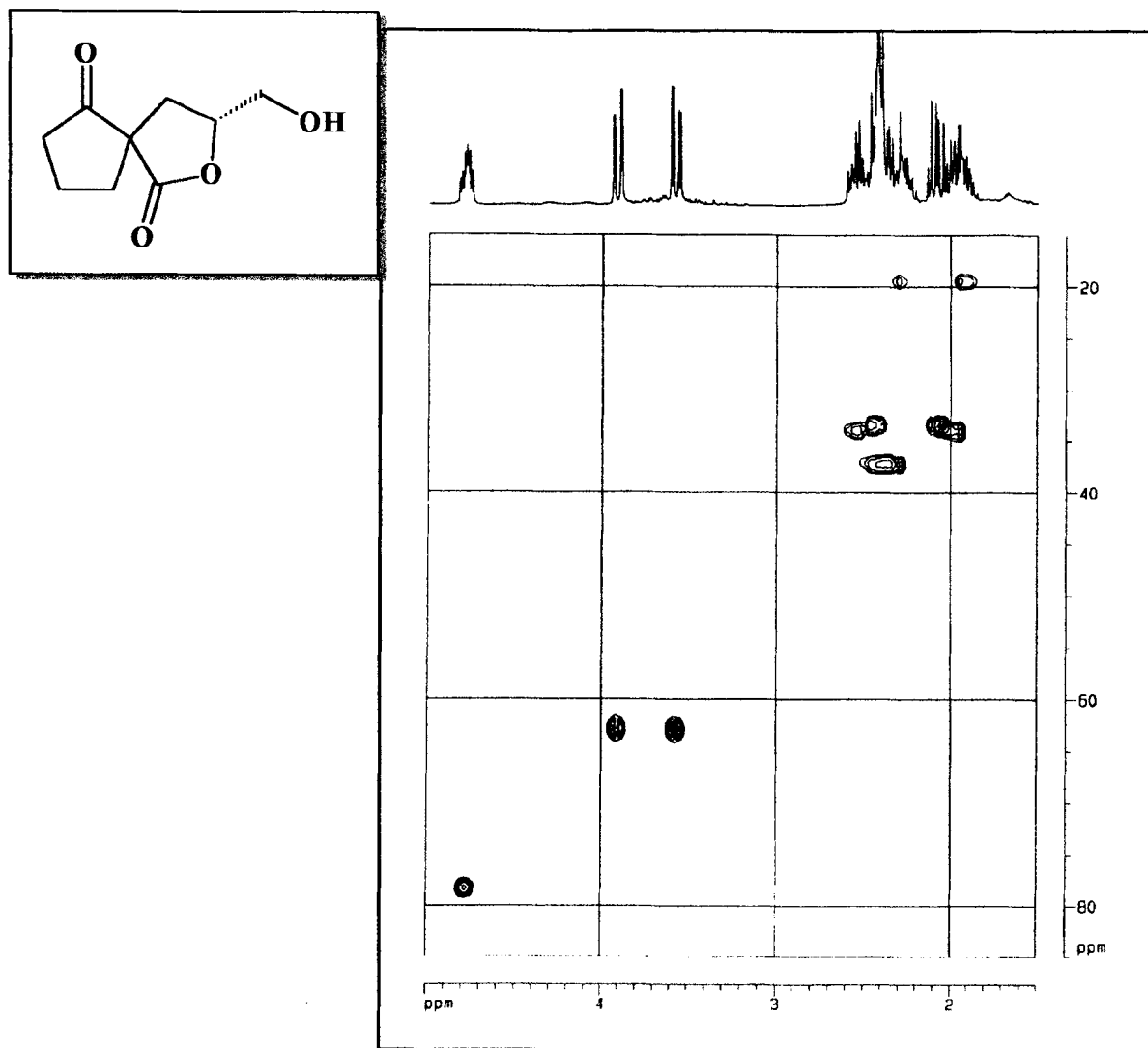
Espectro 81 - Ampliação do espectro de RMN¹H de (133 A).



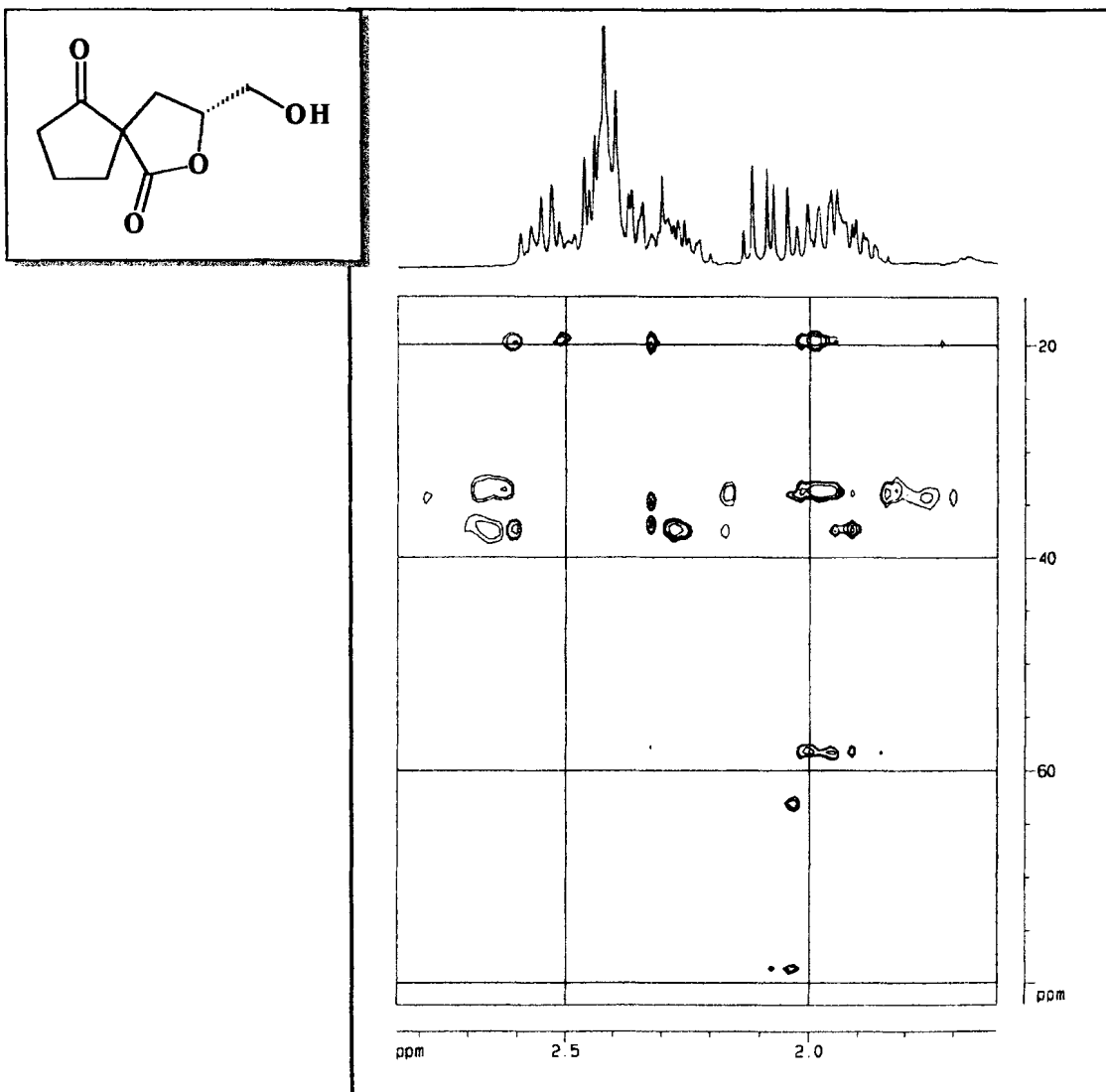
Espectro 82 - Espectro bidimensional de correlação homonuclear (500 Mhz), $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ -COSY, de (133 A), obtido em CDCl_3 .



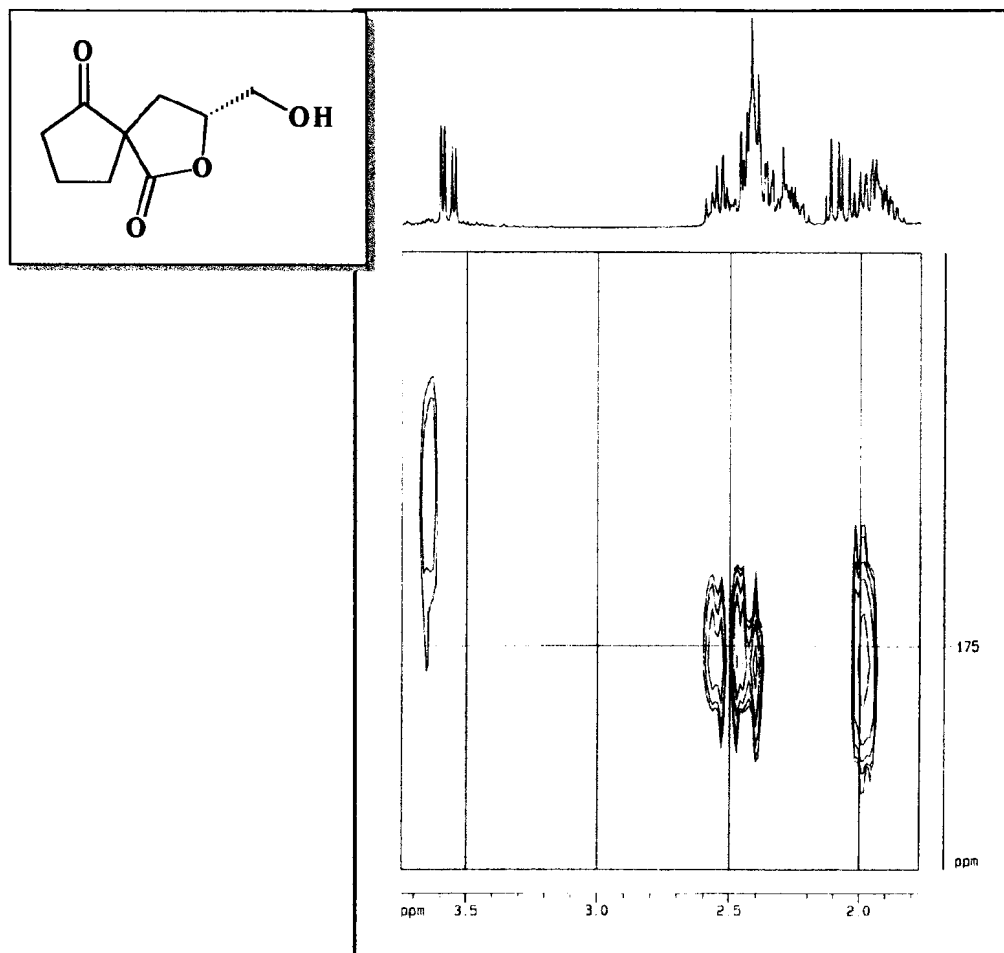
Espectro 83 - Espectro de RMN^{13}C (125,77 MHz) de (133 A), obtido em CDCl_3 .



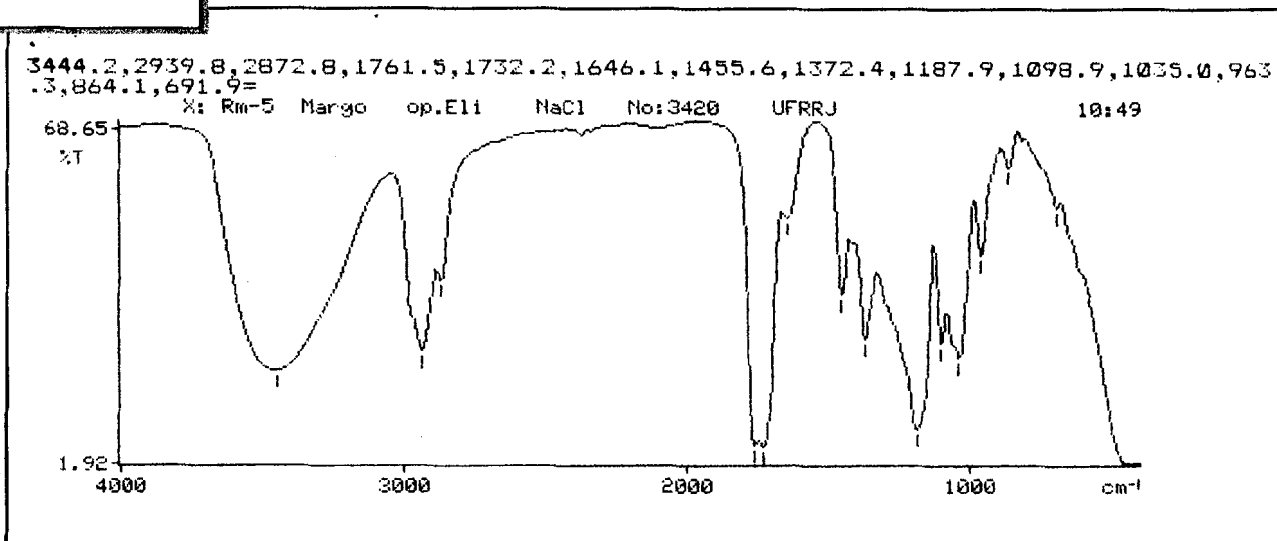
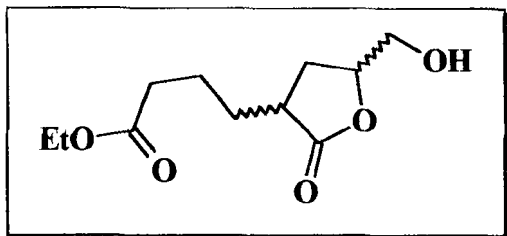
Espectro 84 - Espectro de correlação heteronuclear, $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ -HMQC, $^1J_{\text{CH}}$, de (133 A) obtido em CDCl_3 .



Espectro 85 - Espectro de correlação heteronuclear, ¹H x ¹³C-HMBC, ⁿJ_{CH}, n=2 ou 3, de (133 A) obtido em CDCl₃.

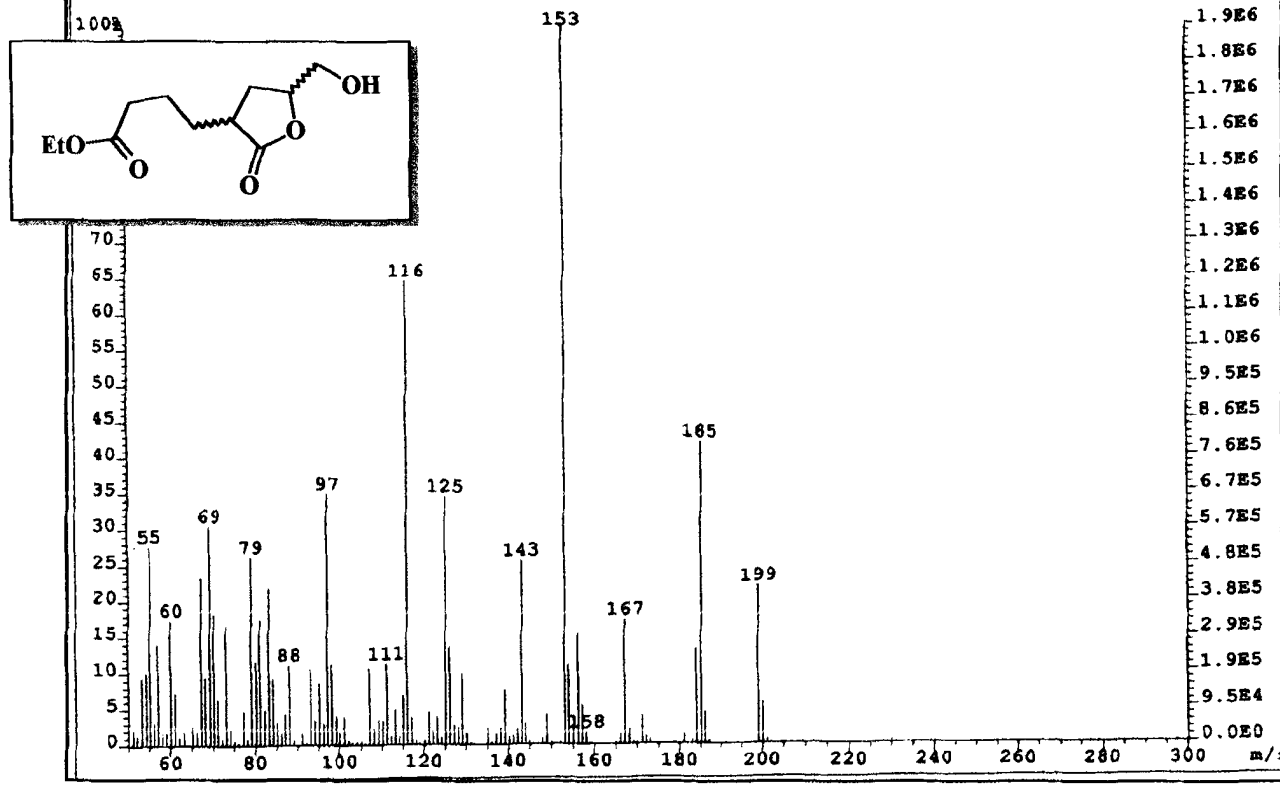


Espectro 86 - Ampliação do espectro de HMBC de (133A).

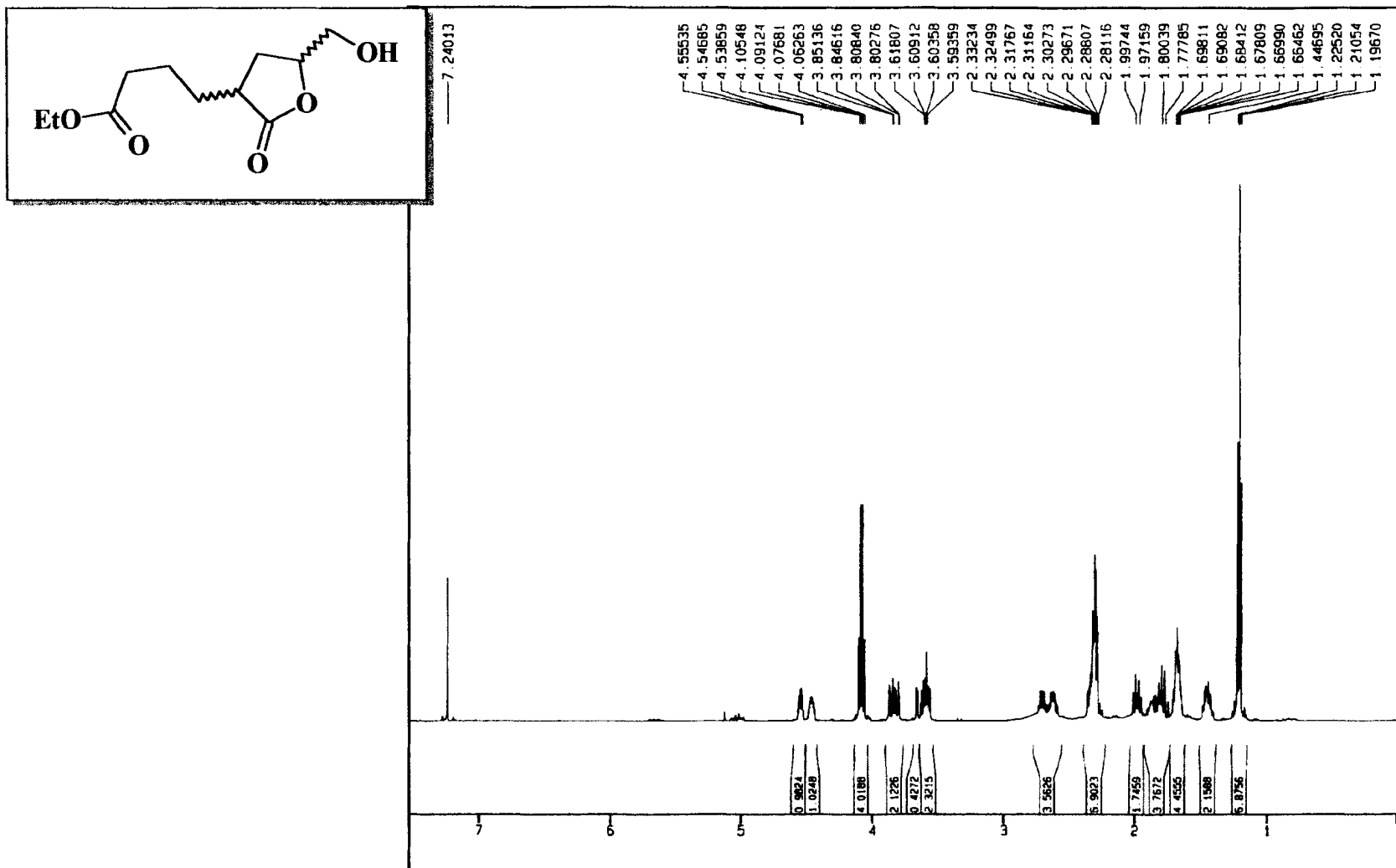


Espectro 87 - Espectro de Infravermelho (NaCl) de (168).

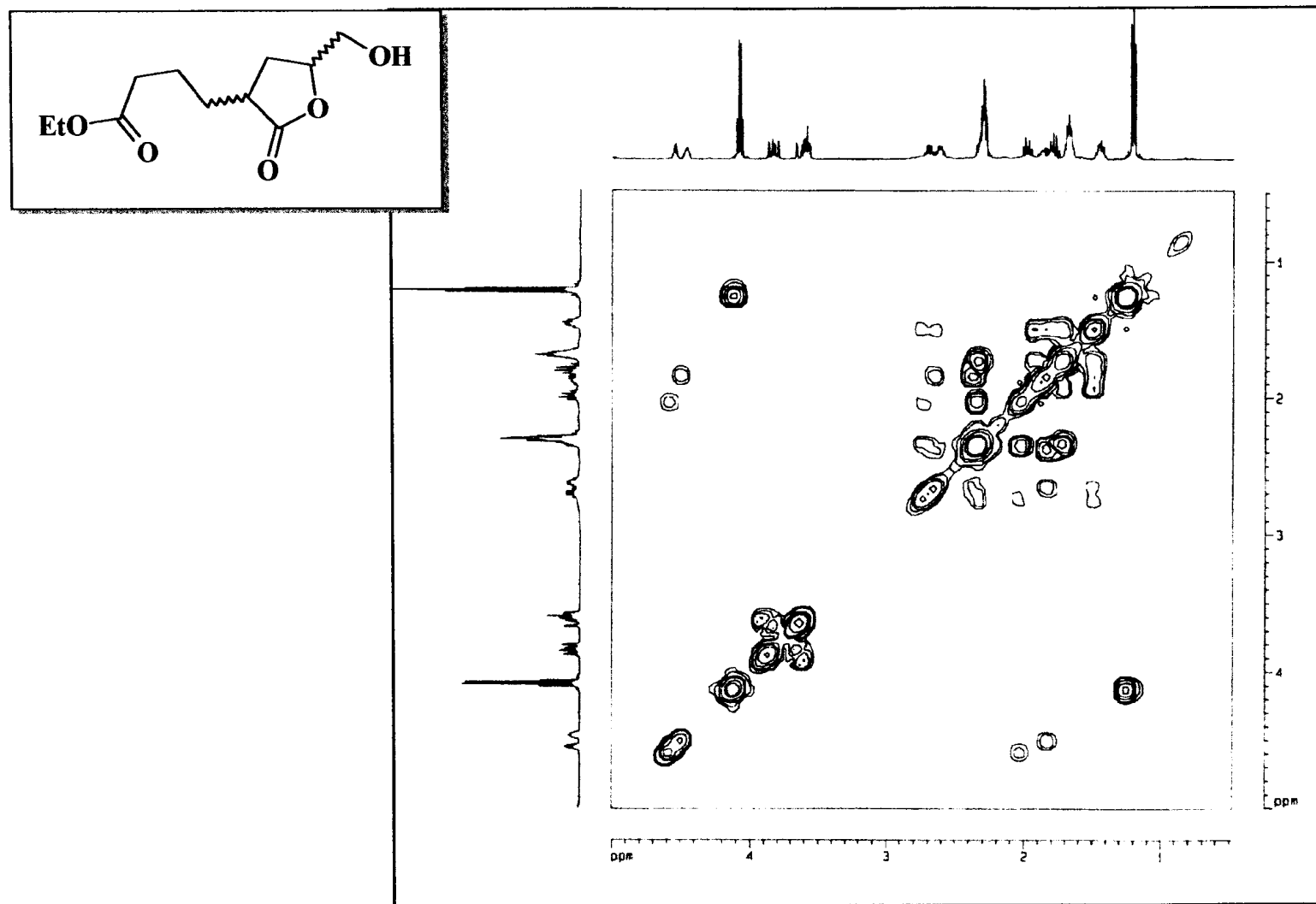
File:CRIS9-98 Ident:512 Acq: 9-MAR-1998 10:39:59 +19:03 Cal:PFK9-3-98_1
AutoSpecQ EI+ Magnet BpI:1908899 TIC:18111962 Flags:HALL



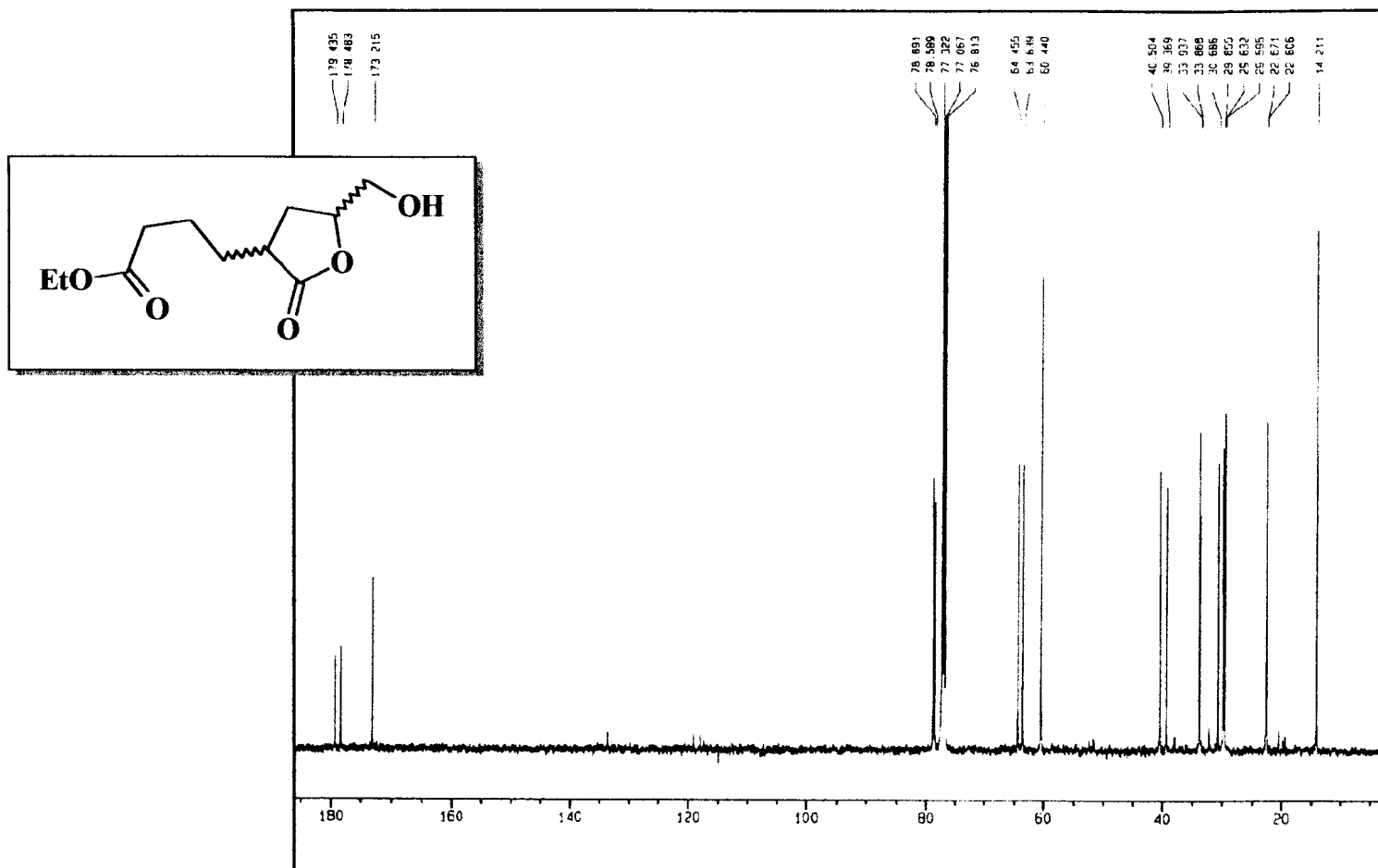
Espectro 88 - Espectro de massas de (168).



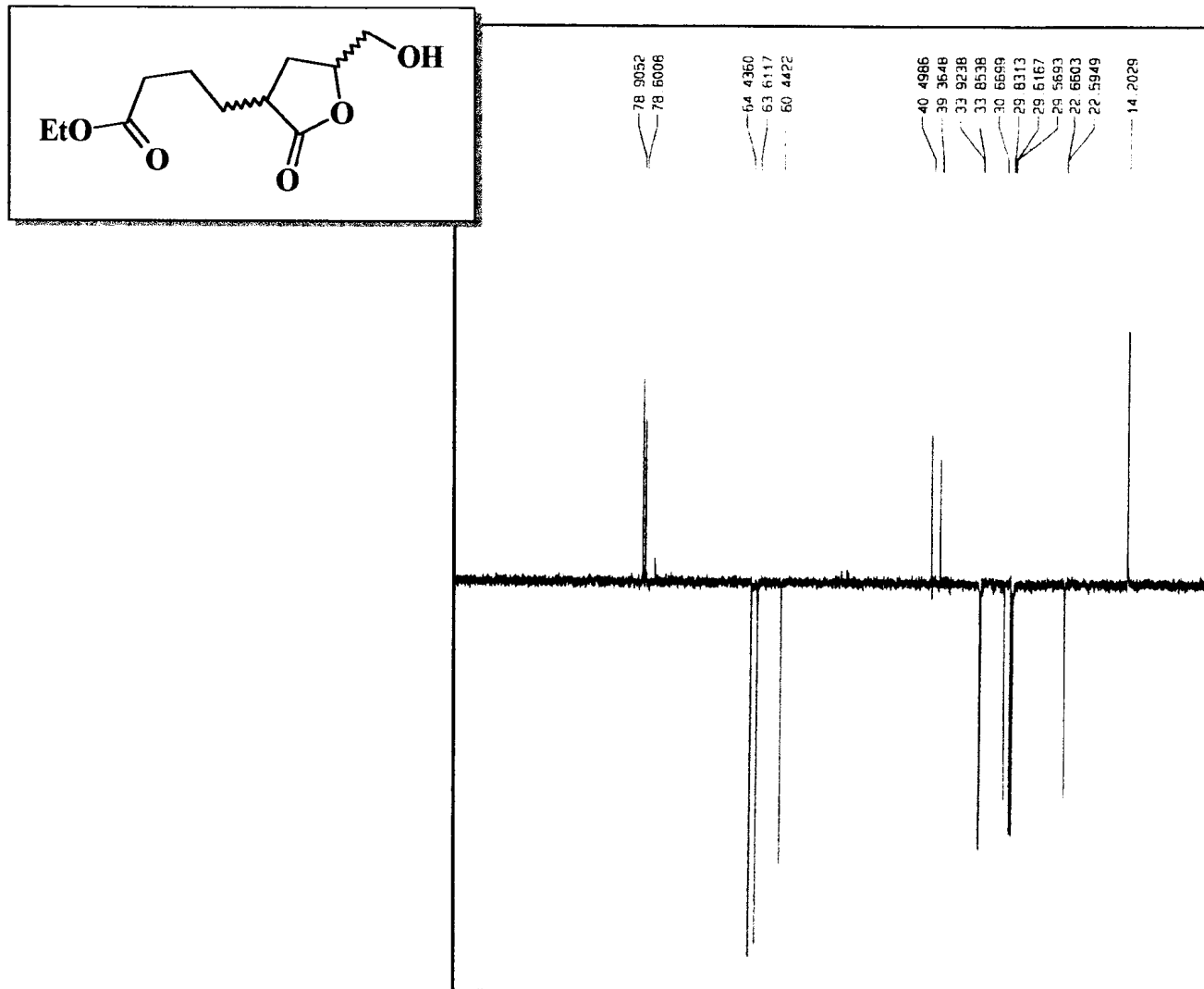
Espectro 89 - Espectro de RMN^1H (500 MHz) de (168), obtido em CDCl_3 e TMS como referência interna.



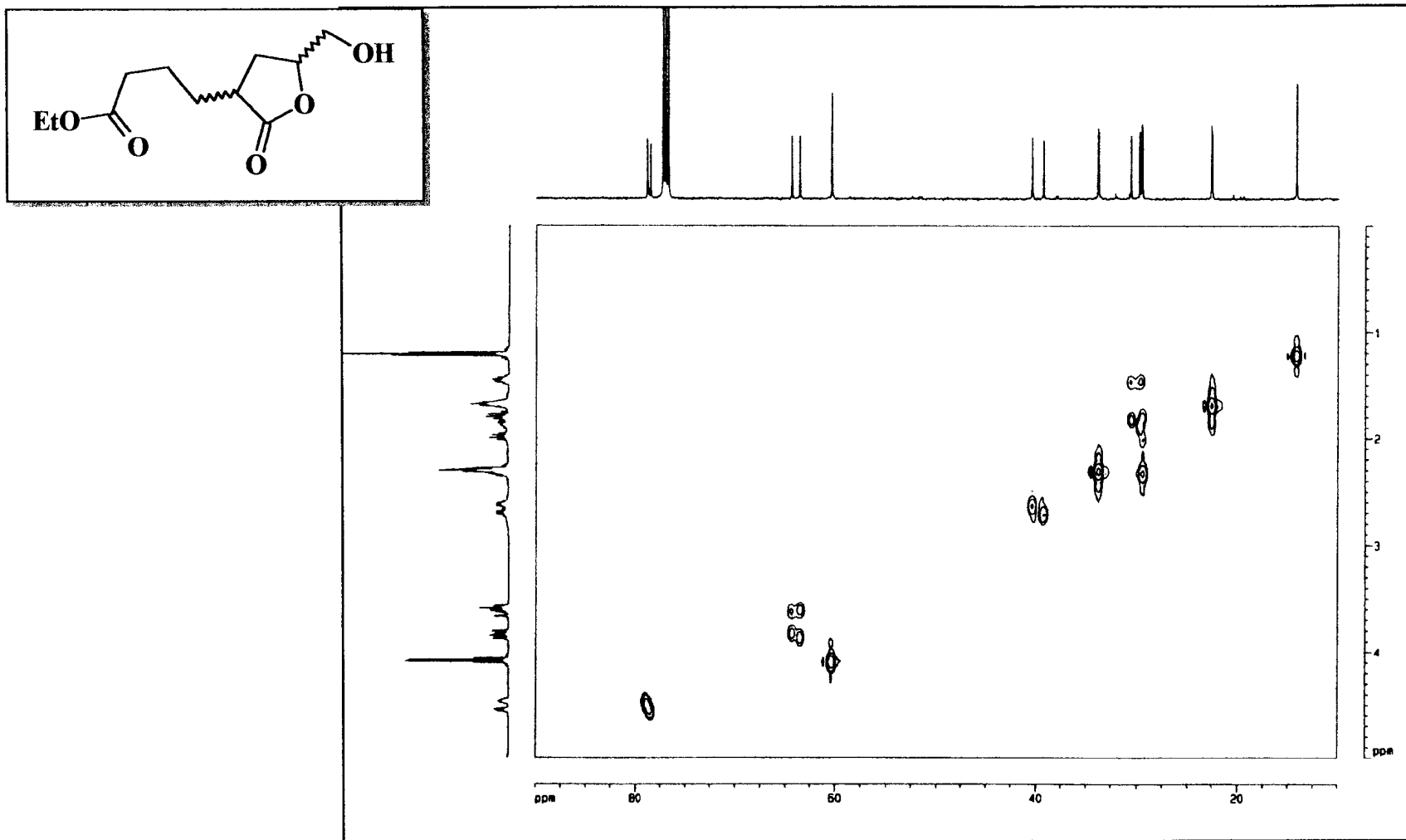
Espectro 90 - Espectro bidimensional de correlação homonuclear (500 MHz), $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ -COSY, de (168), obtido em CDCl_3 .



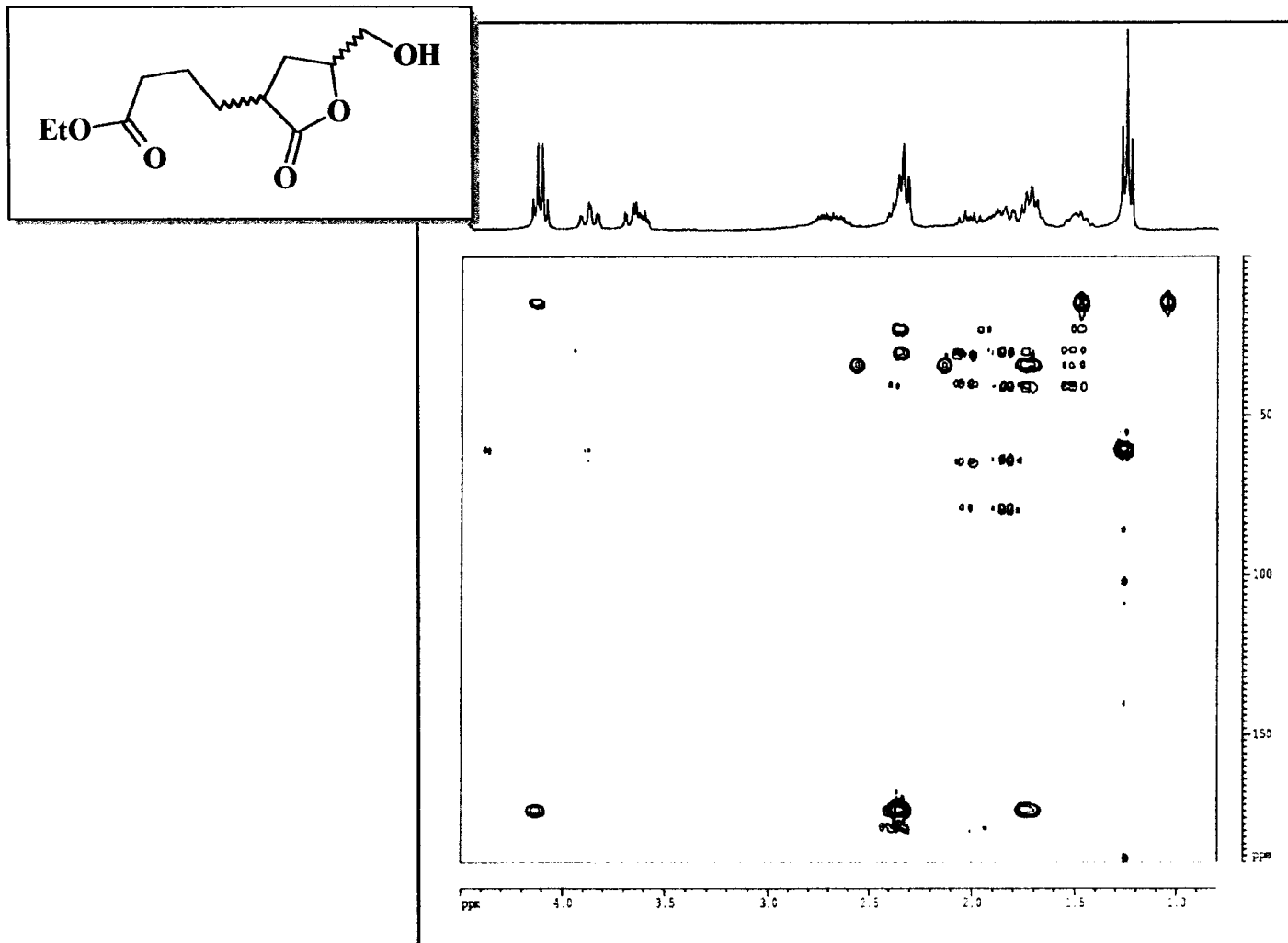
Espectro 91 - Espectro de RMN¹³C (125,77 MHz) de (168), obtido em CDCl₃.



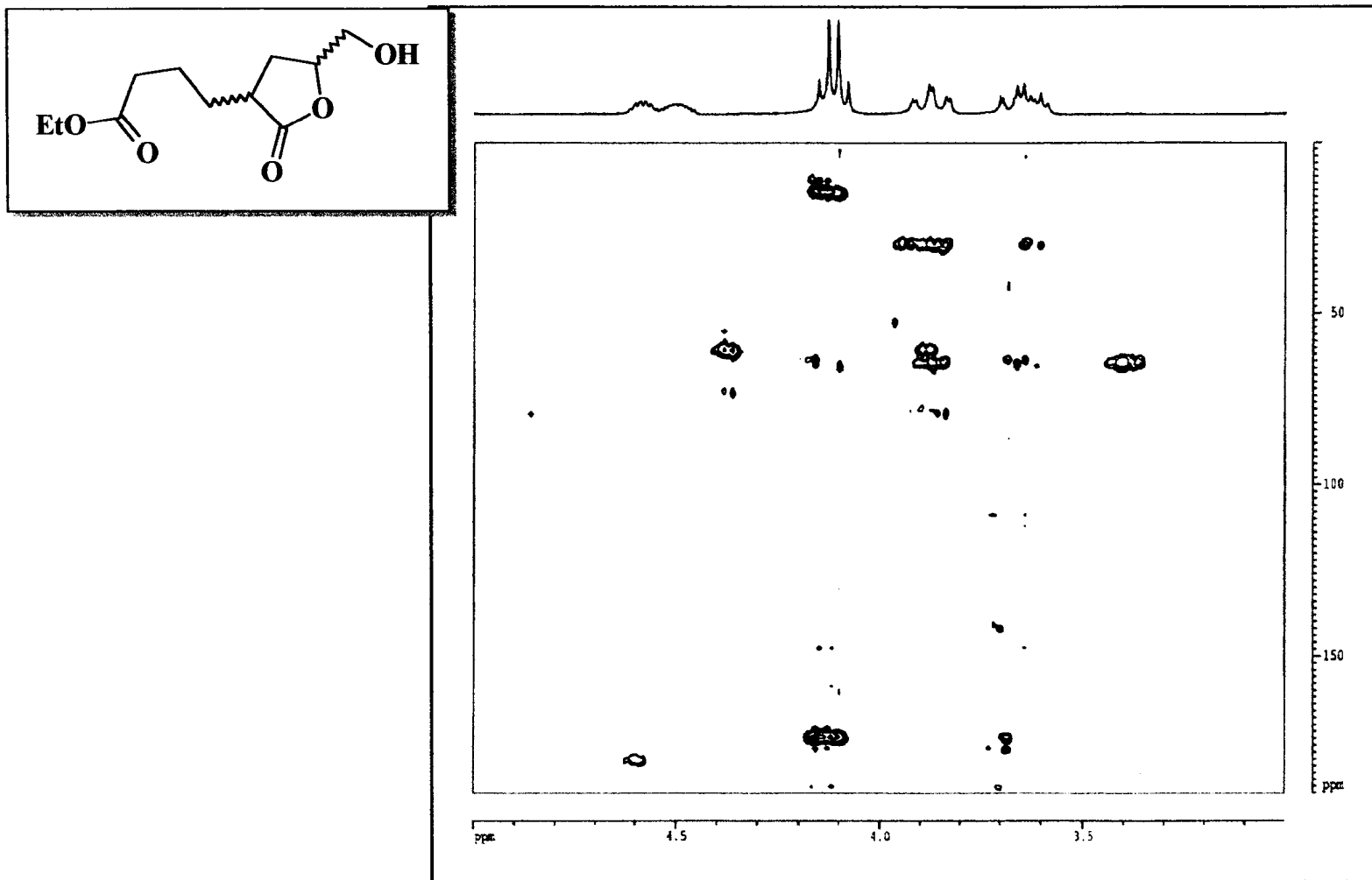
Espectro 92 - Espectro de RMN ^{13}C - DEPT 135 (125,77 MHz) de (168), obtido em CDCl_3 .



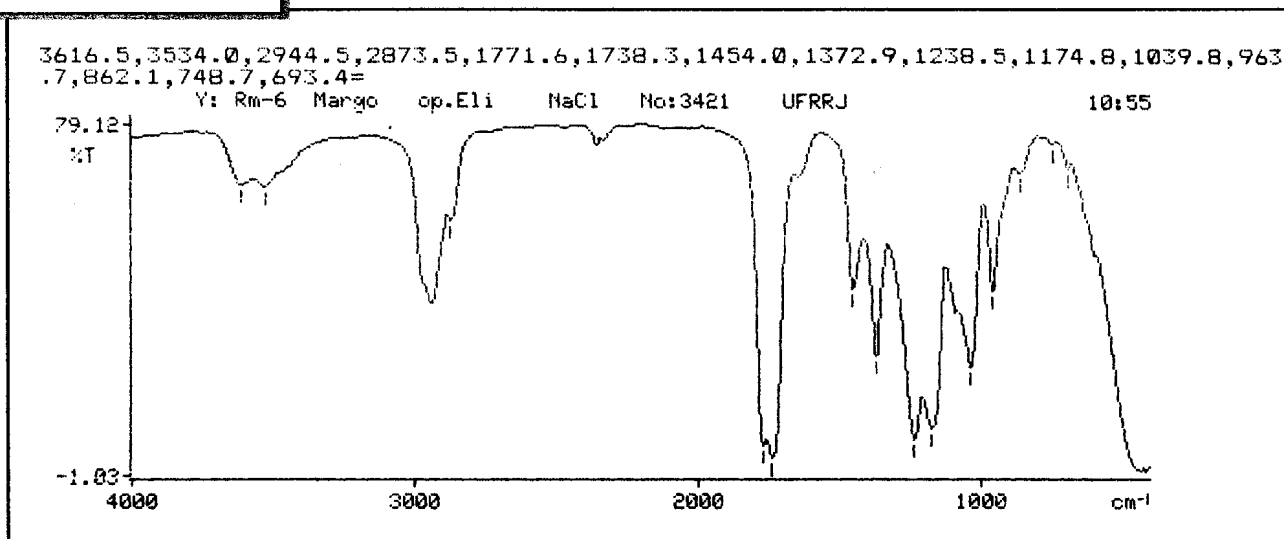
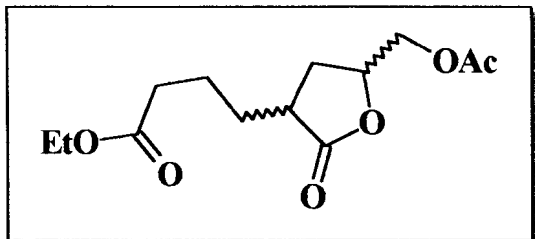
Espectro 93 - Espectro bidimensional de correlação heteronuclear, $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ - HMQC- $^1J_{\text{CH}}$, de (168), obtido em CDCl_3 .



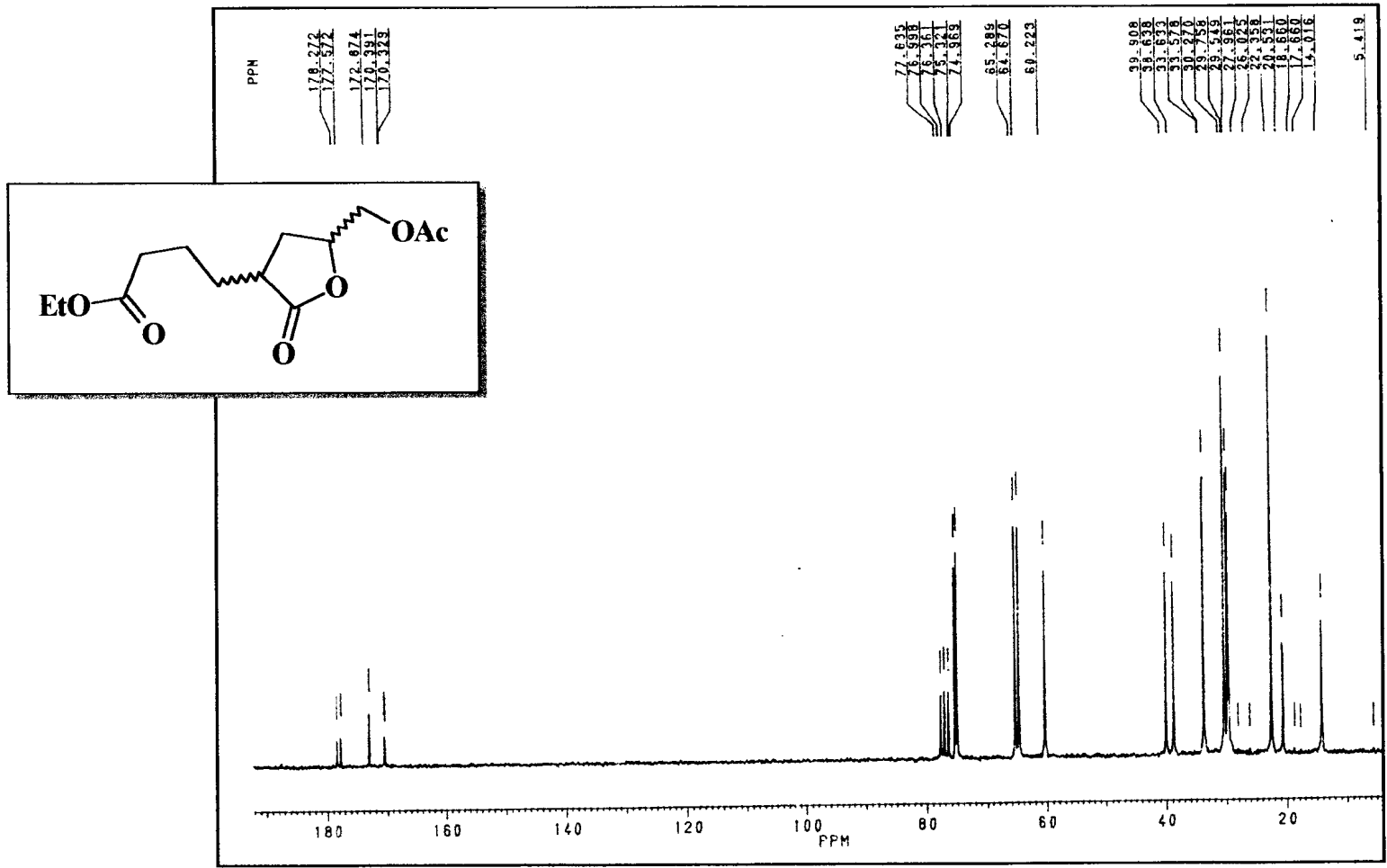
Espectro 94 - Espectro bidimensional de correlação heteronuclear, $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ - HMBC- $^n J_{\text{CH}}$ ($n=2$ ou 3) de (168), obtido em CDCl_3 .



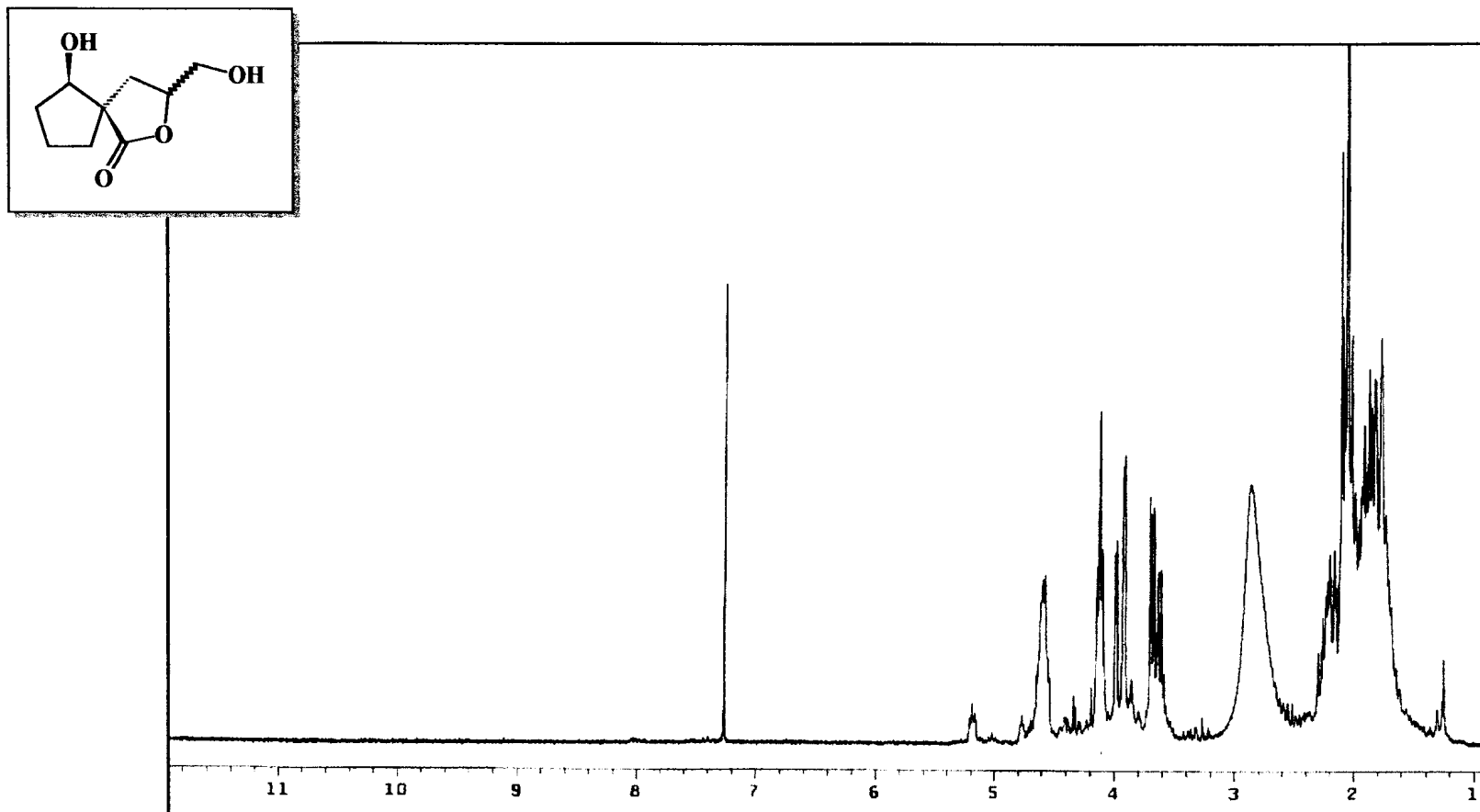
Espectro 95 - Ampliação do espectro de HMBC de (168).



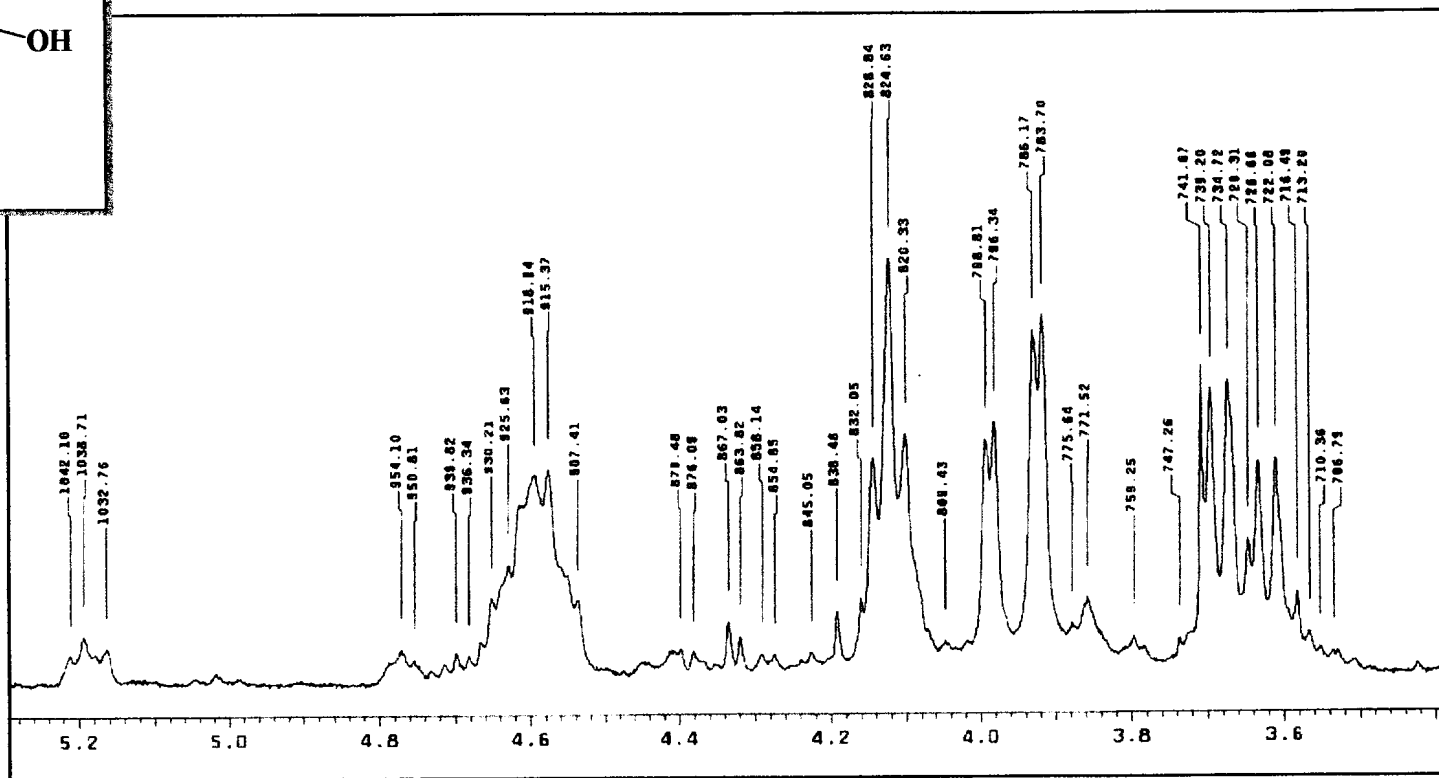
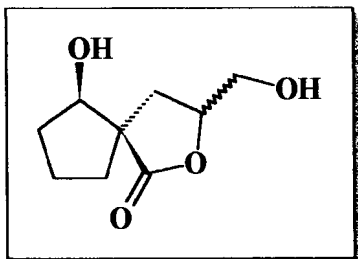
Espectro 96 - Espectro de Infravermelho (NaCl) de (169).



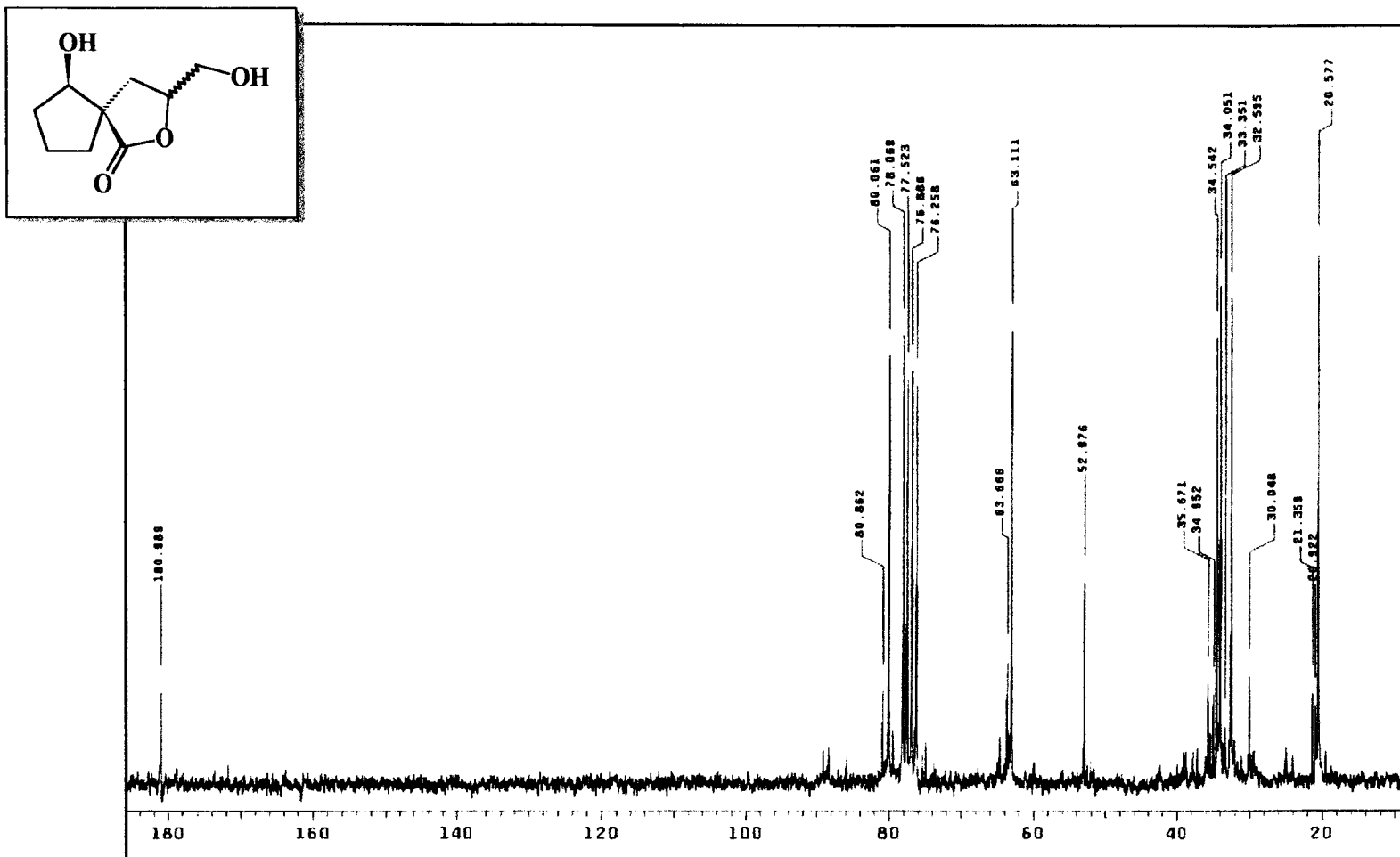
Espectro 97 - Espectro de RMN¹³C (50,3 MHz) de (169), obtido em CDCl₃.



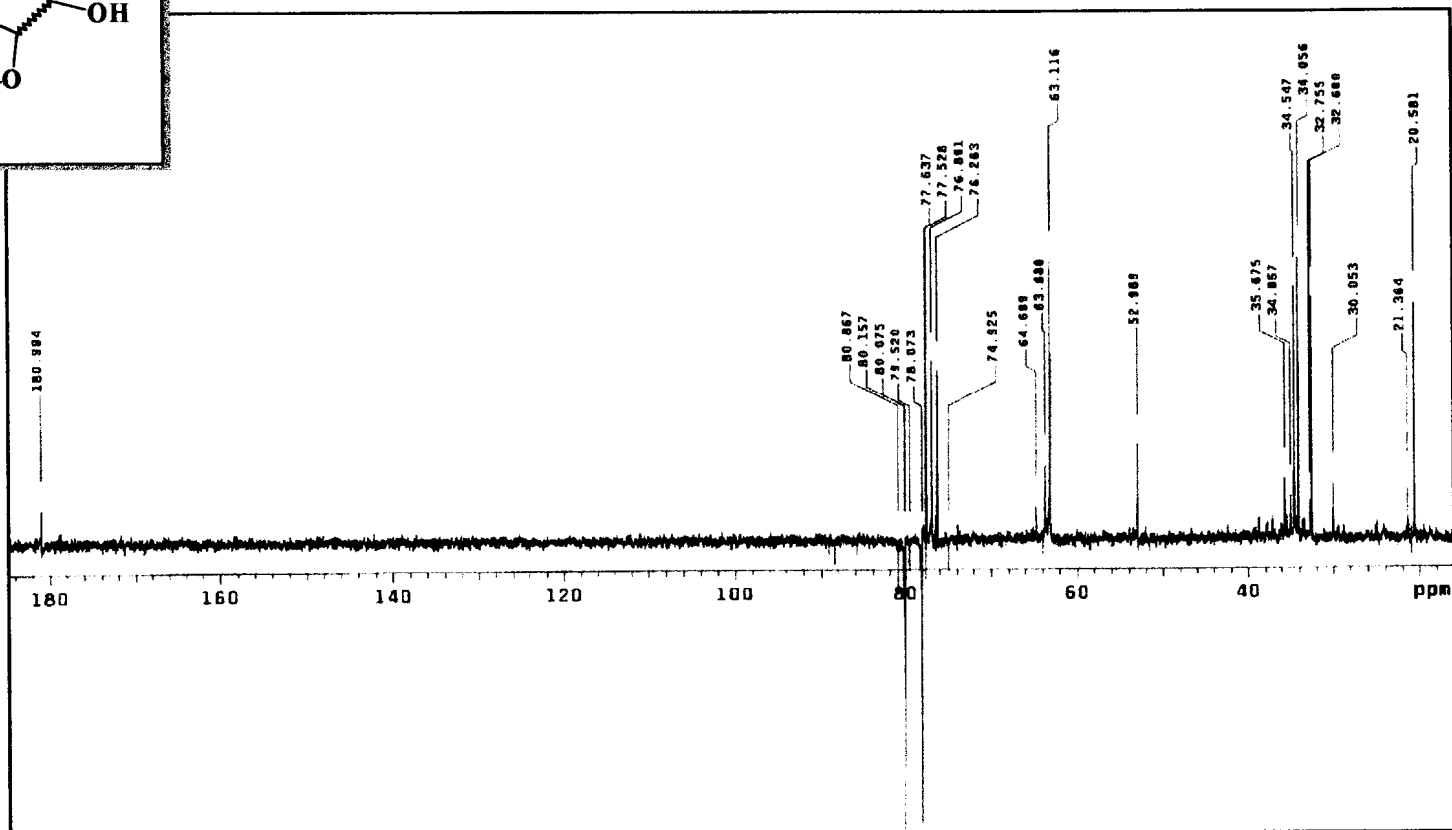
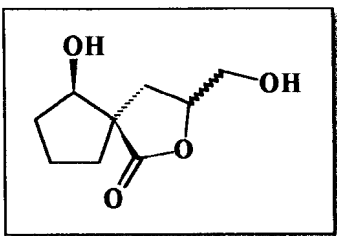
Espectro 98 - Espectro de RMN¹H (200 MHz), de (170), obtido em CDCl₃ e TMS como referência interna.



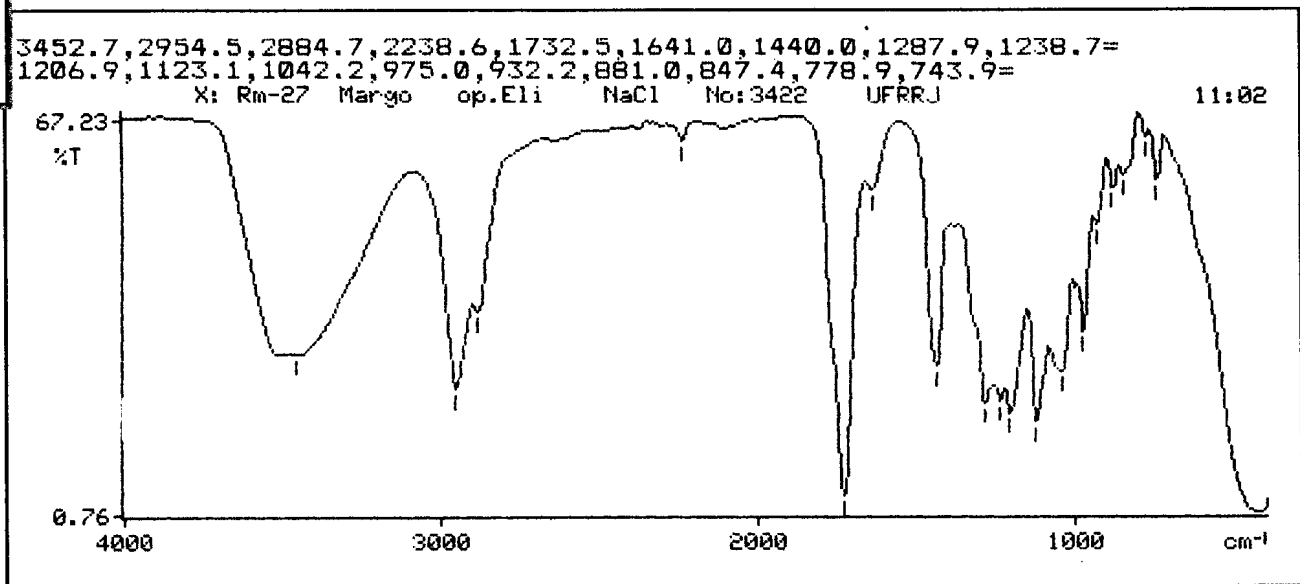
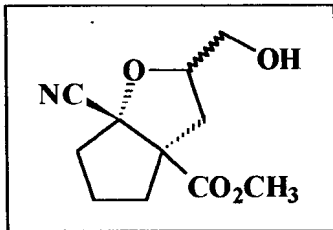
Espectro 99 - Ampliação do espectro de RMN¹H de (170).



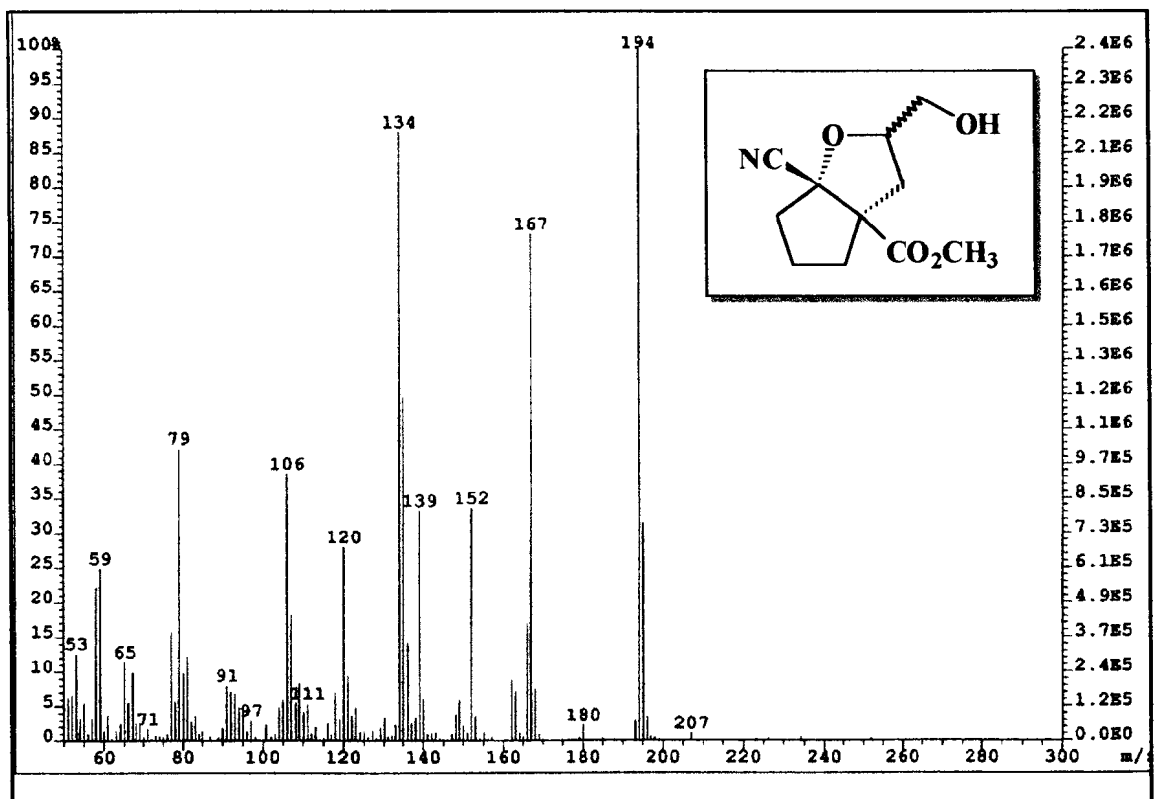
Espectro 100 - Espectro de RMN¹³C (50,3 MHz) de (170), obtido em CDCl₃.



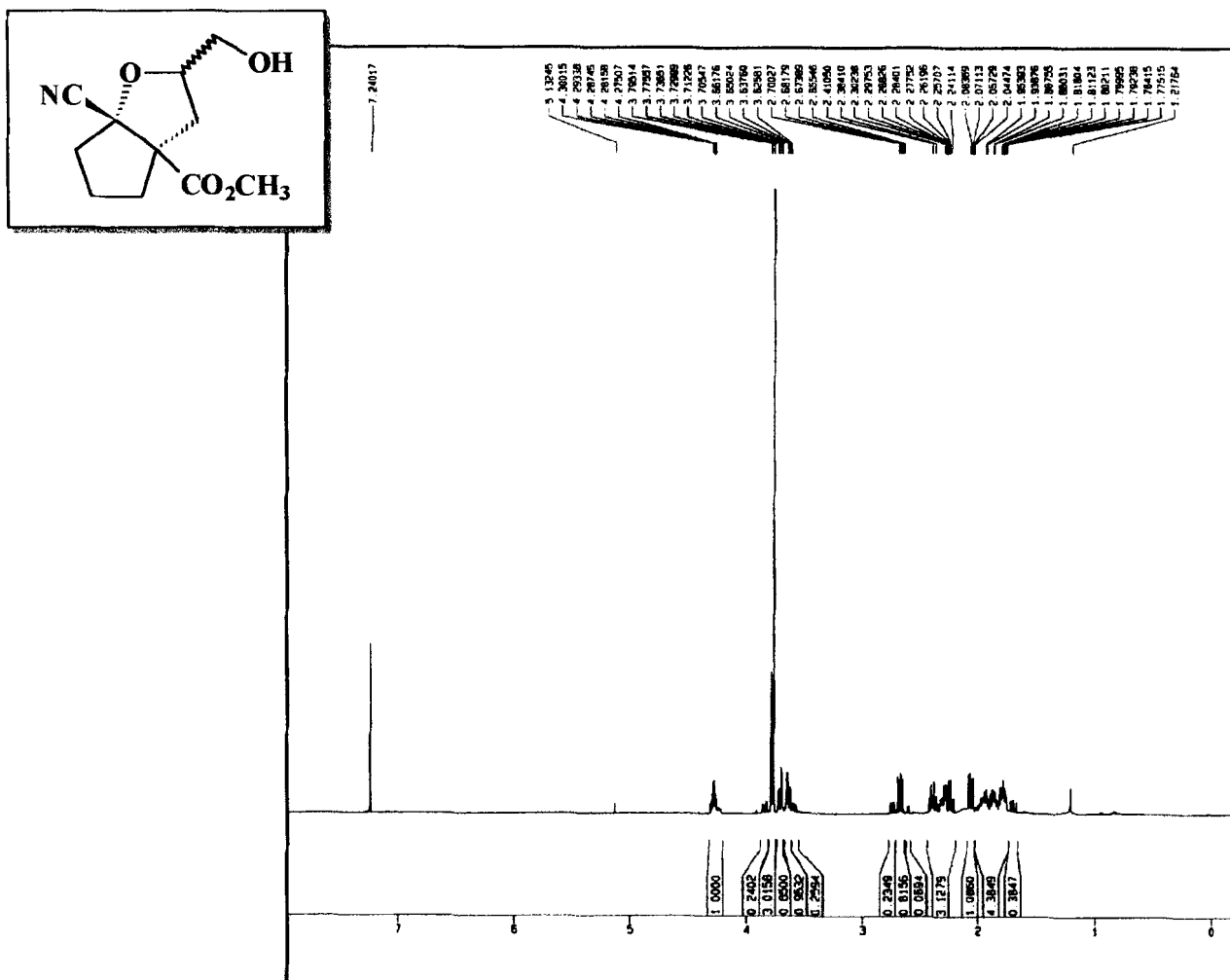
Espectro 101 - Espectro de RMN¹³C - APT de (170), obtido em CDCl₃.



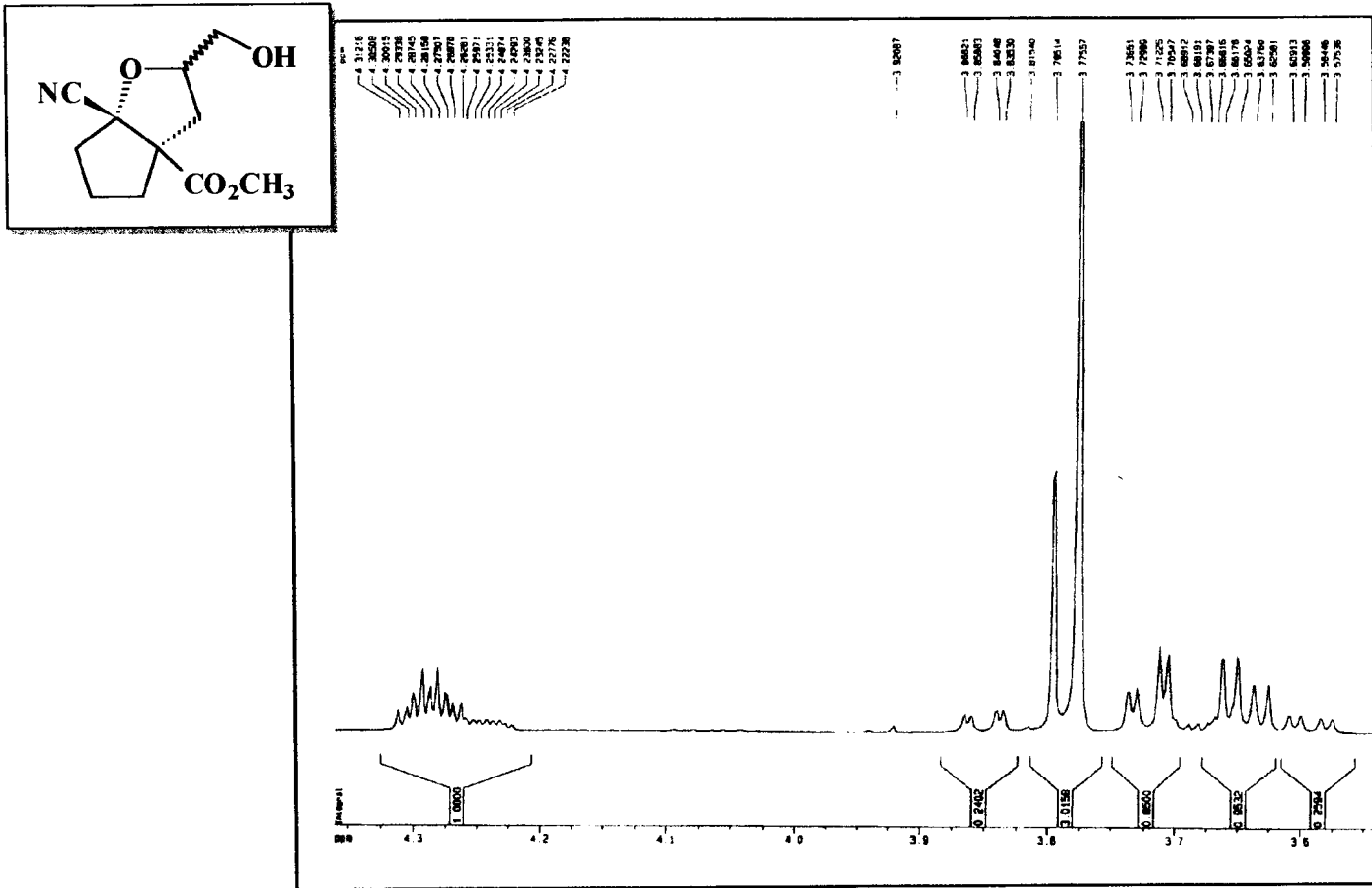
Espectro 102 - Espectro de Infravermelho (NaCl) de (173).



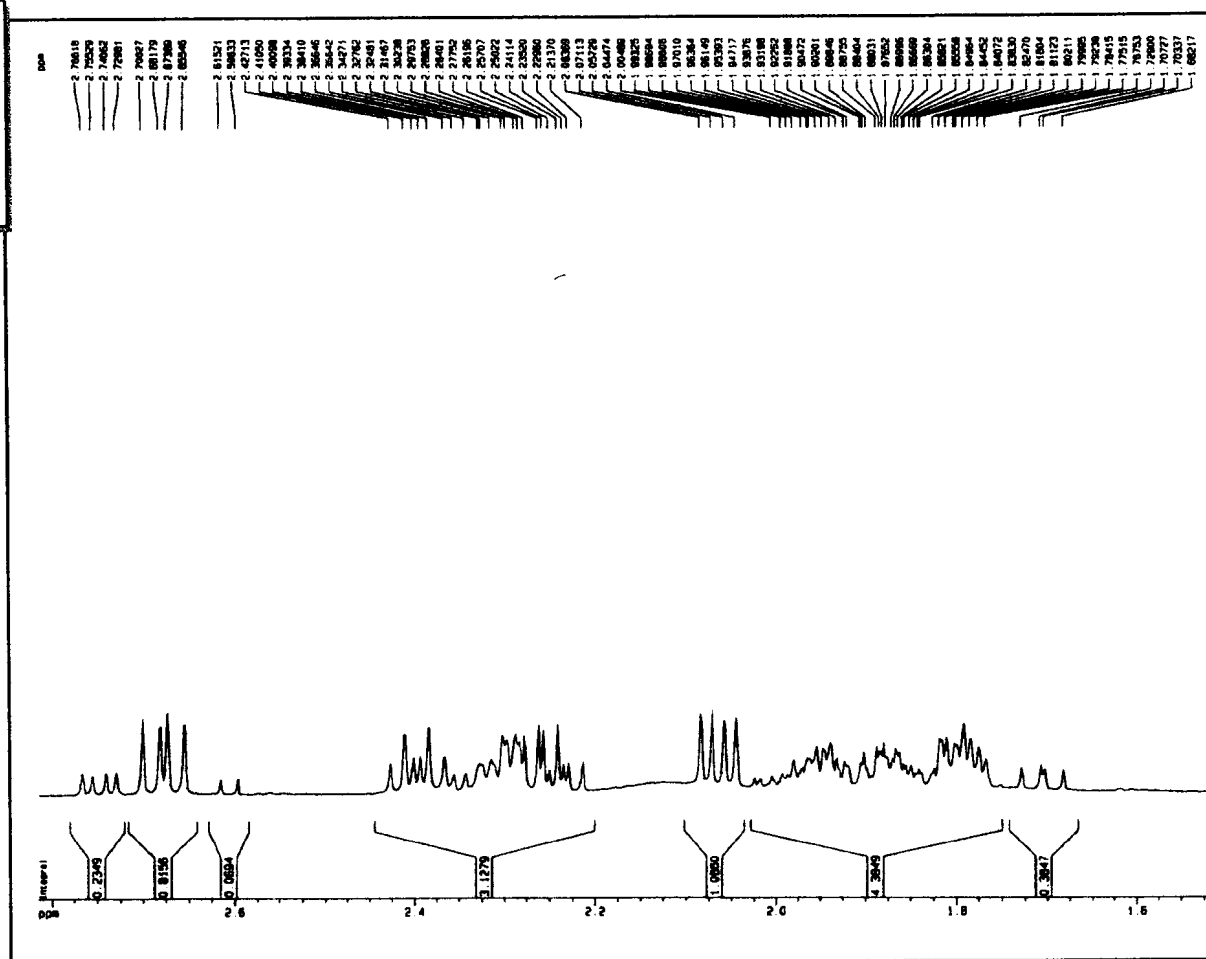
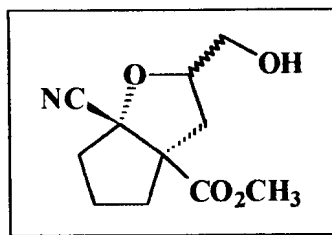
Espectro 103 - Espectro de massas (70eV) de (173).



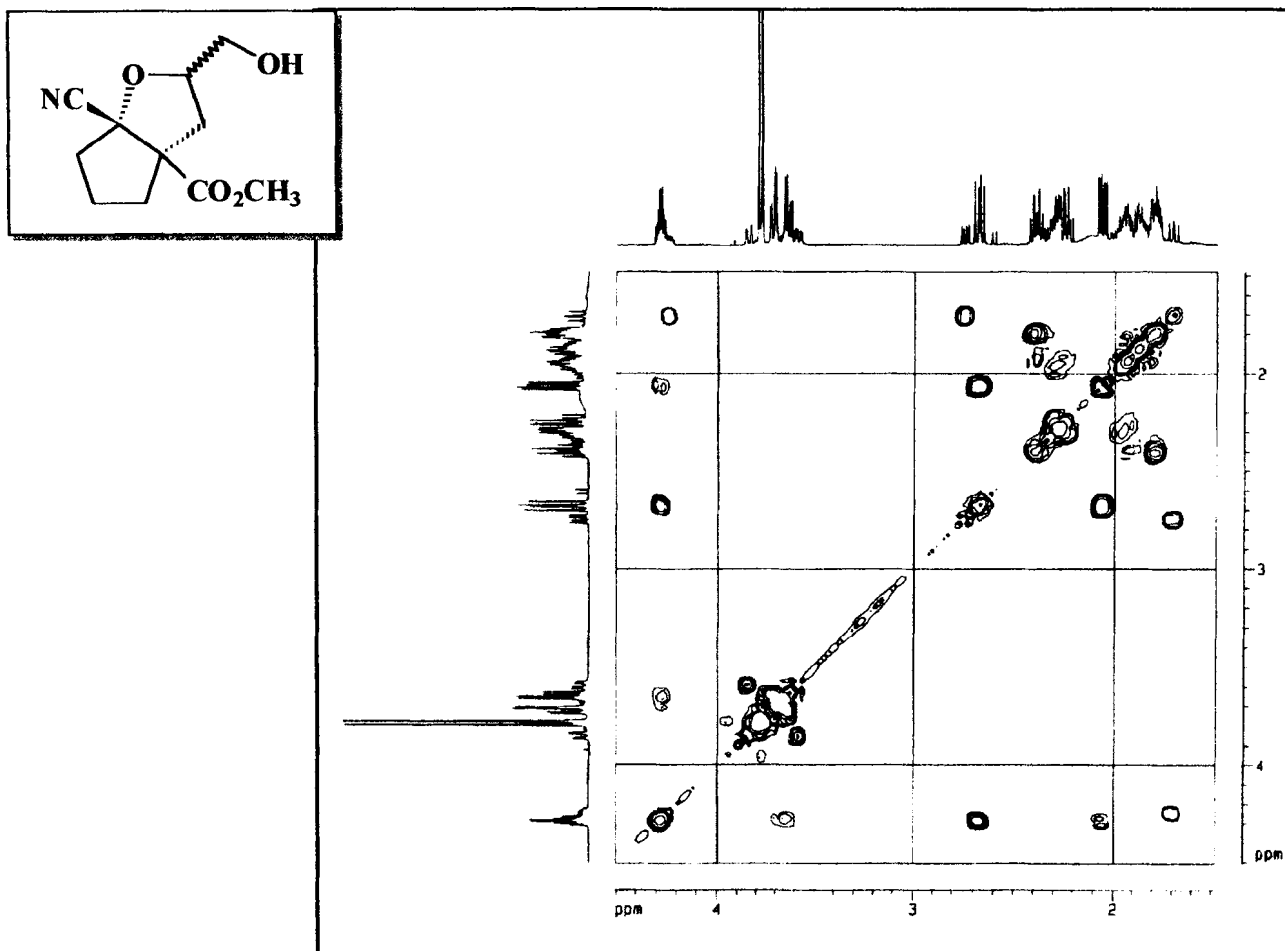
Espectro 104 - Espectro de RMN¹H de (173), obtido em CDCl₃ e TMS como referência interna.



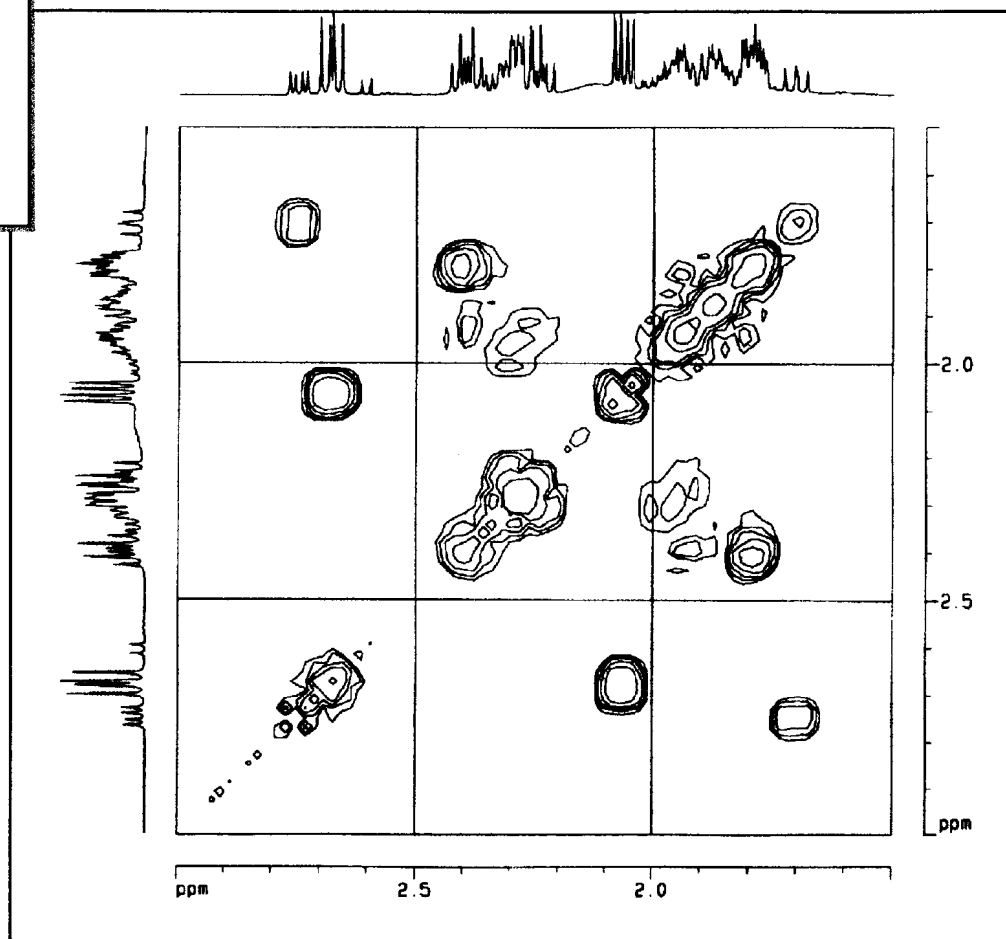
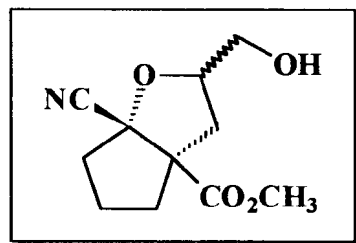
Espectro 105 - Ampliação do espectro de RMN¹H de (173).



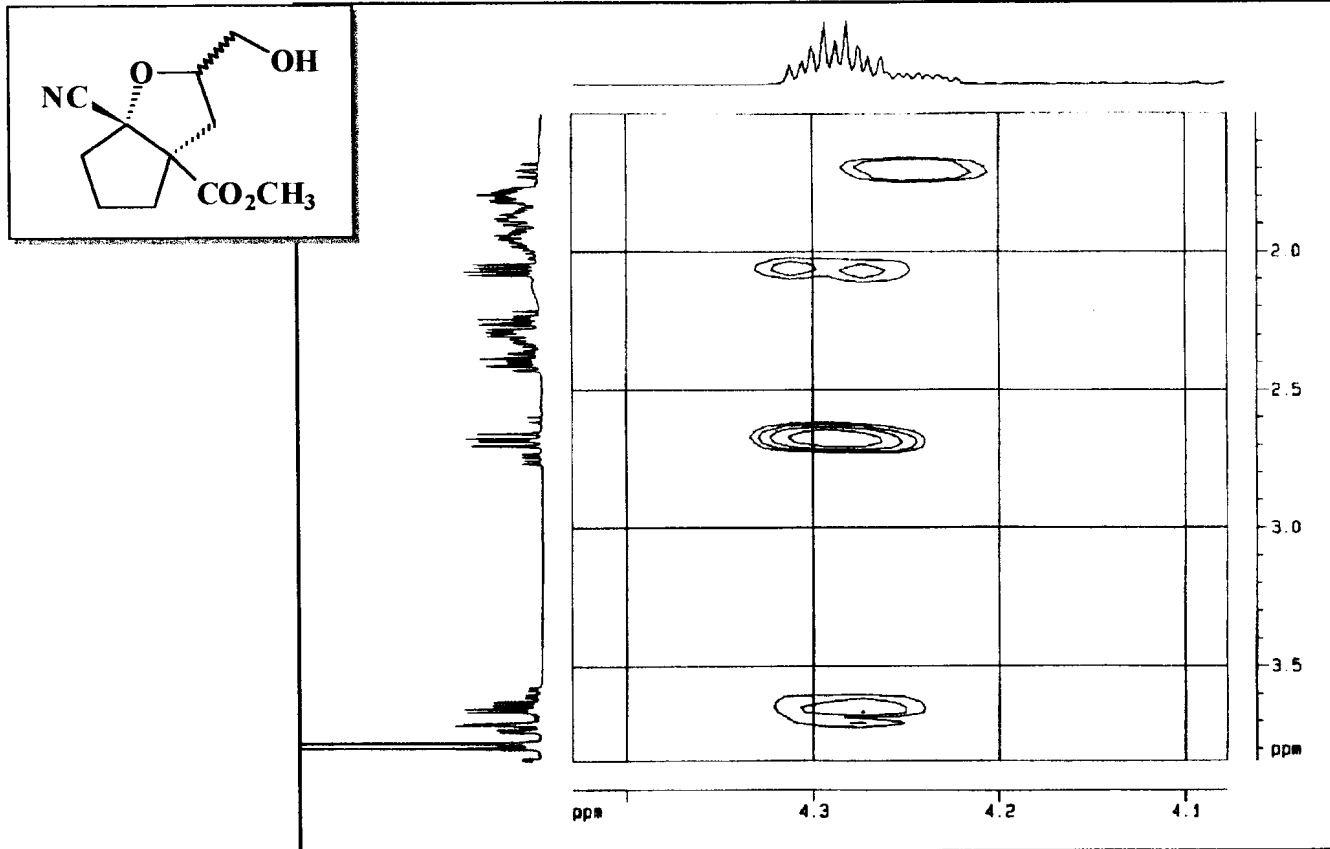
Espectro 106 - Ampliação do espectro de RMN¹H de (173).



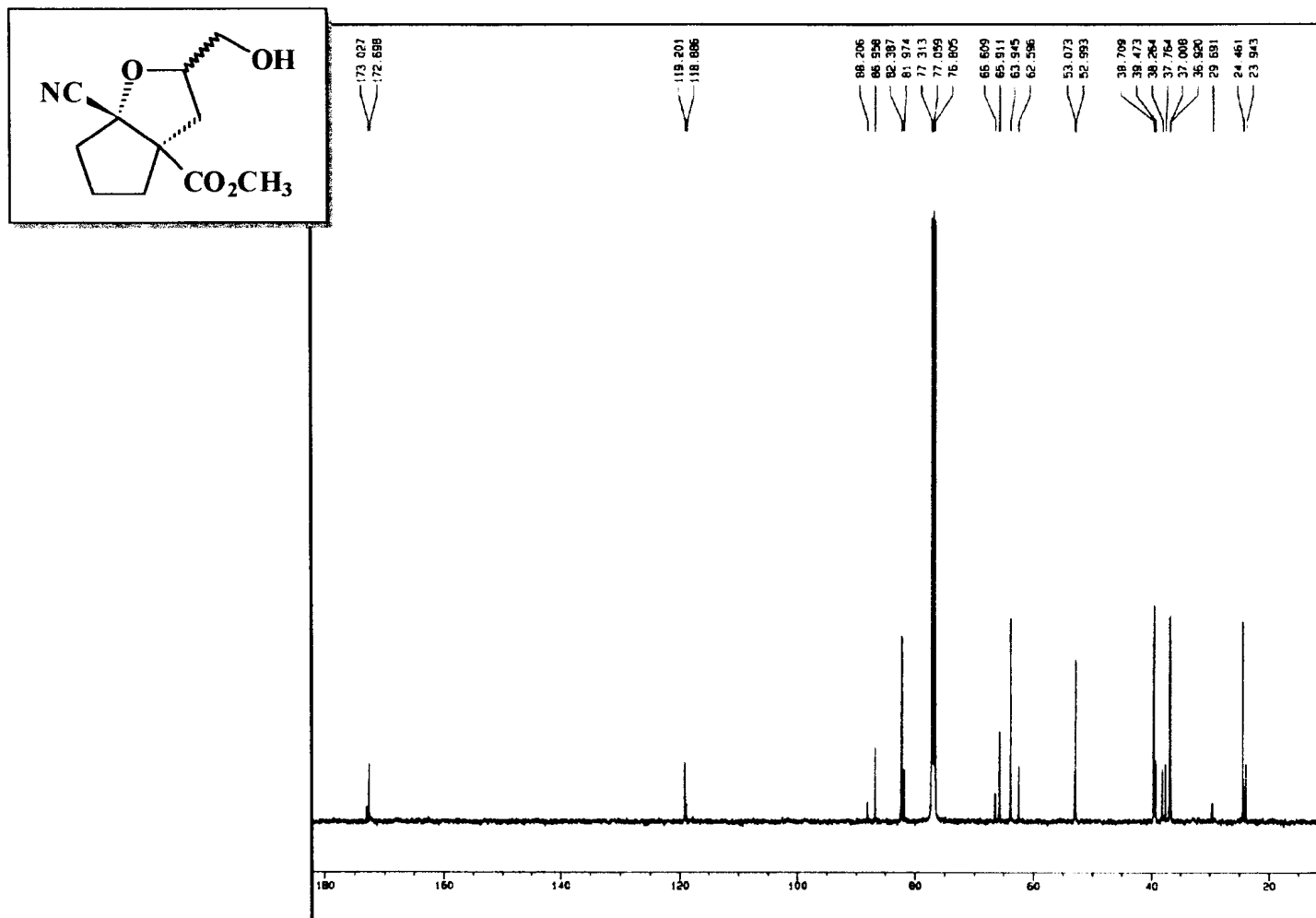
Espectro 107 - Espectro bidimensional de correlação homonuclear (500 MHz), $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ -COSY, de (173), obtido em CDCl_3 .



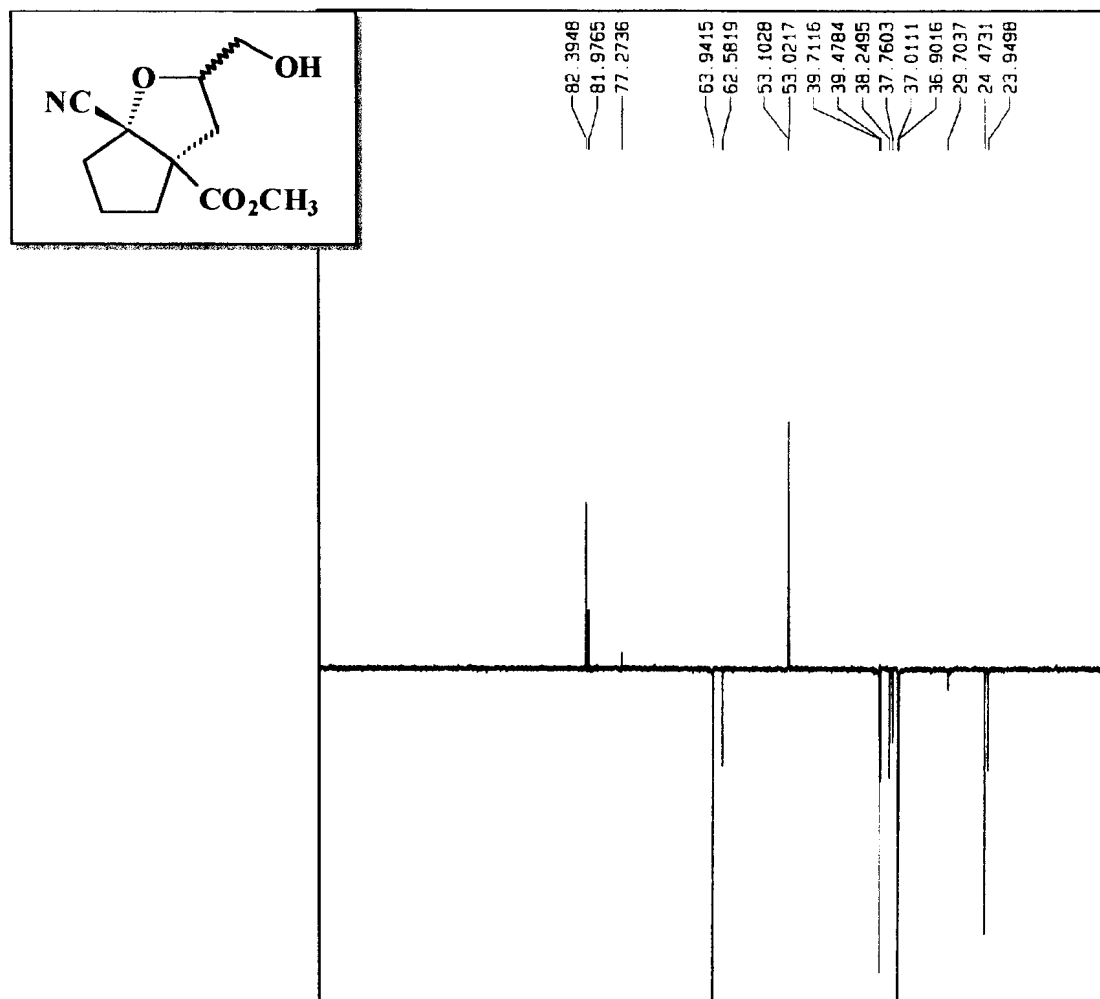
Espectro 106 - Ampliação do espectro de HOMOCOSY de (95).



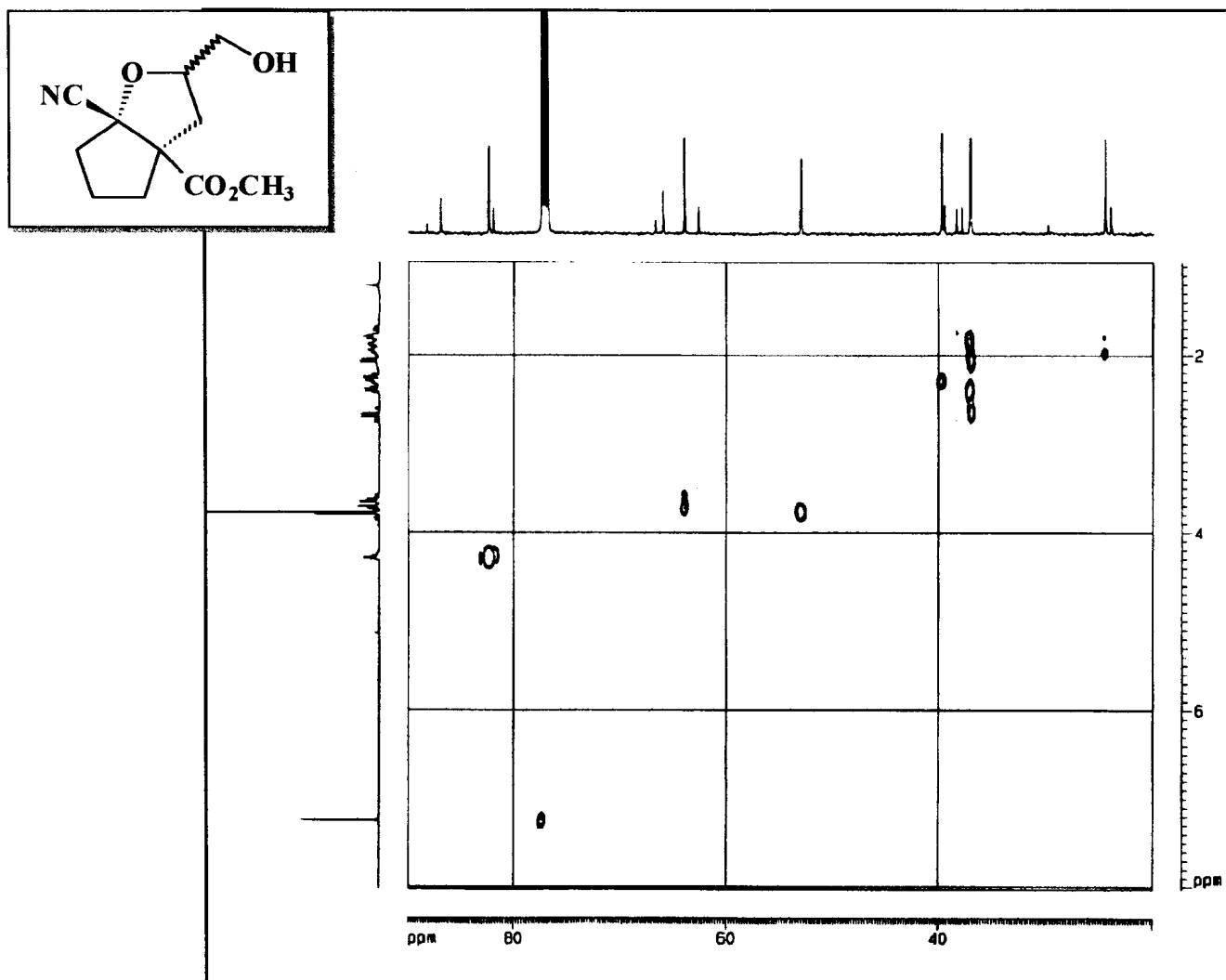
Espectro 109 - Ampliação do espectro de HOMOCOSY de (173).



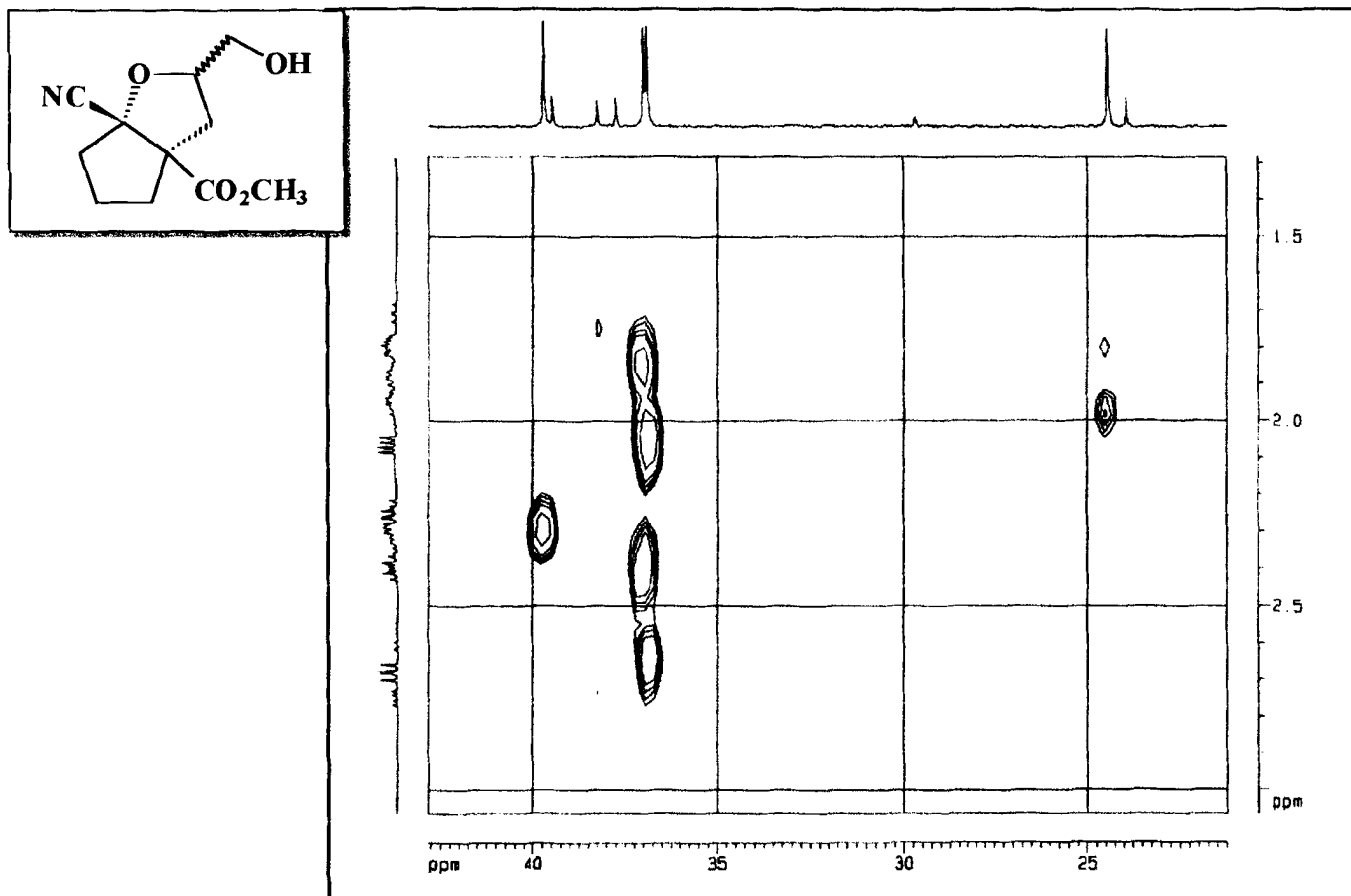
Espectro 110 - Espectro de RMN¹³C de (125,77 MHz) de (173), obtido em CDCl₃.



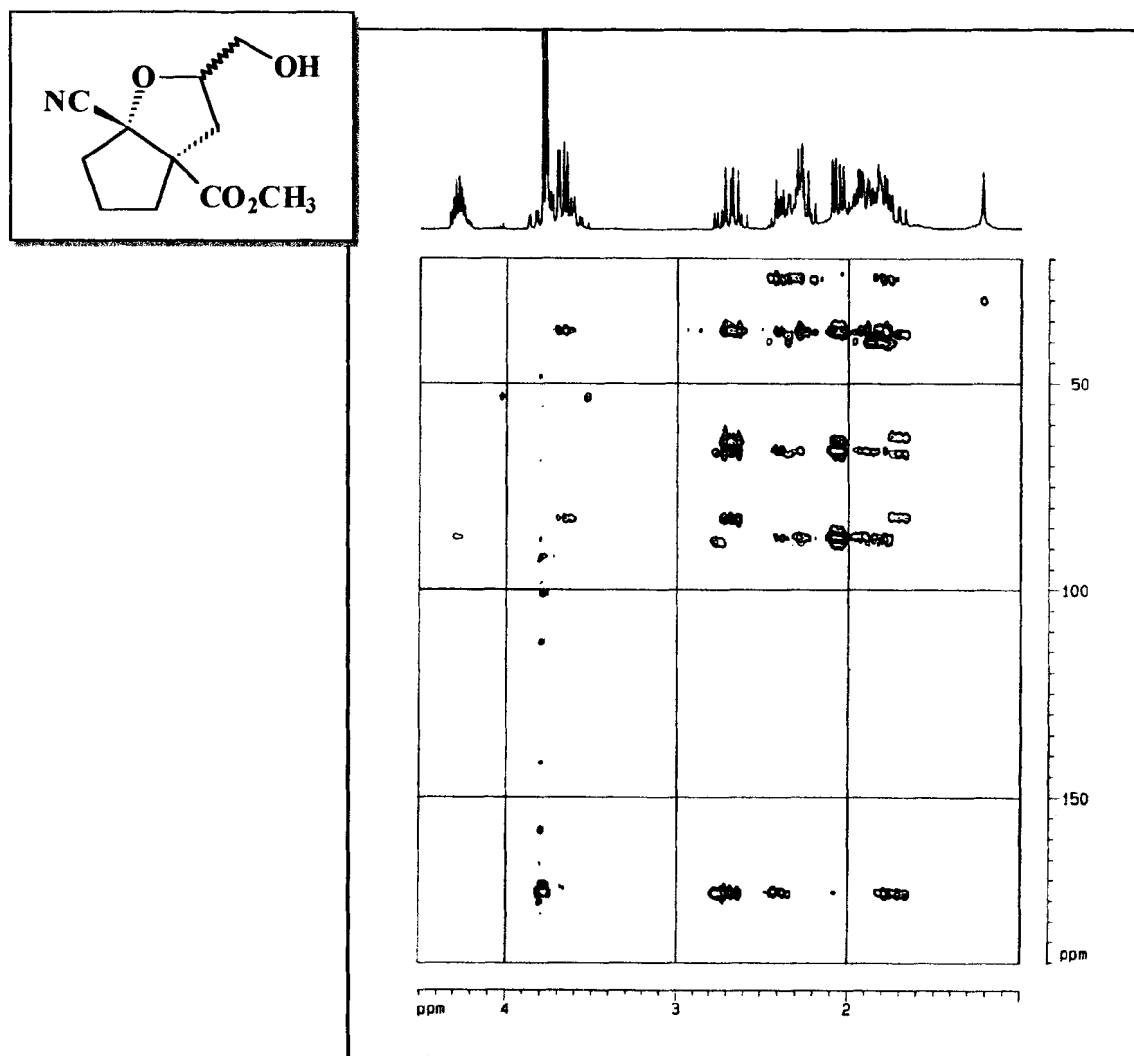
Espectro 111 -Espectro de RMN^{13}C -DEPT 135 (125,77 MHz) de (173), obtido em CDCl_3 .



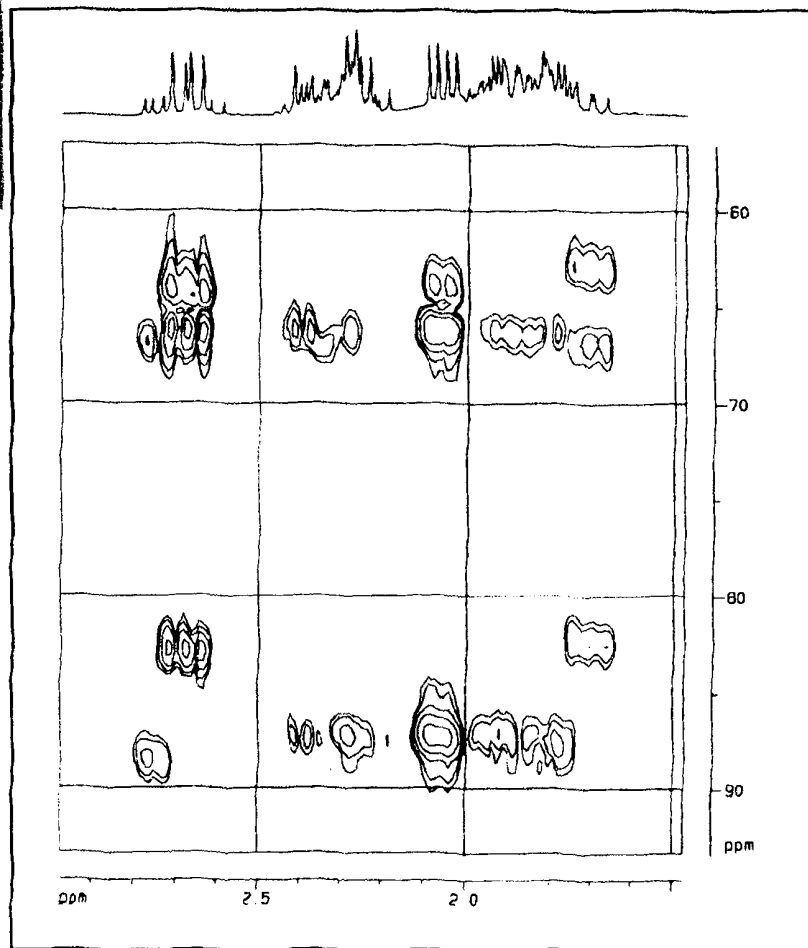
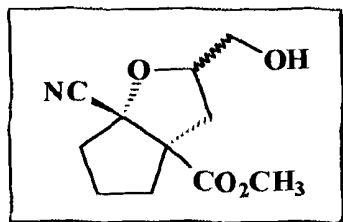
Espectro 112 - Espectro bidimensional de correlação heteronuclear (125,77 MHz), $^1\text{H}\times^{13}\text{C}$ -HMQC- $^1J_{\text{CH}}$, de (173), obtido em CDCl_3 .



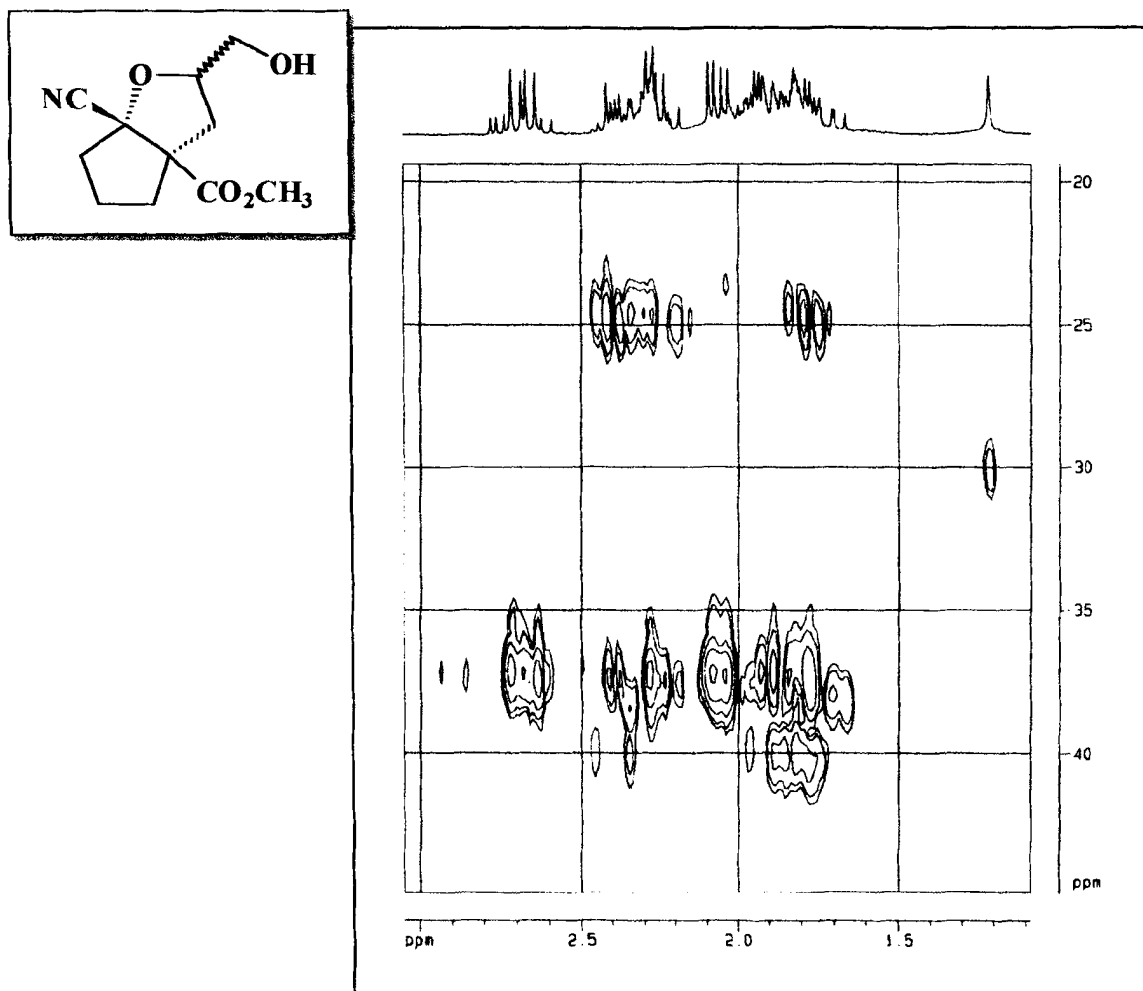
Espectro 113 - Ampliação do espectro de HMQC de (173).



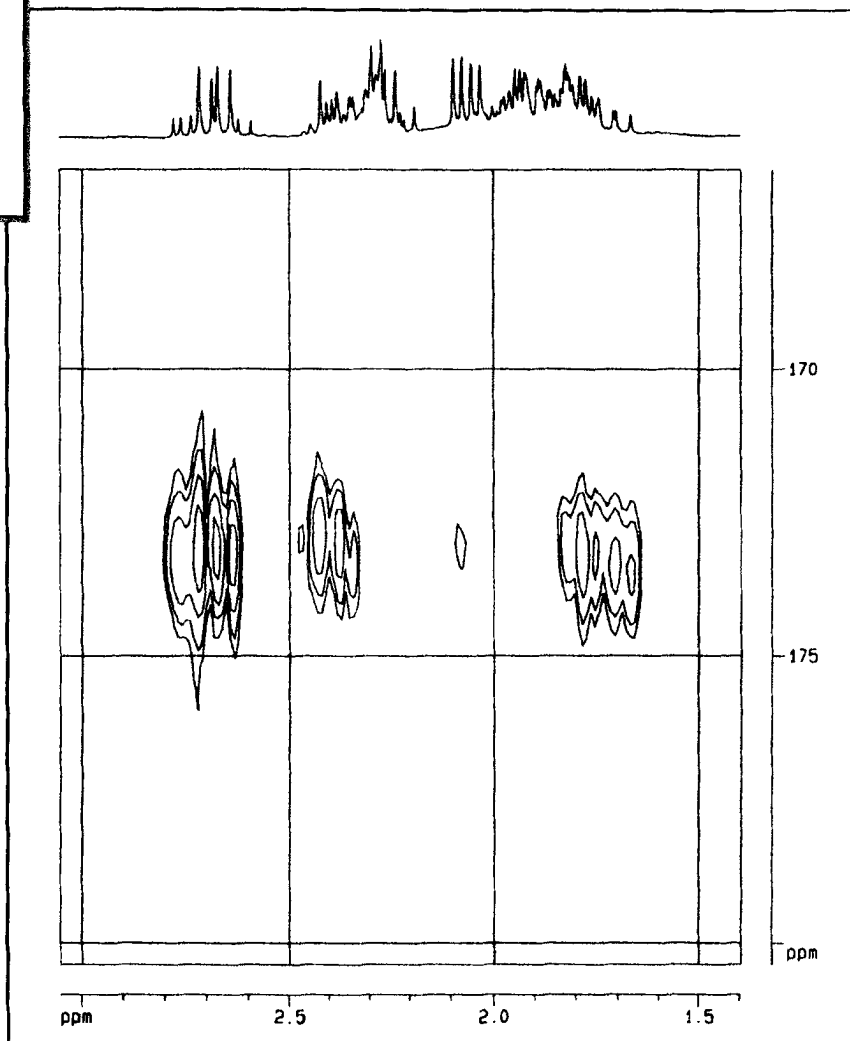
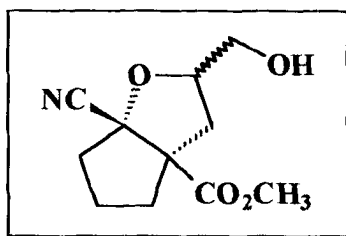
Espectro 114- Espectro bidimensional de correlação heteronuclear, $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ -HMBC- $^n J_{\text{CH}}$ ($n=2$ ou 3) de (173), obtido em CDCl₃.



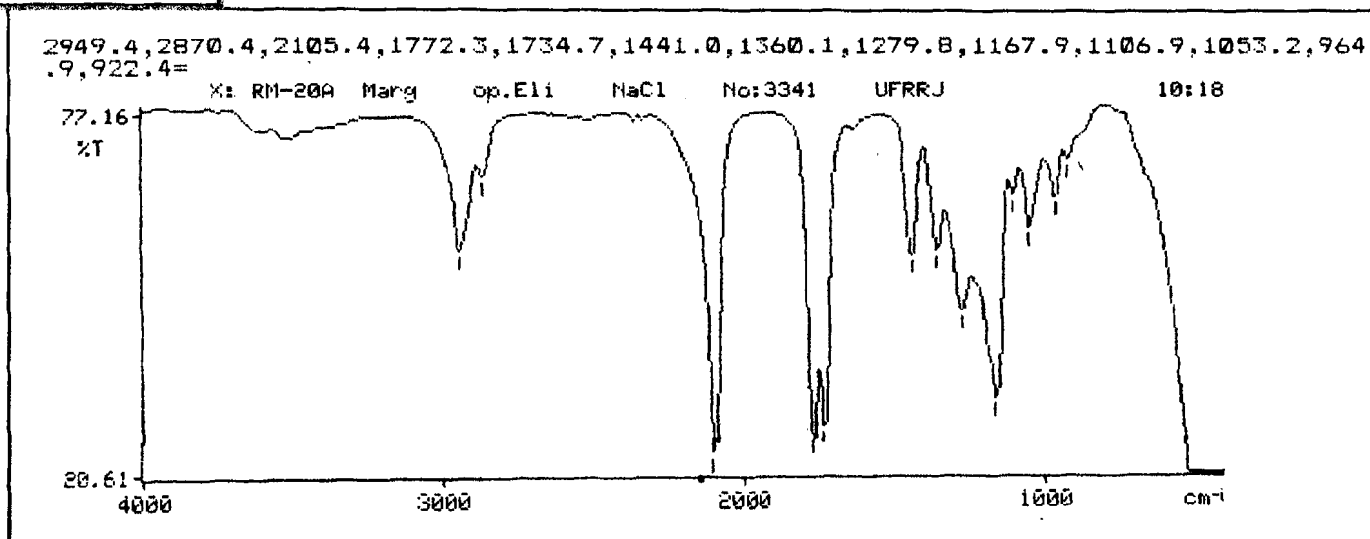
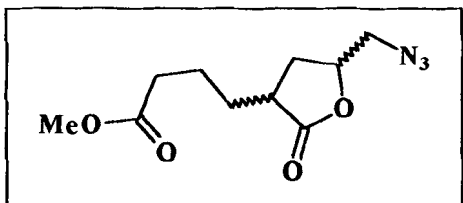
Espectro 115 - Ampliação do espectro de HMBC de (173).



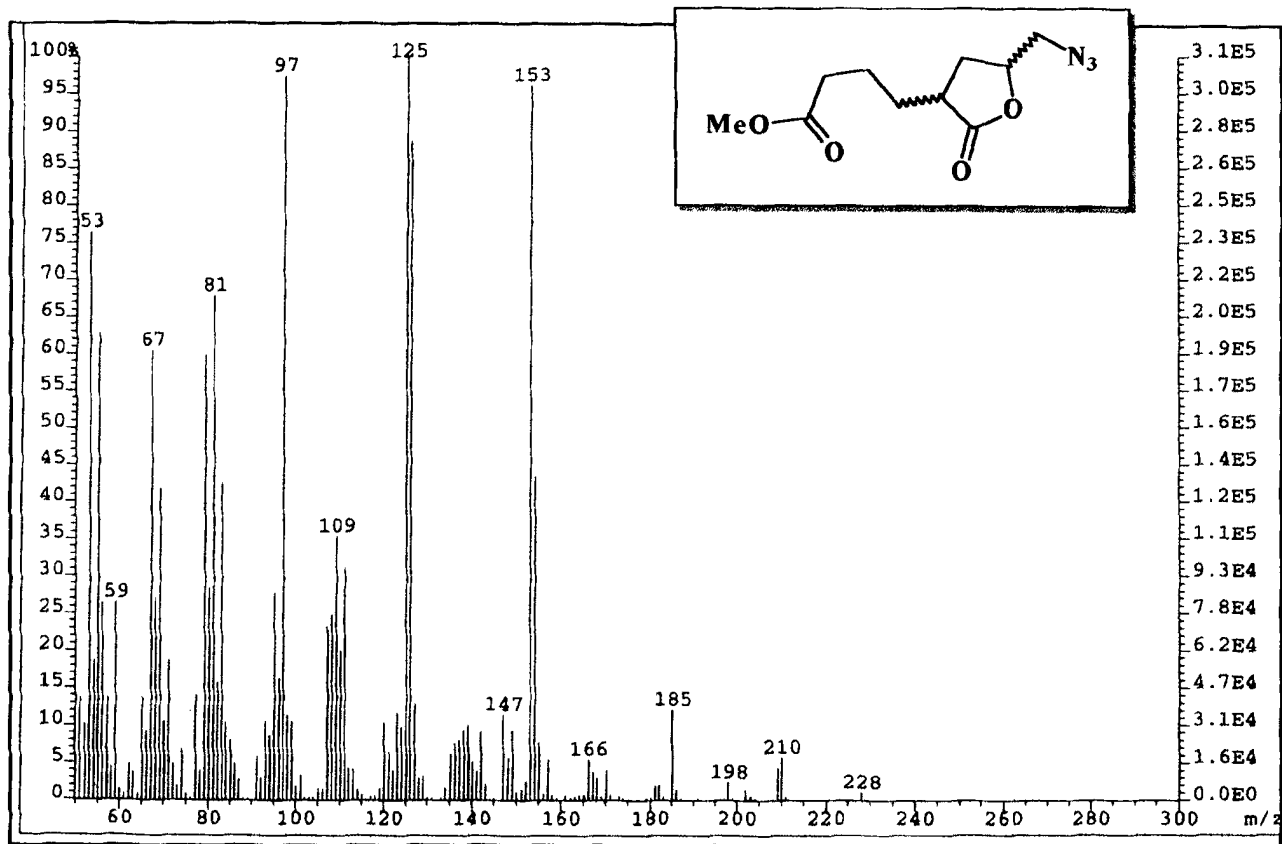
Espectro 116 - Ampliação do espectro de HMBC de (173).



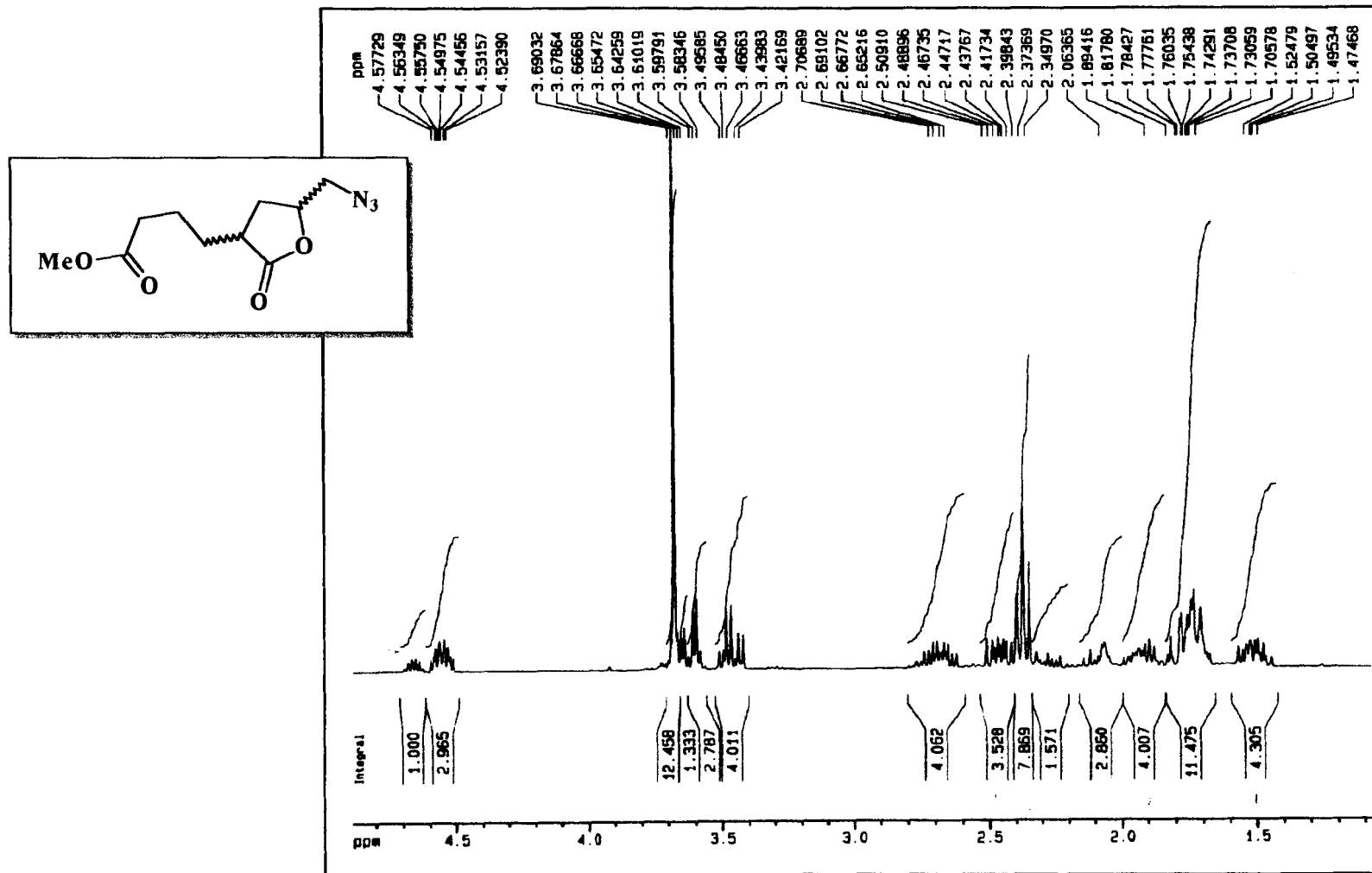
Espectro 117 - Ampliação do espectro de HMBC de (173).



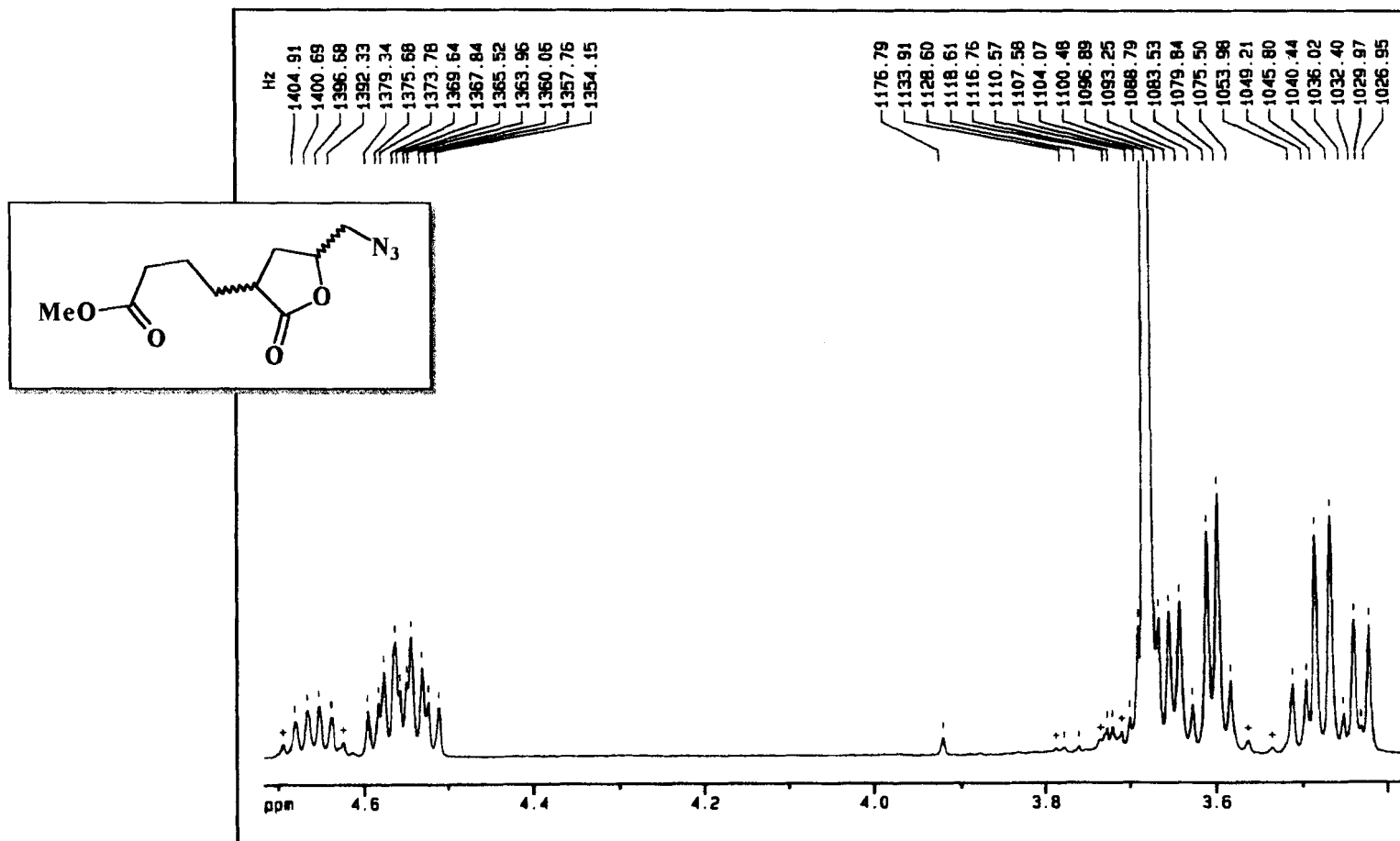
Espectro 118- Espectro de Infravermelho (NaCl) de (174).



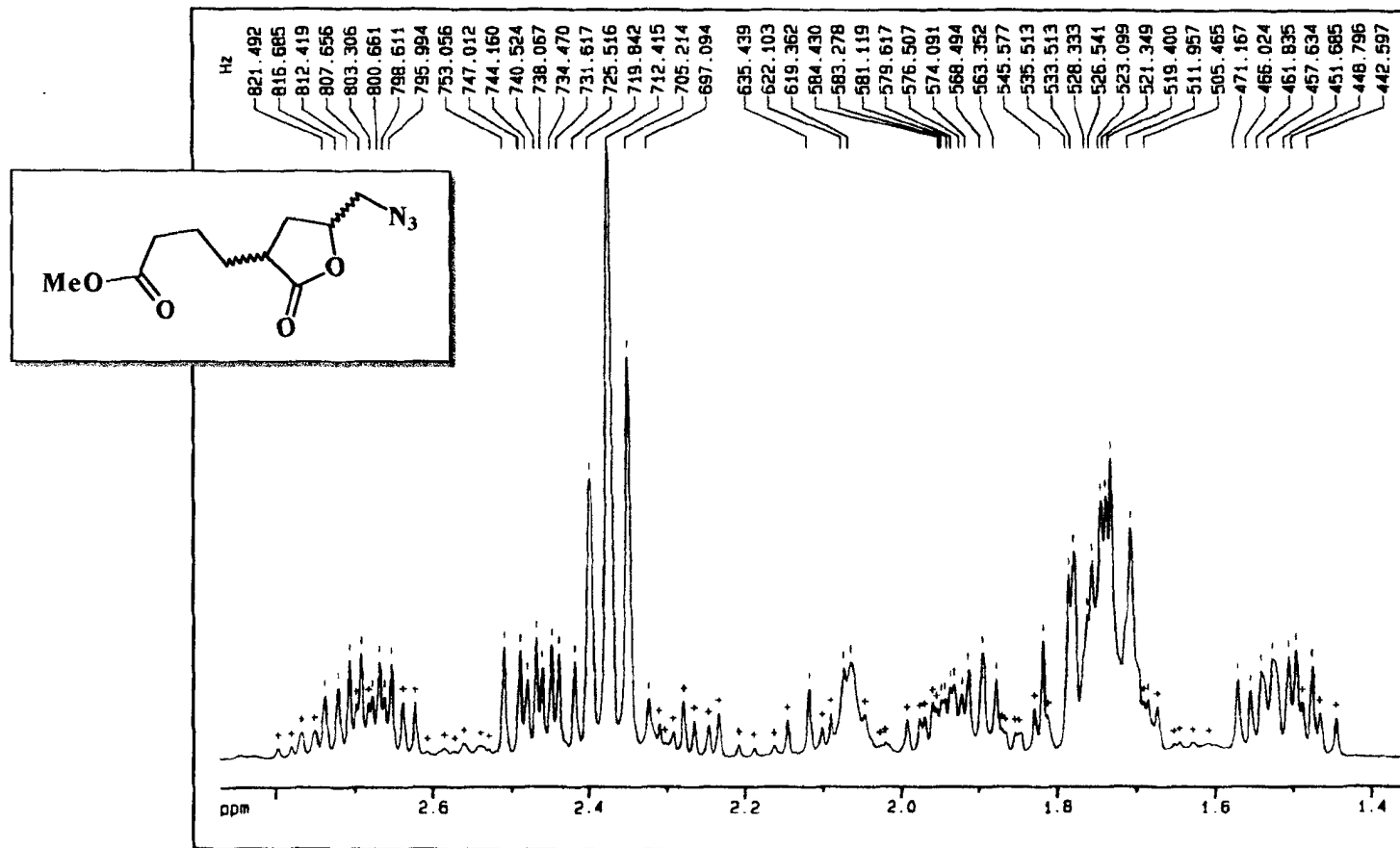
Espectro 119 - Espectro de massas (70eV) de (174).



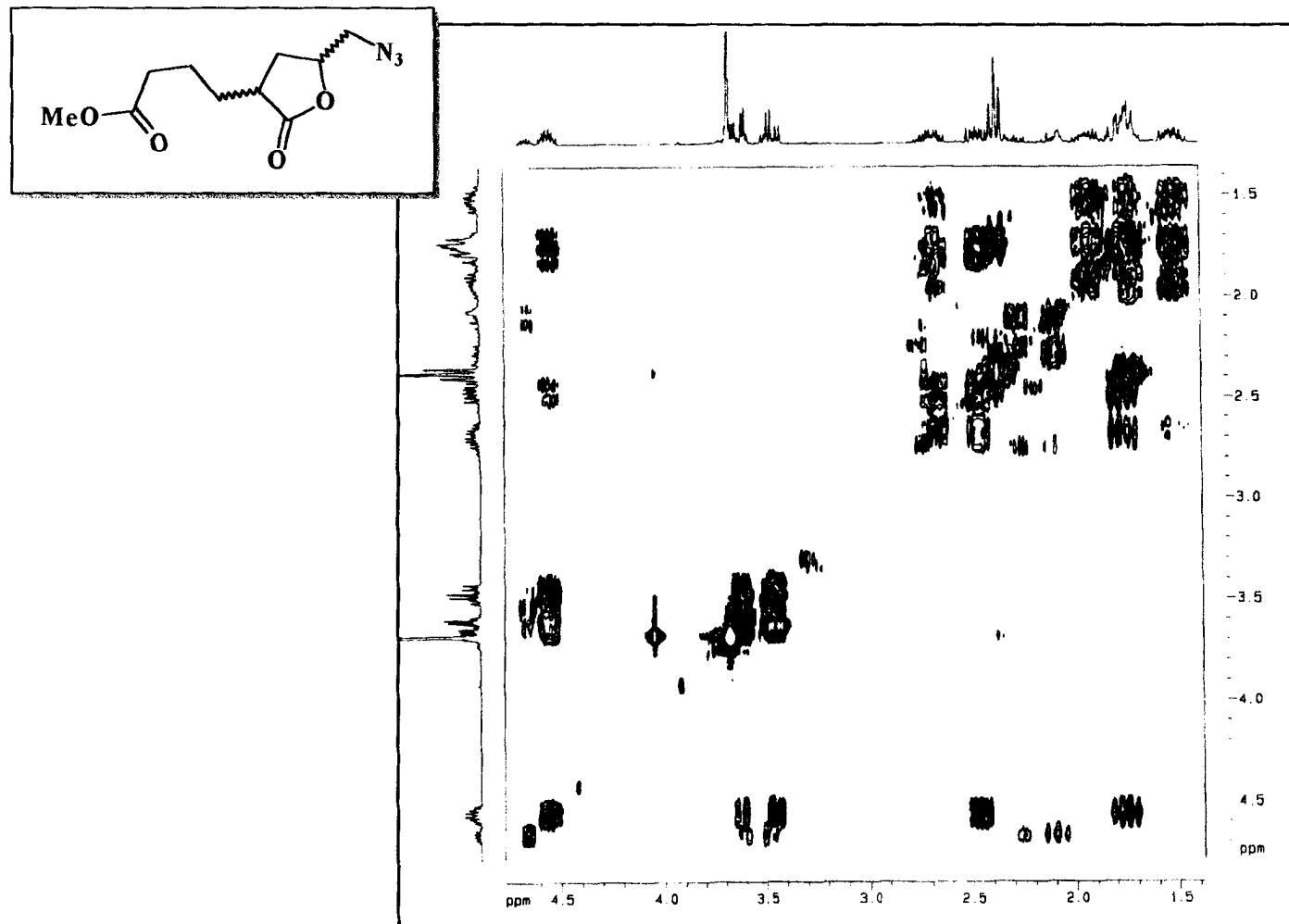
Espectro 120 - Espectro de RMN¹H (300 MHz) de (174), obtido em CDCl₃ e TMS como referência interna.



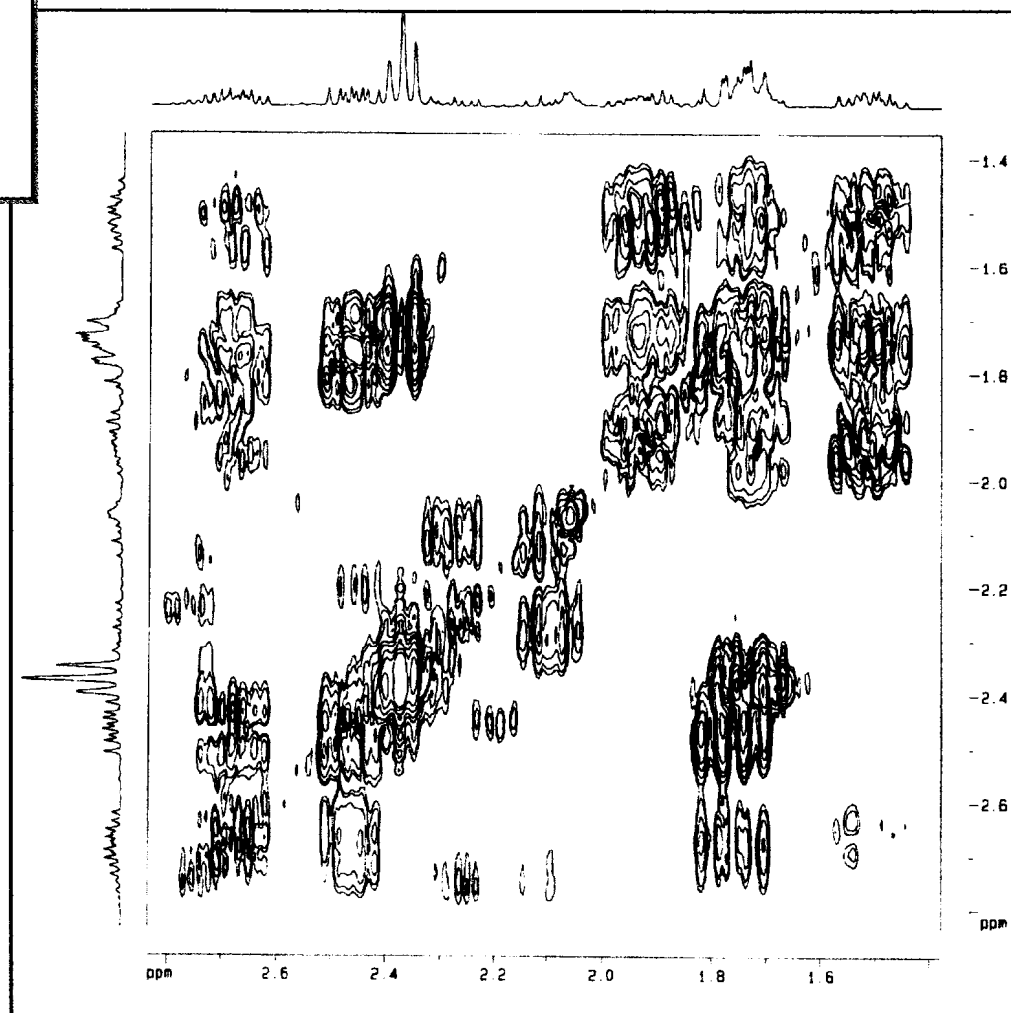
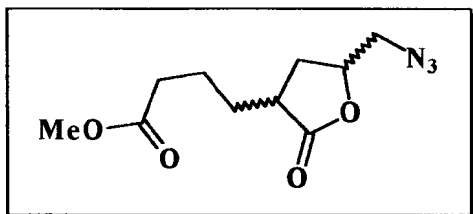
Espectro 121 - Ampliação do espectro de RMN¹H de (174).



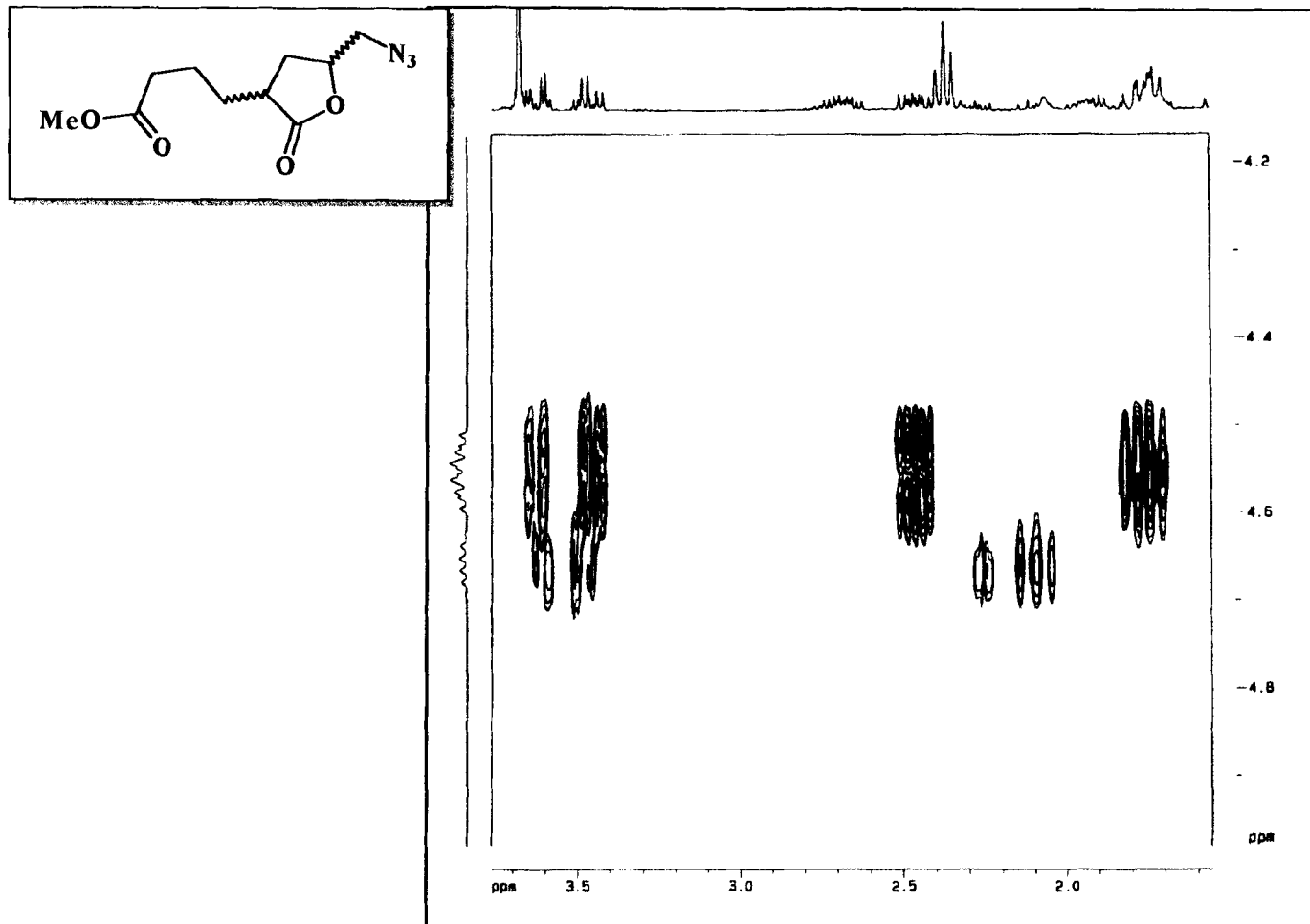
Espectro 122 - Ampliação do espectro de RMN^1H de (174).



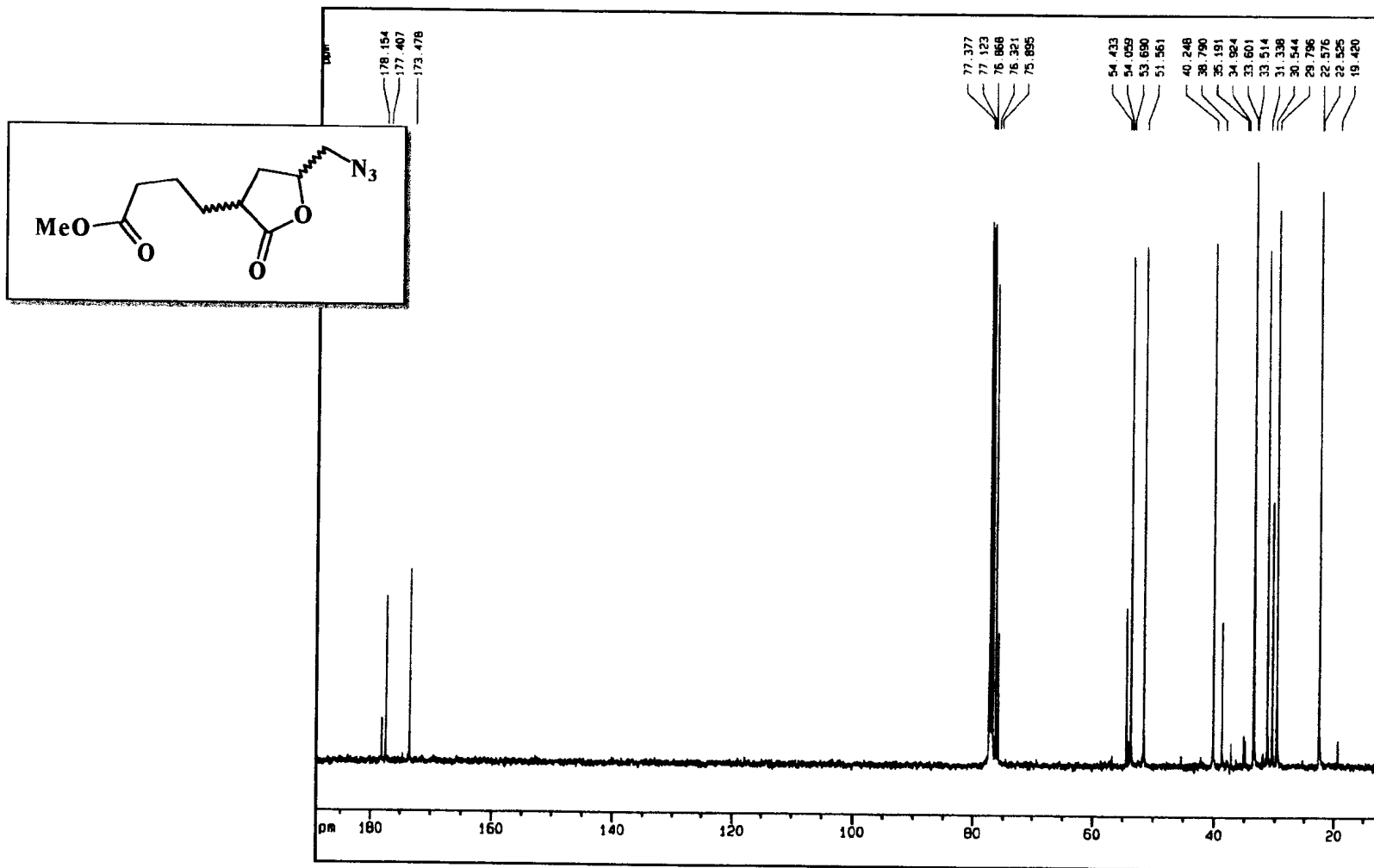
Espectro 123 - Espectro bidimensional de correlação homonuclear (300 MHz), $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ -COSY, de (174), obtido em CDCl_3 .



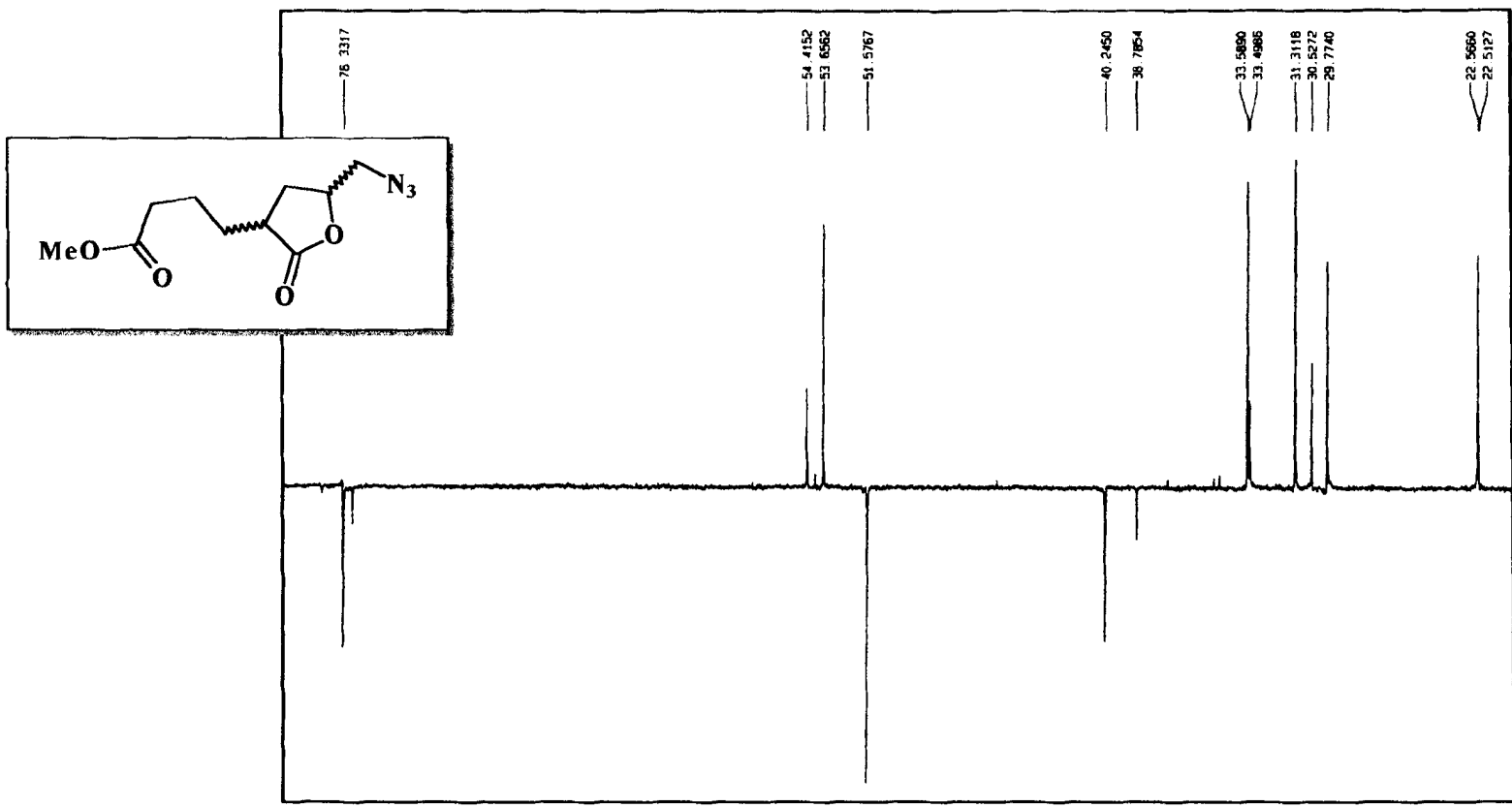
Espectro 124 - Ampliação do espectro de HOMOCOSY de (174).



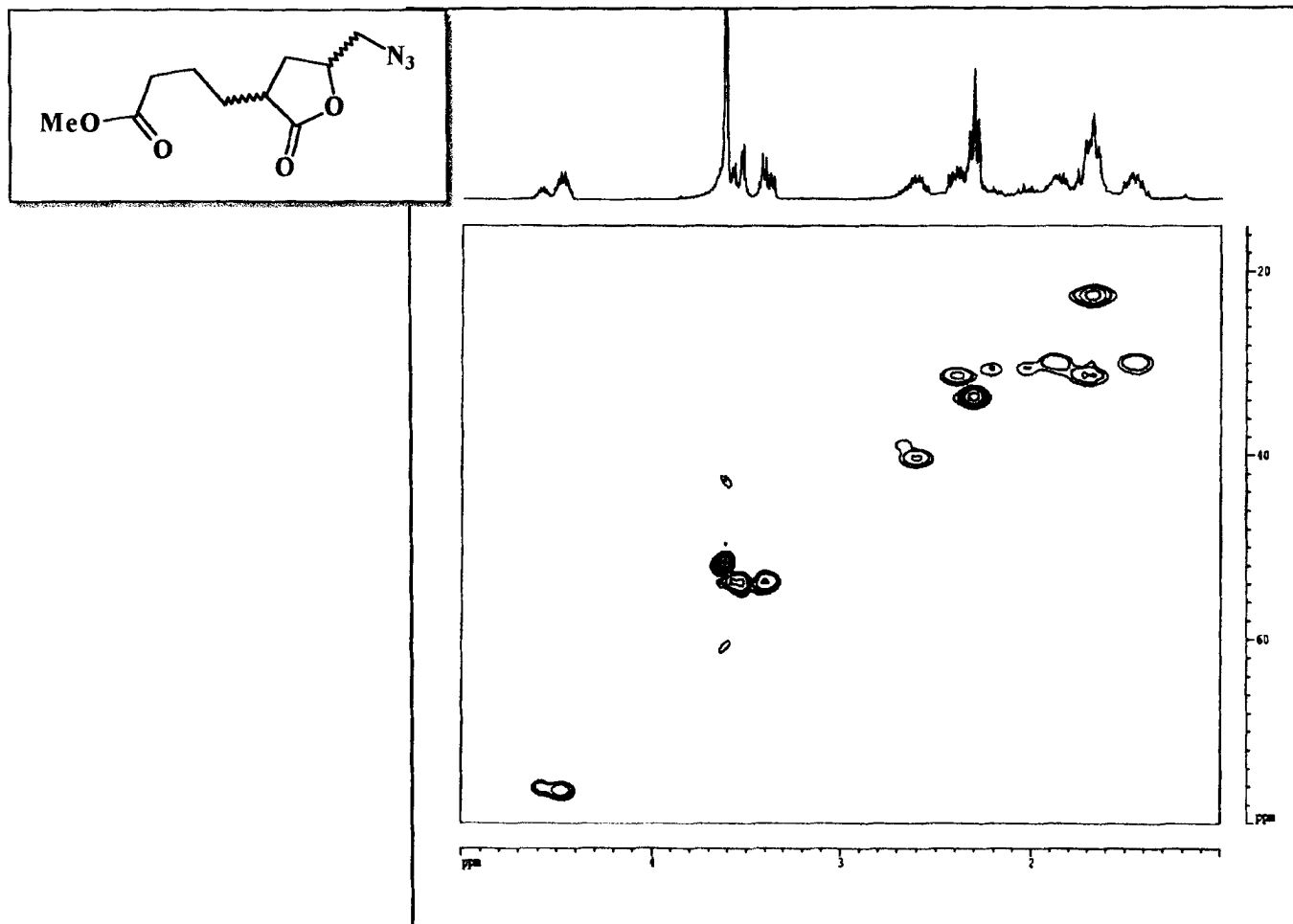
Espectro 125 - Ampliação do espectro de HOMOCOSY de (174).



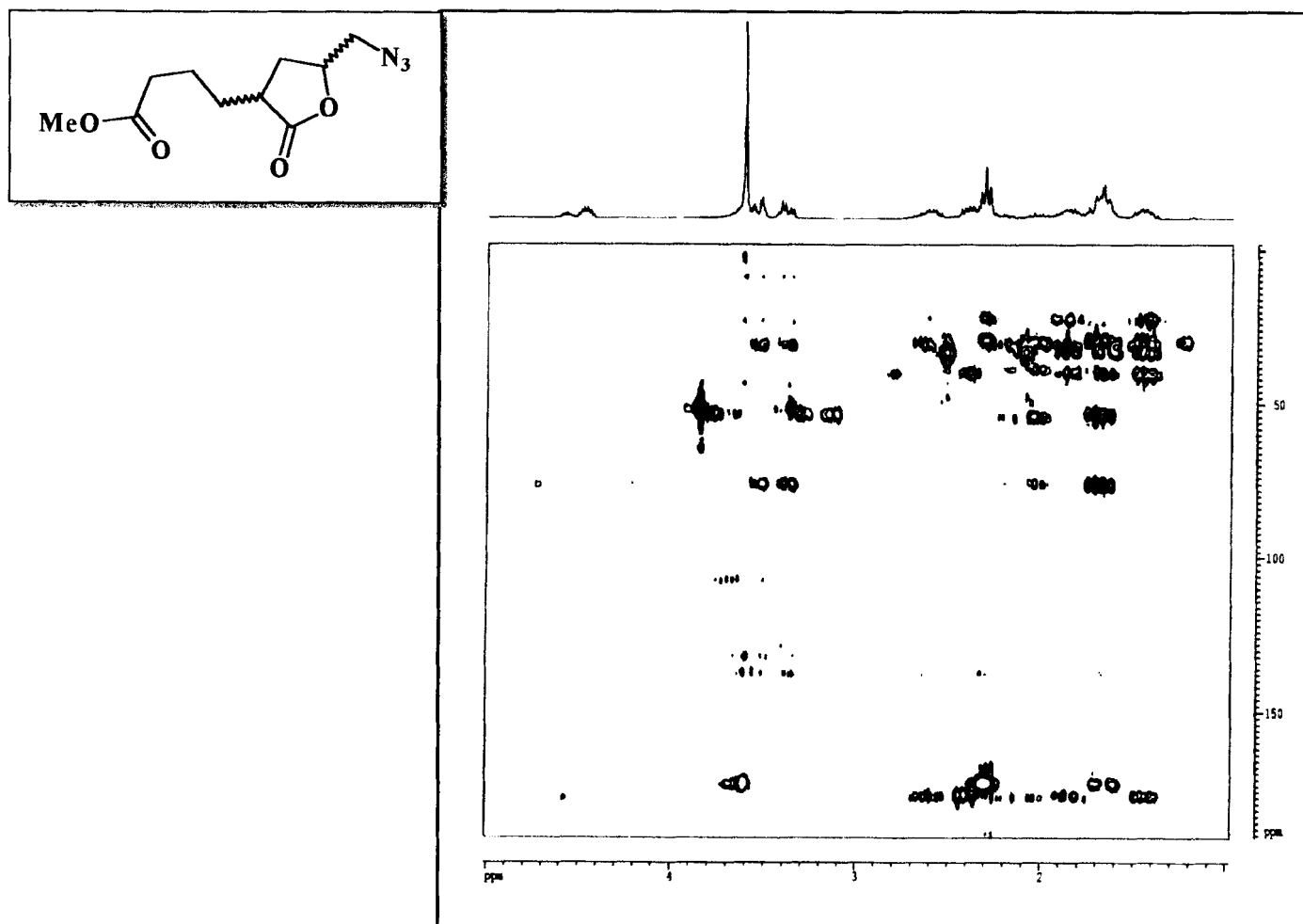
Espectro 126 - Espectro de RMN^{13}C (125,77 MHz) de (174), obtido em CDCl_3 .



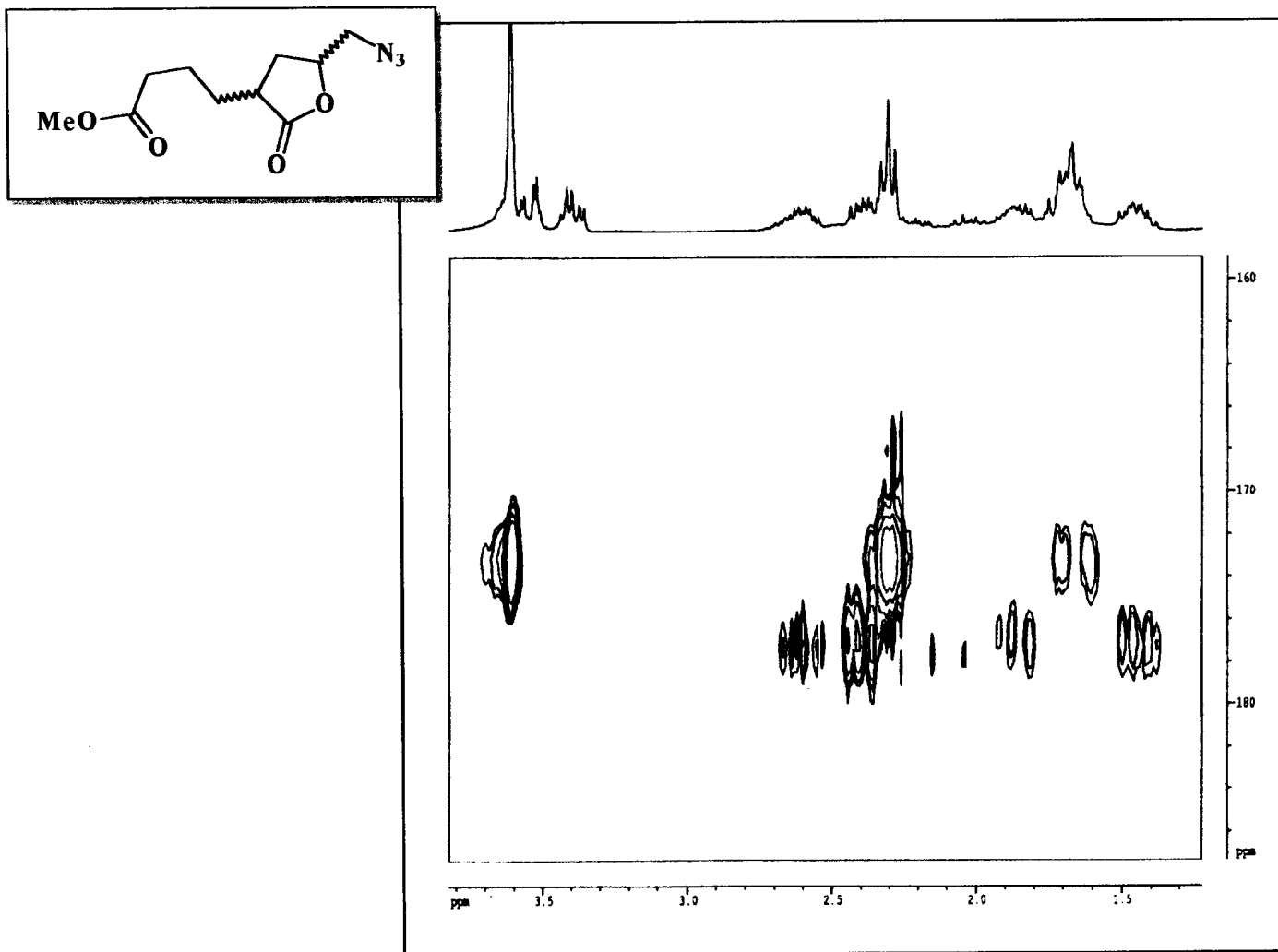
Espectro 127 - Espectro de RMN¹³C-DEPT 135 (125,77 MHz) de (174), obtido em CDCl₃.



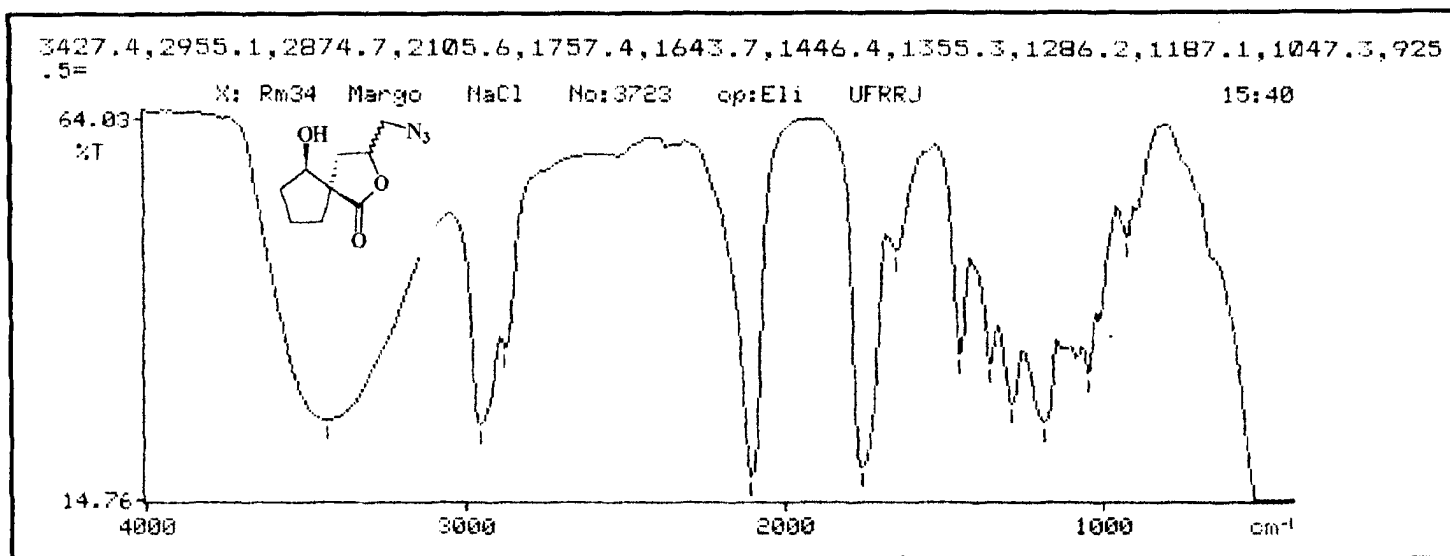
Espectro 128 - Espectro bidimensional de correlação heteronuclear (75,5 MHz), ¹H x ¹³C-HMQC-¹J_{CH}, de (174), obtido em CDCl₃.



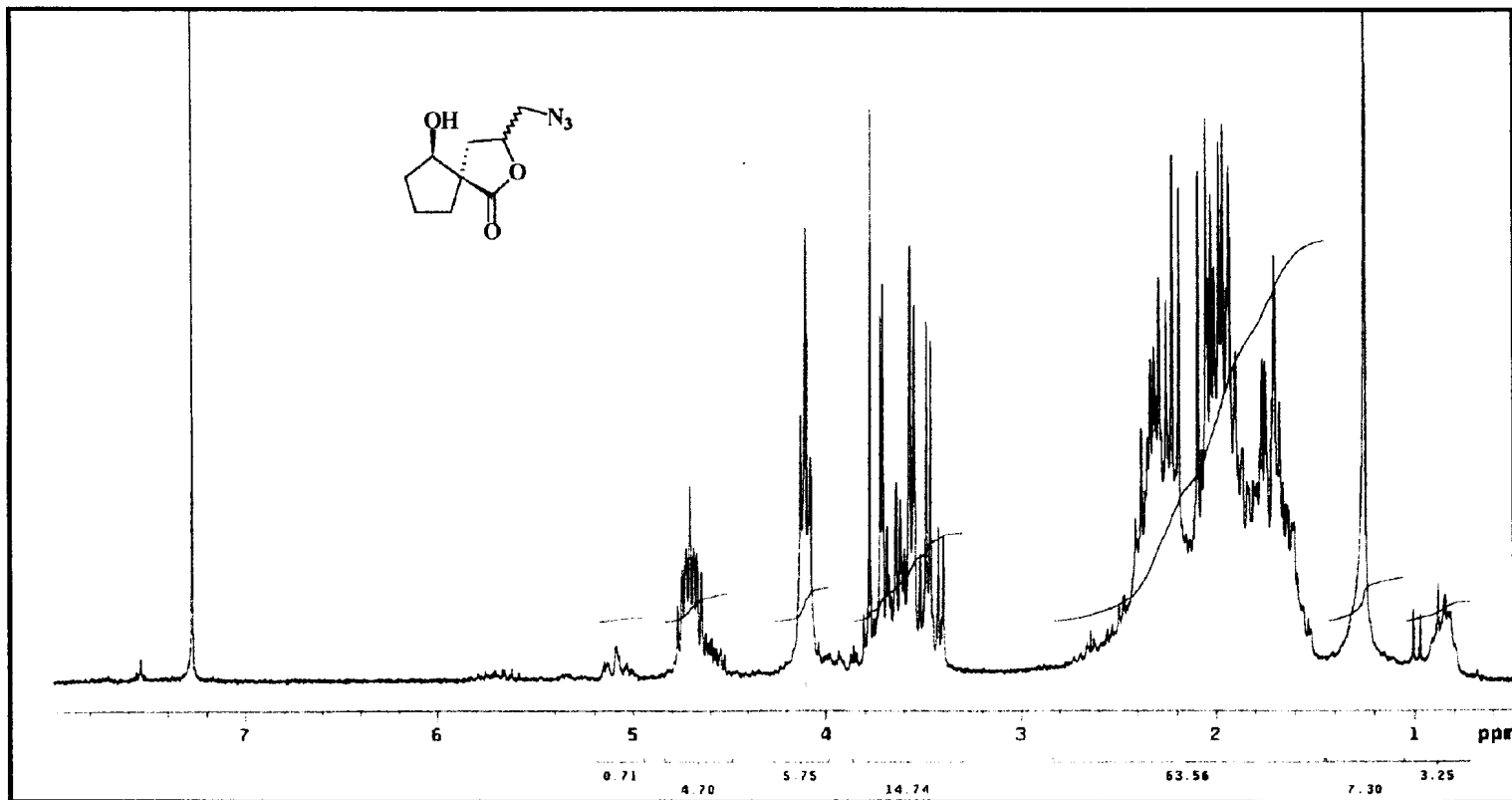
Espectro 129 - Espectro bidimensional de correlação heteronuclear, $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ -HMBC- $^n\text{J}_{\text{CH}}$, ($n=$ ou 3) de (174), obtido em CDCl_3 .



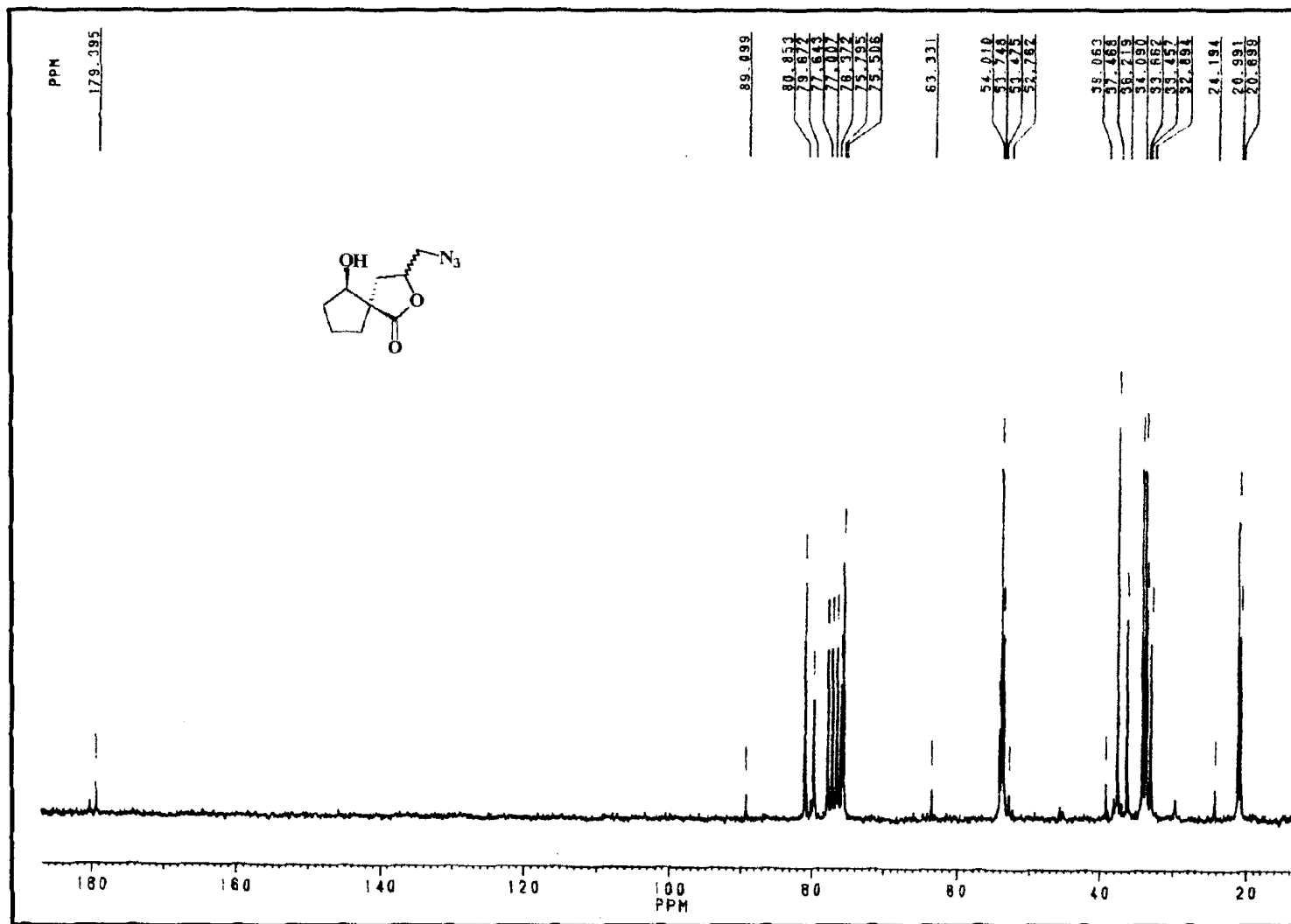
Espectro 130 - Ampliação do espectro de HMBC de (174).



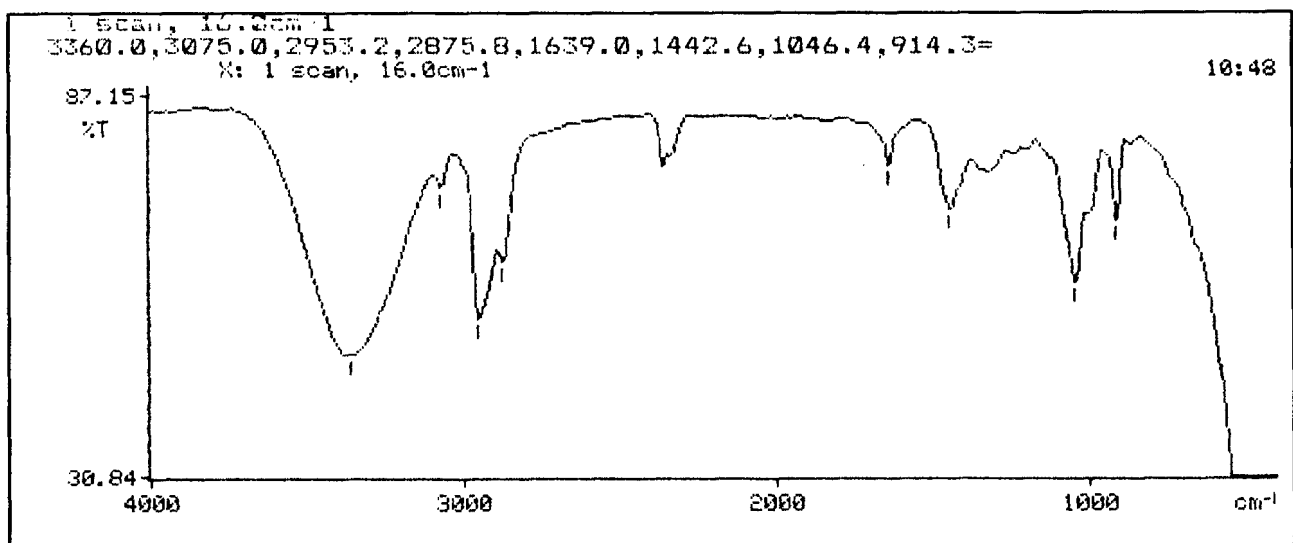
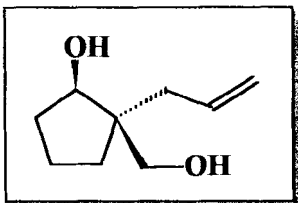
Espectro 131 - Espectro de IV (NaCl) de (175).



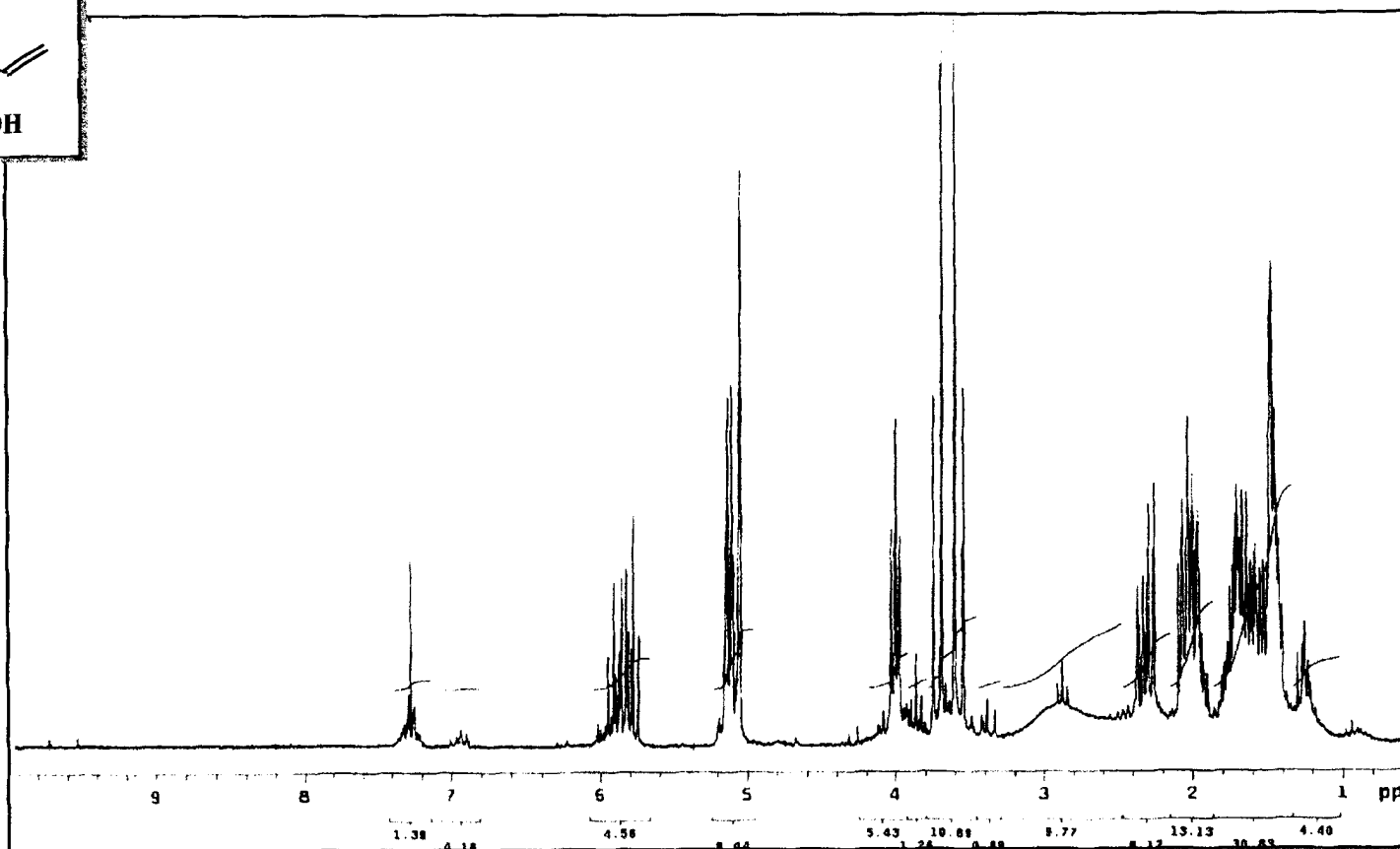
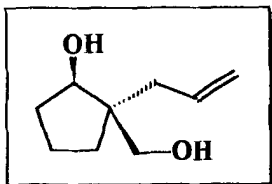
Espectro 132 - Espectro de RMN^1H (200 MHz) de (175), obtido , obtido em CDCl_3 e TMS como referência interna.



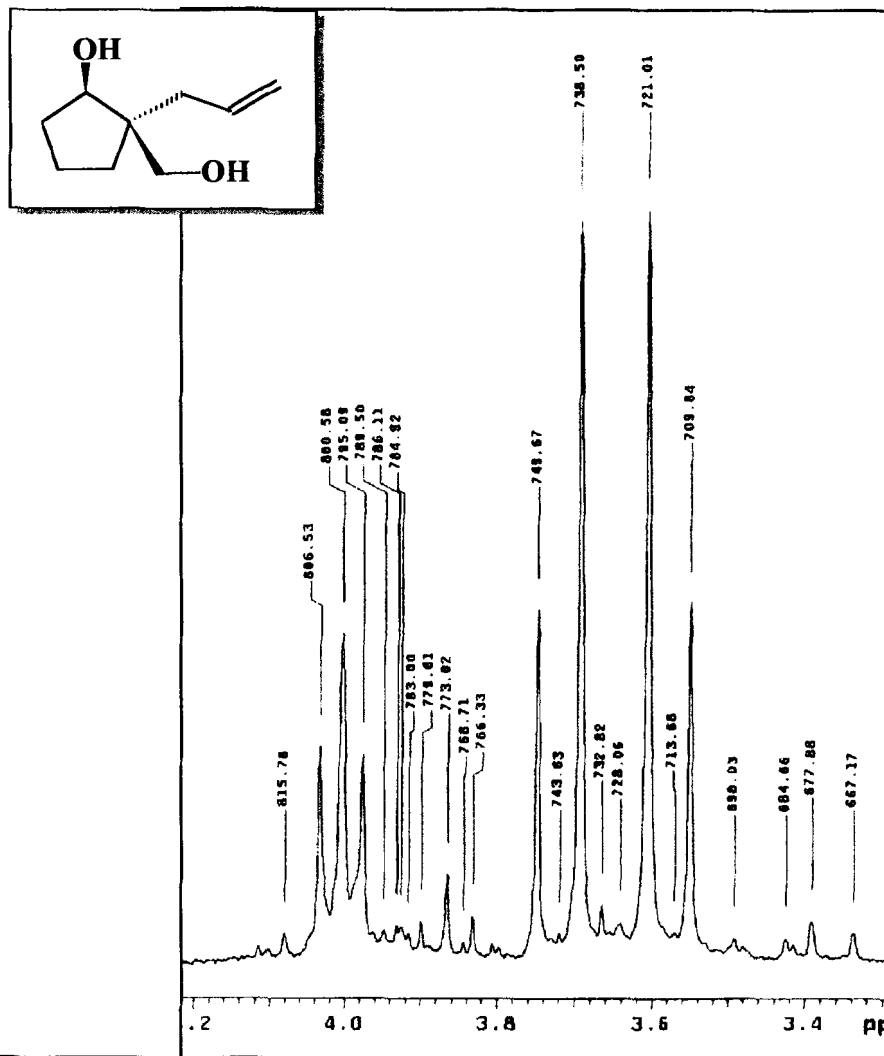
Espectro 133 - espectro de RMN¹³C (50 MHz) de (175), obtido em CDCl₃.



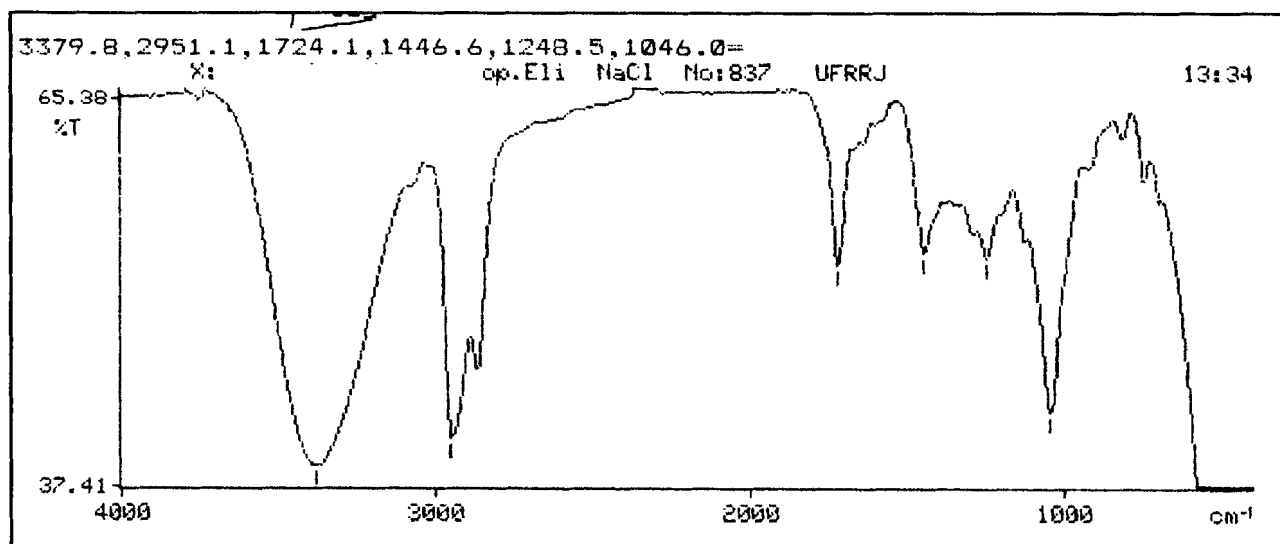
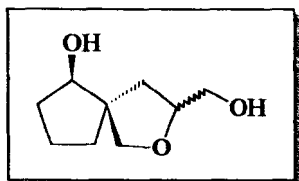
Espectro 134 - Espectro de infravermelho (NaCl) de (144).



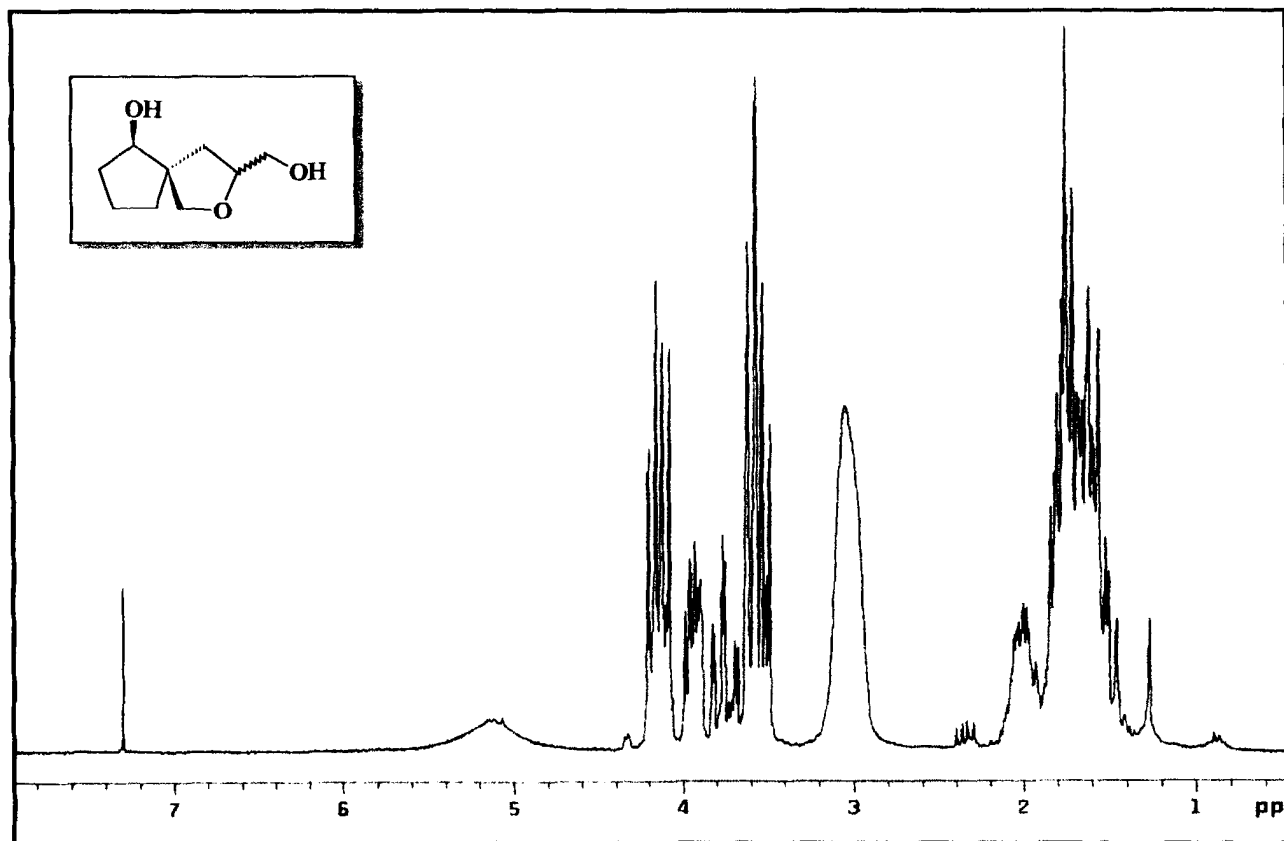
Espectro 135 - Espectro de RMN¹H (200 MHz) de (144), obtido em CDCl₃ e TMS como referência interna.



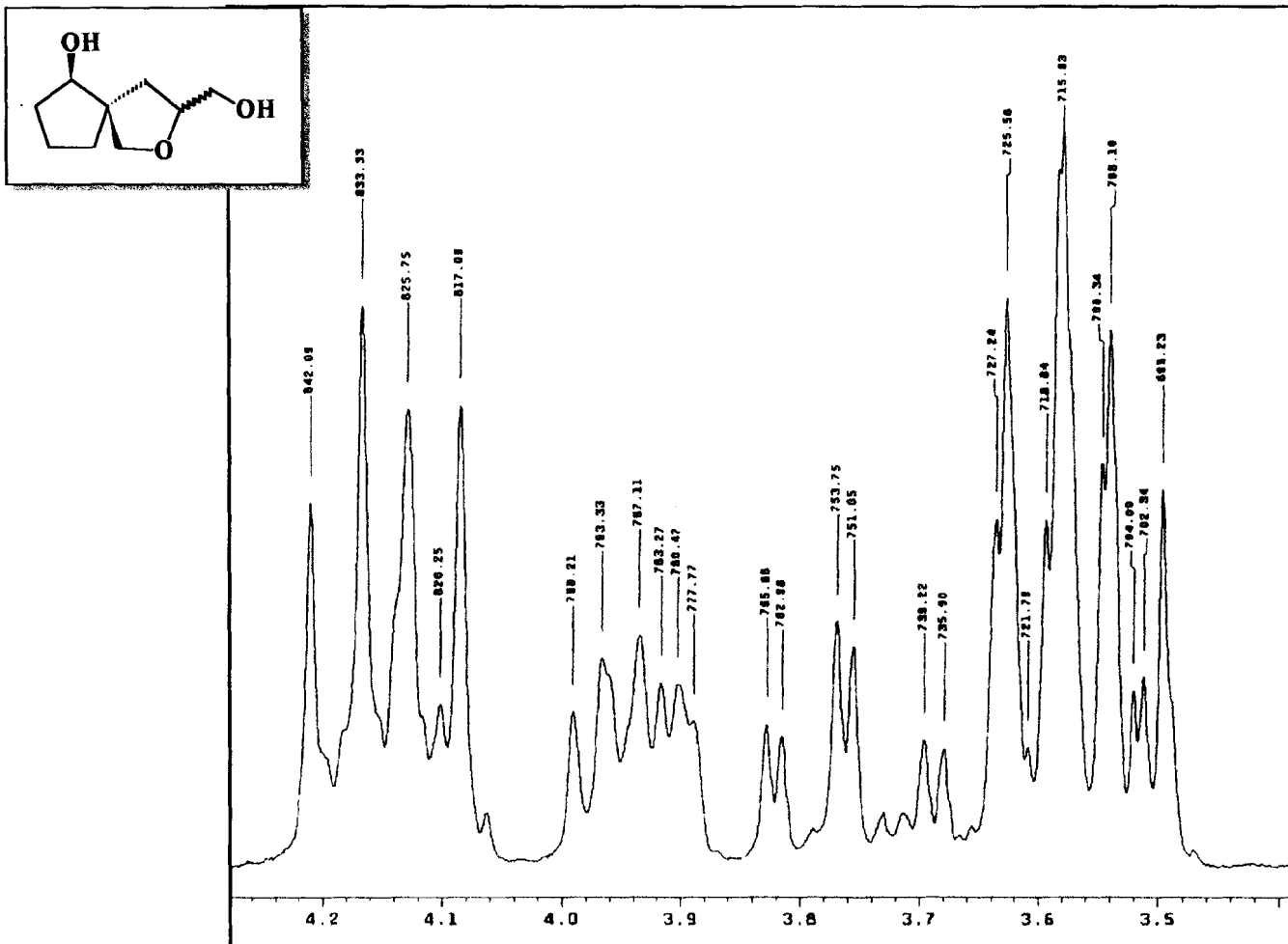
Espectro 136 - Ampliação do espectro de RMN¹H de (144).



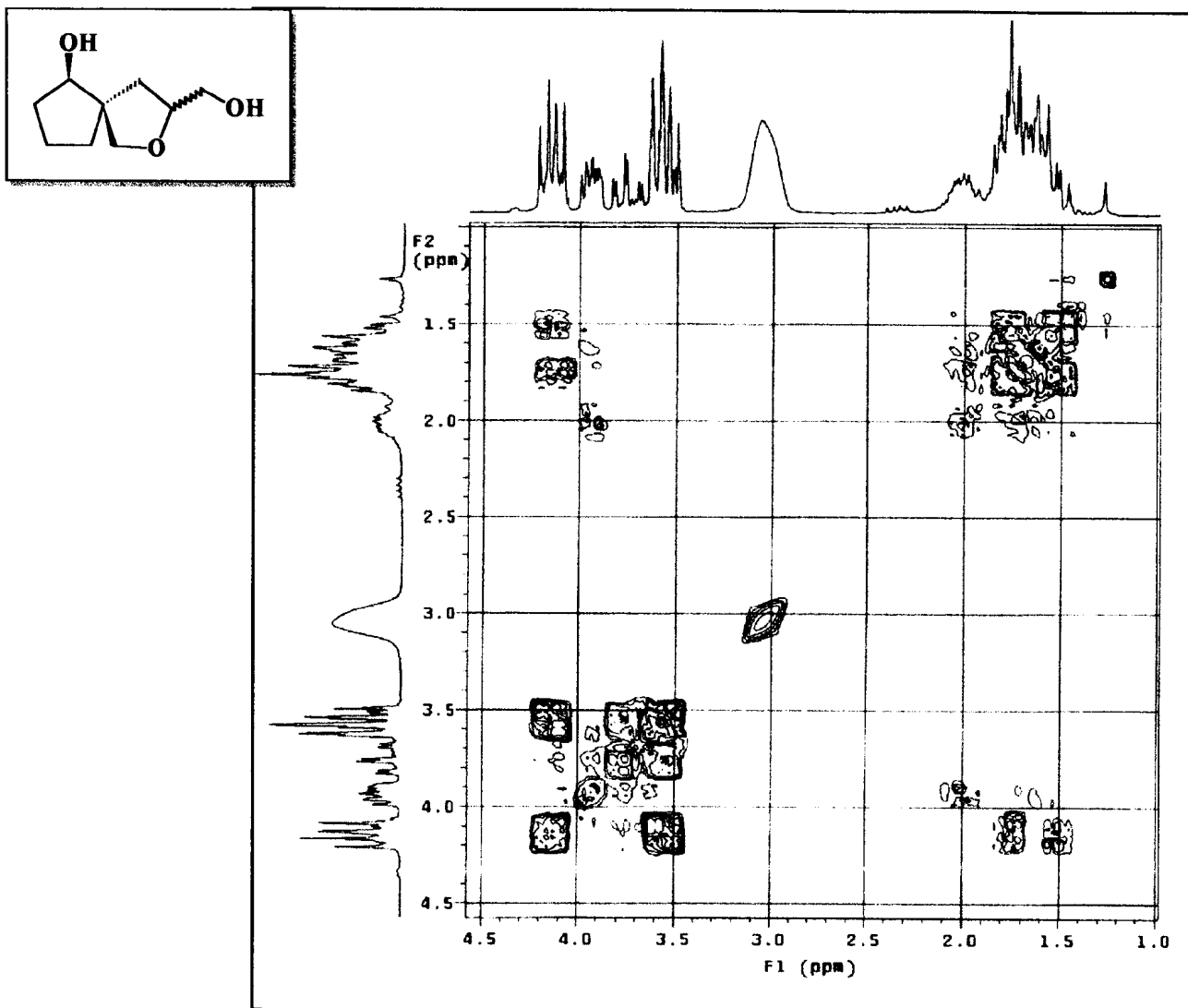
Espectro 137 - Espectro de infravermelho (NaCl) de (146) .



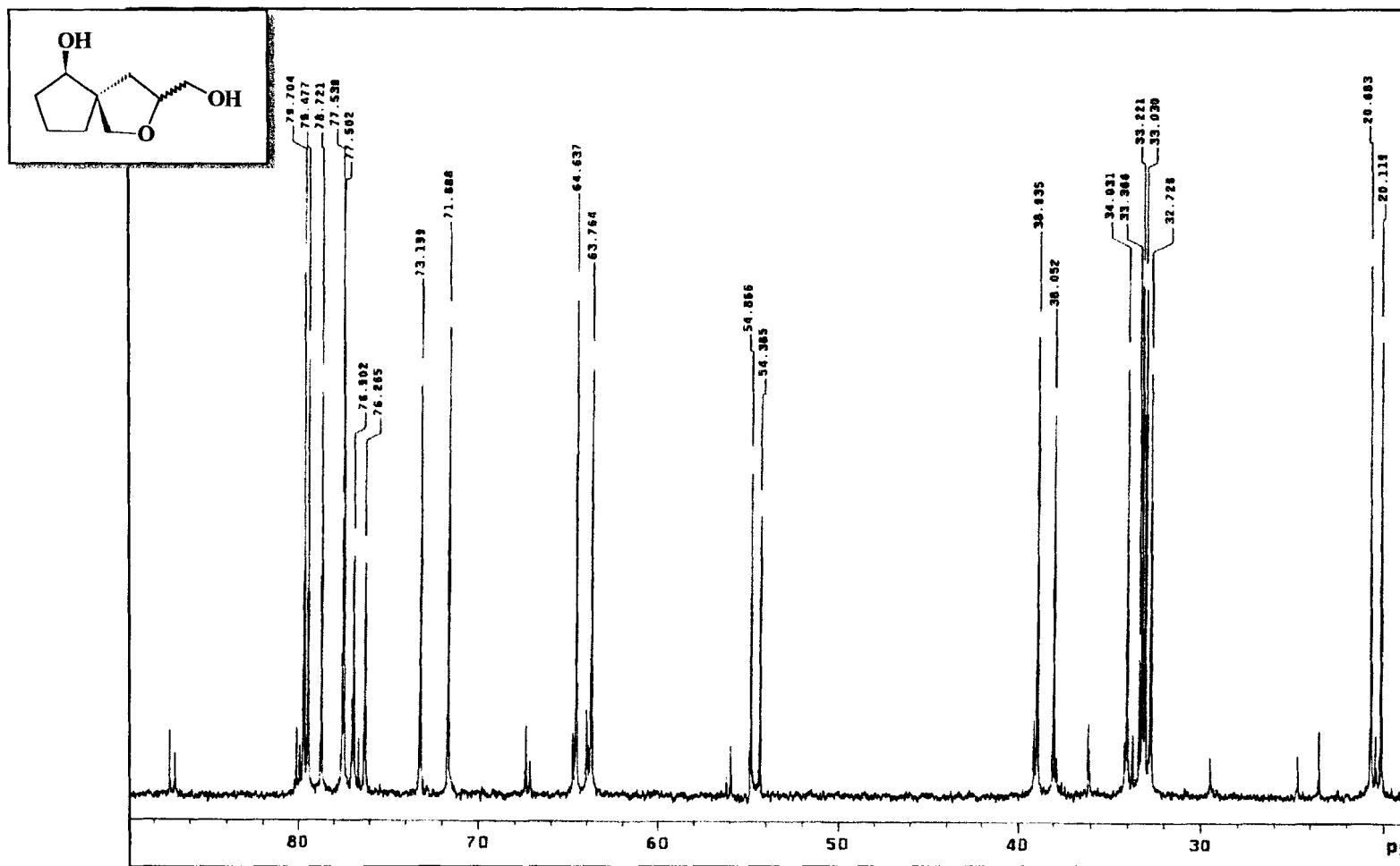
Espectro 138 - Espectro de RMN¹H (200 MHz) de (146), obtido em CDCl₃ e TMS como referência interna.



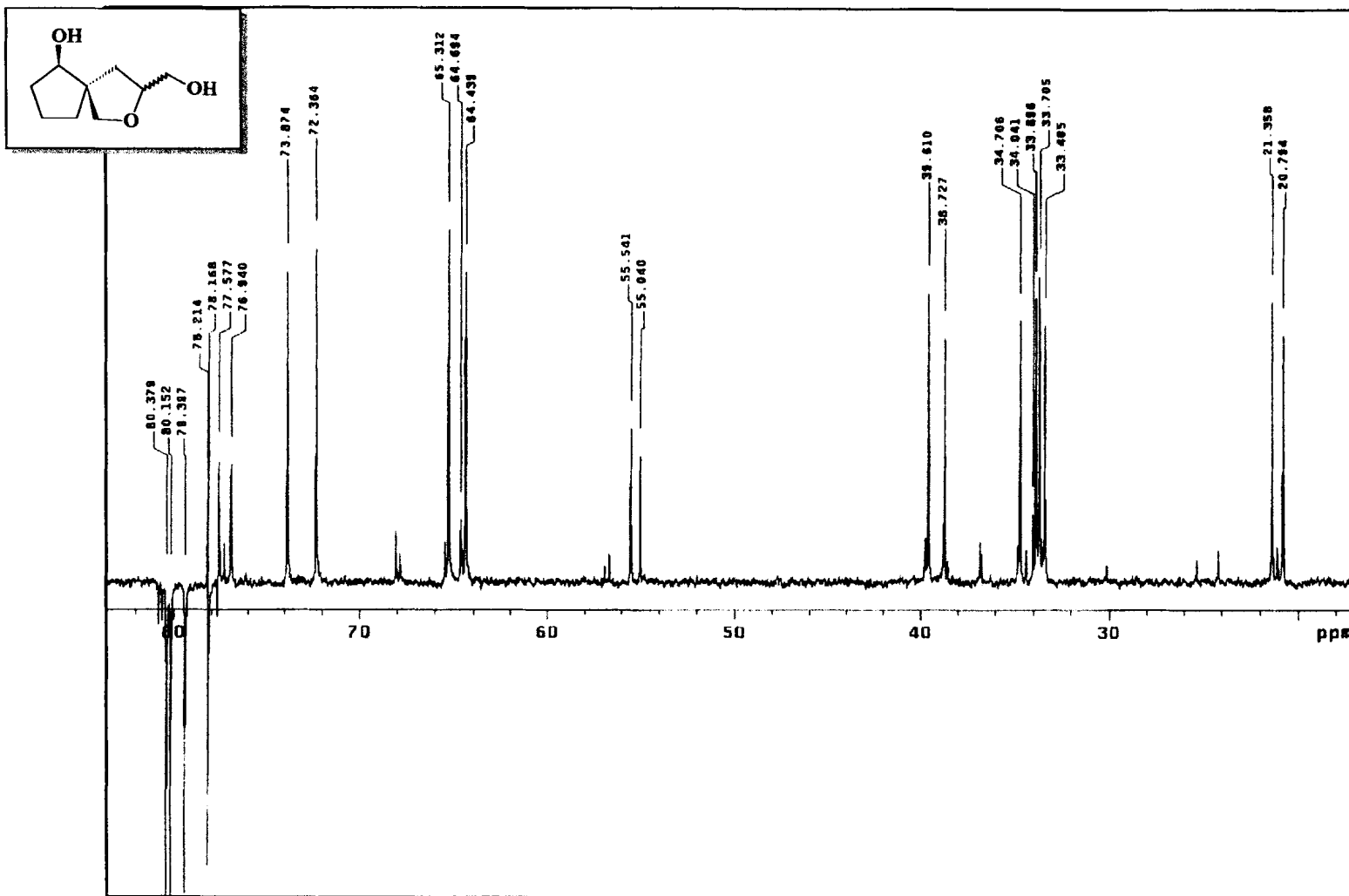
Espectro 139 - Ampliação do espectro de RMN¹H de (146).



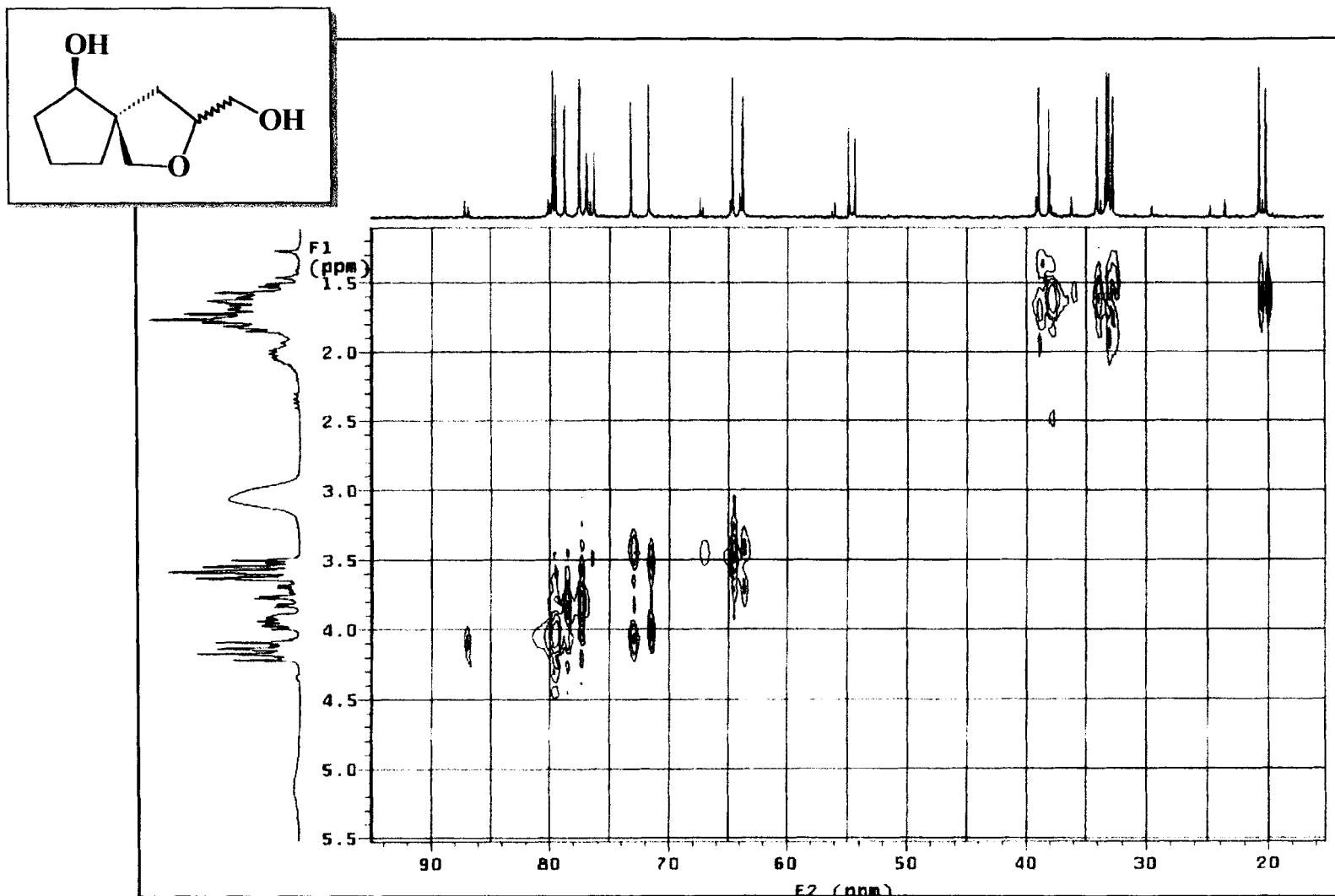
Espectro 140 - Espectro bidimensional de correlação homonuclear (200 MHz), $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ -COSY, de (146), obtido em CDCl_3 .



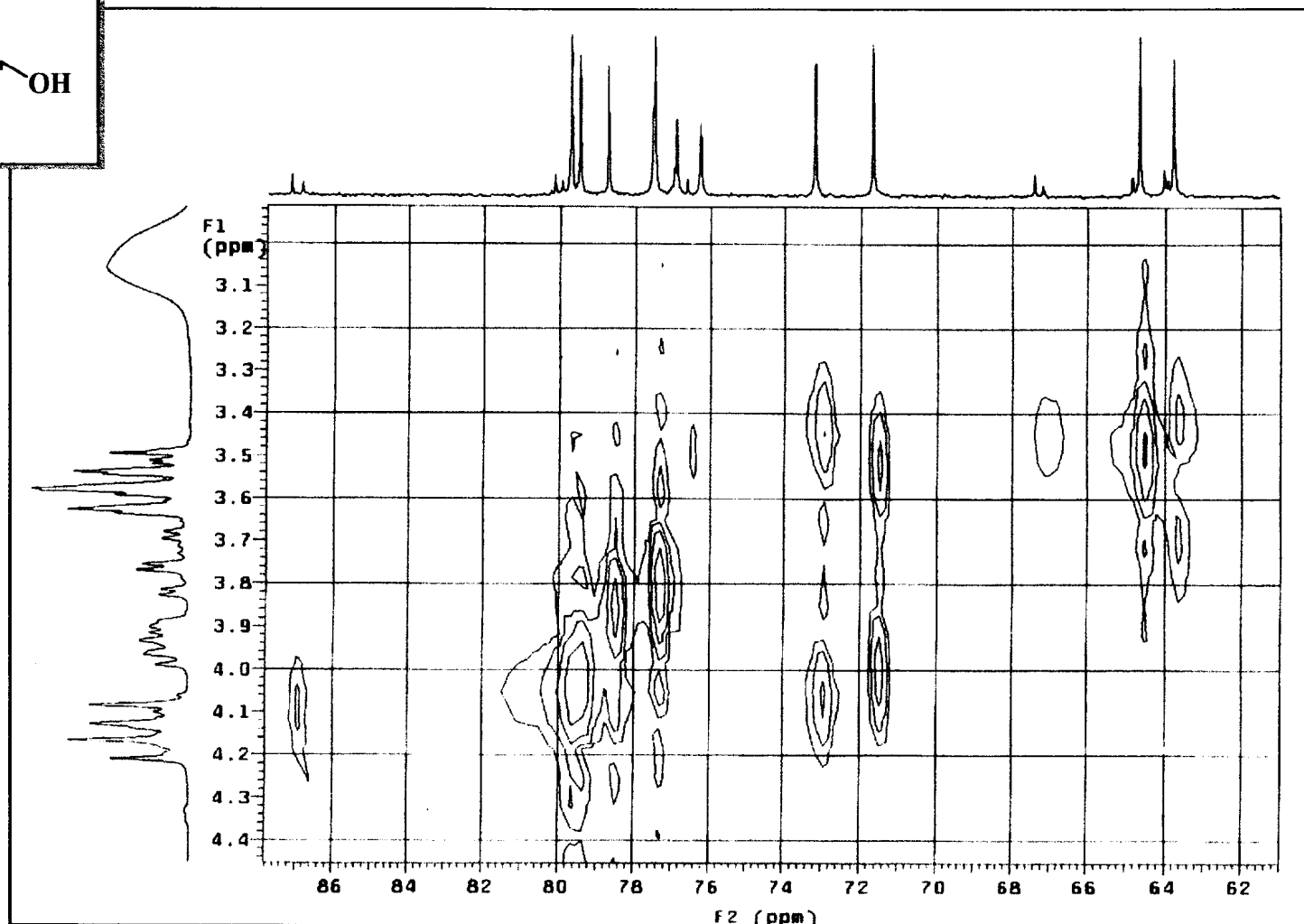
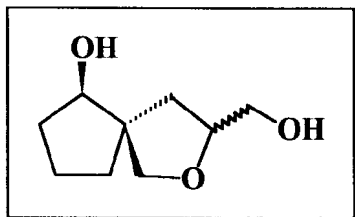
Espectro 141 - Espectro de RMN¹³C (50,3 MHz) de (146), desacoplado de próton (PND), obtido em CDCl₃.



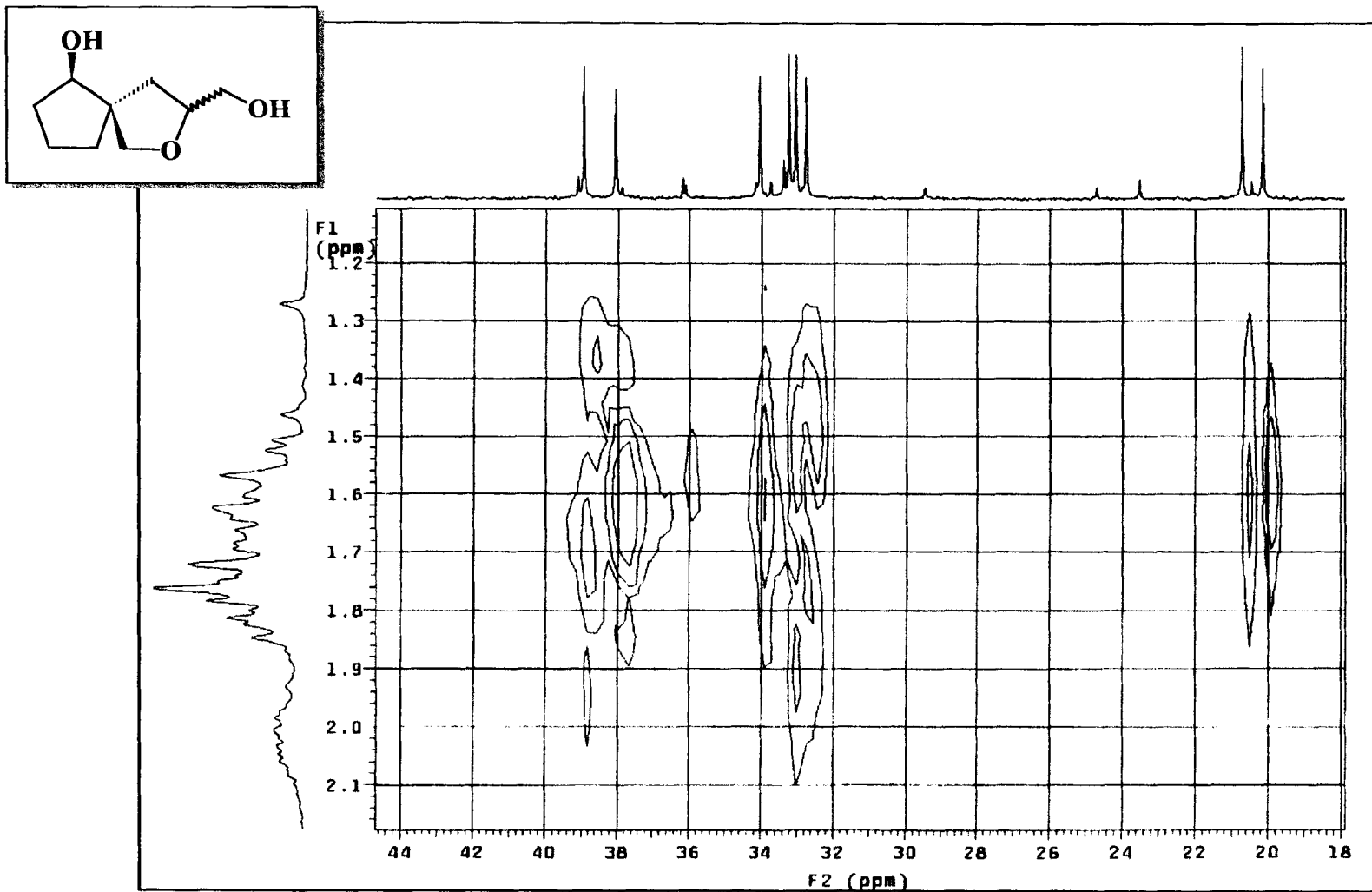
Espectro 142 - Espectro de RMN ^{13}C - APT (50,3 MHz) de (146), registrado em CDCl_3 .



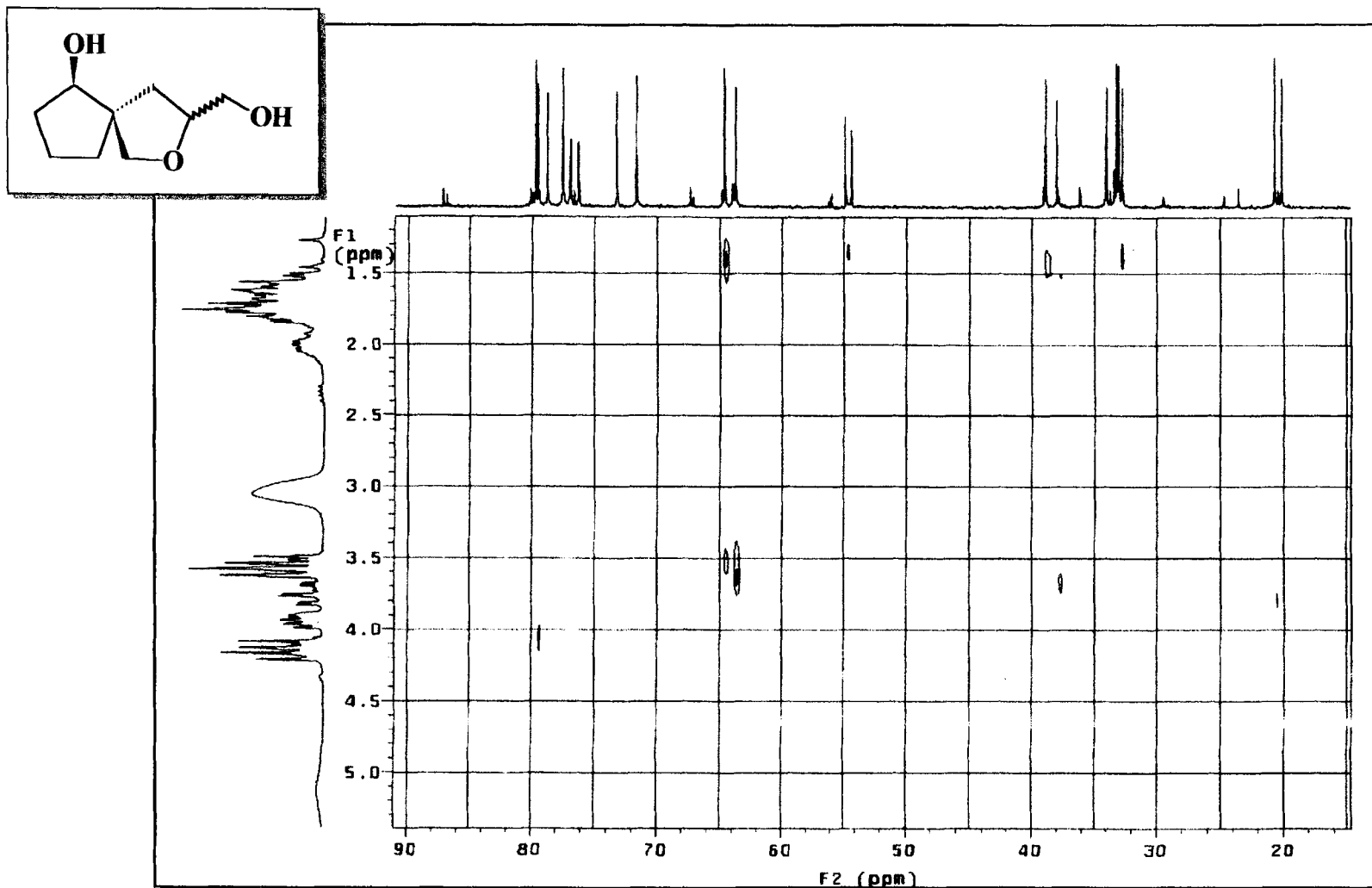
Espectro 143 - Espectro bidimensional de correlação heteronuclear, $^1H \times ^{13}C$ - HETECOSY- $^1J_{CH}$, de (146), obtido em $CDCl_3$.



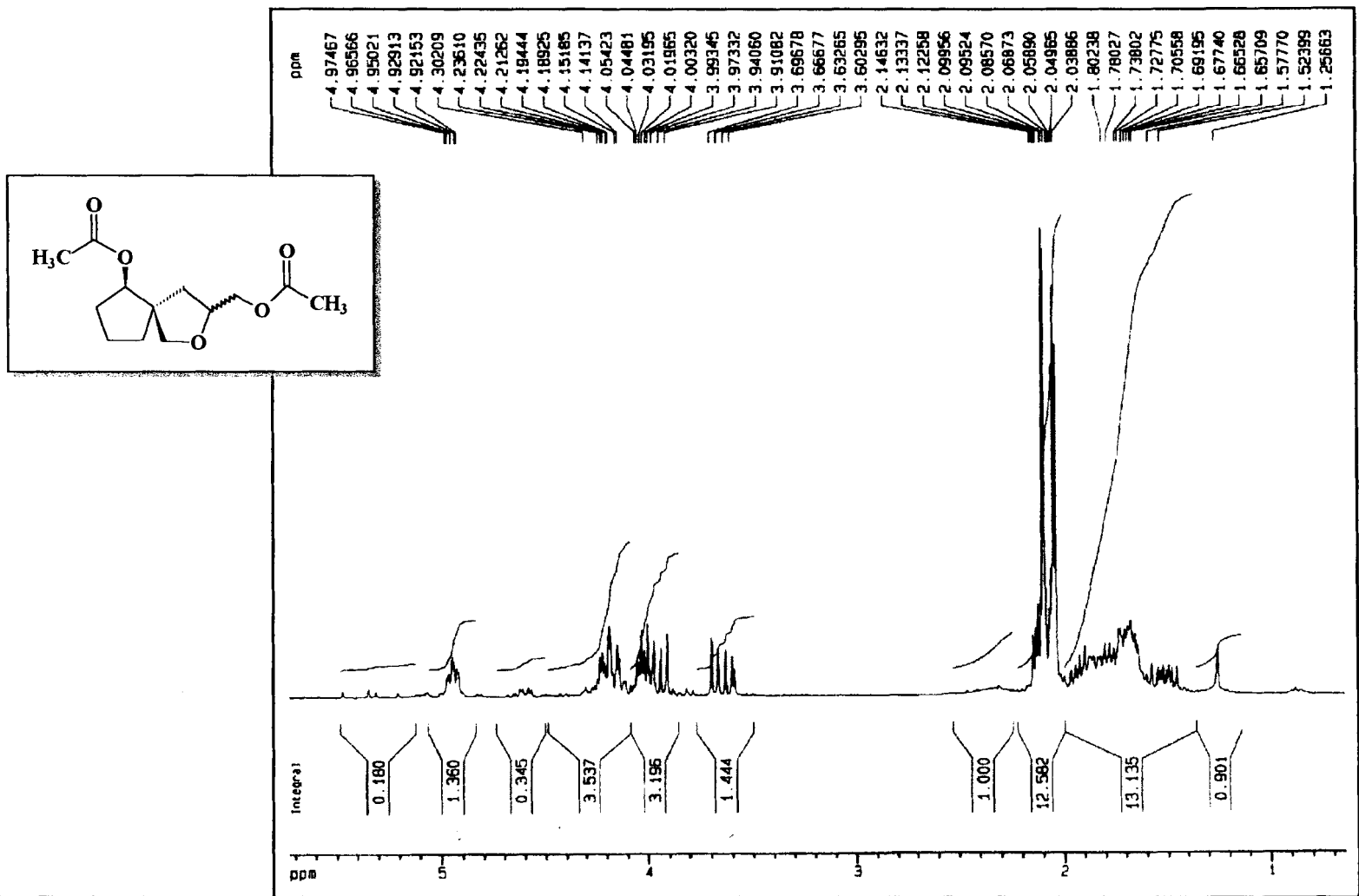
Espectro 144 - Ampliação do espectro de HETERO-COSY de (146).



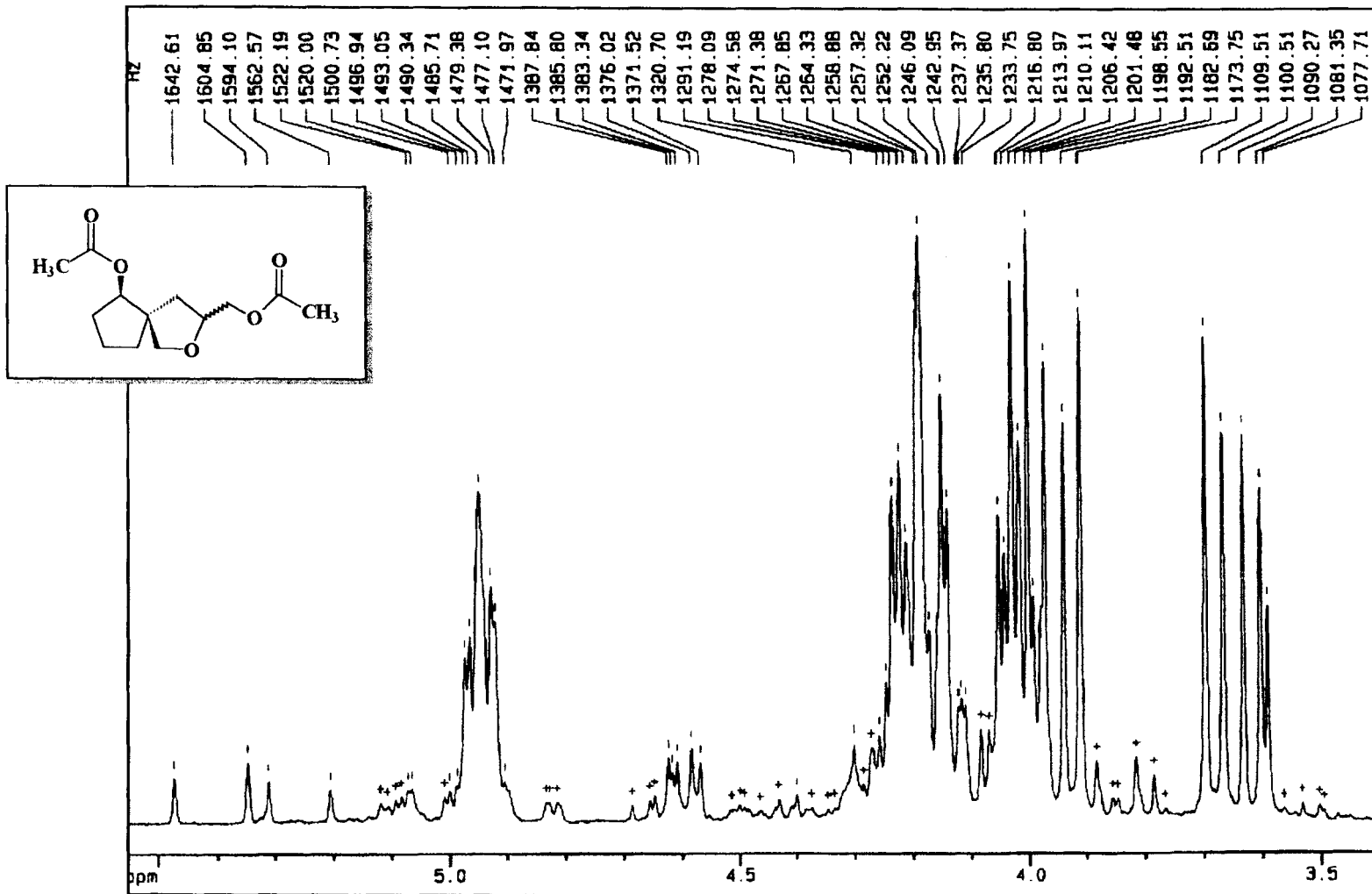
Espectro 145 - Ampliação do espectro de HETEROCOSY de (146).



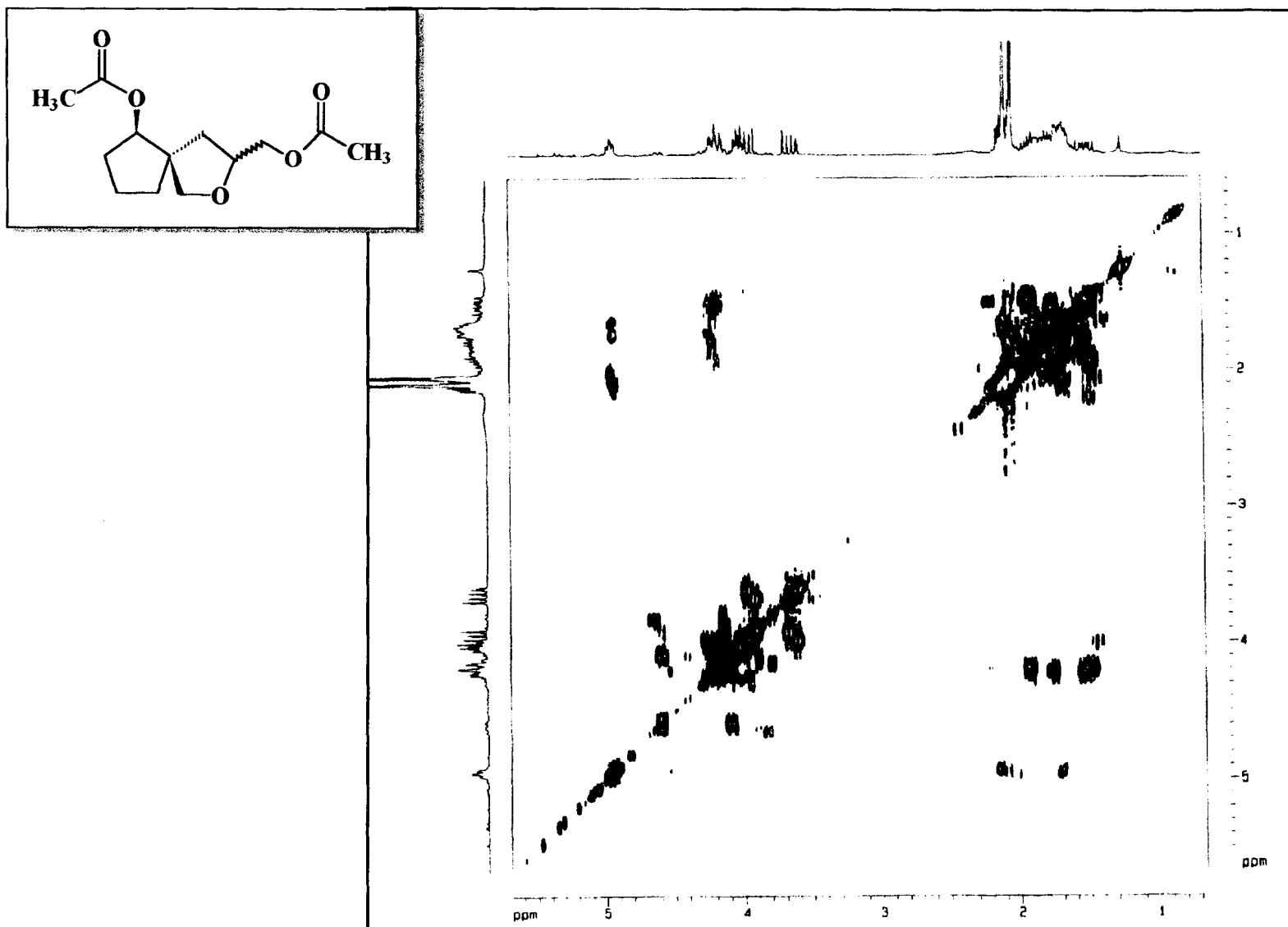
Espectro 146 - Espectro de correlação heteronuclear de hidrogênio e carbono, COLOC, $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}-n\text{J}_{\text{CH}}$, $n=2$ e 3 , de (146).



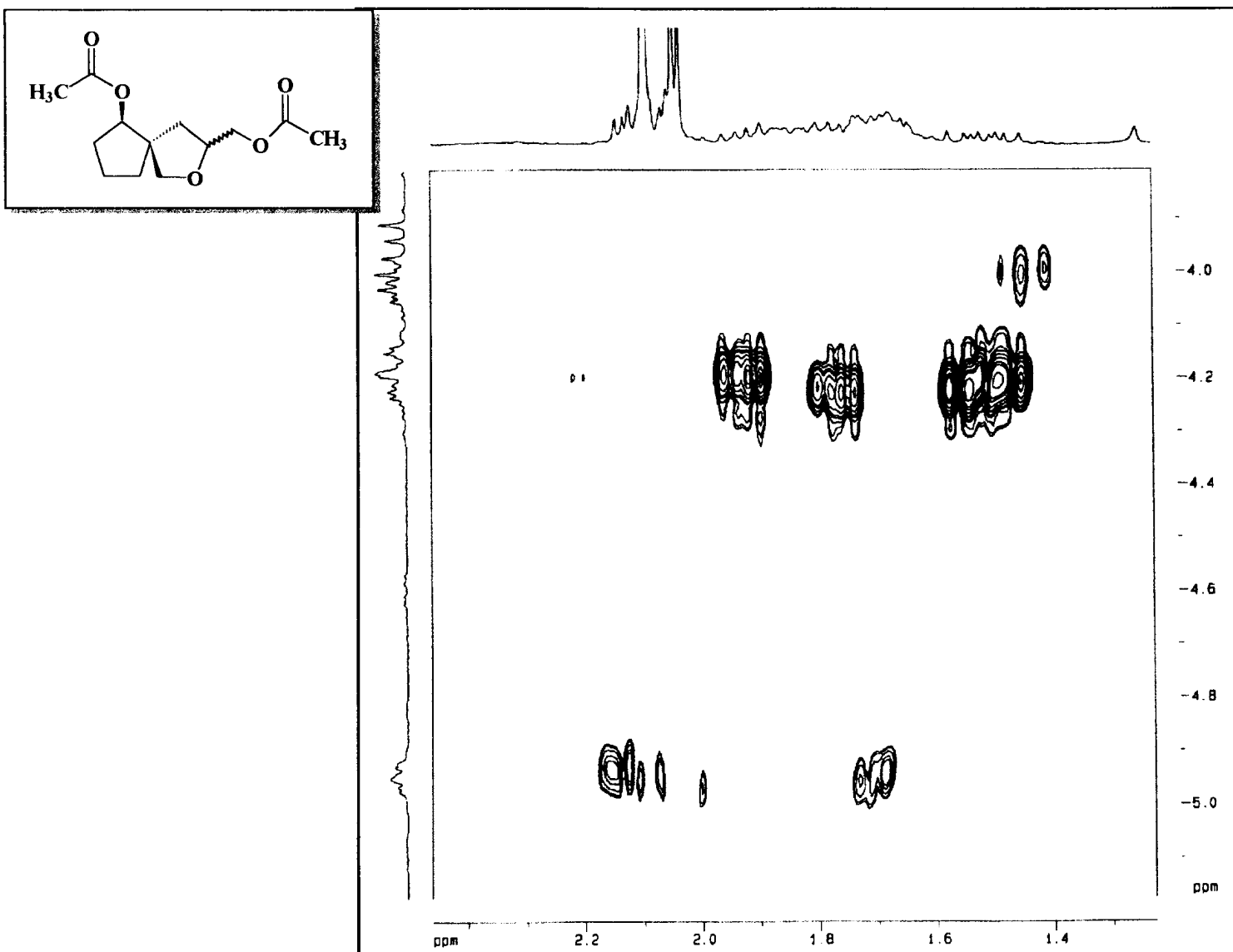
Espectro 147- Espectro de RMN¹H (300 MHz) de (176), obtido em CDCl₃ e TMS como referência interna.



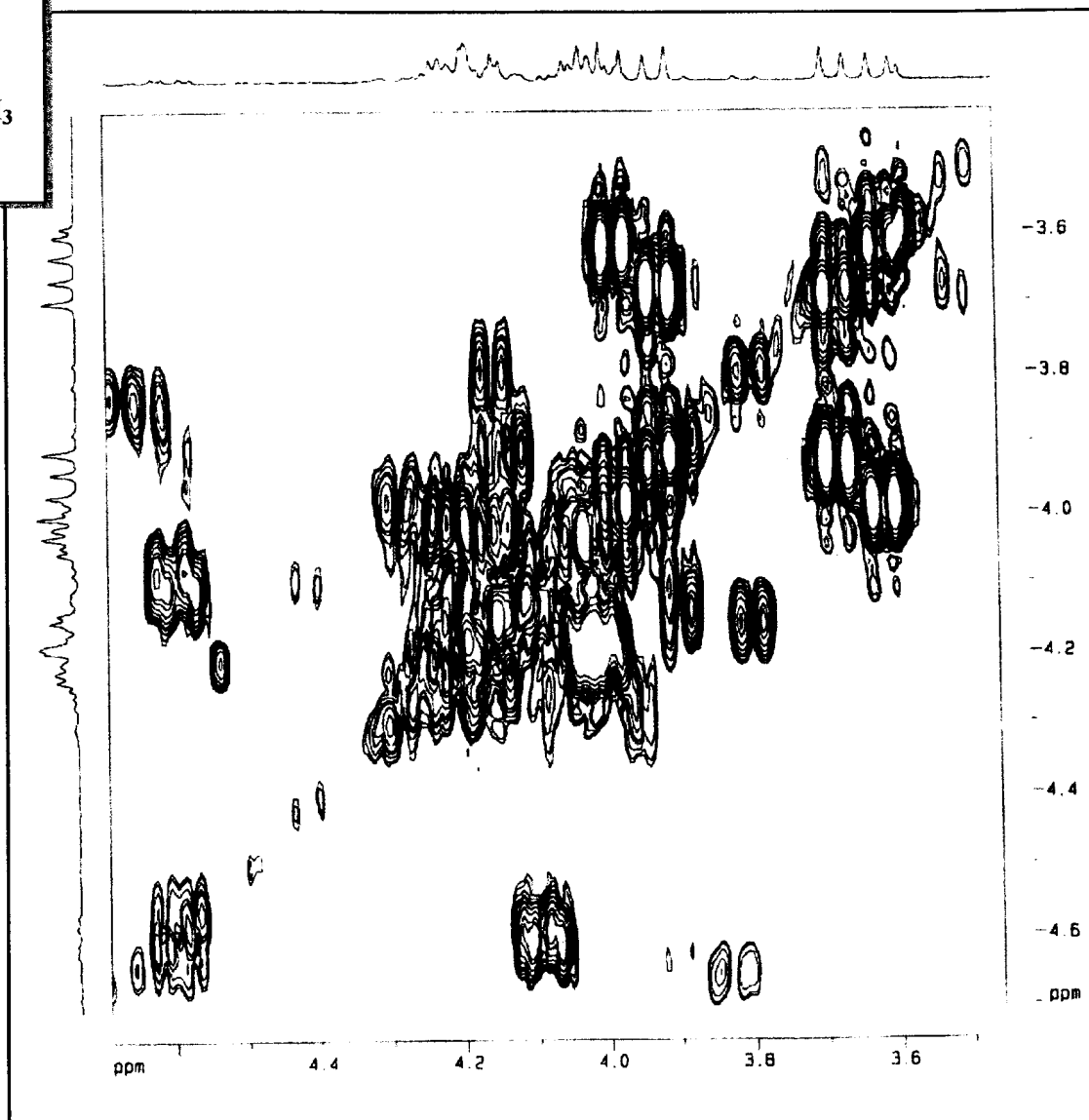
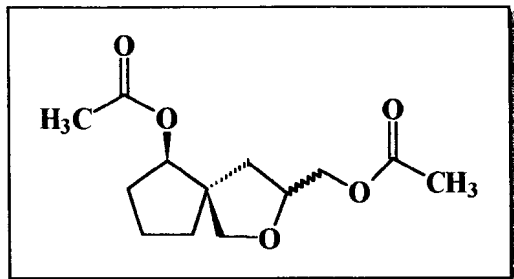
Espectro 148 - Ampliação do espectro de RMN¹H de (176).



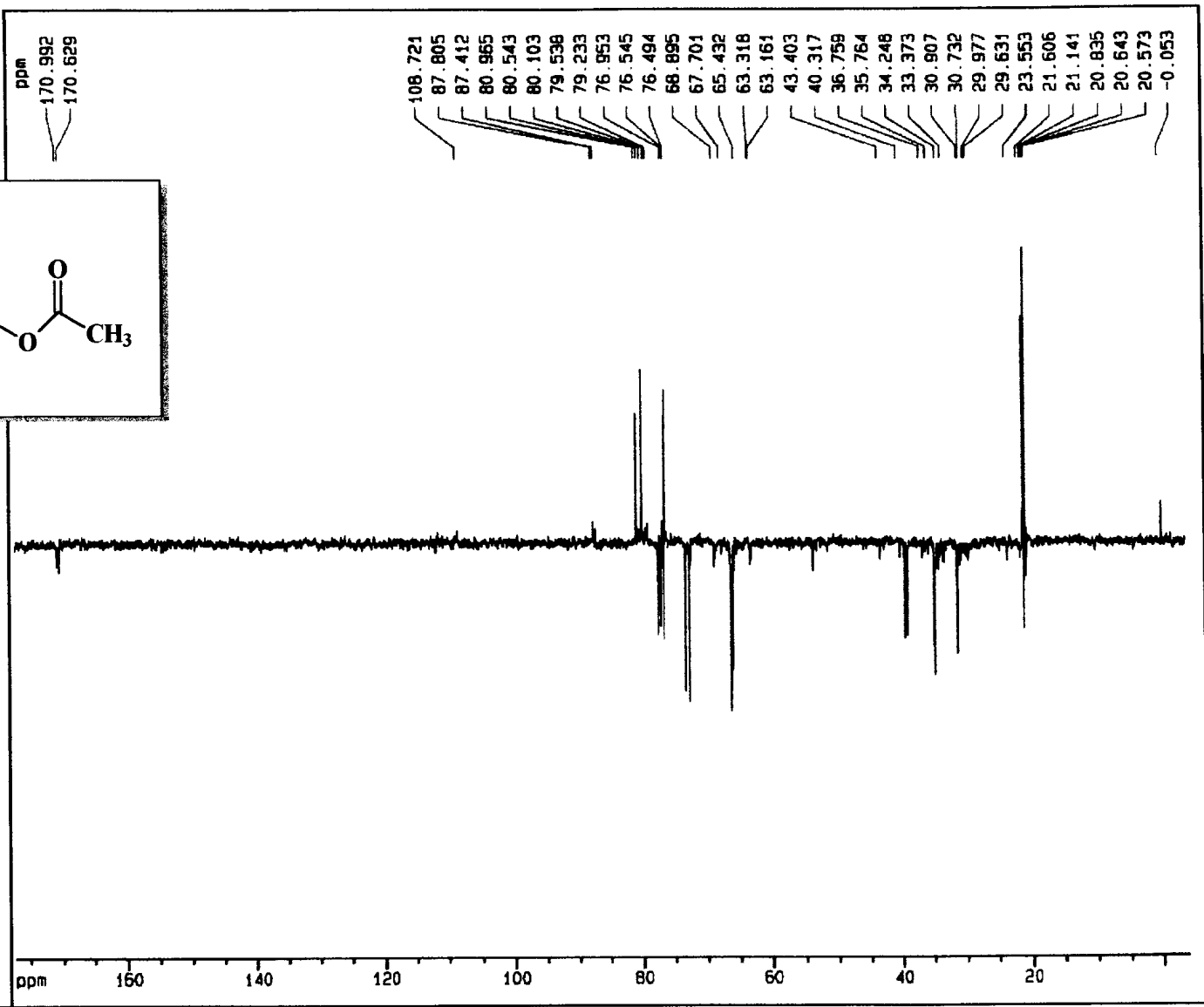
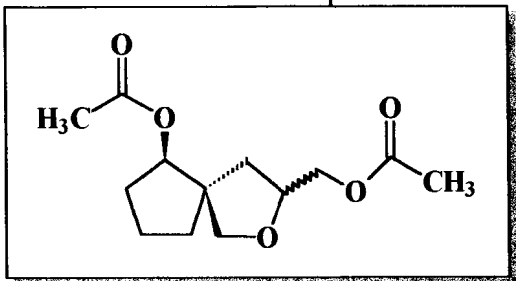
Espectro 149 - Espectro bidimensional de correlação homonuclear (200 MHz), $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ -HOMOCOSY, de (176) obtido em CDCl_3 .



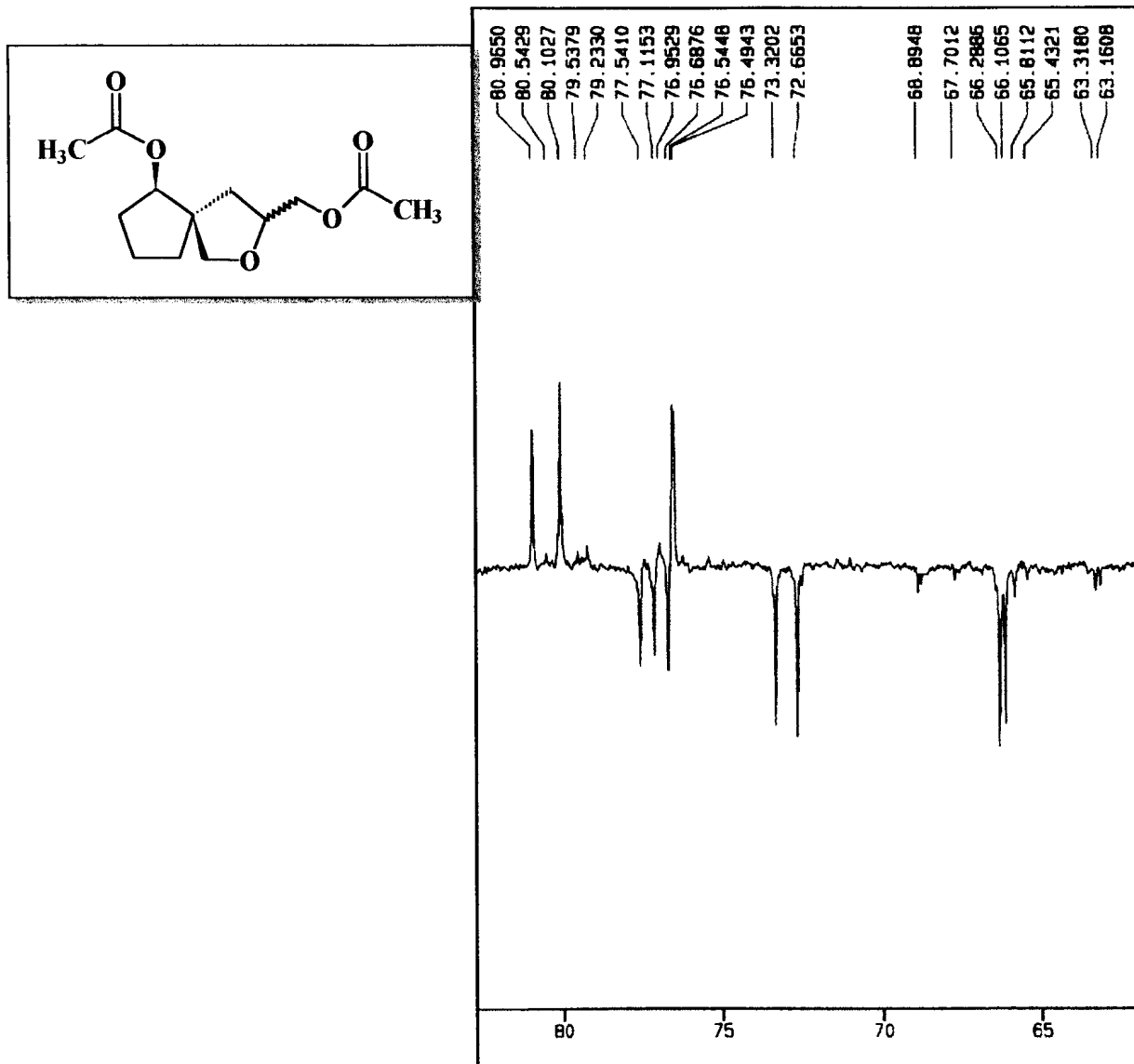
Espectro 150 - Ampliação do espectro de HOMOCOSY de (176).



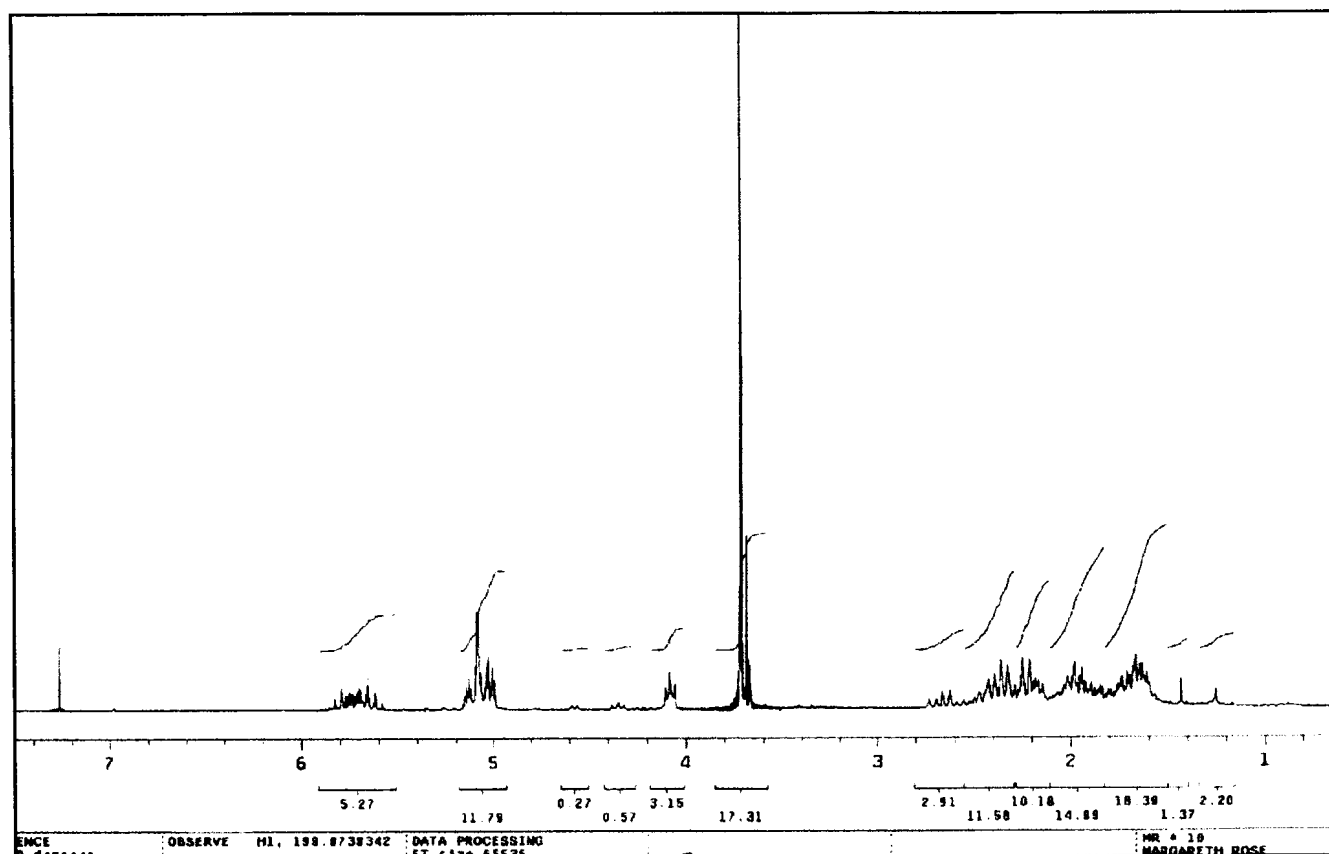
Espectro 151 - Ampliação do espectro de HOMOCOSY de (176).



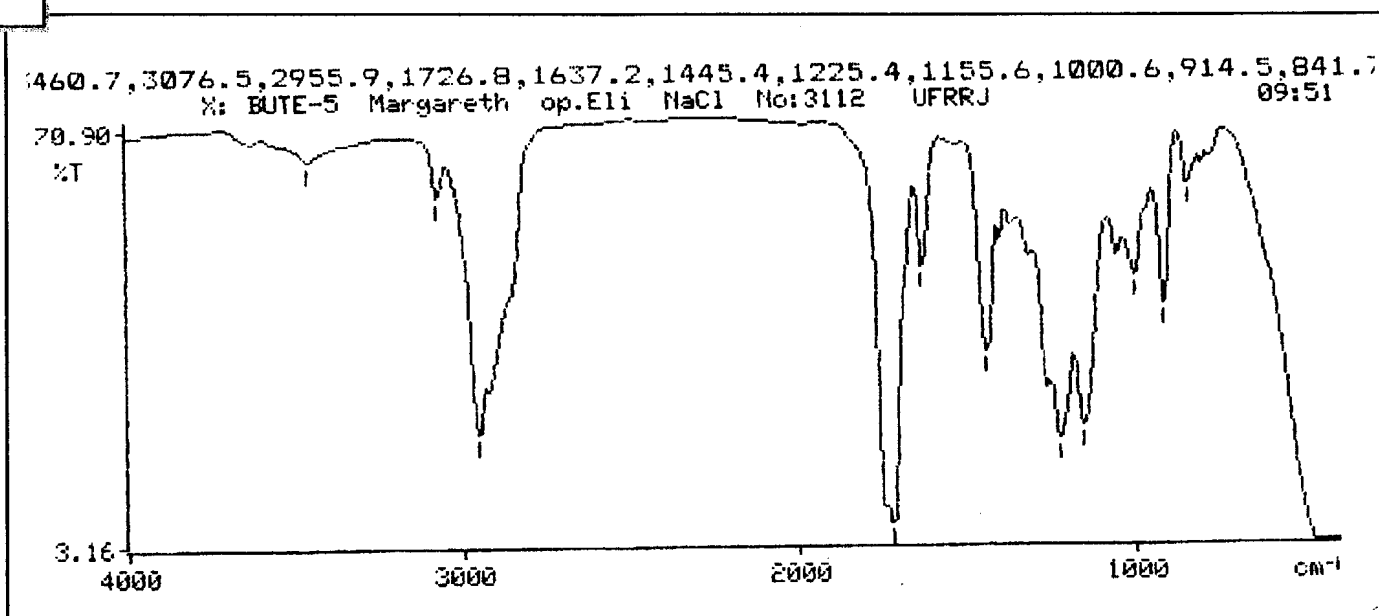
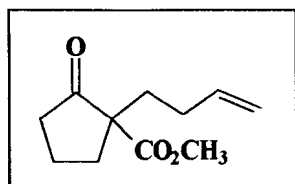
Espectro 152 - Espectro de RMN¹³C - PENDANT (75 MHz) de (176), obtido em CDCl₃.



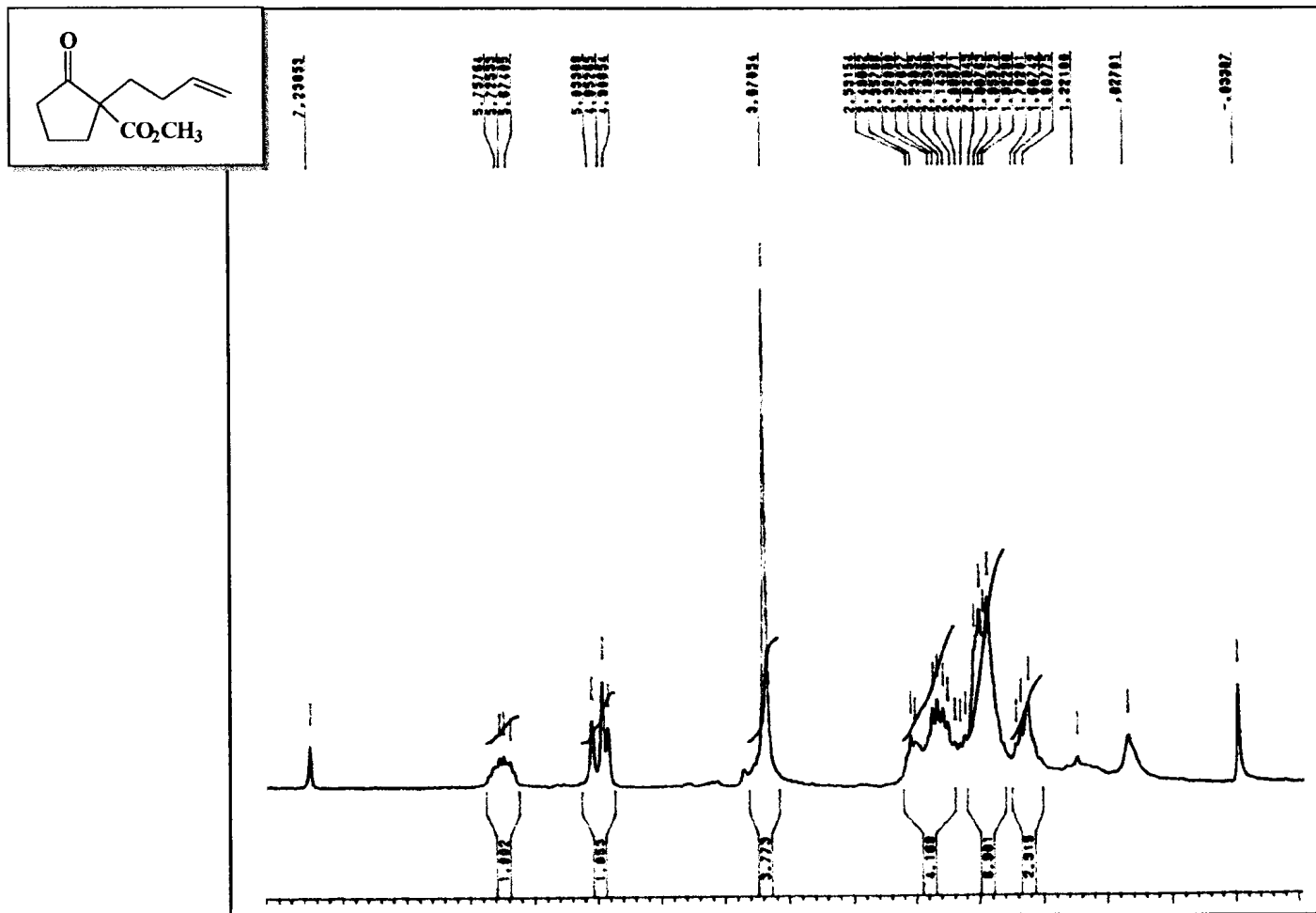
Espectro 153 - Ampliação do espectro de RMN¹³C - PENDANT, de (176).



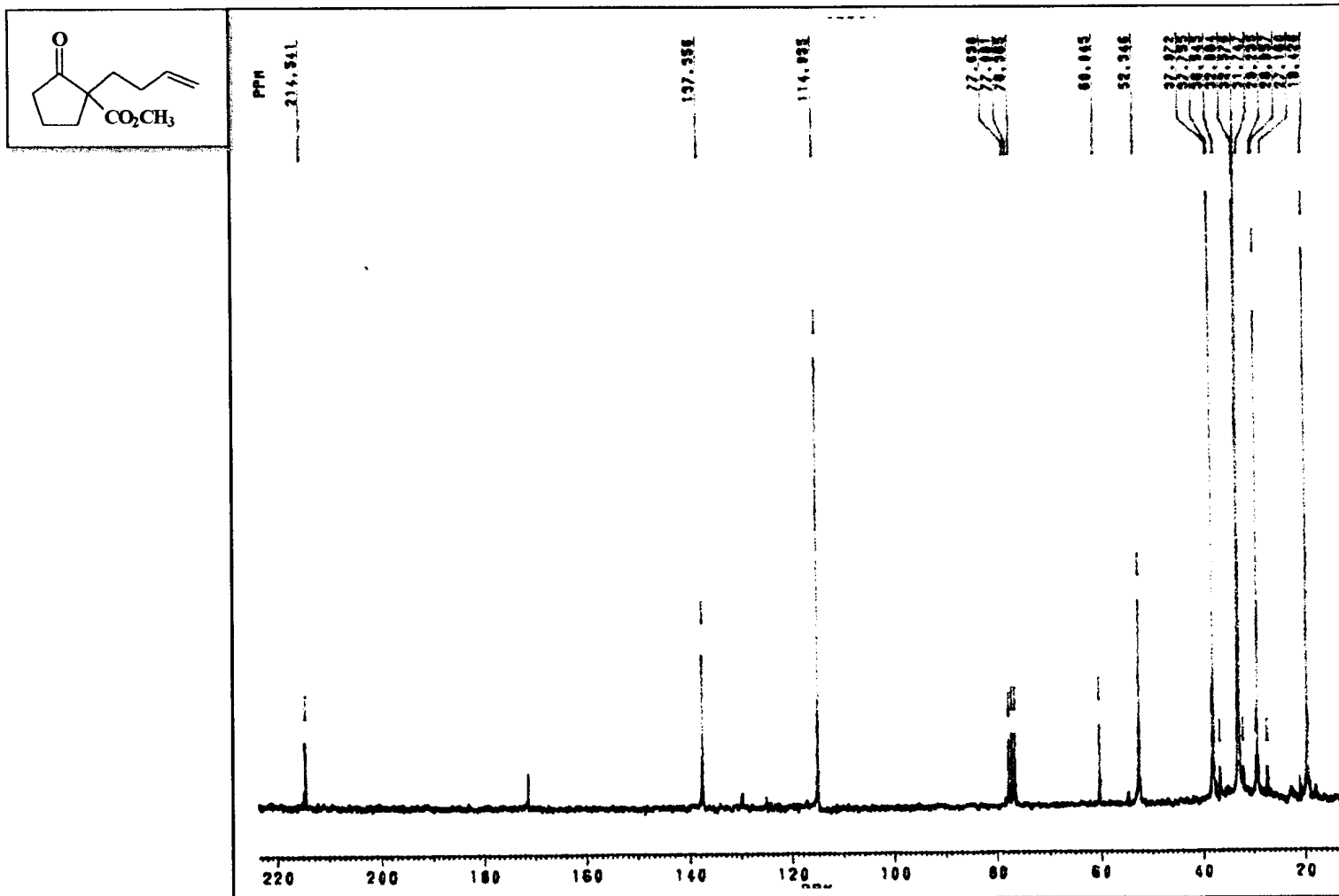
Espectro 154-Espectro de RMN¹H (200 MHz) do produto da reação de redução de (140) com SmI₂, obtido em CDCl₃ e TMS.



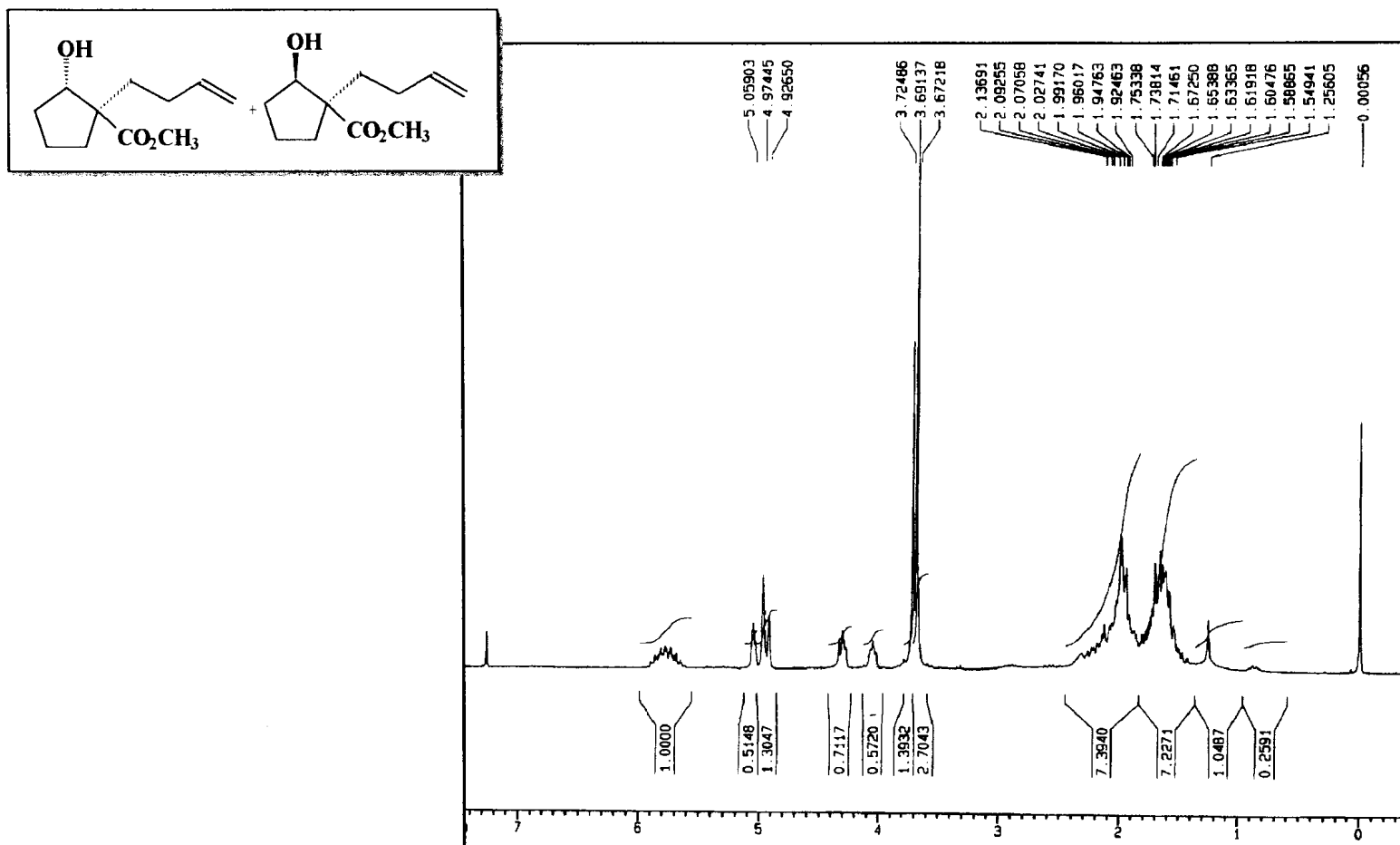
Espectro 155 - Espectro de infravermelho (NaCl) de (141).



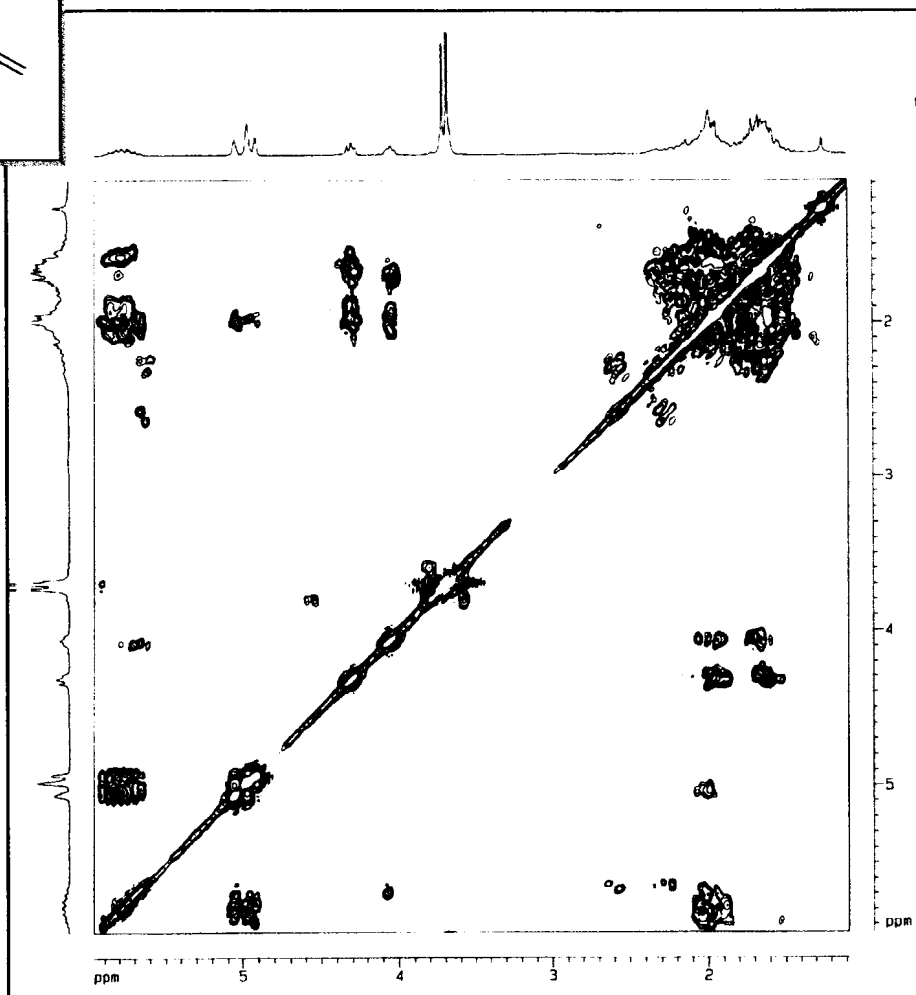
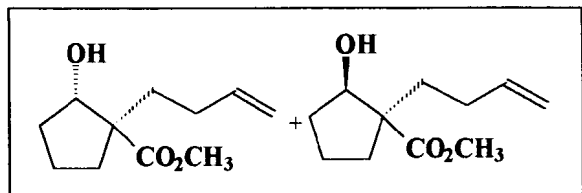
Espectro 156 - Espectro de RMN¹H (200 MHz) de (141), obtido em CDCl₃ e TMS como referência interna.



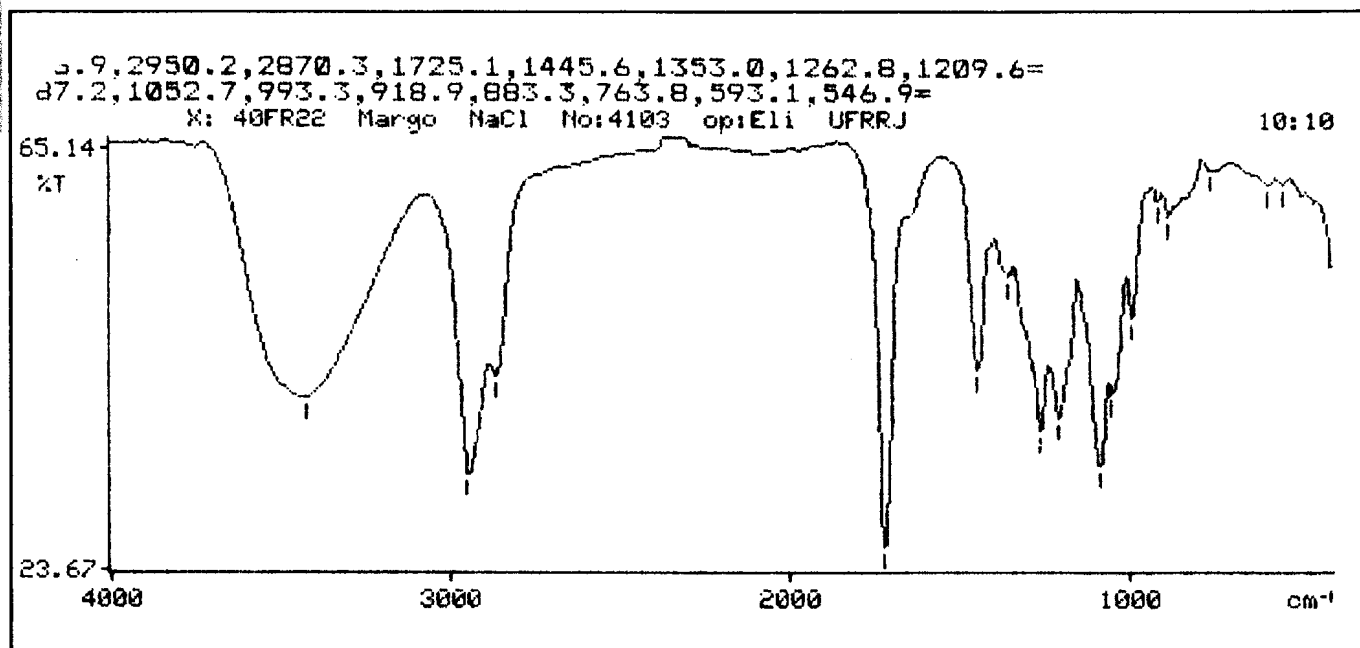
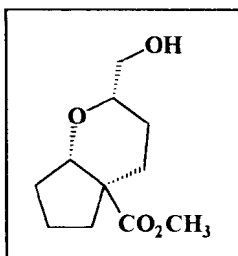
Espectro 157 - Espectro de RMN¹³C (50,3 MHz) de (141), desacoplado de próton (PND), obtido em CDCl₃.



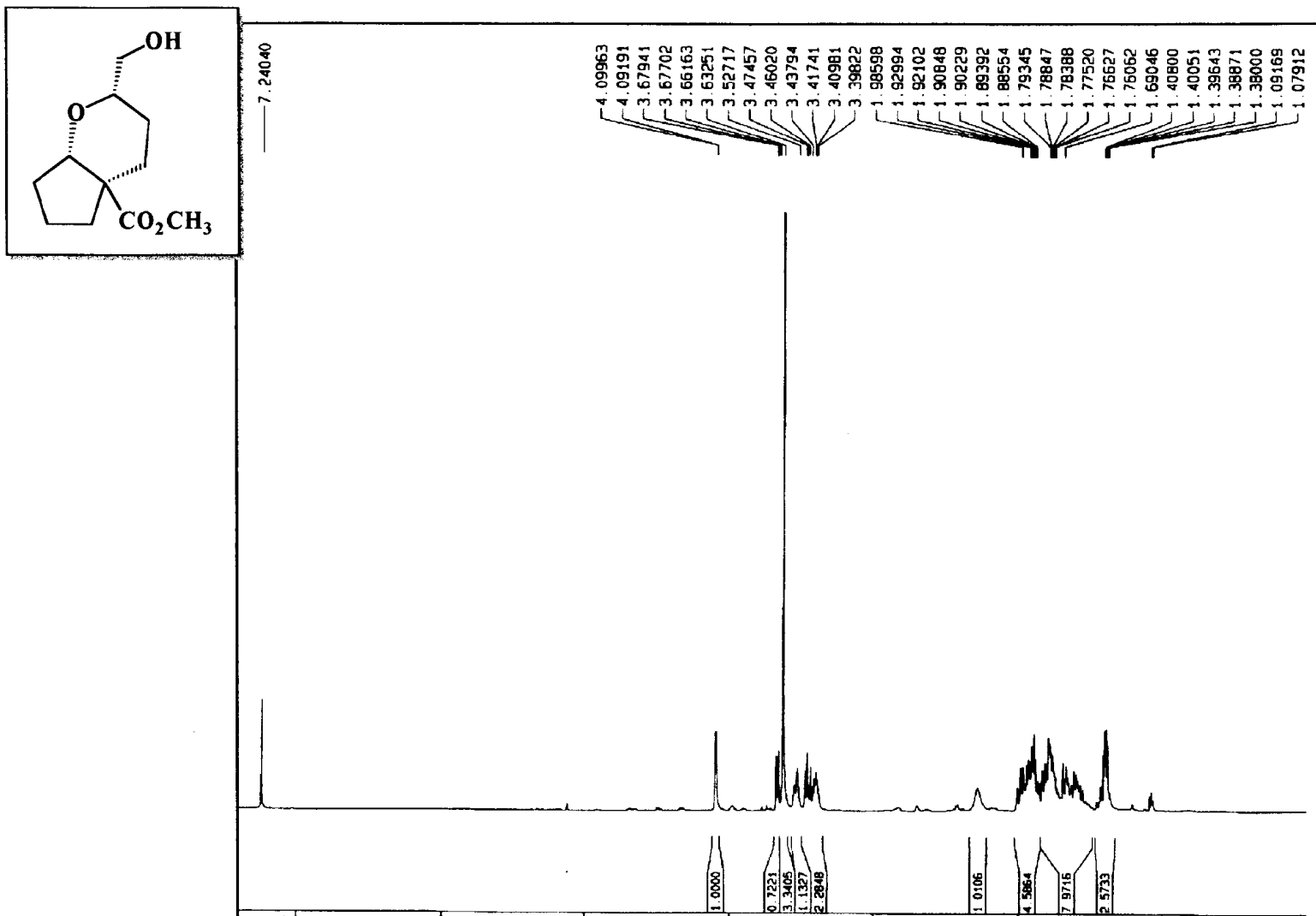
Espectro 158 - Espectro de RMN¹H (200 MHz) de (181), obtido em CDCl₃ e TMS como referência interna.



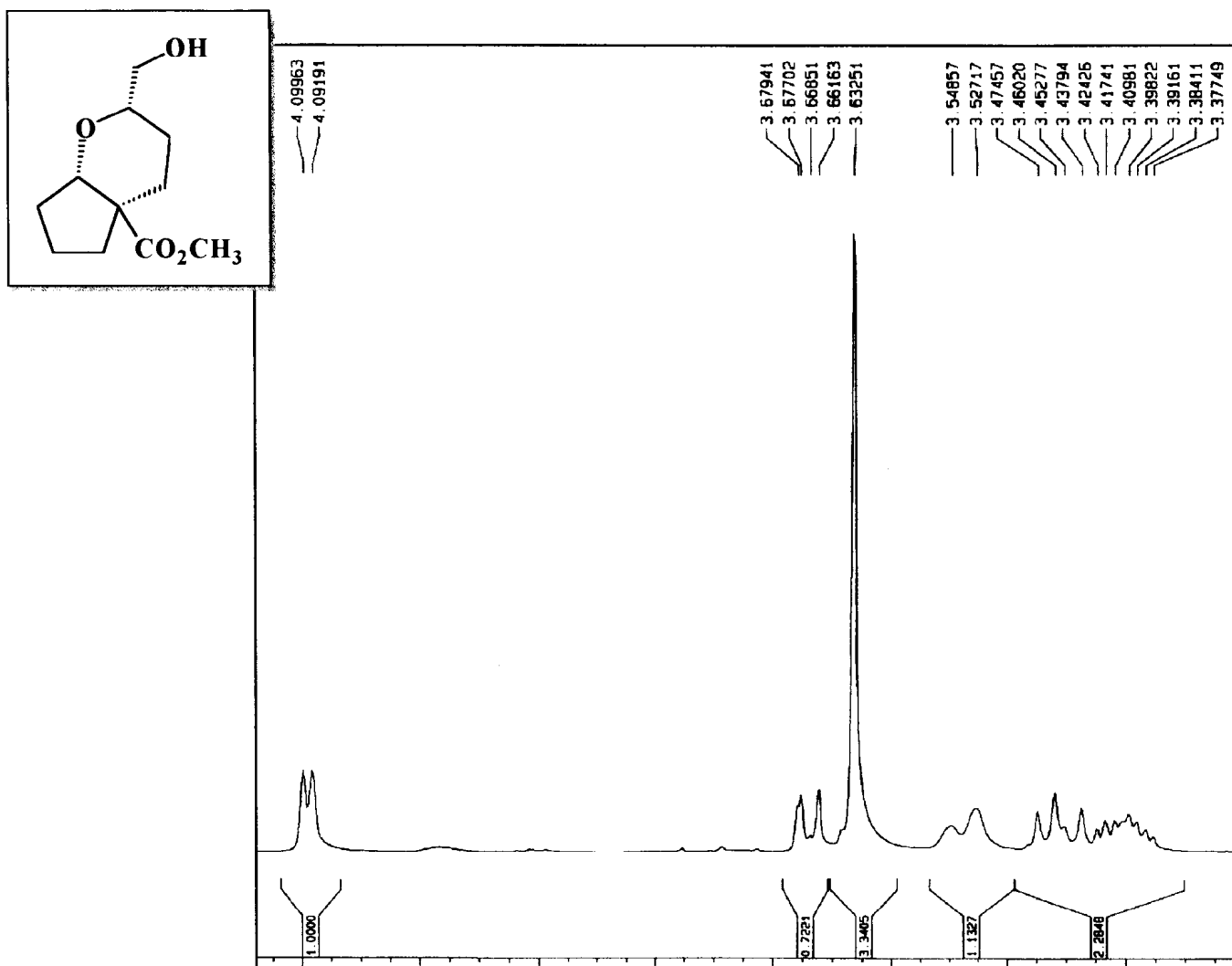
Espectro 159 - Espectro bidimensional de correlação homonuclear (200 MHz), $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ -COSY, de (181), obtido em CDCl_3 .



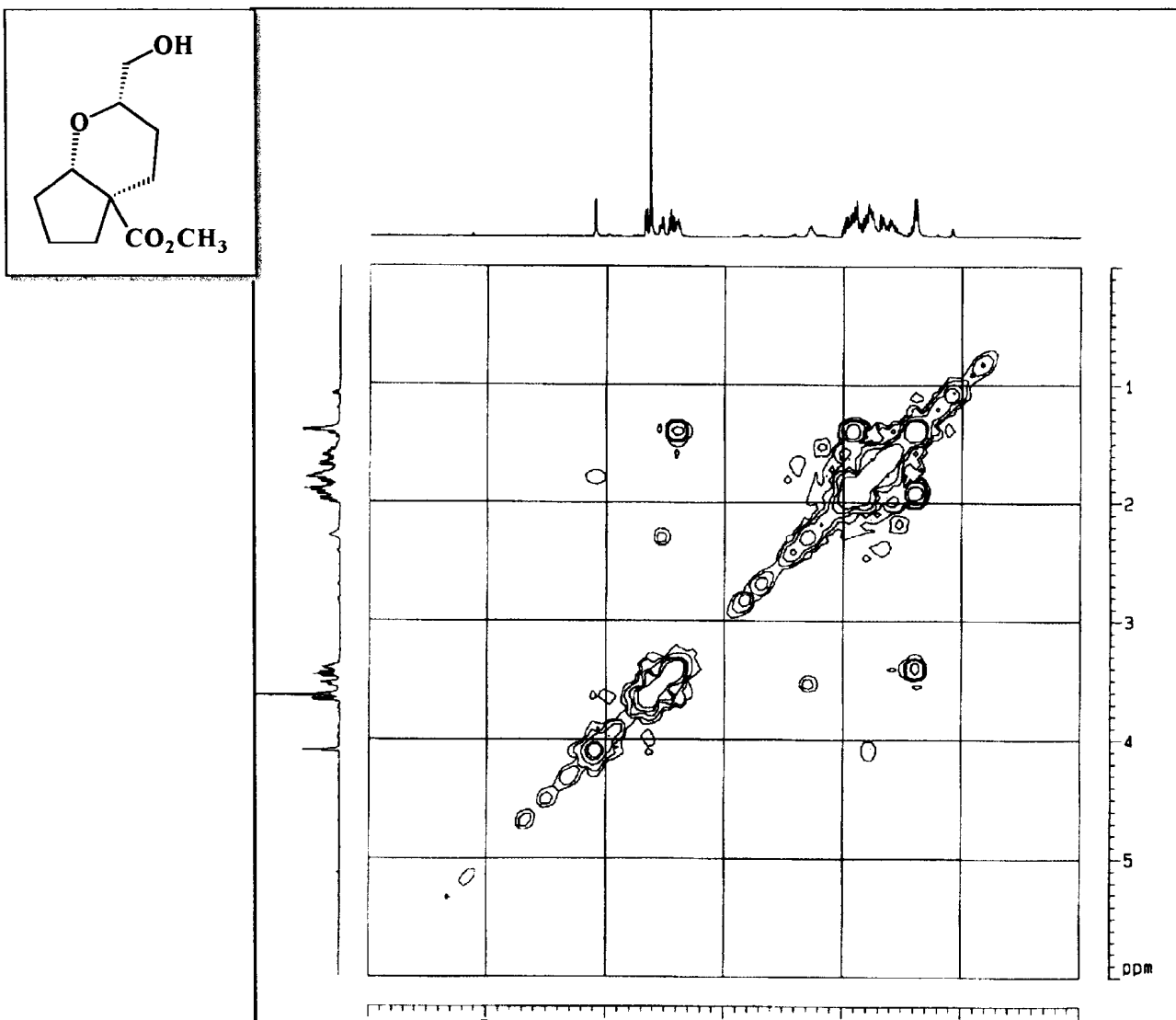
Espectro 160 - Espectro de infravermelho (NaCl) de (139A).



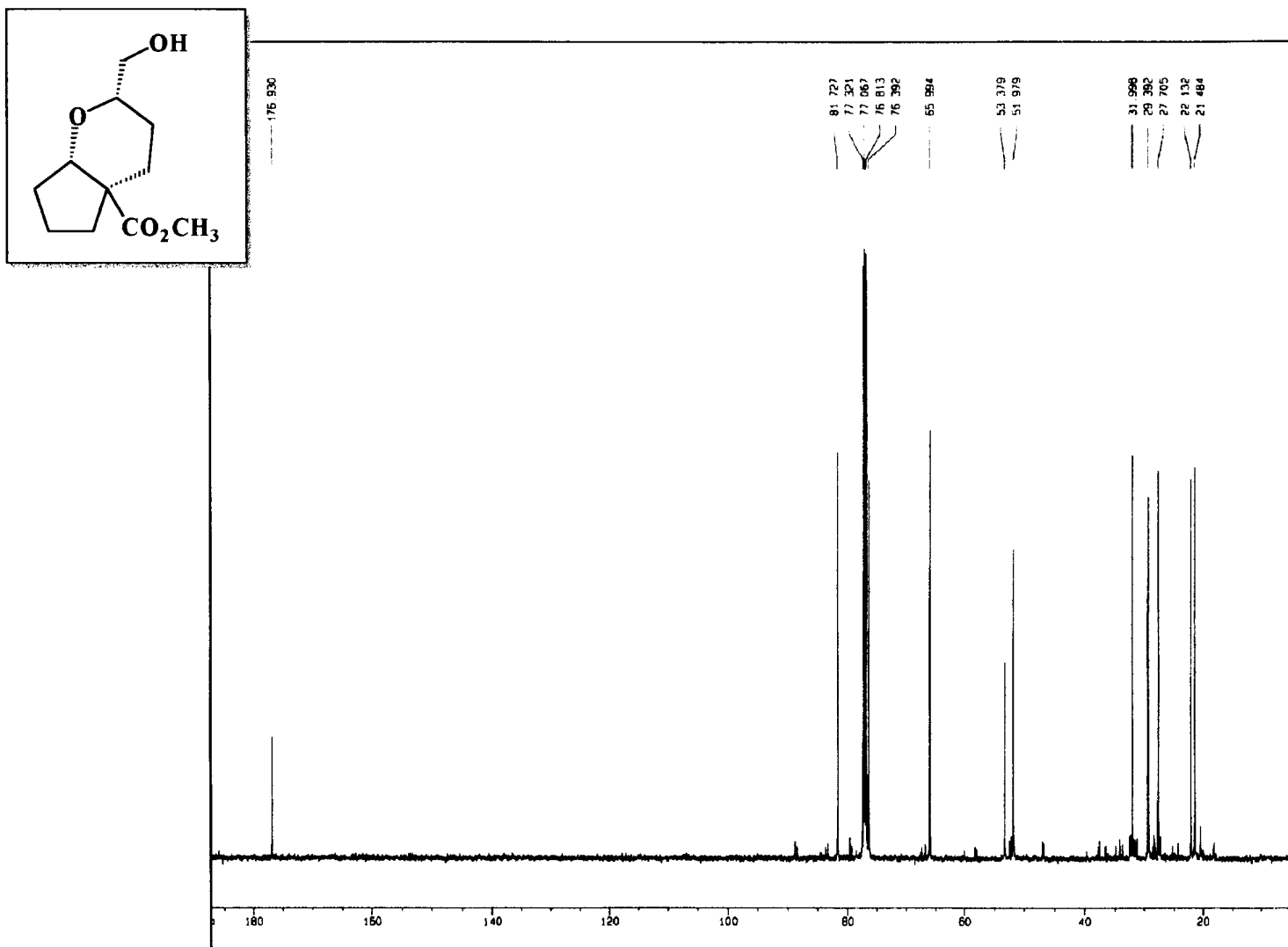
Espectro 161 - Espectro de RMN¹H (500 MHz) de (139A), obtido em CDCl₃ e TMS como referência interna.



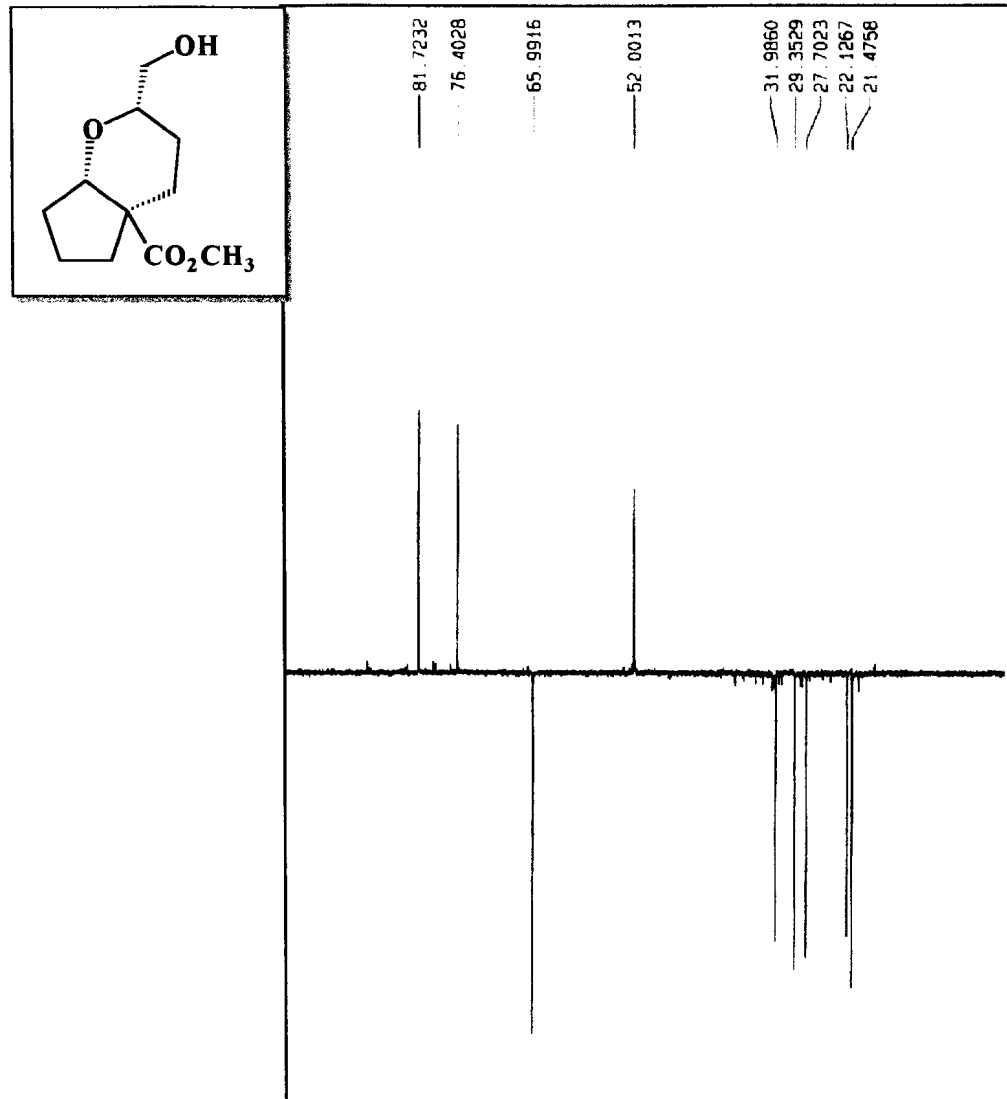
Espectro 162 - Ampliação do espectro de RMN¹H de (139A).



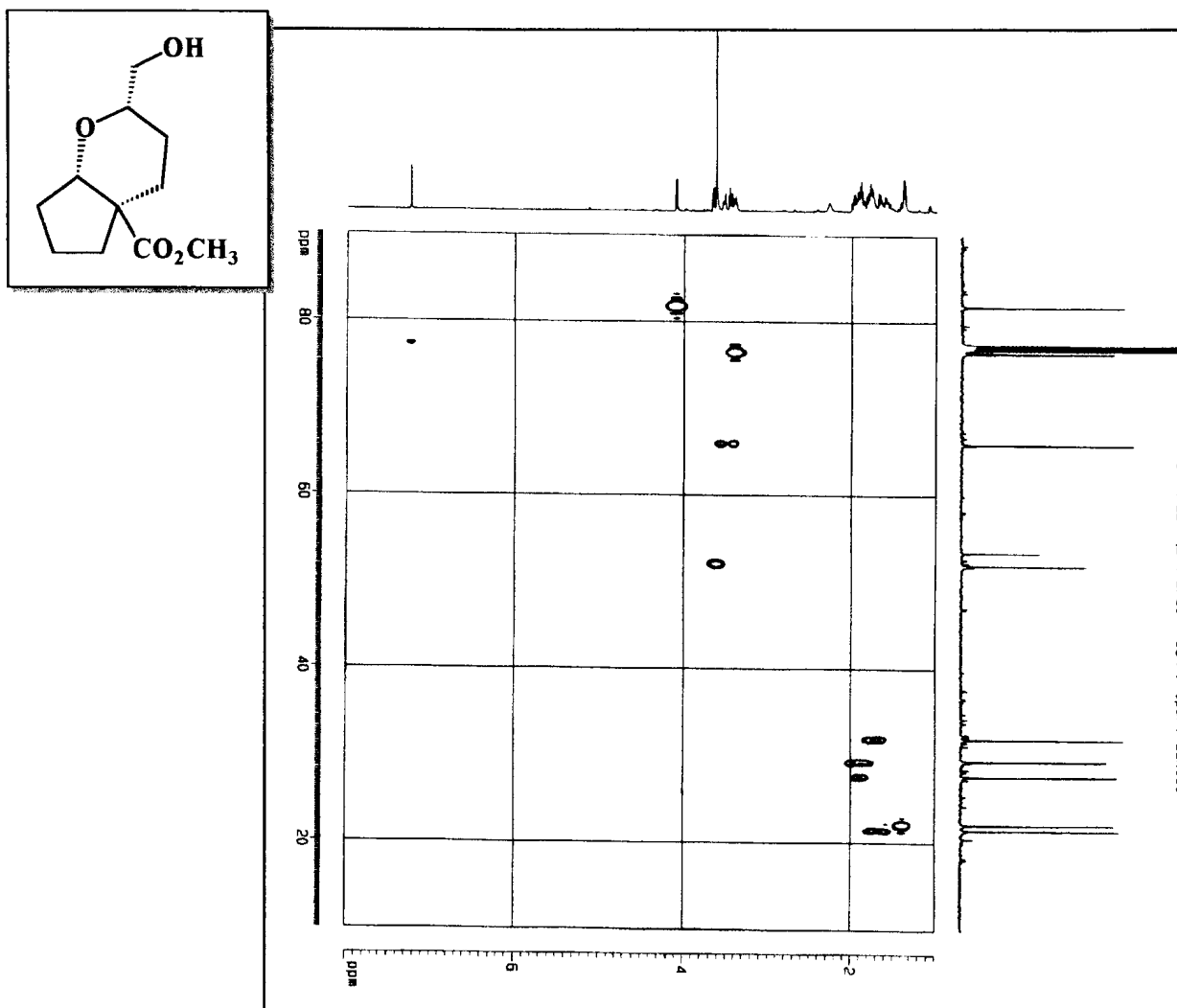
Espectro 163 - Espectro bidimensional de correlação homonuclear (500 MHz), $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ -COSY, de (139A), obtido em CDCl_3 .



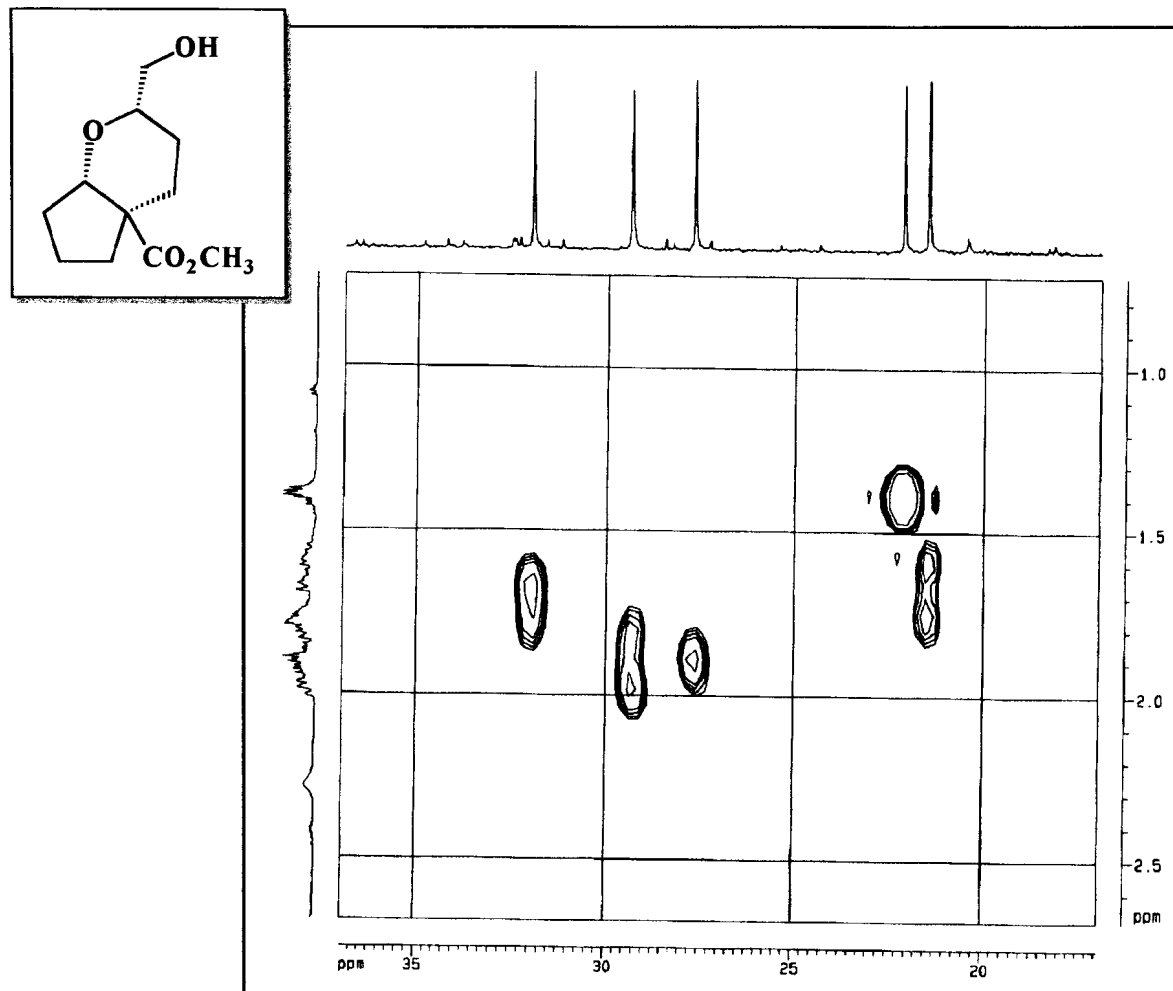
Espectro 164 - Espectro de RMN ^{13}C (125,77 MHz) de (139A), desacoplado de próton (PND), obtido em CDCl_3 .



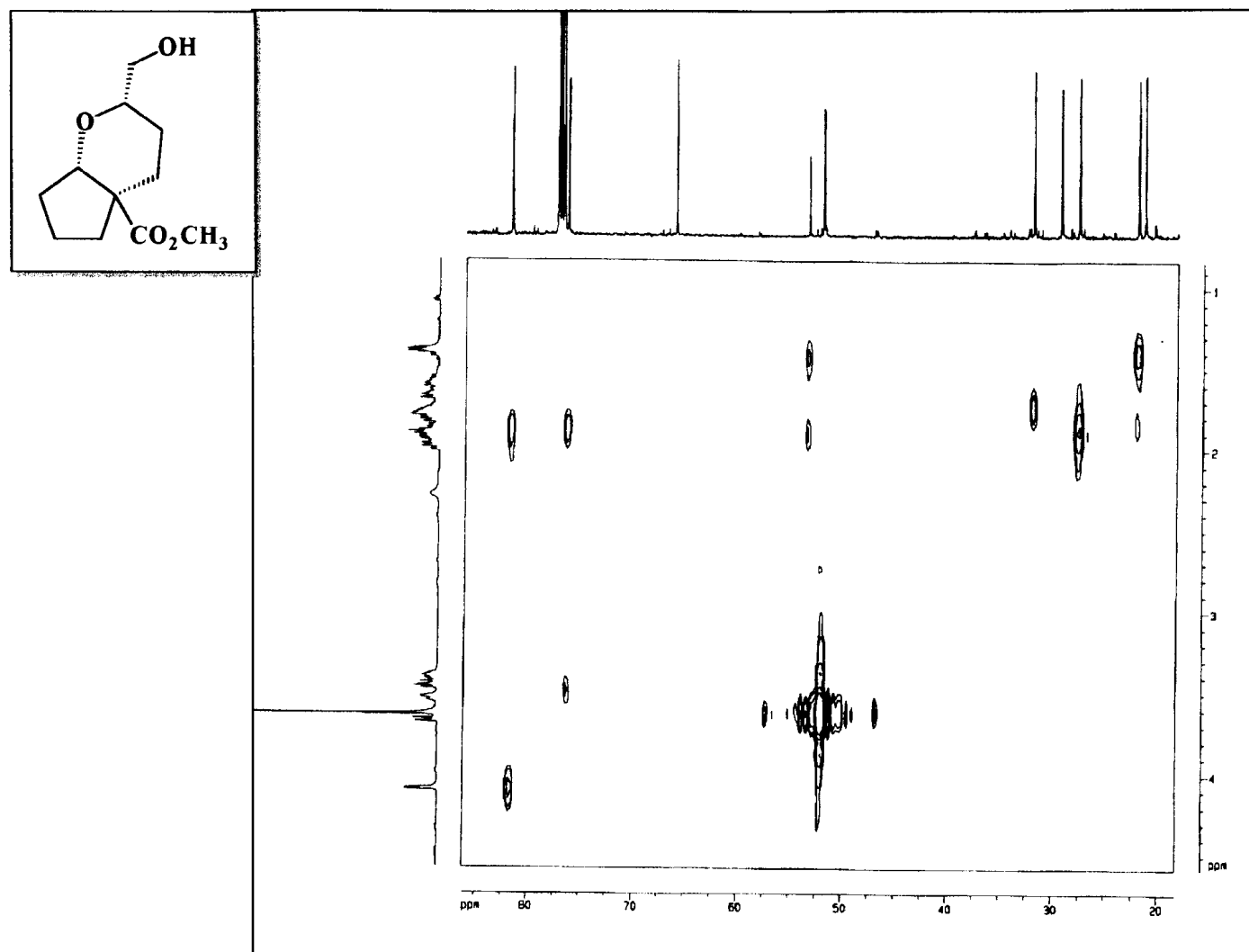
Espectro 165 - Espectro de RMN^{13}C -DEPT-135 (125,77 MHz) de (139A), registrado em CDCl_3 .



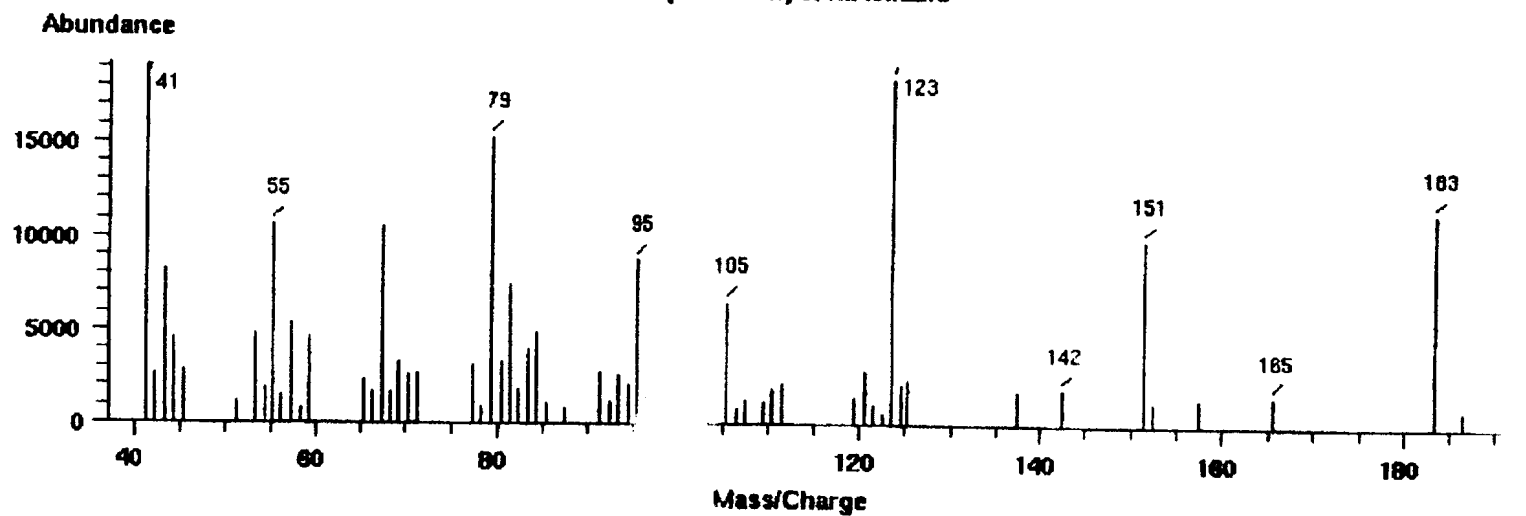
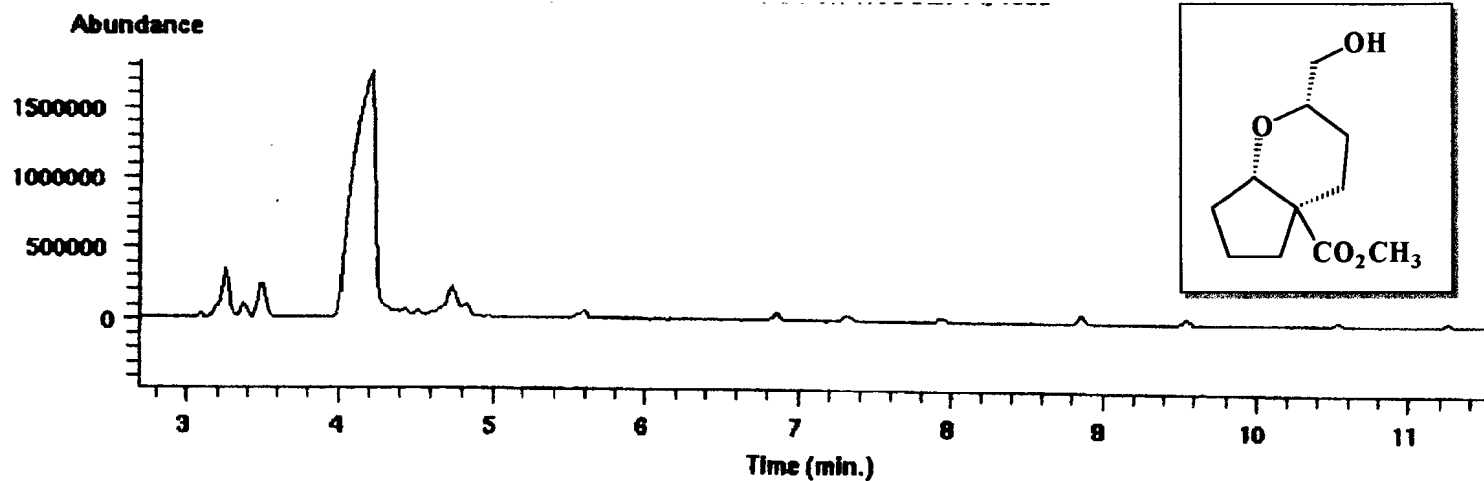
Espectro 166 - Espectro bidimensional de correlação heteronuclear, $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ -HMQC- $^1\text{J}_{\text{CH}}$, de (139A), obtido em CDCl_3 .



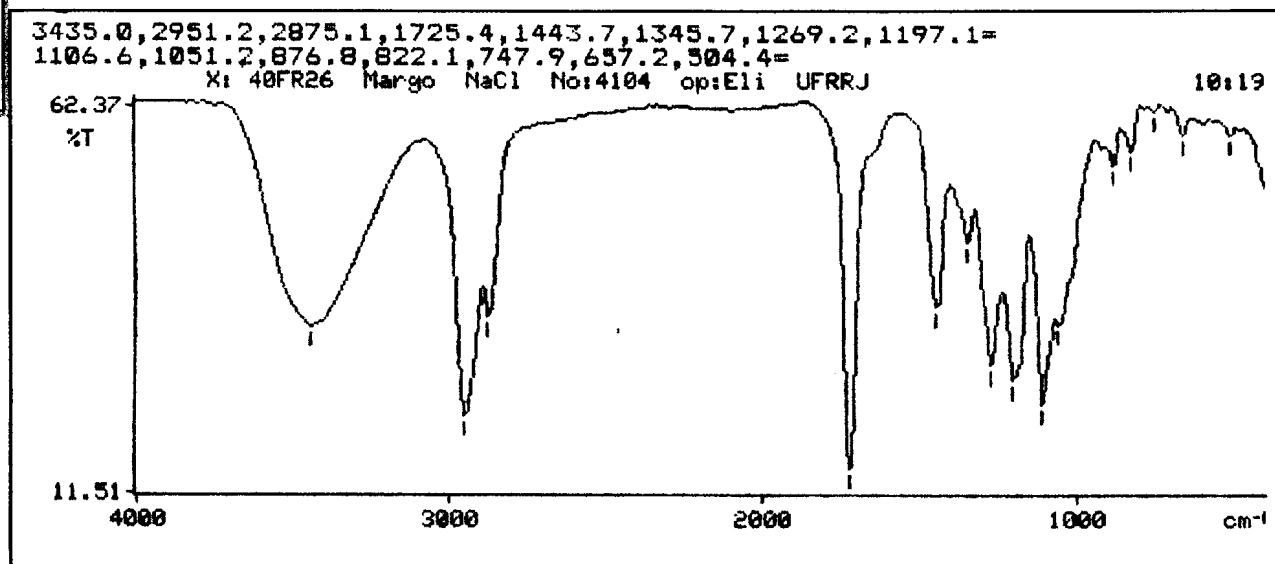
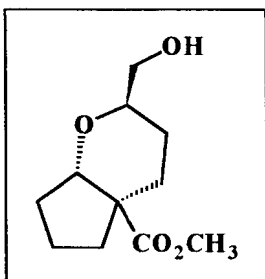
Espectro 167 - Ampliação de espectro de HMQC de (139A).



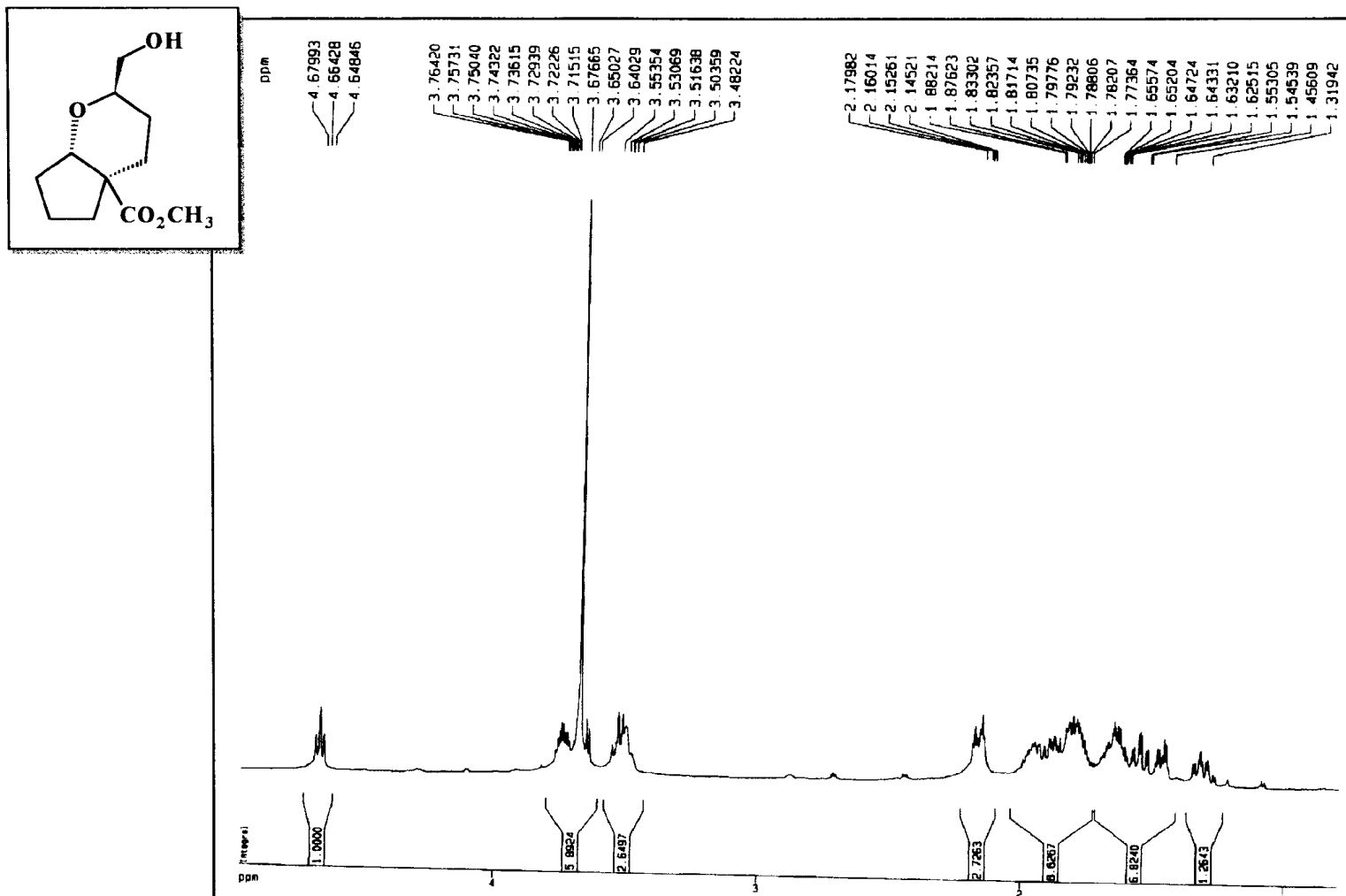
Espectro 168- Espectro bidimensional de correlação heteronuclear, $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ -HMBC- $^n\text{J}_{\text{CH}}$ ($n=2$ ou 3), de (139A) obtido em CDCl_3 .



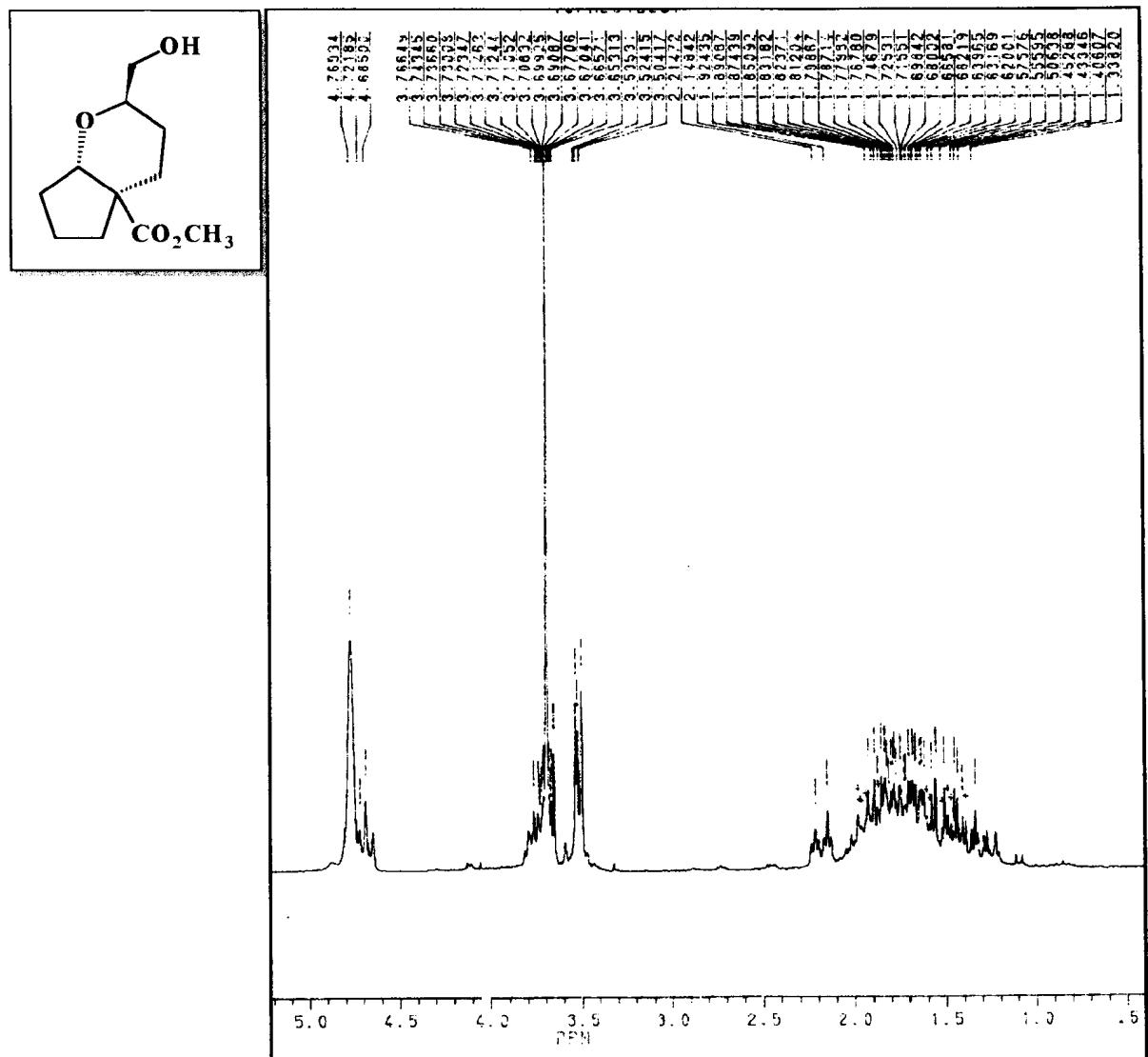
Espectro 169 - Cromatograma e espectro de massas de (139A).



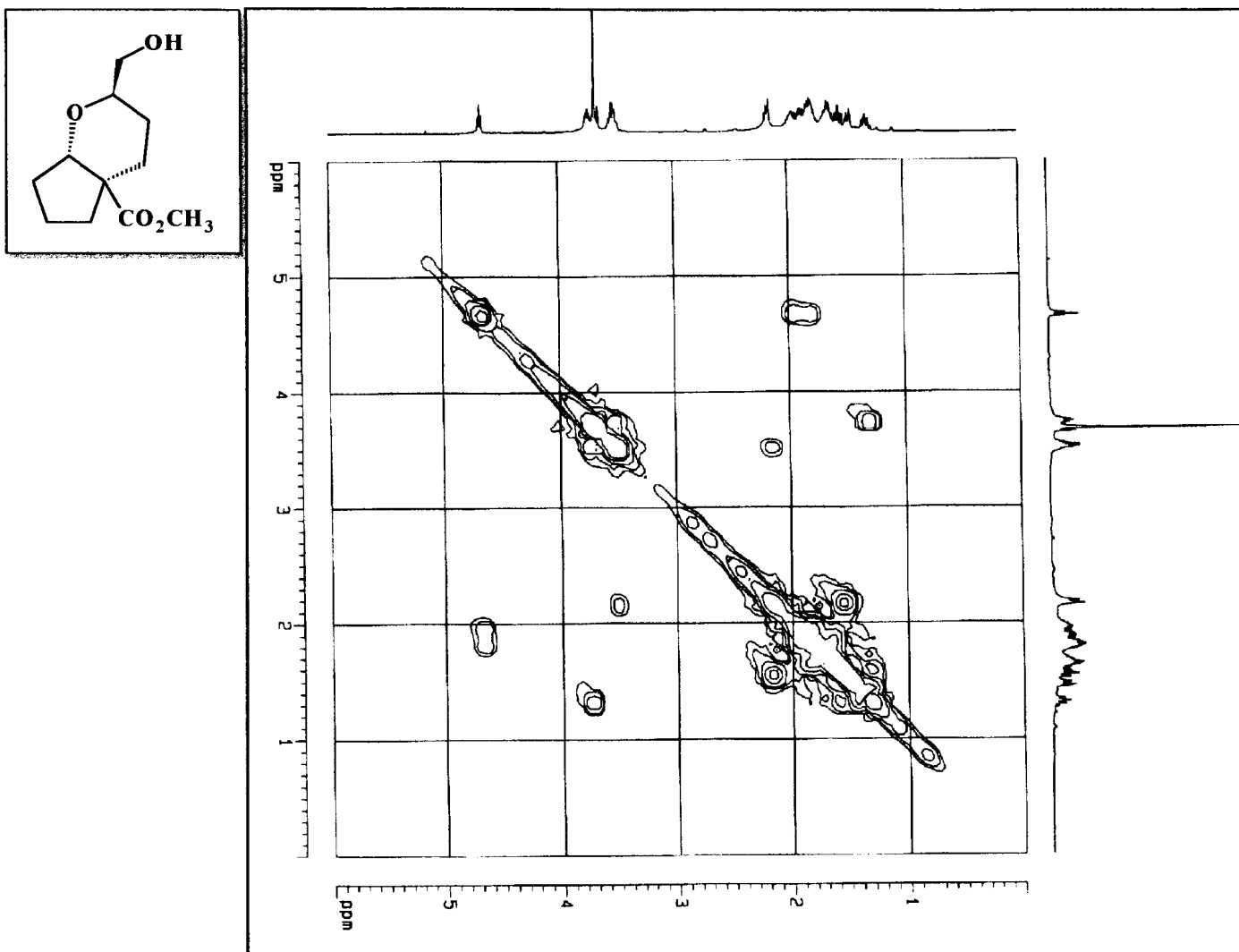
Espectro 170 - espectro de infravermelho (NaCl) de (139B).



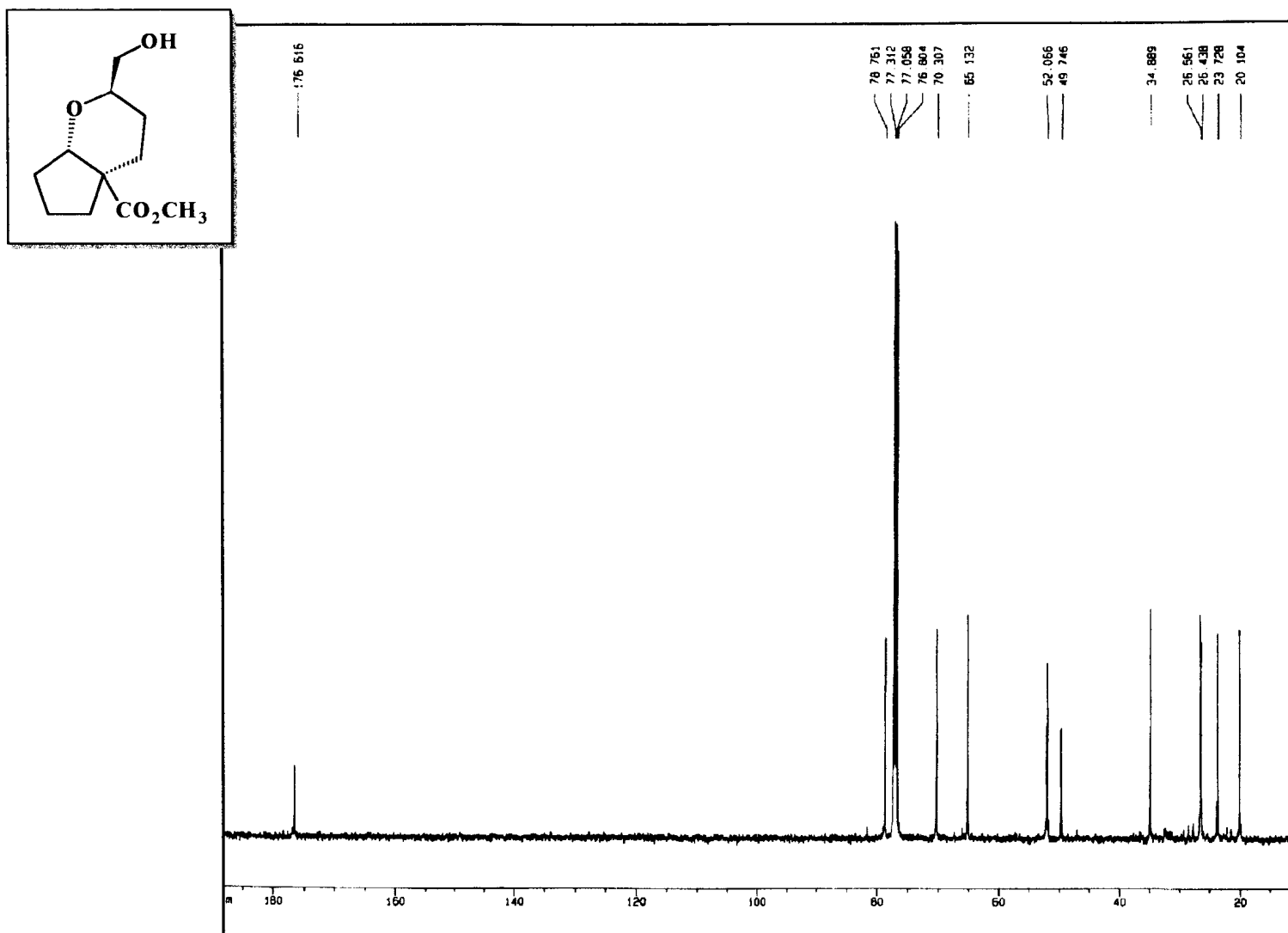
Espectro 171 - Espectro de RMN¹H (500 MHz) de (139B), obtido em CDCl₃ e TMS como referência interna.



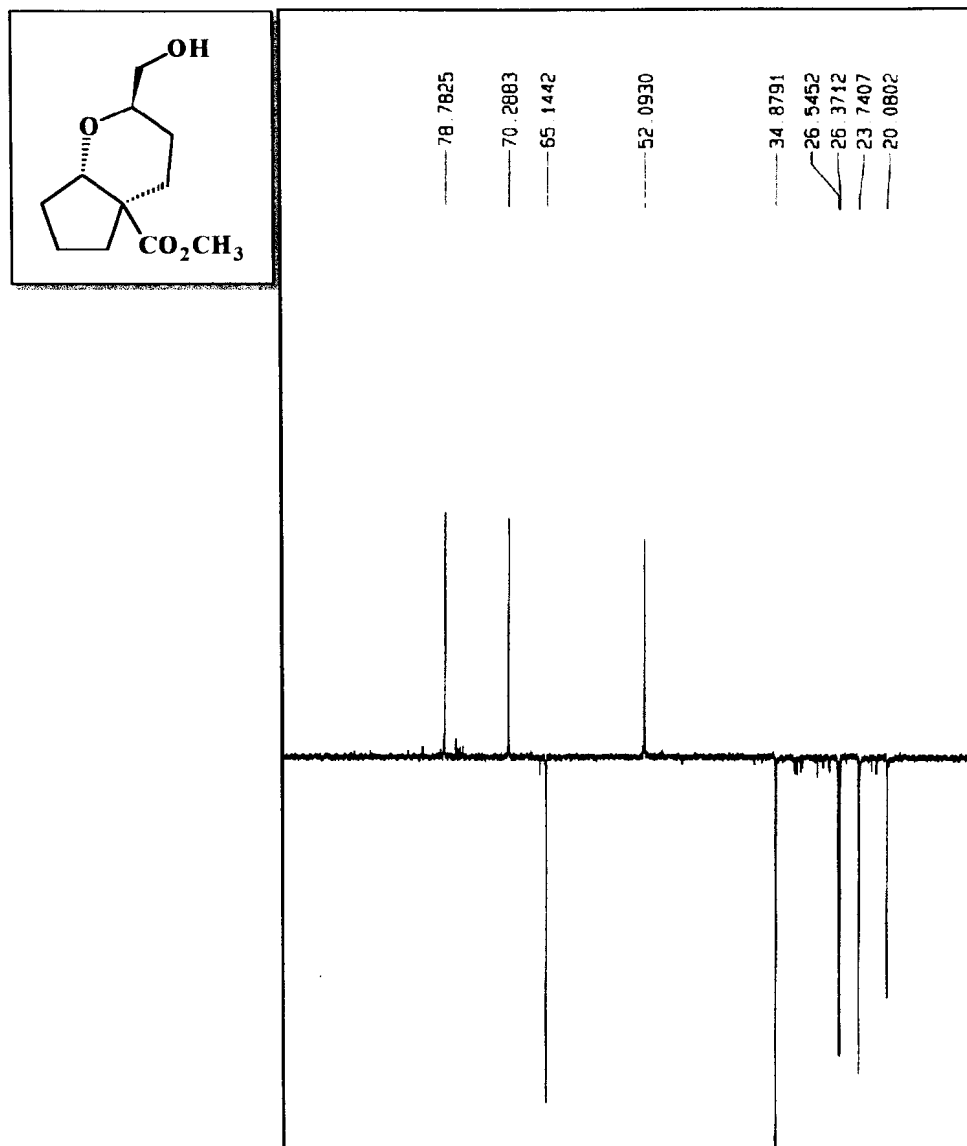
Espectro 172 - Ampliação do espectro de RMN^1H de (139B).



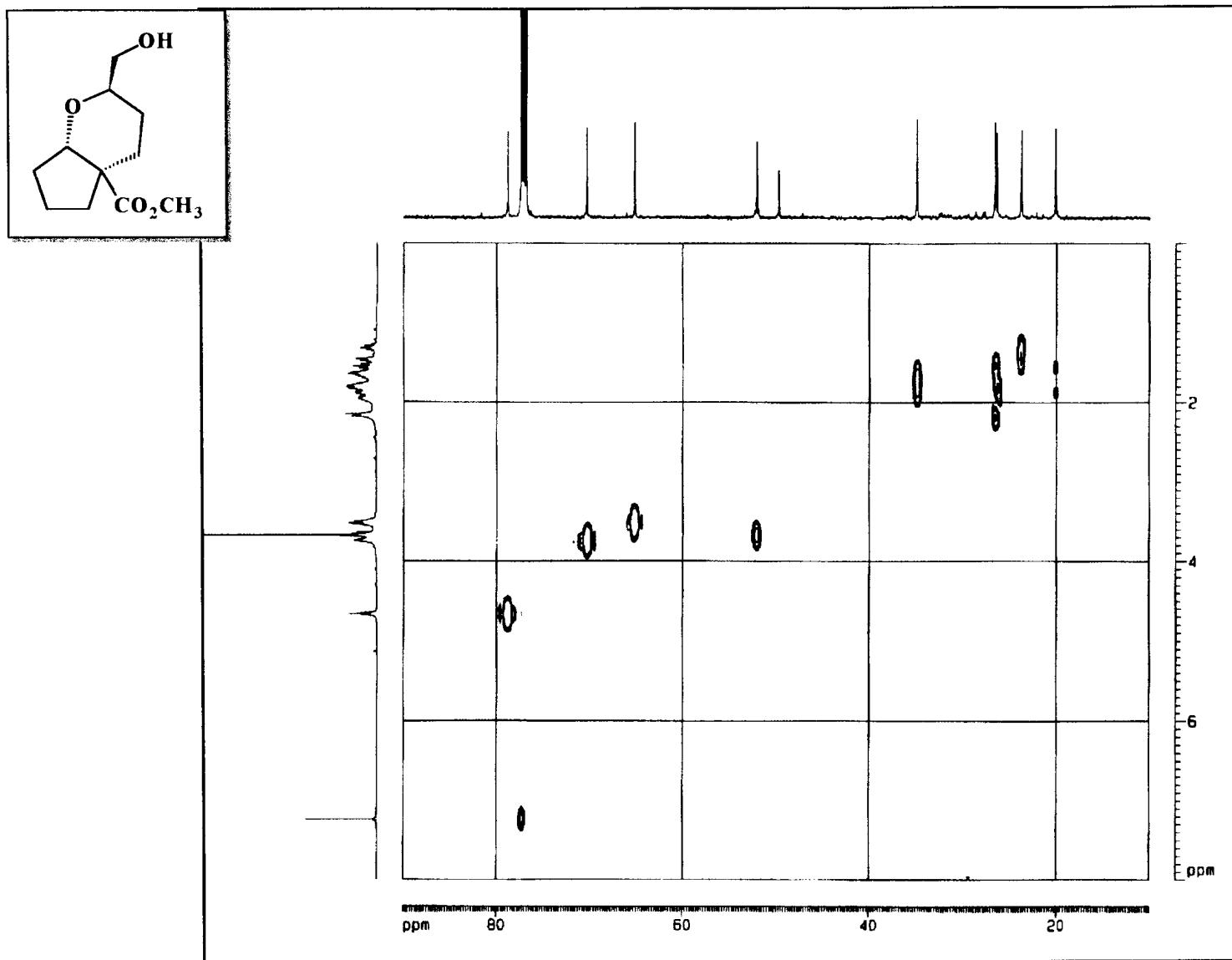
Espectro 173 - Espectro bidimensional de correlação homonuclear (500 MHz), $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ -COSY, de (139B), obtido em CDCl_3 .



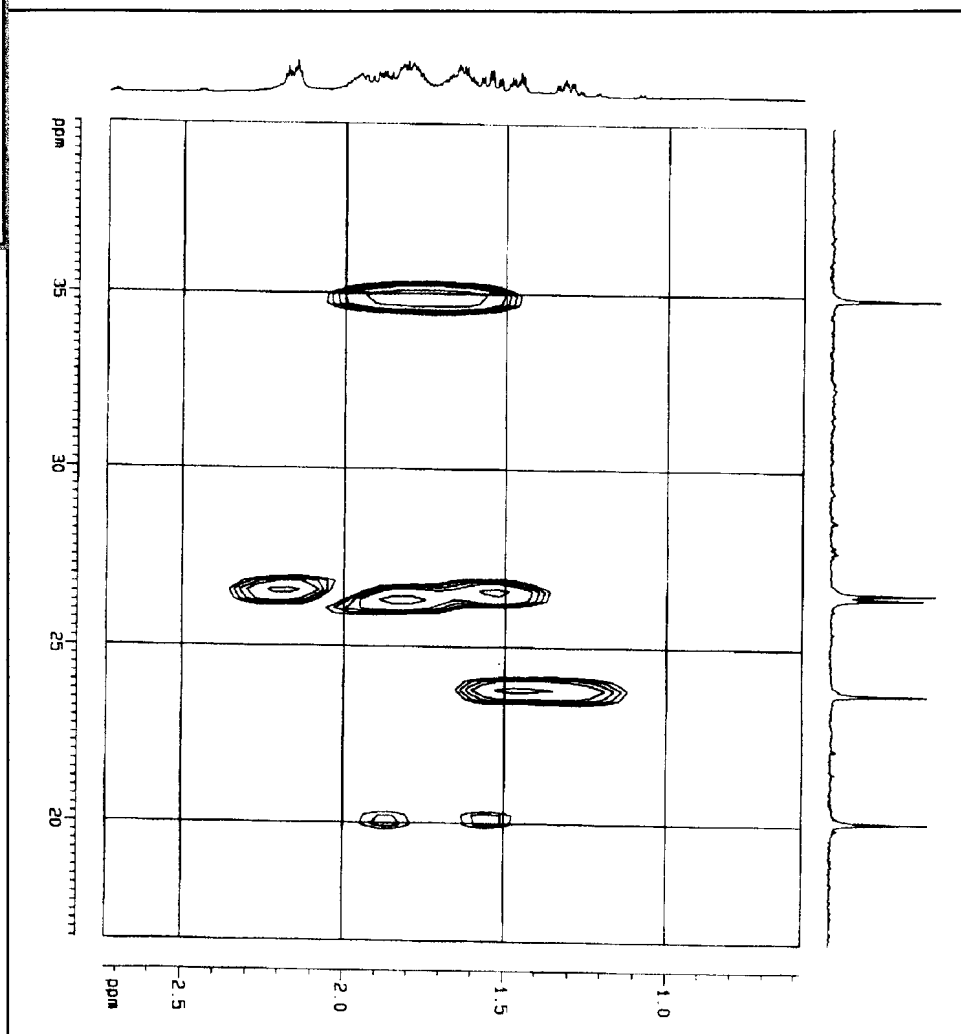
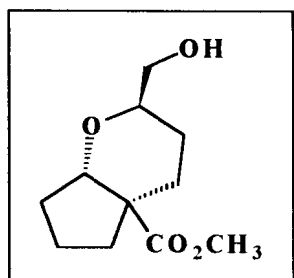
Espectro 174 - Espectro de RMN ^{13}C (125,77 MHz), de (139B), desacoplado de próton PND, obtido em CDCl_3 .



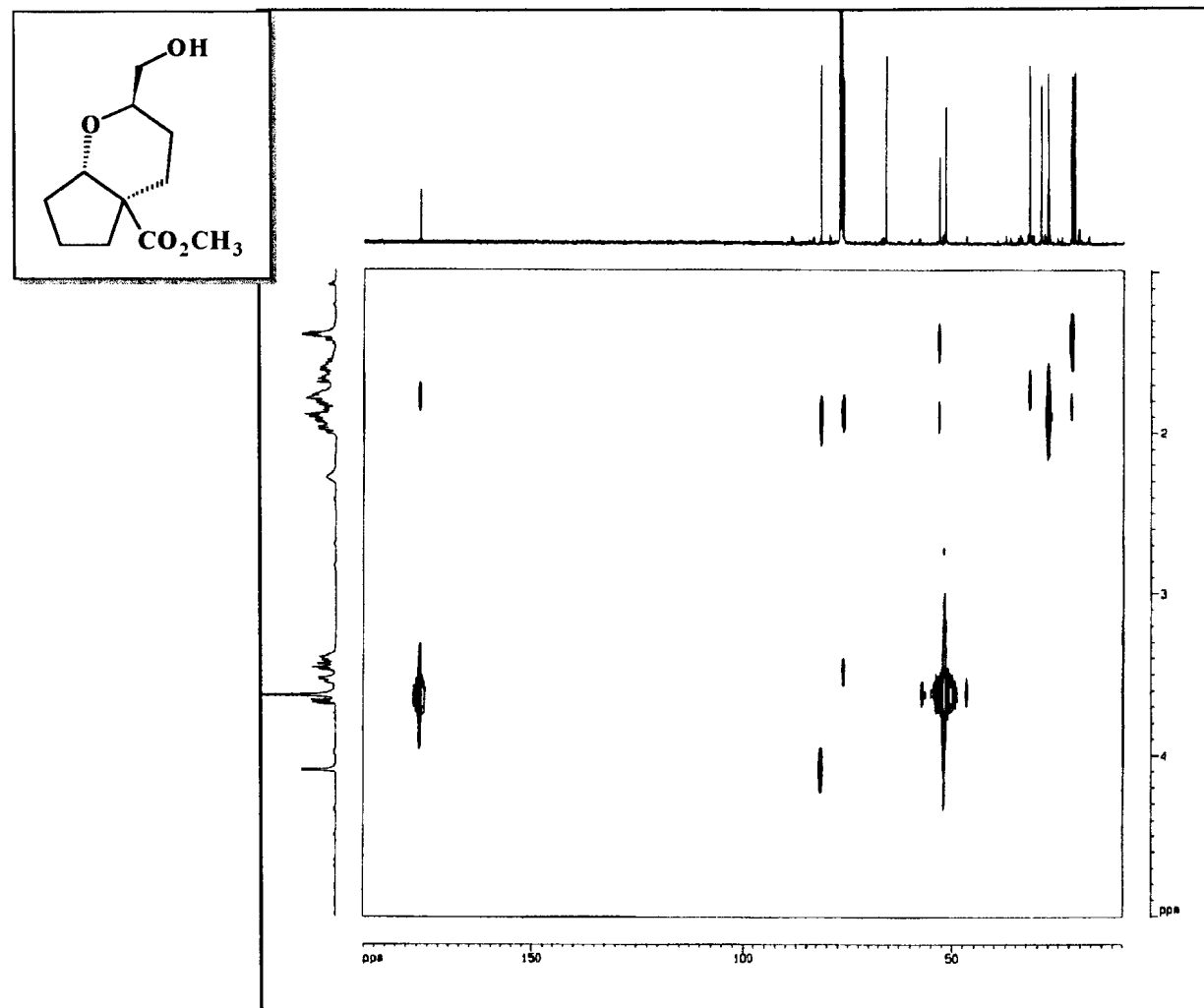
Espectro 175 - Espectro de RMN¹³C-DEPT-135 (125,77 MHz) de (139B), registrado em CDCl₃.



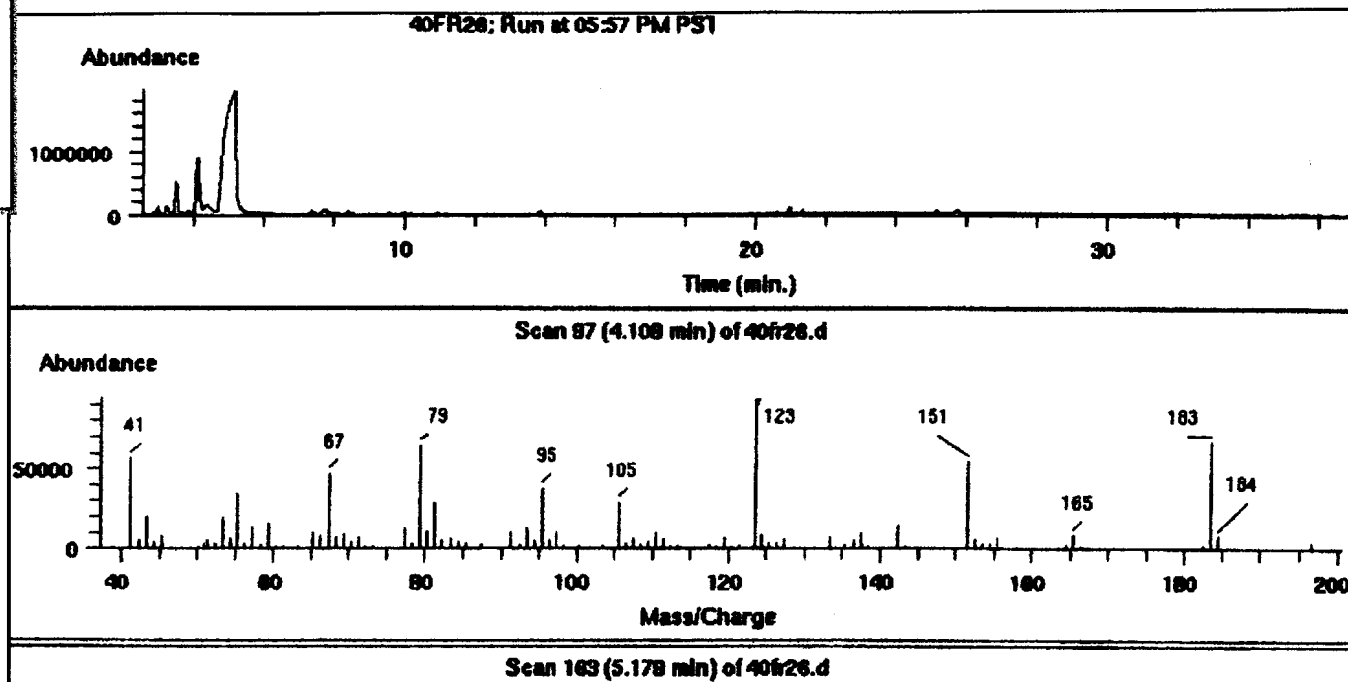
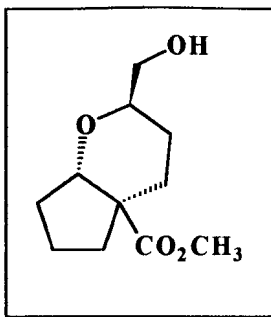
Espectro 176 - Espectro bidimensional de correlação heteronuclear, $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ -HMQC- $^1J_{\text{CH}}$, de (139B), obtido em CDCl_3 .



Espectro 177 - Ampliação do espectro de HMQC de (139B).



Espectro 178 - Espectro bidimensional de correlação heteronuclear, $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ -HMBC- $^n\text{J}_{\text{CH}}$ ($n=2$ ou 3), de (139B) obtido em CDCl_3 .



Espectro 179 - Cromatograma e espectro de massas de (139B).