



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E TECNOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Suély Copini

**Desenvolvimento de novos auxiliares de quiralidade a
partir do aduto de Diels-Alder *endo*-tríciclo
[6.2.1.0^{2,7}]undeca-4,9-dien-3,6-diona**

Campo Grande-MS

2012



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E TECNOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Suély Copini

**Desenvolvimento de novos auxiliares de quiralidade a partir do
aduto de Diels-Alder *endo*-tríciclo [6.2.1.0^{2,7}]undeca-4,9-dien-3,6-
diona**

Dissertação apresentada como um dos
requisitos para obtenção do grau de Mestre em
Química, junto ao programa de Pós-Graduação em
Química do Centro de Ciências Exatas e Tecnologia da
Universidade Federal de Mato Grosso do Sul.

Orientador: Prof. Dr. Adilson Beatriz

Co-orientador: Prof. Dr. Roberto da Silva Gomes

Campo Grande, MS

2012



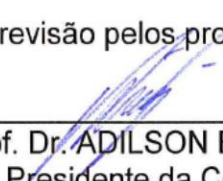
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO – NÍVEL DE MESTRADO EM QUÍMICA

**TERMO DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO
DE
SUÉLY COPINI**

**DESENVOLVIMENTO DE NOVOS AUXILIARES DE QUIRALIDADE A PARTIR DO
ADUTO DE DIELS – ALDER ENDO-TRICICLO [6.2.1.0^{2,7}] UNDECA – 4,9-DIEN – 3,6-
DIONA.**

Dissertação de Mestrado em Química submetida à Comissão Examinadora designada pelo Colegiado do Curso de Pós-Graduação – Nível de Mestrado em Química (**Resolução nº 76/2012**) da Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, como parte dos requisitos necessários para a obtenção do grau de Mestre em Química.

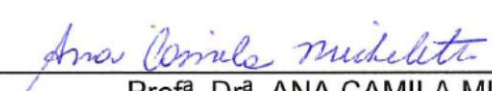
Aprovada com revisão pelos professores doutores:



Prof. Dr. ADILSON BEATRIZ
Orientador e Presidente da Comissão Examinadora
UFMS



Prof. Dr. NELSON LUÍS DE CAMPOS DOMINGUES
UFGD



Profª. Drª. ANA CAMILA MICHELETTI
UFMS

Campo Grande, 7 de dezembro de 2012

“Soy como el agua del río y por el camino me dejó llevar

porque aprendí que la vida por todo lo malo algo bueno te da...

Deja que tus sueños sean olas que se van libres como el viento en mitad del mar creo que la vida es un

tesoro sin igual de los buenos tiempos siempre quiero más...”

Sueños- Diego Torres

AGRADECIMENTOS

“Não há no mundo exagero mais belo que a gratidão.” Jean de La Bruyère

- ✓ À Deus, por tantas graças recebidas e por sempre se manifestar através das pessoas queridas;
- ✓ À Maria das Graças, exemplo de mulher, ela que é minha mãe e meu pai e sempre exerceu muito bem o seu papel, por ter me dado liberdade e apoio para que eu seguisse em frente, obrigada por ser exatamente como és .
- ✓ Aos meus irmãos Eurico e Luiz Henrique, apesar do distanciamento imposto pela vida de gente grande, sou grata por ter vocês como irmãos de sangue;
- ✓ Ao Profº Dr. Adilson Beatriz pela orientação e paciência durante todo o mestrado, por ter se mostrado disposto a sanar qualquer dúvida e ser agradável com todos à sua volta.
- ✓ À Felícia Megumi Ito, seu apoio, paciência oriental e ensinamentos foram de fundamental importância para a execução deste trabalho e por despertar em mim o interesse pela biotransformação, além é claro da nossa amizade, torço muito pelo seu sucesso, pois competência e dedicação não lhe faltam.
- ✓ Ao Profº Dr. Roberto da Silva Gomes pela co-orientação e por seu empenho em organizar o LP4;
- ✓ À minha IC Camila Colombo Ungari, sua parceria foi fundamental para a conclusão deste trabalho, afinal de contas foram tantas dicetonas, colunas e plaquinhas durante este período.
- ✓ À Rita Machado Oliveira, que mais que amiga de dividir casa já virou família, obrigada por aguentar as minhas 5.999 crises do mestrado com choros e crises existenciais e muito riso frouxo também.
- ✓ Às minhas amigas Eidiellen e Cássia Fernanda pela amizade desde os tempos do ensino médio, além é claro da Tamires Trecossi, Micheli Trecossi e Loredana Veiga e Vanesa S. da Silva. Amo vocês, é tão bom estarmos por perto uma da outra mesmo que de longe, a torcida e amizade de vocês é um estímulo para seguir sempre em frente.
- ✓ Às pequenas, meus dengos: Giovanna Maia e Giovana Caroline, criança sempre traz luz para a vida e sorrisos contagiantes;
- ✓ Ao casal de amigos Évelin Aline e Antônio Jr., pessoas essenciais em minha vida, estão desde sempre participando do meu crescimento, agradeço pelo dom da vida de vocês, estamos juntos mais que nunca, Deus está agindo para restaurar a saúde do Junior e assim termos vocês de volta.
- ✓ À Ozildéia e Nathália pelos momentos de estudo e também por compartilharmos de muitos momentos engraçados. À Tatiana Matayoshi por sempre me aguentar no laboratório e internet ouvindo meus causos, você merece um prêmio. E também as sessões gordices que era nosso momento preferido junto com a Ana Camila.
- ✓ Aos amigos do LP4: Rosangela por sempre providenciar um café da hora, Rejane por seus causos mirabolantes, Adriano, Aline, Caroline, Paola, Felipe pelos momentos de descontração que nos proporcionamos.

- ✓ Aos amigos Beatriz, Dayana, Fábio, Marly, Gláucia e Robson pela amizade, churrascos e afins, foi mais divertida e fácil a caminhada com vocês.
- ✓ Aos amigos da UEMS de Naviraí que também estão aqui, batalhando para virarem mestres: Danilo, Jeferson, Silvana, Silvanice, Pedro, Juscinei e Juliana, sigam firmes em seus propósitos;
- ✓ As amigas da época da graduação : Giselle, que foi quem me obrigou a fazer o processo seletivo e a Priscila Macelani, minha olho junto preferida, foi bom caminhar com vocês, todo sucesso do mundo para vocês cara lisas preferidas.
- ✓ Aos amigos da físico-química: Rodrigo, Juliana Jorge (LP6), Luna e Ricardo (LP5) pelo apoio logo que mudei para Campo Grande.
- ✓ À equipe do laboratório de RMN: Edilene D. Rodrigues, Joaquim Corsino e Prof Walmir Garcez e de forma especial a Luciana M. Ravaglia pelos experimentos de rotação ótica e pelas conversas e risos. Ao técnico Luiz Leonardo pela obtenção do cromatograma do HPLC.
- ✓ Aos membros da banca: Prof. Dra. Ana Camila Micheletti e Prof. Dr. Nelson Luís de Campos Domingues por tão gentilmente terem aceito o convite e por disporem do seu tempo para dar contribuições para conclusão deste trabalho.
- ✓ Aos órgãos de fomento FUNDECT, PROPP-UFMS, CAPES e CNPq pelo apoio financeiro e CAPES pela bolsa concedida.

ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS-----	i
LISTA DE COMPOSTOS SINTETIZADOS-----	ii
RESUMO-----	iii
ABSTRACT-----	iv
1. INTRODUÇÃO-----	01
1.2. ESTEREOQUÍMICA: UMA BREVE REVISÃO-----	02
1.3. SÍNTESE ESTEREOSELETIVA-----	07
1.4. BIOTRANSFORMAÇÃO E SÍNTESE ORGÂNICA-----	08
1.4.1- Redução de cetona empregando microrganismos-----	10
1.5. FERRAMENTAS SINTÉTICAS PARA SÍNTESE ESTEREOSELETIVA-----	12
1.5.1. <i>Auxiliar de quiralidade</i> -----	12
1.5.2. <i>Organocatálise</i> -----	15
1.6 - ADUTO DE DIELS-ALDER <i>ENDO</i> -TRICICLO [6.2.1.0 ^{2,7}] UNDECA-4,9-DIEN- 3,6-DIONA-----	
2. OBJETIVOS-----	20
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO-----	21
3.1. SÍNTESE DOS MATERIAIS DE PARTIDA-----	21
3.2. BIOTRANSFORMAÇÃO - SÍNTESE ESTEREOSELETIVA-----	22
3.3-SÍNTESE RACÊMICA-----	23
3.4. ESTUDOS PARA DETERMINAÇÃO DE EXCESSO ENANTIOMÉRICO DO ÁLCOOL (-)-3-----	25
3.5. COMPOSTOS RACÊMICOS (5-9) COM E SEM REAGENTE DE DESLOCAMENTO QUIRAL-----	26
3.6. COMPARAÇÃO DOS COMPOSTOS 5: RACÊMICO E BIOTRANSFORMADO COM REAGENTE DE DESLOCAMENTO QUIRAL-----	32
3.7. DESSIMETRIZAÇÃO DO GLICEROL: TESTE PRELIMINAR-----	34
4.CONSIDERAÇÕES FINAIS-----	47

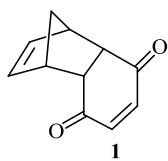
5. PARTE EXPERIMENTAL -----	48
5.1. MATERIAIS, EQUIPAMENTOS E MÉTODOS -----	48
5.2. SÍNTESE DOS MATERIAIS DE PARTIDA -----	49
5.2.1. Síntese do <i>endo</i> -Triciclo[6.2.1.0 ^{2,7}]undeca-4,9-dien-3,6-diona (1) -----	49
5.3.1. Síntese do <i>endo</i> -Triciclo[6.2.1.0 ^{2,7}]undec-9-eno-3,6-diona (2) -----	49
5.3. SÍNTESE ESTEREOSSELETIVA- BIOTRANSFORMAÇÃO -----	50
5.3.1. CONDIÇÕES MICROBIOLÓGICAS-----	50
5.3.1.1. Manutenção dos Microrganismos-----	50
5.3.1.2. Microrganismo utilizado-----	50
5.3.1.3. Meio de Cultura Líquido-----	50
5.3.1.4. Inoculação do Microrganismo ao Meio Líquido-----	51
5.3.2. Reação de biotransformação da dicetona (2)-----	51
5.3.3. Reação da mistura dos álcoois diastereoisoméricos (-)-3 e (-)-4 para obtenção dos éter-cetonas substituídos (5-9)-----	51
5.3.4. Reação de obtenção éter-álcool substituídos (10-14)-----	52
5.4. SÍNTESES RACÊMICAS -----	53
5.4.2. Síntese dos derivados éter-cetonas substituídos-----	53
5.4.3- Reação de proteção da carbonila do composto (+/-)5 com glicerol-----	54
5.4.4. Reação de Benzilação do compostos (+/-)-15-----	55
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS -----	56
7. Anexos -----	59

LISTA DE ABREVIATURA

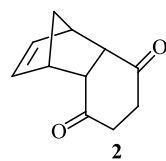
δ	Deslocamento químico
CCD	Cromatografia em camada delgada
DEPT	“Distortionless enhancement by polarization transfer” ou intensificação do sinal sem distorção por transferência de polarização
Eu (hfc) ₃	tris[3-(heptafluoropropilhidroximetileno)-(+)-canforato de Európio III
IV	Infravermelho
MCPBA	Ácido <i>meta</i> -cloroperoxibenzóico
NBS	<i>N</i> -bromossuccinimida
NIS	<i>N</i> -iodossuccinimida
NCS	<i>N</i> -clorosuccinimida
PTSA	Ácido <i>para</i> -toluenossulfônico
RDQ	Reagente de deslocamento quiral
RMN ¹ H	ressonância magnética nuclear de hidrogênio
RMN ¹³ C	ressonância magnética nuclear de carbono 13
TMS	Tetrametilsilano

LISTA DE COMPOSTOS SINTETIZADOS

Materiais de Partida 1 e 2

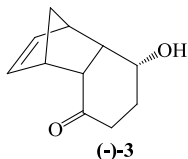


$C_{11}H_{10}O_2$
174,20 g/mol

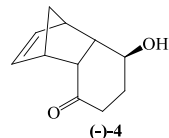


$C_{11}H_{12}O_2$
176,21 g/mol

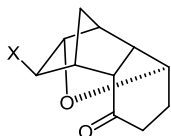
Síntese Estereosseletiva - Biotransformação



$C_{11}H_{14}O_2$
178,23 g/mol

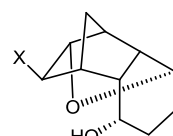


$C_{11}H_{14}O_2$
178,23 g/mol



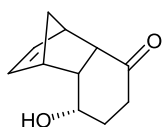
(+/-)-5 X = Br
 $C_{11}H_{13}BrO_2$
257,12 g/mol
(+/-)-6, X = I
 $C_{11}H_{13}IO_2$
304,12 g/mol
(+/-)-7, X = Cl
 $C_{11}H_{13}ClO_2$
212,67 g/mol

(+/-)-8, X = H
 $C_{11}H_{14}O_2$
178,23 g/mol
(+/-)-9, X = OH
 $C_{11}H_{14}O_3$
194,23 g/mol

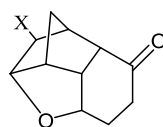


(+/-)-10 X = Br
 $C_{11}H_{15}BrO_2$
259,14 g/mol
(+/-)-11, X = I
 $C_{11}H_{15}IO_2$
306,14 g/mol
(+/-)-12, X = Cl
 $C_{11}H_{13}ClO_2$
214,69 g/mol
(+/-)-13, X = H
 $C_{11}H_{16}O_2$
180,24 g/mol
(+/-)-14, X = OH
 $C_{11}H_{16}O_3$
196,24 g/mol

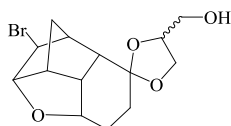
Síntese Racêmica



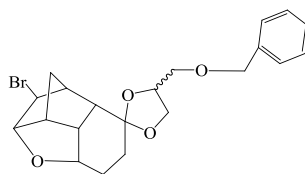
$C_{11}H_{14}O_2$
178,23 g/mol



(+/-)-5 X = Br
 $C_{11}H_{13}BrO_2$
257,12 g/mol
(+/-)-6, X = I
 $C_{11}H_{13}IO_2$
304,12 g/mol
(+/-)-7, X = Cl
 $C_{11}H_{13}ClO_2$
212,67 g/mol
(+/-)-8, X = H
 $C_{11}H_{14}O_2$
178,23 g/mol
(+/-)-9, X = OH
 $C_{11}H_{14}O_3$
194,23 g/mol



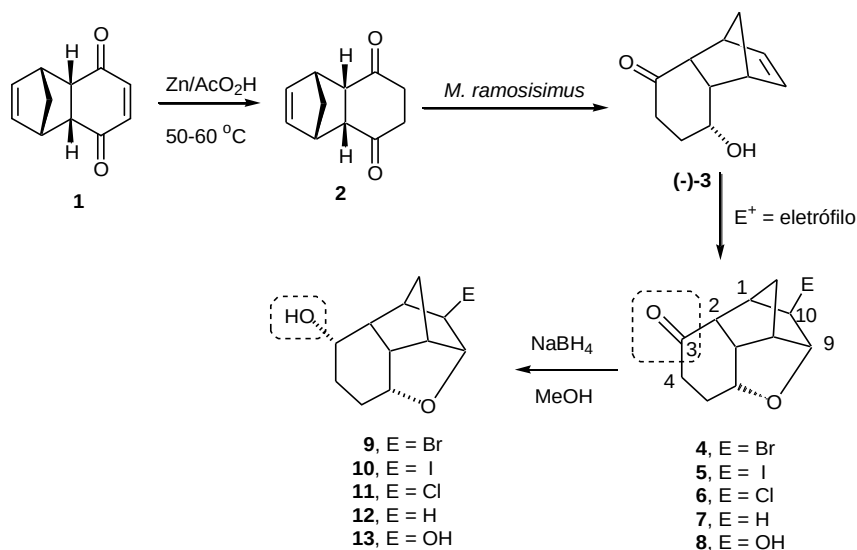
$C_{14}H_{19}BrO_4$
331,20 g/mol



$C_{21}H_{26}BrO_4$
422,33 g/mol

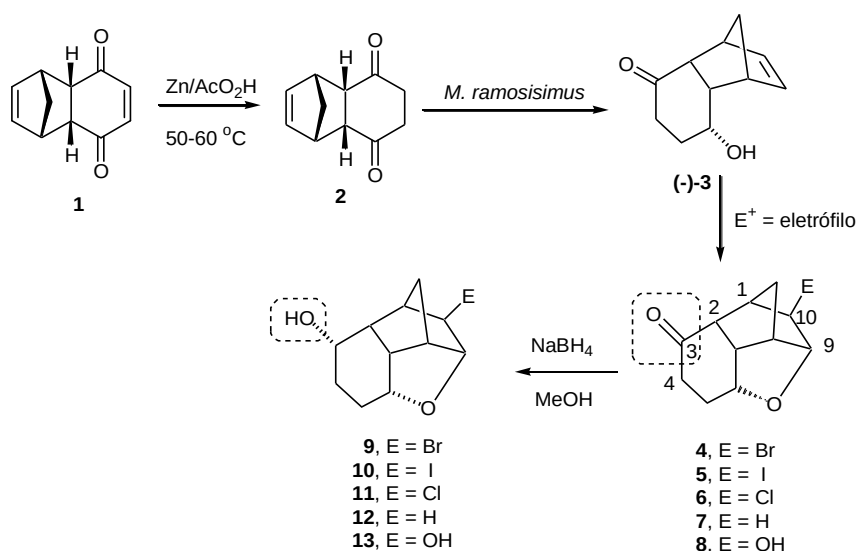
RESUMO: O controle estereoquímico é muito importante em Síntese Orgânica e se constitui no desafio básico da síntese assimétrica na preparação de novos medicamentos, mas também de novos reagentes, condições, catalisadores, mecanismos de reação etc. Uma abordagem amplamente utilizada nesse controle é o emprego de auxiliares de quiralidade. Compostos quirais com esqueleto de norbornanos geralmente são usados para este fim. Neste trabalho, sintetizou-se compostos policíclicos rígidos enriquecidos enantiomericamente, cujo esqueleto básico é constituído de norbornanos, a partir do aduto de Diels-Alder **1**. O álcool (-)-**3** foi obtido por biotransformação da dicetona **2** utilizando o fungo *Mucor ramosissimus*, com e.e. 64% (rendimento: 75 %). Moléculas policíclicas tensas, como os haletos policíclicos **4-6** foram obtidos com rendimentos significativos (60-97%), após tratamento do álcool (-)-**3** com NBS, NIS e NCS em diclorometano, respectivamente. O composto **7** foi preparado em acetato de etila na presença de ácido *p*-toluenossulfônico, enquanto que **8** foi obtido pela tratamento de (-)-**3** com ácido *m*-cloroperbenzóico. Os alcoóis policíclicos rígidos **9-13** foram obtidos após redução das cetonas **4-8** com NaBH₄. Todos os compostos sintetizados foram identificados por dados espectrais de RMN de ¹H e de ¹³C e comparados com dados reportados da literatura. Devido à rigidez inerente dos policiclos sintetizados, estes são candidatos a auxiliares de quiralidade. Substratos pró-quirais podem ser prontamente ligados por vários meios em C-3 ou através da hidroxila presente nos compostos **8-13**. O potencial estereodirigente desses policíclicos pode ser aumentado pela introdução de vários grupos diretamente ou indiretamente em C-3 ou nas posições adjacentes à carbonila ou às hidroxilas em C-3 e C-10.

Palavras-chave: Diels-Alder, endo-triciclo [6.2.1.0^{2,7}]undeca-4,9-dien-3,6-diona, biotransformação, compostos quirais, auxiliar de quiralidade.



ABSTRACT: Stereochemistry control is very important in organic synthesis and it is a basic challenge in asymmetric synthesis. An approach widely used is making use of chiral auxiliary compounds. In this work it is showed the synthesis of highly optically pure rigid polycyclic compounds from the Diels-Alder adduct **1**. The alcohol (-)-**3** was obtained by biotransformation of diketone **2** with *Mucor ramosissimus* (e.e. 80% and 60% yields). The polycyclic halides **4-6** were synthesized (60-97%) after treatment of alcohol (-)-**3** with NBS, NIS and, NCS in dichloromethane, respectively. Compound **7** was prepared by reaction with *p*-toluenesulfonic acid, whilst **8** was prepared by treatment of (-)-**3** with *m*-chloroperbenzoic acid. The strained polycyclic alcohols **9-13** were achieved by reduction of ketones **4-8** with NaBH₄. All compounds were identified by ¹H and ¹³C NMR spectra data. Due to intrinsic rigidity of the synthesized polycyclic, they could be of use as chiral auxiliary agents. Prochiral substrates can be readily attached by many ways to C-3 or through hydroxyl group found in compounds **8-13**. The stereo-dirigent potential of these polycyclic can also be increased by directly or indirectly introduction of many groups at position C-3, or at adjacent positions to carbonyl or hydroxyl at C-3 and C-10.

Key words: *Diels-Alder adduct, tricyclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-4,9-dien-3,6-dione, biotransformation, chiral compounds, chiral auxiliary.*



1. INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, a Química tem evoluído de forma indiscutível em todas as suas áreas de atuação, contribuindo assim para avanços tecnológicos. A grande maioria dos materiais e produtos utilizados pelo homem é confeccionada a partir de métodos que incluem transformações químicas.

A Síntese Orgânica é o ramo da Química que estuda a criação e transformação de substâncias orgânicas, através de alterações na estrutura do substrato. A síntese orgânica envolve normalmente dois tipos de transformação: reações que convertem grupos funcionais de um para o outro e reações que criam novas ligações carbono-carbono (SOLOMONS, 9ª ed. 2008).

Esta ciência em constante evolução vem conquistando seu espaço ao associar-se a outras áreas adquirindo um caráter mais dinâmico e interdisciplinar (Figura 1), sendo que até a década de 1950 as atividades do químico orgânico sintético eram basicamente: 1. elucidação estrutural de produtos naturais; 2. investigação de reações básicas; 3. preparação de novas substâncias químicas (CORREIA *et al.*, 2011.).

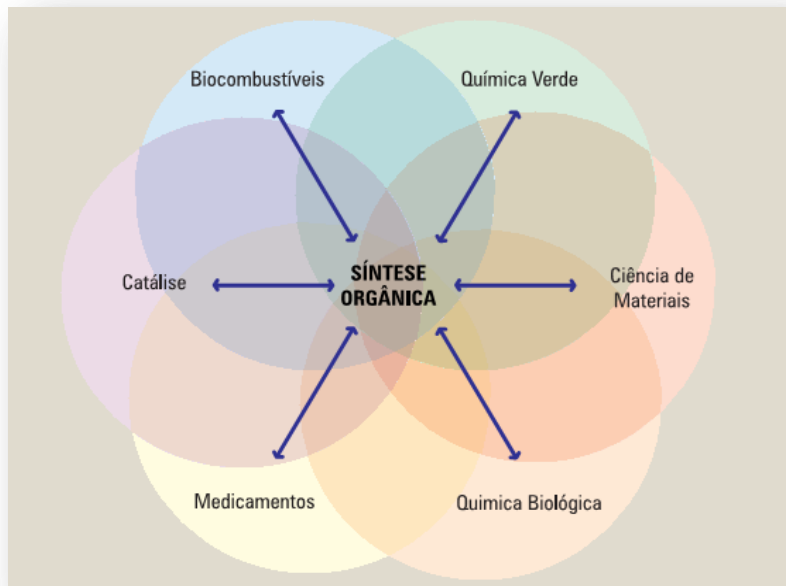
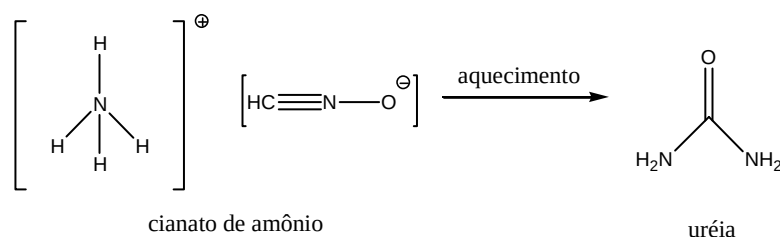


Figura 1. A interdisciplinaridade da Química Orgânica. Fonte: CORREIA *et al.*, 2011

Historicamente, a Química Orgânica e a Síntese Orgânica tiveram sua origem na preparação em laboratório de uma substância natural contendo apenas um átomo de carbono a partir de um composto inorgânico, a uréia, sintetizada por Wöhler em

1828 (Esquema 1) (CORREIA *et al.*, 2011).



Esquema 1. Síntese da Uréia.

A evolução para as sínteses atuais envolvendo moléculas com acentuada complexidade estrutural é decorrente do desenvolvimento de novas técnicas de laboratório, novas metodologias de síntese, e também, em grande medida, pelo amadurecimento da “filosofia” adotada para a execução de um empreendimento sintético, como por exemplo, o planejamento estratégico a ser seguido (CORREIA *et al.*, 2011).

Sendo assim, central a todo planejamento sintético tem sido a busca por rotas sintéticas seletivas de caráter quimio, régio ou estereosseletivo, podendo neste último caso ser: enantiosseletiva ou diastereosseletiva , pois, o controle da estereoquímica de uma molécula é um dos mais importantes temas da química orgânica sintética, o que tem estimulado diversos grupos de pesquisa a prepararem novas ferramentas sintéticas para este fim seja auxiliares, ligantes ou catalisadores quirais para serem utilizados em diversos tipos de reações visando a formação de ligações carbono-carbono (RIBEIRO *et al.*, 2008)

1.2. ESTEREOQUÍMICA: UMA BREVE REVISÃO

A área da Química que estuda a geometria espacial das moléculas é a Estereoquímica e um aspecto relacionado a esta área é o estereoisomerismo. Estereoisômeros são moléculas que diferem no modo como os átomos estão dispostos no espaço. Existem dois tipos de estereoisômeros: os isômeros que contêm centros quirais: enantiômeros e diastereoisômeros (Figuras 2a e 2b) e os isômeros *cis:trans* (Figura 2c) que por não se relacionarem como imagem especular um do outro são também denominados diastereoisômeros.

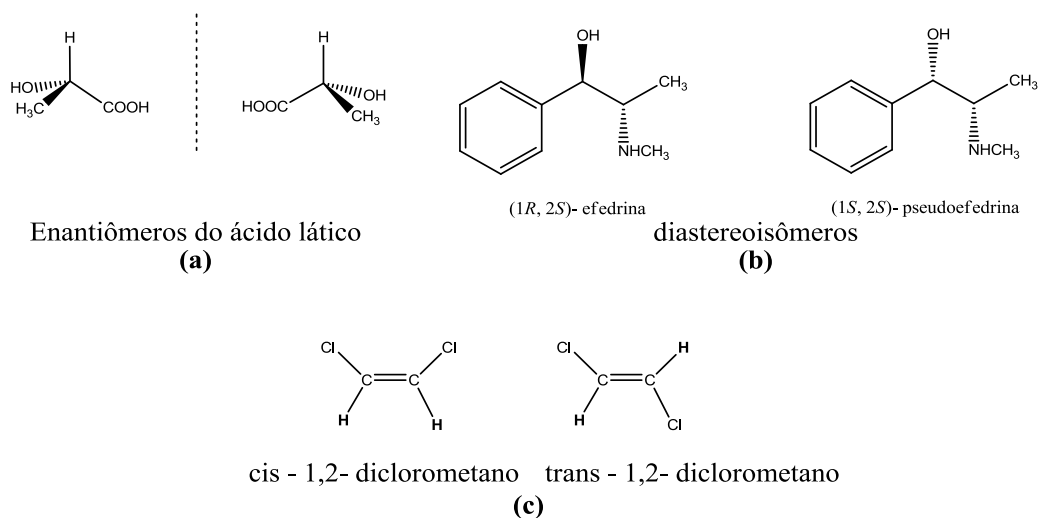


Figura 2. Estereoisômeros: (a) Enantiômeros; b) diastereoisômeros e c) isômeros (*cis-trans*).

Uma molécula quiral é definida como uma que não é idêntica a sua imagem especular. A característica frequente, sobre a causa de quiralidade em uma molécula é a presença de um átomo de carbono assimétrico, que é um carbono ligado a quatro átomos ou grupos diferentes. Além do carbono, podem ser átomos quirais o nitrogênio e o fósforo (Figura 3).

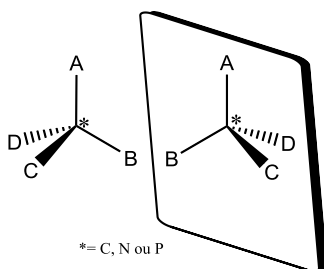


Figura 3. Molécula Quiral.

As moléculas com um elemento de quiralidade-carbono quiral- apresentam enantiomeria. Enantiômeros são estruturas que não são idênticas, mas que são imagens especulares uma da outra (Fig. 2a). Já moléculas que apresentam dois ou mais elementos de quiralidade apresentam também diastereoisomeria. Diastereoisômeros não são enantiômeros, ou seja, não são imagens especulares (Fig. 2b). Enquanto que os enantiômeros possuem as mesmas características físicas e químicas em ambiente

aqiral, como solubilidade ou ponto de fusão, os diastereoisômeros podem apresentar diferentes propriedades físicas e também químicas.

Os estereoisômeros podem ser nomeados através da regra de Cahn-Ingold e Prelog: Sistema: **R** e **S**, esta configuração é atribuída seguindo este procedimento:

1) a cada um dos quatro grupos ligados ao estereocentro (carbono quiral) é atribuída uma prioridade (1, 2, 3 e 4). A prioridade é primeiro atribuída com base no número atômico do átomo que está diretamente ligado ao estereocentro. O grupo com maior prioridade é aquele que possui o maior número atômico e os demais seguem a mesma regra. O grupo de menor prioridade deve ficar afastado do observador, assim traçamos um caminho de 1 para 4. Se o sentido da sequência numérica apontar para o sentido horário, temos o enantiômero *R*, se for sentido anti-horário, temos *S* (SOLOMONS, 9ª ed. 2008).

Esta regra permite a atribuição da configuração absoluta do arranjo espacial da molécula (Figura 4).

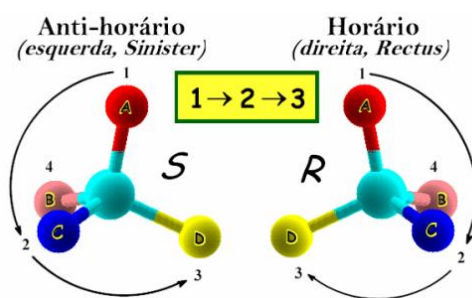


Figura 4. Convenção de Cahn-Ingold-Prelog. Fonte: CONSTANTINO, 2005

Há também outra nomenclatura atribuída aos enantiômeros e que está relacionada à sua capacidade de desviar a luz plano polarizada (Figura 5) para a direita (dextrorrotatório ou +) e para esquerda (levorrotatório ou -). Esta propriedade que compostos quirais apresentam depende não somente do arranjo espacial dos seus átomos, mas também do meio em que eles se encontram.

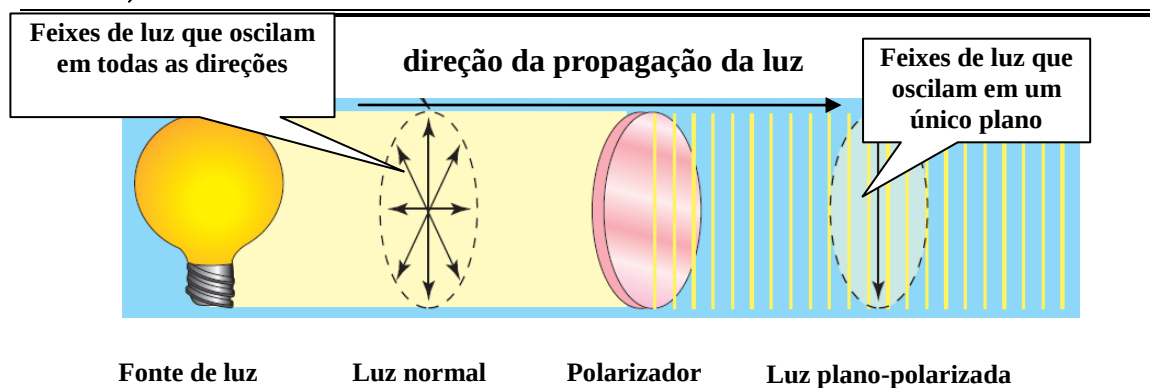


Figura 5. Representação de um polarímetro. Fonte: BRUICE, 2006

Um exemplo são os enantiômeros do anticoagulante varfarina na qual o enantiômero *S* apresenta rotação positiva (+) e o *R* rotação negativa (-) em *n*-hexano-2-propanol (90:10, v/v), enquanto que em *n*-heptano-acetato de etila (80:20, v/v) o desvio é negativo para o enantiômero *S* e positivo para *R*. Dessa forma, podemos perceber que as denominações *R-S* e +/- são independentes e, portanto podemos ter enantiômeros (+)-(*S*)- ou (-)-(*S*)- e da mesma maneira o enantiômero (+)-(*R*)- ou (-)-(*R*)- (ORLANDO *et al*, 2007).

É interessante ressaltar que enantiômeros desviam esse plano em quantidades iguais, mas em direções opostas (SILVA, 2008). Uma mistura equimolar dos dois enantiômeros não causa rotação da luz plano-polarizada, pois há um cancelamento na rotação, mas quando há excesso de uma das formas enantioméricas é possível obter a pureza ótica.

Os componentes essenciais do nosso organismo- proteínas, carboidratos, e DNA- são formados por compostos oticamente ativos. Estes compostos são essenciais em nossa vida, pois estão presentes nos constituintes ativos de muitos medicamentos, vitaminas, sabores e essências, e também em herbicidas e pesticidas utilizados na proteção da lavoura (SHELDON, 1993).

Dois enantiômeros podem apresentar ações diferenciadas sobre os organismos vivos, levando a diferentes sabores, odores, toxicidades e ações biológicas. Isso deve-se a discriminação de enantiômeros por moléculas biológicas. Tal enantiodiferenciação é baseada nas diferentes propriedades físicas dos diastereoisômeros, formados a partir da interação entre os enantiômeros de um substrato e os receptores biológicos, que são macromoléculas quirais (FERREIRA & PINHEIRO, 1998).

A partir da constatação de que diferenças isoméricas podem dar origem a diferenças na atividade biológica, o reconhecimento e a possibilidade de desenvolvimento de estereoisômeros isolados passaram a ser uma abordagem de importância para a indústria farmacêutica (BERMUDEZ *et al.*, 1996).

Esquemáticamente podemos representar essa compatibilidade ou incompatibilidade pela regra dos três pontos conforme apresentado na Figura 6:

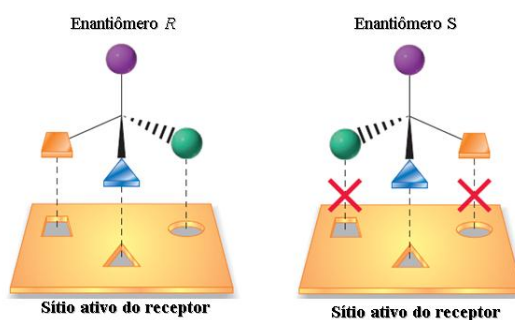


Figura 6. Interação dos enantiômeros R e S com o sítio ativo do receptor biológico.
Fonte: BRUICE, 2006

A comunidade científica voltou-se para esta característica dos enantiômeros em 1961 com o desastre ocorrido com a comercialização do fármaco talidomida, utilizado para aliviar a náusea matinal em mulheres grávidas, que era comercializado como mistura racêmica (Figura 7). O isômero dextrorrotatório tinha propriedades sedativas maiores. Contudo, não se identificou que o isômero levorrotatório era altamente teratogênico- o uso por gestantes resultou no nascimento de 12.000 crianças deformadas, fora os natimortos (BRUICE, 2006). Embora seja certo que a comercialização apenas da (R)-talidomida teria reduzido significativamente o número de casos de má formação de fetos, sabe-se hoje que o problema ainda não estaria totalmente resolvido, pois os enantiômeros da talidomida interconvertem-se pela ação de enzimas (PILLI, 2001).

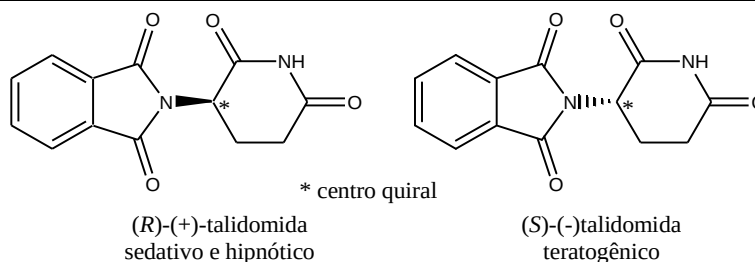


Figura 7- Estrutura dos Enantiômeros R e S do fármaco Talidomida

Além da talidomida há uma série de compostos quirais em que o comportamento associado aos seus enantiômeros é conhecido, como mostrados na Figura 8 (SILVA, 2011):

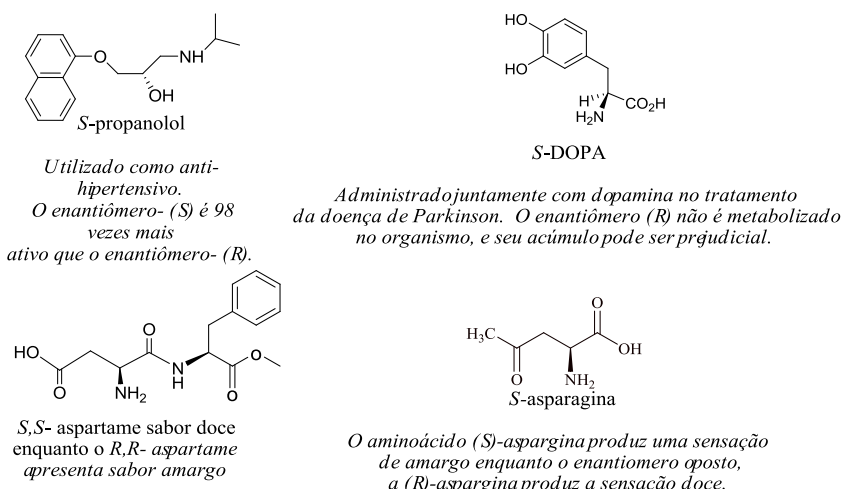


Figura 8. Relação entre estereoquímica e a atividade de um composto.

Em termos reacionais, muitas vezes o trabalho de laboratório envolve a reação de reagentes cujas moléculas são aquirais, que são moléculas que não possuem plano de simetria e são superponíveis, resultando assim em produtos aquirais. Na ausência de qualquer influencia quiral (do solvente ou do catalisador), o resultado desta reação é uma mistura racêmica, ou seja, com quantidade equimolar dos enantiômeros; Já um reagente quiral reage de forma diferente com cada enantiômero levando a predominância total ou parcial de uma das formas enantioméricas.

1.3. SÍNTESE ESTEREOSSELETIVA

Segundo a IUPAC, a síntese estereosseletiva, tradicionalmente chamada de síntese assimétrica, consiste em uma reação química (ou sequência de reações, em que um ou mais novos elementos de quiralidade são formados em uma molécula substrato

e que origina produtos estereoisoméricos (enantioméricos ou diastereoisoméricos) em quantidades desiguais, ou seja, não em forma de racemato, assim, ao se tratar de síntese orgânica é notório o interesse em reações que forneçam compostos enantiomericamente puros ou com alto grau de pureza.

A síntese assimétrica trouxe avanços extremamente importantes para a química orgânica, já que permitiu o acesso a moléculas com estruturas químicas complexas e também o estudo da atividade biológica de diferentes enantiômeros (SOUZA, 2010). Vale ressaltar a importância de tal síntese, pois foi o desenvolvimento de métodos catalíticos assimétricos que conferiu aos três químicos: Willian S. Knowles, Ryoji Noyori e K. Barry Sharpless o prêmio Nobel de Química de 2001 (PILLI, 2001). As descobertas desses três cientistas tiveram um grande impacto, tanto na pesquisa acadêmica como nas indústrias que exigem produtos com alto grau de pureza.

Nas últimas décadas houve um intenso desenvolvimento de metodologias sintéticas estereosseletivas. Os métodos de obtenção dessas substâncias de interesse podem ser divididos basicamente, em três tipos:

- Partindo de compostos presentes na natureza, ou seja, naturalmente enantiopuros, os chamados “pools” quirais (aminoácidos, alcaloides, ácido láctico e tartárico, terpenos, carboidratos etc.) realizando transformações químicas em grupos funcionais presentes nestes substratos, aproveitando-se da estereoquímica presente no esqueleto principal, obtendo-se compostos com novos centros estereogênicos (SILVA, 2008)
- Resolução de racematos, que consiste na separação da substância racêmica através de sua interação com outra substância com quiralidade definida que levará a formação de diastereoisômeros que por apresentarem propriedades físicas e químicas distintas ao contrário dos enantiômeros que possuem propriedades idênticas, podem assim serem separados por métodos convencionais como cromatografia com fase estacionária quiral, cristalização diastereosseletiva, etc. (SILVA, 2008).;
- Através da síntese assimétrica, hoje chamada de síntese estereosseletiva, que foi definida por Mosher e Morrison em 1971 como

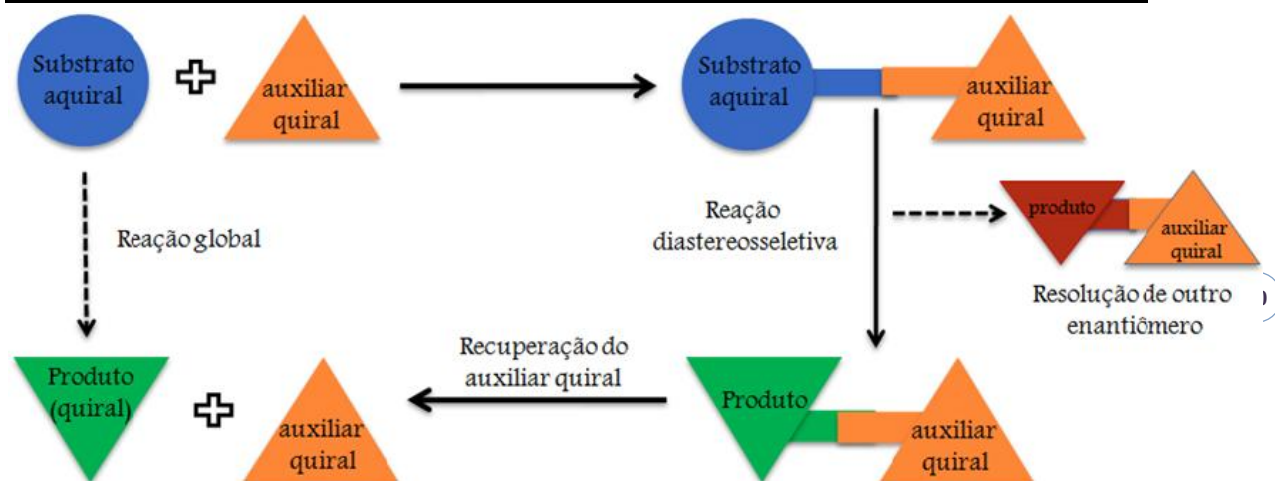
um processo pelo qual um centro aquiral na molécula é convertido em um produto quirar de maneira que o novo estereocentro seja formado em quantidades enantioméricas desiguais. Esse método pode ser realizado empregando substratos quirais, auxiliares quirais e catalisadores quirais (SILVA, 2008).

Na indústria de química fina as estratégias utilizadas na síntese de compostos enantiomericamente enriquecidos, geralmente envolvem o uso de enzimas ou metais de transição, além de uma estratégia emergente que consiste no uso de organocatalisadores e auxiliares de quiralidade que podem ser obtidos pela síntese orgânica clássica ou por biocatálise e/ou biotransformação (GUEDES, 2011).

1.5. FERRAMENTAS SINTÉTICAS PARA SÍNTESE ESTEREOSSELETIVA:

1.5.1. AUXILIAR DE QUIRALIDADE

Esta ferramenta sintética consiste em um composto enantiomericamente puro (geralmente derivado de um produto natural como um aminoácido), chamado um auxiliar quirar que está ligado covalentemente ao material de partida aquiral; uma reação diastereosseletiva é realizada, devido a pureza enantiomérica do auxiliar quirar, dá apenas um enantiômero como produto; O auxiliar quirar é removido por hidrólise, por exemplo, resultando no produto da reação como um único enantiômero (Esquema 3). Os auxiliares quirais podem ser reciclados, por isso, embora quantidades estequiométricas sejam necessárias, não há formação de resíduos, o que torna a reação viável ambientalmente (CLAYDEN et al, 2005).



Esquema 3. Representação da reação com auxiliar de quiralidade. Adaptado de: <http://www.massey.ac.nz/~girowlan/stereo2/lecture4.pdf>

A utilização de auxiliares quirais na síntese de compostos enantiomericamente puros encontrou uma ampla aplicação para uma variedade de reações durante as últimas três décadas. A disponibilidade imediata dos materiais de partida, a clivagem fácil e versátil, bem como a aplicabilidade e confiabilidade de uma variedade de transformações estereosseletivas, permitem que os auxiliares quirais possam atuar como excelentes intermediários sintéticos na síntese estereosseletiva (CHRISTMANN & STEFAN, 2007).

Compostos estereoquimicamente tensos e rígidos são sistemas interessante usados como auxiliares de quiralidade, bem como intermediários sintéticos e ligantes quirais para síntese assimétrica (GUEDES, 2010). Dentre eles podemos citar o ácido canforssulfônico (Figura 10).

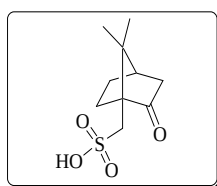
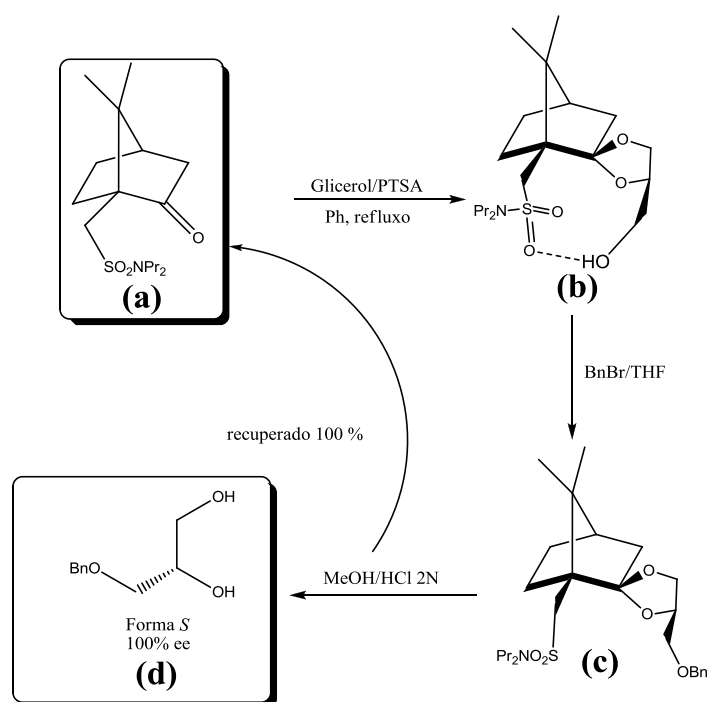


Figura 10. (1S)-(+)- 10- ácido canforssulfônico: auxiliar quiral

Hsu et al. (1990) exploraram o uso de derivados do ácido (+)-canforssulfônico **(a)** como auxiliares quirais para prepararem os blocos de construção quiral (2S)-1-benziloxi-2,3-propandiol **(d)**, como apresentado no esquema 4. Quando uma solução de benzeno contendo o material de partida, glicerol e quantidade catalítica de *p*-TsOH é aquecida até refluxo por 36 h, com remoção de água, obtém-se o cetol

correspondente **(b)** em 73% de rendimento. A formação do cetal acontece a partir do ataque do álcool primário Pró-*R* do glicerol ao grupo carbonílico na posição endo, seguida de uma ciclização com a hidroxila secundária remanescente do glicerol, a partir da posição endo, sendo todo o processo dirigido pela ligação de hidrogênio entre a hidroxila primária livre e o grupo sulfonamida adjacente. O tratamento do cetal **(b)** com hidreto de sódio (1 eq.) em THF, seguido por brometo de benzila (1,2 eq.) resulta no éter benzílico **(c, 89%)** e com subsequente hidrólise do mesmo em metanol com ácido clorídrico 2 N fornece o (*S*)-1-benziloxi-2,3- propanodiol **(d, 93%)** e o auxiliar quiral **(a)** é recuperado completamente (BEATRIZ *et al.*, 2010).



Esquema 4. Síntese estereosseletiva via auxiliar quiral.

Dos numerosos auxiliares quirais que foram desenvolvidos nos últimos anos podemos listar alguns que são efetivamente aplicados em diversas sínteses, estes são apresentados na figura 11:

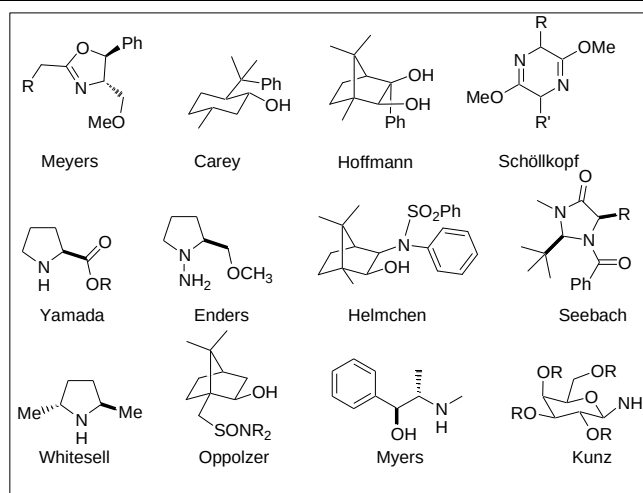


Figura 11. Seleção de auxiliares de quiralidade e seus que tem sido aplicado com sucesso em síntese assimétrica. Fonte: EVANS *et al.*, 2007.

A maioria dos auxiliares quirais são compostos de baixo custo, de fontes naturais quirais e a maioria das reações diastereosseletiva relatadas procederam com altos níveis de diastereosseletividade. Os auxiliares mais utilizados controlam reações de alquilações assimétricas, aldólicas e Diels-Alder (PELISSIER, 2011).

Reações assimétricas empregando auxiliares quirais têm experimentado uma notável progressão ao longo das últimas décadas. Resultados recentes de muitos grupos de pesquisa, demonstram que reações controladas por auxiliares são ainda ferramentas essenciais na construção de alvos moleculares complexas (EVANS *et al.*, 2007)

1.5.2. ORGANOCATÁLISE

Além do auxiliar de quiralidade, podemos citar como indutor de quiralidade os organocatalisadores que são moléculas “totalmente” orgânicas que mimetizam a atividade catalítica e seletividade das enzimas. Contrariamente aos ligantes orgânicos em complexos de metais de transição, a atividade catalítica dos organocatalisadores não requer a presença de um metal de transição. Estes são catalisadores eficientes, baratos e sem toxicidade, ideal para a indústria farmacêutica (BERKESSEL & GRÖGER, 2005).

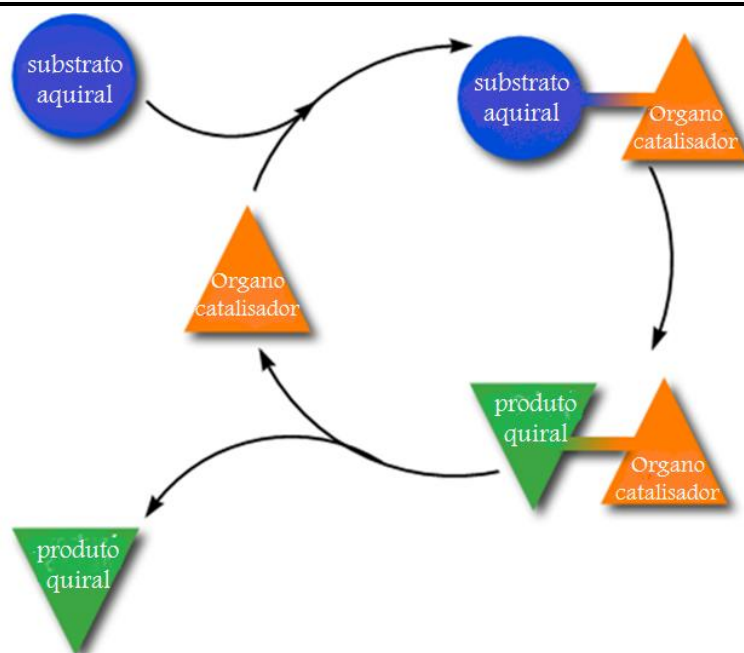
Entre os organocatalisadores de interesse econômico estão alcaloides, *L*-prolina e seus derivados e alguns aminoácidos naturais. O alcaloide cinchona e seus derivados

têm sido muito utilizado como bases quirais ou como um catalisador nucleofílico quiral e que serve de base para muitos catalisadores de transferência de fase altamente enantiosseletivos. Organocatalisadores derivados da cinchonina tem sido utilizado em sínteses enantiosseletivas de aminoácidos α -halogenados, de β -lactamas, β -lactonas, reações de Diels-Alder e dessimetizações de *meso*-dióis, *meso*-epóxidos *meso*-anidridos (BERKESSEL & GRÖGER, 2005).

Pode-se destacar a ação catalítica da *L*-Prolina em reações aldólicas, via enamina, como um exemplo de organocatalisador que fornece produtos com bom rendimento e alto excesso enantiomérico, igualmente à ação das aldolases do tipo I. Não somente a *L*-Prolina como também muitos de seus derivados tem se mostrado eficientes organocatalisadores em diversas reações (BERKESSEL & GRÖGER, 2005).

A notável quimio e enantiosseletividade da *L*-Prolina impulsionou a pesquisa da sua atividade catalítica em reações aldólicas, Mannich, Michael, e reações relacionadas. Por exemplo, a catálise de aminas secundárias derivadas da fenilalanina em reações de Diels-Alder de aldeídos α,β -insaturados renderam enantiosseletividade superior à 94% e.e. Esta pequena seleção de organocatalisadores nitrogenados ilustra a ampla faixa de reações catalisadas por estes e a rápida acessibilidade dos organocatalisadores utilizados (BERKESSEL & GRÖGER, 2005).

Em especial, na síntese assimétrica, essa forma de catálise se apresenta como uma poderosa ferramenta para a preparação de substâncias complexas de forma seletiva (AMARANTE & COELHO, 2009). No esquema 5 está resumido o ciclo do organocatalisador durante a realização de uma síntese.



Esquema 5. Representação da reação com organocatalisador. Adaptado de: <http://www.massey.ac.nz/~gjrowlan/stereo2/lecture4.pdf>

1.4. BIOTRANSFORMAÇÃO E SÍNTESE ORGÂNICA

A síntese estereosseletiva tem sido um dos temas centrais em biotransformação. Os métodos biológicos têm contribuído de forma decisiva para tornar as sínteses de compostos opticamente puros mais eficientes e seguros. A síntese de compostos quirais usando precursores pró-quirais (moléculas aquirais mas que possuem dois grupos enantiotópicos e a substituição por um terceiro grupo produz uma molécula quiral), são usualmente favorecidos sobre a resolução cinética de misturas racêmicas porque o rendimento teórico é de 100% e o uso de precursores aquirais geralmente é menos dispendioso do que as misturas racêmicas. A escolha entre estes dois métodos depende da enantiosseletividade do catalisador (enzima isolada ou microrganismos) e a economia do processo reacional (SHIN *et al.*, 1999; BRENELLI, 1994).

Biotransformações são processos em que um agente biológico é utilizado para a conversão de um substrato (composto orgânico) por um número limitado de etapas. Estas são realizadas empregando-se enzimas isoladas ou células integras de organismos vivos (plantas, pequenos animais etc.) ou microrganismos (leveduras, bactérias e fungos). Os fungos têm sido uma fonte excepcionalmente rica na produção de

fármacos e pró-fármacos importantes (MARSAIOLI, 2010).

Outros termos podem ser utilizados quando tratamos de transformações com microrganismos que podem gerar confusão, sendo necessária a definição de cada termo para melhor entendimento conforme descrito por Omori:

- **Biotransformação:** *qualquer transformação biológica de um composto exógeno;*
- **Biocatálise:** *Biotransformação com um propósito de preparar um composto mais útil;*
- **Biodegradação:** *biotransformação de um composto tóxico a um atóxico;*
- **Biorremediação:** *aplicação prática de uma reação de biodegradação de um ou mais compostos;*
- **Biossíntese:** *é usado para denotar as reações nas quais novas moléculas são geradas por organismos vivos, tipicamente com estruturas mais complexas* (OMORI, 2005).

Os termos biocatálise e biotransformação abrangem processos em que enzimas são utilizadas para catalisar reações químicas, porém fora do sistema bioquímico, ou seja, com substratos não naturais às suas vias metabólicas. Associado a biocatálise, o termo biotransformação pode ser aplicado para modificações específicas ou interconversões realizadas por enzimas na estrutura química de compostos por múltiplas etapas (MOLINARANI *et al.*, 2007).

A história das transformações microbianas é associada com os dados da produção de vinagre há cerca de 2000 a. C., porém foi somente em 1856, após a invenção do microscópio, que Louis Pasteur provou que as fermentações eram feitas por microorganismos, e que cada processo fermentativo era característico de um tipo particular de organismos. Utilizando um sistema altamente eficiente para conversão de energia, os sistemas biológicos são ricos em catalisadores que atuam como agentes químicos ambientalmente amigáveis, com um máximo de economia de carbonos e gerando poucos resíduos. A natureza quiral das enzimas resulta na formação de produtos de maneira altamente estéreo e regioseletiva. A capacidade em atuar a temperaturas brandas, condições neutras e aquosas, além do elevado número de ciclos catalíticos, chama a atenção para o uso de enzimas em síntese química. Os biocatalisadores permitem a biotransformação de compostos polifuncionalizados e sensíveis em condições amenas, ao contrário das variantes químicas correspondentes

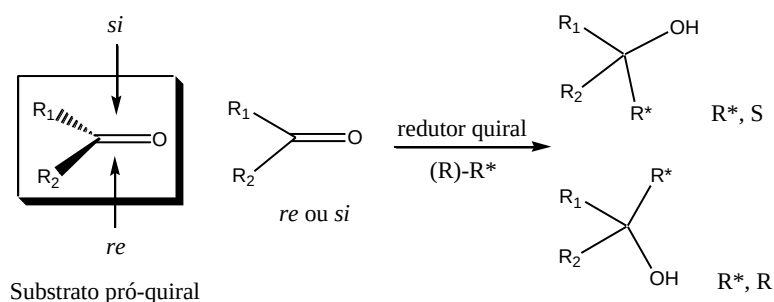
que exigem condições reacionais severas. Muitas enzimas conseguem promover a transformação de vários substratos em produtos dificilmente obtidos por rotas químicas ou ainda atuar em reações nas quais não existem alternativas químicas viáveis (OLIVEIRA *et al.*, 2009).

Dentre as reações enantiosseletivas, a redução de compostos carbonilados pró-quirais que levam aos respectivos álcoois nas formas enantiomericamente pura ou enriquecidas, podem ser realizadas utilizando-se a biocatálise. Álcoois quirais são de grande interesse especialmente na indústria de química fina, como a indústria farmacêutica, onde, principalmente na última, a pureza dos enantiômeros é de grande relevância (PIOVAN, 2007).

1.4.1- REDUÇÃO DE CETONA EMPREGANDO MICRORGANISMOS

A utilização de substâncias carboniladas em síntese orgânica tem papel de destaque, uma vez que, devido a sua versatilidade, essa função orgânica é capaz de formar ligações C-C, bem como sua transformação permite a obtenção de uma série de outras funcionalidades, fornecendo uma incrível diversidade de intermediários sintéticos (SOUZA, 2010).

Dentre as reações enantiosseletivas, a redução de compostos carbonilados pró-quirais que levam aos respectivos álcoois (Esquema 6) nas formas enantiomericamente pura ou enriquecidas, podem ser realizadas utilizando-se a biocatálise, os quais podem ser transformados em várias outras funcionalidades, sem racemização e serem utilizados para sintetizar importantes produtos químicos de interesse industrial. (PIOVAN, 2007; MOUAD 2009)



Esquema 6. Criação de centros estereogênicos utilizando um redutor quiral.

Em biocatálise, as reduções de grupos carbonílicos podem ser obtidas através

do uso de diversos organismos vivos. Um dos primeiros microrganismos utilizados como fonte enzimática para reações de redução de cetonas foi a levedura *Saccharomyces cerevisiae*, conhecida por fermento de pão (MOUAD, 2009).

Neste trabalho, utilizamos o fungo sapóbio *Mucor ramosissimus* (Samusevich), espécie isolada de folhas de *Rodgea jasminoides* (*Rubiaceae*) nativa da Mata Atlântica para ensaios de biotransformação. Este fungo foi selecionado e testado por ITO (2007) por ser componente da microbiota fúngica de um ecossistema brasileiro e por não existirem registros na literatura de sua utilização em biotransformações.

A aplicação da biotransformação para síntese estereosseletiva de compostos com esqueleto de norbornanos (Figura 12) é de considerável interesse, novos compostos opticamente ativos com este tipo de estrutura podem vir a ser interessantes blocos de construção na busca por novos compostos bioativos e para uso como novos auxiliares quirais e/ou organocatalisadores.

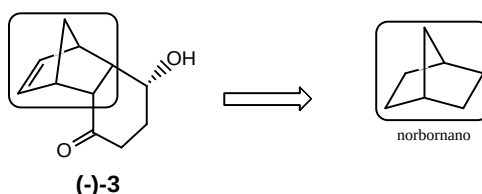


Figura 12. Policiclo quiral sintetizado por nosso grupo de pesquisa com esqueleto de norbornanos

1.6 - ADUTO DE DIELS-ALDER *ENDO*-TRICICLO [6.2.1.0^{2,7}] UNDECA-4,9-DIEN-3,6-DIONA

A reação de Diels-Alder é certamente uma das reações mais estudadas em Química Orgânica Sintética, desde a sua descoberta em 1928 por Otto Diels e Kurt Alder, devido à facilidade com que ligações C-C e anéis de seis membros podem ser formados (CAMILO, 1999). Esta descoberta lhes rendeu o Prêmio Nobel em Química em 1950 como reconhecimento da importância desta reação. Moléculas importantes como a morfina (sedativo) e a cortisona (agente anti-inflamatório) tem sido sintetizadas a partir desta reação (Figura 13).

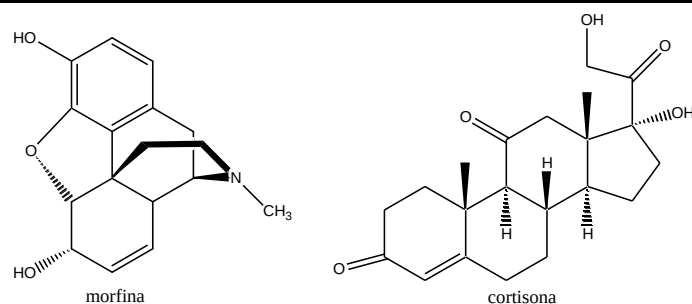
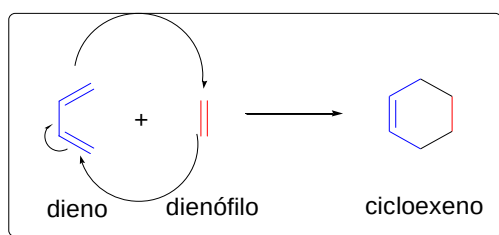


Figura 13. Moléculas de morfina e cortisona.

Estas moléculas foram obtidas através de uma reação pericíclica que é caracterizada por uma mudança nas ligações que ocorrem em virtude de um processo de reorganização de elétrons contínua e sincronizada no(s) substrato(s). Em geral, a reação se dá entre um dieno conjugado, e um dienófilo, produzindo derivados de ciclohexenos, chamados de adutos cíclicos. O esquema 7 apresenta um exemplo geral da reação de Diels-Alder, em que duas moléculas insaturadas se combinam para formar um composto cíclico onde elétrons π são usados para formar duas novas ligações σ .



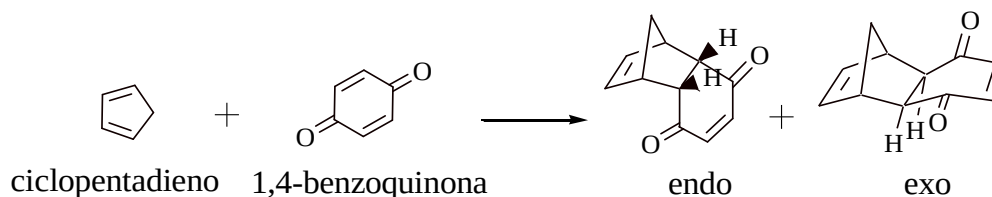
Esquema 7. Exemplo reação geral de Diels-Alder.

Este tipo de reação pericíclica é classificada como cicloadição, por envolverem a interação de dois sistemas π diferentes e são consideradas reações intermoleculares. Esse tipo de reação apresenta as seguintes características: A organização dos elétrons ocorrem em uma única etapa, havendo apenas um estado de transição e nenhum intermediário; São altamente estereosseletivas; geralmente, as reações não são afetadas por catalisadores (BRUICE, 2006).

Com relação à configuração do produto formado, esta dependerá da configuração do substrato, do número de ligações duplas conjugadas ou pares de elétrons do sistema reacional e se é uma reação térmica ou fotoquímica.

A reação entre o ciclopentadieno e 1,4-benzoquinona é considerada uma reação de cicloadição [4+2] na qual duas substâncias distintas que contém ligações π reagem para formar uma substância policíclica que é classificada de acordo com o

número de elétrons π que interagem, sendo um dieno conjugado com quatro elétrons π e um segundo componente alceno com dois elétrons π , chamado de dienófilo dão origem aos compostos do tipo *cage-like* (Esquema 8) (BROCKSON *et al.* 2010).



Esquema 8. Formação dos produtos *endo* e *exo* a partir da reação entre ciclopentadieno e 1,4- benzoquinona

As substâncias bicíclicas com ponte podem se formar, originando dois produtos: *endo* e *exo*. As cicloadições de Diels- Alder seguem a regra *endo*, ou seja, o produto *endo* é preferível cineticamente. No produto *exo* o grupo substituinte do biciclo apresenta-se afastado da ligação dupla e no produto *endo* apresenta-se na direção da ligação dupla (Figura 14).

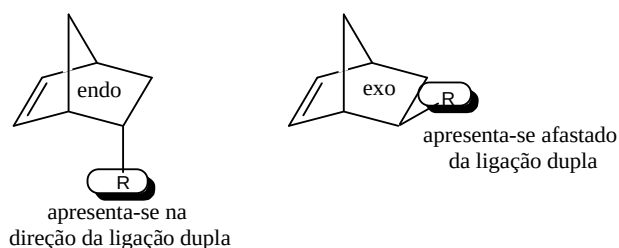


Figura 14. Biciclo *endo* e *exo*

O aduto *endo*, pode sofrer transformações químicas seletivas em um ou nos dois grupos carbonílicos que podem ser executadas sem muitos problemas por reagentes “clássicos” ou “não-clássicos”, incluindo biotransformações com células íntegras de microrganismos e/ou enzimas (MARCHAND *et al.*, 1995).

Neste projeto, propõe-se a síntese de compostos policíclicos tensos enantiopuros por reações de redução de uma dicetona derivada do aduto de Diels-Alder triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-4,9-dien-3,6-diona (**1**) através de biotransformação empregando o fungo *Mucor ramosissimus* (Samusevich), uma espécie sapróbia isolada de folhas de *Rudgea jasminoides* (Rubiaceae) nativa de Mata Atlântica.

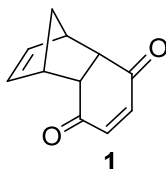
2- OBJETIVOS

O grupo de pesquisa do Laboratório SINTMOL do Centro de Ciências Exatas e Tecnologia da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, tem como objetivo geral estudar a síntese, reatividade, caracterização e propriedades de derivados do aduto de Diels-Alder *endo*-tríciclo [6.2.1.0^{2,7}]undeca-4,9-dien-3,6-diona (**1**).

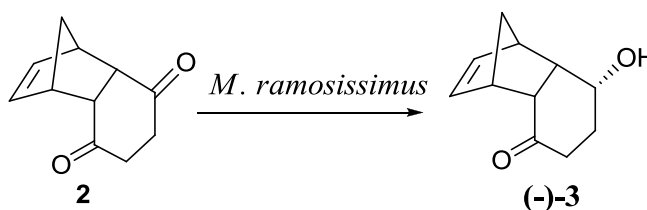
O presente trabalho tem como objetivo central o desenvolvimento de novos auxiliares de quiralidade a partir do Aduto de Diels-Alder fazendo uso de biotransformação como parte da rota sintética estereosseletiva.

Assim, planeja-se:

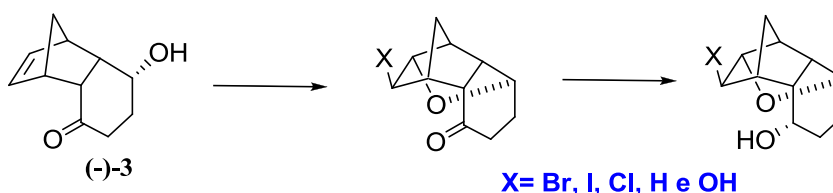
- Sintetizar substâncias com estrutura policíclica rígidas (*cage-like*), a partir do aduto de Diels-Alder **1**;



- Efetuar a biotransformação da dicetona **2** utilizando o fungo *Mucor ramosissimus* Samutsevitch para o cetó-álcool (-)-**3** correspondente;

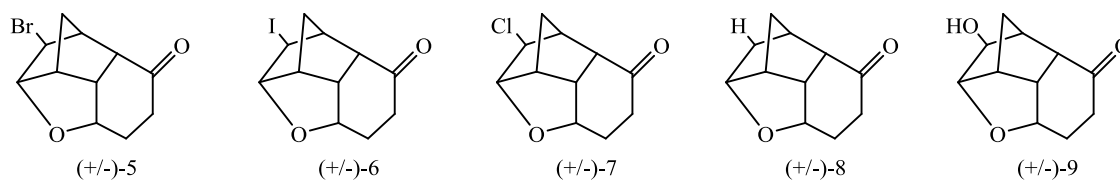


- Obter potenciais auxiliares de quiralidade com funcionalidades distintas a partir do referido composto alcançado através da biotransformação;



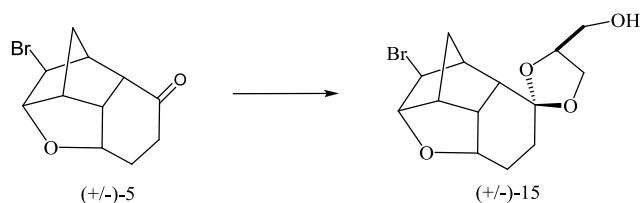
Objetivos

- Sintetizar os compostos **5**, **6**, **7**, **8** e **9** obtidos enantiomericamente enriquecidos e também em sua forma racêmica como padrão para o teste com reagente de deslocamento quiral para determinação do excesso enantiomérico;



21

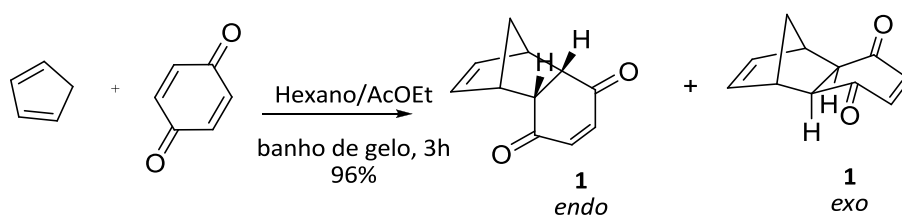
- Testar o potencial do composto **(+/-)-5** em formar cetais do glicerol;



3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1- Síntese dos materiais de partida

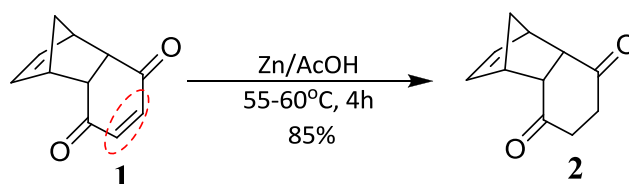
As reações para obtenção dos potenciais auxiliares de quiralidade com esqueleto de norbornano foram efetuadas a partir da reação clássica de Diels-Alder entre ciclopentadieno (em excesso e recém destilado) e benzoquinona, obtendo-se o aduto de Diels-Alder *endo*-Triciclo [6.2.1.0^{2,7}]undeca-4,9-dien-3,6-diona (**1**), (Esquema 9):



Esquema 9

O aduto de Diels-Alder **1** foi preparado conforme descrito por Ito *et. al.* (2007), sendo o diferencial desta reação a troca do solvente metanol, empregado anteriormente por Marchand *et al.* (1991), devido sua toxicidade por um sistema menos tóxico tal como hexano/acetato de etila. Este sistema foi usado por forçar o controle cinético da reação, ou seja, para obtenção do aduto *endo* e também solubilizar os reagentes.

Em seguida, a dicetona **2** foi obtida por redução quimiosseletiva da ligação dupla conjugada usando-se Zn e AcOH, método adaptado de Marchand *et al.* (1991) (Esquema 10).



Esquema 10

Os dados de RMN de ¹H e de ¹³C obtidos foram comparados com os reportados na literatura (ITO, 2007), confirmando assim a formação dos produtos desejados.

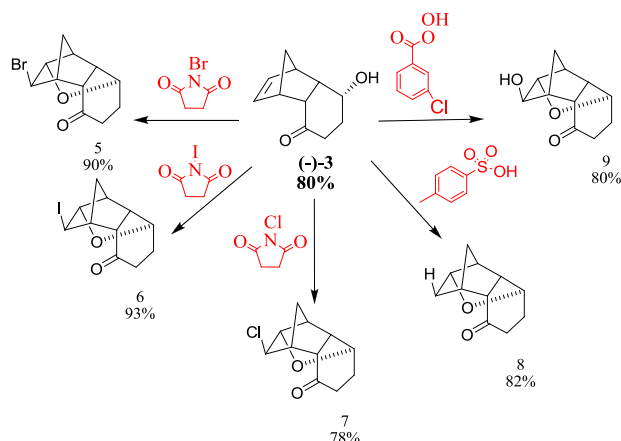
3.2. Biotransformação - Síntese Estereosseletiva

Ensaio de biotransformação com a dicetona **2**, para obtenção do álcool quiral correspondente, foi realizado seguindo procedimento descrito por ITO (2007, 2012) no qual foram testadas diversas condições em termos de: substrato, determinação da concentração ótima de esporos de *M. ramosissimus*, determinação do pH ótimo de crescimento para o referido fungo, bem como o período reacional.

O composto policíclico **2** foi submetido então ao ensaio de biotransformação com o fungo sapóbrio *Mucor ramosissimus*, produzindo uma mistura diastereoisomérica dos álcoois (-)-**3** e (-)-**4**. A proporção entre os isômeros foi determinada através das integrações relativas dos sinais de hidrogênio (^1H) no espectro de RMN de ^1H da mistura, sendo apontado o excesso da substância (-)-**3** (75 %). A mistura de álcoois diastereoisoméricos (-)-**3** e (-)-**4** apresentou atividade ótica ($[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -32,04^\circ$), indicando uma biotransformação estereosseletiva, de acordo com o que foi reportado por Ito *et al.* (2009).

A configuração absoluta do composto **3** já havia sido determinada por Ito *et al.* (2009), assim confirmamos a estrutura correta do álcool biossintetizado, correlacionando o desvio óptico apresentado com dados da literatura (ITO *et al.*, 2009).

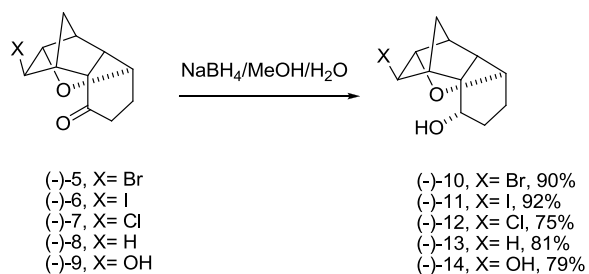
Devido à diferença de reatividade dos dois álcoois epiméricos (determinada pela estereoquímica do grupo hidroxila em **3** estar em face *alfa* do ciclo e em **4** na face *beta*) intentou-se utilizar essa mistura transformando seletivamente o álcool **3** em vários compostos policíclicos tensos usando os seguintes reagentes: NBS, NIS, NCS, PTSA e MCPBA em CH_2Cl_2 , obtendo-se as éter-cetonas substituídas: **5**, **6**, **7**, **8** e **9** (Esquema 11).



Esquema 11

Assim, além de separar indiretamente os compostos **3** e **4** por cromatografia de coluna de sílica gel, obtivemos substâncias com estruturas químicas que, em tese, poderiam ser candidatos a novos auxiliares de quiralidade. Todos os compostos foram identificados por espectroscopia de RMN de ^1H e ^{13}C e por comparação com dados da literatura (ITO, 2007, 2012).

Com o intuito de obtermos os éter-álcoois correspondentes, as cetonas **5-9** foram reduzidas com NaBH_4 em MeOH para os álcoois **10-14** (Esquema 12)



Esquema 12

Os compostos derivados do composto **(-)-3**, produto da biotransformação, foram então, submetidos ao teste de atividade ótica para confirmação da síntese estereosseletiva. Todos os compostos foram opticamente ativos (Tabela 1), indicando assim o sucesso na biorredução estereosseletiva.

Composto	Concentração	Rotação ótica	Composto	Rotação ótica	Concentração
	Solvente: acetona	$[\alpha]_D^{20}$		$[\alpha]_D^{20}$	Solvente: acetona
(-)-5	$1,42 \cdot 10^{-3}$ g/mL	-77,46°	(-)-10	- 60,83°	$1,20 \cdot 10^{-3}$ g/mL
(-)-6	$1,66 \cdot 10^{-3}$ g/mL	-97,05°	(-)-11	- 69,38°	$1,60 \cdot 10^{-3}$ g/mL
(-)-7	$1,14 \cdot 10^{-3}$ g/mL	-51,01°	(-)-12	- 66,43°	$1,40 \cdot 10^{-3}$ g/mL
(-)-8	$1,90 \cdot 10^{-3}$ g/mL	-10,36°	(-)-13	- 74,0°	$1,0 \cdot 10^{-3}$ g/mL
(-)-9	$1,12 \cdot 10^{-3}$ g/mL	-93,63°	(-)-14	- 25,0°	$5,0 \cdot 10^{-4}$ g/mL

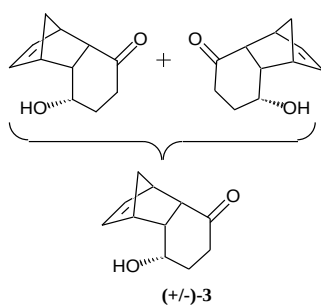
Tabela 1. Dados de rotação específica dos compostos obtidos a partir de **(-)-3**.

Assim, obtivemos dez compostos derivados de **(-)-3**. Estes compostos, por possuírem grupos carbonila e hidroxila, poderão atuar como auxiliares de quiralidade. Com estes grupos, desejamos preparar principalmente cetais quirais e ésteres. Após as transformações desejadas, o auxiliar de quiralidade seria facilmente removido e completaria assim a sua função no processo estereosseletivo desejado.

3.3-Síntese Racêmica

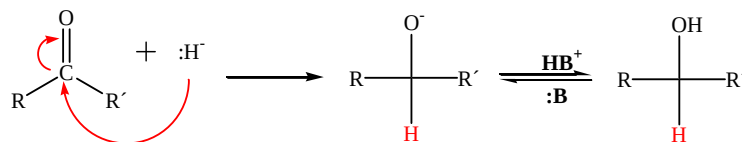
A síntese racêmica dos policiclos **5-9** foi necessária para realizarmos estudos com reagente de deslocamento quiral tris[3-(heptafluoropropilhidroximetileno)-(+)-canforato de Európio III ou [(+)-Eu(hfc)₃] e assim, compararmos com os mesmos compostos obtidos em sua forma enantiomericamente enriquecidas a partir do ceto-álcool **(-)-3**, obtido por biotransformação, para determinação do excesso enantiomérico.

Nesta seção os compostos obtidos em sua forma racêmica serão representados por apenas um dos seus enantiômeros (Esquema 13):



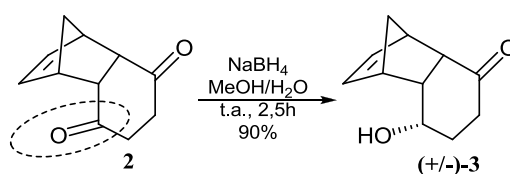
Esquema 13

O composto **2** obtido foi submetido à reação de redução de uma das carbonilas empregando NaBH_4 como fonte de íon hidreto. Aldeídos e cetonas podem ser reduzidos com este tipo de reagente. Esta reação pode ser exemplificada pelo Esquema 14 a seguir.



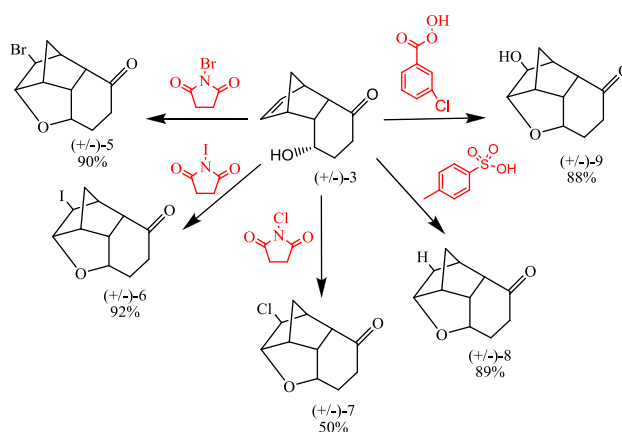
Esquema 14

No caso particular do nosso trabalho, por controle na quantidade de agente redutor empregado, obtivemos a redução de apenas uma das carbonilas presente no composto **2** que foi reduzida para o álcool secundário correspondente (+/-)-**3** (Esquema 15):



Esquema 15

Na sequência, o álcool **3** foi transformado nos policiclos **5-9** (Esquema 16), usando-se reagentes específicos como mencionados anteriormente no esquema 11.



Esquema 16

3.4- Estudos para Determinação de Excesso Enantiomérico do Álcool (-)-3

O próximo passo foi a determinação do excesso enantiomérico dos compostos obtidos, para tal fizemos o uso do reagente de deslocamento quiral tris[3-(heptafluoropropilhidroximetileno)-(+)-canforato de Európio III ou [(+)-Eu(hfc)₃] (Figura 15).

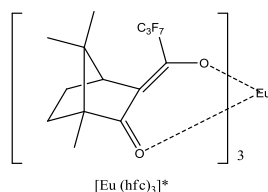


Figura 15. Reagente de deslocamento quiral [(+)-Eu(hfc)₃]

Esses complexos de lantanídeos produzem simplificações espectrais no espectro de RMN de ¹H de qualquer composto com um par de elétrons (um par isolado) relativamente básico que pode ser coordenado ao Eu³⁺. Tipicamente, aldeídos, cetonas, álcoois, tióis, éteres e aminas interagem. Quando (+)-Eu(hfc)₃ junta-se a uma molécula quiral formam-se complexos diastereoisoméricos, o que gera diferentes deslocamentos químicos em prótons que eram anteriormente idênticos, pois átomos de hidrogênio de enantiômeros possuem o mesmo deslocamento químico, ou seja, produzem apenas um sinal em RMN de ¹H (PAVIA, 2010).

O álcool (-)-3 não foi isolado e, portanto, o mesmo não foi usado para determinação direta do seu excesso enantiomérico. No entanto, o excesso enantiomérico desse composto foi determinado de maneira indireta, usando-se seus derivados **5-9**. Em teoria, o grupo carbonila presente nesses derivados complexa-se com o reagente de deslocamento quiral, permitindo a diferenciação dos hidrogênios e também a determinação do *e.e* diretamente pela integrais relativas desses prótons. Esse estudo será descrito a seguir:

3.5- Compostos racêmicos (5-9) com e sem reagente de deslocamento quiral

Para fins de análise nos preocupamos com a separação dos sinais referente aos hidrogênios: **H10, H6 e H9** respectivamente, por estarem em uma região de mais fácil identificação, pois os sinais não estão sobrepostos. Desta forma, analisando os

compostos éter-cetonas substituídos, o que melhor apresentou interação e posterior separação dos sinais após adicionarmos (+)-Eu(hfc)₃, foi a substância **(+/-)-5**, seguido por **(+/-)-6**. O composto **(+/-)-7** ao adicionarmos o RDQ apresentou turvamento não favorecendo assim a separação, tal fato deve-se a algum subproduto formado que não conseguimos identificar, pois ao analisarmos o espectro antes da adição do reagente, notamos a existência de dois sinais: δ 3,7 e 4,57-4,58 ppm que não correspondem ao referido composto e nem ao material de partida **(+/-)-3**. Para os compostos **(+/-)-8** e **(+/-)-9** o resultado também não foi satisfatório, mesmo com adição do reagente de deslocamento quiral, não houve separação significativa dos sinais, além de ter ocorrido alargamentos dos sinais, não possibilitando o estudo a partir dos mesmos. Para o composto **(+/-)-9** podemos observar a presença de três possíveis pontos de ligação com o RDQ, que são as funcionalidades: éter, cetona e hidroxila, estas, certamente afetaram na simplificação deste espectro.

A seguir serão apresentados os espectros de RMN de ¹H que foram obtidos com e sem a adição de (+)-Eu(hfc)₃, que nos permitiu escolher o composto **(+/-)-5** como padrão para determinação do e.e.

3.5. Espectros de RMN de ^1H para determinação do excesso enantiomérico com e sem adição de (+)-Eu(hfc)₃

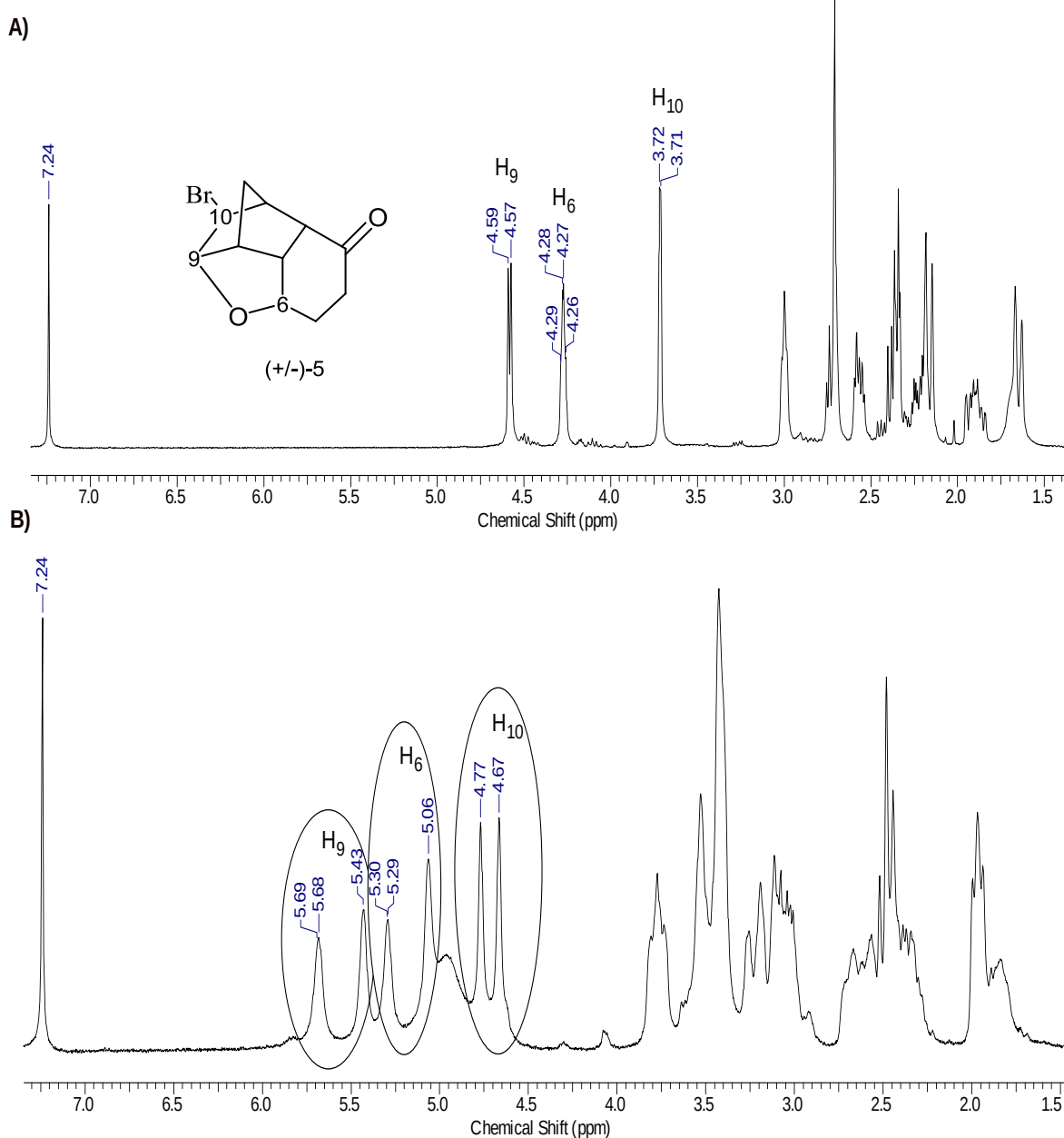
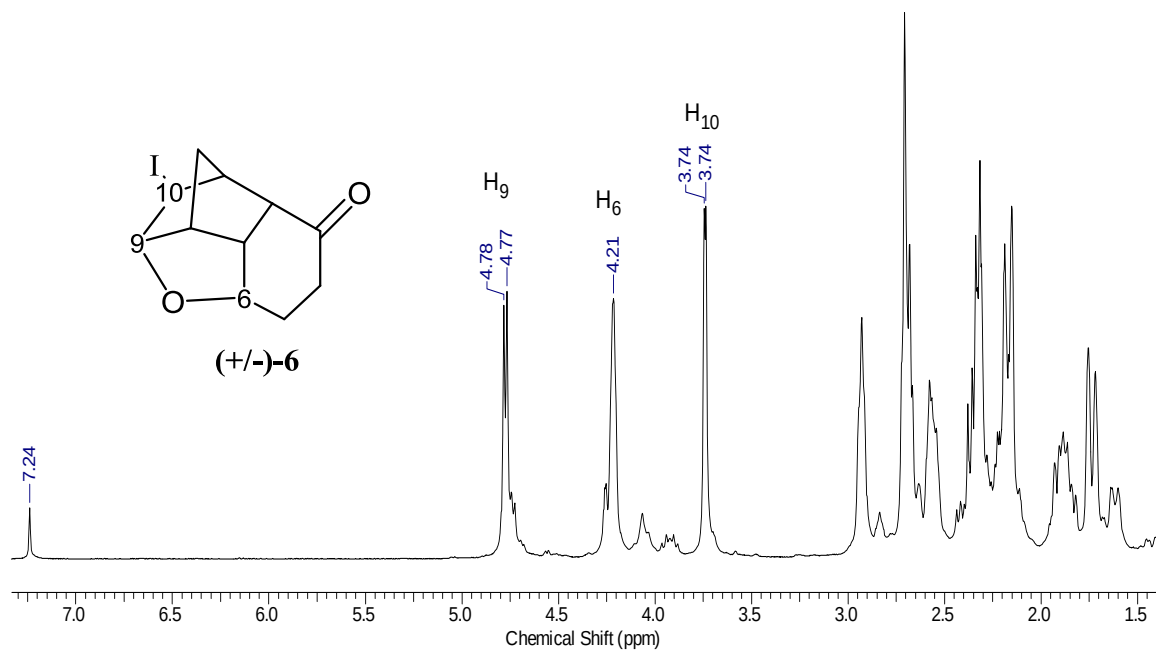


Figura 16. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto éter-cetona bromo racêmico (+/-)-5. A) sem [(+)-Eu(hfc)₃]. B) com adição de Eu(hfc)₃.

A)



B)

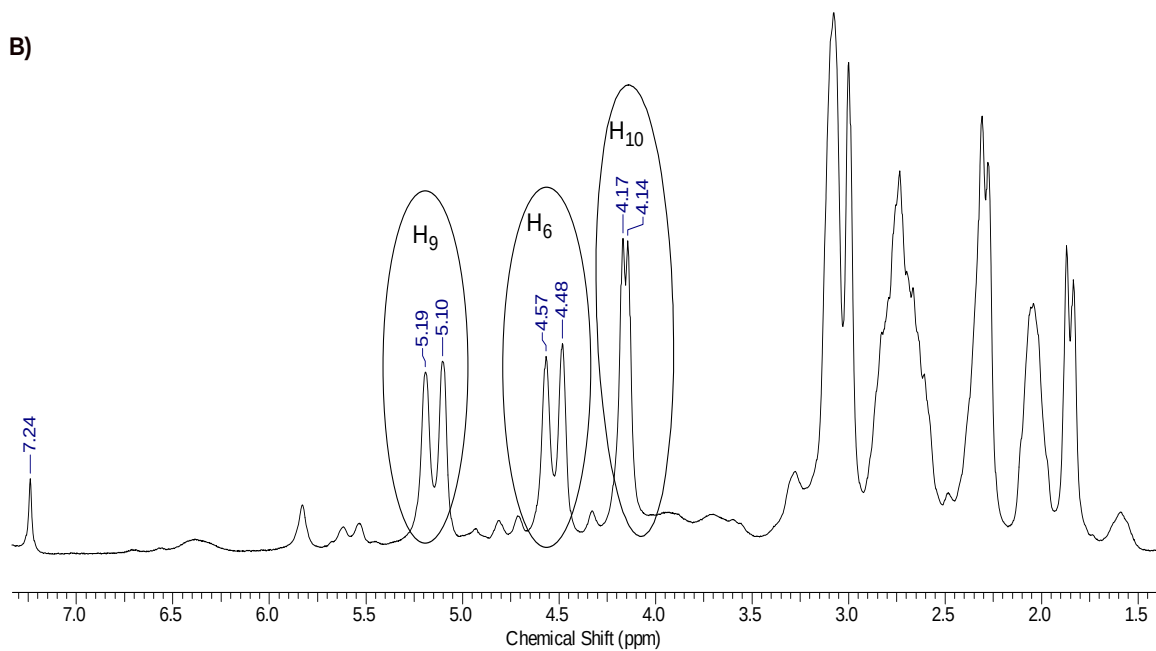


Figura 17. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto éter-cetona iodo racêmico (+/-)-6. A) sem [(+)- Eu (hfc)]₃. B) com adição de Eu (hfc)]₃.

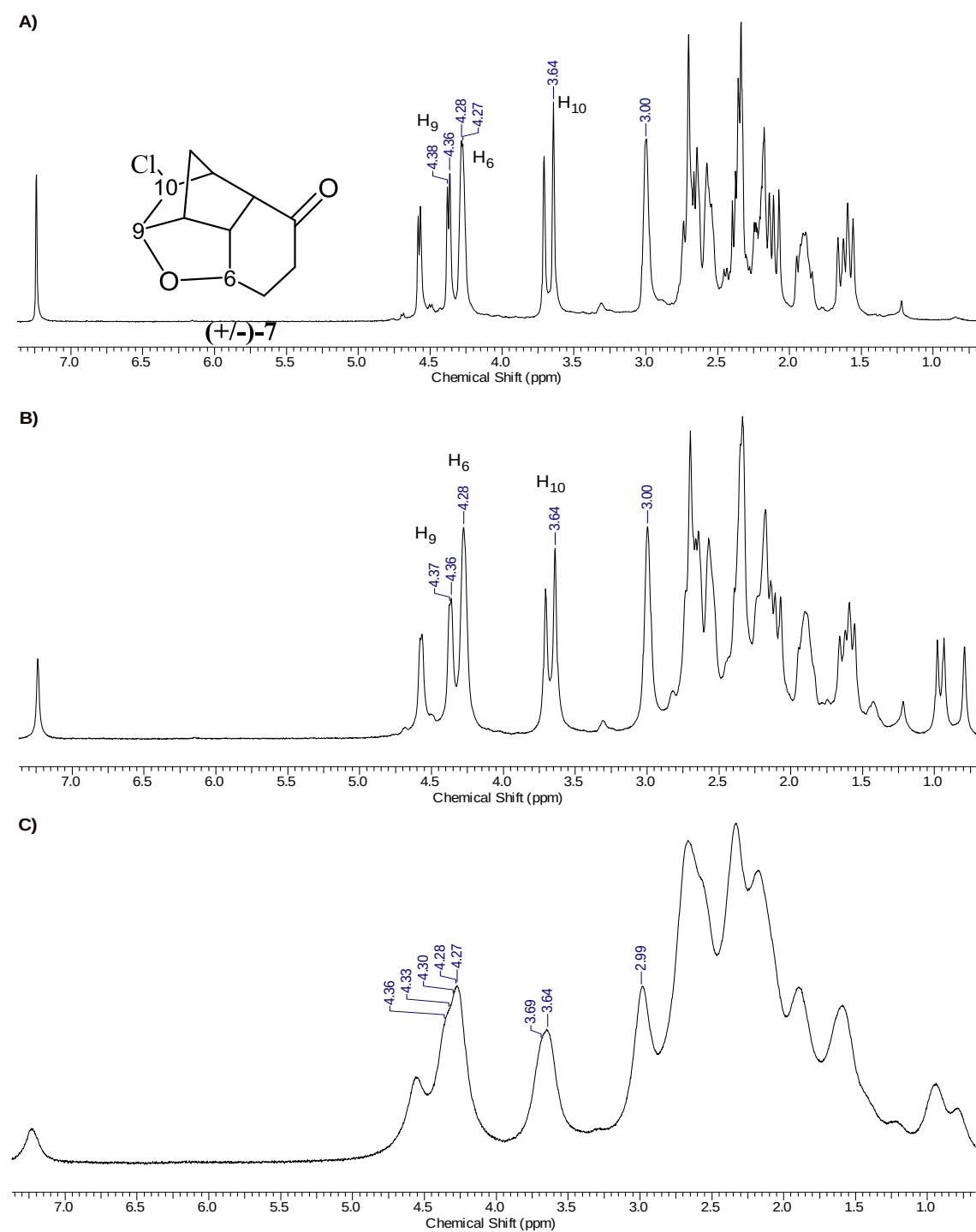


Figura 18. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto éter-cetona cloro racêmico (+/-)-7. A) sem [(+)- Eu (hfc)]₃. B) e C) com adição de Eu (hfc)]₃.

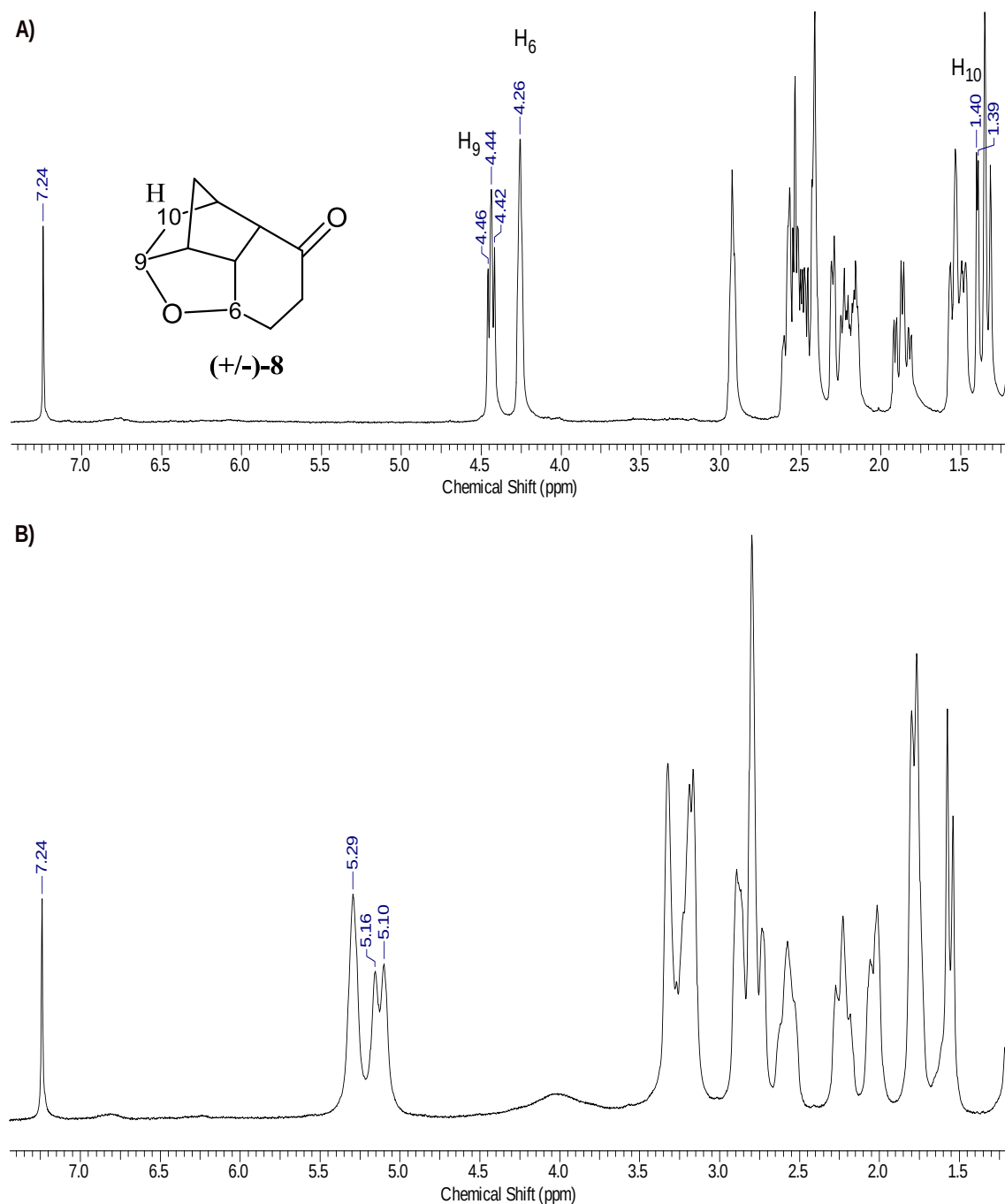


Figura 19. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto éter-cetona-H racêmico (+/-)-8. A) sem [(+)- Eu (hfc)]₃. B) com adição de Eu (hfc)]₃.

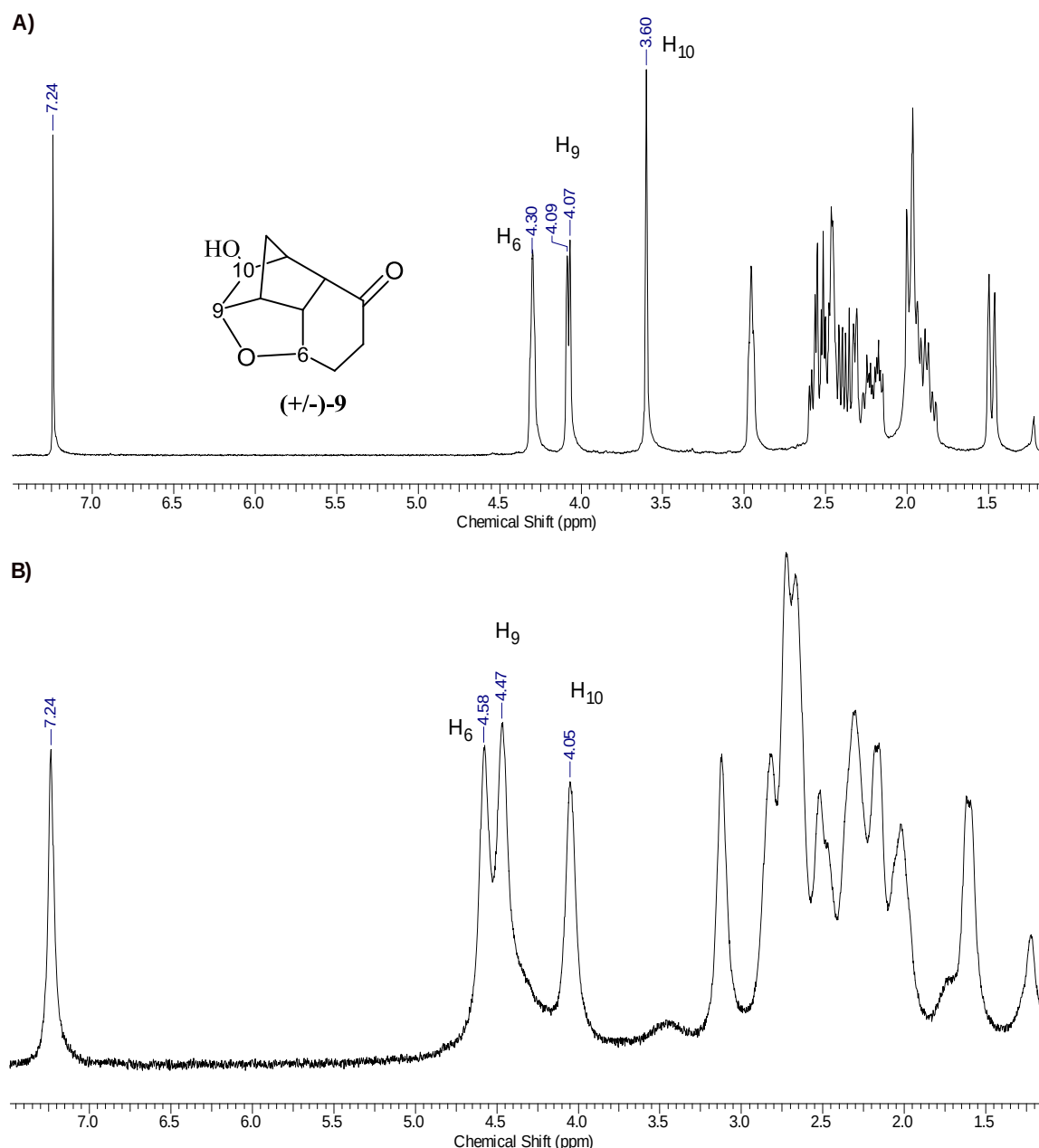


Figura 20. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto éter-cetona OH racêmico (+/-)-9. A) sem [(+)- Eu (hfc)]₃. B) com adição de Eu (hfc)]₃.

3.6. Comparação dos compostos 5: racêmico e biotransformado com reagente de deslocamento quiral.

Podemos verificar no espectro de RMN ^1H da mistura racêmica (+/-)-5 (Fig. 20-A) que muitos dos sinais estão duplicados. Na região de aproximadamente δ 4,5 e 5,5 ppm, por exemplo, encontramos sinais duplicados para **H10**, **H6** e **H9**, respectivamente,

enquanto que no espectro do produto **(-)-5** (Fig. 20-B), pode-se observar a predominância de um dos sinais para cada conjunto de deslocamento químico desses mesmos hidrogênios.

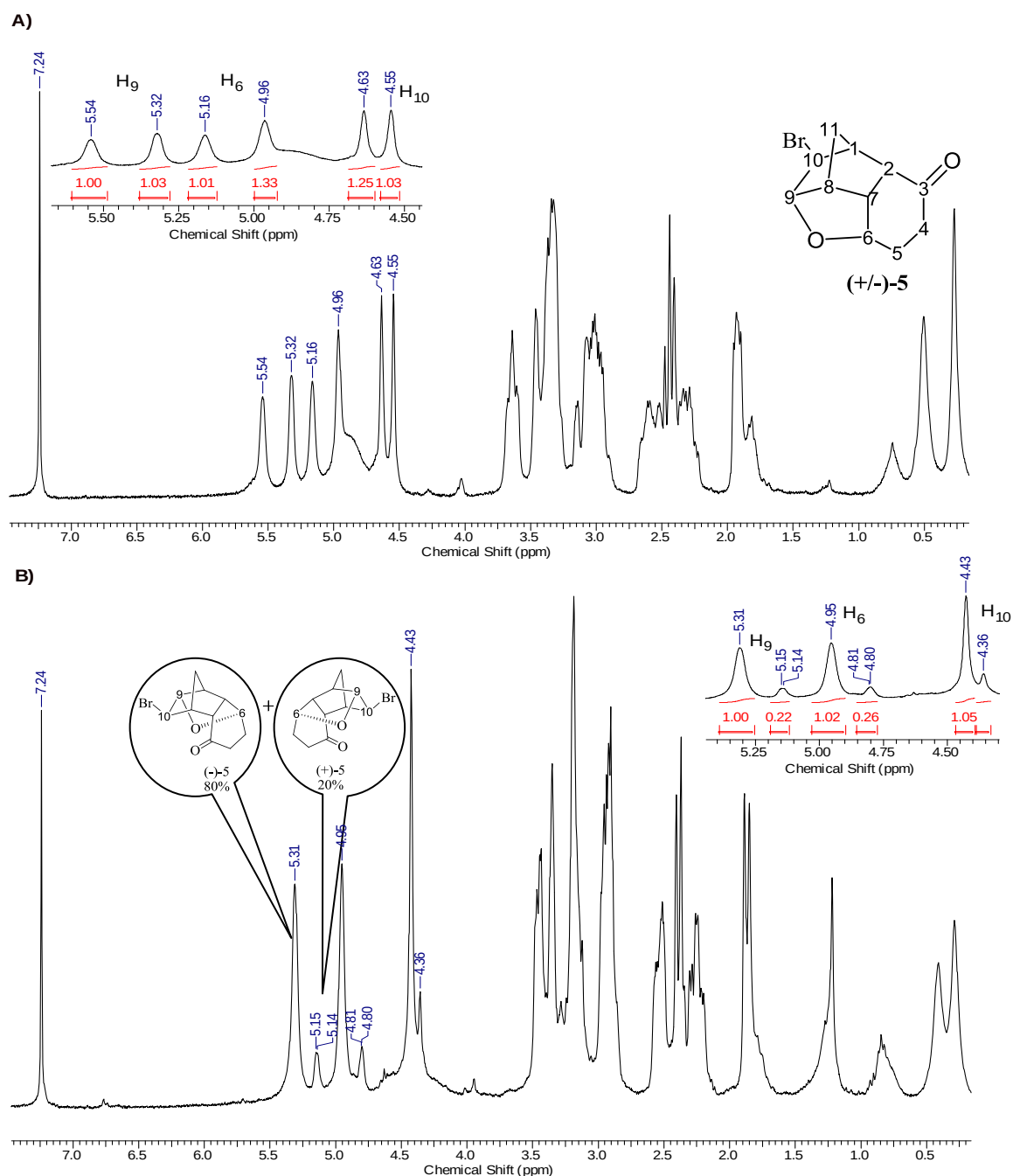


Figura 21. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) com adição de Eu (hfc): A) éter-cetona bromo racêmico **(+/-)-5**. B) éter-cetona bromo com excesso enantiomérico de **(-)-5** obtido das reações subsequentes a partir dos ensaios de biotransformação.

A pureza óptica pode ser avaliada em termos do excesso enantiomérico da amostra analisada. O excesso enantiomérico (e.e.) de uma amostra pode ser calculado

pela Equação 1. Onde, I_R e I_S são os valores das áreas dos picos de cada um dos enantiômeros (R e S) (GUEDES, 2011).

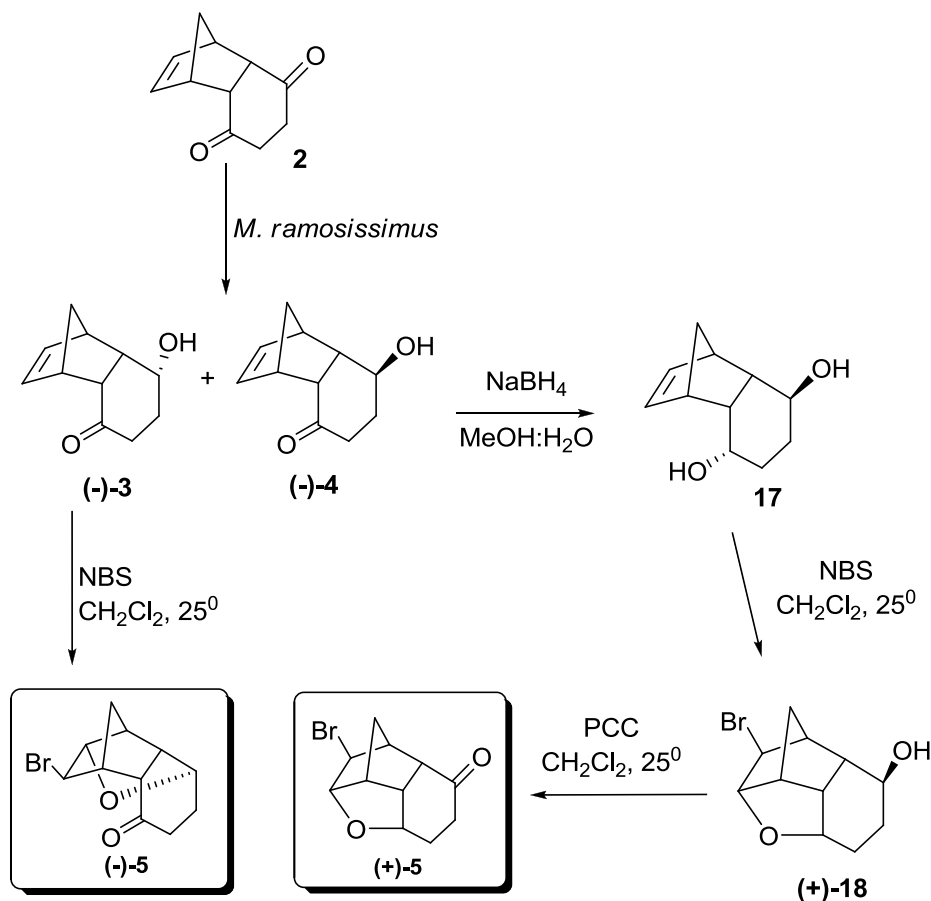
$$ee (\%) = \frac{|I_R - I_S|}{I_R + I_S} \times 100$$

Equação 1

Assim, fazendo a integração desses sinais no espectro do composto **(-)-5**, mostrado na figura 20-B podemos constatar que o *e.e.* deste composto é de 64%, consequentemente o álcool **(-)-3** é obtido com o mesmo excesso enantiomérico por biotransformação de **2**.

3.7. DESSIMETRIZAÇÃO DO GLICEROL: TESTE PRELIMINAR

O grande desafio para os químicos sintéticos atualmente é a obtenção de compostos enantiopuros com as suas atividades biológicas benéficas e potencialmente eficazes. Os auxiliares quirais são uma das ferramentas para obtenção destes compostos. Em trabalho de tese de doutorado (ITO, 2012), foi constatada que a transformação da dicetona **2** a partir de um fungo da espécie *M. ramosissimus* foi obtido álcoois diastereoisoméricos (-)-**3** e (-)-**4** com excesso enantiomérico de 99%, comprovados por reações e experimento de RMN de ^1H com utilização de reagente de deslocamento químico quiral de európio que já havia sido contado em trabalho de tese de doutorado (ITO, 2007) (Esquema 17).



Esquema 17. Rota sintética do trabalho realizado por Ito (2012).

A partir da confirmação dos compostos enantiomericamente puros, pensou-se em trabalhar com o composto *cage-like* éter-cetona bromo enantiopuro e outros estruturalmente relacionados para utilização em reações como auxiliares de quiralidade e o glicerol, subproduto da transesterificação do óleos e gorduras na

obtenção do biodiesel.

Assim, nesta etapa do trabalho decidimos realizar um teste preliminar com o composto racêmico (+/-)-5 objetivando a dessimetrização do glicerol, a fim de avaliarmos e quantificarmos a formação de diastereoisômeros. Este estudo nos indicaria a viabilidade de se trabalhar com os compostos *cage-like* enantiopuros, dependendo do excesso diastereoisomérico apresentado. O ideal seria a obtenção de um único diastereoisômero, gerando um derivado do glicerol com pureza óptica de 100%.

Quimicamente, o glicerol é um tri-álcool com três carbonos, tendo como nome sistemático (IUPAC) 1,2,3- propanotriol, é um líquido incolor, com gosto adocicado, sem cheiro e muito viscoso, derivado de fontes naturais ou petroquímica (BEATRIZ *et al.*, 2011).

O interesse em derivados do glicerol ativos opticamente surgiu pelo fato de serem materiais de partida para síntese de compostos orgânicos importantes, além da alta disponibilidade deste material oriundo de resíduos renováveis gerando o interesse em sua modificação para obtenção de novos produtos, que possam atuar como precursores de produtos industriais de alto valor agregado (BEATRIZ *et al* 2010; MOTA *et al*, 2010).

Apesar do glicerol não apresentar estereoisomeria (ou seja, não possuir nenhum carbono quiral), este, é uma molécula pró-quiral, pois quando se modificam os grupos hidroxilas dos carbonos 1 e 3 com substituintes distintos, o carbono 2 passa a ser assimétrico (Figura 22).

Um dos métodos de obtenção de derivados do glicerol em sua forma enantiomericamente pura é através da dessimetrização em reações na qual um substrato meso, é convertido em um composto enantiomericamente puro, perdendo nesse processo a sua simetria. Nesse processo, um catalisador de natureza quiral converte seletivamente um dos grupos funcionais enantiotópicos do meso-composto no produto da reação, fornecendo um composto enantiomericamente enriquecido.

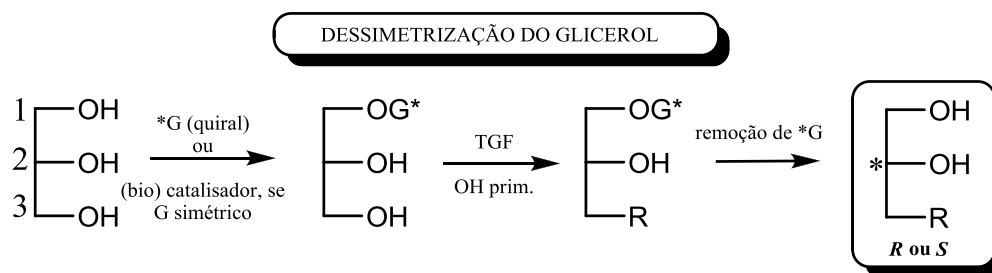


Figura 22. Representação da dessimetração do glicerol. Fonte: adaptado de BEATRIZ *et al.*, 2010.

Os compostos relacionados a seguir (Figura 23), por exemplo, poderiam ser derivados do glicerol e são importantes blocos quirais com três carbonos para a síntese de moléculas enantiomericamente puras com atividade biológica (BEATRIZ *et al.*, 2010).

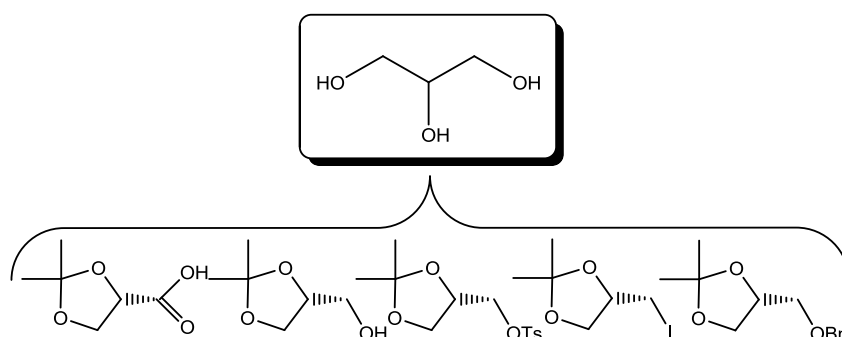


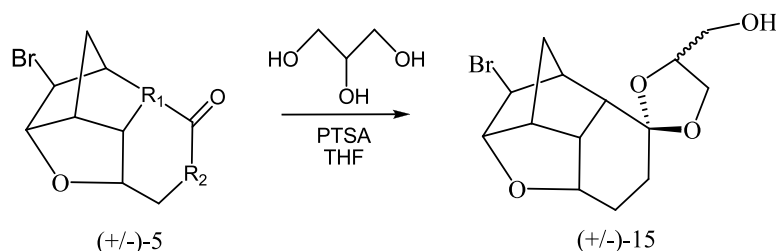
Figura 23. Compostos quirais com a unidade básica do glicerol.

Baseados nestas características planejou-se a síntese racêmica de proteção da carbonila do composto (+/-)-5.

Existem diferentes grupos protetores para cetonas, no entanto, um grupo protetor muito utilizado para essa função química são os cetais e acetais (SOUZA, 2010). Acetais e cetais são substâncias obtidas da reação de álcoois com aldeídos ou cetonas, respectivamente, sob ação de catalisadores ácidos. A polaridade e aplicabilidade dos acetais e cetais do glicerol podem ser modificadas pela funcionalização da hidroxila remanescente. Reações com agentes alquilantes ou acilantes levam à formação de compostos multifuncionalizados com aplicações diversas (MOTA, 2010). Um cuidado a ser tomado durante essa reação, é que a acetilação é reversível e a remoção de água do meio pode ajudar a aumentar o rendimento.

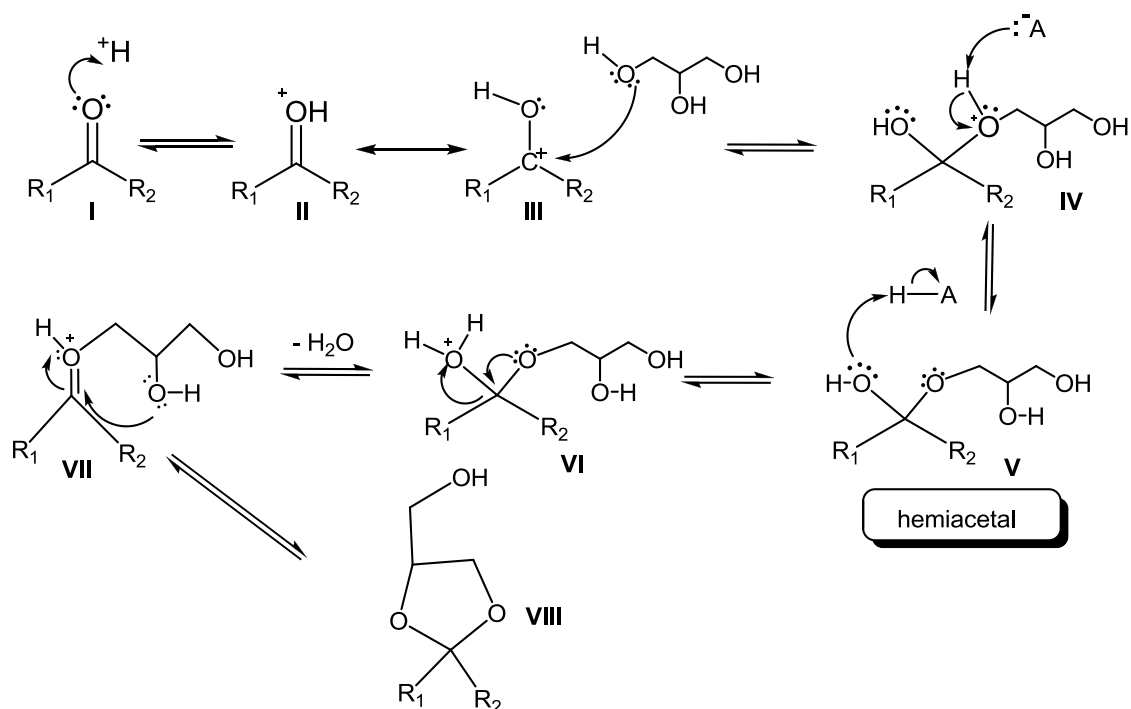
Neste trabalho, empregamos glicerol para formação de cetais seguindo o procedimento descrito por Kawanami *et al.* (2004), onde os compostos referidos acima

foram tratados com glicerol e TsOH em THF sob refluxo para se obter o cetal com anel de cinco membros (+/-)-**15** (Esquema 18).



Esquema 18

A reação de formação de cetais do glicerol se inicia com a protonação do oxigênio carbonílico em meio ácido (I e II), tornando o carbono carbonílico mais suscetível ao ataque nucleofílico pela perda de um próton a partir do intermediário tetraédrico protonado (III) originando o hemiacetal (**V**). O fato de a reação ser realizada numa solução ácida, o hemiacetal permanece em equilíbrio com a sua forma protonada (VI). Os dois átomos de oxigênio do hemiacetal são igualmente básicos, assim, qualquer um pode ser protonado. A perda de água a partir do intermediário tetraédrico com um grupo OH protonado forma um composto que é muito reativo devido ao seu carbono deficiente em elétrons (VII). O ataque nucleofílico ocorre sobre este composto pela hidroxila secundária da molécula do glicerol, seguida por desprotonação, originando o acetal (ou cetal) com anel de 5 membros (VIII) (Esquema 19).



Esquema 19. Mecanismo de formação de cetais do glicerol.

Nesta reação, espera-se alta estereosseletividade devida à estrutura do tipo *cis-*endo do composto **5** (Figura 24). A aproximação do reagente pelo lado côncavo (a) da molécula está dificultada devido ao alto congestionamento estérico nesta região; enquanto que do outro lado (b), a aproximação do reagente é livre.

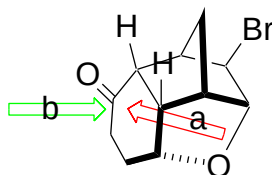
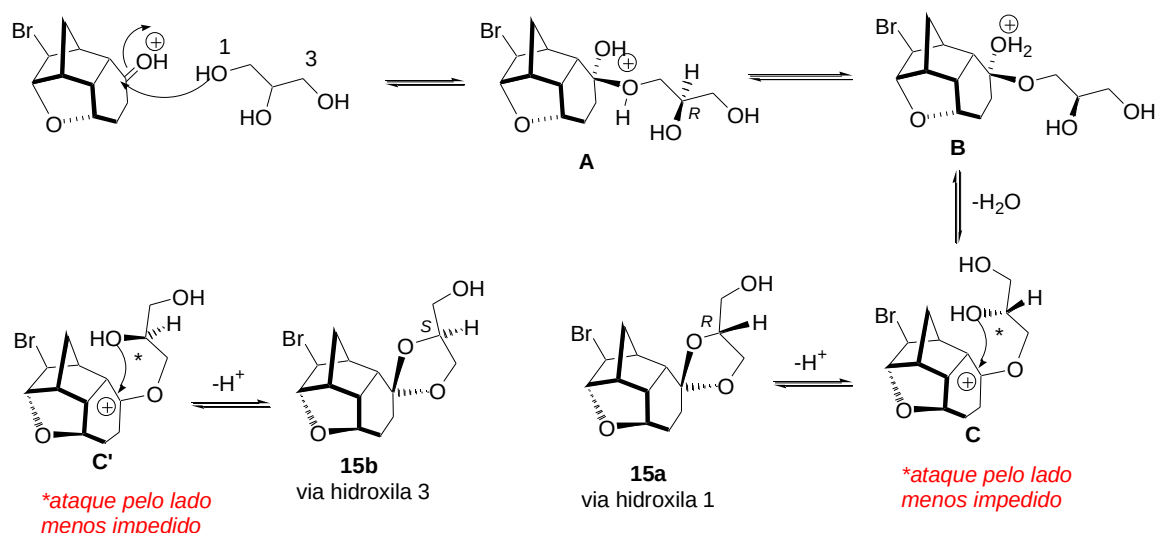


Figura 24. Representação do impedimento estérico no composto **5**.

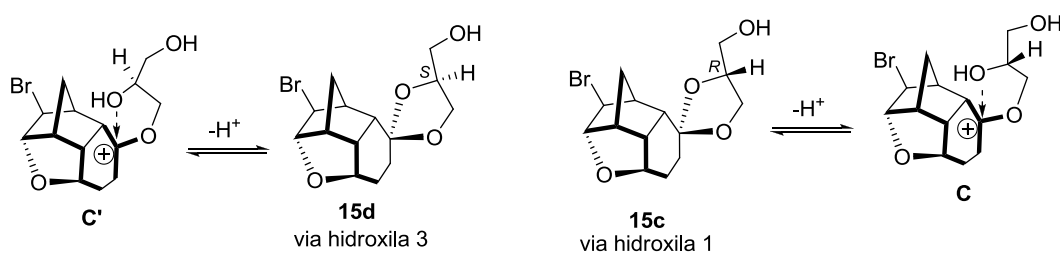
Levando em consideração o fator estérico, a formação de apenas cetais de cinco membros e a possibilidade de ataque das hidroxilas 1 ou 3 do glicerol, poderíamos obter, em teoria, quatro diastereoisômeros (cada um com seu antípoda), com excesso de um deles. O esquema 20 mostra um mecanismo possível para formação do diastereoisômeros (**15a**, iniciando o ataque nucleofílico à carbonila pela hidroxila 1. Se o ataque nucleofílico ocorrer via hidroxila 3, forma-se então o isômero **15b**.



Esquema 20

A hidroxila 2, presente nos intermediários **C** e **C'**, pode também atacar o carbocátion pelo lado côncavo da molécula (*endo*, mais impedido estericamente), resultando na formação dos diastereoisômeros **15c** e **15d**, respectivamente (Esquema 21).

Esquema 21



De fato, o que se observou neste experimento foi formação de quatro produtos, os quais foram caracterizados como cetais através de espectros de RMN de 1H e de ^{13}C da mistura.

Apesar de se tratar de uma mistura, no espectro de RMN de 1H foi possível observar a proteção da carbonila pela presença de sinais mais complexos na região de $\delta 3,5$ a $4,5$ ppm conferindo a formação do cetal (Figura 25). Todos os sinais de

hidrogênios dos diastereoisômeros apresentaram-se sobrepostos no espectro, dificultando sobremaneira a determinação das proporções através das integrais relativas dos hidrogênios de cada isômero.

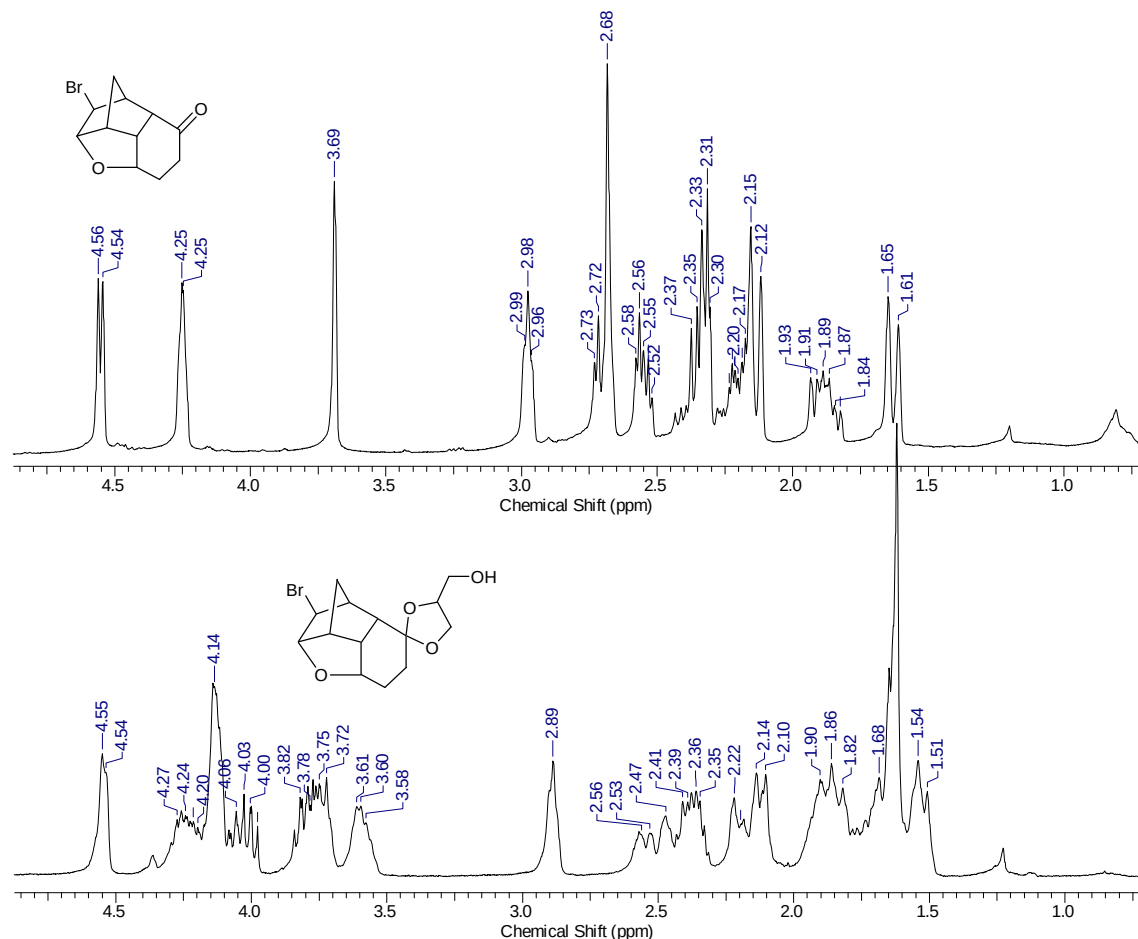
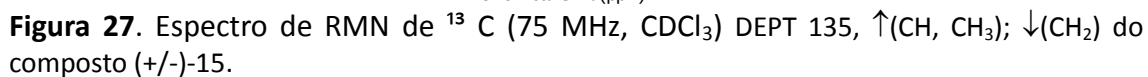
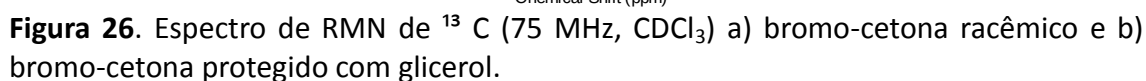


Figura 25. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) a) bromo-cetona (5) e b) Composto 15, em mistura.

Pelo espectro de RMN de ^{13}C nota-se a ausência de sinal de carbonila do material de partida em δ 211,7 ppm e presença de sinal em δ 109 ppm quadruplicados referente ao carbono quaternário (C3) do cetal (Figura 26), conferindo a formação possível de 4 diastereoisômeros e foi confirmado pelo DEPT 135 (Figura 27) pois nota-se a ausência desse mesmo sinal.



Cálculos teóricos utilizando a base HF 6-31G forneceram as energias das conformações mais estáveis para os quatro produtos teoricamente prováveis (**15a-d**) (Tabela 2). Os cálculos nos indicam que o isômero **15c** é o mais estável entre todos os outros, seguido de **15b**, **15d** e **15a**. Calculando-se a distribuição de Boltzman, a porcentagem do composto **15c** na mistura e no equilíbrio, seria de 49,4% e 30,7% para **15b**. Os isômeros **15a** e **15d**, 5,0 e 14,9%, respectivamente.

Tabela 2. Energias para o confôrmero mais estável de cada diastereoisômero (15a-d) e porcentagens no equilíbrio, obtidas via cálculo HF 6-31G, sem efeito de solvatação.

Estrutura	ΔE (kJ.mol ⁻¹)	ΔE (kcal.mol ⁻¹)	Rel. Boltz.	% (no equilíbrio)	Proporção
		¹⁾			
15a	5,678955477	1,357303049	0,1009	5,0	1
15b	1,173598288	0,280496746	0,6226	30,7 2	6
15c	0	0	1,0000	49,4 3	10
15d	2,969439965	0,709713244	0,3015	14,9 1	3

A Fig. 28 mostra os confôrmeros mais estáveis para os isômeros **15a-d**.

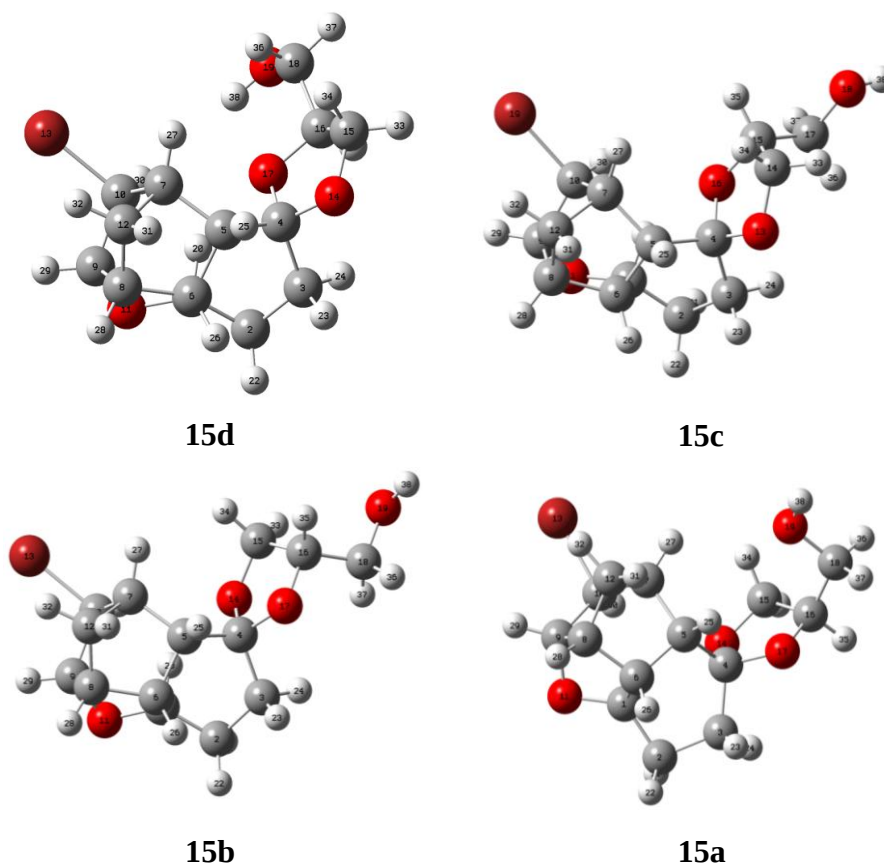
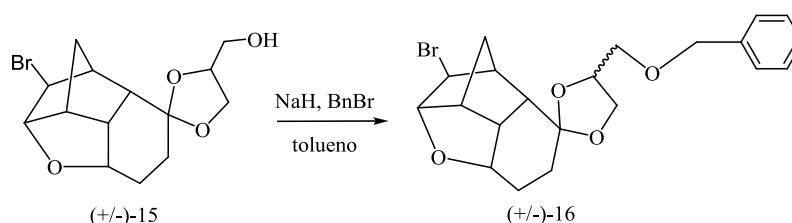


Figura 28. Estruturas em 3D dos diastereoisômeros **15a-d**

Após obtenção do composto **(+/-)-15** procedemos a reação seguindo procedimentos descritos por Hsu et al. (1990), visando proteção da hidroxila remanescente com brometo de benzila, formando o éter benzílico correspondente (Esquema 22). Éteres benzílicos (Bn= CH₂Ph) são importantes grupos protetores em síntese orgânica com aplicação em diversas substâncias poliidroxiladas.



Esquema 22

A benzilação do composto **15** foi comprovada por espectros de RMN de ¹H, pela presença de sinais de aromáticos na região de δ 7,0 a 7,5 ppm. Na região de δ 3,0 a 4,5

ppm, pode-se notar multipletos de CH₂ adjacentes ao oxigênio (Figura 29).

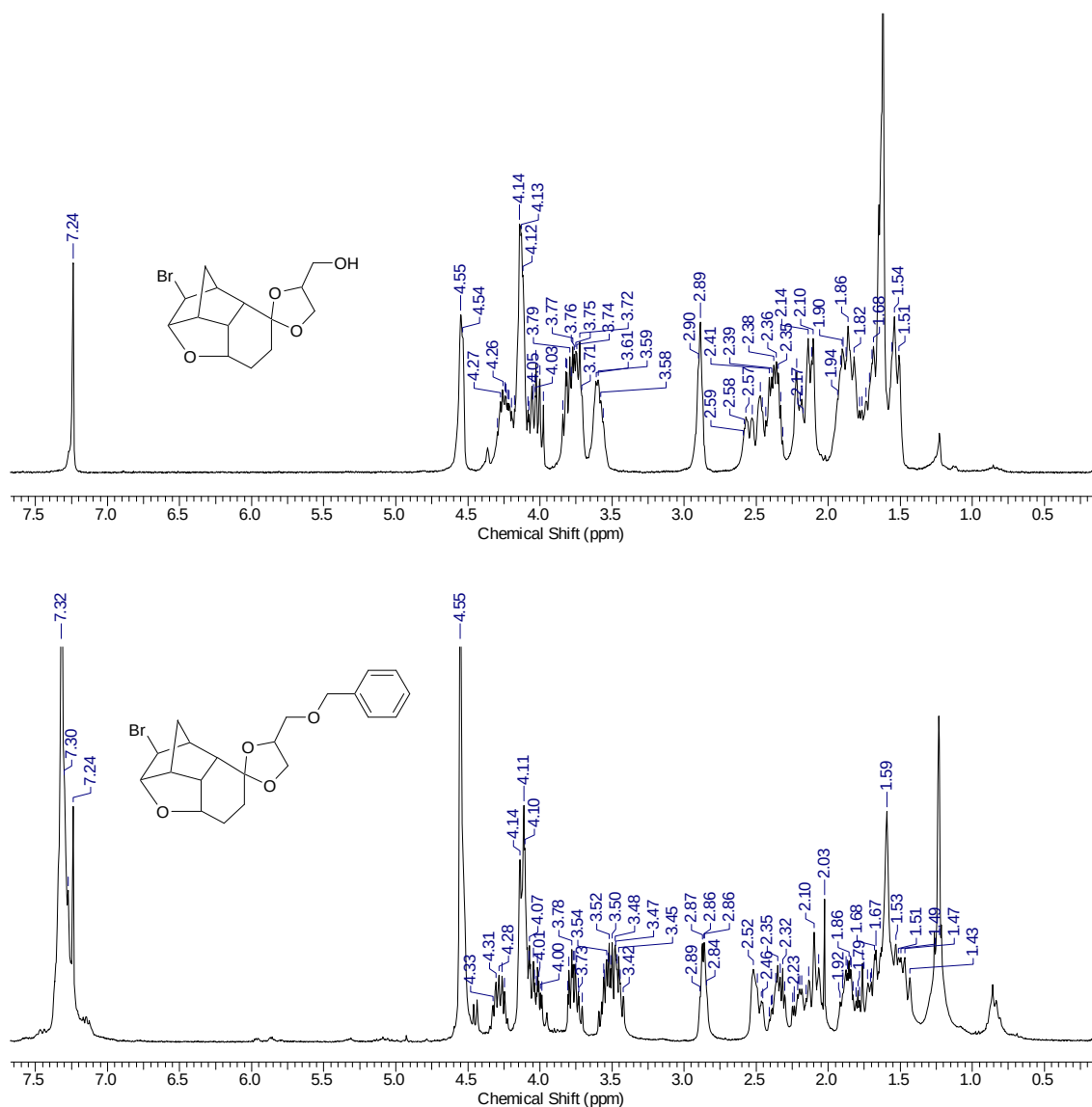


Figura 29. Espectro de RMN de ¹H (75 MHz, CDCl₃) do mistura dos cetais **15a-d** e seus derivados benzilados (**16a-d**).

A mistura do compostos benzilado (+/-)-**16** foi submetida à separação usando CLAE analítico e preparativo para separação dos possíveis diastereoisômeros formados e para posterior quantificação. Considerando-se que todos os compostos (**16a-d**), por possuírem o mesmo cromóforo (benzila) e serem diastereoisômeros, absorvem com a mesma intensidade frente ao comprimento de onda utilizado para a detecção (230 nm), podemos especular, de uma maneira aproximada e preliminar, as proporções entre os isômeros calculando-se as respectivas áreas dos picos relacionados com os compostos de interesse.

Na figura 30 podemos observar que os picos 10, 11 e 12 estão muito bem

resolvidos e a proporção entre eles, de acordo com a integração das áreas é: 3:5:2, respectivamente.

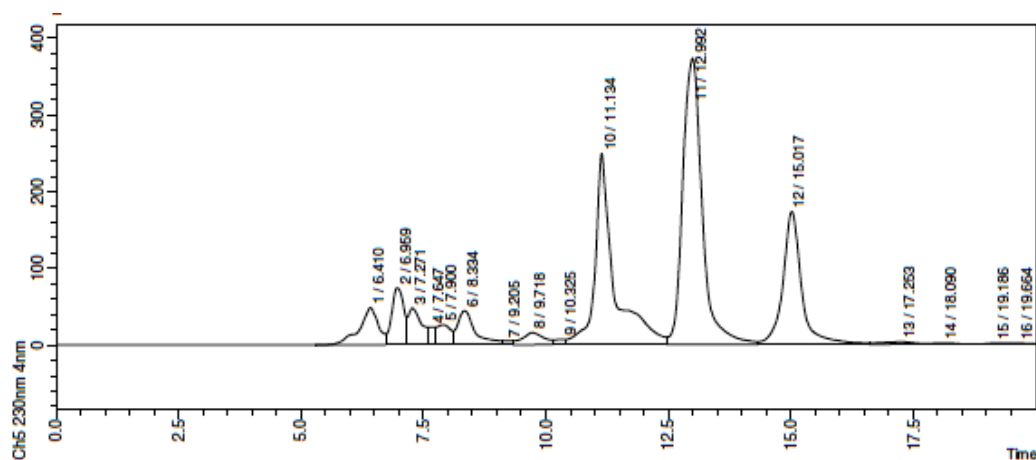


Figura 30. Espectro de separação CLAE utilizando um detector UV-Vis da amostra benzilada (230 nm).

Os picos de 1 a 9 foram coletados em uma única fração e por espectro de RMN de ^1H dessa fração verificamos que um dos diastereoisômeros estava presente juntamente com inúmeras impurezas (Figura 31).

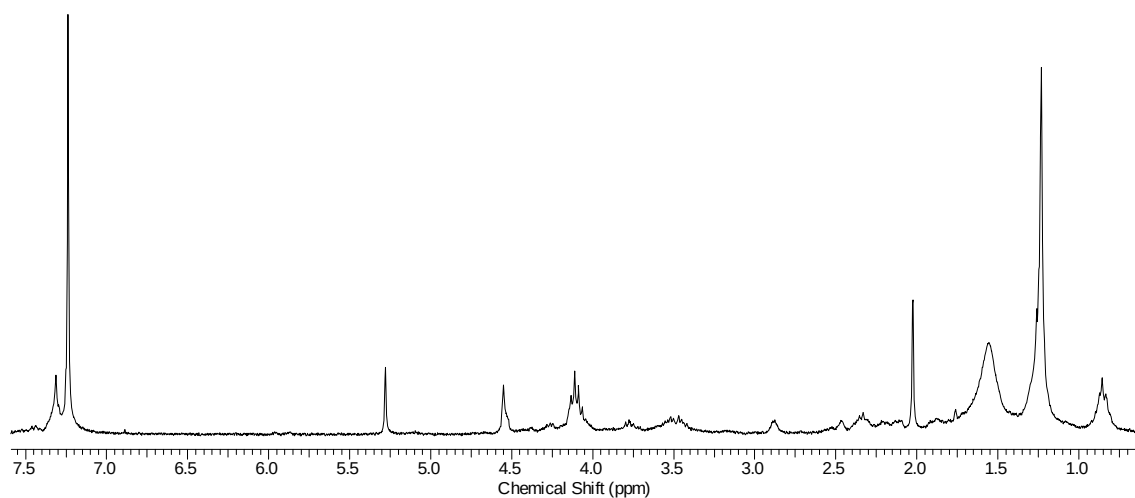


Figura 31. Espectro de RMN de ^1H (75 MHz, CDCl_3) dos picos 1-9 do composto (-/+)-16 separado via CLAE.

Assim, a proporção desse isômero não pode ser mensurada para comparação com os demais. Por espectros de RMN de ^1H observamos a presença dos outros isômeros referentes aos picos 10, 11 e 12; no entanto, em concentrações muito baixas, dificultando uma análise pormenorizada por outros dados espectrais (IV, RMN de ^{13}C , espectrometria de massas etc.), que nos levaria à caracterização de cada isômero (figura 32).

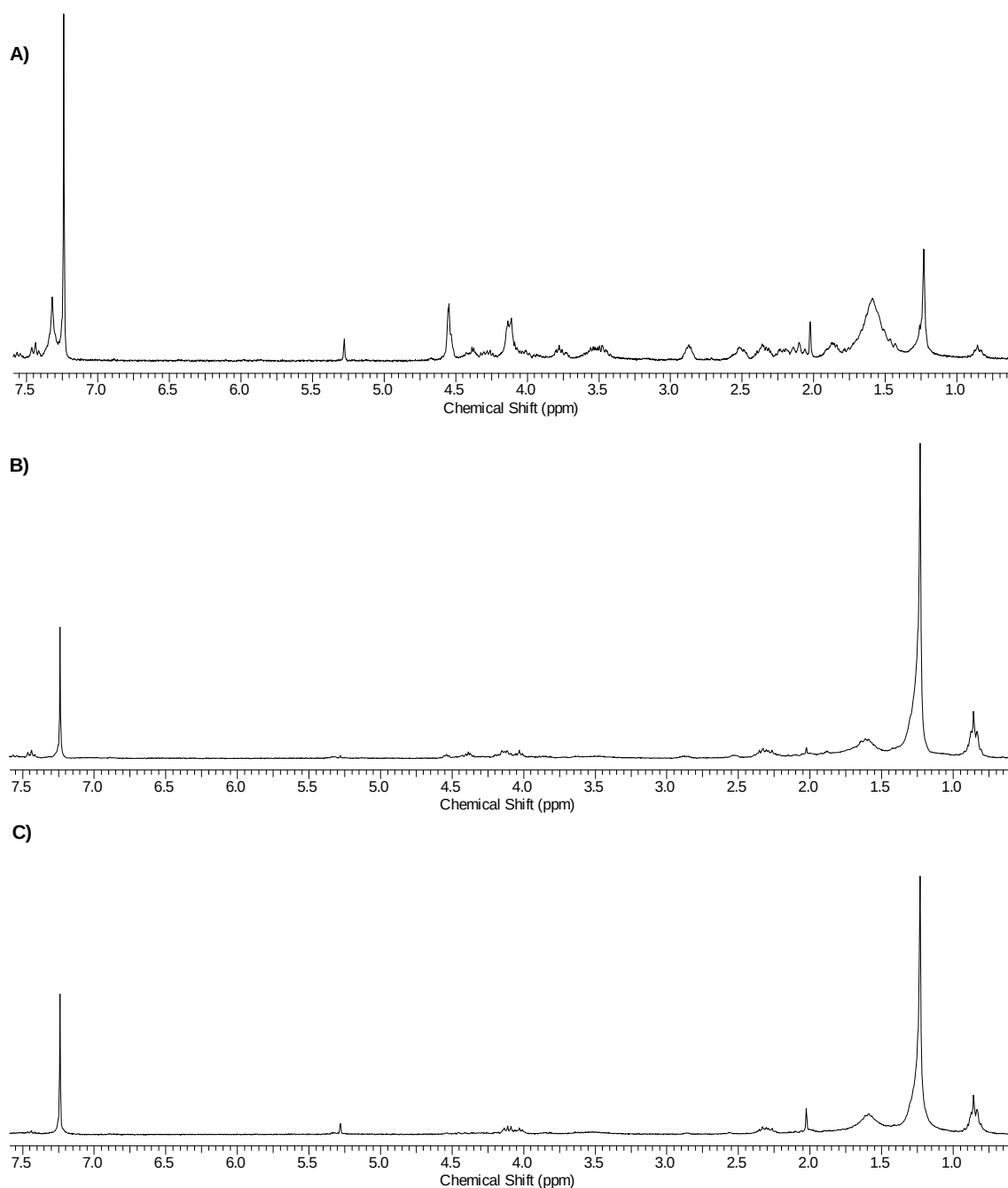


Figura 32. Espectro de RMN de ^1H (75 MHz, CDCl_3) do composto (-/+)-16 separado via CLAE: A) fração referente ao pico 10; B) fração referente ao pico 11 e C) fração referente ao pico 12.

É interessante notar que a proporção entre três isômeros, obtida experimentalmente, é relativamente parecida com a proporção verificada pelos cálculos teóricos:

Proporção entre 3 isômeros principais, obtida via espectro de separação CLAE	Proporção de 3 isômeros principais obtida por cálculos teóricos
3:5:2 (b:c:d)	3:5:1,5 (b:c:d)

Evidentemente, esta comparação é bastante especulativa e preliminar e necessita de mais experimentos, como CLAE quantitativo e cálculos teóricos levando em conta a solvatação, por exemplo. De qualquer forma, é um resultado interessante e merece atenção para racionalizarmos e verificarmos se este resultado é particular ou se pode generalizar para outros derivados *cage-like*, como os compostos sintetizados 6-9.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste trabalho foi realizada a síntese de dez compostos com estrutura cage-like com potencial para atuarem como auxiliares de quiralidade.

A partir do aduto *endo*-tríciclo [6.2.1.0^{2,7}] undeca-4,9-dien-3,6-diona (**1**) foi obtido o composto **2**, que após ser submetido à biotransformação com o fungo *Mucor ramosissimus* para obtenção dos álcoois correspondentes (-)-3 e (-)-4 que foram posteriormente separados levando em consideração a diferença de reatividade.

Os derivados 5-14 foram obtidos a partir do álcool (-)-3. O sucesso da reação estereosseletiva foi confirmado através da determinação ótica de todos os compostos;

Foram realizados testes com reagentes de deslocamento quiral utilizando como padrão os compostos racêmicos 5-9 tendo como melhor resposta o composto bromado 5;

Foi realizada a análise comparativa do composto bromado racêmico com o da biotransformação para determinação do excesso enantiomérico, obtendo-se *ee*. 80% para o composto (-)-5.

Realizou-se um teste preliminar para dessimetrização do glicerol empregando o composto bromado racêmico 5;

Foram realizados cálculos teóricos com o objetivo de determinar a proporção diastereoisomérica da mistura do composto racêmico 15;

O composto 15 foi submetido à reação de benzilação para proteção da hidroxila remanescente gerando o composto benzilado racêmico 16;

Os resultados obtidos na dessimetrização do glicerol não foram conclusivos, sendo necessários estudos posteriores para otimização dos resultados.

5. PARTE EXPERIMENTAL

5.1. Materiais, equipamentos e métodos

Os solventes utilizados foram da marca Merck, Acros, Vetec, Dinâmica, Simth e tratados conforme descrito na literatura [PERRIN & AMAREGO, 1988].

Para cromatografia em camada delgada (CCD) foram utilizadas cromatofolhas de alumínio – Sílica Gel 60 F₂₅₄ da Merck e Macherey-Nagel.

As revelações das placas cromatográficas foram feitas com os reveladores: Vapor de iodo e/ou solução de vanilina/ ácido sulfúrico/ metanol.

Para o fracionamento cromatográfico em coluna foi utilizada, como fase estacionária, sílica gel 60 (230-400 mesh ASTM) da Merck e sílica gel 60 (70-230 mesh ASTM) da Acros.

Os solventes foram evaporados à pressão reduzida em rotaevaporador Fisaton 802D.

Os espectros de RMN foram realizados no aparelho Bruker Avance DPX-300 sendo empregadas as frequências de 300 MHz para ¹H e de 75 MHz para ¹³C. A referência interna foi ajustada a partir do sinal de TMS e dos sinais relativos ao hidrogênio residual do solvente (CDCl₃ e CD₃OD)

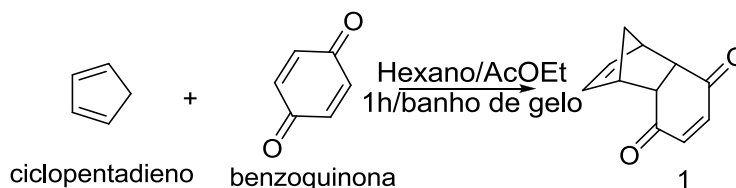
As rotações ópticas, $[\alpha]_D^{20}$, foram observadas no polarímetro Perkin Elmer, modelo 341.

Cultivo, inoculação e coleta das amostras biotransformadas foram feitas em câmara de fluxo laminar da Labconco, previamente esterilizada com álcool 70% e incidência de luz UV. Para esterilização dos materiais e meios de cultura foi utilizado a autoclave da marca Phoenix modelo AV 50.

As biotransformações foram realizadas em incubadora refrigerada com agitação, marca Marconi, modelo MA 830/A.

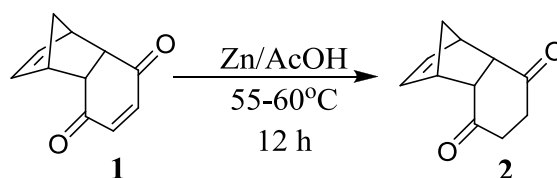
5.2. SÍNTESE DOS MATERIAIS DE PARTIDA

5.2.1 – *endo*-Triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-4,9-dien-3,6-diona (1):



Procedimento: A uma solução de benzoquinona (2,34 g, 22 mmol) em hexano: acetato de etila 5: 1, resfriada à 0°C, foi adicionado ciclopentadieno recém-destilado (2,2g, 33,2 mmol). A mistura resultante foi agitada durante 3 horas em banho de gelo e água, sendo acompanhada por CCD. Evaporou-se o solvente e o produto foi recristalizado em hexano obtendo-se um cristal amarelo. O produto final foi purificado em coluna cromatografica usando como eluente Hexano/Acetato de etila. **Rendimento: 96%** **RMN-¹H** (300MHz, CDCl₃): δ 138-1,41 (1H); 1,49-1,52 (1H); 3,18 (2H); 3,51 (2H); 6,03 (2H); 6,54 (2H). **RMN-¹³C** (75MHz, CDCl₃): δ 48,3 (CH); 48,6 (CH₂); 48,7 (CH); 135,3 (CH); 142,0 (CH); 199,4 (C).

5.2.2. *endo*-Triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-9-eno-3,6-diona (2):



Procedimento: A uma solução do composto 1 (1,97 g, 11,3.mmol) em ácido acético glacial (4,6 mL) foi adicionado Zn em pó (0, 46 g, 0,007 mol) sendo que a mistura resultante foi agitada a 55-60°C por um período de 2 horas. Ainda sendo observada a presença de material de partida por CCD, foram adicionadas mais 0,46 g de Zn em pó e 4,6 mL de ácido acético glacial agitando-se por mais 2 horas. A mistura foi então filtrada e o resíduo sólido foi lavado com CH₂Cl₂ (4 X 20 mL). O filtrado foi transferido a um funil de separação juntamente com solução saturada de NaCl. A mistura foi vigorosamente agitada e as fases foram separadas. A fase aquosa foi novamente lavada. As fases orgânicas foram combinadas e lavadas com água destilada (10 mL), solução aquosa de NaHCO₃ (10 mL) e água destilada (10 mL) novamente. Após secagem da fase orgânica com MgSO₄ anidro e filtração, o solvente foi removido a vácuo. O produto foi

purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, usando-se hexano/ acetato de etila (2:1) como eluente. **Rendimento: 84%.** **RMN-¹H** (300MHz, CDCl₃): δ 1,23-1,26 (1H); 1,34-1,37 (1H); 2,12-2,24 (2H); 2,49-2,57 (2H); 3,11 (2H); 3,30-3,32 (2H); 6,05 (2H). **RMN-¹³C** (75MHz, CDCl₃): δ 37,6 (CH₂); 47,1 (CH); 48,4 (CH₂); 51,6 (CH); 136,4 (CH); 209,5 (C=O).

5.3. SÍNTESE ESTEREOSSELETIVA- BIOTRANSFORMAÇÃO

5.3.1. CONDIÇÕES MICROBIOLÓGICAS

5.3.1.1. Manutenção dos Microrganismos

A manutenção dos microrganismos foi feita por subculturas sucessivas em meio sólido BDA da Merck, em tubos inclinados e placas de Petri.

5.3.1.2. Microrganismo utilizado

Culturas do fungo *Mucor ramosissimus* Samutsevitch (URM 3087).

5.3.1.3. Meio de Cultura Líquido

O fungo *Mucor ramosissimus* foi cultivado em erlenmeyers de 250 mL previamente autoclavados em meio de cultura contendo D-glucose (4,0 g), asparagina (0,2 g), fosfato de potássio monobásico (0,05 g), sulfato de magnésio (0,025 g), tiamina (0,05 g) dissolvidos em 100mL de água destilada (ITO, 2007). O pH do meio foi ajustado para 6,0 com uma solução aquosa de NaOH 0,1M.

5.3.1.4- Inoculação do Microrganismo ao Meio Líquido

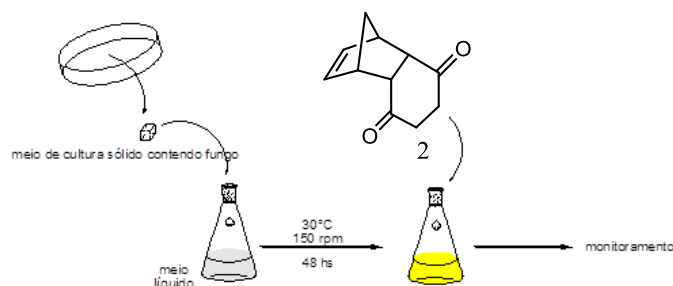
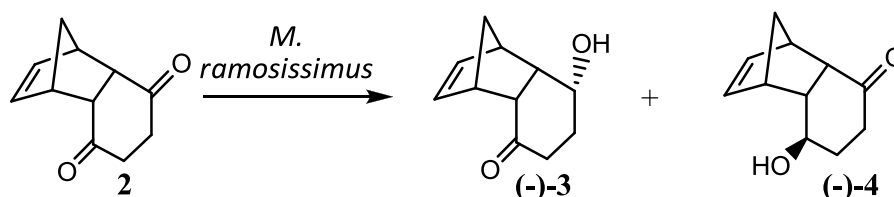


Figura 33

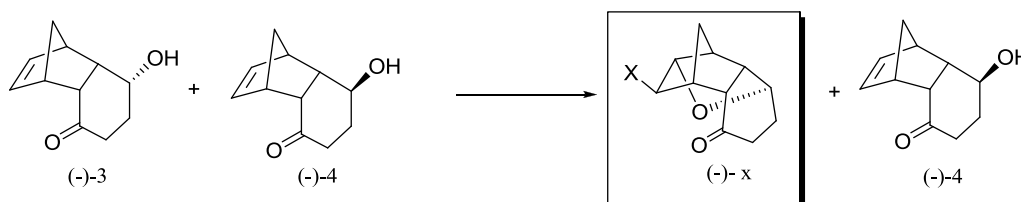
A inoculação do meio de cultura líquido foi realizada pela retirada de um pequeno fragmento do meio de cultura sólido contendo o fungo com a ajuda de uma alça do tipo agulha em forma de “L”, o qual foi adicionado ao meio de cultura líquido. Este procedimento foi realizado em câmara de fluxo laminar previamente esterilizada com álcool 70% e com incidência de luz ultravioleta por 15 minutos (ITO, 2007).

5.3.2. REAÇÃO DE BIOTRANSFORMAÇÃO DA DICETONA (2)



Procedimento: Biotransformação do composto **2**- Após a inoculação dos esporos na concentração 10^6 esporos/ mL do fungo *M. ramosissimus* no meio líquido (50 mL) foi colocado em uma incubadora a 32°C com agitação a 150 rpm na ausência de luz. Após um período de 48 horas o substrato orgânico **2** (53,4 mg) foi adicionado (imagem 01). Foram utilizados três tipos de controles para as reações: apenas meio de cultura, meio de cultura e substrato, meio de cultura e esporos do fungo (1 mL) com concentração definida. O meio foi filtrado em celite para retirada dos micélios e os produtos foram extraídos com acetato de etila. O resíduo da fase orgânica foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel, usando hexano/ acetato de etila (2:1) como eluente. Foram recuperados 10% de material de partida e 75% da mistura dos álcoois **12** e **29** na proporção de 75:25 (determinada através do espectro de RMN de ^1H). Os dados de RMN de ^1H e de ^{13}C da mistura estão de acordo com os reportados na literatura [MARCHAND, 1995].

5.3.3. REAÇÃO DA MISTURA DOS ÁLCOOIS DIASTEREOMÉRICOS PARA OBTENÇÃO DOS ÉTER-CETONAS SUBSTITUÍDOS (5-9)



<u>SUBSTRATO</u>	<u>REAGENTE/</u>	<u>TEMPO</u>	<u>PRODUTO</u>
<u>Ceto-álcool</u>	<u>CH₂Cl₂</u>	<u>/TEMPERATURA</u>	<u>(-)-x</u>
51,4 mg (-)-3	49,1 mg NBS	2,5h/t.a.	(-)-5 (90%)
53,4 mg (-)-3	64,7 mg NIS	1 h/t.a.	(-)-6 (93%)
59,5 mg (-)-3	42,8 mg NCS	3 h/t.a.	(-)-7 (78%)
78,2 mg (-)-3	72,3 mg PTSA	1,5h/t.a.	(-)-8 (82%)
80,5 mg (-)-3	75,9 mg MCPBA	3 h/t.a.	(-)-9 (80%)

Procedimento: A mistura de álcoois diastereoisoméricos foi dissolvida inicialmente em CH₂Cl₂ e em seguida foi adicionado (NBS, NIS, NCS, PTSA, m-CPBA). A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente. Por CCD observou-se que o material de partida havia sido consumido, prosseguindo-se com a elaboração da reação com um acréscimo de CH₂Cl₂ e lavagem com H₂O destilada. A fase orgânica foi seca com MgSO₄ anidro e filtrada e o solvente removido a vácuo. O produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, usando hexano:acetato de etila (1:1) como eluente. Óleo amarelado à temperatura ambiente (ITO, 2012)

Composto **(-)-5:** **RMN-¹H** (300MHz, CDCl₃): δ 1,61-1,65 (1H), 1,82 – 1,93 (1H), 2,12-2,15 (1H), 2,18-2,31 (2H), 2,31 – 2,37 (1H), 2,52 – 2,58 (1H), 2,68 – 2,73 (2H), 2,98 (1H), 3,69 (1H), 4,25 (1H), 4,55-4,56 (1H). **RMN-¹³C** (75MHz, CDCl₃): δ 25,3(CH₂), 34,3 (CH₂), 34,5 (CH₂), 41,7 (CH), 46,3 (CH), 48,0 (CH), 49,3 (CH), 54,5 (CH), 74,7 (CH), 87,8 (CH), 211,3 (C).

Composto **(-)-6:** **RMN-¹H** (300MHz, CDCl₃): δ 1,73-1,77 (1H), 1,83 – 1,94 (1H), 2,17 (1H), 2,18-2,32 (2H), 2,33 – 2,40 (1H), 2,55 – 2,59 (1H), 2,68 – 2,72 (2H), 2,93-2,94 (1H), 3,75-3,78 (1H), 4,22-4,23 (1H), 4,78-4,80 (1H). **RMN-¹³C** (75MHz, CDCl₃): δ 25,4(CH₂), 32,3 (CH₂), 34,6 (CH₂), 36,6 (CH), 41,8 (CH), 47,4 (CH), 48,8 (CH), 49,5 (CH), 74,4 (CH), 89,1 (CH), 211,6 (C).

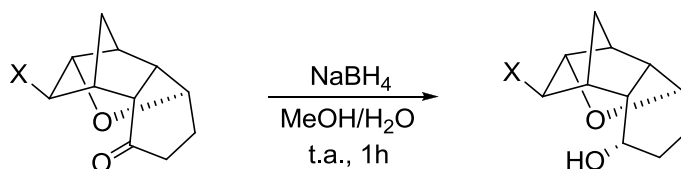
Composto **(-)-7:** **RMN-¹H** (300MHz, CDCl₃): δ 1,56-1,60 (1H), 1,85-1,95 (1H), 2,08 (1H), 2,11-2,32 (2H), 2,33 – 2,40 (1H), 2,56 – 2,59 (1H), 2,65 – 2,72 (2H), 3,00 (1H), 3,64 (1H), 4,29 (1H), 4,37-4,39 (1H). **RMN-¹³C** (75MHz, CDCl₃): δ 25,8 (CH₂), 33,6 (CH₂), 34,9 (CH₂), 42,2 (CH), 46,6 (CH), 48,1 (CH), 49,3 (CH), 66,3 (CH), 75,5 (CH), 88,2 (CH), 211,9 (C).

Composto **(-)-8:** **RMN-¹H** (300MHz, CDCl₃): δ 1,32-1,35 (1H), 1,40-1,41 (1H), 1,48-1,49

(1H), 1,53-1,57 (1H), 1,82 – 1,92 (1H), 2,16 – 2,26 (1H), 2,30-2,32 (1H), 2,42-2,44 (1H), 2,46-2,51 (1H), 2,52-2,56 (1H), 2,58-2,62 (1H), 2,92-2,96 (1H), 4,26 (1H), 4,42-4,47 (1H). **RMN-¹³C** (75MHz, CDCl₃): δ 26,5 (CH₂), 35,1 (CH₂), 37,2 (CH₂), 37,4 (CH), 39,3 (CH), 43,4 (CH), 49,1 (CH), 55,1 (CH), 74,3 (CH), 79,6 (CH), 214,3 (C).

Composto **(-)-9**: **RMN-¹H** (300MHz, CDCl₃): δ 1,46-1,50 (1H), 1,85 – 1,94 (1H), 1,97-2,02(1H), 2,18-2,25 (2H), 2,31 – 2,42 (1H), 2,46 – 2,48 (1H), 2,52 – 2,60 (2H), 2,94-2,97 (1H), 3,60 (1H), 4,07-4,08 (1H), 4,30 (1H). **RMN-¹³C** (75MHz, CDCl₃): δ 26,1 (CH₂), 32,3 (CH₂), 35,0 (CH₂), 42,3 (CH), 46,0 (CH), 47,4 (CH), 48,1 (CH), 75,8 (CH), 77,2 (CH), 87,3 (CH), 213,2 (C).

5.3.4. REAÇÃO DE OBTENÇÃO ÉTER-ÁLCOOL SUBSTITUÍDOS (10-14)



SUBSTRATO (éter-cetona X)	REAGENTE NaBH ₄ /MeOH	TEMPO/ TEMPERATURA	PRODUTO (éter-álcool X)
12,8 mg (-)-5	2,1 mg	1 h/t.a.	(-)-10 (90%)
14,9 mg (-)-6	2,3 mg	1 h/t.a.	(-)-11 (92%)
31,3 mg (-)-7	6,4 mg	1 h/t.a.	(-)-12 (75%)
12,2 mg (-)-8	2,9 mg	1 h/t.a.	(-)-13(81%)
15,2 mg (-)-9	3,3 mg	1 h/t.a.	(-)-14(79%)

Procedimento: Uma solução do composto éter-cetona X em MeOH foi resfriada em banho de gelo. Em seguida foi adicionado NaBH₄. Após acrescidos os reagentes a solução foi retirada do banho de gelo e agitada por 1 hora a temperatura ambiente. A reação foi interrompida com 1 gota de ácido acético e adicionado CH₂Cl₂ e lavada com H₂O destilada. A fase orgânica foi secada com MgSO₄ anidro e o solvente removido sob pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, usando-se hexano: acetato de etila (2:1) como eluente. Sólido branco à temperatura ambiente (ITO, 2012).

Composto **(-)-10**: **RMN-¹H** (300MHz, CDCl₃): δ 1,42-1,48 (1H), 1,50-1,54 (1H), 1,61-1,70 (2H), 1,93-2,00 (1H), 2,11-2,15 (1H), 2,26-2,32 (1H), 2,35-2,42 (1H), 2,62 (1H), 2,91 (1H), 3,92-4,00 (1H), 4,12 (1H), 4,23 (1H), 4,53-4,55 (1H). **RMN-¹³C** (75MHz, CDCl₃): δ 26,1 (CH₂), 26,7 (CH₂), 35,4 (CH₂), 39,5 (CH), 42,9 (CH), 44,2 (CH), 49,1 (CH), 56,5 (CH), 69,7 (CH), 76,1 (CH), 88,7 (CH).

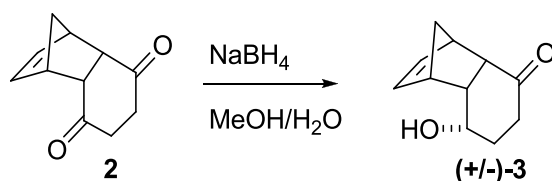
Composto **(-)-11**: **RMN-¹H** (300MHz, CDCl₃): δ 1,37-1,47 (1H), 1,61-1,66 (2H), 1,70 (1H), 1,91-1,99 (1H), 2,14-2,17 (1H), 2,27-2,31 (1H), 2,33-2,39 (1H), 2,65 (1H), 2,84-2,86 (1H), 3,91-3,99 (1H), 4,09 (1H), 4,27 (1H), 4,75-4,77(1H). **RMN-¹³C** (75MHz, CDCl₃): δ 26,0 (CH₂), 26,7 (CH₂), 35,0 (CH), 37,8 (CH₂), 39,6 (CH), 43,1 (CH), 45,3 (CH), 49,8 (CH), 69,8 (CH), 75,8 (CH), 89,8 (CH).

Composto **(-)-12**: **RMN-¹H** (300MHz, CDCl₃): δ 1,42-1,45 (2H), 1,62-1,64 (2H), 1,72 (1H), 1,94-1,99 (1H), 2,05-2,08 (1H), 2,31 (1H), 2,54 (1H), 2,92 (1H), 3,92-4,00 (1H), 4,15 (2H), 4,32-4,34 (1H). **RMN-¹³C** (75MHz, CDCl₃): δ 26,2 (CH₂), 26,7 (CH₂), 34,1 (CH₂), 39,2 (CH), 42,5 (CH), 43,9 (CH), 48,7 (CH), 64,3 (CH), 60,7 (CH), 76,3 (CH), 88,6 (CH).

Composto **(-)-13**: **RMN-¹H** (300MHz, CDCl₃): δ 1,23-1,29 (2H), 1,40-1,43 (1H), 1,48-1,62 (2H), 1,72-1,82 (2H), 1,91-1,96 (1H), 2,27 – 2,30 (1H), 2,85 (1H), 3,92-3,98 (1H), 4,11 (1H), 4,35-4,39 (1H). **RMN-¹³C** (75MHz, CDCl₃): δ 25,8 (CH₂), 27,4 (CH₂), 34,9 (CH), 36,8 (CH₂), 37,8 (CH₂), 41,0 (CH), 43,5 (CH), 49,6 (CH), 70,9 (CH), 75,6 (CH), 79,8 (CH).

5.4. SÍNTESES RACÊMICAS

5.4.1- rel-(1S,2S,6S,7R,8R)-6-hidroxitriciclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-9-en-3-ona (3)

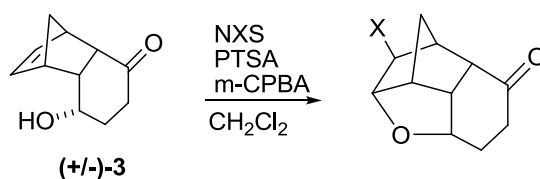


Procedimento: Uma solução do composto 2 (250 mg, 1,41 mmols) em uma mistura de metanol (4,0 mL) e água (0,7 mL) foi resfriada a 0°C. A esta mistura fria foi adicionado NaBH₄ (15 mg, 1,56 mmol). Após a adição do agente redutor à temperatura ambiente, a mistura reagente foi agitada por 2,5 horas. Ácido acético glacial (0,05 mL) foi adicionado, seguido da adição de água gelada (3 mL). O produto foi extraído com CH₂Cl₂ (3 X 10,0 mL). Após a secagem da fase orgânica com MgSO₄ anidro, o solvente

Parte Experimental

foi removido com vácuo. Rendimento: 90%. Óleo alaranjado (ITO, 2007). **RMN-¹H** (300MHz, CDCl₃): δ 1,19-1,21 (1H); 1,31-1,33 (1H); 1,68-1,78 (2H); 2,06-2,13 (2H); 2,71-2,81 (2H); 2,99 (1H); 3,16 (1H); 4,19-4,23 (1H); 6,02-6,04 (1H); 6,11-6,13 (1H). **RMN-¹³C** (75MHz, CDCl₃): δ 27,6 (CH₂); 35,9 (CH₂); 45,0 (CH); 45,6 (CH); 45,7 (CH); 49,8 (CH₂); 51,3 (CH); 67,4 (CH); 135,2 (CH); 136,4 (CH); 213,4 (C=O).

5.4.2. SÍNTESE DOS DERIVADOS ÉTER-CETONA SUBSTITUIDOS (5-9)



SUBSTRATO	REAGENTE/ CH ₂ Cl ₂	TEMPO /°C	PRODUTO
Ceto-álcool-X			(+/-)-x
89,0 mg (+/-)-3; X= Br	110,0 mg NBS/2,97 mL	2,5h/t.a.	(+/-)-5 (90%)
79,8 mg (+/-)-3 X= I	120,9 mg NIS/ 2,66 mL	1 h/t.a.	(+/-)-6 (92%)
68,0 mg (+/-)-3 X=Cl	61,1 mg NCS/ 2,26 mL	3 h/t.a.	(+/-)-7 (50%)
88,0 mg (+/-)-3 X=H	102,0 mg PTSA/ 2,9 mL	1,5h/t.a.	(+/-)-8 (89%)
44,0 mg (+/-)-3 X= OH	51,1 mg MCPBA/1,5 mL	3 h/t.a.	(+/-)-9 (88%)

Procedimento: O composto (+/-)-3 (0,9 g, 5 mmol) foi dissolvido inicialmente em 30 mL de CH₂Cl₂ e em seguida foi adicionado (NBS, NIS, NCS, PTSA, m-CPBA). A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente. Por CCD observou-se que o material de partida foi consumido, elaborando-se a reação com um acréscimo de CH₂Cl₂ e lavagem com H₂O destilada. A fase orgânica foi seca com MgSO₄ anidro e filtrada e o solvente removido a vácuo. O produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, usando hexano:acetato de etila (1:1) como eluente. Óleo amarelado à temperatura

ambiente (ITO, 2007).

Composto **(+/-)-5**: **RMN-¹H** (300MHz, CDCl₃): δ 1,61-1,65 (1H), 1,82 – 1,93 (1H), 2,12 (1H), 2,15-2,22 (2H), 2,30 – 2,43(1H), 2,52 – 2,58 (1H), 2,68 – 2,72 (2H), 2,98 (1H), 3,69 (1H), 4,25 (1H), 4,54-4,56 (1H). **RMN-¹³C** (75MHz, CDCl₃): δ 25,8 (CH₂), 34,8 (CH₂), 35,0 (CH₂), 42,2 (CH), 46,8 (CH), 48,5 (CH), 49,8 (CH), 55,0 (CH), 75,2 (CH), 88,4 (CH), 211,7 (C).

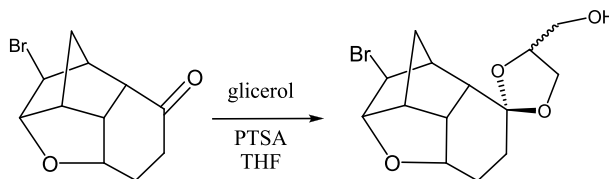
Composto **(+/-)-6**: **RMN-¹H** (300MHz, CDCl₃): δ 1,72-1,75 (1H), 1,86 – 1,94 (1H), 2,15 (1H), 2,17-2,31 (1H), 2,34 – 2,38 (2H), 2,54 – 2,58 (1H), 2,67 – 2,72 (2H), 2,93 (1H), 3,74 (1H), 4,21-4,26 (1H), 4,77-4,78 (1H). **RMN-¹³C** (75MHz, CDCl₃): δ 25,8 (CH₂), 32,1 (CH₂), 35,1 (CH₂), 37,1 (CH), 42,3 (CH), 47,8 (CH), 49,3 (CH), 49,9 (CH), 74,4 (CH), 89,5 (CH), 212,1 (C), comparado com o descrito na literatura [ITO, 2012].

Composto **(+/-)-7**: **RMN-¹H** (300MHz, CDCl₃): δ 1,56-1,59 (1H), 1,86-1,95 (1H), 2,07-2,11 (1H), 2,18-2,25 (1H), 2,33 – 2,43 (2H), 2,56 – 2,58 (1H), 2,64 – 2,69 (1H), 2,99-3,01 (1H), 3,64 (1H), 4,27-4,29 (1H), 4,36-4,37 (1H). **RMN-¹³C** (75MHz, CDCl₃): δ 25,8 (CH₂), 33,5 (CH₂), 34,9 (CH₂), 42,2 (CH), 46,6 (CH), 48,1 (CH), 49,3 (CH), 63,6 (CH), 75,4 (CH), 88,2 (CH), 211,8 (C), comparado com o descrito na literatura [ITO, 2012].

Composto **(+/-)-8**: **RMN-¹H** (300MHz, CDCl₃): δ 1,27-1,31 (1H), 1,33-1,35 (1H), 1,45 (1H), 1,49-1,53 (1H), 1,79 – 1,88 (1H), 2,11 – 2,16 (1H), 2,18-2,26 (1H), 2,37-2,39 (1H), 2,40-2,47 (1H), 2,49-2,53 (1H), 2,57 (1H), 2,87-2,89 (1H), 4,21 (1H), 4,37-4,41 (1H). **RMN-¹³C** (75MHz, CDCl₃): δ 26,5 (CH₂), 35,1 (CH₂), 37,2 (CH₂), 37,4 (CH), 39,3 (CH), 43,4 (CH), 49,1 (CH), 55,1 (CH), 74,3 (CH), 79,6 (CH), 214,1 (C), comparado com o descrito na literatura [ITO, 2012].

Composto **(+/-)-9**: **RMN-¹H** (300MHz, CDCl₃): δ 1,46-1,49 (1H), 1,82-1,93 (1H), 1,96-2,00 (1H), 2,14-2,26 (2H), 2,45 – 2,48 (1H), 2,50-2,59 (2H), 2,93-2,96 (1H), 3,57 (1H), 4,06-4,08 (1H), 4,26 (1H). **RMN-¹³C** (75MHz, CDCl₃): δ 26,0 (CH₂), 32,3 (CH₂), 34,9 (CH₂), 42,3 (CH), 46,0 (CH), 47,3 (CH), 48,1 (CH), 75,7 (CH), 77,1 (CH), 87,3 (CH), 213,4 (C), comparado com o descrito na literatura [ITO, 2012].

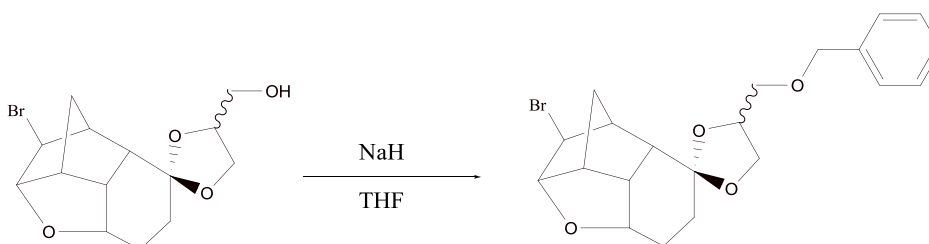
5.4.3- REAÇÃO DE PROTEÇÃO DA CARBONILA DO COMPOSTO (+/-)5 COM GLICEROL



SUBSTRATO	GLICEROL	PTSA	TOLUENO	TEMPO/ °C
(+/-)-5; X= Br 346,4 mg	130 mg	3,0 mg	2,0 mL	24 h/refluxo

Procedimento: Os compostos (+/-)-5 foi inicialmente dissolvido em tolueno com adição posterior de glicerol e p-TsOH, sendo aquecida sob refluxo por 24 horas, com remoção de água empregando atmosfera de nitrogênio, obtendo-se o cetel (+/-)-15. Após o resfriamento, a mistura reacional foi interrompida com NaOH e extraída com AcOEt. A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaHCO₃ e seca com MgSO₄ e concentrada. O resíduo foi cromatografado [Hex/AcOEt (2:1)] obtendo-se um óleo viscoso (KAWANAMI *et. al*, 2005).

5.4.4. REAÇÃO DE BENZILAÇÃO DO COMPOSTO (+/-)-15



SUBSTRATO	NaH	BnBr	TOLUENO	TEMPO/ °C
(+/-)-4; X= Br 78,3 mg	5,7 mg	0,04 mL	3,0 mL	8 h/t.a

Procedimento: Os compostos (+/-)-15 e foi inicialmente dissolvido em THF com adição posterior de NaH sob agitação, com posterior adição de brometo de benzila ao meio reacional que foi mantido em agitação por 4h em temperatura ambiente. A conferência

do andamento da reação foi acompanhada por CCD (HSU *et. al*, 1990).

Anexos

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AMARANTE, G. W; COELHO, F. Reações de Organocatálise com Aminas Quirais: Aspectos Mecanísticos e Aplicações em Síntese Orgânica, **Química Nova**, 2009, 32, 469-481.
- ANDRADE, L. H.; SILVA, A. V. **Síntese assimétrica de organoseleno amins**. Resumo (Abstract) da 30ª Reunião Anual da SBQ, Águas de Lindóia, Brasil, 2007.
- BEATRIZ, A.; ARAÚJO, Y. J. K.; LIMA, D. P.; Glicerol: um breve histórico e aplicação em sínteses estereosseletivas. **Química Nova**, Vol. 34, No. 2, 306-319, 2010.
- BERKESSEL, A.; GRÖGER, H.. **Asymmetric organocatalysis: from biomimetic concepts to applications in asymmetric synthesis**. Wiley-VCH, Weinheim, 2005;
- BERMUDEZ, J. A. Z. & BARRAGAT, P.; **Medicamentos Quirais: da dimensão química à discussão política** Cad. Saúde Públ., Rio de Janeiro, 12(1):47-51, jan-mar, 1996
- BISOL, T. B.; SÁ, M. M. Recentes Avanços na Preparação de Aziridinas. Aplicações Sintéticas e Implicações. **Química Nova**, 2007, 30, 106-115.
- BORCH, R. F.; BERNSTEIN, M. D.; DURST, H. D. The Cyanohydridoborate Anion as a Selective Reducing Agent. **Journal of the American Chemical Society**, 1971, 16, 2897-2904.
- BROCKSOM, T. J. DONATONI M. C.; ULIANA M. P.; VIEIRA, Y. W.; A Reação De Diels-Alder No Início Do Século Vinte Um; **Química Nova**, Vol. 33, No. 10, 2211-2218, 2010
- BRUCE, P. Y.; Organic Chemistry, Organic chemistry, 4th ed, versão pdf.
- CAMILO, F. F.; GRUBER, J. Reações de Diels-Alder entre compostos carbonílicos α,β -insaturados e ciclopentadieno. **Química Nova**, 22(3), 1999.
- CLAYDEN, J.; GREEVS, N.; WARREN, S.; WOTHERS, P. Organic Chemistry. Oxford University Press, 2001.
- CONSTANTINO, M. G., Química Orgânica: Curso Básico Universitário, vol. 2, USP, versão PDF.
- CORREIA, C. R. D.; OLIVEIRA, C. C. **A evolução da química orgânica sintética: Quo vadis?**. *Cienc. Cult.*. 2011, vol.63, n.1, pp. 33-36. Disponível em: <http://cienciaecultura.bvs.br/scielo>, acessado em: 18/06/2012
- COSTA, V. E. U.; POHLMANN, A. R.; SORDI, M. L. T. de. Evaluation of Lipases in the Desymmetrization of meso-exo-3,5-Dihydroxymethylenetriciclo[5.2.1.0^{2,7}]decane and Synthesis of Chiral Derivatives. *Journal Brazil Chemical Society*, v. 15, N. 1, p. 22-27, 2004.

Anexos

EVANS D.A.; HELMCHEN G.; RUPING, M.; **Asymmetric Synthesis- The essential**, cap. 1, Wiley-VCH; 2º ed, 2007.

PINHEIRO, S.; FERREIRA, V. F. Abordagens em síntese assimétrica. *Química Nova*, 1998, 21, 312-318.

GUEDES A. T. S.; Aplicação De Lipases Na Dessimetização Quiral E Resolução Cinética De Derivados Do *Endo*-Triciclo[6.2.1.0^{2,7}]Undeca-4,9-Dien-3,6-Diona, **2011**[dissertação de mestrado, Departamento de Química]

GOTOR-FERNÁNDEZ, V.; BRIEVA, R.; GOTOR, V. **Lipases: Useful Biocatalysis for the Preparation of Pharmaceuticals**. *J. Mol. Cat. B: Enzymatic*. **2006**, 40, 111-120.

HSU, C. Y.; LIN, Y. S.; UANG, B. J.; **Enantioselective Syntheses of (2s) - 1 - Benzyloxy - 2,3 - propanediol and (2R) - 1 - Amino - 2,3 - propanediol from Glycerol**. *Tetrahedron: Asymmetry* 1990, 1, 219.

ITO, F. M.; PETRONI, J. M.; LIMA, D. P.; BEATRIZ, A.; MARQUES, M. R.; MORAES, M. O.; COSTA-LOTUFO, L. V.; MONTENEGRO, R. C.; MAGALHÃES, H. F.; Ó PESSOA, C. **Synthesis and Biological Evaluation of Rigid Polycyclic Derivatives of the Diels-Alder Adduct Tricyclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-4,9-dien-3,6-dione**. *Molecules* **2007a**, 12, 271.

ITO, F. M. Síntese, Biotransformação e Avaliação Biológica de Substâncias Policíclicas Cage-Like Derivadas do Aduto de Diels-Alder Triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-4,9-dien-3,6-diona, **2007** [Dissertação.] Campo Grande: Centro de Ciências Exatas e Tecnologia, Departamento de Química da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul.

ITO et. al; Biotransformation of a cage-like Diels-Alder adduct and derivatives by *Mucor ramosissimus* Samutsevitch. **Brazilian Journal of Microbiology** (2009) 40: 563-568.

ITO, F. M. **Síntese, Biotransformação e Avaliação Biológica de novos heterociclos Cage-like derivados do Aduto de Diels-Alder Triciclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-4,9-dien-3,6-diona**. Tese de doutorado, Campo Grande: Centro de Ciências Exatas e Tecnologia. 2012.

KAWANAMI, Y., HONNMA, A., OHTA, K., MATSUMOTO, N. **Effect of substituent on the enantioselectivity for lipase-catalyzed kinetic resolution of glycerol derivatives**. *Tetrahedron* 61 (2005) 693–697.

LABES, J. R.; WENDHAUSEN, R.; Seleção de microorganismos com ação sobre compostos carbonilados gerando alcoóis quirais, *Dynamis*. **Revista Tecno-Científica ISSN-1982-4866** (jan-mar/2008) n.14 vol.1, 73-79;

LIMA, V. L. E.; Os fármacos e a quiralidade: Uma breve abordagem. *Química Nova*, 20(6) (1997) 657.

MACMILLAN, D. W. C. The advent and development of organocatalysis. *Nature*, Vol.

Anexos

455, 2008.

MARSAIOLI, A.; PORTO, A. L.; **Biocatálise e Biotransformação: Fundamentos e Aplicações**, Salto-SP: Editora Schoba, 2010.

MARCHAND, A.P.; REDDY, G.M. **Mild and highly selective ultrasound-promoted zinc/acetic acid reduction of C:C bonds in α,β -unsaturated γ -dicarbonyl compounds**. *Synthesis*, v. p. 198-200, 1991.

MOTA, C. J. A., SILVA, C. X. A.; GONÇALVES V. L. C.; Gliceroquímica: novos produtos e processos a partir da Glicerina de produção de biodiesel, **Química Nova**, Vol. 32, No. 3, 639-648, 2009

MOUAD, A. M. **Biocatalisadores de origem marinha (algas, bactérias e fungos) para redução estereosseletiva de cetonas**. [Dissertação]. São Paulo: Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo, 2009.

OLIVEIRA, L. G.; MANTOVANI, S. M. Transformações Biológicas: Contribuições E Perspectivas. **Química Nova**, Vol. 32, No. 3, 742-756, 2009.

OMORI, A. T. Derivados aromáticos de Selênio e Telúrio. Aplicação da biocatálise na preparação de Selenetos e Teluretos Aromáticos enantiomericamente enriquecidos. [tese] Instituto de Química- USP, 2005.

ORLANDO, R. M. et al. Importância farmacêutica de fármacos quirais. Vol. IV (1), 08-14, 2007. **Revista eletrônica de Farmácia**. Disponível em: <http://revistas.ufg.br>

PAVIA, D. L.; LAMPMAN, G. M.; KRIZ, G. S. **Introduction to Spectroscopy – A guide for students of Organic Chemistry**. 3rd ed. Thomson Learning, United States of America. 2001.

PELLISSIER, H. **Chirality from Dynamic Kinetic Resolution**, 2011. Ed. RCS Publishing.

PERRIN, D. D.; ARMAREGO, W. L. F. **Purification of Laboratory Chemicals**, 3rd Ed., Pergamon Press, Oxford, 1988.

PILLI R. A.; Catálise assimétrica e o Prêmio Nobel 2001. **Química Nova na Escola**, 2001, 14, 16-24; Acessado em: <http://qnesc.sbq.org.br/online/qnesc14/v14a04.pdf>, 16/10/2012

PINHEIRO, S.; FERREIRA, V. F. Abordagens em síntese assimétrica. **Química Nova**, 1998, 21, 312-318.

PIOVAN, L. Biotransformação de Compostos Funcionalizados por Fungos Basidiomicetos e Desmetilação/Desalquilação de Aminas Terciárias por Fungos *Aspergillus terreus* [Dissertação] São Paulo. Instituto de Química, Universidade de São Paulo, 2007.

Anexos

PRADO, A. G. S. Química Verde, Os desafios da Química no Novo Milênio. **Química Nova**, 2003, 26, 738-744.

RAMOS, A. S.; **Redução Microbiológica de beta-cetoésteres**. Escola de Química, UFRJ, 2009. [tese de doutorado]

RIBEIRO, C. M. R.; MORITA, C. M. e MAIA, M. P.. *Monoterpenos di-hidroxilados e hidróxi-nitrogenados 1,2 e 1,3 como ligantes quirais em reação de reformatsky assimétrica*, **Química. Nova**, Vol. 31, No. 4, 735-739, 2008

SILVA, A.V. **Síntese de organo-seleno aminas e sua resolução cinética via reação de acetilação enantiosseletiva mediada por lípases**. [Dissertação]. São Paulo. Instituto de Química, Universidade de São Paulo, 2008.

SILVA, T. B.; Resolução cinética enzimática de álcoois e aminas quirais contendo boro e biorredução de cetonas contendo boro. USP, SP, 2011. [tese de Doutorado].

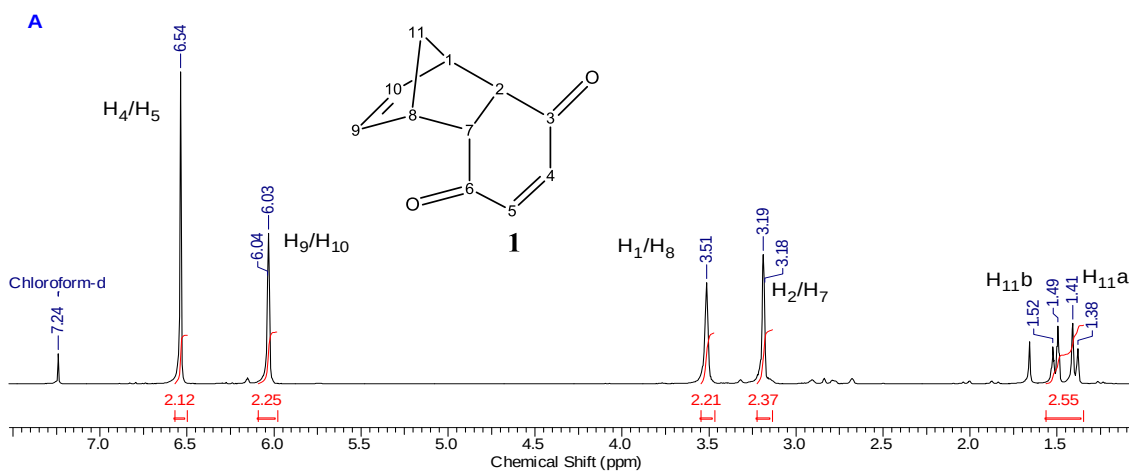
SHELDON, R. A., **Chirotechnology: Industrial Synthesis of Optically Active Compounds**, ed. Marcel Dekker, Inc., 1993.

SOLOMONS, T. W. G. & FRYHLE, C. G. Organic chemistry, 9th ed, John Wiley & Sons, Inc, EUA, 2008.

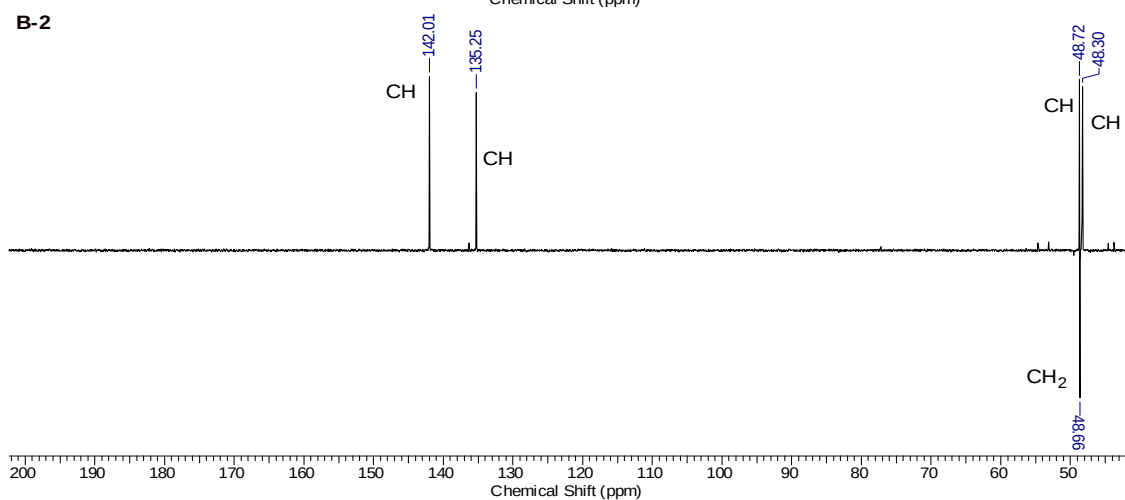
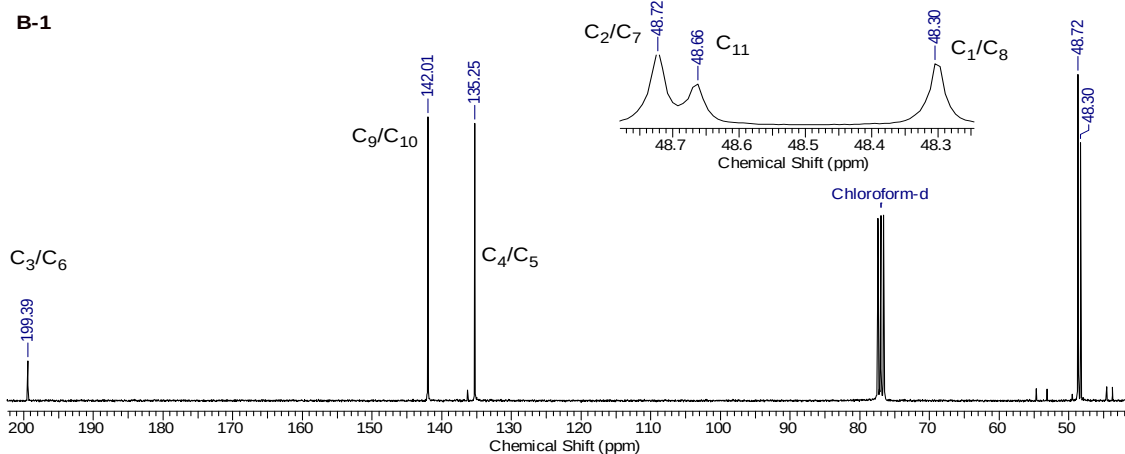
<http://www.massey.ac.nz/~girowlan/stereo2/lecture4.pdf>, acessado em 20-10-2011.

Anexos

Acquisition Time (sec)	6.0555	Nucleus	¹ H	Number of Transients	8
Frequency (MHz)	300.13	Points Count	65536	Pulse Sequence	zg
Original Points Count	32768	Sweep Width (Hz)	5411.26	Temperature (degree C)	27.000
Solvent	CHLOROFORM-D				



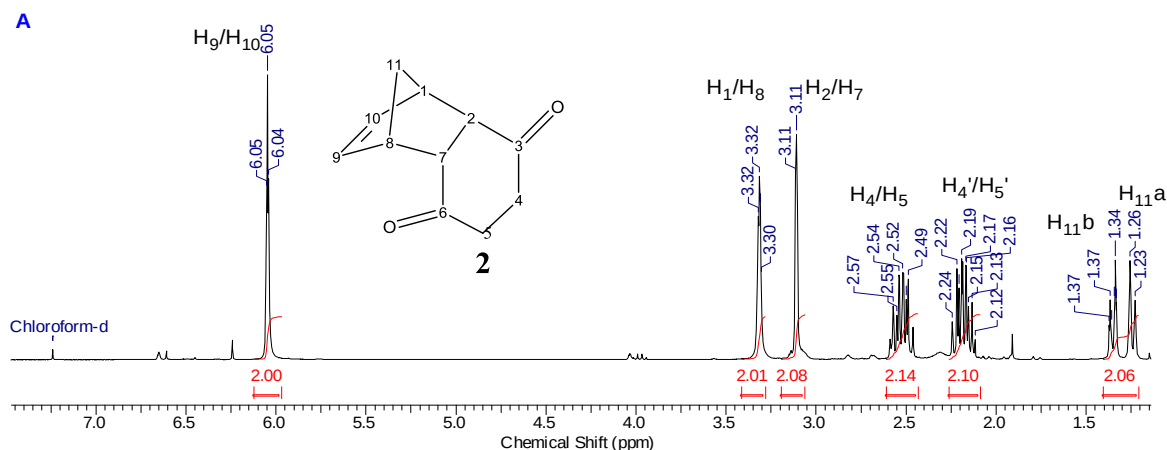
Acquisition Time (sec)	0.8700	Comment	¹³ C- CDCl ₃ - SC-12 - Suely
Frequency (MHz)	75.47	Nucleus	¹³ C
Original Points Count	16384	Points Count	32768
Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	18832.39
		Temperature (degree C)	27.000



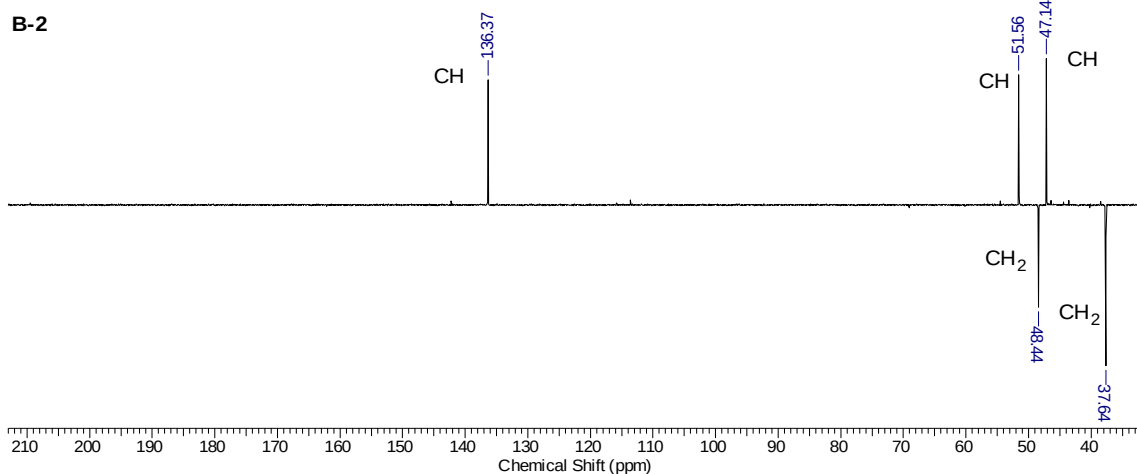
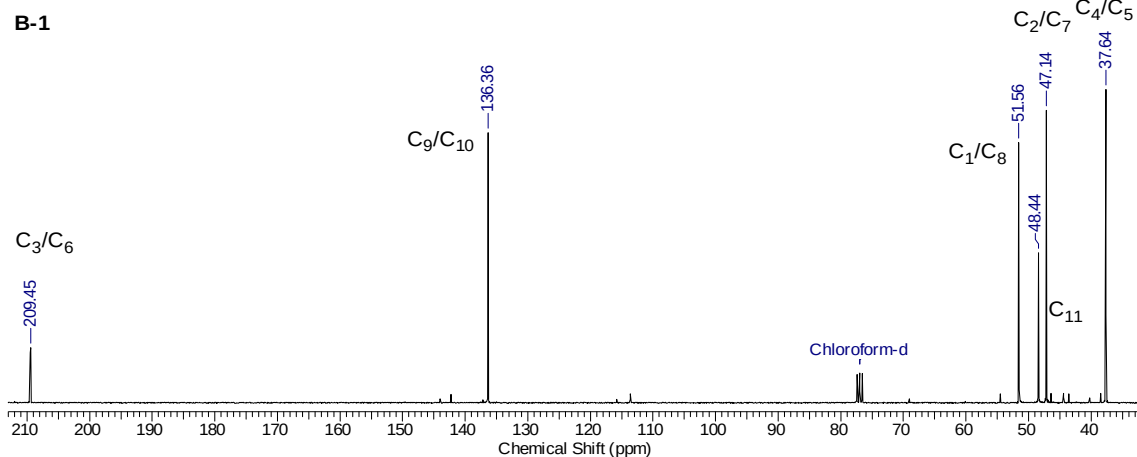
Espectro 01. Espectro do composto **1** A) RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃); B) RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): (1) Totalmente desacoplado; (2) DEPT 135, ↑(CH, CH₃); ↓(CH₂).

Anexos

Acquisition Time (sec)	13.2121	Comment	1H - CDCl ₃ - SC-13 - Suély - AB
Frequency (MHz)	300.13	Nucleus	1H
Original Points Count	32768	Points Count	65536
Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	2480.16
		Temperature (degree C)	27.000



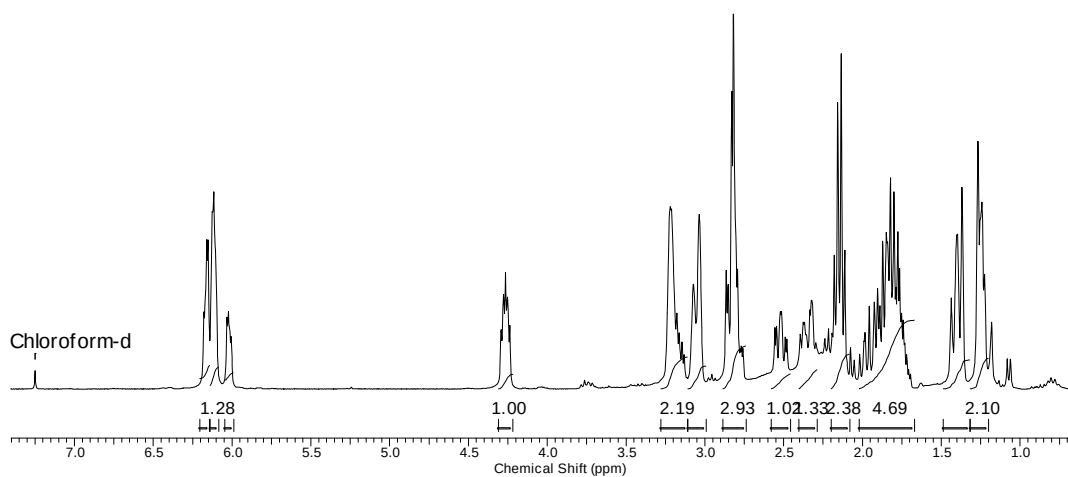
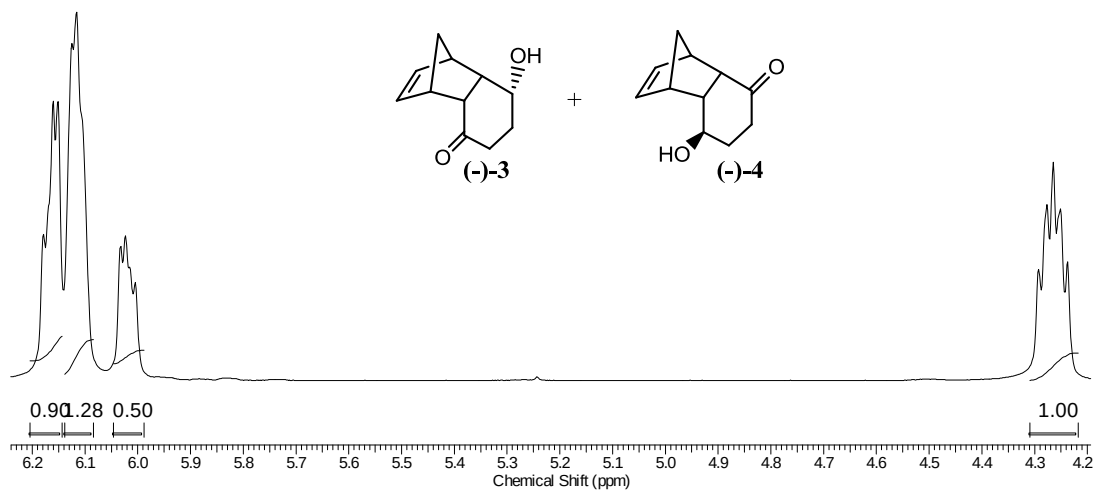
Acquisition Time (sec)	0.8700	Comment	13C - CDCl ₃ - SC-13 - Suély - AB
Frequency (MHz)	75.47	Nucleus	13C
Original Points Count	16384	Points Count	32768
Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	18832.39
		Temperature (degree C)	27.000



Espectro 02. Espectro do composto **2** A) RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃); B) RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): (1) Totalmente desacoplado; (2) DEPT 135, ↑(CH, CH₃); ↓(CH₂).

Anexos

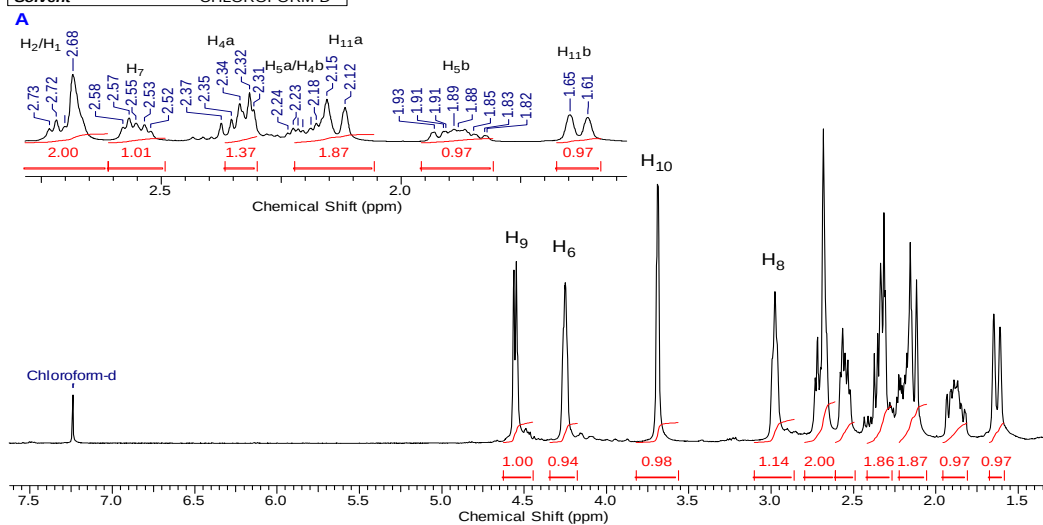
Acquisition Time (sec)	2.1889	Temperature (degree C)	27.000	Original Points Count	16384
Frequency (MHz)	300.13	Nucleus	¹ H	Number of Transients	8
Points Count	16384	Pulse Sequence	zg	Solvent	CHLOROFORM-D
Sweep Width (Hz)	7485.03				



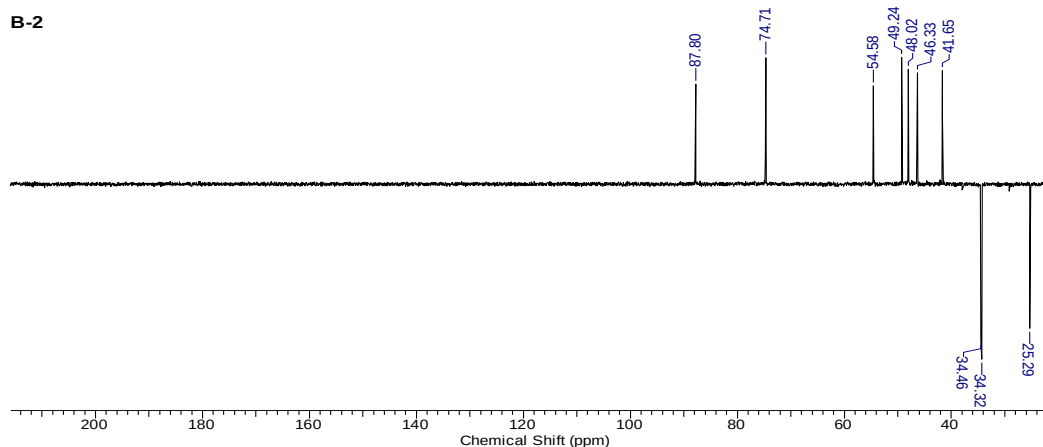
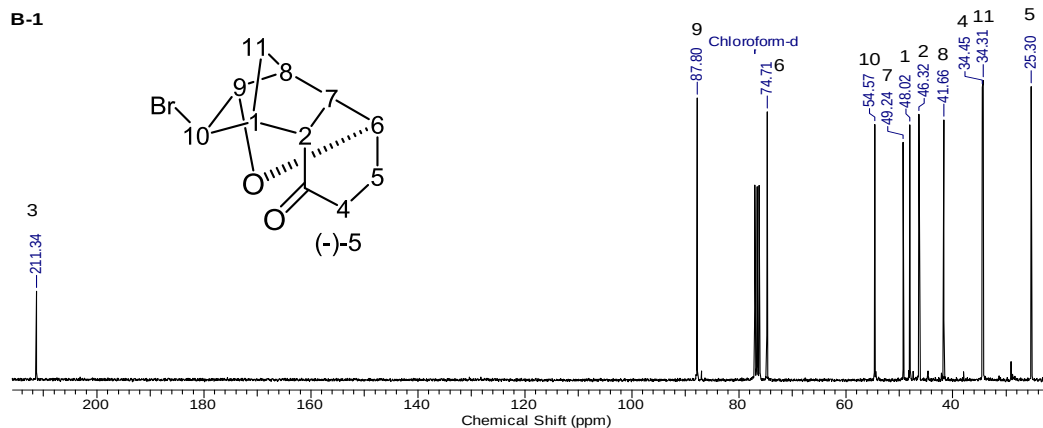
Espectro 03. Espectro do composto **(-)-3** A) RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃).

Anexos

Acquisition Time (sec)	6.8420	Nucleus	¹ H	Number of Transients	8
Frequency (MHz)	300.13	Points Count	65536	Pulse Sequence	zg
Original Points Count	32768	Sweep Width (Hz)	4789.27	Temperature (degree C)	27.000
Solvent	CHLOROFORM-D				



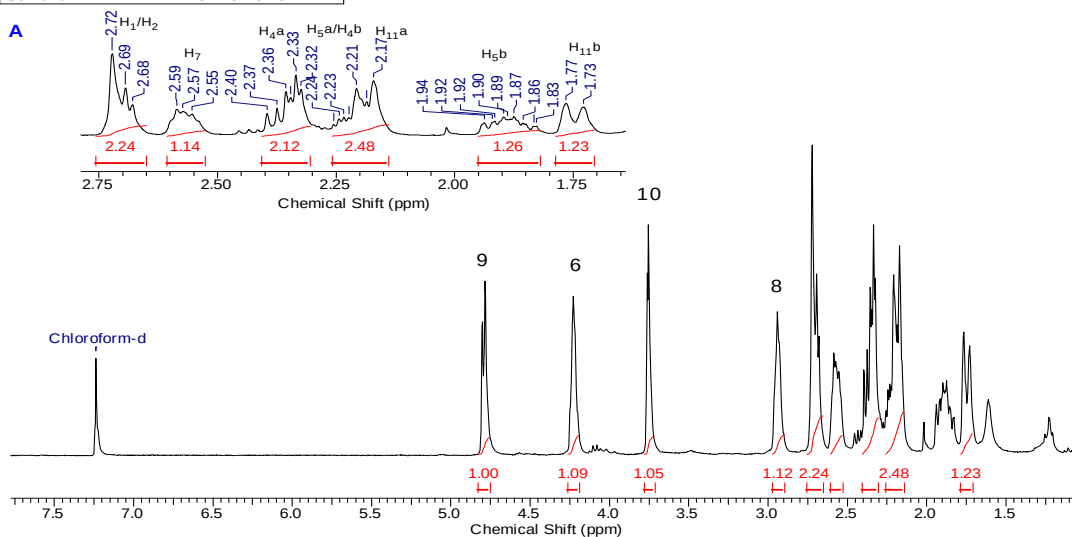
Acquisition Time (sec)	0.8700	Nucleus	¹³ C	Number of Transients	5986
Frequency (MHz)	75.47	Points Count	32768	Pulse Sequence	zgpg30
Original Points Count	16384	Sweep Width (Hz)	18832.39	Temperature (degree C)	27.000
Solvent	CHLOROFORM-D				



Espectro 04. Espectro do composto **(-)-5** A) RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃); B) RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): (1) Totalmente desacoplado; (2) DEPT 135, ↑(CH, CH₃); ↓(CH₂).

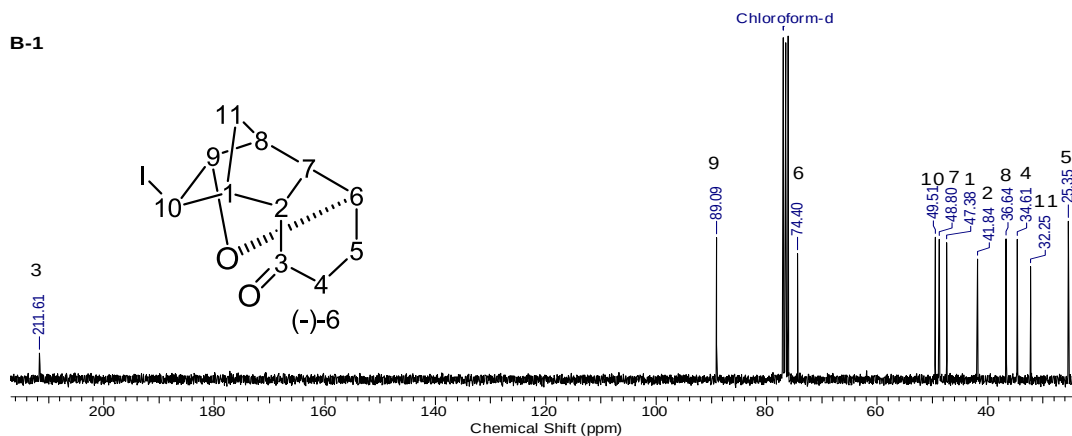
Anexos

Acquisition Time (sec)	6.8420	Nucleus	¹ H	Number of Transients	8
Frequency (MHz)	300.13	Points Count	65536	Pulse Sequence	zg
Original Points Count	32768	Sweep Width (Hz)	4789.27	Temperature (degree C)	27.000
Solvent	CHLOROFORM-D				

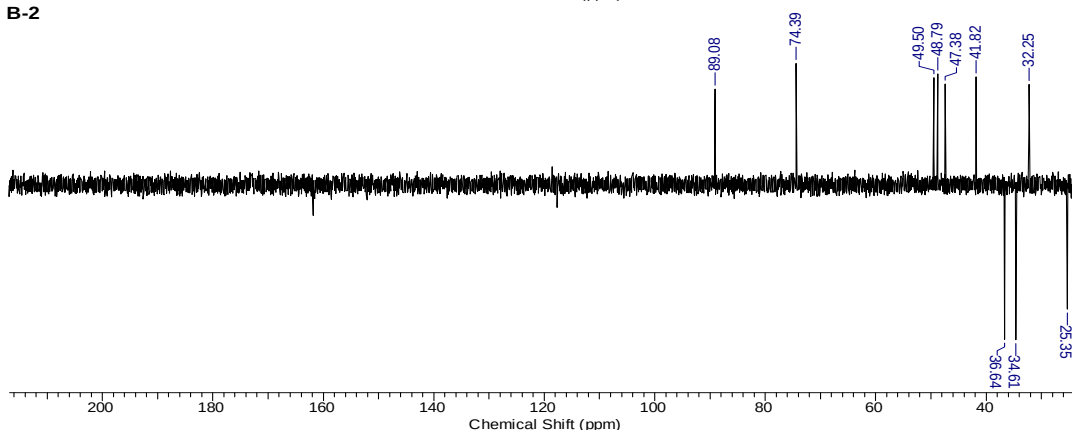


Acquisition Time (sec)	0.8700	Nucleus	¹³ C	Number of Transients	980
Frequency (MHz)	75.47	Points Count	32768	Pulse Sequence	zgpg30
Original Points Count	16384	Sweep Width (Hz)	18832.39	Temperature (degree C)	27.000
Solvent	CHLOROFORM-D				

B-1



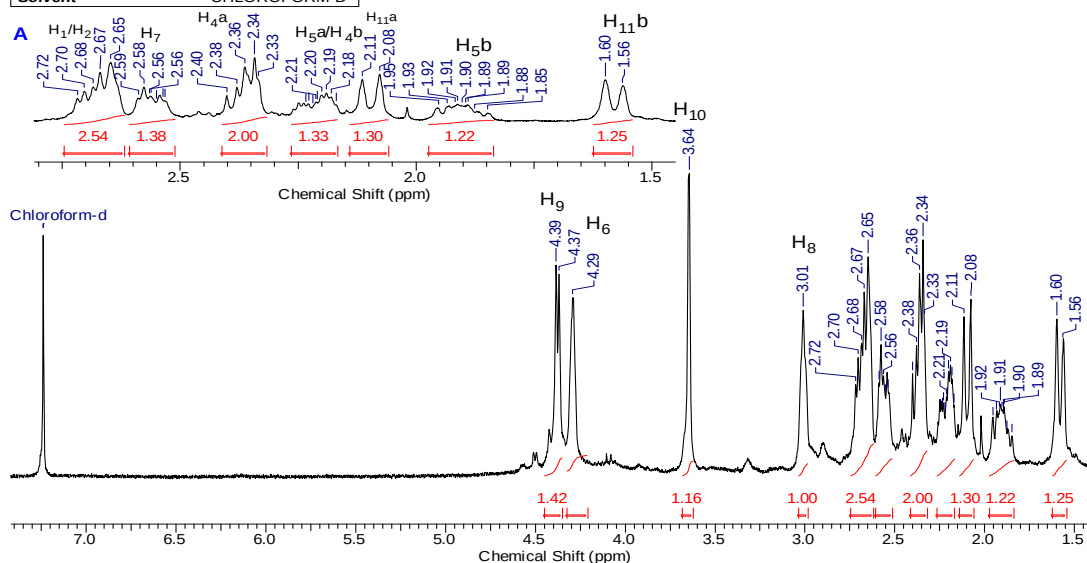
B-2



Espectro 05. Espectro do composto **(-)-6** A) RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃); B) RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): (1) Totalmente desacoplado; (2) DEPT 135, ↑(CH, CH₃); ↓(CH₂).

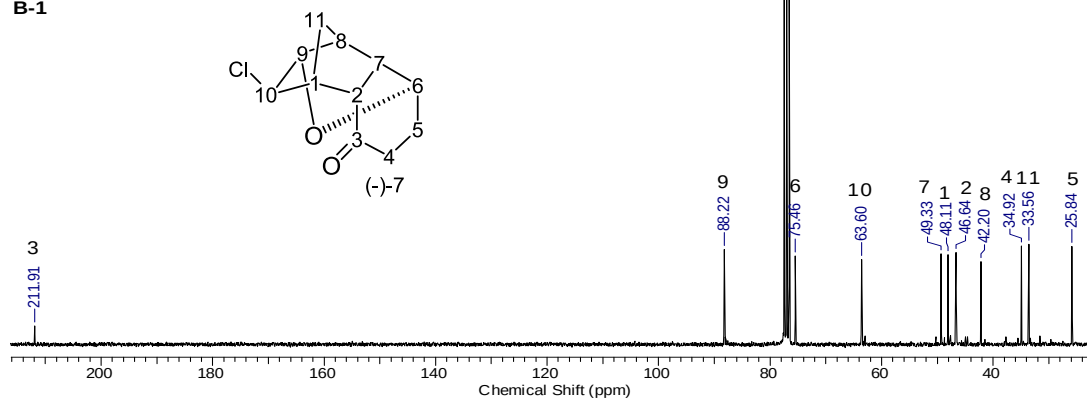
Anexos

Acquisition Time (sec)	6.8420	Nucleus	¹ H	Number of Transients	1
Frequency (MHz)	300.13	Points Count	65536	Pulse Sequence	zg
Original Points Count	32768	Sweep Width (Hz)	4789.27	Temperature (degree C)	27.000
Solvent	CHLOROFORM-D				

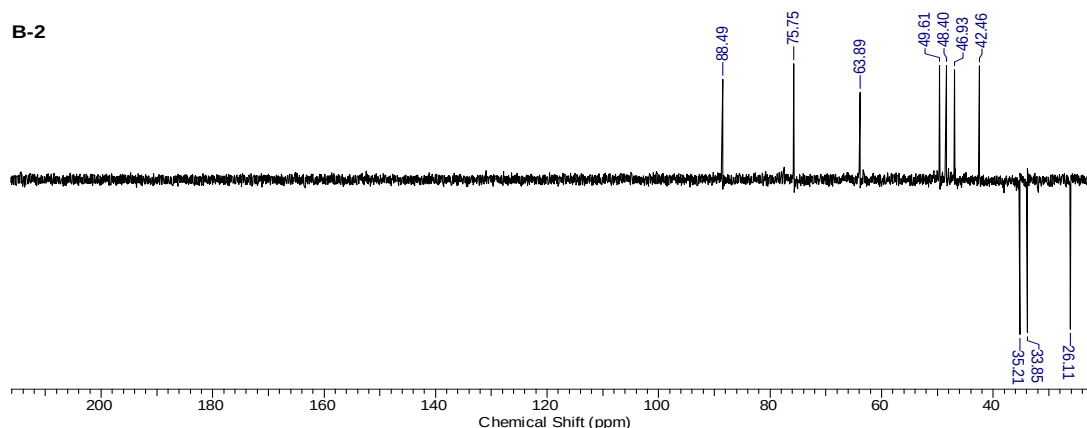


Acquisition Time (sec)	0.8700	Nucleus	¹³ C	Number of Transients	7751
Frequency (MHz)	75.47	Points Count	32768	Pulse Sequence	zgpg30
Original Points Count	16384	Sweep Width (Hz)	18832.39	Temperature (degree C)	27.000
Solvent	CHLOROFORM-D				

B-1



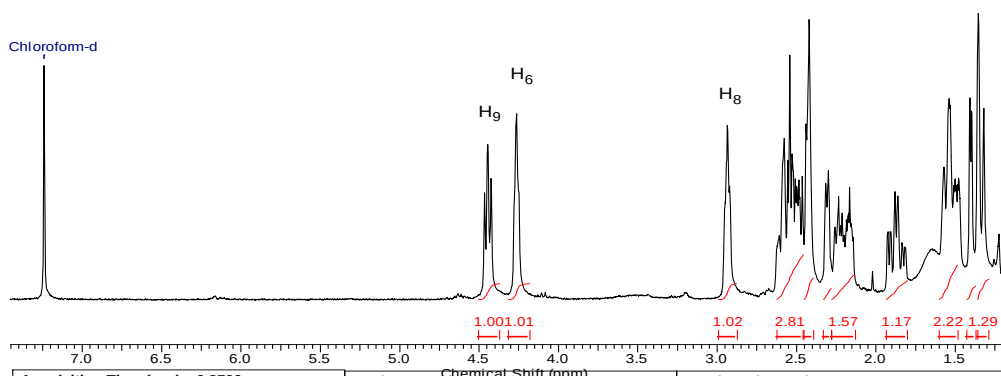
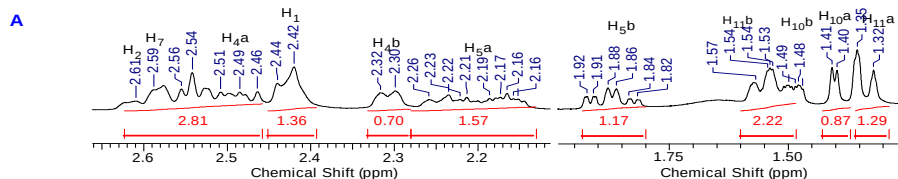
B-2



Espectro 06. Espectro do composto **(-)-7** A) RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃); B) RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): (1) Totalmente desacoplado; (2) DEPT 135, ↑(CH, CH₃); ↓(CH₂).

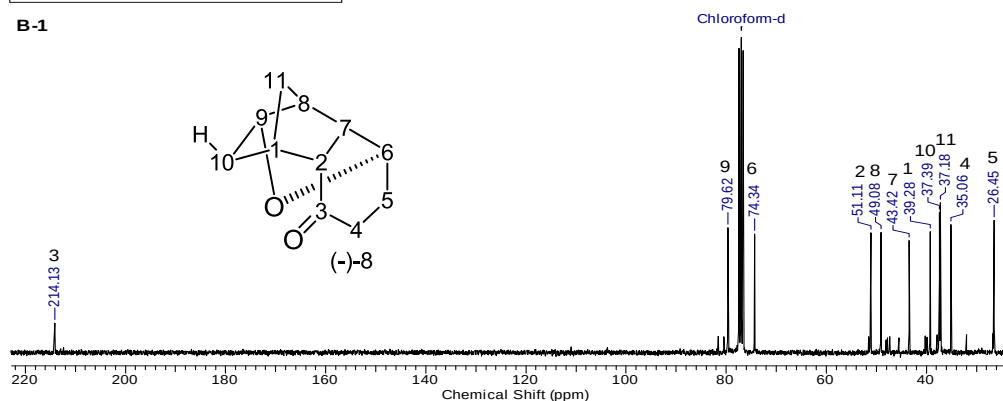
Anexos

Acquisition Time (sec)	6.8420	Nucleus	¹ H	Number of Transients	8
Frequency (MHz)	300.13	Points Count	65536	Pulse Sequence	zg
Original Points Count	32768	Sweep Width (Hz)	4789.27	Temperature (degree C)	27.000
Solvent	CHLOROFORM-D				

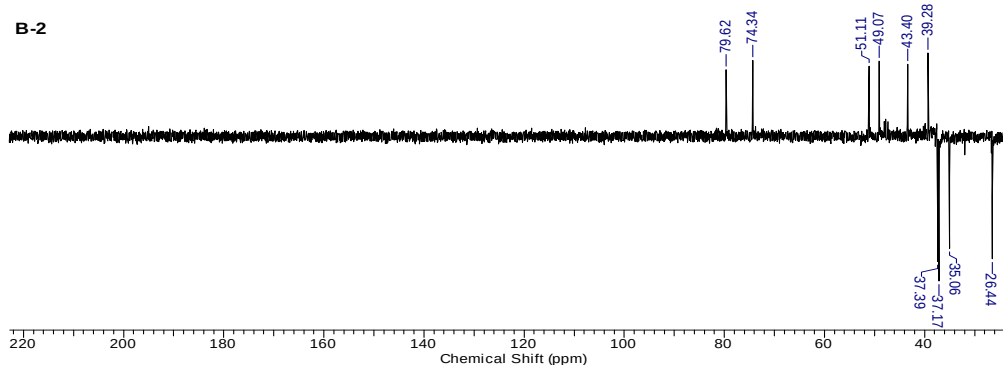


Acquisition Time (sec)	0.8700	Nucleus	¹³ C	Number of Transients	7442
Frequency (MHz)	75.47	Points Count	32768	Pulse Sequence	zgpg30
Original Points Count	16384	Sweep Width (Hz)	18832.39	Temperature (degree C)	27.000
Solvent	CHLOROFORM-D				

B-1



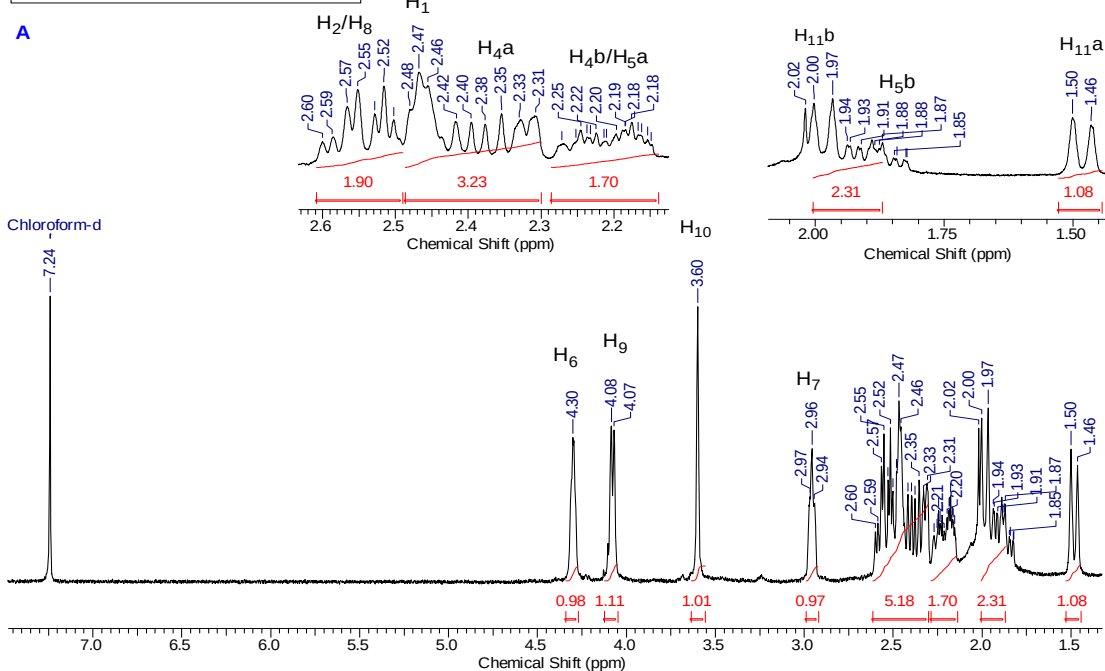
B-2



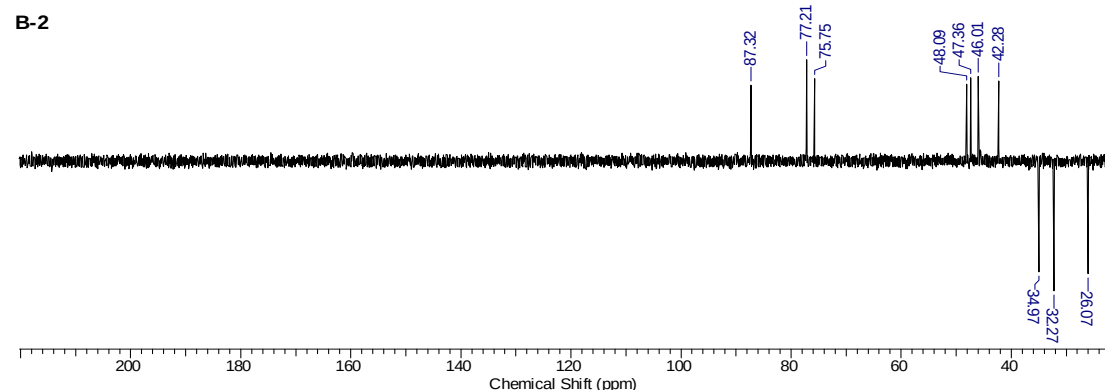
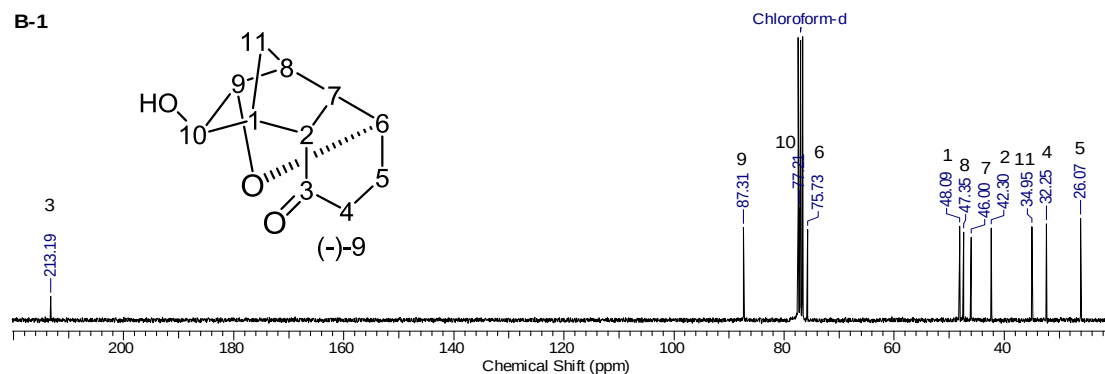
Espectro 07. Espectro do composto **(-)-8** A) RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃); B) RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): (1) Totalmente desacoplado; (2) DEPT 135, ↑(CH, CH₃); ↓(CH₂).

Anexos

Frequency (MHz)	300.13	Points Count	65536	Pulse Sequence	zg
Original Points Count	32768	Sweep Width (Hz)	4789.27	Temperature (degree C)	27.000
Solvent	CHLOROFORM-D				



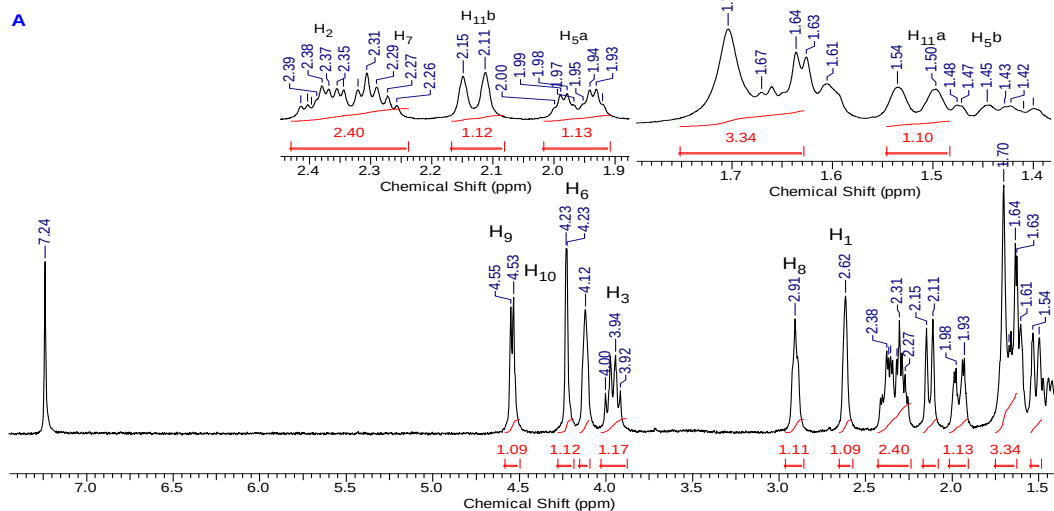
Acquisition Time (sec)	0.8700	Nucleus	¹³ C	Number of Transients	7634
Frequency (MHz)	75.47	Points Count	32768	Pulse Sequence	zgpg30
Original Points Count	16384	Sweep Width (Hz)	18832.39	Temperature (degree C)	27.000
Solvent	CHLOROFORM-D				



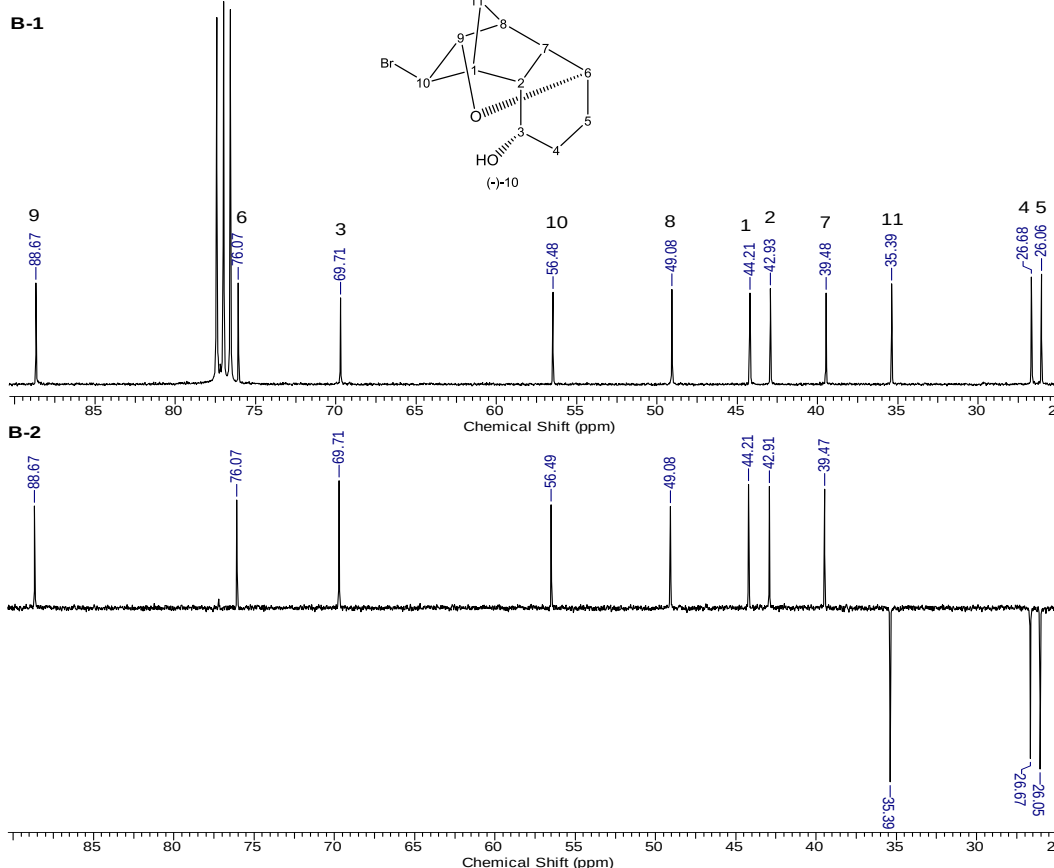
Espectro 08. Espectro do composto **(-)-9** A) RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃); B) RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): (1) Totalmente desacoplado; (2) DEPT 135, ↑(CH, CH₃); ↓(CH₂).

Anexos

Acquisition Time (sec)	6.8420	Nucleus	^1H	Number of Transients	1
Frequency (MHz)	300.13	Points Count	65536	Pulse Sequence	zg
Original Points Count	32768	Sweep Width (Hz)	4789.27	Temperature (degree C)	27.000
Solvent	CHLOROFORM-D				



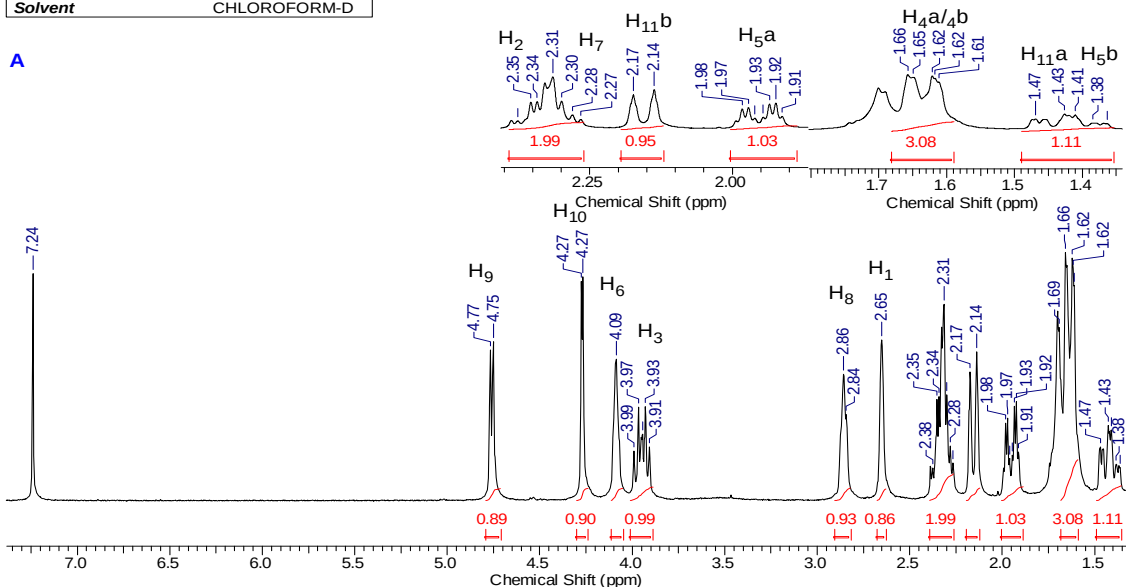
Acquisition Time (sec)	0.8700	Nucleus	^{13}C	Number of Transients	31369
Frequency (MHz)	75.47	Points Count	32768	Pulse Sequence	zgpg30
Original Points Count	16384	Sweep Width (Hz)	18832.39	Temperature (degree C)	27.000
Solvent	CHLOROFORM-D				



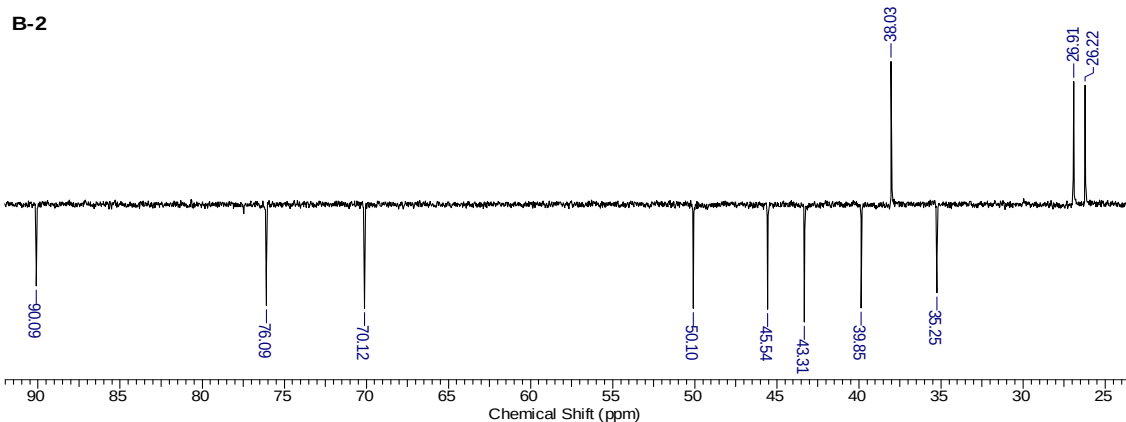
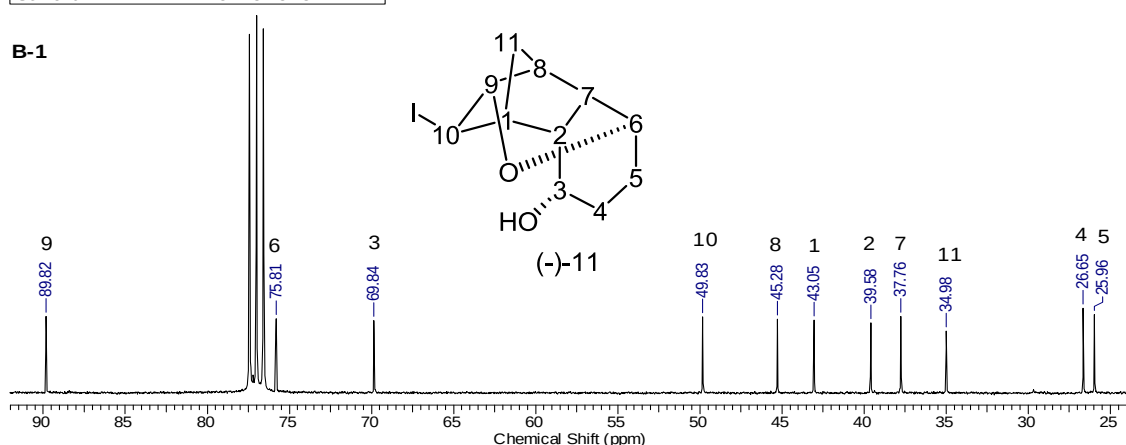
Espectro 09- Espectro do composto **(-)-10** A) RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3); B) RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): (1) Totalmente desacoplado; (2) DEPT 135, $\uparrow(\text{CH}, \text{CH}_3)$; $\downarrow(\text{CH}_2)$.

Anexos

Acquisition Time (sec)	6.8420	Nucleus	¹ H	Number of Transients	8
Frequency (MHz)	300.13	Points Count	65536	Pulse Sequence	zg
Original Points Count	32768	Sweep Width (Hz)	4789.27	Temperature (degree C)	27.000
Solvent	CHLOROFORM-D				



Acquisition Time (sec)	0.8700	Nucleus	¹³ C	Number of Transients	31095
Frequency (MHz)	75.47	Points Count	32768	Pulse Sequence	zgpg30
Original Points Count	16384	Sweep Width (Hz)	18832.39	Temperature (degree C)	27.000
Solvent	CHLOROFORM-D				

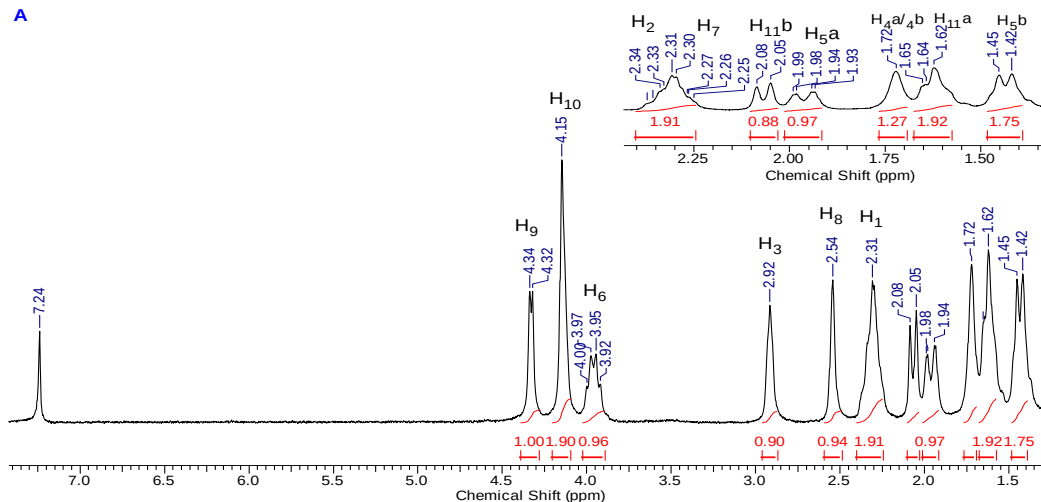


Espectro 10. Espectro do composto **(-)-11** A) RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃); B) RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): (1) Totalmente desacoplado; (2) DEPT 135, ↑(CH₂); ↓(CH, CH₃).

Anexos

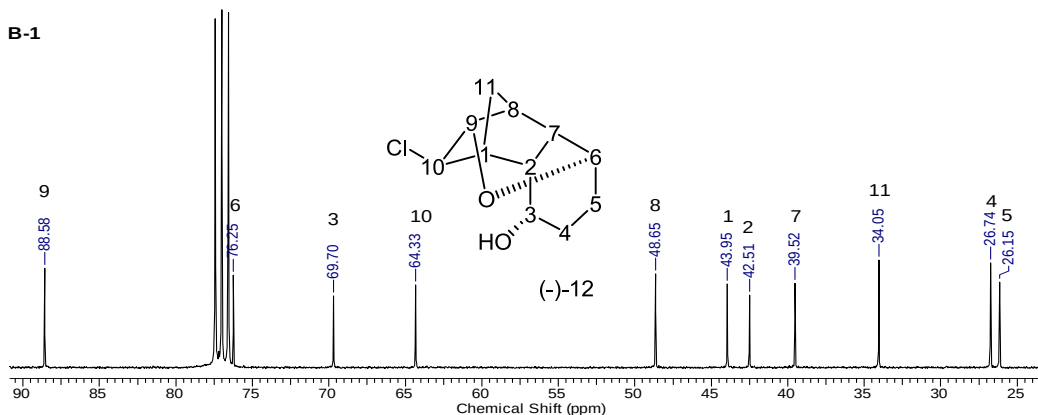
Acquisition Time (sec)	6.8420	Nucleus	¹ H	Number of Transients	1
Frequency (MHz)	300.13	Points Count	65536	Pulse Sequence	zg
Original Points Count	32768	Sweep Width (Hz)	4789.27	Temperature (degree C)	27.000
Solvent	CHLOROFORM-D				

A

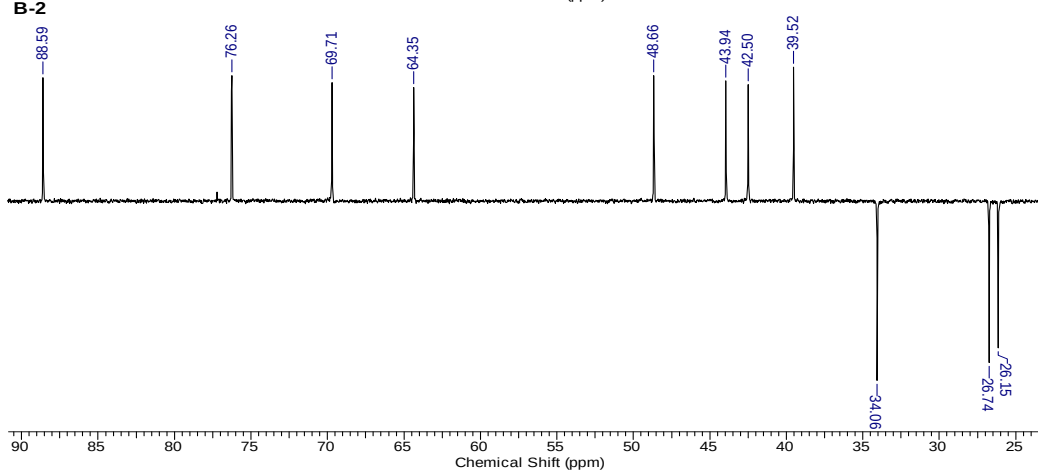


Acquisition Time (sec)	0.8700	Nucleus	¹³ C
Frequency (MHz)	75.47	Original Points Count	16384
Number of Transients	32141	Pulse Sequence	zgpg30
Points Count	32768	Sweep Width (Hz)	18832.39
Solvent	CHLOROFORM-D	Temperature (degree C)	27.000

B-1



B-2

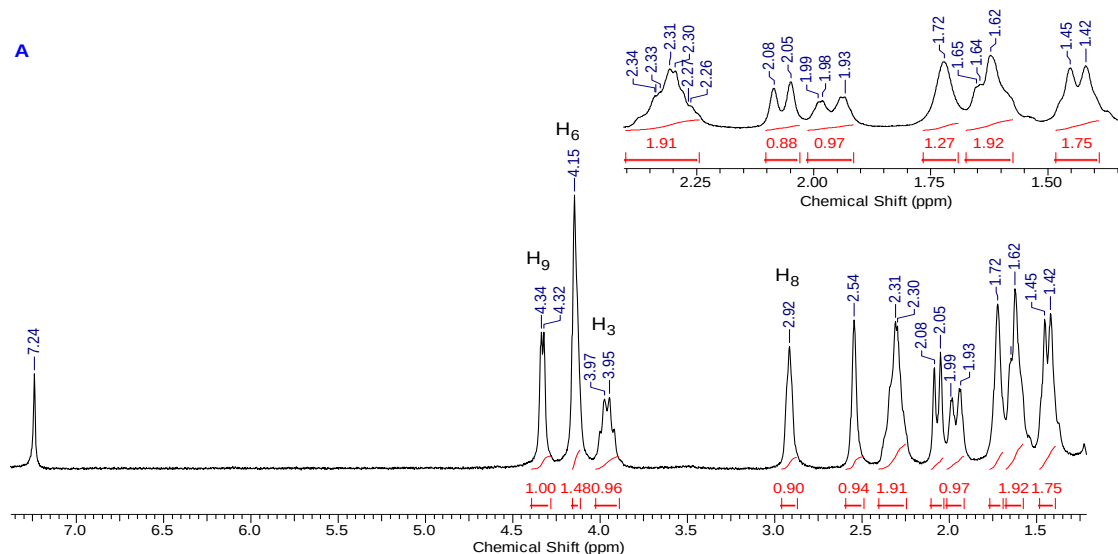


Espectro 11. Espectro do composto **(-)-12** A) RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃); B) RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): (1) Totalmente desacoplado; (2) DEPT 135, ↑(CH, CH₃); ↓(CH₂).

Anexos

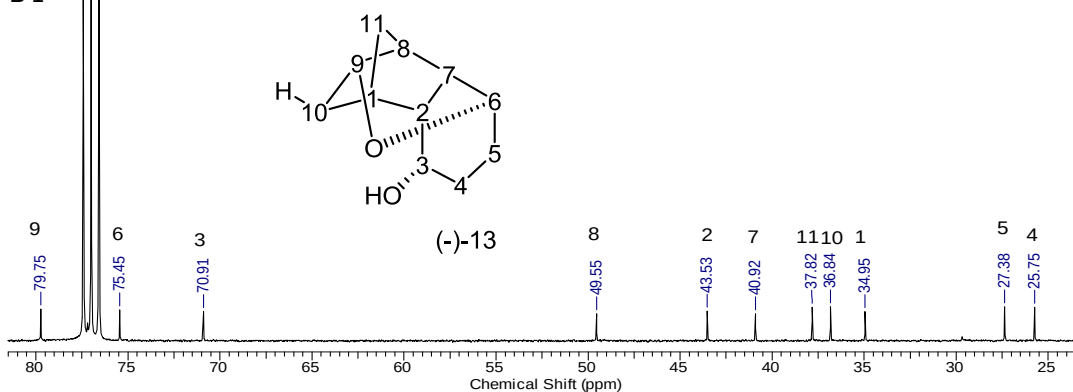
Acquisition Time (sec)	6.8420	Nucleus	¹ H	Number of Transients	8
Frequency (MHz)	300.13	Points Count	65536	Pulse Sequence	zg
Original Points Count	32768	Sweep Width (Hz)	4789.27	Temperature (degree C)	27.000
Solvent	CHLOROFORM-D				

A

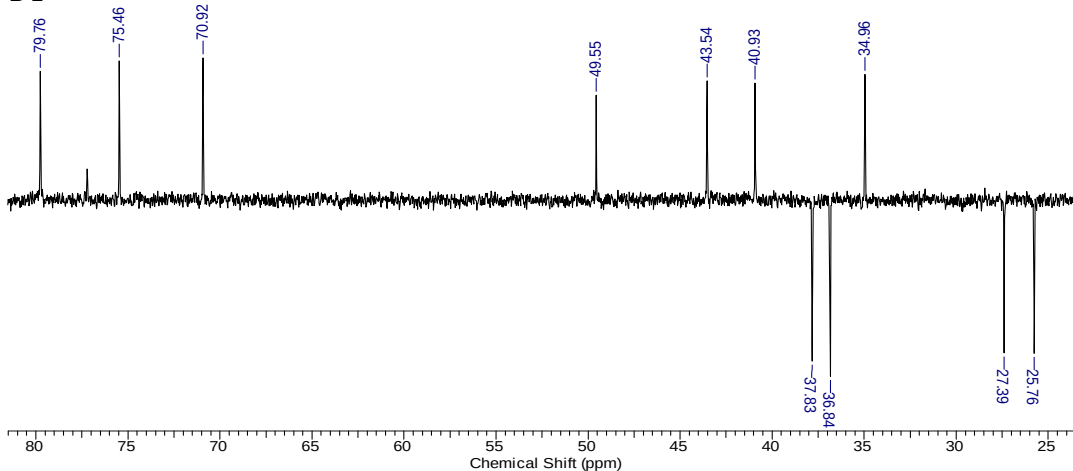


Acquisition Time (sec)	0.8700	Nucleus	¹³ C
Frequency (MHz)	75.47	Original Points Count	16384
Number of Transients	31154	Pulse Sequence	zgpg30
Points Count	32768	Sweep Width (Hz)	18832.39
Solvent	CHLOROFORM-D	Temperature (degree C)	27.000

B-1



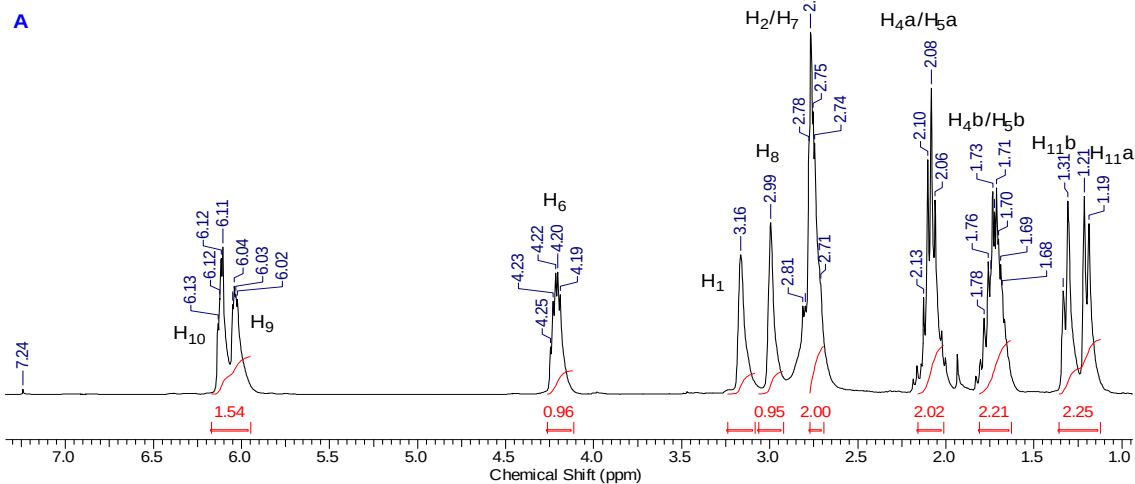
B-2



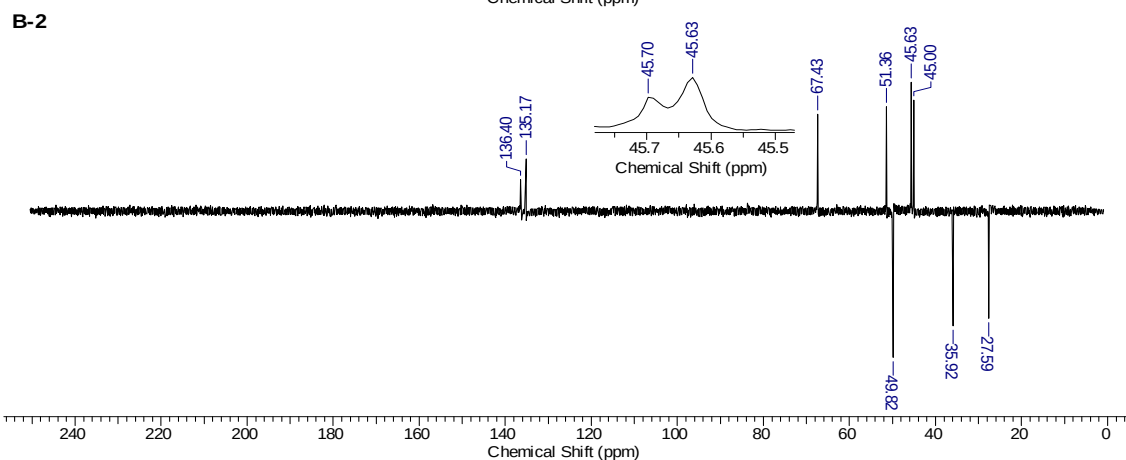
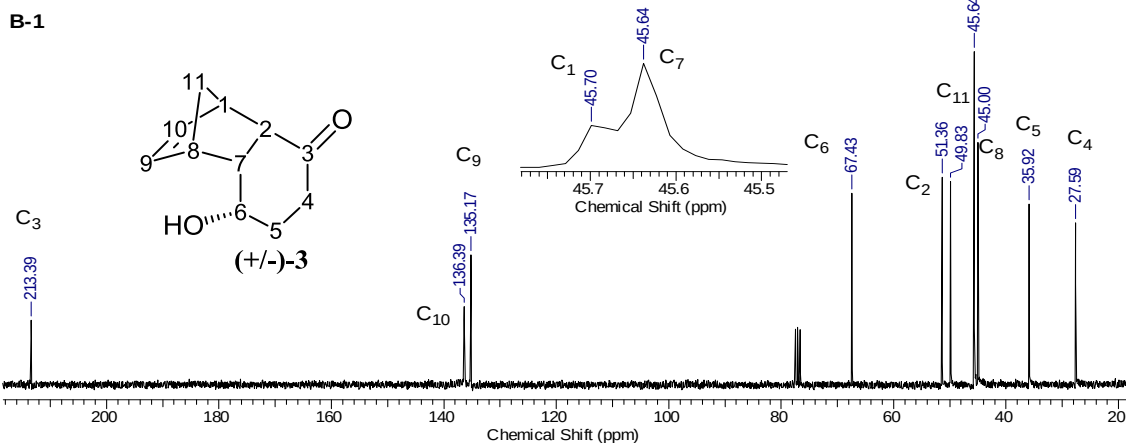
Espectro 12. Espectro do composto **(-)-13** A) RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃); B) RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): (1) Totalmente desacoplado; (2) DEPT 135, ↑(CH, CH₃); ↓(CH₂).

Anexos

Acquisition Time (sec)	2.1889	Comment	Imported from UXNMR.		
Frequency (MHz)	300.13	Nucleus	1H	Temperature (degree C)	27.000
Number of Transients	8	Original Points Count	16384		
Points Count	16384	Pulse Sequence	zg		
Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	7485.03		



Acquisition Time (sec)	0.8700	Comment	Imported from UXNMR.		
Nucleus	¹³ C	Number of Transients	147	Original Points Count	16384
Points Count	16384	Pulse Sequence	zgpg30	Solvent	CHLOROFORM-D
Sweep Width (Hz)	18832.39	Temperature (degree C)	27.000	Frequency (MHz)	75.48

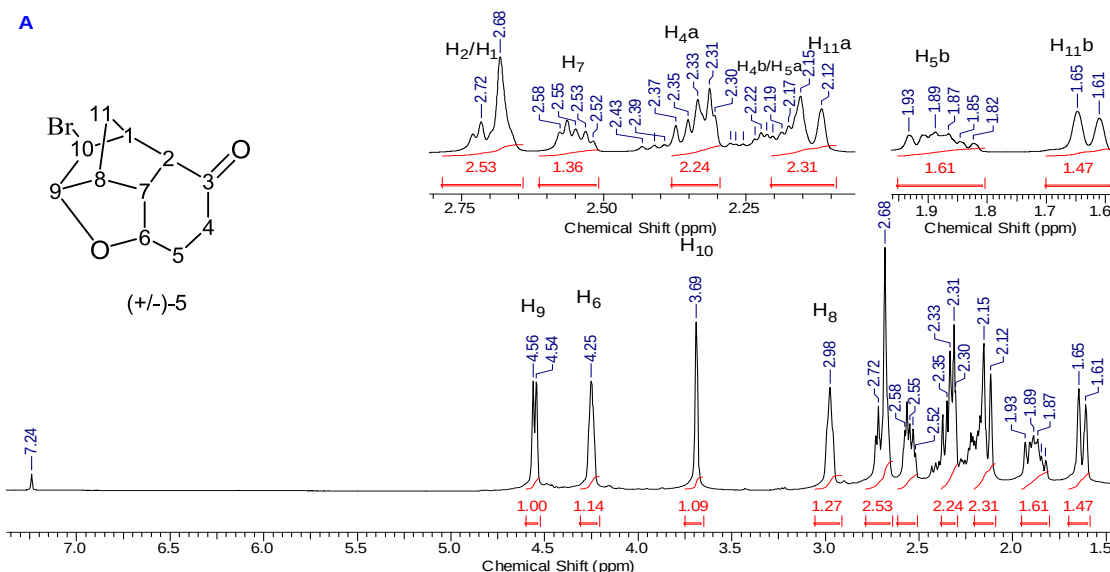


Espectro 13. Espectro do composto (+/-)-3 A) RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃); B) RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): (1) Totalmente desacoplado; (2) DEPT 135, ↑(CH, CH₃); ↓(CH₂).

Anexos

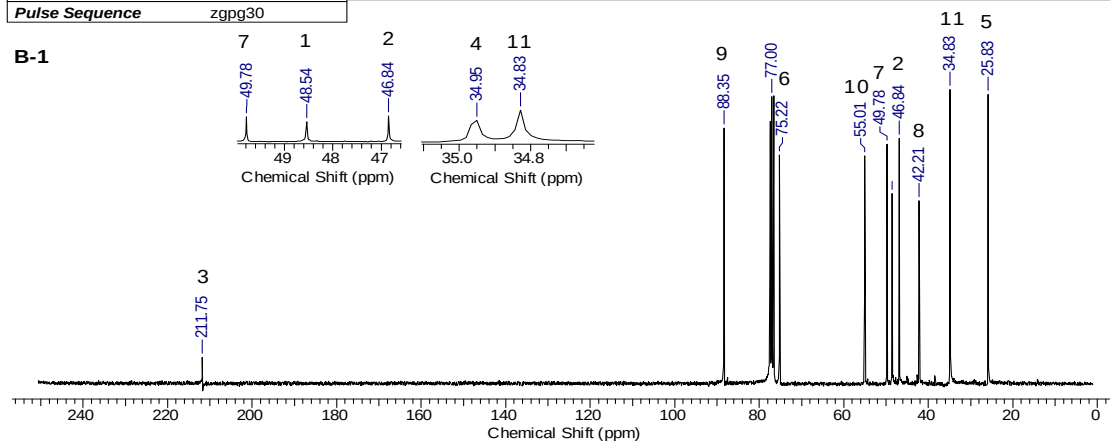
Acquisition Time (sec)	7.0255	Number of Transients	8	Original Points Count	32768
Nucleus	¹ H	Pulse Sequence	zg	Solvent	CHLOROFORM-D
Points Count	65536	Temperature (degree C)	27.000	Frequency (MHz)	300.13
Sweep Width (Hz)	4664.18				

A

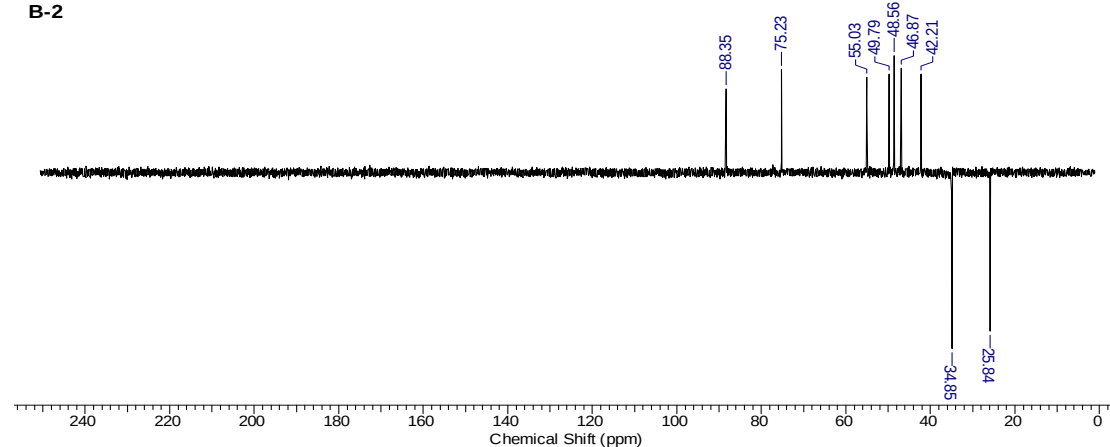


Acquisition Time (sec)	0.8700	Temperature (degree C)	27.000	Frequency (MHz)	75.48
Sweep Width (Hz)	18832.39	Original Points Count	16384	Points Count	16384
Nucleus	¹³ C	Solvent	CHLOROFORM-D		
Pulse Sequence	zgpg30				

B-1



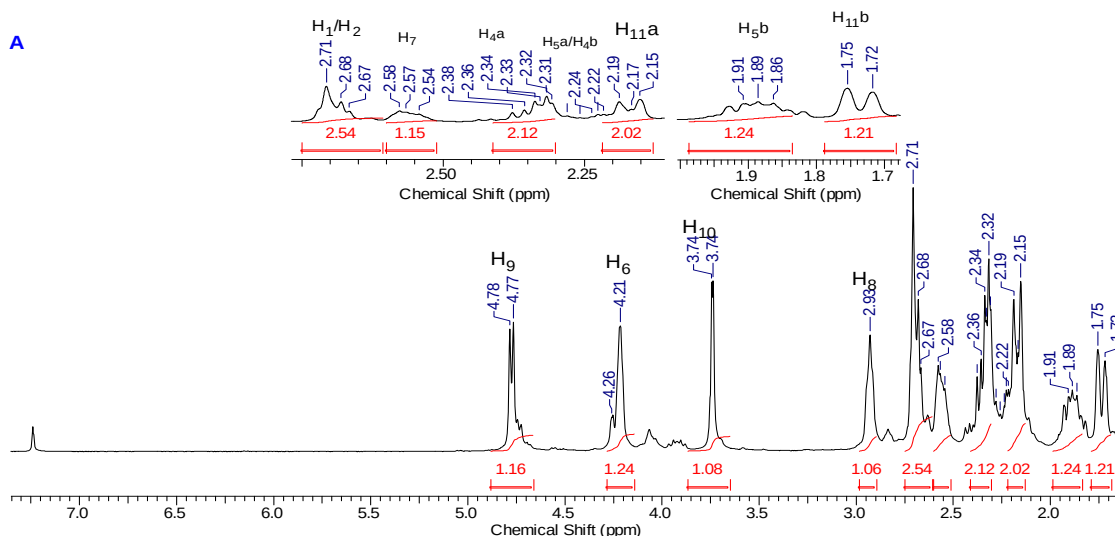
B-2



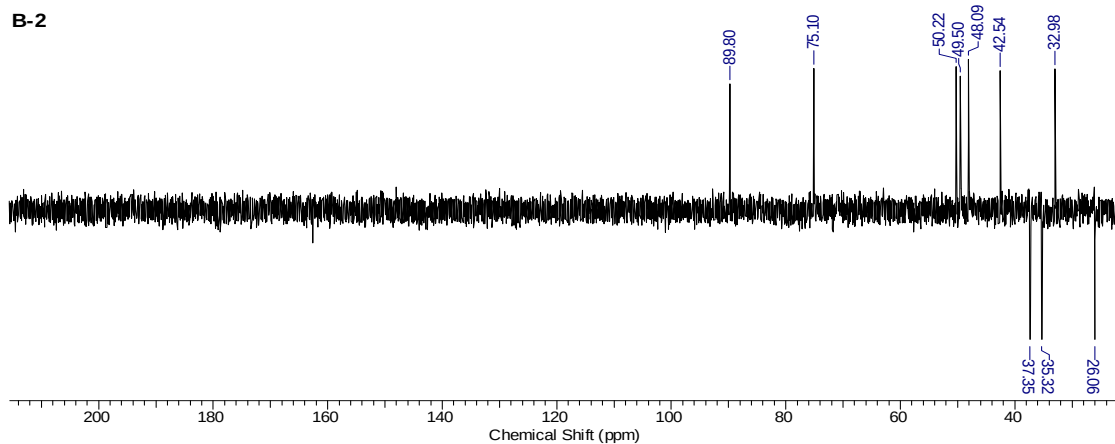
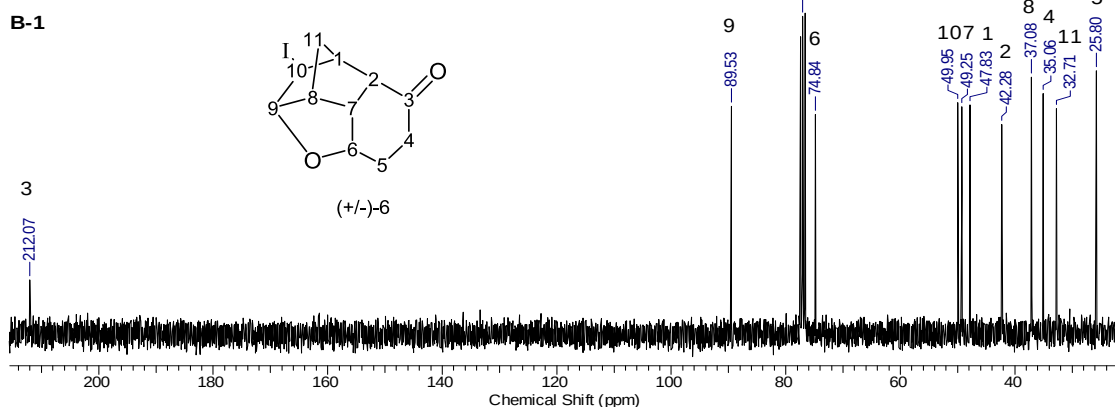
Espectro 14. Espectro do composto (+/-)-5 A) RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃); B) RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): (1) Totalmente desacoplado; (2) DEPT 135, ↑(CH, CH₃); ↓(CH₂).

Anexos

Acquisition Time (sec)	6.8420	Nucleus	¹ H	Number of Transients	8
Frequency (MHz)	300.13	Points Count	65536	Pulse Sequence	zg
Original Points Count	32768	Temperature (degree C)	27.000	Sweep Width (Hz)	4789.27
Solvent	CHLOROFORM-D				



Acquisition Time (sec)	0.8700	Number of Transients	310	Frequency (MHz)	75.47
Nucleus	¹³ C	Pulse Sequence	zgpg30	Original Points Count	16384
Points Count	32768	Temperature (degree C)	27.000	Solvent	CHLOROFORM-D
Sweep Width (Hz)	18832.39				

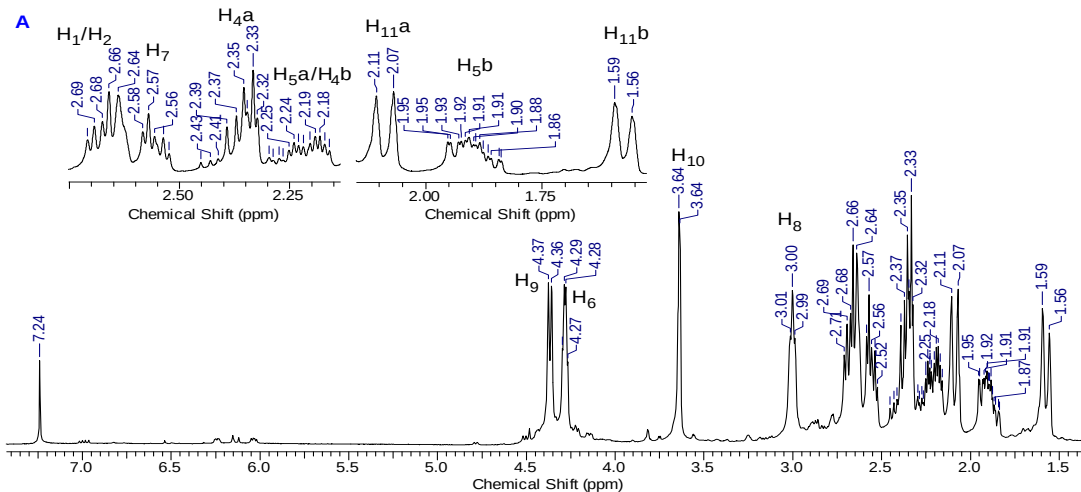


Espectro 15. Espectro do composto (+/-)-6 A) RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃); B) RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): (1) Totalmente desacoplado; (2) DEPT 135, ↑(CH, CH₃); ↓(CH₂).

Anexos

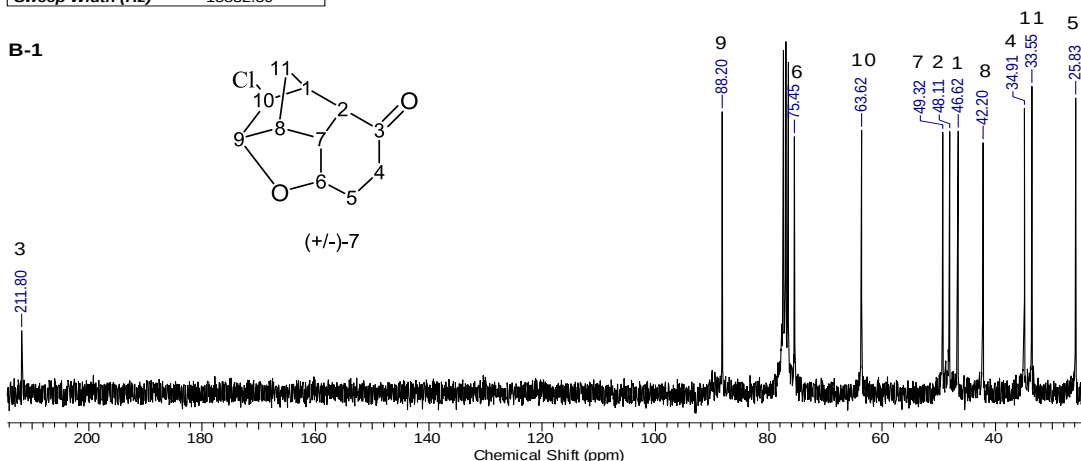
81

Acquisition Time (sec)	7.0255	Nucleus	1
Frequency (MHz)	300.13	Original Points Count	5276
Number of Transients	8	Pulse Sequence	2
Points Count	65536	Sweep Width (Hz)	4664.1
Solvent	CHLOROFORM-D	Temperature (degree C)	27.000

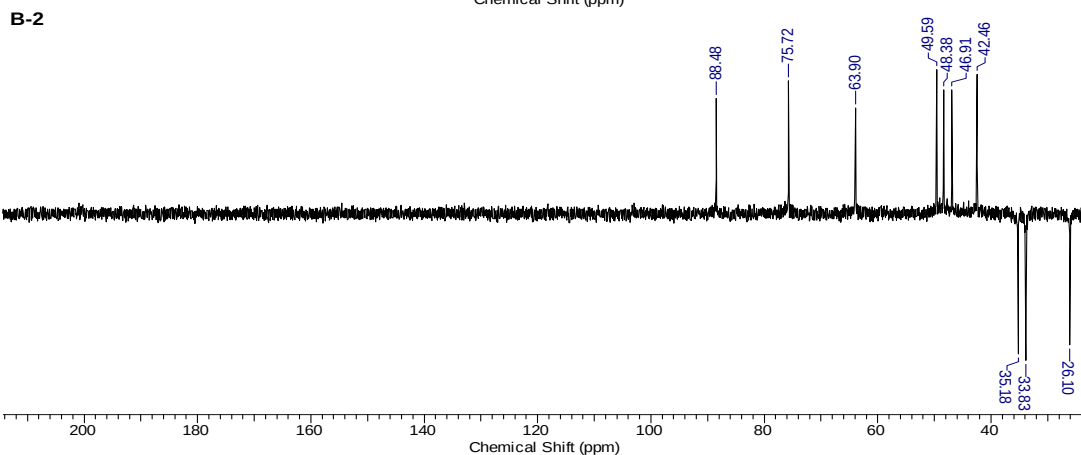


Acquisition Time (sec)	0.8700	Number of Transients	7048	Frequency (MHz)	75.47
Nucleus	13C	Pulse Sequence	zgpg30	Original Points Count	16384
Points Count	32768	Temperature (degree C)	27.000	Solvent	CHLOROFORM-D
Sweep Width (Hz)	18832.39				

B-1



B-2

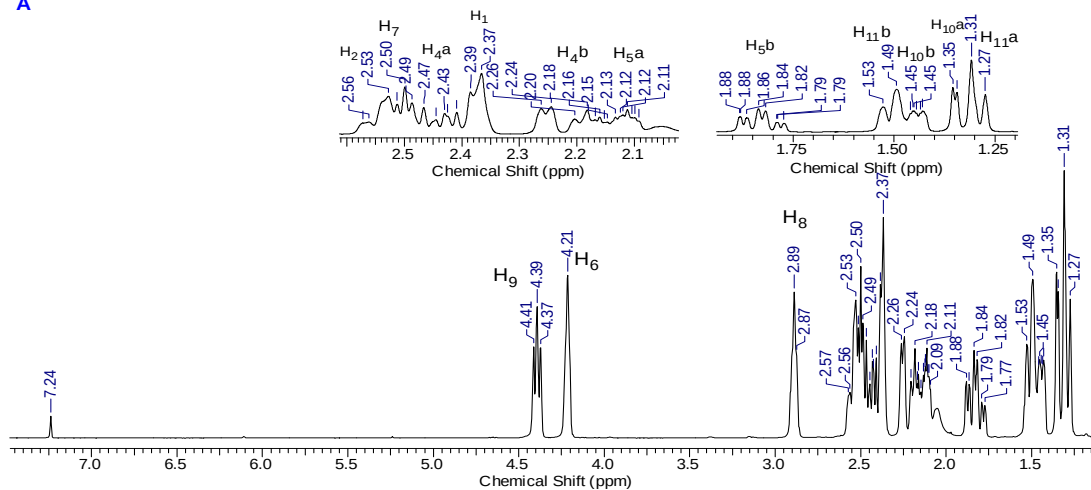


Espectro 16. Espectro do composto **(+/-)-7** A) RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3); B) RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): (1) Totalmente desacoplado; (2) DEPT 135, $\uparrow(\text{CH}, \text{CH}_3)$; $\downarrow(\text{CH}_2)$.

Anexos

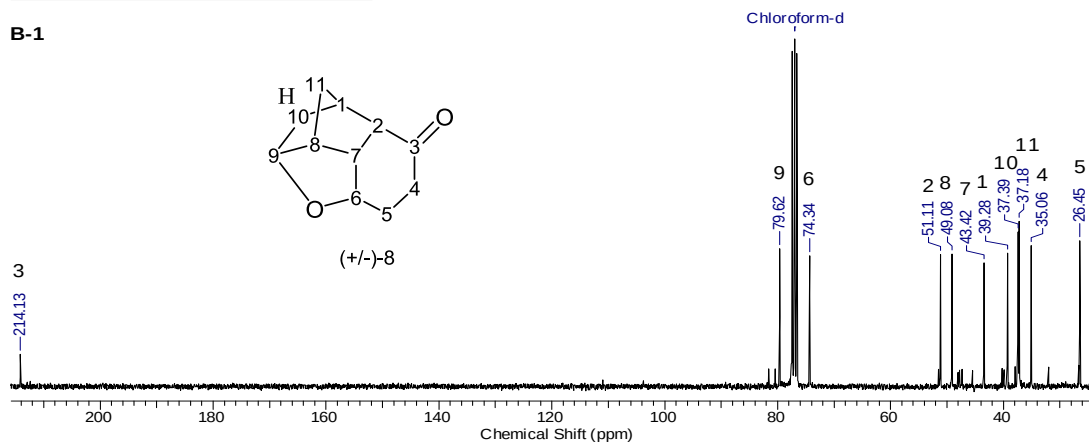
Acquisition Time (sec)	7.0255	Number of Transients	8	Frequency (MHz)	300.13
Nucleus	¹ H	Pulse Sequence	zg	Original Points Count	32768
Points Count	65536	Temperature (degree C)	27.000	Solvent	CHLOROFORM-D
Sweep Width (Hz)	4664.18				

A

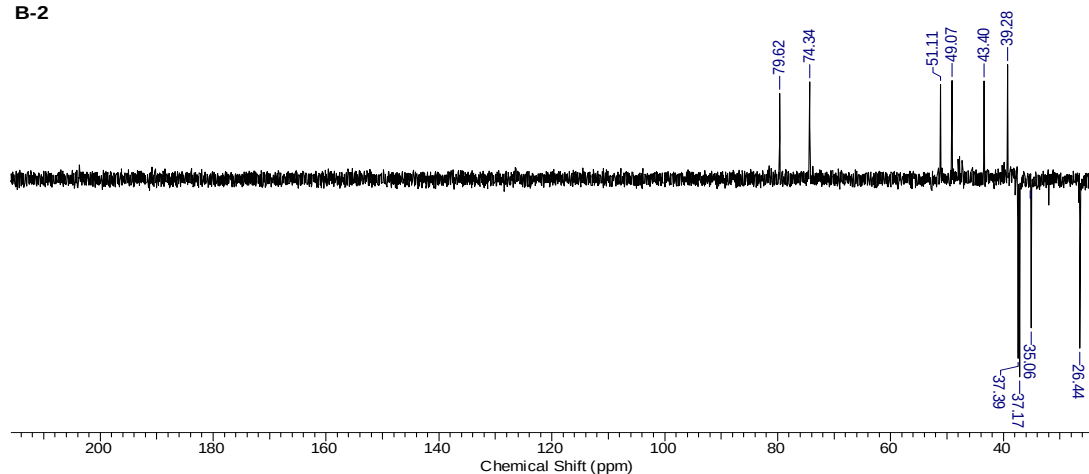


Acquisition Time (sec)	0.8700	Nucleus	¹³ C	Number of Transients	7442
Frequency (MHz)	75.47	Points Count	32768	Pulse Sequence	zgpg30
Original Points Count	16384	Sweep Width (Hz)	18832.39	Temperature (degree C)	27.000
Solvent	CHLOROFORM-D				

B-1



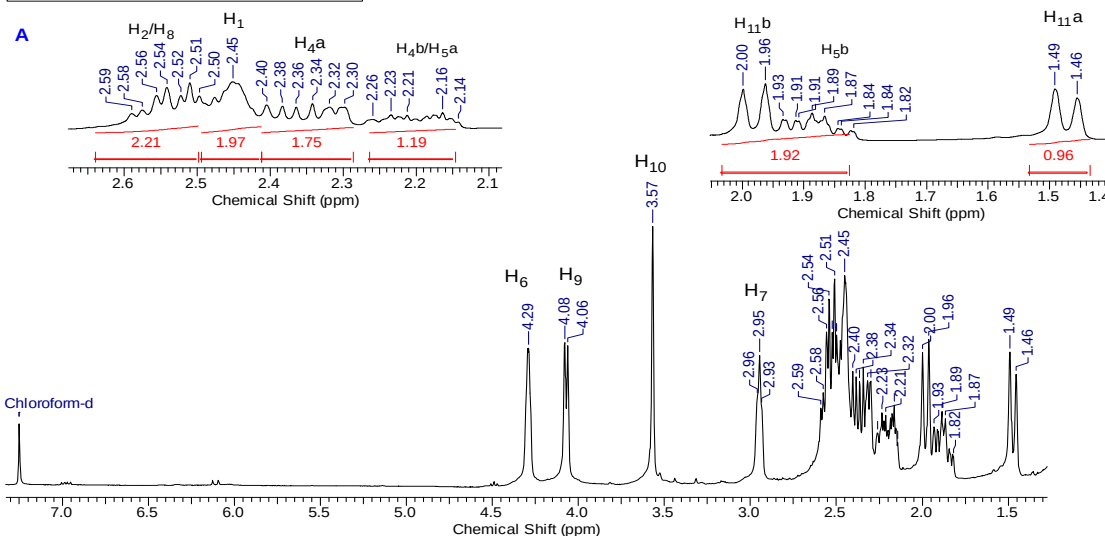
B-2



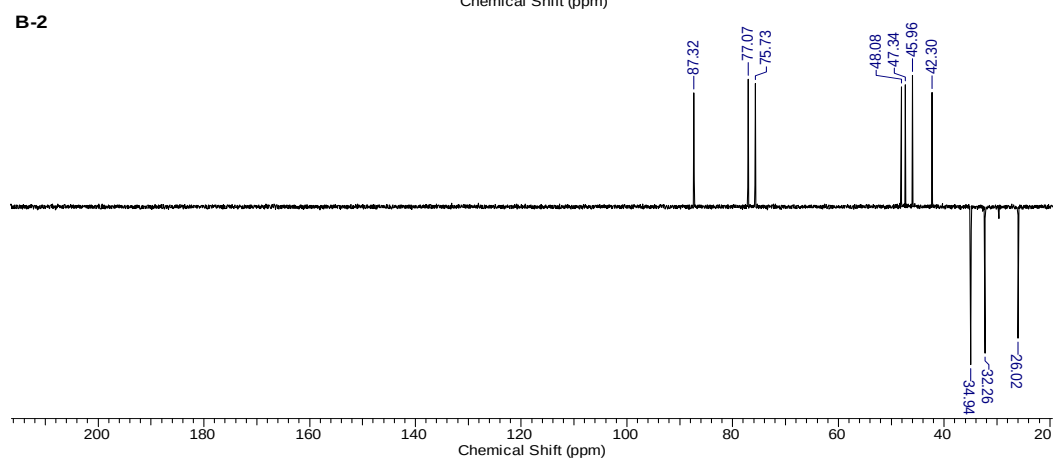
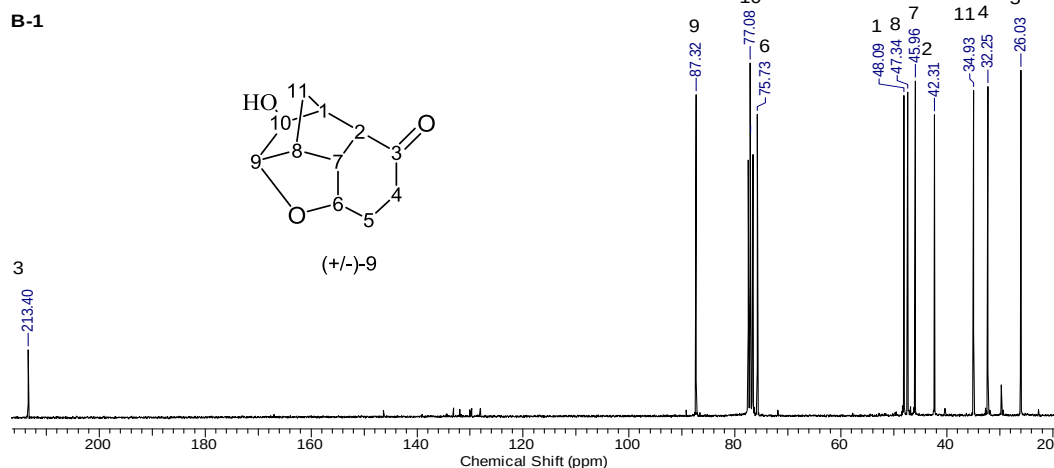
Espectro 17. Espectro do composto (+/-)-8 A) RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃); B) RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): (1) Totalmente desacoplado; (2) DEPT 135, ↑(CH, CH₃); ↓(CH₂).

Anexos

Acquisition Time (sec)	7.0255	Nucleus	¹ H	Temperature (degree C)	27.000
Frequency (MHz)	300.13	Original Points Count	32768		
Number of Transients	8	Pulse Sequence	zg		
Points Count	65536	Sweep Width (Hz)	4664.18		
Solvent	CHLOROFORM-D				



Acquisition Time (sec)	0.8700	Original Points Count	16384	Frequency (MHz)	75.47
Nucleus	¹³ C	Solvent	CHLOROFORM-D	Points Count	32768
Pulse Sequence	zgpg30	Temperature (degree C)	27.000	Sweep Width (Hz)	18832.39



Espectro 18. Espectro do composto (+/-)-9 A) RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃); B) RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): (1) Totalmente desacoplado; (2) DEPT 135, ↑(CH, CH₃); ↓(CH₂).