

**EMPREGO DE QUEBRACHITOL E CARBENOS HALOGENADOS
NA SÍNTESE DE SUBSTÂNCIAS DE INTERESSE PARA
OBTENÇÃO DA CALISTEGINA B₂**

LUIS MAURÍCIO DA SILVA SOARES

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DO NORTE FLUMINENSE DARCY
RIBEIRO**

**CAMPOS DOS GOYTACAZES - RJ
JUNHO – 2009**

**EMPREGO DE QUEBRACHITOL E CARBENOS HALOGENADOS
NA SÍNTESE DE SUBSTÂNCIAS DE INTERESSE PARA
OBTENÇÃO DA CALISTEGINA B₂**

LUIS MAURÍCIO DA SILVA SOARES

**Dissertação de Mestrado apresentada ao
Centro de Ciência e Tecnologia da
Universidade Estadual do Norte Fluminense
Darcy Ribeiro, como parte das exigências
para obtenção do título de Mestre em
Ciências.**

Orientador: Prof. Carlos Roberto Ribeiro Matos

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DO NORTE FLUMINENSE DARCY
RIBEIRO**

**CAMPOS DOS GOYTACAZES - RJ
JUNHO-2009**

**EMPREGO DE QUEBRACHITOL E CARBENOS HALOGENADOS
NA SÍNTESE DE SUBSTÂNCIAS DE INTERESSE PARA
OBTENÇÃO DA CALISTEGINA B₂**

LUIS MAURÍCIO DA SILVA SOARES

**Dissertação de Mestrado apresentada ao
Centro de Ciência e Tecnologia da
Universidade Estadual do Norte Fluminense
Darcy Ribeiro, como parte das exigências
para obtenção do título de Mestre em
Ciências.**

Aprovada em 13 de junho de 2009.

Comissão Examinadora:

Prof. Walter Luiz Brasil Medeiros (D. Sc., Química Orgânica) - IFF

Prof. Edmilson José Maria (D. Sc., Química Orgânica) - UENF

Prof^a. Leda Mathias (D. Sc., Química Orgânica) - UENF

Prof. Carlos Roberto Ribeiro Matos (D. Sc., Química Orgânica) - UENF
Orientador

“O mais importante na vida não é a situação onde estamos, mas a direção para a qual nos movemos.”

O. W. Holmes

Dedicatória

Dedico esta obra a minha querida tia, Maria das Graças Gonçalves da Silva (*In memoriam*), que há poucos dias, com grande sacrifício e motivação, também trilhava este caminho pela busca do conhecimento.

À ela, meu eterno carinho e gratidão.

AGRADECIMENTOS

A Deus.

A minha amada Cintia por estar presente em minha vida, incentivando-me, dedicando-se e compartilhando meus ideais.

Aos meus amados filhos Ana Luisa e João Maurício por sua compreensão, devido aos momentos em que os privei de minha companhia e atenção, em detrimento de trilhar o caminho do conhecimento.

Aos meus amigos Prof. José Geraldo de Araújo Carneiro e Prof. Almy Júnior Cordeiro de Carvalho, pelos ensinamentos e por acreditarem em meus sonhos.

Ao Prof. Raimundo Bráz Filho, pela confiança depositada em min.

A Profa. Zuleima, entusiasta de longa data desta minha empreitada, pelo incentivo.

Ao Prof. Edmilson José Maria, pela acolhida no LCQUI e pelo empenho em abrir as portas necessárias para que eu trilhasse o caminho do aprendizado em química.

Ao Prof. Carlos Matos, pela compreensão, dedicação e orientação na dissertação.

Ao Prof. José Glauco Tostes, pelos ensinamentos e por ter aberto portas que me auxiliaram na conclusão desta dissertação.

Ao Prof. José Walkimar, por ter me recebido em seu laboratório na UFF, sempre empenhado em auxiliar-me no aprendizado do cálculo computacional.

Aos Professores Ivo José Curcino e Leda Mathias, pelo auxílio no empréstimo de equipamentos durante o trabalho de bancada.

Ao Prof. Rubén Sanchez, pelos ensinamentos e pelo empréstimo de equipamentos, para confecção de amostras para análise de infra-vermelho.

Aos professores do LCQUI/CCT pelos ensinamentos e pela confiança.

Aos professores do CCTA/UENF pelo apoio e compreensão, sem os quais não teria sido possível a realização deste curso.

Ao colega Roberto Couto, que sempre esteve disposto a ajudar-me nas análises de RMN.

Ao colega Rodrigo Agun, pela grande ajuda em operar o aparelho de ressonância magnética na análise de várias de minhas amostras.

Aos colegas Edson Terra (Secretário do curso de Ciências Naturais), Luiz (técnico do LCFIS), Ana Cristina e Gisele, pelo apoio durante o curso.

Aos meus amigos, professores, colegas de trabalho, e familiares que de alguma forma ajudaram na concretização deste sonho.

SUMÁRIO

	Página
LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS	ix
LISTA DE FIGURAS	xi
LISTA DE ESQUEMAS	xiv
LISTA DE TABELAS	xvi
RESUMO	xvii
ABSTRACT	xix
1. INTRODUÇÃO	1
2. REVISÃO DA LITERATURA	4
2.1. Efeitos biológicos da (+)-calistegina B2	4
2.2. Síntese da calistegina	6
2.3. A molécula do quebrachitol	8
2.3.1. aplicações do quebrachitol em síntese orgânica	10
2.4. Uso de anéis ciclopropano em síntese orgânica	16
2.5. Reações de ciclopropanação utilizando carbenos	20
2.5.1. a formação dos carbenos	21
2.5.2. a reatividade dos carbenos	22
3. OBJETIVOS	25
4. ESTRATÉGIA DE SÍNTESE	26

5. MATERIAL E MÉTODOS	27
5.1. Síntese do 1-L-3,4:5,6- <i>Di</i> -O-isopropilideno-2-O-metil- <i>quiro</i> -inositol	28
5.2. Síntese do 1-L-3,4:5,6- <i>Di</i> -O-isopropilideno-1-O-metanosulfonil-2-O-metil- <i>quiro</i> -inositol	29
5.3. Síntese do 1-L-3,4:5,6- <i>Di</i> -O-isopropilideno-1-O-trifluormetanosulfonil-2-O-metil- <i>quiro</i> -inositol	29
5.4. Síntese do 1-L-3,4:5,6- <i>Di</i> -O-isopropilideno-1-hexenil-2-O-metil- <i>quiro</i> -inositol via eliminação do grupo mesilato	30
5.5. Síntese do 1-L-3,4:5,6- <i>Di</i> -O-isopropilideno-1-hexenil-2-O-metil- <i>quiro</i> -inositol via eliminação do grupo triflato	31
5.6. Síntese do 7,7-diclorobiciclo[4.1.0]heptano	31
5.7. Síntese do 7,7-diiodobiciclo[4.1.0]heptano	32
5.8. Síntese do Síntese do 1-L-3,4:5,6- <i>Di</i> -O-isopropilideno-7,7-diclorobiciclo[4.1.0]heptano-2-O-metil- <i>quiro</i> -inositol utilizando NaOH	33
6. RESULTADOS E DISCUSSÕES	34
6.1. Síntese do dicetonídeo a partir do quebrachitol	34
6.2. Síntese do mesilato	38
6.3. Síntese do enol-éter via eliminação do grupo mesilato	43
6.4. Inserção do grupo triflato como grupo de saída	51
6.5. Síntese do enol-éter via eliminação do grupo triflato	53
6.6. Reações teste de formação de halocarbenos	54
6.6.1. Síntese do 7,7-diclorobiciclo[4.1.0]heptano	54
6.6.2. Síntese do 7,7-diiodobiciclo[4.1.0]heptano	56
6.7. Cicloadição dos halocarbenos ao enol-éter	59
6.7.1. Cicloadição do diclorocarbênio ao enol-éter utilizando NaOH	60
6.8. Reações de solvólise dos anéis ciclopropano	69
6.8.1. Solvólise do aduto diclorociclopropano utilizando AgBF ₄	70

6.9. Cálculos <i>ab-initio</i> das moléculas sintetizadas	73
6.9.1. Cálculos do dicetonídeo	68
6.9.2. Cálculos do enol-éter	71
6.9.3. Cálculos da substância	76
7. CONCLUSÕES	81
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	82

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

AMCPB	Ácido metacloroperoxibenzóico
APT	Attached Proton Test
cm ⁻¹	Centímetro recíproco (unidade de número de onda)
CCD	Cromatografia em Camada Delgada
δ	Deslocamento químico
DBU	1,8-Diazobicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DEAD	Dietilazodicarboxilato
DIBAL	Diisobutil-alumínio
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DMF	Dimetilformamida
DMP	Dimetoxipropano
IV	Infravermelho
<i>J</i>	Constante de acoplamento (medida em Hertz)
λ	Comprimento de onda no máximo de absorção
LDA	Lítio Diisopropilamina
m/z	Relação massa/carga
NOESY	Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy
OMe	Metoxila
PDC	Piridiniumdicromato
ppm	Parte por milhão
RMN ¹ H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio

RMN ¹³ C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13
Tab	Tabela
TBABr	Brometo de tetrabutilamônio
<i>t</i> -BuLi	<i>tert</i> -butil Lítio
<i>t</i> -BuOK	<i>tert</i> -butóxido de potássio
THF	Tetraidrofurano

LISTA DE FIGURAS

Nº da Figura	Página
1 – Estruturas químicas da cocaína, atropina e escopolamina	1
2 – Tipos de calisteginas	2
3 – Moléculas da acarbose, deoxinojirimicina e miglitol	5
4 – Molécula da (+)-calistegina B ₂	5
5 – Molécula do quebrachitol	8
6 - Isômeros de inositol	9
7 – Molécula da fumagilina	13
8 – Substâncias de interesse biológico contendo anel ciclopropano	17
9 - Carbenos estáveis	20
10 – Ilustração dos estados singlete e tripleto de um carbeno	21
11 – Espectro de massas do dicetonídeo 68	35
12 – Espectro RMN- ¹ H 400 MHz do dicetonídeo 68	36
13 – Espectro RMN- ¹³ C 100 MHz do dicetonídeo 68	37
14 – Molécula do dicetonídeo 68	37
15 – Espectro RMN- ¹³ H 400 MHz do mesilato 69	39
16 – Espectro RMN-APT 100 MHz do mesilato 69	40
17 – Ampliação do espectro RMN-HMQC do mesilato 69	41
18 – Ampliação do espectro RMN-HMBC do mesilato 69	41
19 – Molécula do mesilato	42

20 – Espectro IV (KBr, $\lambda_{\text{máx}}$ cm^{-1}) do enol-éter 71	44
21 – Espectro de massas do enol-éter 71	44
22 – Espectro RMN- ^{13}H 400 MHz do enol-éter 71	46
23 – Espectro RMN-APT 100 MHz do enol-éter 71	47
24 – Ampliação do espectro RMN-HMQC do enol-éter 71	48
25 – Ampliação do espectro RMN-HMBC do enol-éter 71	49
26 – Ampliação do espectro RMN-HMBC do enol-éter 71	49
27 – Molécula do enol-éter 71	50
28 – Cromatograma e fragmentograma do produto da inserção do grupo triflato à molécula do dicetonídeo 68	52
29 – Proposta de fragmentação para o produto da reação	52
30 - Espectro IV (KBr, $\lambda_{\text{máx}}$ cm^{-1}) do 7,7-diclorobiciclo[4.1.0]heptano 73	55
31 – Cromatograma e fragmentograma do 7,7-diclorobiciclo[4.1.0]heptano 73	55
32 – Detalhe do fragmentograma do 7,7-biclorobiciclo[4.1.0]heptano (íon molecular e padrão isotópico) 73	56
33 – Cromatograma da reação de síntese do 7,7-diiodobiciclo[4.1.0]heptano	57
34 – Cromatograma da reação de síntese do 7,7-diiodobiciclo[4.1.0]heptano, para o produto majoritário	57
35 – Fragmentograma para o produto secundário	58
36 – Cromatograma e perfil de fragmentação do produto de ciclopropanação 76	61
37 – Espectro de massas do produto de ciclopropanação 76 (detalhe)	61
38 - Espectro IV (KBr, $\lambda_{\text{máx}}$ cm^{-1}) do produto de ciclopropanação 76	62
39 – Espectro RMN- ^{13}C do aduto diclorociclopropano 76	63
40 – Espectro RMN- ^1H do aduto diclorociclopropano 76	63
41 – Ampliação do espectro RMN-COSY na região 3,0 a 8,0 ppm da substância 76	64
42 – Ampliação do espectro RMN-COSY na região 0,1 a 2,8 ppm da substância 76	64
43 – Espectro RMN-HMQC da substância 76	65
44 – Espectro RMN-HMBC da substância 76	66

45 – Ampliação da região de 3,0 a 4,7 ppm do espectro RMN_HMBC da substância 76	66
46 – Ampliação da região de 3,4 a 4,5 ppm do espectro RMN-NOESY da substância 76	67
47 – Espectro RMN-NOESY da substância 76.	68
48 – Molécula da substância 76	68
49 – Molécula da substância 87	71
50 – Espectro RMN- ¹ H da substância 87	71
51 – Espectro RMN-APT da substância 87	72
52 – Representação em 3D da geometria otimizada, do dicetonídeo 68	73
53 – Molécula do dicetonídeo 68	74
54 – Molécula do enol-éter 71	76
55 – Geometria otimizada do enol-éter 71	76
56 – Confômero <i>anti</i> da substância 76	77
57 – Confômero <i>syn</i> da substância 76	77
58 – Variabilidade do deslocamento RMN- ¹ H, da substância 76	78
59 – Variabilidade do deslocamento RMN- ¹³ C, da substância 76	78
60 – Molécula da substância 76	79

LISTA DE ESQUEMAS

Nº do Esquema	Página
1 – Síntese quiral da (+)-Calistegina B ₂ realizada por Boyer e Laellemand	7
2 – Síntese da calistegina realizada por Boyer e Hanna	8
3 – Produção do L-manitol a partir do L-quebrachitol	11
4 – Síntese da valienamina	12
5 – Síntese da ovalicina	14
6 – Síntese do ciclofelitol	15
7 – Retrossíntese de inositolis fosfato utilizando quebrachitol como material de partida	16
8 – Expansão de sistema cíclico utilizando anel ciclopropano	18
9 – Ampliação de anel utilizando abertura de sistema ciclopropano	18
10 – Reação de ampliação de um anel de seis para sete membros, utilizando metanodichlorocarbeno	19
11 – Obtenção de derivado do naftaleno utilizando a cicloadição de um dihalocarbeno	19
12 – Ciclopropanação e ampliação de anel utilizando clorocarbeno	19
13 – Formação de um clorocarbeno via α -eliminação	21
14 – Adição radicalar de um carbeno tripleto a um alqueno	23

15 – Carbeno singleto em uma cicloadição [1+2]	24
16 – Mecanismo da reação de um carbeno tripleto com uma olefina	24
17 – Estratégia de síntese empregada na tese	26
18 – Síntese do dicetonídeo	34
19 – Proposta de fragmentação para o dicetonídeo	35
20 – Inserção do grupo mesilato 69, à molécula do dicetonídeo 68	39
21 – Esquema de síntese do enol-éter 71	43
22 – Obtenção do enol-éter 71 pela eliminação do grupo mesilato	43
23 – Proposta de fragmentação para o enol éter 71	45
24 – Inserção do grupo triflato à molécula do dicetonídeo 68	51
25 – Obtenção do enol-éter pela eliminação do grupo triflato na substância 70	53
26 – Proposta de fragmentação para o produto majoritário	54
27 – Proposta de fragmentação para o produto secundário	58
28 – Inserção do diclorocarbeno 76 ao enol-éter 71	59
29 – Propostas de fragmentação para a substância 76	60
30 – Conceito para a reação de solvólise do aduto halogenado	61
31 – Produto da solvólise da substância 76	70
32 – Produto da solvólise da substância 76	70

LISTA DE TABELAS

Nº da Tabela	Página
1 – Valores do deslocamento químico de RMN-13C e 1H da molécula do dicetonídeo 68	38
2 – Valores do deslocamento químico de RMN-13C e 1H da molécula do mesilato 69	42
3 – Deslocamentos químicos da molécula do enol-éter	50
4 – Resultados para o cromatograma da reação	57
5 – Valores de deslocamento químico e correlações para a substância 76	69
6 – Valores calculados e medidos do deslocamento químico RMN- ¹ H e ¹³ C do dicetonídeo 68	74
7 - Valores calculados e medidos do deslocamento químico RMN- ¹ H e ¹³ C do enol-éter 71	75
8 - Valores calculados e medidos do deslocamento químico RMN- ¹ H e ¹³ C da substância 76	79

RESUMO

SOARES, Luis Maurício da Silva; Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro; junho de 2009; emprego de quebrachitol e carbenos halogenados na síntese de substâncias de interesse para obtenção da calistegina B₂; Orientador: Prof. Carlos Roberto Ribeiro Matos; Membros da Banca: Walter Brasil, Leda Mathias e Edmilson José Maria.

A presente dissertação descreve a utilização da molécula de quebrachitol na síntese de um enol-éter, que posteriormente foi submetido à ação de carbenos halogenados, resultando em adutos contendo um anel ciclopropano. Estes adutos poderão vir a ser utilizados como precursores para a síntese da Calistegina B₂. O L-quebrachitol apresenta potencial de utilização como matéria-prima quiral de baixo custo de aquisição, em função da sua disponibilidade em alta concentração no látex da seringueira (*Havea brasiliensis*); é uma molécula útil a processos de síntese envolvendo utilização de anéis cicloexano polifuncionalizados. As calisteginas são alcalóides nortropânicos poli-hidroxiados, isolados inicialmente em raízes da *Calystegia sepium*. O interesse nesse grupo de alcalóides, reside no fato que muitos de seus membros são potentes inibidores das enzimas glicosidases, exibindo potencial para serem utilizados no tratamento de diabetes tipo II, câncer, infecções virais e em glicosíngolipidoses hereditárias. O trabalho consistiu na síntese e análise físico-química destas substâncias de interesse para

a síntese da (+)-calistegina B₂. Inicialmente procedeu-se a transcetalização do quebrachitol seguida da inserção de grupos de saída (mesilato e triflato); a seguir foi realizada a eliminação do grupo triflato utilizando DBU como base não nucleofílica, obtendo-se nessa etapa o enol-éter com rendimento de 87%. Posteriormente foram feitas reações de inserção de halocarbenos, contendo alternativamente, átomos de cloro, bromo e iodo, à dupla ligação presente no enol-éter. Em algumas destas reações obteve-se a substância resultante de ciclopropanação, em outras tal substância não foi observada.

ABSTRACT

SOARES, Luis Maurício da Silva; Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro; june 2009; quebrachitol and halogenated carbenes employ on synthesis of utility compounds to making calistegina B₂. Advisor: Carlos Roberto Ribeiro Matos. Evaluation members: Walter Luiz Brasil Medeiros, Leda Mathias e Edmilson José Maria.

The L-quebrachitol molecule presents potential to utilization as an starting chiral material synthesis, having low acquisition cost and high concentration disponibility in seringueira latex (*Havea brasiliensis*). It is a useful molecule to synthesis including polifuncionalized cyclohexane rings utilization. The calistegines are polyhydroxylated nortropanic alkaloids isolated from the roots of *Calystegia sepium*. The interest on this alkaloid group is due to many of this members are powerful glycosidases enzyme inhibitors. These enzymes are responsables by various biochemicals processes, like: glicoproteins biosynthesis, lisossomal glicoconjugates digestion and catabolism. The glycosidases inhibitors present a potential applicability in study of diabetes type II, cancer, viral infections and on inherited glycoesfingolipidosis. This study describe the enol-ether synthesis, from the quebrachitol molecule as a starting material. After this synthesis, the enol-ether molecule was submitted to halogenated carbene actions, resulting on ciclopropane aducts. This aducts can be used on calistegine B₂ synthesis, as a

precursors of it. Was carried out the quebrachitol transcetalisation, in the sequence was carried out the leaving groups inserction (mesylate or tryflate). The leaving groups eliminations, using DBU as a non-nucleophilic basis function, furnished the enol-ether on 87%. Was carried out the alternating inserting of dichlorinecarbene, dibrominecarbene por diiodinecarbene on the molecule of enol-ether. On some of that reactions was reach the cyclopropane aducts, on anothers no.

1 - INTRODUÇÃO

Alcalóides tropânicos são aminas bicíclicas que combinam um anel pirrolidina e um anel piperidina. Esta classe de alcalóides inclui substâncias como a cocaína, escopolamina e atropina (**Figura 1**) (Asano et al., 1996).

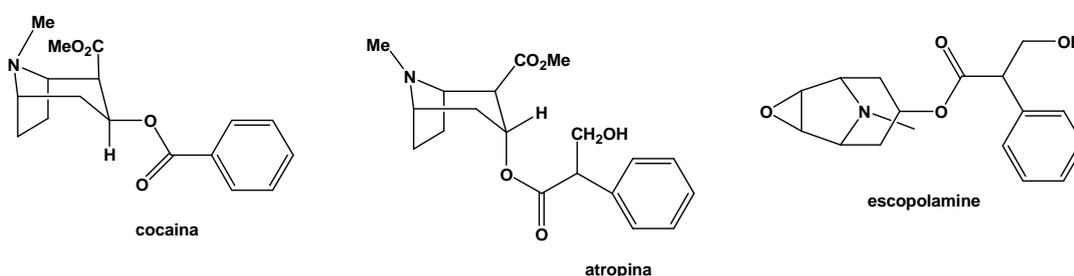


Figura 1 – Estruturas químicas da cocaína, atropina e escopolamina (Patrick, 2005).

As calisteginas pertencem a uma classe de alcalóides nortropânicos bicíclicos poli-hidroxilados, presentes em várias famílias de vegetais (Madsen & Skaanderup, 2003). Isolados inicialmente em raízes da *Calystegia sepium* (Tepfer et al., 1988), esses alcalóides também foram encontrados nas Páginas e nos tubérculos da batata inglesa (*Solanum tuberosum*) e nas mariposas e borboletas, cujas larvas utilizam em sua dieta Páginas de *Solanum*.

São conhecidos mais de dez tipos de calisteginas, que estão subdivididas em três grupos, de acordo com o número de grupos hidroxila presentes em sua estrutura: calistegina A (três grupos hidroxila), calistegina B

(quatro grupos hidroxila) e calistegina C (cinco grupos hidroxila) (**Figura 2**) (Madsen & Skaanderup, 2003).

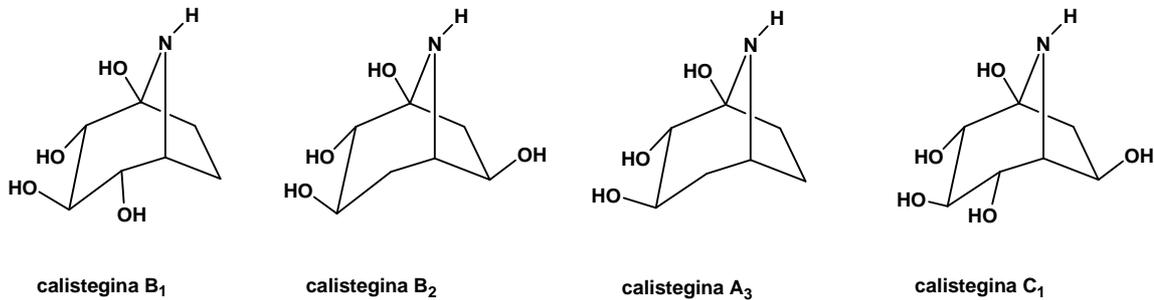


Figura 2 - Tipos de calisteginas (Dräger, 2002).

Trabalhos realizados por Molyneux *et al.* (1993) demonstraram que as calisteginas agem como mediadores na relação bactéria-planta. Essas substâncias estimulam o crescimento de bactéria fixadora de nitrogênio (*Rhizobium meliloti*), servindo como fonte de carbono e nitrogênio.

Goldmann *et al.* (1996), demonstraram a ação alelopática da (+)-calistegina B₂. Segundo este estudo a planta buscaria sobrepujar possíveis competições do meio, seja esta competição com outros vegetais ou com insetos predadores; uma vez que as calisteginas estão presentes em Páginas de algumas espécies de plantas, inclusive com níveis mais altos na fase de desenvolvimento inicial. Os efeitos alelopáticos da (+)-calistegina B₂ foram comprovados por estes autores, por meio de testes de germinação e alongamento celular com plantas de alfafa (*Medicago sativa*), utilizando extratos de *Atropa belladonna* e *Calistegia sepium*. A inibição da germinação de sementes de tomate (*Lycopersicon esculentum* Mill.) também foi observada. Existe a possibilidade de esta substância estar envolvida na modulação das interações inseto-planta e inseto-predador. Em seu trabalho Molyneux *et al.* (1993) sugerem que a interação da calistegina com bactérias do solo, pode estar envolvida em um mecanismo de detoxificação e/ou regulação nutricional, que atua no metabolismo de uma determinada espécie de vegetal.

Os resultados obtidos por Goldmann *et al.* (1996) para testes biológicos utilizando a (+)-calistegina B₂ e derivado N-alquilado, sugerem a possibilidade da utilização destas substâncias para variados fins biológicos que vão desde o tratamento do câncer até o uso como herbicida. Motivo pelo qual a

disponibilização desta substância em quantidades que possibilitem seu uso em reações subseqüentes, por meio de uma rota de síntese rápida e acessível, é extremamente relevante para a pesquisa de novos fármacos.

2 - REVISÃO DA LITERATURA

2.1- Efeitos biológicos da (+)-calistegina B₂

O interesse no grupo de alcalóides, ao qual a calistegina B₂ pertence, reside no fato que muitos de seus membros são potentes inibidores das enzimas glicosidases. A (+)-calistegina B₂, por exemplo, inibe seletivamente a β -glicosidase em fígado de ratos e a α -galactosidase A em lisossoma humano, este último com um valor de IC₅₀ de 30 μ M (Boyer & Hanna, 2001). Estudos bioquímicos evidenciaram que as calisteginas B₂ e A₃ (**Figura 2, Página 2**) apresentam uma atividade inibidora da β -glucosidade comparável à castanospermina (Nash, *et al.*, 1993).

As glicosidases são enzimas responsáveis por diversos processos bioquímicos, tais como: a biossíntese de glicoproteínas, digestão e catabolismo lisossomal de glicoconjugados. Portanto, os inibidores de glicosidase apresentam potencial de utilização no tratamento de diabetes tipo II (Robinson, *et al.*, 1991) câncer (Dennis, 1986), infecções virais (Block *et al.* 1994) e em glicoesfingolipidoses hereditárias (Platt *et al.*, 1997).

Alguns inibidores de glicosidases são comercializados pelas indústrias farmacêuticas. Como exemplo pode ser citado o acarbose, aprovado pelo Food and Drug Administration (FDA) dos EUA em 1995, e o glyset (miglitol) (**Figura 3, Página 5**), em 1996, ambos os medicamento para diabetes mellitus do tipo II. O miglitol reduz a velocidade de digestão e absorção de carboidratos no intestino

delgado, devido à inibição reversível das α -glicosidases intestinais, modulando a digestão de carboidratos.

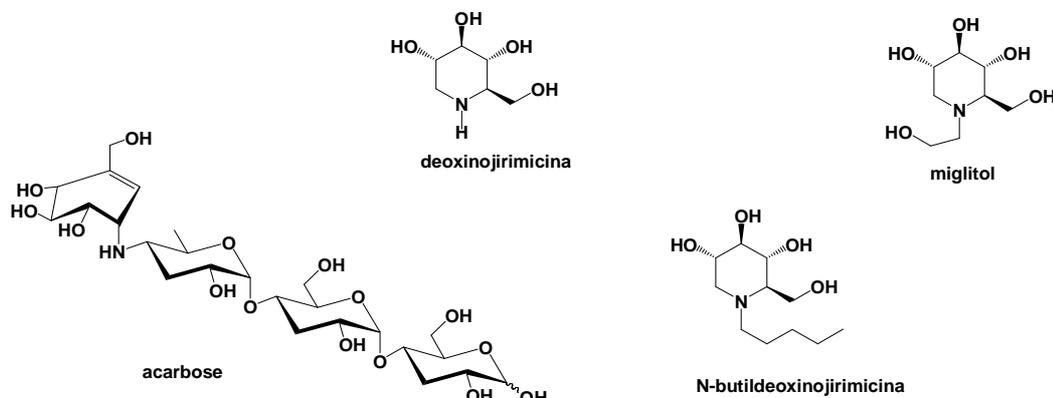


Figura 3 - Moléculas de acarbose, deoxinojirimicina e miglitol (Pinto, 2006; Matos, 1999).

Os grupos hidroxila em C2, C3 e C4 e o heteroátomo do anel piperidínico da (+)-calistegina B₂ (**Figura 4**), encontram-se na mesma região do espaço que ocupam estes mesmos grupos na molécula de 1-deoxinojirimicina (**Figura 3**), que por sua vez é um potente inibidor de α -glicosidases. Tal similaridade estrutural corrobora a atividade inibidora de glicosidases (α -galactosidases) apresentada pela calistegina, e evidencia a influência de efeitos conformacionais na determinação da atividade biológica específica (Asano et al., 1996).

Goldmann et al. (1996) afirmam que o grupo OH em C2 da (+)-Calistegina B₂ (**Figura 4**) em posição equatorial é essencial para a inibição da β -glicosidase, e das α e β galactosidases. Estes autores ressaltam que a inversão da posição deste grupo para a posição axial faz decrescer a atividade inibitória; assim como a hidroxilação na posição C6, influencia na especificidade.

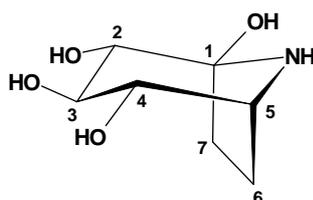


Figura 4 - (+)-calistegina B₂.

Ainda Goldmann et al. (1996) observaram que, a metilação do átomo de nitrogênio na (+)-calistegina B₂ suprimiu a ação desta substância sobre β -glicosidases, todavia não interferiu na ação sobre α -galactosidases; sugerindo uma adequação conformacional específica da substância metilada, ao sítio ativo de uma das enzimas. Este resultado possui aplicabilidade no estudo da doença de "Fabry", que acomete pessoas que não possuem a α -galactosidases em seu organismo. Esta doença, de origem genética, acarreta à acumulação de glicolipídios em muitos tecidos do organismo, devido a um processamento glicolipídico incompleto. O uso da N-metilcalistegina B₂ pode, portanto, induzir tal deficiência em um sistema teste, criando um modelo experimental para o estudo dessa doença.

Nos testes realizados por Goldmann e colaboradores (1996), a (+)-calistegina B₂ promoveu a inibição da germinação de sementes de alfafa (*Medicago sativa*) na razão de 50%, na concentração de 5 mM, enquanto que o enantiômero (-) não foi efetivo, mesmo em concentrações acima de 10 mM. Também foi observada redução na elongação celular, em cerca de 46% das sementes testadas, para a concentração de 10 mM do enantiômero (+), após 19 h de exposição.

Resultados similares ao descrito para a N-metilcalistegina B₂, talvez possam ser observados para outros derivados N-alquilados da (+)-calistegina B₂.

2.2 – Síntese da Calistegina

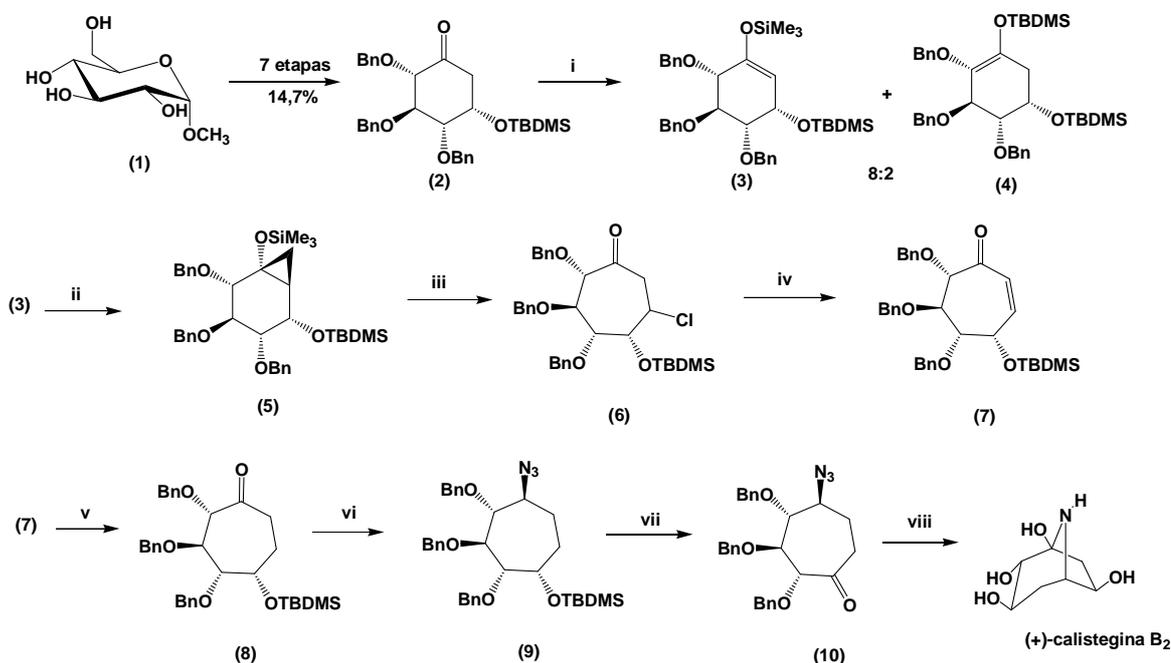
Observando a molécula de miglitol nota-se que se trata de um derivado N-alquilado do aza-acúcar deoxinojirimicina . Outros derivados N-alquilados da deoxinojirimicina tiveram suas atividades biológicas aumentadas, como exemplo a N-butildeoxinojirimicina que possui uma potente atividade anti-HIV em estudo *in vitro* (**Figura 3, Página 5**) (Block *et al.*, 1994).

Até o momento existe somente um trabalho científico, conduzido por Goldmann e colaboradores (1996), relatando estudos com derivado N-alquilado da (+)-calistegina B₂. Há carência de trabalhos de síntese e de estudos sobre as atividades biológicas que tais substâncias possam ter, tal como a ação anti-viral dos derivados N-alquilados da deoxinojirimicina. Existe, portanto, a necessidade

de sintetizar a calistegina, com vistas à preparação de tais derivados, a fim de verificar seu potencial farmacológico.

Na literatura são descritas várias sínteses racêmicas e quirais de calisteginas. Todas elas se processam via um intermediário 5-aminoeptanônico convenientemente substituído que na última etapa é levado às condições de ciclização fornecendo o biciclo aminocetal desejado (Faitg *et al.*, 1999; Boyer & Laellemand, 1994; Boyer & Hanna, 2001). Na maioria das sínteses do intermediário aminocicloeptano utilizam-se como material de partida monossacarídeos

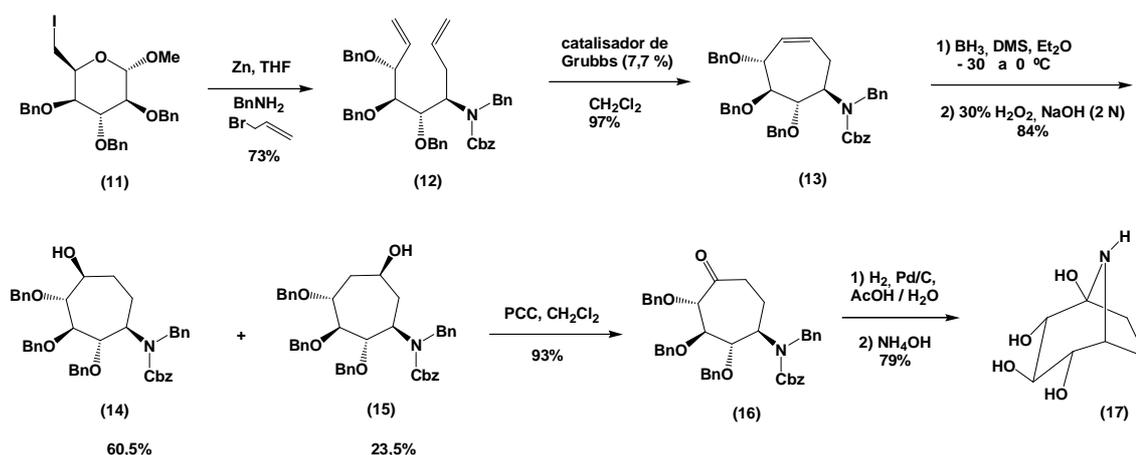
Sínteses quirais de (+)-Calistegina B₂ e (-)-Calistegina B₂ foram realizadas por Boyer e Laellemand (1994) (**Esquema 1**), utilizando como material de partida o metil glicopiranosídeo **1**. Neste trabalho utilizou-se como reação chave a expansão do siliil enol éter **3** mediante a reação de ciclopropanação de **3** com CH₂I₂, seguida pelo tratamento do resultante derivado ciclopropânico com FeCl₃. Esta rota de síntese, todavia, apresenta o inconveniente do número excessivo de etapas, resultando em baixo rendimento global.



i) LDA, TMSCl, THF, 70 °C, ii) Et₂Zn, CH₂I₂, tolueno, 0°C, iii) FeCl₃, DMF, 70 °C, iv) AcONa, MeOH, refluxo (49% a partir de 7), v) H₂, Pd/C 10%, EtOH (90%) vi) a) DIBALH, éter, - 60 °C, (78%); b) MsCl, DMAP, piridina, c) NaN₃, DMF, 80 °C (80%), vii) a) n-Bu₄NF, THF, (90%), b) PCC, CH₂Cl₂ (94%), viii) a) H₂, Pd/C, AcOH/H₂O, b) permutite 50, NH₄OH

Esquema 1 - Síntese quiral da (+)-Calistegina B₂ realizada por Boyer e Laellemand (1994).

Boyer e Hanna (2001) (**Esquema 2**), por sua vez, obtiveram a calistegina via reações sequenciais de abertura redutiva do anel pirânico, aminação seguida de alquilação do 2,3,4-O-tribenzyl-6-deoxi-6-iodo- α -D-glicopiranosídeo de metila. O dieno resultante foi submetido a reação de metátese formando o aminociclohepteno (**16**).



Esquema 2 – Síntese da calistegina realizada por Boyer e Hanna (2001).

2.3- A molécula do quebrachitol

O (1-L-(-)-2-O-metil-*chiro*-inositol), denominado de L-quebrachitol, (**Figura 5**) é um inositol que está presente em mais de 11 famílias de dicotiledonas, e foi primeiramente isolado da *Aspidospermas quebracho* em 1889. (Tanret, 1989 *apud* Kiddle, 1995).

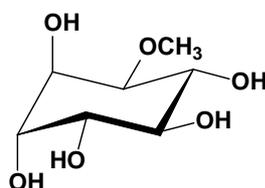


Figura 5 - Molécula do quebrachitol.

Inositóis são substâncias caracterizados pela presença de um anel cicloexano poliidroxilado, e são divididos em duas classes principais de isômeros.

Os de origem natural: *myo*, *D-chiro*, *L-chiro*, *scyllo* e *neo*; e os sintéticos: *epi*, *cis*, *muco* e *allo* (**Figura 6**). Tais prefixos, utilizados para dar nome aos diversos isômeros, estão relacionados ao posicionamento dos grupos hidroxila nas posições axiais e equatoriais do anel cicloexano (Sureshan et al., 2003).

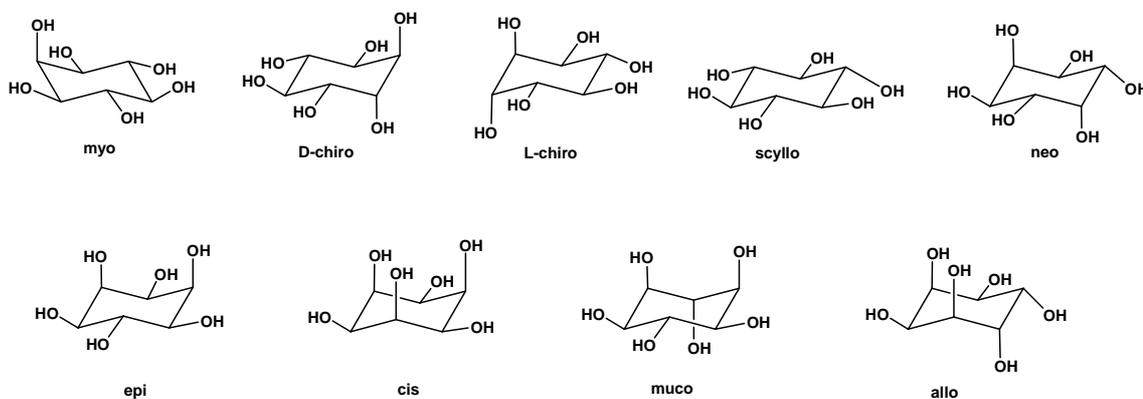


Figura 6 - Isômeros de inositol. (Sureshan et al., 2003)

Os isômeros de ocorrência natural estão envolvidos em diversos processos bioquímicos como: sinalização celular, mobilização de cálcio, estimulação da produção de insulina, ancoragem de proteínas de membranas, dentre outros (Sureshan et al., 2003).

O L-quebrachitol apresenta potencial de utilização como matéria-prima quiral de baixo custo de aquisição, tendo em vista sua disponibilidade em alta concentração no látex da seringueira (*Havea brasiliensis*); isolado como um subproduto da indústria da borracha. Trata-se de molécula útil a processos de síntese envolvendo utilização de anéis *cicloexano* polifuncionalizados. Facilmente trabalhada por métodos tradicionais, obtendo-se derivados funcionais da estrutura básica do inositol.

As rotas de síntese de calisteginas descritas na literatura, até o presente, utilizam *carboidratos* como moléculas precursoras, obtendo-se as calisteginas B₂, B₃ e B₄ a partir de D-glicose, D-galactose e D-manose respectivamente (Madsen & Skaanderup, 2003). Todavia ainda não foi descrita uma rota de síntese, para estas substâncias, utilizando quebrachitol como molécula precursora. A rota de síntese da (+)-Calistegina B₂ baseada na utilização do quebrachitol como precursor, apresenta vários aspectos positivos, a saber:

a) garantia de estereoespecificidade na reação; obtendo-se o enantiômero de interesse biológico. Goldmann, et al., (1996), destacam que a inibição de glicosidases no catabolismo de *Rhizobium meliloti*, bem como atividades alelopáticas da Calistegina B₂, estão unicamente associadas ao enantiômero (+).

b) a presença dos grupamentos hidroxila na estrutura do quebrachitol permite grande versatilidade reacional; permitindo-se flexibilidade em rotas de síntese propostas.

c) oportunidade para o estudo da utilização de carbenos, e da reatividade e aplicabilidade em síntese, de derivados de inositóis.

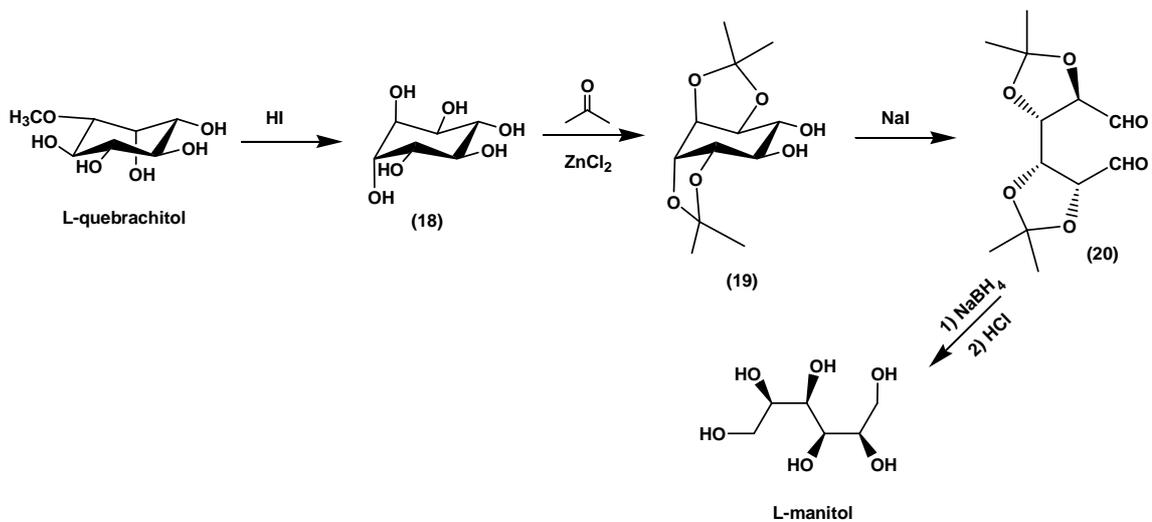
d) disponibilização de uma rota de síntese enantiosseletiva abreviada, facilitando estudos bioquímicos subsequentes.

2.3.1. Aplicações do quebrachitol em síntese orgânica

Avanços na elucidação de processos biológicos geraram uma demanda por sínteses eficazes de substâncias biologicamente ativas em formas enantiomericamente puras. A estratégia de utilizar reações estereoespecíficas e estereoseletivas, e o emprego de materiais de partida com centros assimétricos já estabelecidos, tem sido empregadas na construção de moléculas destas substâncias. Aminoácidos e carboidratos representam os materiais de partida mais comuns na síntese orgânica assimétrica. Estes tipos de materiais oferecem a vantagem de existirem na forma enantiomericamente pura, e com baixo custo relativo. Neste contexto, o L-quebrachitol oferece uma opção de arquitetura molecular para construção de substâncias poli-hidroxiladas, sua estrutura permite transformações químicas efetivas por meio de metodologias já existentes na química de carboidratos tal como ocorre com as furanoses e piranoses. A vantagem destacada do L-Quebrachitol é que a possível presença de grupos de proteção cetal e hemicetal não impõe limitações para processos de síntese utilizando a estrutura principal (Kiddle, 1995).

O primeiro relato do uso do L-Quebrachitol na síntese de produtos naturais foi descrita por Angyal e Hoskinson (1963), obtendo o L-manitol (**Esquema 3**,

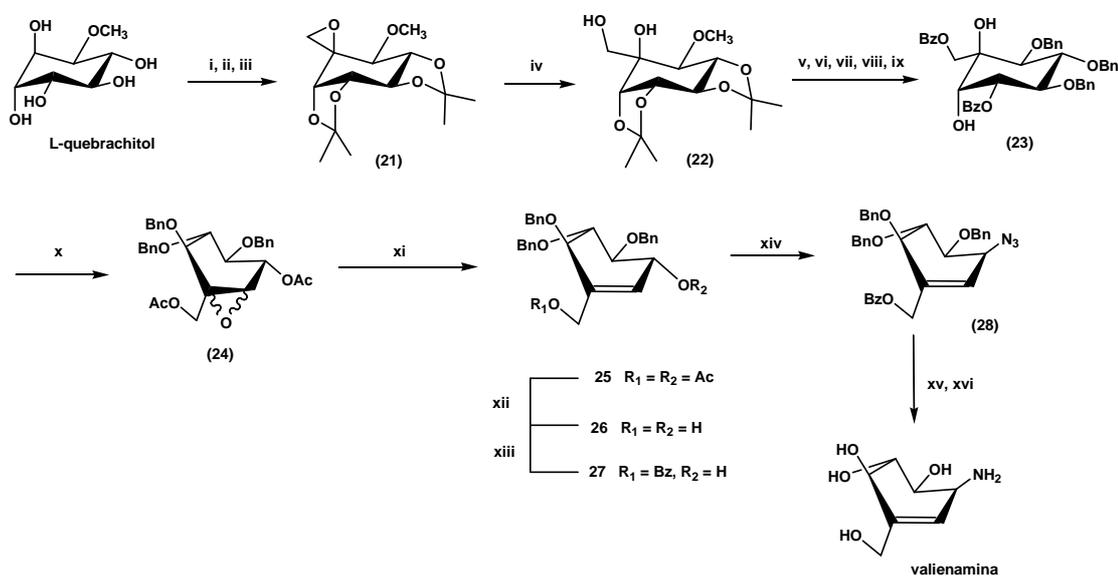
Página 11), que até então não havia sido encontrado na natureza. A estratégia de síntese empregada por esses autores baseou-se na clivagem do éter metílico com HI e na formação seletiva do dicetonídeo **19**, protegendo as hidroxilas *cis*. As hidroxilas livres, do intermediário de síntese produzido **19**, sofrem reação de clivagem oxidativa. Posterior redução da substância dicarbonilada **20** e desproteção dos cetais com HCl levou à formação do L-manitol com 53% de rendimento (**Esquema 3**).



Esquema 3 – Produção do L-manitol a partir do L-quebrachitol (Angyal & Hoskinson, 1963).

Estratégias de síntese para preparação de antibióticos e inibidores enzimáticos nas suas formas ópticamente ativas tem sido desenvolvidas partindo-se do L-Quebrachitol. Paulsen e Heiker (1980, 1984 *apud* Kiddle, 1995) (**Esquema 4, Página 12**) sintetizaram um aminociclitol valienamina a partir do L-quebrachitol; a valienamina é um componente estrutural de antibióticos aminoglicosídicos da classe da validamicina, que por sua vez representa um substância chave na estrutura da substância anti-diabética acarbose. O tratamento do L-quebrachitol deste com dimetoxipropano levou à formação do de dicetonídeo na posição **3, 4 e 5, 6**, deixando a hidroxila na posição 1 livre para posterior oxidação com $\text{RuO}_2/\text{NaIO}_2$. A função cetônica do produto de oxidação foi submetida ao ataque nucleofílico do ílidio de enxofre $(\text{CH}_3)_2\text{S}-\text{CH}_2$ formando o epóxido **21**, que foi submetido à hidrólise em presença de hidróxido de potássio resultando no produto **22**. Na seqüência, após cinco etapas, obteve-se o dibenzoato **23**, que após tratamento com cloreto de mesila e etóxido de sódio

resultou no intermediário **24**, como uma mistura de dois epóxidos, que podem ser separados pela sua funcionalização com grupos acetato. A reação de **24** com iodeto de sódio e oxicloreto de fósforo resulta na olefina **25**. A hidrólise de **25** para **26** seguida de benzoilação seletiva resultou no composto **27**, que foi submetido à inserção do grupamento amina. O álcool alílico **27** é então convertido a grupo azida por meio de reação com ácido hidrazóico, trifenilfosfina e DEAD. Na seqüência o grupo azida é então transformado à amina via fosfinoimida, por reação com trifenilfosfina seguida de hidrólise. Por fim, a desproteção com sódio em amônia líquida resulta na substância valienamina.



Reagentes: (i) 2,2-dimetoxipropano, *p*-TsOH; (ii) RuO_4 , NaIO_4 ; (iii) $(\text{CH}_3)_2\text{SCH}_2$; (iv) KOH , H_2O ; (v) BBr_3 , CH_2Cl_2 ; (vi) 2,2-dimetoxipropano, *p*-TsOH; (vii) HCl , MeOH ; (viii) NaH , BnBr ; (ix) a) HCl , MeOH ; b) BzCl , K_2CO_3 ; (x) a) MsCl ; b) NaOEt , EtOH ; (xi) a) NaI ; b) $\text{P}(\text{O})\text{Cl}_3$; (xii) HCl , MeOH ; (xiii) BzCl , K_2CO_3 ; (xiv) NH_3 , Ph_3P , DEAD ; (xv) a) Ph_3P , H_2O ; (xvi) Na , NH_3 .

Esquema 4 – Síntese da valienamina (Paulsen & Heiker, 1980 *apud* Kiddle, 1995).

Outra molécula de interesse na utilização do quebrachitol como material de partida é a ovalicina, trata-se de um metabólito secundário com atividade antibiótica, antitumoral e imunossupressiva; sua estrutura assemelha-se à da fumagilina (Takahashi, 2005). Após estudos comparativos, descobriu-se que a ovalicina (isolada de *Pseudoroxium ovalis*), era mais potente do que a fumagilina (outra substância com potente efeito antibiótico), porém sem os efeitos tóxicos desta. (Figura 7, Página 13)).

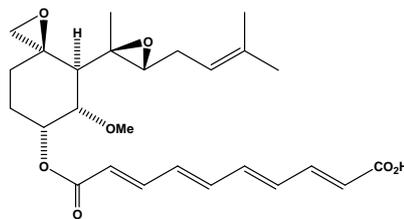
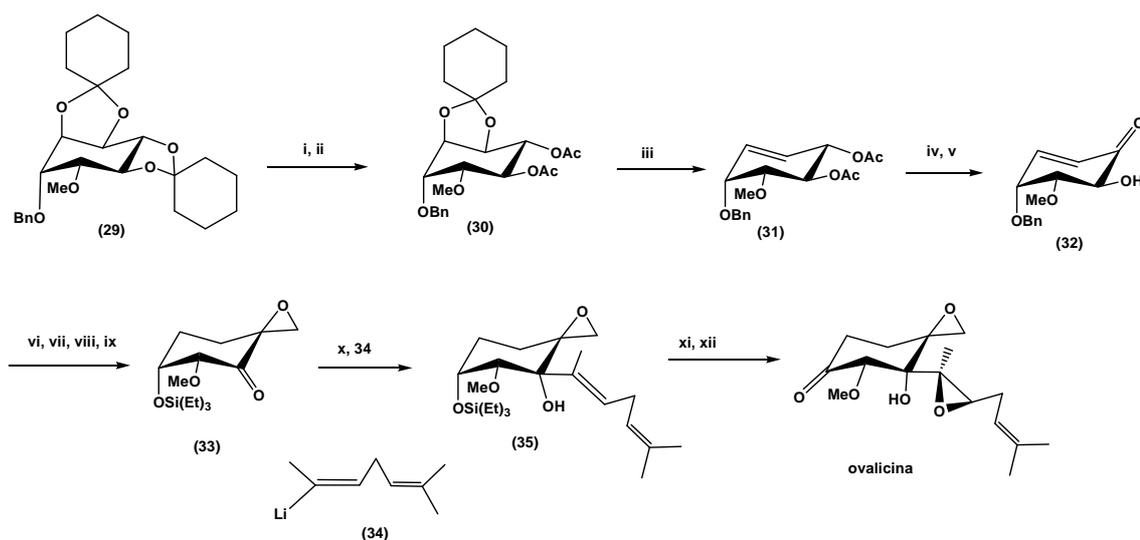


Figura 7 – Molécula da fumagilina

Bath e colaboradores (1994, *apud* Takahashi, 2005 e Kidlle, 2000), relataram a síntese total da ovalicina utilizando L-Quebrachitol como material de partida (**Esquema 5, Página 14**). A síntese inicia-se pela utilização da molécula de um derivado do quebrachitol totalmente protegido **29**. A hidrólise seletiva do *trans*-cetonídeo resulta na substância **30**, que após acetilação dos álcoois com subsequente remoção do grupo cetal *cis* resulta no *cis*-diol. Por meio de reação de deoxigenação de Corey-Winter, obtêm-se o alqueno **31**, utilizando-se DMAP e tiosfênio em clorometano. O éster-acetato formado é hidrolisado com amônia em metanol, na seqüência, o álcool alílico é oxidado seletivamente com dióxido de manganês resultando na cetona α,β -insaturada **32**. A hidrogenação catalítica de **32** resulta na redução da olefina e hidrogenólise do éter benzílico; a subsequente benzoilação da hidroxila equatorial mais reativa e a siliilação da hidroxila axial, fornece a cetona protegida. Utilizando metiltrifenilfosforano obteve-se uma olefina exocíclica, que após reagir com AMCPB resulta no produto epóxido, que após oxidação branda leva à cetona **33**. Submetendo **33** à reação de adição do organolítio (34) Saphiro, subsequente, resulta no produto de adição **35**. A epoxidação assimétrica de **35** resulta em uma mistura de *bis*-epóxidos que somente podem ser separados pela remoção do grupo de proteção siliil. A conversão final de álcool secundário passando à cetona, é realizada com PDC para obter a (-) ovalicina.



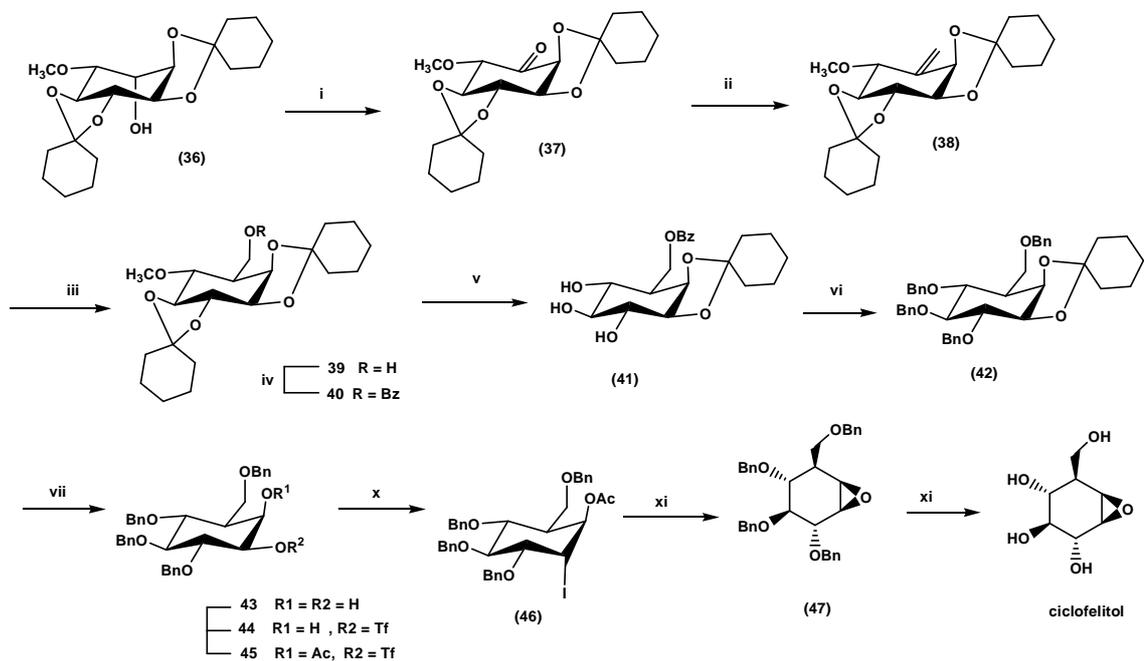
Reagentes: (i) HOCH₂CH₂OH, p-TSA, CH₂Cl₂; (ii) a) (CH₃CO)₂O, piridina; b) CF₃COOH, THF-H₂O; (iii) a) CCl₄, DMAP, CH₂Cl₂; b) (CH₃O)₃P; (iv) NH₃, MeOH; (v) MnO₂, CH₂Cl₂; (vi) a) Pd/C 10%, EtOH, Et₃N; b) PhCOCl, piridina; c) (Et)₃SiCl, imidazol, DMF; (vii) Ph₃P=CH₂, THF; (viii) m-CPBA, CH₂Cl₂; (ix) DMSO, (CF₃CO)₂O, CH₂Cl₂; (x) 34, THF - tolueno - 78°C; (xi) a) (acacO)₂VO, t-BuOOH, PhH; b) TBAF, THF; (xii) PDC, CH₂Cl₂.

Esquema 5 – Síntese da ovalicina (Kiddle, 1995).

Outra molécula de interesse que também pode ser sintetizada a partir do quebrachitol é o inibidor de β -glicosidases ciclofelitol. Esta substância, isolada de um congumelo, mostra potente atividade contra infecção por HIV e também tem sido sintetizado a partir do L-Quebrachitol (**Esquema 6, Página 15**). (Kiddle, 1995)

Ozaki e colaboradores (1990, *apud* Kiddle, 1995) realizaram a síntese do ciclofelitol a partir da clivagem quimiosseletiva de metil-éter derivado da molécula protegida do L-quebrachitol. A síntese iniciou-se pela obtenção do derivado bicicloexilideno **36** obtido a partir da reação do L-quebrachitol com cicloexanona e *p*-TsOH em benzeno. A cetona **37** foi obtida por oxidação a partir de **36**, que foi convertida, por olefinação de Petersen, à substância *exo*-metileno **38**. A hidroboração da ligação dupla de **38** resultou no álcool primário **39**, em condições *anti*-Markovnikov; em seguida, a formação do éster benzóico resultou na substância **40**. A clivagem quimiosseletiva do éter-metílico e o *cis*-cetal em **40** resultou no triol **41**, utilizando a mistura cloreto de alumínio-iodeto de tetrabutílamônio em acetonitrila. O triol **41** foi posto para reagir com brometo de benzila, hidreto de sódio e metóxido de sódio, para promover a clivagem do éster benzílico através de sucessivas benzilações resultando na substância **42**. O epóxido crucial para a molécula alvo foi obtido por meio de uma série de

manipulações padrão. A clivagem do grupo cicloexilideno resultou no diol **43**, que foi posto para reagir com o anidrido trifluorometanosulfônico resultando no derivado trifluorometanosulfônico **44**, localizado na hidroxila equatorial mais reativa. A acetilação do álcool secundário **45**, e a eliminação do grupo trifluorometanosulfônico utilizando iodeto de tetrabutilamônio, resultou no intermediário **46**, devidamente funcionalizado para a formação de epóxido. A reação de **46** com metóxido de sódio em metanol converte o iodeto ao epóxido objetivado **47**. Por fim, a desproteção dos éteres benzílicos completa a síntese do ciclofelitol.

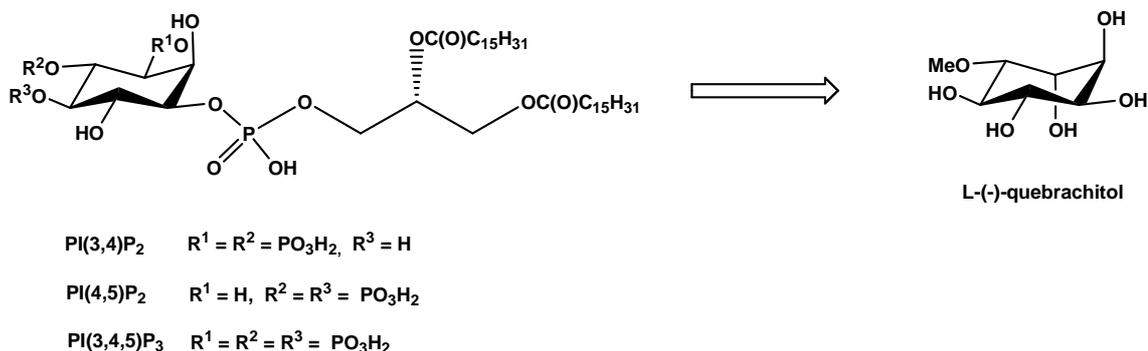


Reagentes: (i) Ac_2O , DMSO, CH_2Cl_2 ; (ii) a) $(CH_3)_3SiCH_2MgCl$; b) KH; (iii) a) $BH_3.THF$; b) H_2O_2 , NaOH; (iv) Bz_2O , PIRIDINA; (v) $AlCl_3$, $n-Bu_4NI$, CH_3CN ; (vi) $BnBr$, NaH, $NaOCH_3$, DMF; (vii) TFA, MeOH; (viii) Tf_2O , piridina; (ix) Ac_2O , temperatura ambiente; (x) $n-Bu_4NI$, refluxo, benzeno; (xi) $NaOCH_3$, THF/MeOH; (xii) Pd/C, H_2 .

Esquema 6 – Síntese do ciclofelitol (1990, *apud* Kiddle, 1995).

Dentre as possíveis utilizações do L-Quebrachitol na síntese de substâncias de interesse biológico, também está a síntese dos inositóis fosfato $PI(3,4)P_2$, $PI(4,5)P_2$, $PI(3,4,5)P_3$ (Esquema 7, Página 16) (Qiao et al., 2000). O fosfatidil-*myo*-inositol (PI) sofre fosforilação reversível em múltiplos locais a fim de gerar cinco fosfoinosítídeos diferentes. Este metabólitos regulam duas rotas importantes da multiplicação celular: a rota de sinalização do inositol

diacilglicerolfosfato e a rota do fosfatidilinositol 3-fosfato (PI-3 quinase). Os PI-3 fosfatos estão presentes na célula em várias concentrações; PI(3,4)P₂ e PI(3,4,5)P₃ predominam, enquanto que PI(3)P está presente em menores concentrações. PI(3,4)P₂ e PI(3,4,5)-P₃ são responsáveis pelos efeitos da quinase PI-3 no crescimento e na apoptose de tumores através da ativação de certas proteínas. Devido à importância dos fosfatidilinositolfosfatos nos estudos com sinalização celular, e devido à dificuldade de isolamento destes materiais a partir de fontes naturais, há uma demanda pela síntese destas moléculas.



Esquema 7 – Retrossíntese de inosítois fosfato utilizando quebrachitol como material de partida (Qiao et al., 2000).

Em resumo, as sínteses de antibióticos e inibidores de enzimas mostradas aqui, demonstram que o quebrachitol é um valioso material de partida para utilização na síntese de produtos naturais.

2.4. Uso de anéis ciclopropano em síntese orgânica

De acordo com Wong *et al.* (1989), a formação de um anel ciclopropano requer que três grupos CH₂ sejam acomodados em um arranjo cíclico no qual ligações entre carbonos, do tipo C-C-C possuam ângulo igual a 60°. Estes ângulos de ligação são consideravelmente menores que o ângulo ideal de 109.5° para orbitais hibridizados sp³, este fato resulta em uma significativa tensão angular. Esta tensão também é chamada de “tensão de Baeyer. Associado a esta característica, o anel ciclopropano esta submetido a uma tensão torsional adicional, devido ao fato de que o arranjo coplanar dos carbonos exige que as

ligações estejam eclipsadas. A liberação de energia associada à abertura do anel ciclopropano frequentemente é utilizada para explicar a alta reatividade dos grupos ciclopropil. Entretanto, as energias estéricas de ciclopropanos e ciclobutanos são similares: 27,5 e 26,5 kcal/mol, respectivamente. Esta similaridade também é revelada quando se considera a energia requerida para a quebra homolítica das ligação carbono-carbono, destas duas substâncias: 61,0 e 62,5 kcal . mol⁻¹ respectivamente. Entretanto a química de um anel ciclopropano assemelha-se à das duplas ligações; são, portanto, susceptíveis ao ataque eletrofílico, facilidade em serem oxidados, dentre outros. Portanto apenas considerações a cerca da geometria e termodinâmica, são insuficientes para explicar a reatividade de ciclopropanos (WONG *et al.*, 1989).

Anéis ciclopropanos estão presentes em diversos substâncias de interesse biológico, e o conhecimento de sua reatividade tem possibilitado a síntese de tais substâncias. A maioria dos substâncias naturais contendo ciclopropanos tem sido isolados de plantas, fungos ou microorganismos (BRANDT & WOLFGANG, 2003) (**Figura 8**).

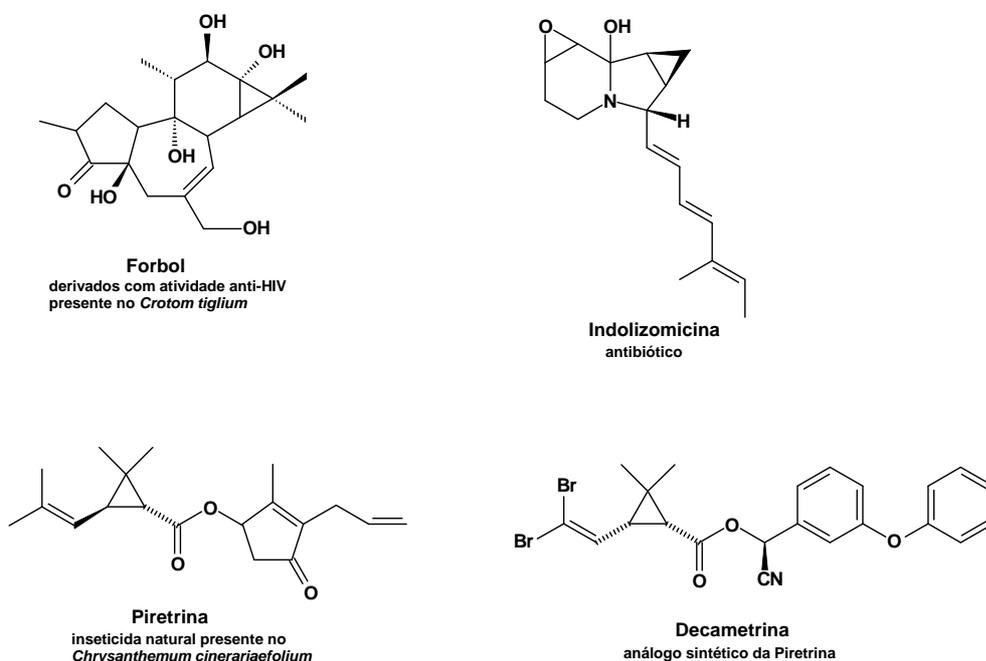
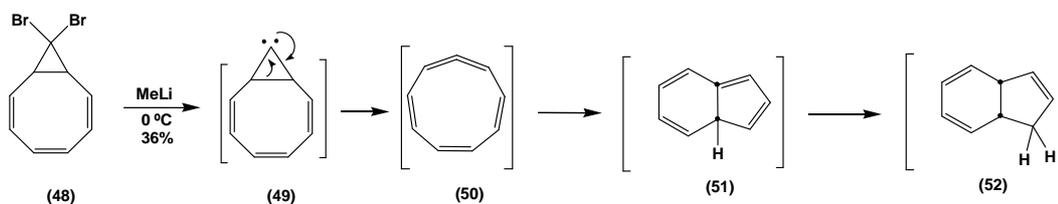


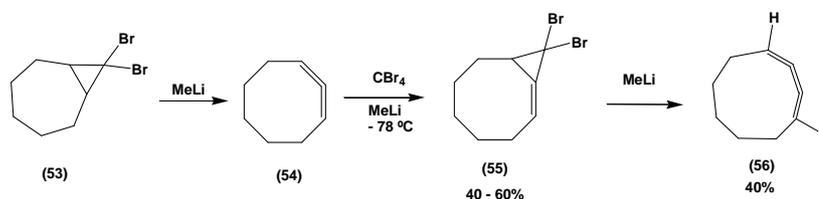
Figura 8 - Substâncias de interesse biológico contendo anel ciclopropano.

Ciclopropanos podem ser utilizados em síntese a fim de possibilitar a ampliação de sistemas cíclicos (**Esquema 8** < **Página 18**). Como exemplo pode ser citada a reação de **48** com metil-lítio formando o intermediário carbenóide **49**, que rearranja-se para formar a estrutura cíclica de 9 carbonos **50** e finalmente formar o substância bicíclico **52** (Smith, 2002).



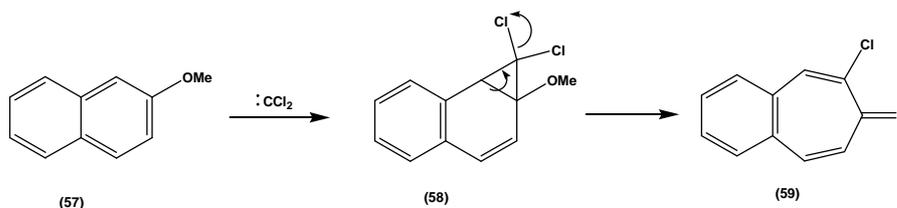
Esquema 8 – Expansão de sistema cíclico utilizando anel ciclopropano (Smith, 2002).

O tratamento do 8,8-dibromobicyclo[5,1,0]octano **53** com metil-lítio (**Esquema 9**) o converte a 1,2-ciclooctadieno **54**; na seqüência, o tratamento de **54** com CBr_4 e metil-lítio a -78°C produz o 8,8-dibromobicyclo[5,1,0]octa-1-eno **55**, que é transformado em 1,2,3-ciclononatrieno **56**, por posterior tratamento com metil-lítio (WONG *et al.*, 1989).



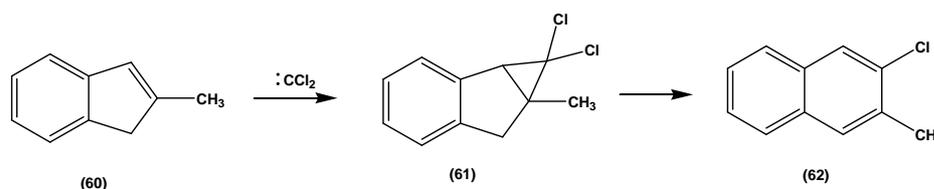
Esquema 9 – Ampliação de anel utilizando abertura de sistema ciclopropano (WONG *et al.*, 1989).

Parham *et al.* (1961) (**Esquema 10**, **Página 19**) relataram a utilização de carbenos em reações com substâncias aromáticas, sobretudo em reações que objetivam a ampliação de anéis. Sendo a expansão do anel usualmente precedida de uma reação de ciclopropanação. Encontra-se um exemplo deste tipo de aplicação na reação do 2-metoxinaftaleno **57** reagindo com diclorocarbênio para produzir o diclorociclopropano **58**, e a subsequente expansão para produzir a benzocicloheptenona **59**.



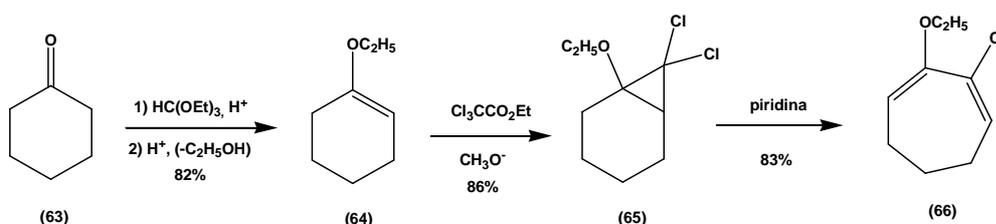
Esquema 10 - Reação de ampliação de um anel de seis para sete membros, utilizando metanodichlorocarbene (Parham *et al.*, 1961).

Parham *et al.* (1955, 1956, 1957a) *apud* Smith (2002), afirmam que outras substâncias podem reagir similarmente como no exemplo anterior (**Esquema 11, Página 20**): metil indeno **60** reage com diclorocarbene para produzir o substância **61**, com subsequente rearranjo acompanhado pela perda de HCl para produzir o derivativo naftaleno **62** (**Esquema 11**).



Esquema 11 - Obtenção de derivado do naftaleno utilizando a cicloadição de um dihalocarbene (Parham *et al.*, 1961).

Também, Parham *et al.* (1965), empregaram dialocarbenos em processo de ciclopropanação, objetivando a síntese da tropona e da β -tropolona. A partir da *cicloexanona* **63**, procederam a síntese do enol éter **64** que sofreu subsequente reação com diclorocarbene ou dibromocarbene, obtendo-se o produto da ciclopropanação **65**. Após tratar este produto com piridina, sob refluxo, obteve-se o substância **66** contendo o anel com sete membros (**Esquema 12**).



Esquema 12 - Ciclopropanação e ampliação de anel utilizando clorocarbene (Parham *et al.*, 1961).

2.5 - Reações de ciclopropanação utilizando carbenos

Segundo Arduengo (1999) o carbeno é uma espécie de carbono divalente ligada a dois grupos adjacentes por meio de ligações covalentes. Outros autores também o definem como um intermediário reativo, possuindo dois elétrons não ligantes e seis elétrons de valência. Kirmse (1971), relata que os dois elétrons não ligantes podem ter spins anti-paralelos em um único orbital (carbenos singlete) ou spins paralelos em orbitais diferentes (carbenos tripleto).

A melhor evidência para provar a existência dos carbenos pode ser obtida a partir de alguns poucos exemplos de substâncias estáveis, como os carbenos mostrados na **figura 9**. (Martin et al., 2005) (Goumri-Magnet et al., 2000).

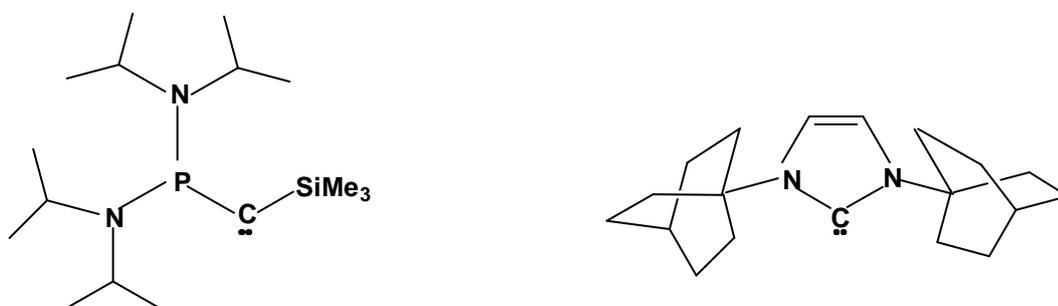


Figura 9 - Carbenos estáveis.

Porém estes carbenos (**Figura 9**) são estáveis devido a efeitos estéricos e eletrônicos; sendo exceções, uma vez que a maioria dos carbenos são muito reativos para serem observados diretamente (Moody & Whitham, 1997).

Por meio de cristalografia de raio X e de investigações espectroscópicas conseguiu-se comprovar que carbenos tripletos exibem ângulos que variam de 130 a 150° entre os grupos substituintes, e carbenos singletos possuem ângulos entre 100 e 110°. Todavia muitos carbenos, como CH₂, podem ser encontrados em ambas classificações, embora uma delas seja a mais comum. A forma de ocupação dos orbitais explica o menor ângulo observado para o carbeno tipo singlete, que possui um par de elétrons em um único orbital sp^2 , gerando repulsão para os dois ligantes do carbeno (**Figura 10, Página 21**) (Clayden *et al.*, 2001) (Moody & Whitham, 1997).

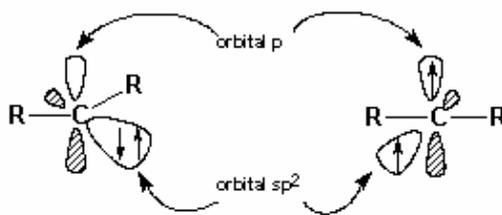


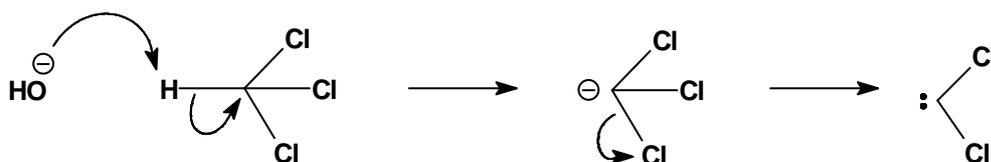
Figura 10 - Ilustração dos estados singlete e tripleto de um carbeno.

Os carbenos que são mais estáveis na forma singlete, normalmente possuem substituintes que são ricos em elétrons. Nesta configuração, existem pares de elétrons não ligantes adjacentes ao carbono central, que interagem com o orbital p do carbeno, para produzir um novo orbital molecular de baixa energia; que será ocupado pelos dois elétrons não ligantes (**Figura 10**).

Quimicamente carbenos singletos podem ser definidos como espécies eletro-deficientes, comparáveis aos carbocátions; todavia, possuem um par de elétrons não ligante, comparáveis à estrutura dos carbânions. Em face disto, o tipo de substituinte presente no carbeno irá determinar se o mesmo possuirá caráter nucleofílico ou eletrofílico. (Kirmse, 1971; Chinoporos, 1963; Closs, 1968; Parham & Schweizer, 1964, *apud* Smith 2002).

2.5.1 - A formação dos carbenos

Os carbenos são usualmente formados a partir de precursores, pela perda de moléculas pequenas e estáveis. Basicamente, a estrutura dos carbenos depende do modo como são feitos. Se a reação ocorre por intermédio de um mecanismo iônico em uma molécula com elétrons emparelhados, como ocorre na maioria das moléculas, o carbeno será necessariamente do tipo singlete. Existem vários métodos já descritos para a formação de carbenos, entretanto as reações de α -eliminação são as mais utilizadas (**Esquema 13**) (Clayden *et al.*, 2001).



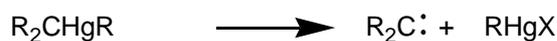
Esquema 13 - Formação de um clorocarbeno via α - eliminação

Os carbenos também podem ser formados por outros processos:

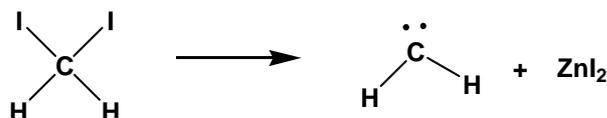
a) Fotólise ou termólise de diazo substâncias (catalisada por um íon metálico)



b) Termólise de substâncias halomercuriais



c) Formação catalisada por Zn ou Cu (via carbenóide de zinco)

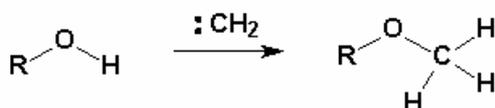


2.5.2 - A reatividade dos carbenos

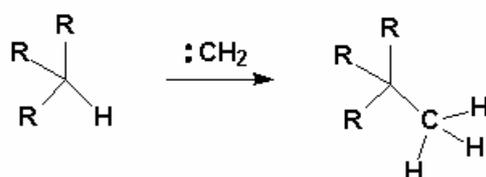
O carbeno é uma espécie química ávida por elétrons a fim de completar sua camada de valência, todavia não possui carga. Este aspecto têm importância direta na natureza dos nucleófilos com os quais o carbeno irá reagir. Comparativamente, carbocátions são atacados por nucleófilos com altas densidades de carga, todavia carbenos serão atacados por espécies que normalmente não são consideradas nucleófilos, tais como: alcanos e alquenos (Carey & Sundberg, 2001).

Existem três tipos de reações mais comuns, onde se utilizam carbenos:

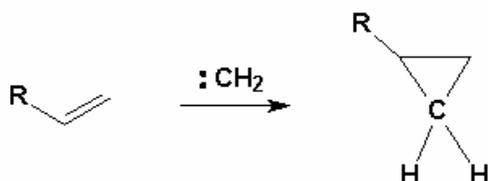
a) Partindo-se de um álcool para gerar um éter.



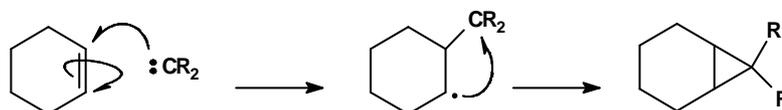
b) Inserindo o carbeno em uma ligação C-H.



c) Partindo-se de um alqueno para gerar um anel ciclopropano.



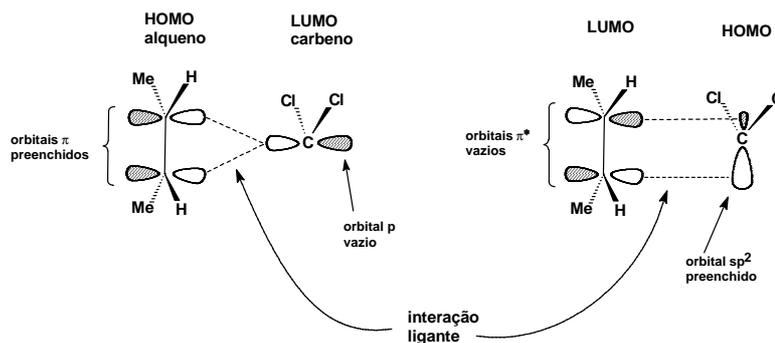
A adição de um carbeno tripleto a um alqueno pode ser considerada como uma reação do tipo adição radicalar a uma dupla ligação (**Esquema 14**). A adição coordenada de um carbeno singleto, por outro lado, é uma reação pericíclica, que poderia ser classificada como uma cicloadição [1+2] (Clayden *et al.*, 2001).



Esquema 14 - Adição radicalar de um carbeno tripleto a um alqueno.

O mecanismo da ciclopropanação com carbenos irá depender do tipo de conformação do carbeno. Carbenos singleto podem adicionar-se a alquenos de maneira coordenada, o que resultará em uma reação do tipo estereoespecífica. Carbenos tripletos reagirão de forma não-estereoespecífica. Assim uma reação coordenada é impossível de ocorrer para carbenos tripletos, em função dos spins dos elétrons envolvidos.

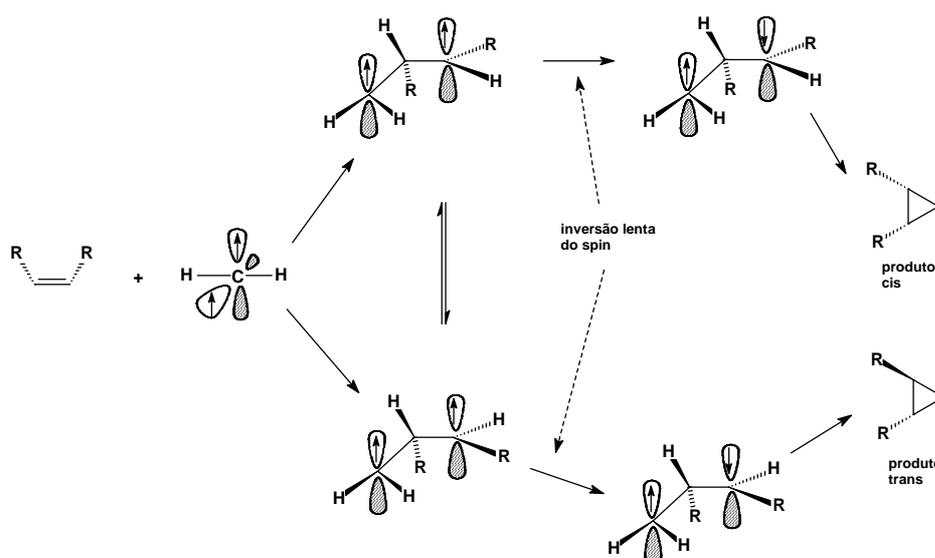
A adição de um carbeno singleto a um alqueno necessita obedecer às regras de simetria dos orbitais. E duas proposições podem ser consideradas para explicar a observância de tais regras. Deve-se considerar que o orbital p vazio do carbeno (LUMO) interage com a ligação π (HOMO) do alqueno. Ou então, o par não ligante do carbeno em seu orbital sp^2 preenchido (HOMO) interage com o orbital π^* antiligante do alqueno (LUMO) (**Esquema 15, Página 24**) (Clayden *et al.*, 2001).



Esquema 15 - Carbeno singleto em uma cicloadição [1+2]. (Clayden, 2001)

Um ciclopropano possui três ligações C-C sigma, ou seja, seis elétrons com spins emparelhados. Em uma reação de ciclopropanação utilizando carbenos, um destes pares é proveniente da ligação sigma do material de partida, e o outro da ligação π do mesmo material de partida, sendo o terceiro par proveniente do carbeno. Os elétrons da ligação π necessitam estarem emparelhados para formar a nova ligação sigma. Da mesma forma, um carbeno singleto irá fornecer o outro par de elétrons emparelhados, necessários à formação da outra ligação sigma do ciclopropano.

Em um carbeno tripleto isto não irá ocorrer igualmente, devido ao fato de seus elétrons não estarem emparelhados; portanto, a formação de uma segunda ligação sigma para gerar o ciclopropano, só irá ocorrer se um dos elétrons mudar a orientação do seu spin (**Esquema 16**) (Smith, 2002).



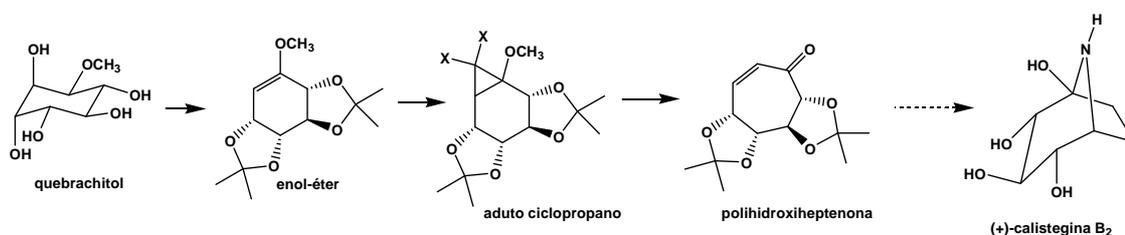
Esquema 16 - Mecanismo da reação de um carbeno tripleto com uma olefina. (Smith, 2002)

3 – OBJETIVOS

- Utilizar quebrachitol como material de partida quiral, de baixo custo, visando à síntese da (+)-calistegina B₂.
- Estudar a aplicabilidade dos grupos de proteção cetais em reações com derivados do quebrachitol.
- Estudar grupos de saída mais adequados à obtenção da molécula de enol-éter, utilizando quebrachitol como material de partida.
- Estudar a adição de halocarbenos em molécula de enol-éter polioxigenado.
- Estudar reações de solvólises em adutos ciclopropanos, resultantes de reações de adição de halocarbenos ao enol-éter.
- Utilizar cálculo computacional como ferramenta de auxílio na elucidação estrutural de substâncias sintetizadas no trabalho.

4 – ESTRATÉGIA DE SÍNTESE

A estratégia de síntese empregada envolve a utilização da molécula de quebrachitol como material de partida. A molécula de quebrachitol será funcionalizada com a adição de grupos de proteção cetais, causando impedimento em quatro hidroxilas à reações subseqüentes; deixando apenas uma hidroxila axial livre. Na hidroxila livre serão adicionados grupos de saída objetivando a síntese da molécula de enol-éter. A molécula de enol-éter será submetida à reações com carbenos halogenados, a fim de obter-se o aduto ciclopropano correspondente. Nas reações de ciclopropanação serão utilizados alternativamente carbenos contendo átomos de cloro, bromo ou iodo. Por fim os adutos ciclopropano obtidos serão submetidos à reação de solvólise em presença de um sal de prata, objetivando a clivagem do anel ciclopropano, e a conseqüente ampliação do anel principal de seis para sete membros (**Esquema 17**).



Esquema 17 – Estratégia de síntese empregada neste trabalho.

5 - MATERIAL E MÉTODOS

Os solventes piridina, tetracloreto de carbono, clorofórmio e diclorometano utilizados foram secos utilizando CaH_2 seguido de destilação.

Utilizou-se como eluentes para as cromatografias analíticas CCDA e em colunas, hexano e acetato de etila MERCK, em proporções variadas.

O acompanhamento das reações e das purificações das substâncias obtidas foi realizado por CCDA utilizando cromato páginas de alumínio MERCK com gel de sílica 60 GF₂₅₄ como fase estacionária. Foram reveladas utilizando-se: luz ultravioleta,, atmosfera de iodo, solução alcoólica de H_2SO_4 a 40%, com posterior aquecimento; atmosfera de iodo; luz ultravioleta.

As purificações das substâncias foram feitas por cromatografia em coluna utilizando-se sílica gel MERCK 60 (0,063 – 0,200 mm)

Os solventes foram evaporados em evaporador rotatório FISATOM, operando à pressão reduzida.

As análises de cromatografia gasosa e espectrometria de massas foram realizadas em um cromatógrafo gasoso acoplado com espectrômetro de massas (CG-EM) da marca SHIMADZU modelo QP5050A (LCQUI-UENF), com coluna DB-5, 30 metros e diâmetro interno de 0,25 mm, utilizando hélio como gás de arraste; e empregando a técnica de impacto de elétrons. A temperatura do injetor e detector foi de 280 °C. Todas as análises foram realizadas pelo seguinte método: temperatura inicial de 100 °C, temperatura final de 280 °C e gradiente de

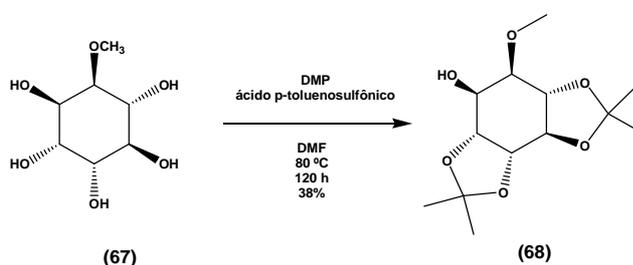
temperatura de 15 °C/min. A pressão inicial neste método foi de 111 kPa e gradiente de 7,0 kPa/min, com pressão final de 194 kPa.

Os espectros de ^1H e ^{13}C RMN das substâncias foram obtidos em espectrômetro JEOL (LCQUI-UENF) com frequência de 100 MHz para ^{13}C e 400 MHz para ^1H , utilizando CDCl_3 como solvente e tetrametilsilano (TMS) para frequência interna. Os deslocamentos químicos (δ) foram obtidos em partes por milhão (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hertz (Hz).

As análises de infravermelho foram realizadas em um espectrômetro SHIMADZU modelo FTIR 8300 (LCQUI/UENF).

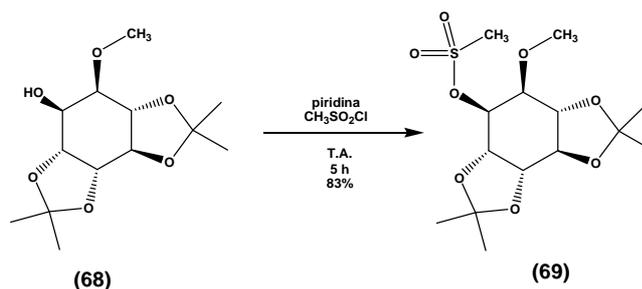
Os cálculos computacionais foram realizados com o auxílio do Prof. José Walkimar de Mesquita Carneiro no Instituto de Química da Universidade Federal Fluminense. Foram utilizados os softwares SPARTAN, GAUSSIAN 98, e MOPAC. Utilizou-se o método b3lyp/6-311G(d) para a otimização das estruturas das substâncias e para o cálculo do deslocamento químico de RMN.

5.1. Síntese do 1-L-3,4:5,6-Di-O-isopropilideno-2-O-metil-quirositol



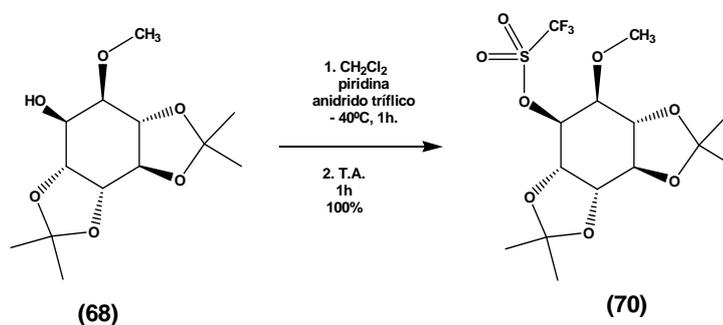
Em um balão de fundo redondo de 25 mL, foram adicionados 1222,6 mg (6,30 mmol) de **67**, 3,0 mL (24,66 mmol) de dimetoxipropano, 20 mg (0,11 mmol) de ácido *p*-toluenosulfônico, 6,0 mL (77,59 mmol) de dimetilformamida. A mistura permaneceu sob agitação, em agitador magnético, à temperatura de 80°C, por um período de 120 horas e o prosseguimento da reação foi monitorado por cromatografia em camada fina. Paralisou-se o aquecimento e adicionou-se à mistura 0,35 mL de trietilamina e 100 mL de diclorometano; lavou-se com porções de água destilada (5 x 10 mL), secou-se com Na_2SO_4 anidro e evaporou-se o solvente. Procedeu-se a recristalização com éter de petróleo a quente, obtendo-se 652,4 mg (2,38 mmol) de cristais translúcidos e ligeiramente amarelados de **68**, obtendo-se um rendimento de 38% para a reação. Procedeu-se as análises físicas de **68**.

5.2. Síntese do 1-L-3,4:5,6-Di-O-isopropilideno-1-O-metanosulfonil-2-O-metil-*qui*ro-inositol



Em um balão de fundo redondo de 25 mL, foram adicionados 652,4 mg (2,38 mmol) de **68**, 10,0 mL de piridina (destilada em CaH_2), 0,32 mL (4,14 mmol) de cloreto de metanosulfonila. A mistura permaneceu sob agitação à temperatura ambiente, por um período de 5 horas e o prosseguimento da reação foi monitorado por cromatografia em camada fina analítica. A mistura foi diluída com acetato de etila e o volume resultante foi lavado com solução saturada de bicarbonato de sódio, NaCl, e água deionizada na quantidade de três volumes cada. Secou-se com Na_2SO_4 anidro e evaporou-se o solvente em alto vácuo, obtendo-se 538,56 mg (1,53 mmol) de **69** na forma de um sólido de cor marron, perfazendo um rendimento de 83% para a reação. Procedeu-se as análises físicas de **69**.

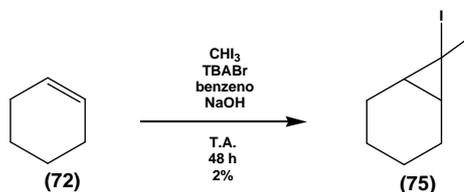
5.3. Síntese do 1-L-3,4:5,6-Di-O-isopropilideno-1-O-trifluormetanosulfonil-2-O-metil-*qui*ro-inositol



Em um balão de fundo redondo de 250 mL, foram adicionados 2410,6 mg (8,79 mmol) de **68**, 80 mL de diclorometano seco, 37 mL de piridina seca, e 2,00 mL (11,89 mmol) de anidrido tríflico. A anidrido tríflico foi adicionado lentamente mantendo o meio reacional a -40°C por um período de 1 hora, em seguida a

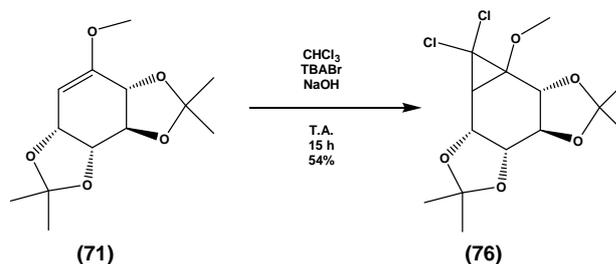
forte agitação por 15 horas. Adicionou-se 4 mL de água gelada procedendo o isolamento da fase apolar em um funil de separação. Adicionou-se 3 mL de éter etílico à fração aquosa em um funil de separação, coletando a fração orgânica. Juntou-se os dois extratos orgânicos lavando-os com 3 mL de solução de ácido clorídrico (3 mol.l^{-1}) seguido de duas porções de 5 mL de água. Secou-se com NaSO_4 anidro e evaporou-se o solvente. A reação obteve rendimento quantitativo. Procedeu-se a destilação à pressão reduzida, coletando o destilado de cor translúcida (**73**) submetendo-o à análise por cromatografia gasosa e IV.

5.7. Síntese do 7,7-diiodobiciclo[4.1.0]heptano



Em um balão de fundo redondo, 25 mL, foram adicionados: 1,0 mL (9,7 mmol) da substância **72**, 120,0 mg (0,30 mmol) de CHI_3 , 74,0 mg (0,19 mmol) de TBABr, 1,6 mL de benzeno. O meio reacional foi mantido sob agitação vigorosa à temperatura ambiente. Em seguida foi adicionada vagarosamente uma solução de 1,6g de NaOH diluída em 1,6 mL de água destilada. Após a adição a reação foi mantida sob agitação, e à temperatura ambiente, por um período de 48 horas. Após este período de tempo foi feito o isolamento da reação adicionando-se 20 mL de água gelada procedendo o isolamento da fase orgânica em um funil de separação. Adicionou-se 10 mL de diclorometano à fração orgânica em um funil de separação, lavando-a com 3 porções de 10 mL de água gelada, e coletando a fração orgânica. Secou-se com NaSO_4 anidro e evaporou-se o solvente, obteve-se a massa bruta de 85 mg, perfazendo rendimento de 2%. Procedeu-se a análise física do produto da reação.

5.8. Síntese do Síntese do 1-L-3,4:5,6-Di-O-isopropilideno-7,7-diclorobiciclo[4.1.0]heptano-2-O-metil-*qui*ro-inositol utilizando NaOH

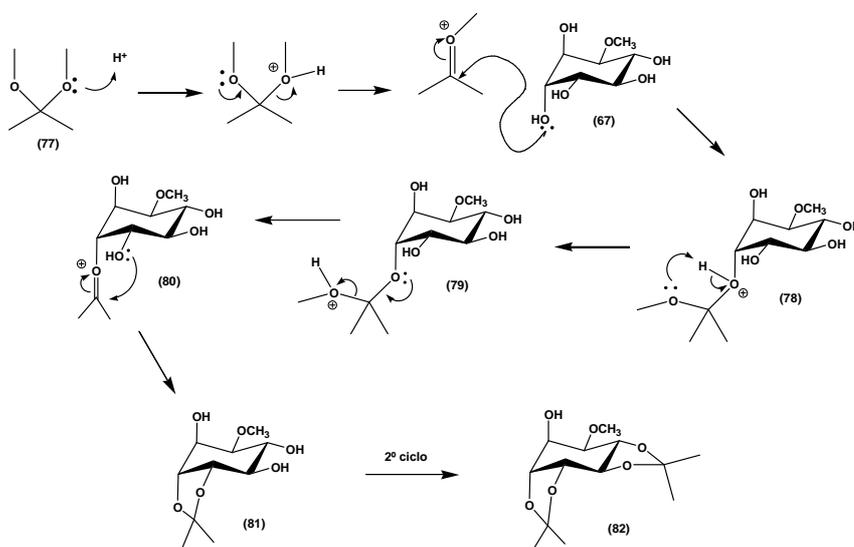


Em um balão de fundo redondo de 25 mL, adicionou-se: 90,2 mg (0,35 mmol) do substância **71**, 1,5 mL (18,75 mmol) de clorofórmio, e 2,00 mg (6,20 mmol) de TBABr. O meio reacional foi mantido sob agitação vigorosa à temperatura ambiente. Adicionou-se vagarosamente ao meio reacional uma solução de 121,6 mg (3,04 mmol) de NaOH em 1,5 mL de água destilada, por um período de 5 minutos, deixando-se sob forte agitação por 15 horas. Adicionou-se 5 mL de água gelada procedendo o isolamento da fase apolar em um funil de separação. Adicionou-se 5 mL de éter etílico à fração aquosa em um funil de separação, coletando a fração orgânica. Juntou-se os dois extratos orgânicos lavando-os com 5 mL de solução de ácido clorídrico (3 mol.l^{-1}) seguido de duas porções de 10 mL de água. Secou-se com NaSO_4 anidro e evaporou-se o solvente. Obteve-se 66,2 mg (0,19 mmol) de **76** na forma de um sólido branco, perfazendo um rendimento de 54%. Procedeu-se as análises físicas de **76**:

6. RESULTADOS E DISCUSSÕES

6.1. Síntese do dicetonídeo a partir do quebrachitol

A reação de proteção de quatro hidroxilas da molécula do quebrachitol foi realizada utilizando DMP, a fim de submeter **67** à reação de transcetalização. O acompanhamento da reação por CCD sugere que a reação ocorreu em duas etapas distintas: na primeira foi adicionado o grupo cetel às hidroxilas localizadas em um mesmo lado da molécula, resultando na substância **81**; em uma segunda etapa da reação, ocorreu a inserção do segundo grupo cetel, nas hidroxilas com orientação *anti* entre si, resultando no dicetonídeo **82** (Esquema 18).



Esquema 18 - Reação de transcetalização da molécula de quebrachitol **67**.

O produto foi caracterizado por CG-EM e RMN- ^1H e ^{13}C . O espectro de CG-EM apresentou um cromatograma com um único pico. O espectro de massas deste, demonstrou um fragmento em $m/z = 274$ (M^+), relativo ao íon molecular confirmando o peso molecular calculado para a substância formada. Também pode ser destacado o fragmento $m/z = 259$ ($\text{M}-15$), $m/z = 142$ entre outros sinais (**Figura 11**) (**Esquema 19**).

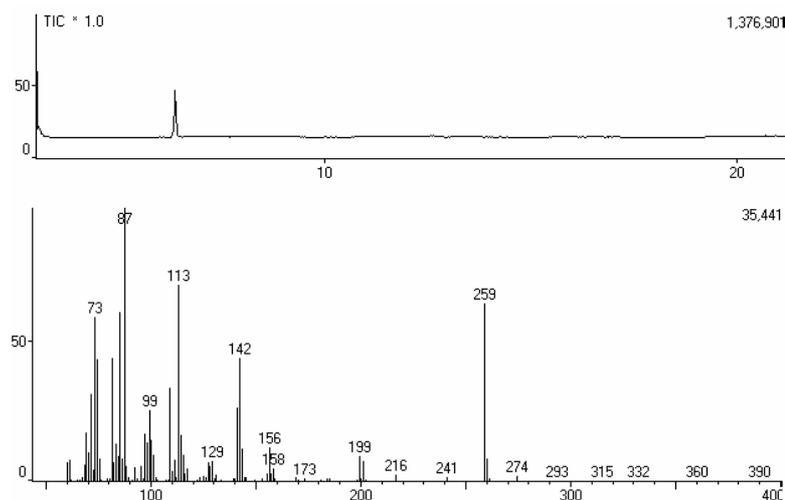
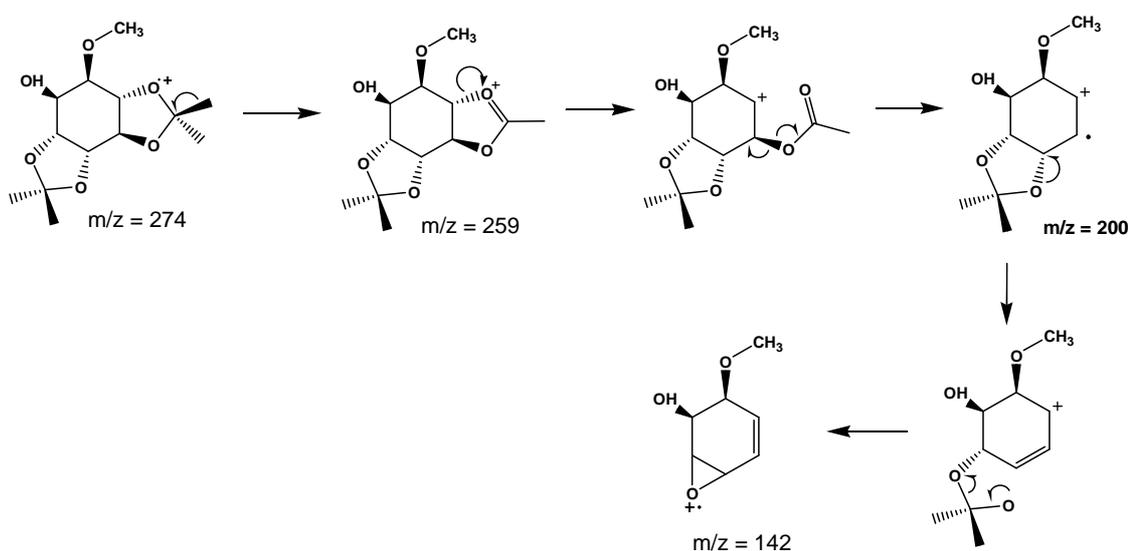


Figura 11 - Espectro de massas do dicetonídeo **68**.



Esquema 19 – Proposta de fragmentação para o dicetonídeo.

A análise de RMN- ^1H (**Figura 12**, **Página 36**) exibiu os sinais simples em 1,360; 1,440; 1446 e 1,510 ppm correspondendo aos doze hidrogênios das

metilas, presentes nos grupos cetais, além dos sinais múltiplos relativos aos hidrogênios do ciclohexano e um sinal simples em 3,55 ppm atribuído à metoxila (Tabela 1, Página 38).

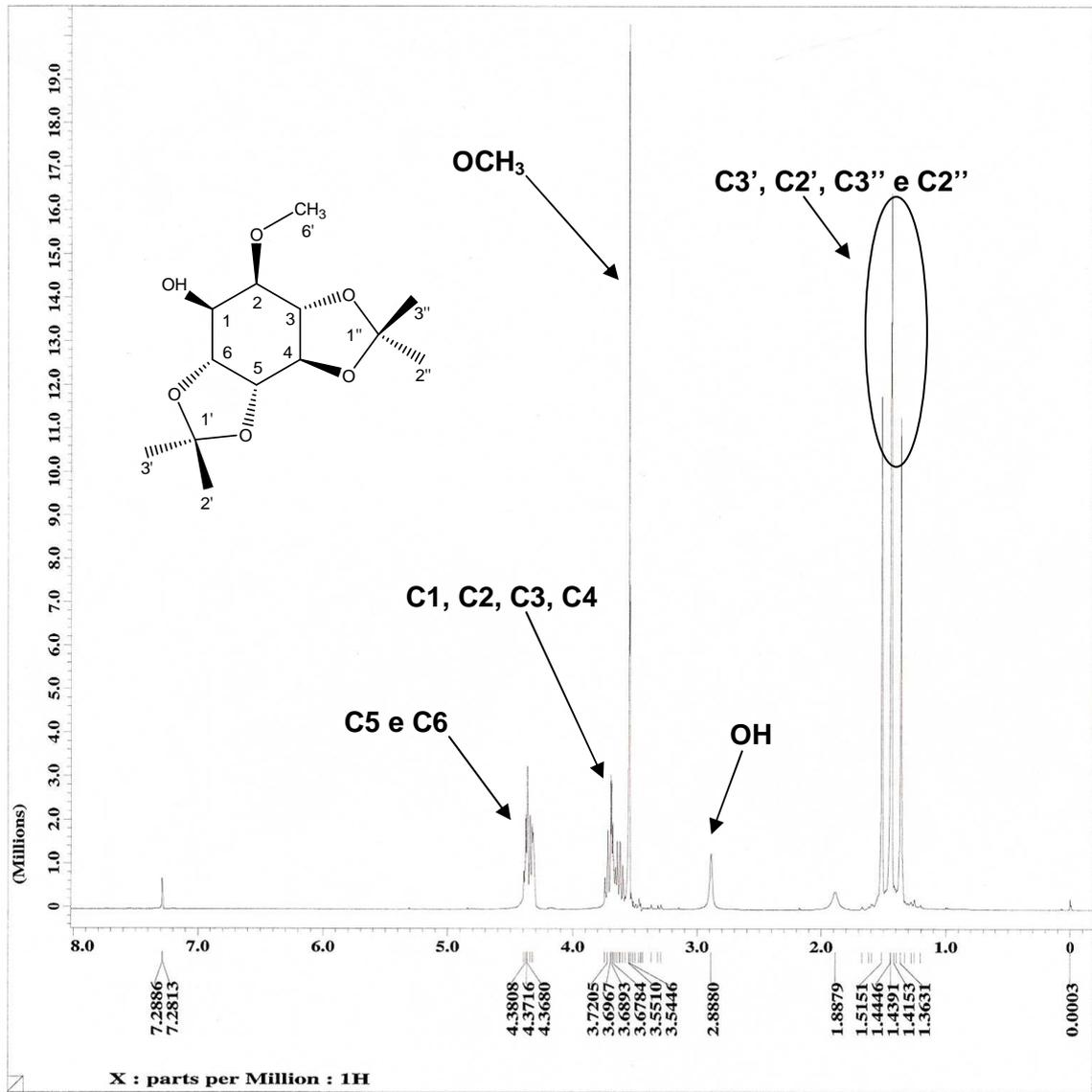


Figura 12 – Espectro RMN ^1H 400 MHz (CDCl_3 , 25°C) do dicetonídeo **68**.

O espectro de RMN- ^{13}C , e APT desacoplado (Figura 13, Página 37), apresentaram 13 sinais, quatro sinais metílicos relativos às metilas dos grupos cetais em 2 x 26,91, 25,39 e 27,96 ppm e um relacionado à metoxila 57,89 ppm, seis sinais metínicos e dois sinais quaternários dos grupos cetais em 109,69 e 111,84 ppm (Tabela 1, Página 38).

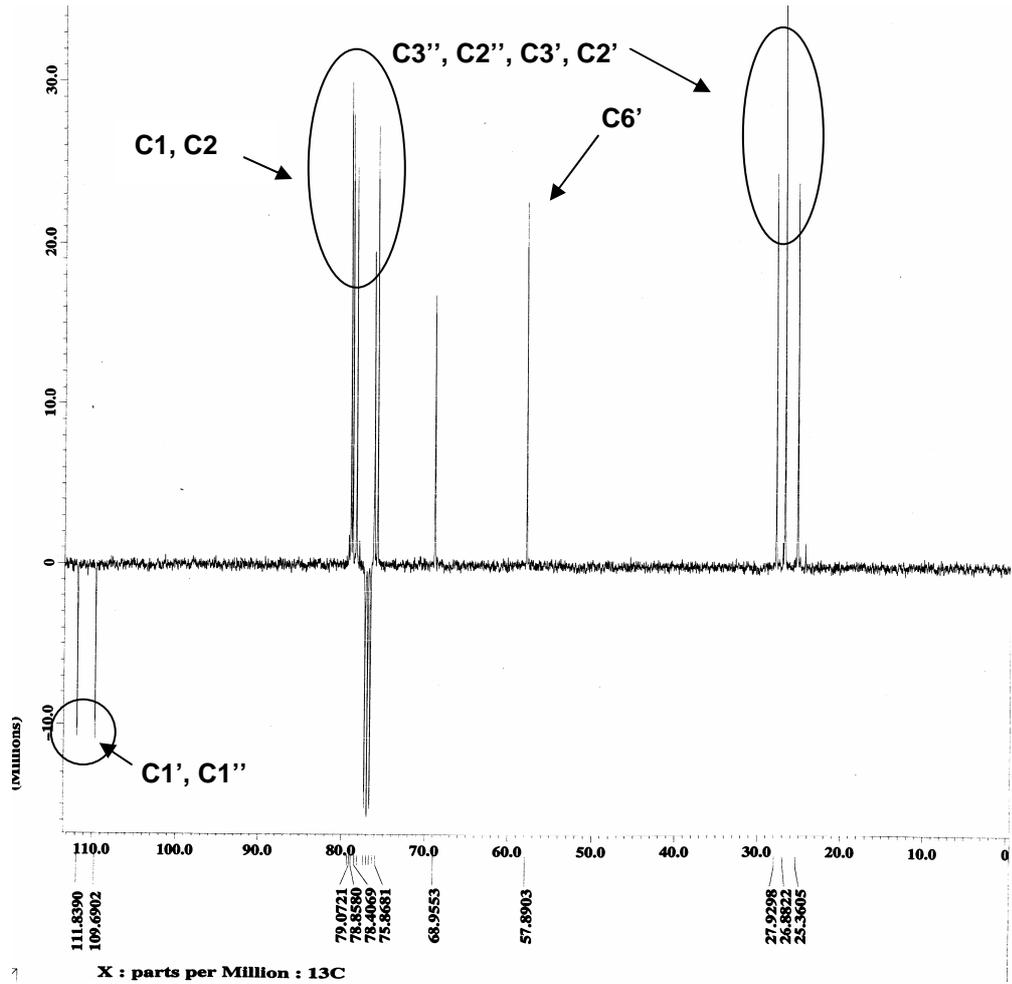


Figura 13 - Espectro RMN ^{13}C 100 MHz (CDCl_3 , 25°C) do dicetonídeo **68**.

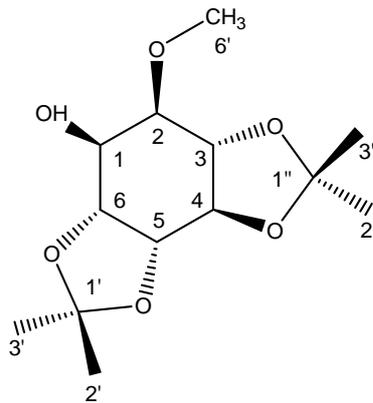


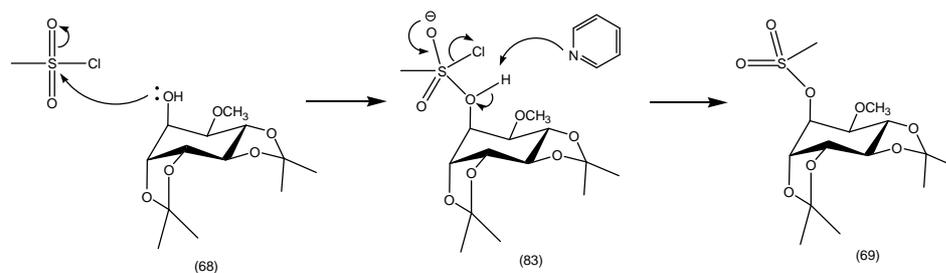
Figura 14 – Molécula do dicetonídeo **68**.

Tabela 1 – Valores do deslocamento químico de RMN- ^{13}C e ^1H da molécula do dicetonídeo **68**.

Nº	δ_{H} (ppm)	δ_{C} (ppm)
C		
1	3,68 (m)	75,87
2	3,62 (m)	78,86
3	3,65 (m)	79,30
4	3,72 (m)	76,27
5	4,37 (m)	78,41
6		79,07
1'		109,69
2'	1,36 (s)	25,39
3'	1,51 (s)	27,96
1''		111,84
3''	1,44 (s)	26,91
2''	1,44 (s)	26,91
6'	3,55 (s)	57,89
OH	2,89 (s)	-

6.2. Síntese do mesilato

Para a síntese do mesilato **69** (**Esquema 20, Página 39**) adotou-se o procedimento descrito por Chida et. al (1992), para inserção do grupo mesilato ao dicetonídeo **68**, com modificações. No procedimento original era utilizada solução de HCl no processo de isolamento. Entretanto no presente trabalho este reagente não foi utilizado, devido à sensibilidade dos grupos cetais ao mesmo. Na reação o dicetonídeo **68** é colocado para reagir com cloreto de mesila em presença de piridina. Após a formação do intermediário **83**, a piridina abstrai um próton do mesmo, ao mesmo tempo em que um átomo de cloro é eliminado, resultando na substância **69**, e na formação de cloreto de piridinium como subproduto da reação.



Esquema 20 - Inserção do grupo mesilato **69**, à molécula do dicetonídeo **68**.

A análise de RMN-¹H evidenciou o surgimento de um singleto em 3,15 ppm (**Figura 15**) correspondente a metila do grupo mesilato, bem como o desaparecimento do singleto em 2,89 ppm característico do hidrogênio da hidroxila presente no dicetonídeo de partida (**Tabela 2, Página 42**).

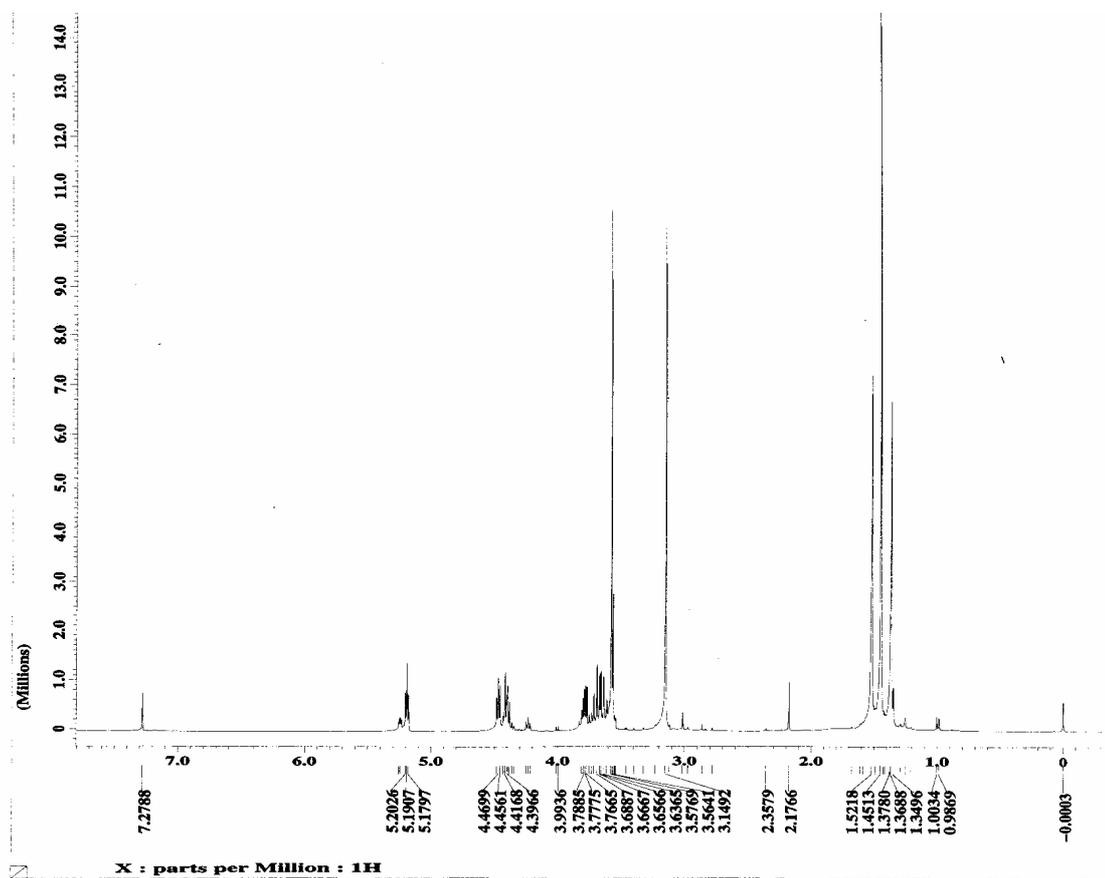


Figura 15 - Espectro RMN ¹H 400 MHz (CDCl₃, 25°C) do mesilato **69**.

A análise de RMN-¹³C exibiu deslocamento em 38,68 ppm correspondendo à metila do grupo mesilato (**Figura 16, Página 40**). A análise de RMN-HMQC (**Figura 17, Página 41**) confirmou as conectividades para os átomos

C3, **C1**, **C6'**, **C6''**, **C3''**, **C2''**, e **C3'** e seus respectivos hidrogênios geminais (Tabela 2, Página 42) (Figura 17, Página 41). A análise RMN-HMBC (Figura 18, Página 41) elucidou a correlação 2J das metilas dos grupos cetais com seus respectivos carbonos quaternários, através das correlações do **C1'** em 109,69 ppm com **3H3'** em 1,51 ppm e **3H2'** 1,36 ppm.

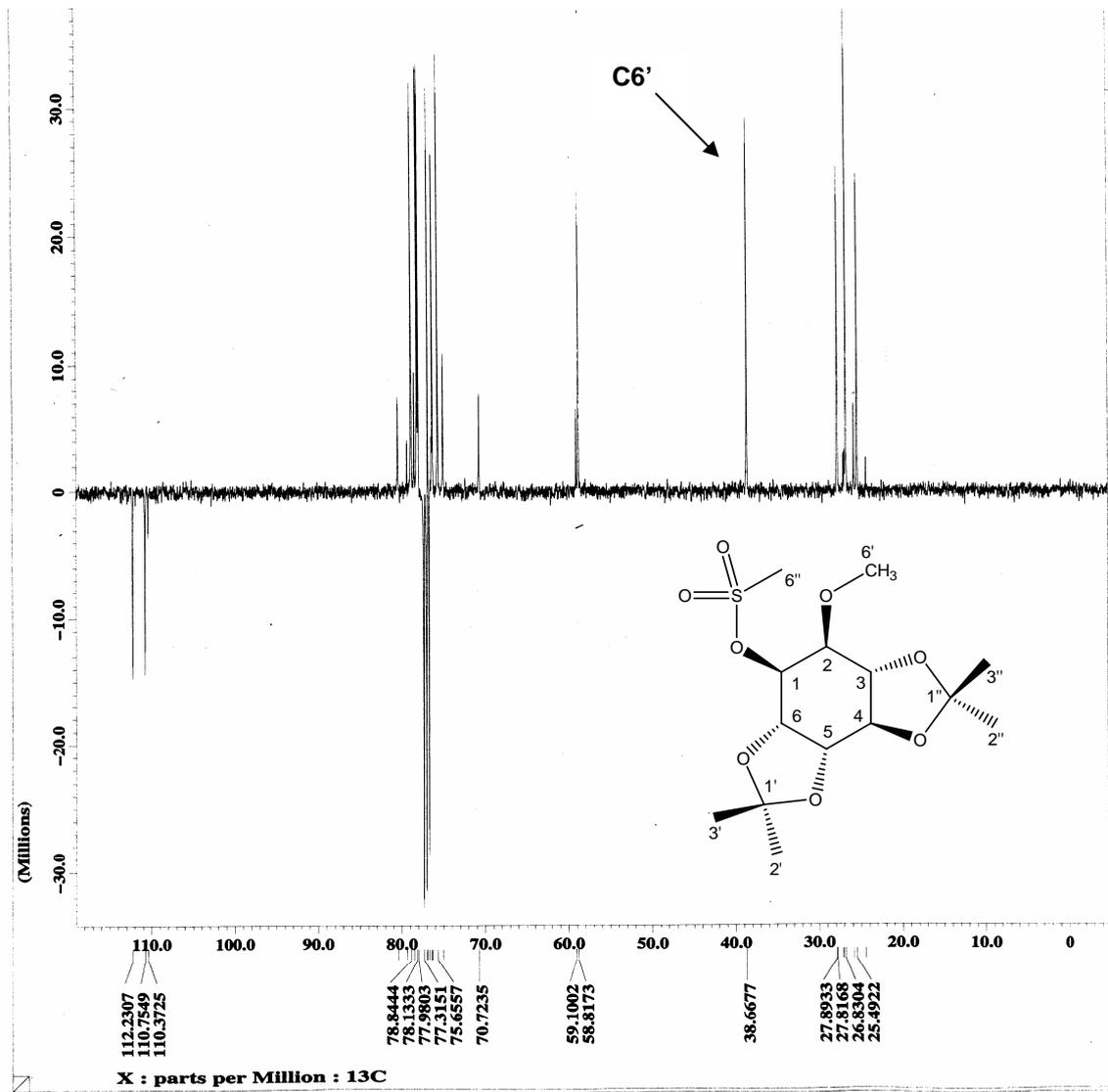


Figura 16 - Espectro RMN-APT 100 MHz (CDCl_3 , 25°C) do mesitato **69**.

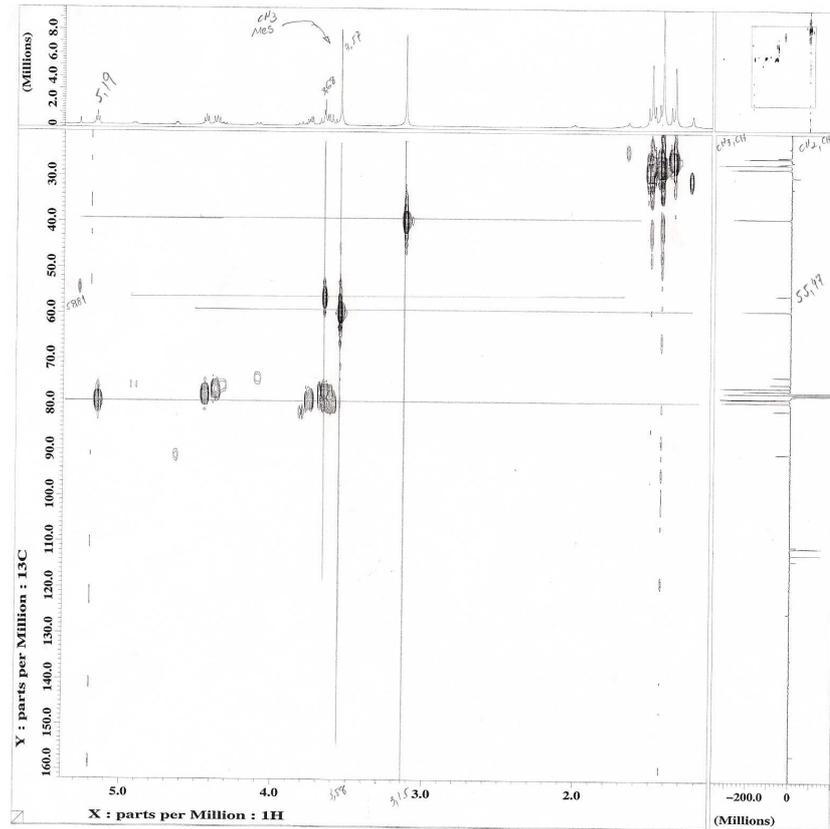


Figura 17 – Ampliação do espectro RMN-HMQC (CDCl_3 , 25°C) do mesilato **69**.

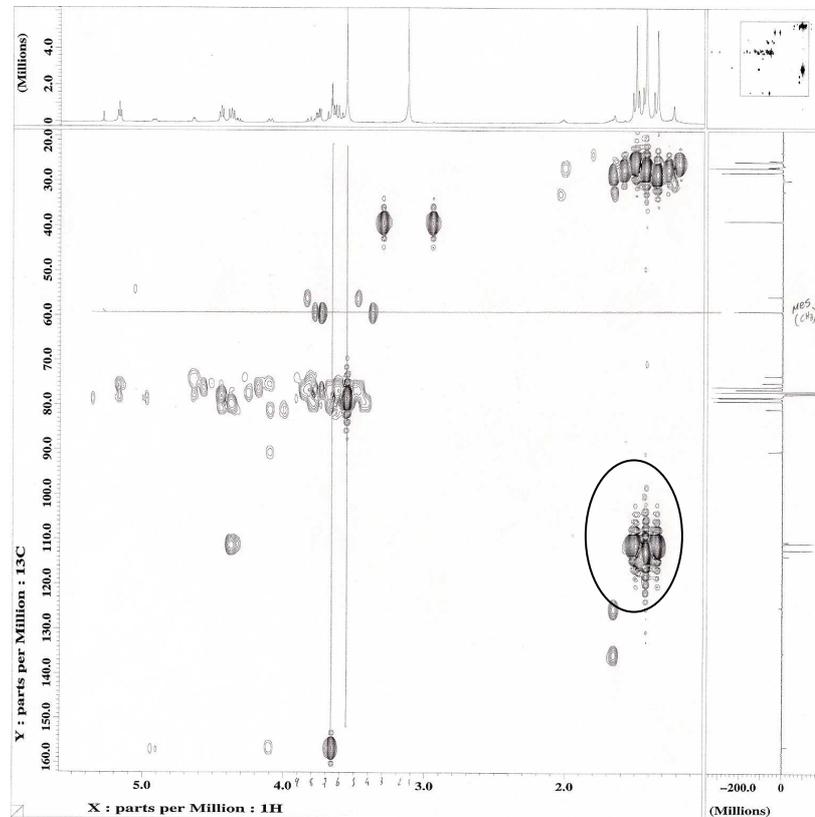


Figura 18 – Ampliação do espectro RMN-HMBC (CDCl_3 , 25°C) do mesilato **69**.

Tabela 2 – Valores do deslocamento químico de RMN-¹³C e ¹H da molécula do mesilato **69**.

Nº	δ_H (ppm)	δ_C (ppm)	$^2J_{CH}$	$^3J_{CH}$
C				
1	3,57 (s)	58,81	-	-
2	3,64 (dd; $J = 8,0; 9,0$ Hz)	76,31	-	-
3	3,68 (dd; $J = 8,8; 9,9$ Hz)	77,98	-	-
4	3,78 (dd; $J = 4,4; 8,8$ Hz)	78,13	-	-
5	4,39 (dd; $J = 5,9; 8,1$ Hz)	76,85	-	-
6	4,47 (t; $J = 5,5$ Hz)	75,76	-	-
6	5,19 (dd; $J = 4,4; 4,8$ Hz)	78,87	-	-
6''	3,14 (s)	38,68	-	-
1'	-	110,75		-
3'	1,37 (s)	25,49	C1'	-
2'	1,52 (s)	27,89	C1'	-
1''	-	112,23		-
3''	1,45 (s)	26,84	C1''	-
2''	1,36 (s)	27,83	C1''	-

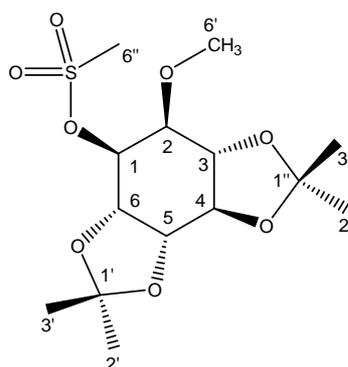
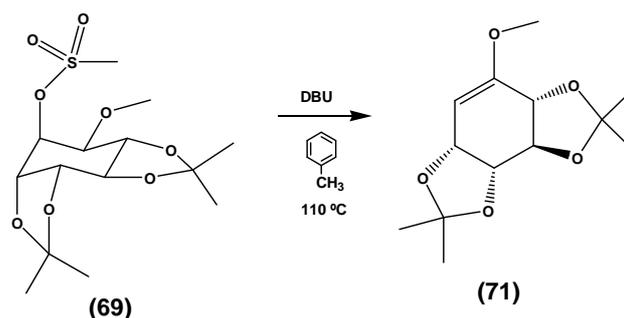


Figura 19 – Molécula do mesilato **69**.

Os dados físicos observados evidenciam a ocorrência da inserção do grupo mesilato à molécula do dicetonídeo. Todavia o rendimento da reação ficou bem abaixo do relatado por Chida et. al (1992), tendo sido obtido um rendimento de 45% em detrimento de 97% relatado no artigo. O produto da reação,

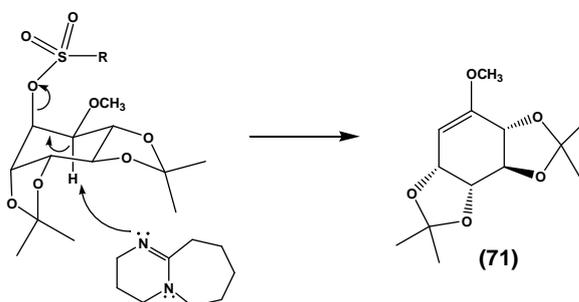
substância **69**, apresentou-se na forma de um óleo de cor amarelada de difícil cristalização, tendo sido testados diversos solventes que não resultaram na formação imediata de cristais. Todavia observou-se a formação de cristais quando o produto da reação foi deixado em congelador (8°C) por um período superior a 30 dias, em éter de petróleo.

6.3. Síntese do enol-éter via eliminação do grupo mesilato



Esquema 21 - Esquema de síntese do enol-éter.

A síntese do derivado enol-éter **71** foi realizada por reação de eliminação do tipo E2. Foram utilizadas *t*-BuOK, (CH₃)₃(CH₂)₃N e DBU como bases não nucleofílicas, objetivando extrair o hidrogênio antiperiplanar ao grupo de saída (**Esquema 22**). Obteve-se resultado mensurável apenas quando foi utilizada DBU, com rendimento de 42%, obtendo-se um sólido de cor ligeiramente esverdeada, e com odor característico.



Esquema 22 - Obtenção do enol-éter pela eliminação do grupo mesilato

A análise por IV apresentou picos em 1643,2 cm⁻¹ (deformação axial assimétrica da ligação C=C) relacionado à insaturação e em 1253,6 (deformação axial assimétrica da ligação C-O-C); 1076,2 (deformação axial simétrica da

ligação C-O-C); $1024,10\text{ cm}^{-1}$ (deformação axial de C-O-C) correspondendo à presença do éter vinílico (**Figura 20**).

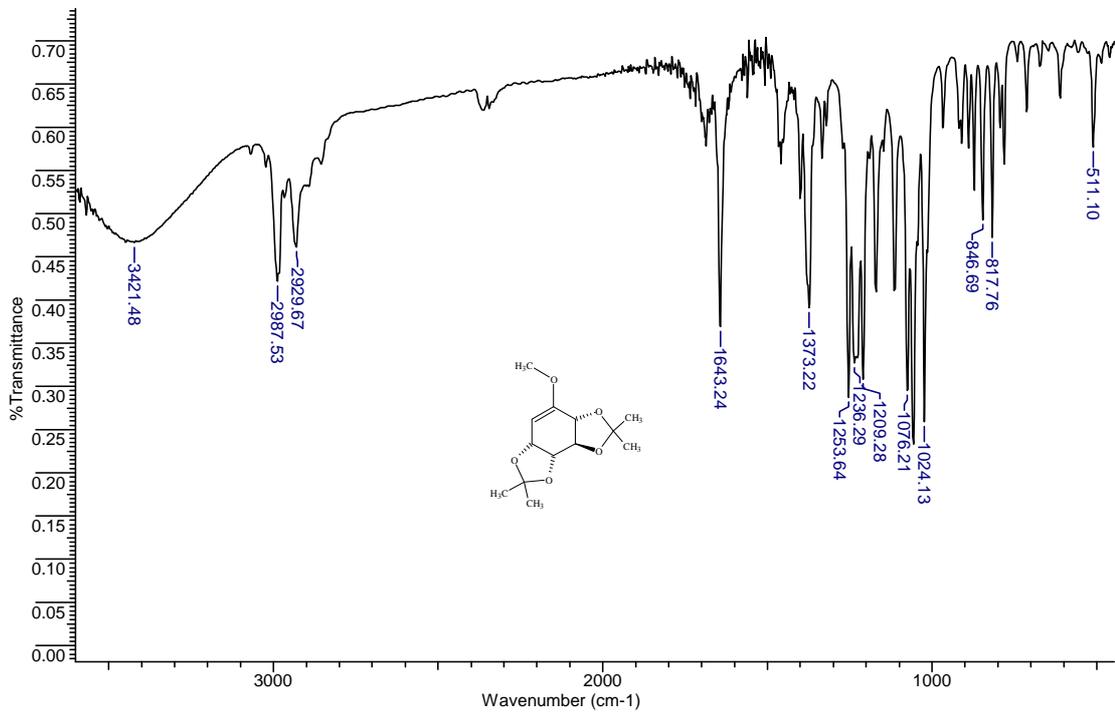


Figura 20 - Espectro IV, (KBr , $\lambda_{\text{max}}\text{cm}^{-1}$) do enol-éter **71**

O espectro de massas apresenta um íon molecular em $m/z = 256$ que concorda com o peso molecular calculado para a substância de fórmula molecular $\text{C}_x\text{H}_y\text{O}_z$. (**Figura 21**) (**Esquema 23**, Página 45).

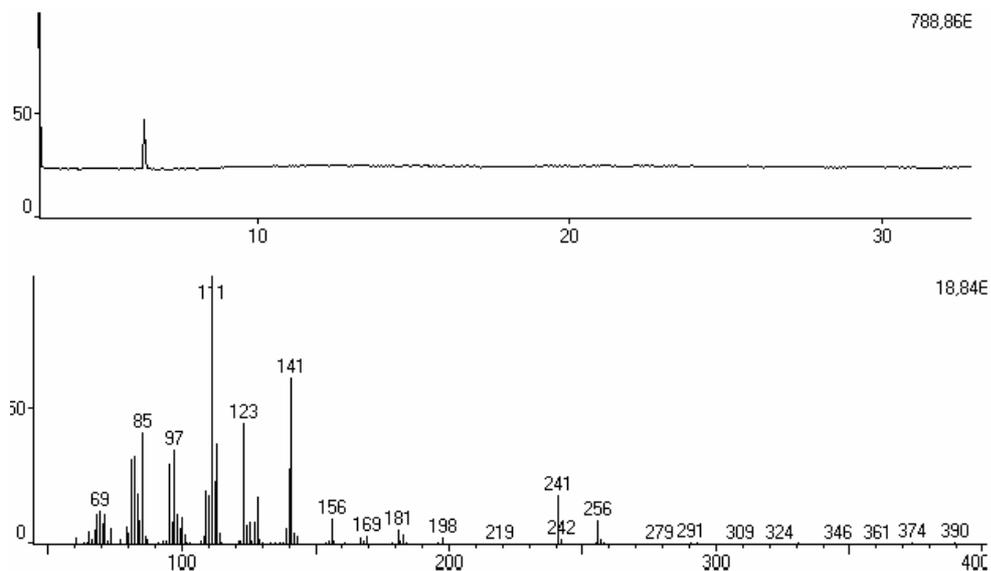
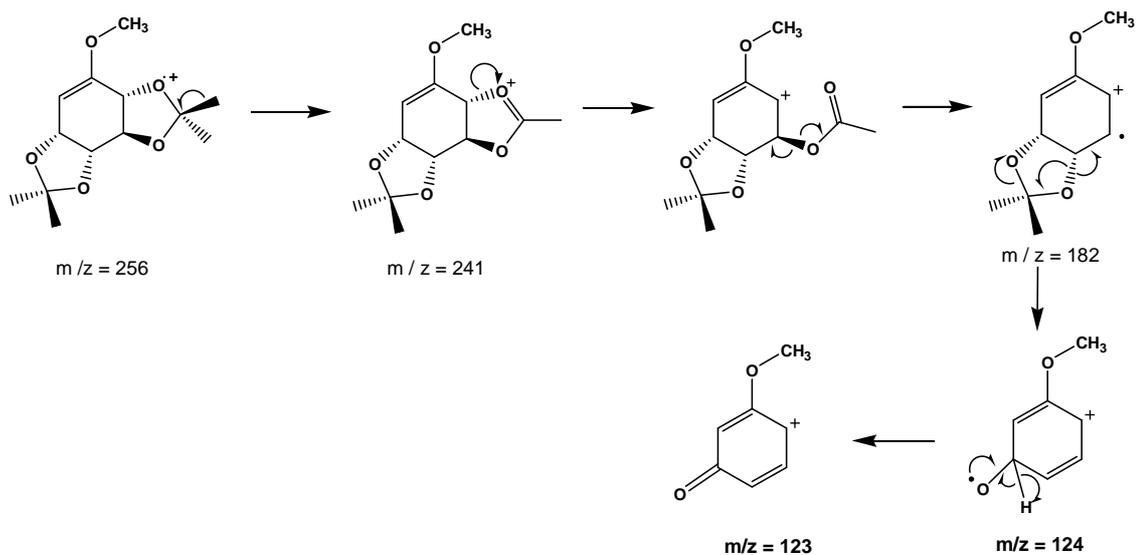


Figura 21 -Espectro de massas do enol-éter **71**



Esquema 23 – Proposta de fragmentação para o enol-éter **71**.

A análise de RMN- ^1H (**Figura 22, Página 46**) comprovou o desaparecimento do sinal simples em 3,15 ppm relacionado à metila do grupo mesilato do material de partida e exibiu um sinal duplo em 4,66 ppm ($J = 3,68$) relacionado ao próton vinílico **H1**. Por sua vez foram mantidos os sinais das metilas dos grupos cetais, bem como da metoxila. Também ocorreu o desaparecimento de um duplo sinal duplo em 3,64 ppm referente ao átomo **H2**. Deve-se ressaltar que uma maior separação entre os sinais, quando comparado com o espectro do material de partida para esta reação (**Figura 22; 27, Página 50**), (**Tabela 3, Página 50**).

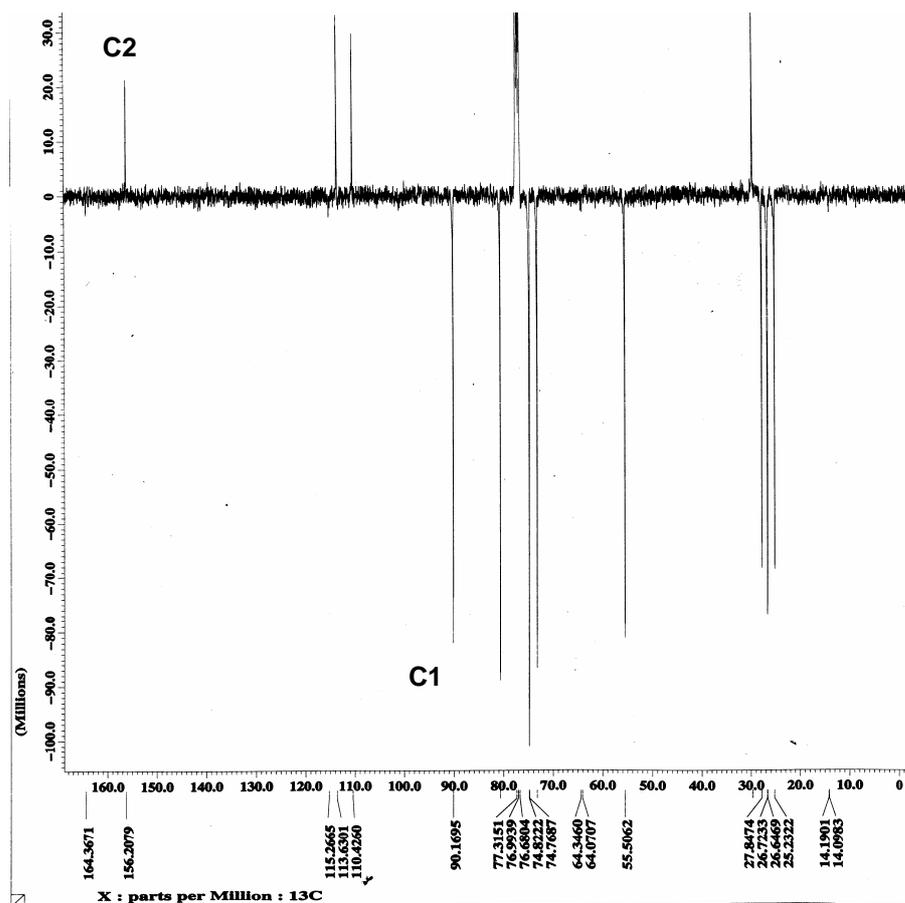


Figura 23 - Espectro RMN-APT 100 MHz (CDCl_3 , 25°C) do enol-éter **71**.

A Análise RMN-2D possibilitou elucidar as conectividades dos átomos ao nível $^1J_{\text{CH}}$ (HMQC), $^2J_{\text{CH}}$ e $^3J_{\text{CH}}$ (HMBC). A análise RMN-HMQC (**Figura 24, Página 48**) permitiu associar os átomos de hidrogênio aos seus respectivos carbonos, servindo de ponto de partida para a correta interpretação de outras técnicas 2D, que vierem a ser realizadas. Outra contribuição desta técnica para a elucidação da geometria desta molécula foi a identificação dos três carbonos quaternários. A identificação destes átomos também foi auxiliada pelo espectro RMN-APT, tendo em vista a separação dos hidrogênios quaternários e secundários dos demais; exibindo os sinais em 90,16 ppm para **C1** e 156,20 ppm para **C2**. Entretanto a confirmação do caráter quaternário somente foi completamente elucidado a partir da análise HMQC (**Figura 24, Página 48**).

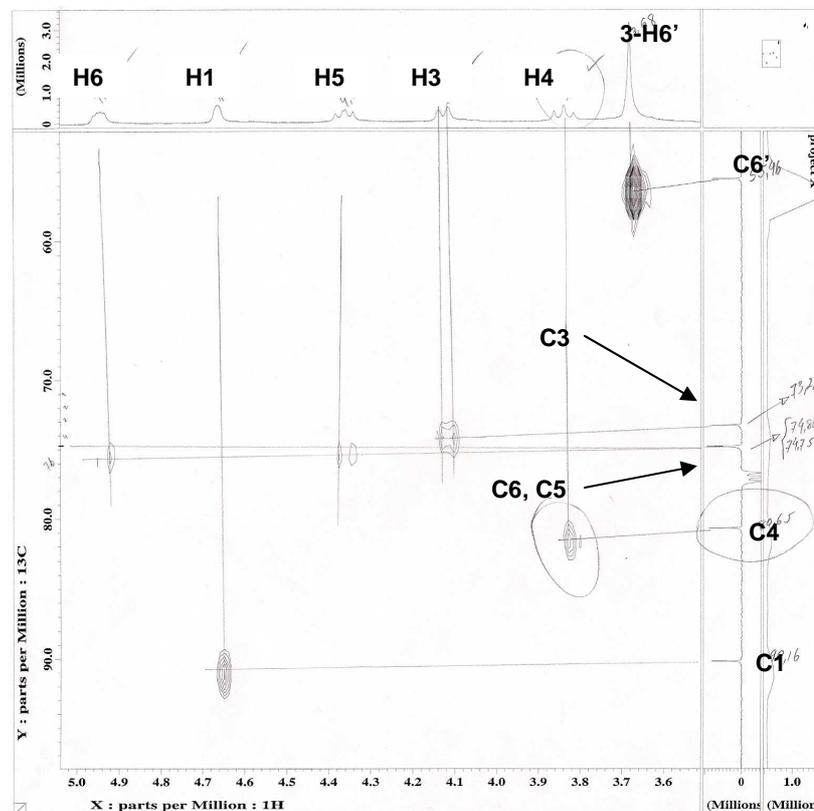


Figura 24 – Ampliação do espectro RMN-HMQC (CDCl_3 , 25°C) do enol-éter **71**.

A análise HMBC para o átomo **C2** (Figura 27, Página 50) evidenciou sua natureza de carbono quaternário pelas seguintes observações: a) **C1** apenas exibiu acoplamento 2J com **H6**, b) **C6** apenas exibiu acoplamento 3J com **H4**, c) **C3** apenas exibiu acoplamento 2J com **H4**, d) **C4** apenas exibiu acoplamento 3J com **H6**. e) **C6'** não exibiu acoplamento 3J , o que também indica que não há em **C2**, átomo de hidrogênio para que seja verificada esta correlação. Estas observações confirmam a natureza quaternária de **C2**, assim como também confirmam o surgimento da insaturação entre **C1** e **C2** (Figuras 25, 26 e 27, Páginas 49 e 50).

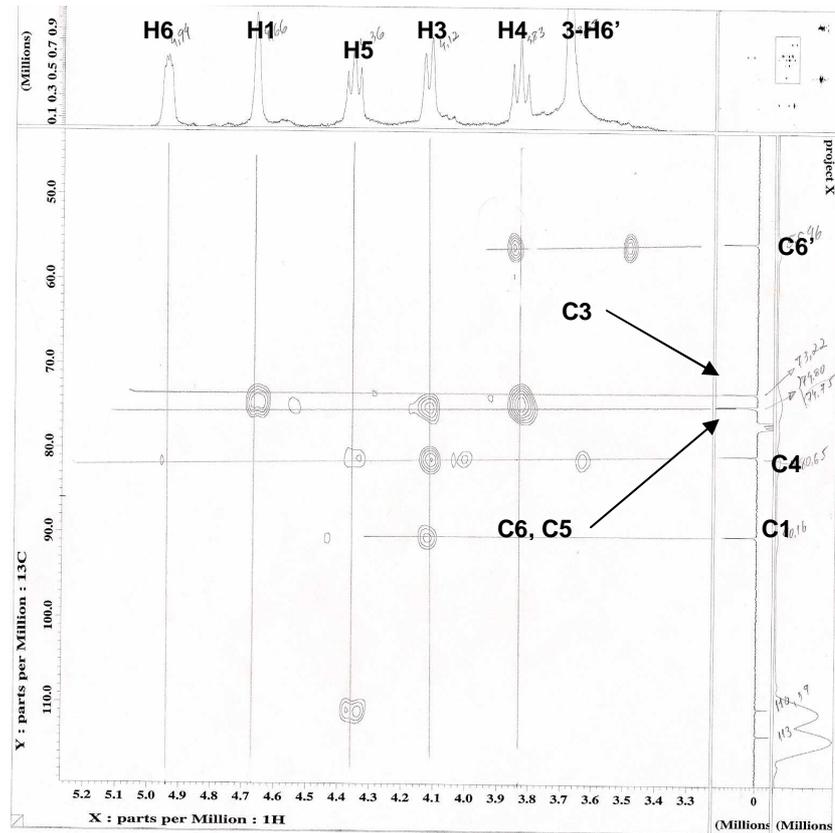


Figura 25 – Ampliação do espectro RMN-HMBC (CDCl_3 , 25°C) do enol-éter **71**.

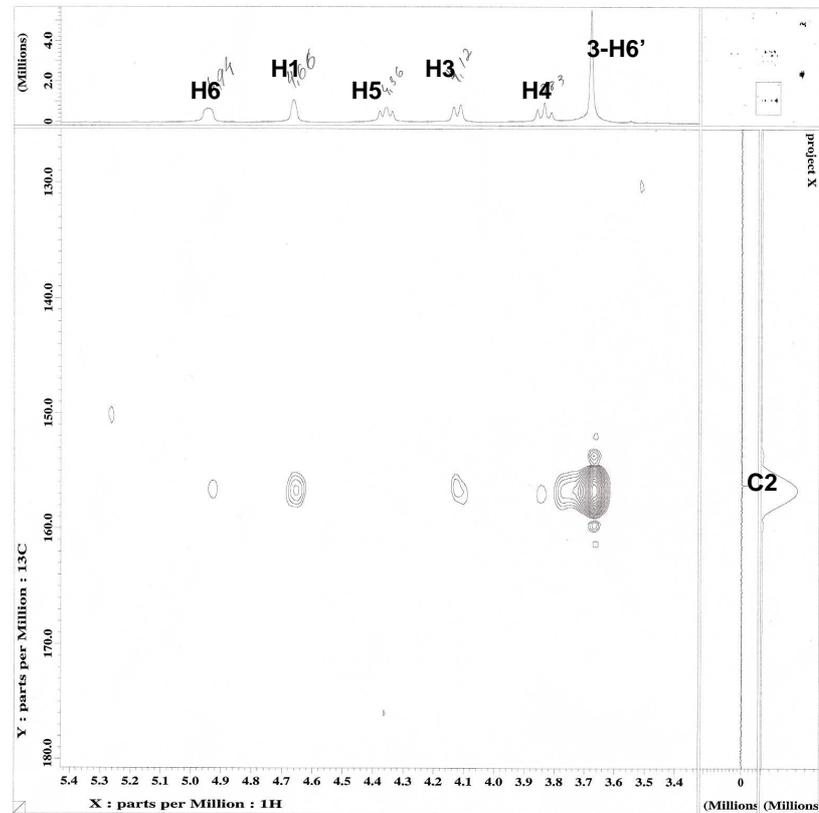


Figura 26 – Ampliação do espectro RMN-HMBC (CDCl_3 , 25°C) do enol-éter **71**.

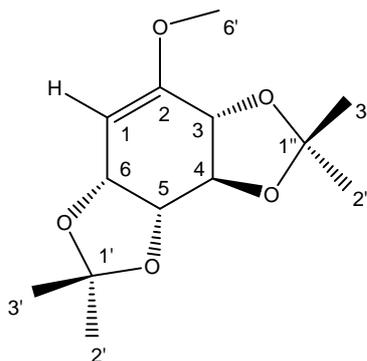


Figura 27 – Molécula do enol-éter **71**.

Tabela 3 – Deslocamentos químicos da molécula do enol-éter 71.

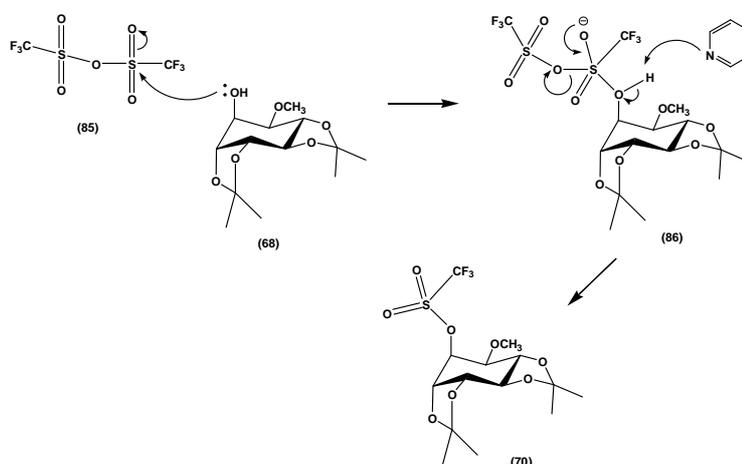
Nº	δ_H (ppm)	δ_C (ppm)	$^2J_{CH}$	$^3J_{CH}$
C				
1	4,66 (d, $J = 3,68$)	90,20	-	H3
2	-	156,18	H1, H3	H6, H4, 3H-6'
3	4,12 (d, $J = 8,8$)	73,25	H4	H1
4	3,84 (t, $J = 9,5$)	80,65	H3, H5	-
5	4,36 (dd, $J = 7,0$)	74,75	H4	H3
6	4,94 (dd, $J = 4,4; 6,2$)	74,83	H1	H4
6'	3,68 (s)	55,49	-	-
1'	-	110,42	3H-2', 3H-3'	H5, H6
3'	1,39 (s)	25,23	-	3H-2'
2'	1,54 (s)	27,84	-	3H-3'
1''	-	113,61	3H-3'', 3H-2''	H3, H4
3''	1,50 (s)	26,64	-	3H-2''
2''	1,47 (s)	26,72	-	3H-3''

A análise RMN-HMBC também elucidou as conectividades dos átomos correspondentes aos grupos de proteção cetá. Também foram encontradas correlações $^2J_{CH}$ entre os hidrogênios das metilas e o átomo de carbono quaternário correspondente, e correlações $^3J_{CH}$ entre os átomos de carbono de uma metila de um dos grupos cetais, com os hidrogênios da outra metila, ligadas

ao mesmo carbono quaternário do outro grupo cetel. A utilização do mesilato como grupo de saída para obtenção do enol-éter mostrou-se de pouca eficiência, tendo em vista o longo período de tempo dependido para proceder à eliminação, bem como a necessidade de se utilizar altas temperaturas para procedê-la. Foi possível observar que o uso de temperaturas acima de 80 °C, resultaram na degradação de parte do substrato **69**, contribuindo para o baixo rendimento da reação. Por este motivo a necessidade de se utilizar temperaturas ao redor de 110 °C para proceder a eliminação do grupo mesilato, mostrou não ser adequada para se trabalhar com este tipo de substrato, resultando em grande dispêndio de tempo e reagentes sem que se tenha obtido um rendimento relevante.

6.4. Inserção do grupo triflato como grupo de saída

A fim de melhorar o rendimento da reação de obtenção do enol-éter, procedeu-se à inserção do grupo triflato ao dicetonídeo a fim de obter **70**. Inicialmente foi realizada a síntese do anidrido triflico **85** reagindo o ácido trifluormetanosulfônico com pentóxido de fósforo, obtendo o produto por destilação, na sequência. A inserção do grupo triflato foi feita à hidroxila livre presente na molécula do dicetonídeo **68** em presença de piridina. O prosseguimento da reação foi acompanhado por CCD, onde foi possível comprovar um rendimento quantitativo para a inserção do grupo triflato (**Esquema 24**).



Esquema 24 - Inserção do grupo triflato à molécula do dicetonídeo **68**.

O produto foi caracterizado unicamente por CG-EM. A análise por CG-EM exibiu o sinal do íon molecular em $m/z = 406$ e sinal de fragmentação por perda de CH_3 em $m/z = 391$, comprovando a presença da substância **70** (Figura 28 e figura 29).

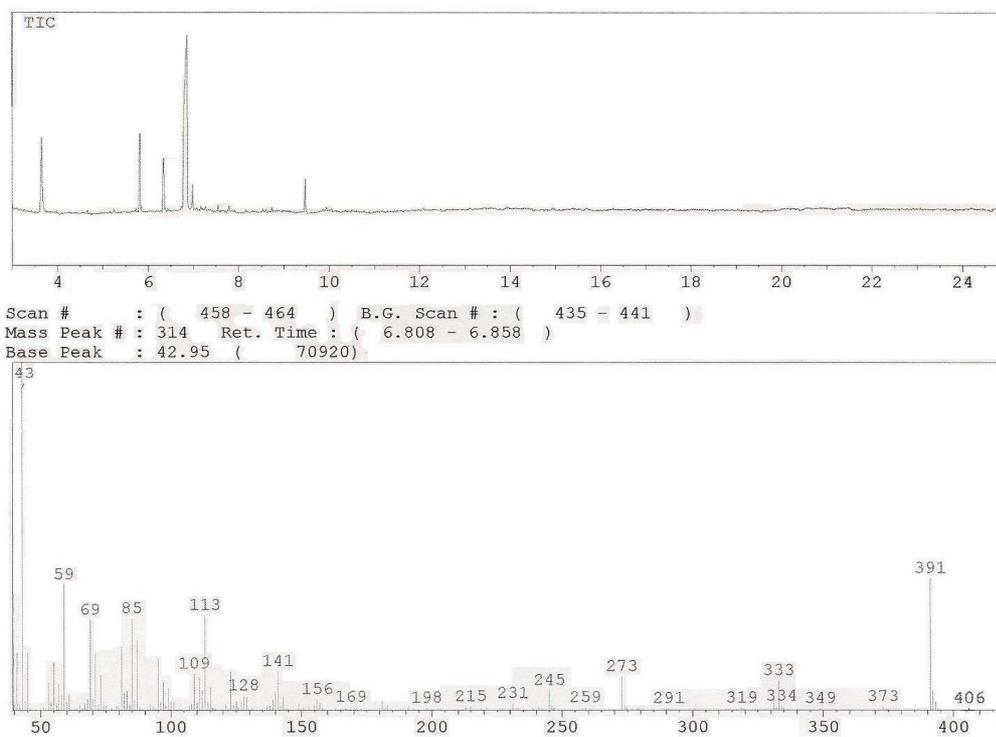


Figura 28 – Cromatograma e fragmentograma do produto da inserção do triflato à molécula do dicetonídeo **68**.

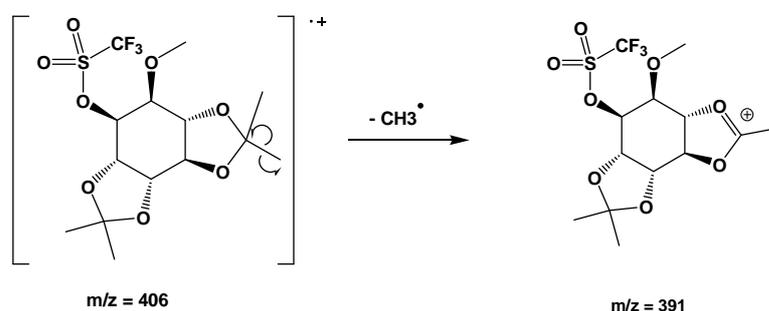
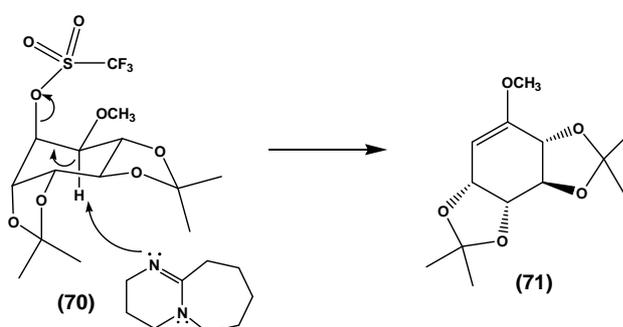


Figura 29 – Proposta de fragmentação para o produto da reação.

6.5. Síntese do enol-éter via eliminação do grupo triflato 70

A síntese do enol éter foi realizada utilizando a substância triflato **70** como material de partida. Esta reação foi realizada com o objetivo de apurar a metodologia para obtenção do enol éter **71**, sobretudo no que diz respeito ao rendimento do processo. Tal como na reação de eliminação realizada com o mesilato **69**, a substância triflato **70** foi posta para reagir com DBU utilizando tolueno como solvente, entretanto utilizando uma temperatura de 80 °C, resultando na síntese de **71** em rendimento de 87% (**Esquema 25**).

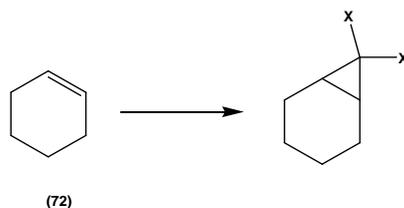


Esquema 25 - Obtenção do enol-éter pela eliminação do grupo triflato na substância **70**.

A comprovação da formação do enol-éter foi realizada via IV e RMN ^1H e ^{13}C , tendo sido observados os mesmos valores de frequência e deslocamento químico já obtidos anteriormente para o enol-éter, quando resultante da reação de eliminação do grupo mesilato. O rendimento observado para a eliminação foi de 87%; superior aquele obtido com a eliminação do grupamento mesilato. É possível inferir dois fatores principais para um rendimento superior desta reação: a) a reação foi conduzida à temperatura de 80 °C, o que contribuiu substancialmente para que não ocorresse a degradação do material de partida; b) o grupo triflato é certamente um melhor grupo de saída, em detrimento do grupo mesilato, tendo em vista a possibilidade de estabilização da carga do ânion pelos átomos presentes na molécula, sobretudo pelo forte efeito retirador de elétrons dos átomos de flúor presentes na substância **70** (**Esquema 25**).

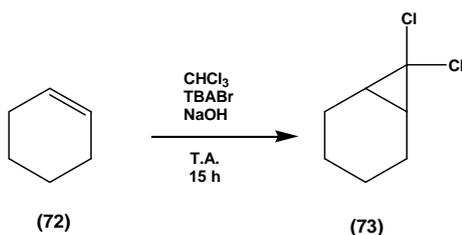
6.6. Reações teste de formação de halocarbenos

A fim de verificar a adequabilidade de metodologia para a formação de halocarbenos, foram realizadas reações de inserção de halocarbenos à molécula de ciclohexeno **72**, de acordo com procedimento descrito por Vogel (1996). Os carbenos utilizados continham, alternativamente, átomos de cloro, bromo e iodo (**Esquema 26**).



Esquema 26 - Reação teste para verificação da formação do diclorocarbeno

6.6.1. Síntese do 7,7-diclorobiciclo[4.1.0]heptano



De acordo com a metodologia descrita por Vogel (1996), a reação prosseguiu conforme previsto e o produto da reação foi analisado por IV onde apresentou as seguintes absorvâncias: 2945,10 (deformação axial assimétrica das ligações C-H); 2858,31 (deformação axial simétrica das ligações C-H); 1461,94 (deformação angular simétrica da ligação C-H) indicando a presença do anel ciclohexano; 796,55 (deformação axial da ligação C-Cl), observada próxima ao extremo da faixa de absorvância prevista para um átomo de carbono, ligado a vários átomos de cloro que vai de 550 a 850 cm^{-1} (**Figura 30, Página 55**).

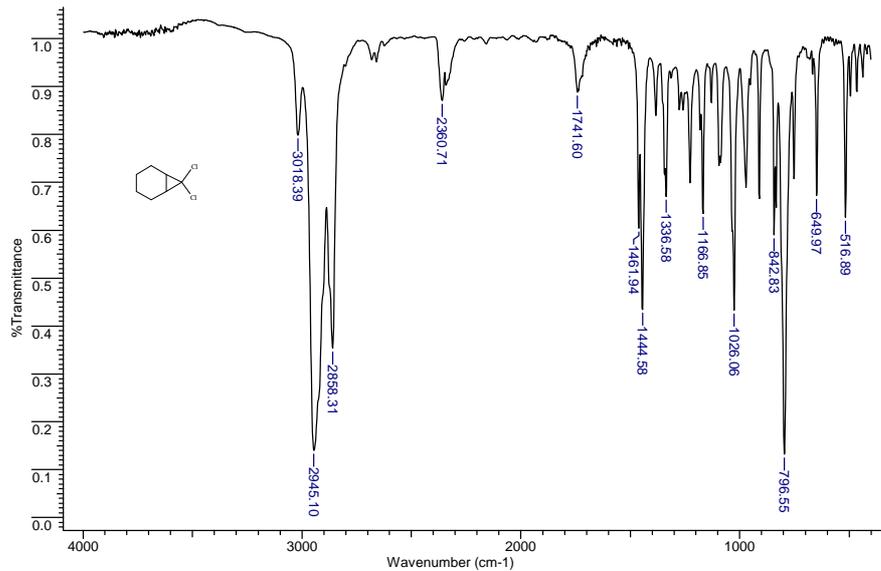


Figura 30 - Espectro IV, (KBr, $\lambda_{\text{máx}}\text{cm}^{-1}$) do 7,7-diclorobiciclo[4.1.0]heptano **73**.

A análise por CG-EM exibiu a presença do íon molecular com massa de 164, o que concorda para o valor calculado de $166\text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ para a substância **73**. Também foi possível observar os sinais em $m/z = 122$, 124 e 126 , relativos ao padrão isotópico M , $M+2$ e $M+4$, depois de ocorrido a perda de um fragmento com $m/z = 44$; padrão característico para uma molécula com dois átomos de cloro, conforme descrito por SHRINER et al. (1997) (**Figuras 31, e figura 32, Página 56**).

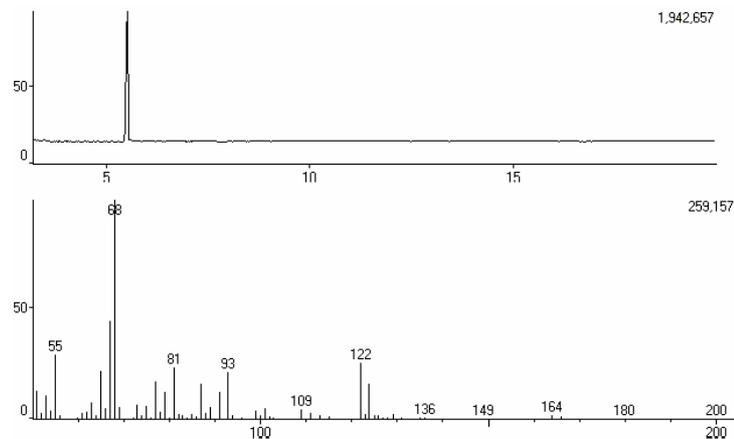


Figura 31 – Cromatograma e fragmentograma do 7,7-diclorobiciclo[4.1.0]heptano **73**

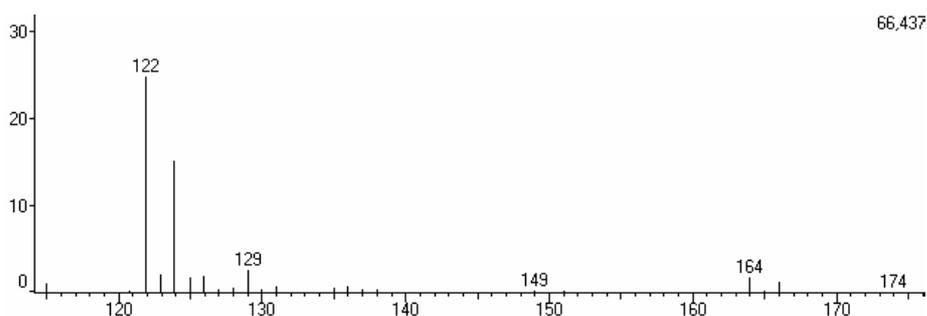
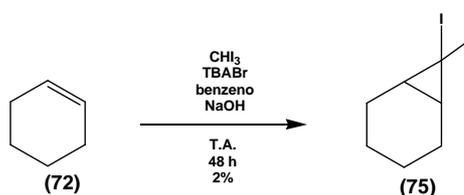


Figura 32 – Detalhe do fragmentograma do 7,7-diclorobiciclo[4.1.0]heptano (íon molecular e padrão isotópico) **73**.

Mediante os dados obtidos é possível inferir que tenha ocorrido a formação do 7,7-diclorobiciclo[4.1.0]heptano (**73**), e portanto também ocorreu a formação do metanodichlorocarbeno no meio, validando o método para a posterior realização de cicloadição similar no enol-éter **71**.

6.6.2. Síntese do 7,7-diiodobiciclo[4.1.0]heptano



Esta reação também foi realizada em meio bifásico a partir da inserção do diiodocarbeno, oriundo da molécula de CHI_3 (Vogel, 1996). A análise por CG-EM exibiu a presença dois produtos principais. O produto principal correspondeu ao pico com tempo de retenção em 8,3 min., e exibiu sinal para o íon molecular em $m/z = 476$, e sinais relativos à fragmentações em $m/z = 349, 221$ correspondendo à perda consecutiva de três átomos de iodo. Em substâncias poliiodadas, o grande intervalo entre os picos mais intensos do espectro é característico (**Figura 33 e 34, Página 57**). A estimativa da concentração pela área do pico no cromatograma indica uma concentração de 57% para este produto (**Tabela 4, Página 57**).

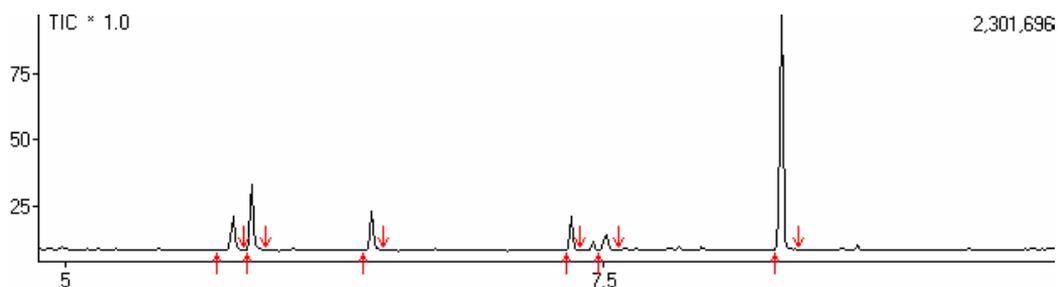


Figura 33 – Cromatograma da reação.

Tabela 4 – Resultados para o cromatograma da reação.

PKNO	R.TIME	I.TIME	F.TIME	A/H(sec)	AREA	HEIGHT	%Total
1	5.778	5.708	5.833	1.195	343733	287655	7.65
2	5.869	5.850	5.933	1.204	682437	566723	15.19
3	6.421	6.392	6.483	1.236	417941	338177	9.30
4	7.353	7.333	7.392	1.050	302436	287965	6.73
5	7.510	7.483	7.575	1.354	187348	138354	4.17
6	8.330	8.300	8.408	1.207	2558361	2118788	56.95

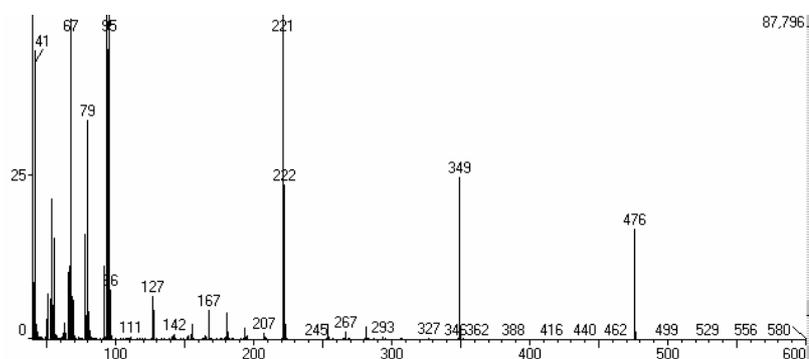
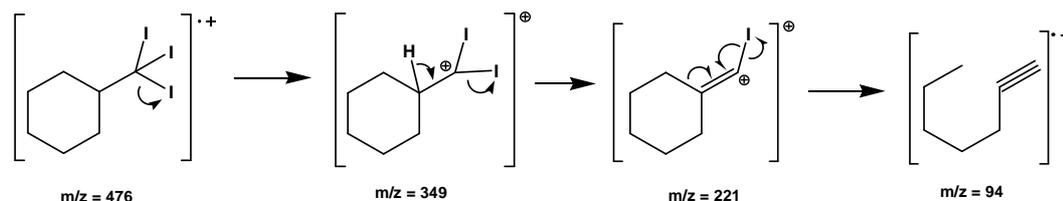


Figura 34 – Fragmentograma para o produto majoritário.

De acordo com os dados exibidos por CG-EM é possível inferir que se trata de um produto resultante da adição do ânion Cl_3^- à insaturação do cicloexeno, resultando em uma molécula neutra e saturada, contendo três átomos de iodo (**Esquema 27, Página 58**).



O produto secundário correspondeu ao pico com tempo de retenção em 5,77 e 5,88 min. (**Tabela 4, Página 57**), e exibiu sinal para o íon molecular em $m/z = 348$, e sinais em $m/z = 221$ e 193 (**Figura 35**) correspondente à perda de um átomo de iodo e fragmento etileno subsequentemente. A estimativa da concentração pela área dos picos no cromatograma indica uma concentração de 23% para este produto (**Tabela 4**). De acordo com os dados exibidos por CG-EM é possível inferir que se trata do produto resultante da adição do diiodocarbênio ao ciclohexeno. Foi possível identificar ocorrência de degradação térmica do produto durante a corrida na coluna, motivo pelo qual gerou dois picos com tempo de retenção diferentes, porém próximos, no cromatograma. O produto da degradação térmica corresponde do pico de menor área dentre os dois considerados. No padrão observado para o pico de menor área, foi possível verificar a existência dos mesmos sinais observados no pico de maior área; entretanto, com menores intensidades para os sinais em $m/z = 348$ e $m/z = 306$ (**Figura 35**).

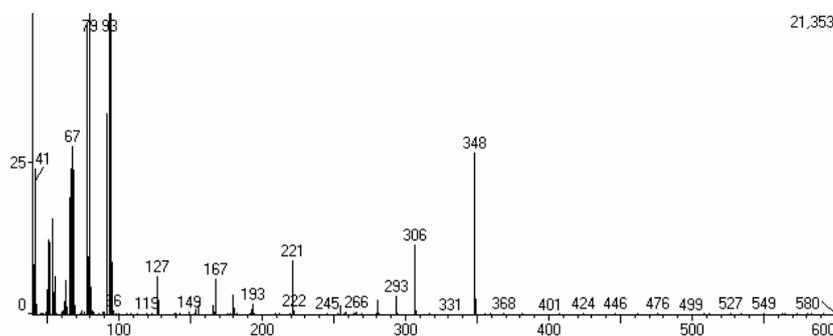
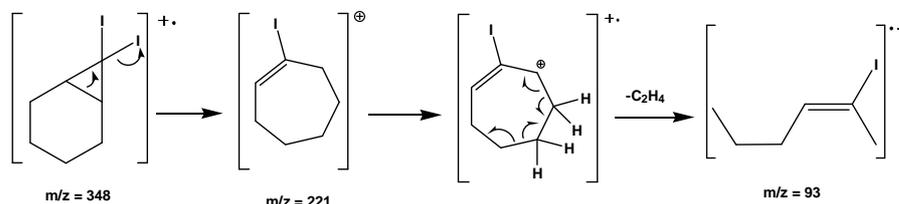


Figura 35 – Fragmentograma para o produto secundário.

Para este produto a provável fragmentação ocorre pela perda de um íon iodeto com posterior abertura do anel ciclopropano, resultando na ampliação do anel principal para sete átomos de carbono (**Esquema 28**):



Esquema 28 – Proposta de fragmentação para o produto secundário.

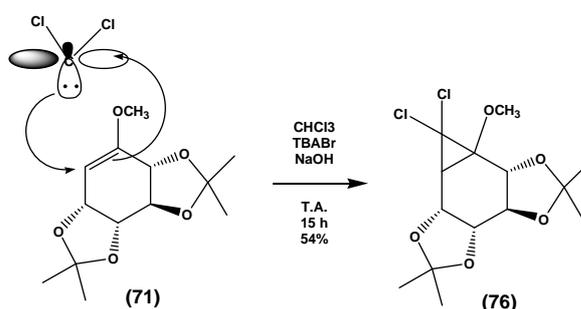
6.7. Cicloadição dos halocarbenos ao enol-éter

Foram realizadas diversas reações de adição de halocarbenos derivados de cloro, bromo e iodo à molécula do enol-éter, utilizando NaOH ou *t*-BuOK como base no processo de obtenção do carbeno de interesse, via método de α -eliminação. Entretanto apenas a reação de adição de diclorocarbeno ao enol-éter, utilizando NaOH como base, resultou em rendimentos analisáveis. As demais reações resultaram em traços de produtos, e/ou em produtos que não puderam ser aproveitados para os objetivos do trabalho. O carbeno formado no modelo de reação utilizada é necessariamente do tipo singlete, uma vez que a presença de dois átomos de cloro, bromo ou iodo na molécula, contribui para a estabilização do orbital p vazio, fazendo com que o par de elétrons desemparelhados sejam alocados no orbital sp^2 .

A molécula do enol-éter, por sua vez, possui caráter nucleofílico bastante pronunciado haja visto existirem dois átomos de oxigênio, um deles ligado a um grupo metila, adjacentes à insaturação. Estes grupos hidroxila e metoxila – doadores de elétrons - contribuem para aumentar a densidade eletrônica do orbital π da dupla ligação, o que determina a dimensão da nucleofilicidade da molécula do enol éter; haja vista possibilidade de conjugação entre os pares de elétrons não ligantes dos átomos de oxigênio e a insaturação.

6.7.1. Cicloadição do diclorocarbeno ao enol-éter utilizando NaOH

Nesta reação ficou evidente a relevância da agitação vigorosa e a concentração da base, uma vez que tentativas anteriores utilizando-se de soluções mais diluídas de NaOH resultaram em rendimentos não mensuráveis ou ausência do produto da reação.



Esquema 29 - Inserção do diclorocarbeno **76** ao enol-éter **71**.

O produto da reação **76** foi submetido a análise por CG-EM na qual mostra como majoritário um sinal no cromatograma com tempo de retenção de 7,7 min; o espectro de massas relativo a esse sinal não apresentou o íon molecular, entretanto observa-se sinais de baixa intensidade em $m/z = 323$, 325 e 327 relativos a perda de CH₃ (**Esquema 30, Página 61**), a abundância desses sinais é característica de fragmentos contendo dois átomos de cloro. Também é observado o fragmento $m/z = 302$ e 304 numa relação de 3:1 relativo a perda de HCl (**Esquema 30**) (**Figuras 36; e figura 37, Página 61**), e correspondendo a característica de um fragmento contendo um átomo de cloro 36 (SHRINER et al., 1997).

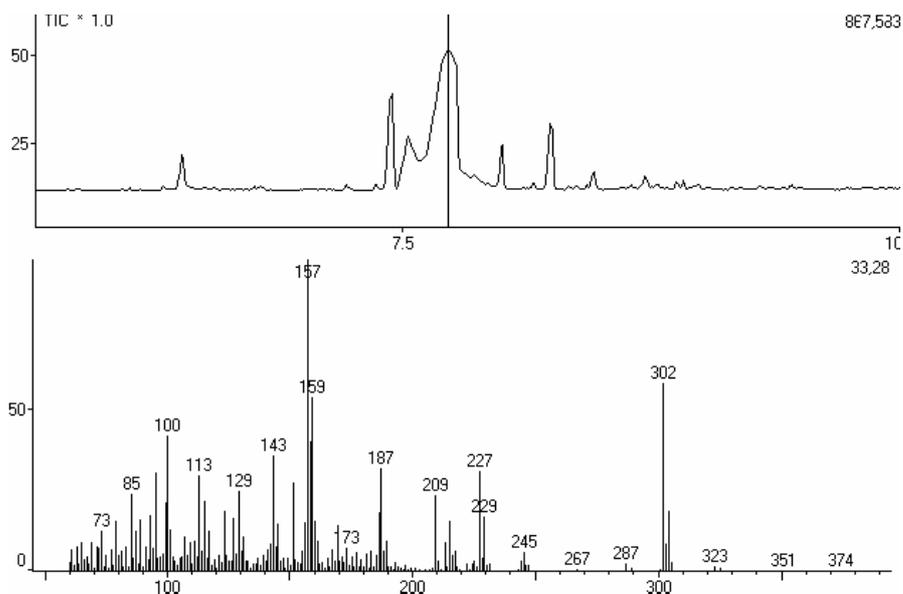


Figura 36 – Cromatograma e perfil de fragmentação do produto de ciclopropanação **76**.

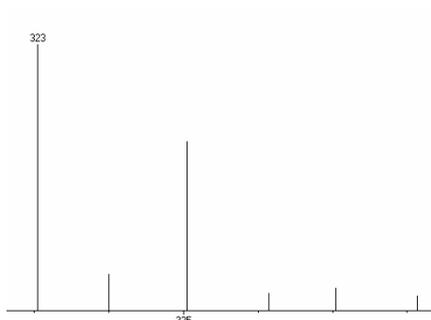
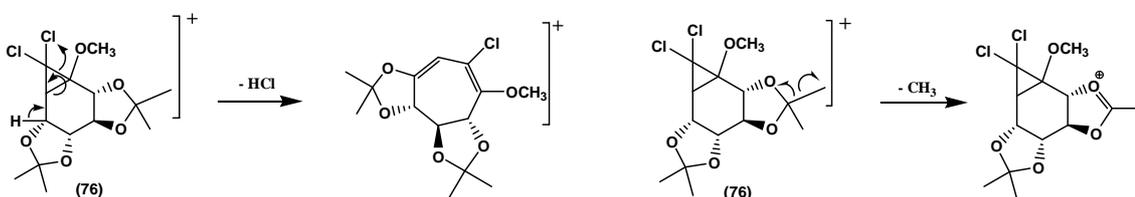


Figura 37 - Espectro de massas do produto de ciclopropanação (perfil isotópico para 2 átomos de cloro) **76**.



Esquema 30 - Propostas de fragmentação para a substância **76**.

O espectro apresentou absorção em $1456,2\text{ cm}^{-1}$ (deformação axial simétrica da ligação C-H no anel ciclopropano; $856,3\text{ cm}^{-1}$ (relativo à deformação

axial simétrica da ligação C-Cl); $1062,70\text{ cm}^{-1}$ (deformação axial simétrica da ligação C-O dos éteres alifáticos presentes na molécula). Os picos exibidos evidenciam a formação do anel ciclopropano ligado aos dois átomos de cloro (**Figura 38**).

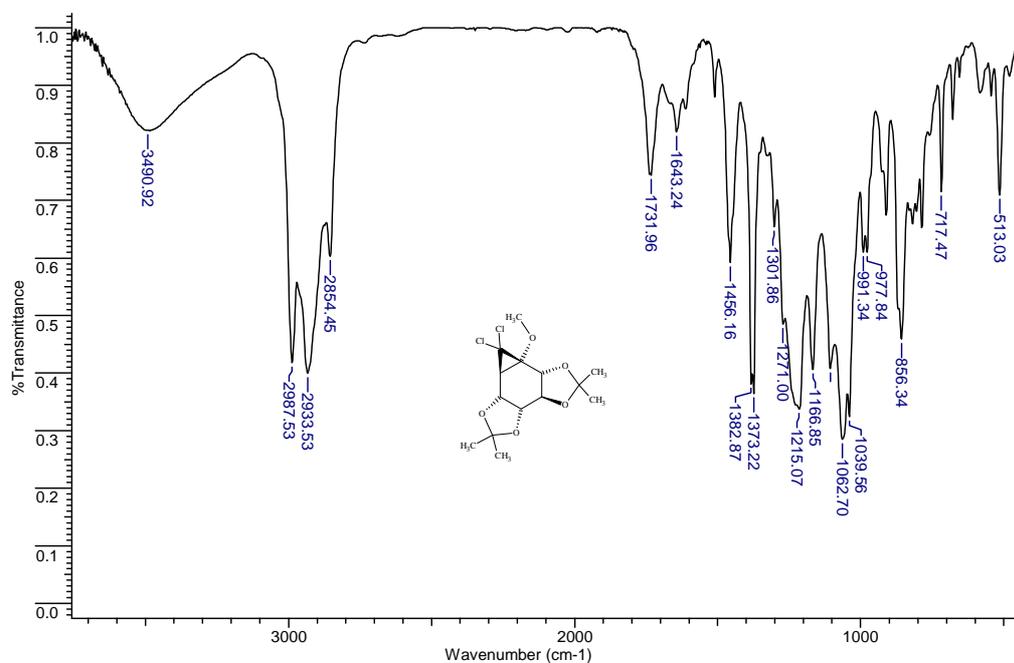


Figura 38 - Espectro IV, filme, $\lambda_{\text{máx}}\text{cm}^{-1}$ do produto de ciclopropanação **76**.

A análise de RMN- ^{13}C (**Figura 39**, **Página 63**) e RMN-APT exibiram o surgimento de um novo carbono quaternário **C6''**, em 66,65 ppm, e uma modificação significativa para o deslocamento do carbono **C1**, quando comparado ao deslocamento deste carbono na molécula de enol-éter, de 90,20 para 38,57 ppm (**Figura 39**); assim como o deslocamento do hidrogênio ligado a este carbono, de 2,17 para 2,08 ppm (**Figura 40**, **Página 63**). De maneira geral ocorreu o deslocamento dos sinais para campo alto, tendo sido observado esta ocorrência para os carbonos **1**, **2**, **3**, **5**, **6**, **6'**, **1'** e **3'**. A presença dos átomos de cloro, com uma maior nuvem eletrônica, e polarizabilidade, também colabora com este efeito.

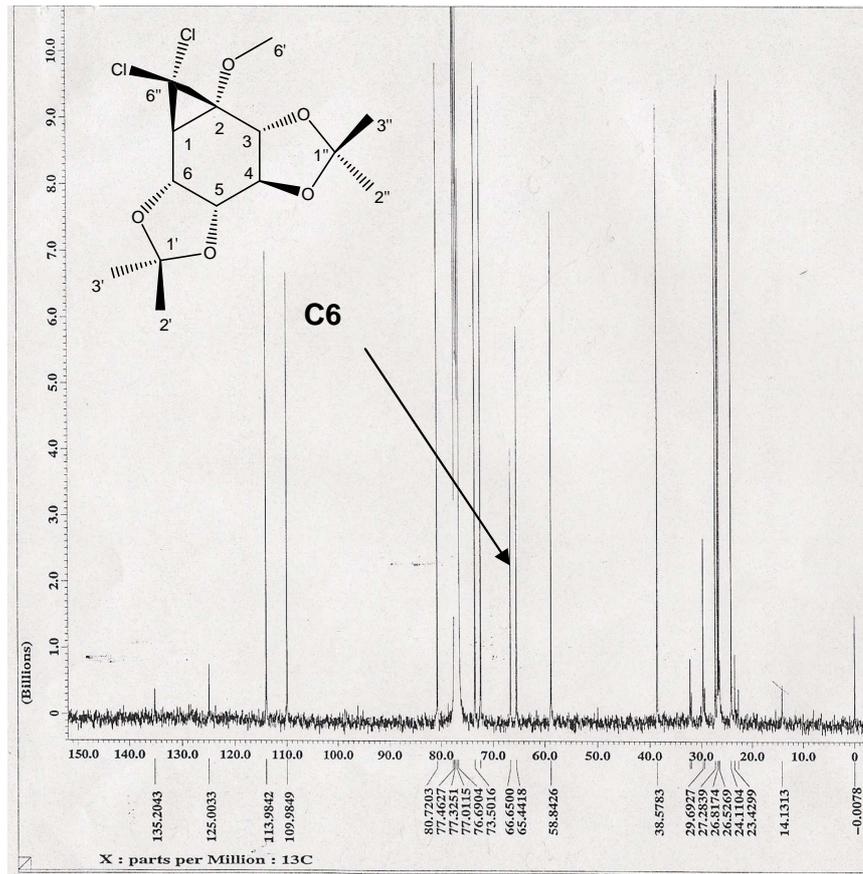


Figura 39– Espectro RMN- ^{13}C do aduto diclorociclopropano 76.

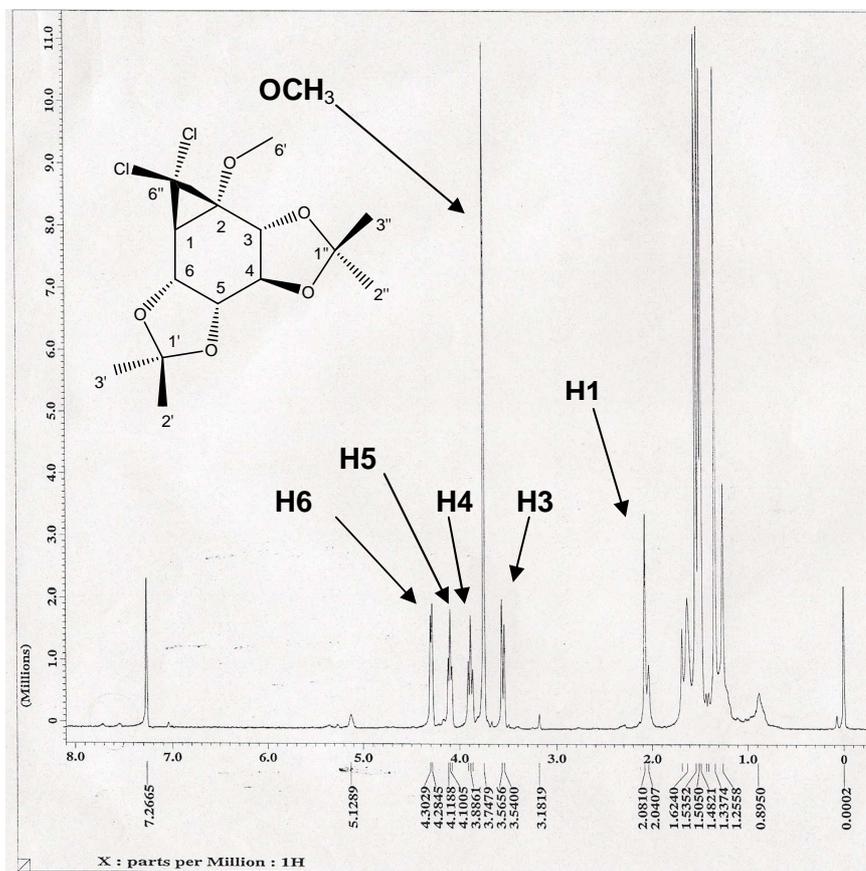


Figura 40– Espectro RMN- ^1H do aduto diclorociclopropano 76.

A análise RMN-COSY elucidou as conectividades dos átomos de hidrogênio associados às metilas dos grupos cetais e à metoxila (**Figuras 41, 42 e 48, Página 68**), (**Tabela 5, Página 69**).

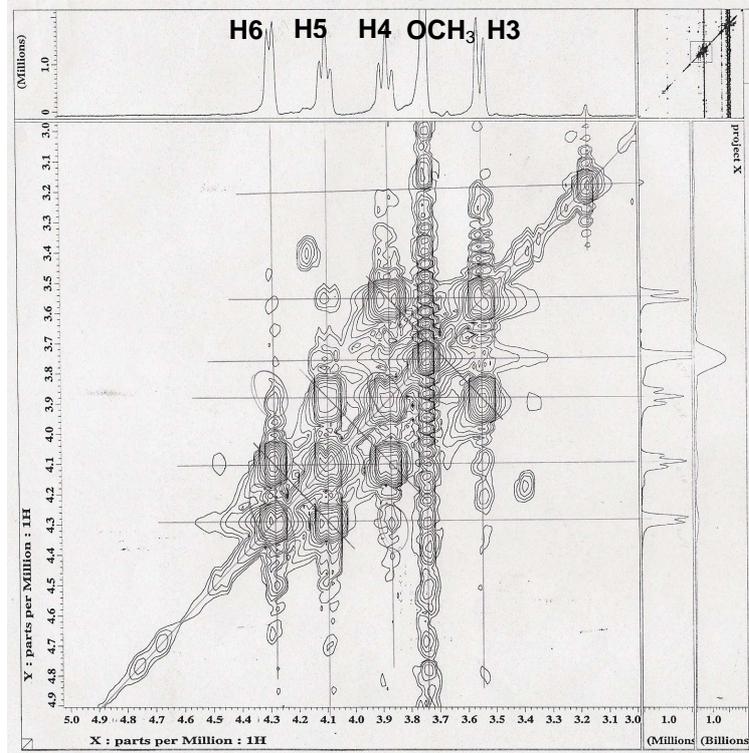


Figura 41 – Ampliação do espectro RMN-COSY da região de 3,0 a 8,0 ppm da substância **76**.

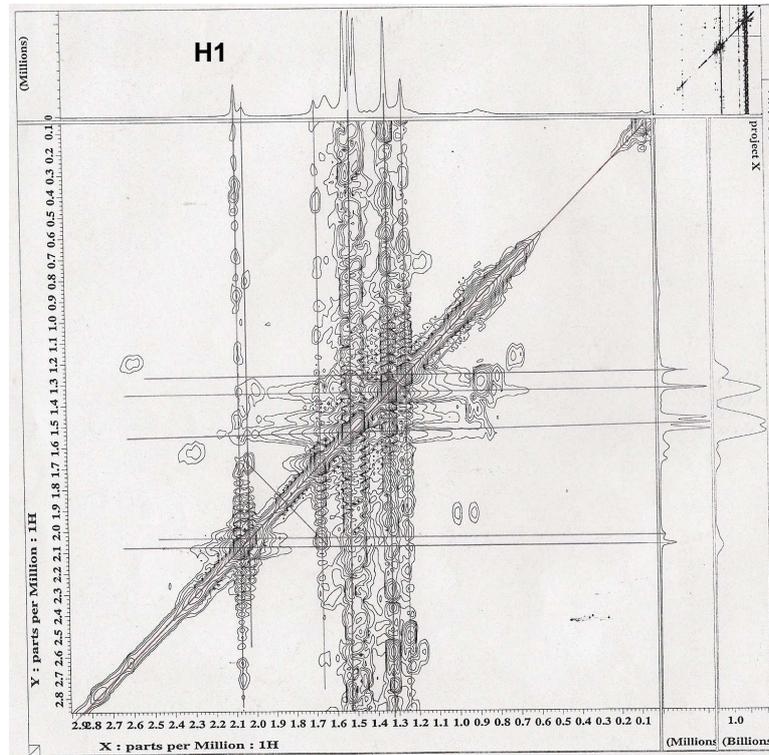


Figura 42 – Ampliação do espectro RMN-COSY na região de 0,1 a 2,8 ppm da substância **76**.

A análise RMN-HMQC possibilitou associar os hidrogênios em correlação 1J com os átomos de carbono primários e terciários presentes na molécula (Figura 43), (Tabela 5).

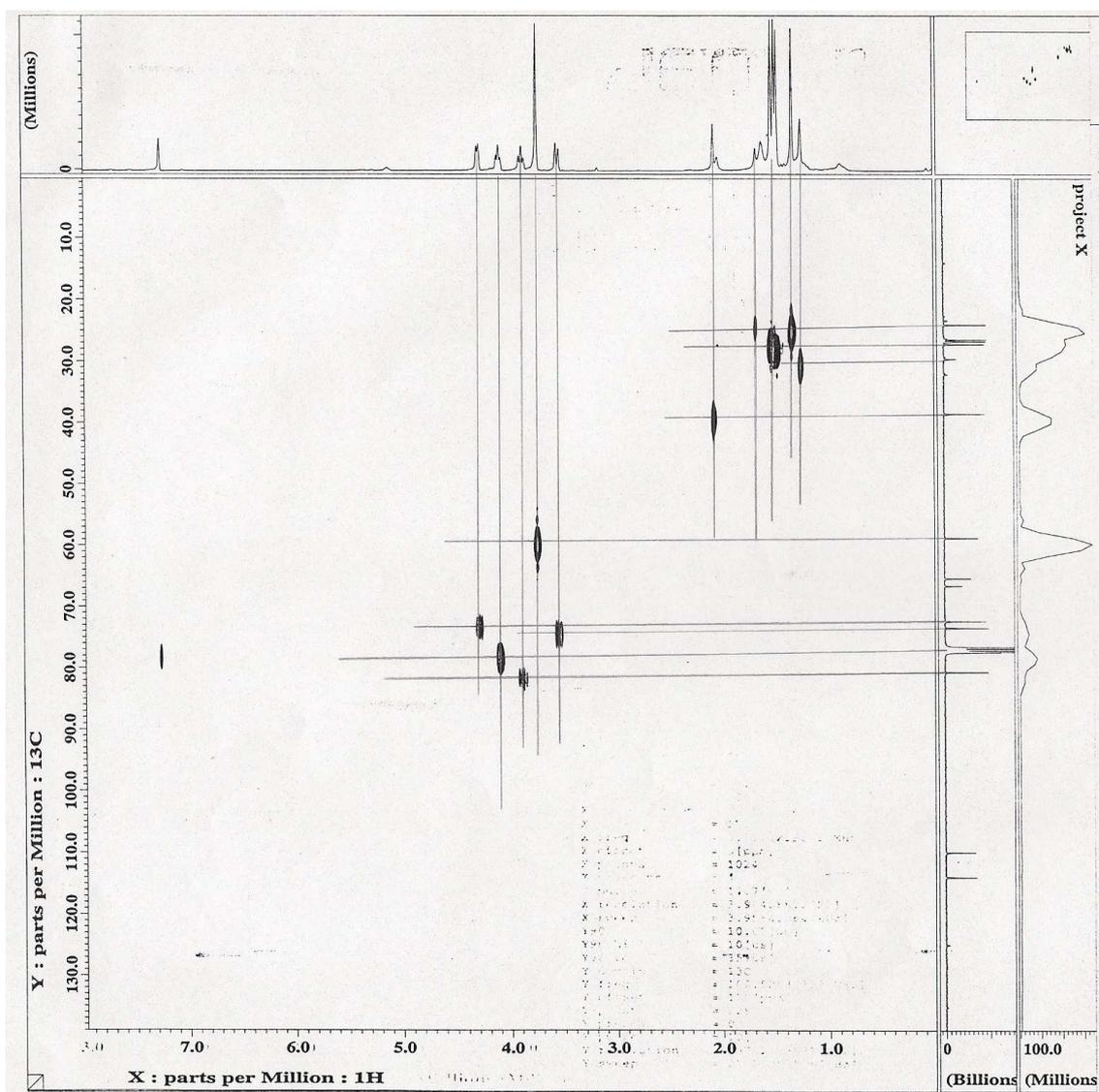


Figura 43 – Espectro RMN-HMQC da substância 76.

A análise RMN-HMBC possibilitou verificar as correlações ${}^2J_{CH}$ e ${}^3J_{CH}$ contribuindo para confirmar o posicionamento de átomos de carbono quaternário, da conectividade do anel ciclopropano, e a manutenção dos grupos cetais e metoxila (Figura 44 e 45, Página 66; e figura 48 Página 68), (Tabela 5, Página 69).

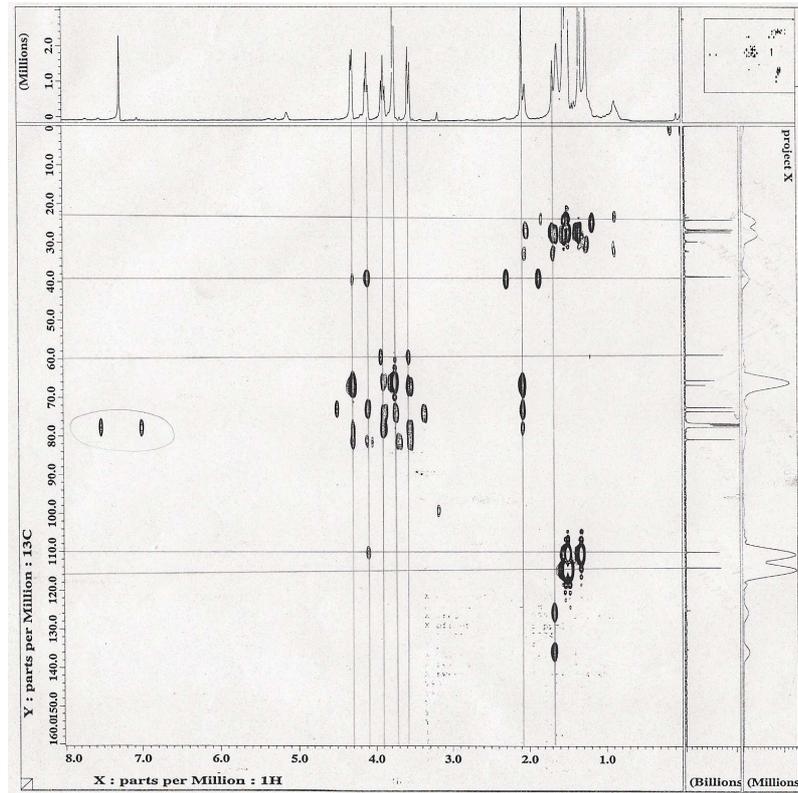


Figura 44 – Espectro RMN-HMBC da substância **76**.

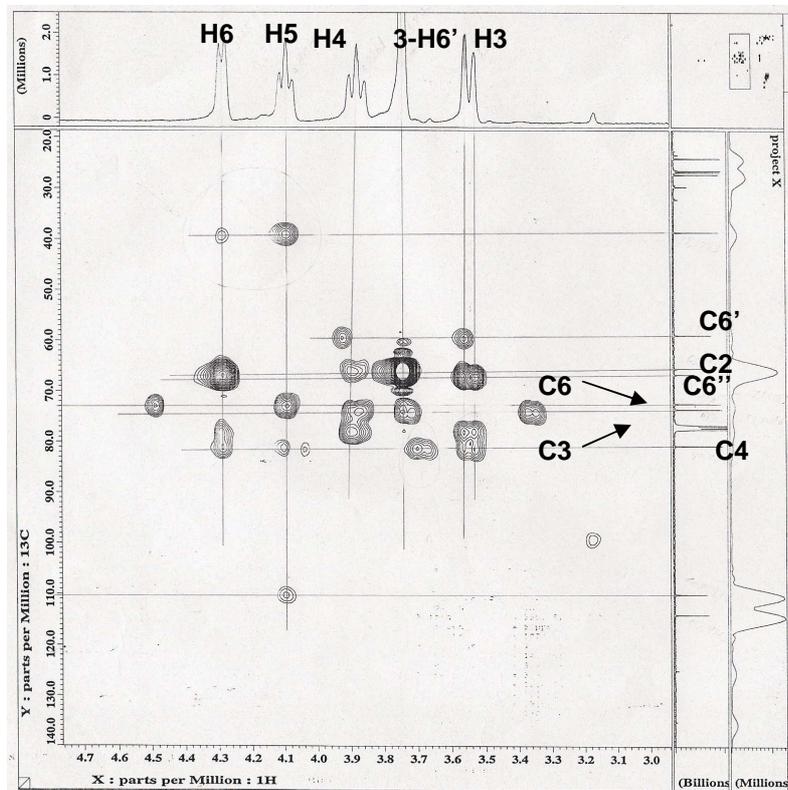


Figura 45 – Ampliação do espectro RMN-HMBC na região 3,0 a 4,7 ppm da substância **76**.

A análise NMR-NOESY constatou a existência de correlação espacial entre os hidrogênios localizados nos carbonos do anel principal, e aqueles localizados na metoxila e no **C2'** do grupo cetál, evidenciando uma maior proximidade entre este grupo cetál, cujo carbono quaternário é o **C1'**, e os átomos **H3**, **H5** e **H6**; bem como se verificou correlação entre os hidrogênios da metoxila e o **H3**. (**Figura 46**, e **figura 47**, **Página 68**) (**Tabela 5**). Também foi verificada correlação espacial entre os hidrogênios **H4** e **H1** (**Figura 47**, **Página 68**) fato que evidencia a orientação espacial do anel ciclopropano em posição *anti* ao hidrogênio **H3**.

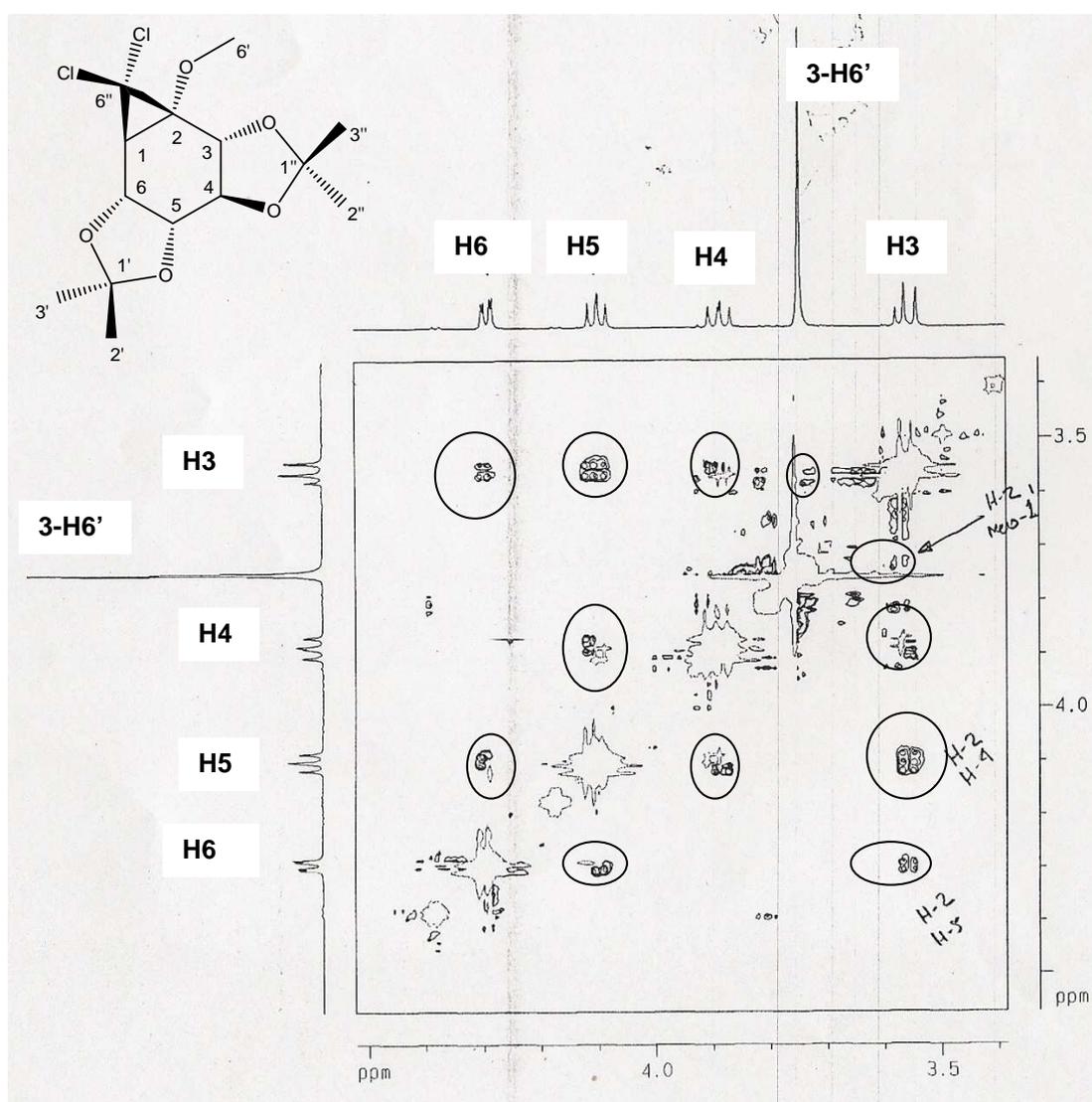


Figura 46 – Ampliação do espectro RMN-NOESY na região de 3,4 a 4,5 ppm da substância **76**.

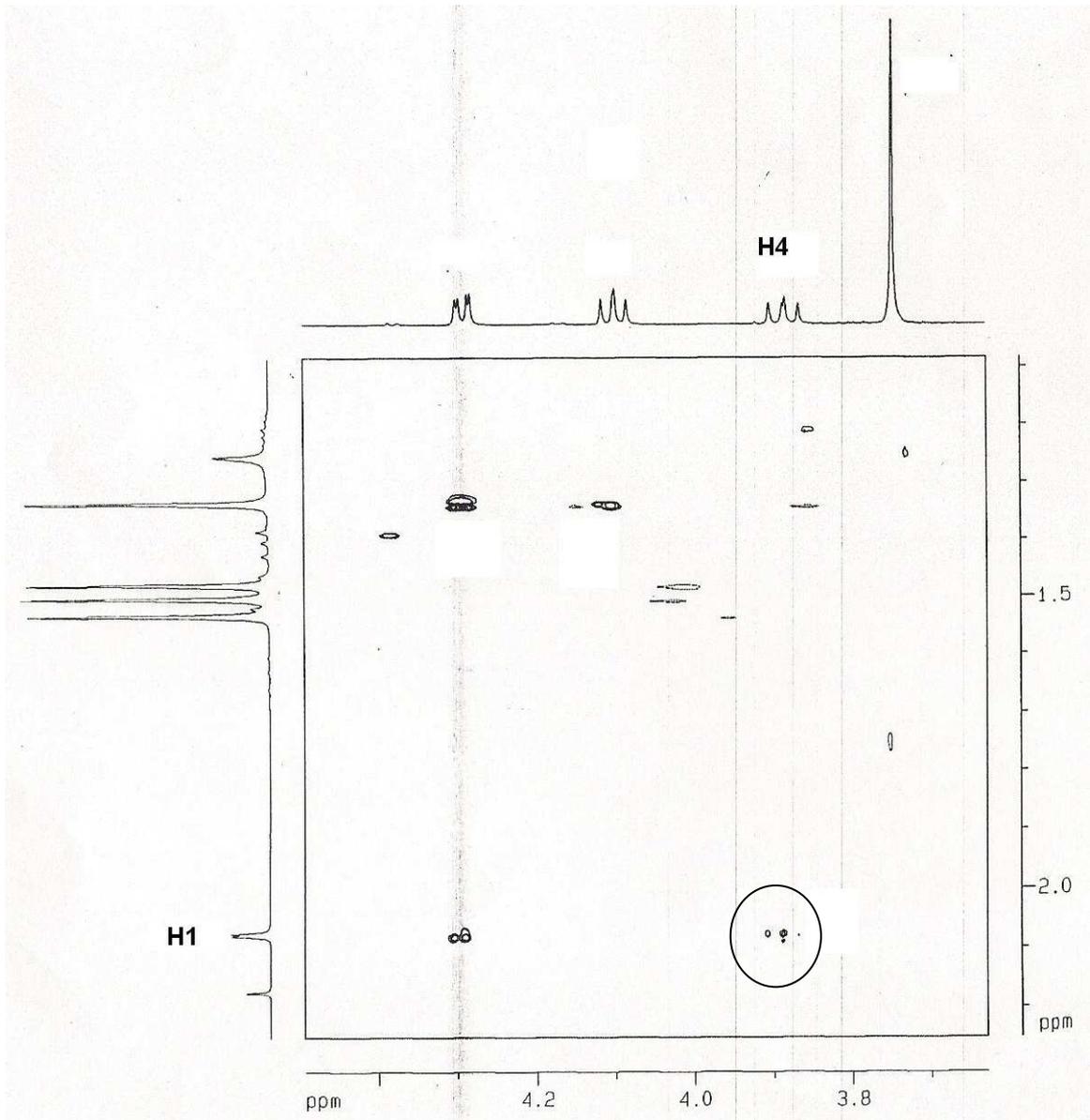


Figura 47 – Espectro RMN-NOESY da substância **76**.

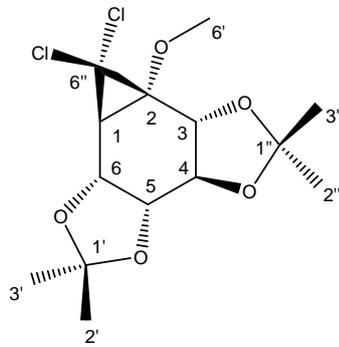


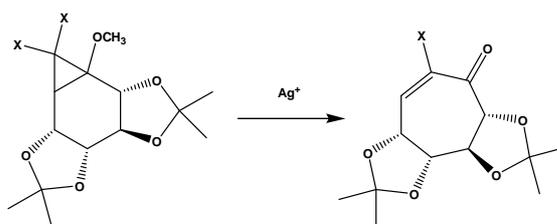
Figura 48 – Molécula substância **76**.

Tabela 5 – Valores de deslocamento químico e correlações para a substância **76**.

Nº	δ_H (ppm)	δ_C (ppm)	$^1J_{HH}$ (COSY)	$^2J_{CH}$	$^3J_{CH}$	$^nJ_{HH}$
C						
1	2,08 (s)	38,57	H3	H6	H5	H4
2	-	65,44	-	-	H4, 3-H6'	-
3	3,55 (d; $j = 10,3$ Hz)	73,55	H1, H4	H4	H1	H5, H6, 3-H6'
4	3,89 (dd; $j = 8,8; 9,2$ Hz)	80,72	H3, H5	H3	H6	H1
5	4,10 (dd; $j = 7,32; 7,72$ Hz)	76,69	H4, H6	H4, H6	H1, H3	3-H2', H3
6	4,29 (d; 7,36 Hz)	72,41		H5		3-H2', H3
6''	-	66,65			H3, H6	
6'	3,75 (s)	58,84				H3
1'	-	109,98		3-H2', 3-H3'	H5	
2'	1,50 (s)	26,82			3-H3'	H5, H6
3'	1,38 (s)	24,11			3-H2'	
1''	-	113,98		3-H2''; 3-H3''		
3''	1,53 (s)	26,53			H3	
2''	1,48 (s)	27,28			H4	

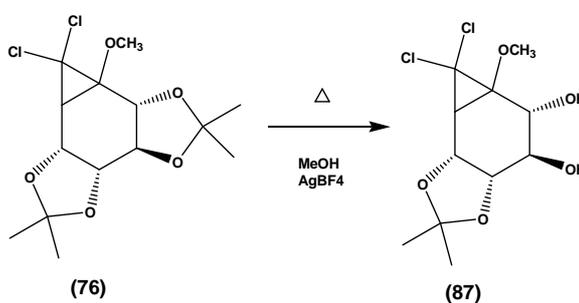
6.8. Reações de solvólise dos anéis ciclopropano

Seguindo procedimentos adotados por Sato et al. (1975), Parham et al. (1965), Kantorowski & Kurth (2000), Vorogushin (2001), foi realizada a reação de solvólise do aduto diclorociclopropano **76**, com o objetivo de sintetizar a cetona (**Esquema 31, Página 70**). Esta reação baseia-se na possibilidade de ocorrer a abstração de um ânion haleto da molécula, em presença de um sal de prata no meio reacional, neste caso um íon prata com carga +1. O resultado esperado para esta reação é a abertura do anel ciclopropano e a ampliação do anel principal que passa a ter sete átomos de carbono.



Esquema 31 – Conceito para a reação de solvólise do aduto halogenado.

6.8.1. Tentativa de obtenção da enona por solvólise do aduto diclorociclopropano utilizando AgBF_4



Esquema 32 – Produto da solvólise da substância **76**.

Colocou-se **76** para reagir em presença de AgBF_4 a fim de obter a enona (**Esquema 18, Página 28**), que por sua vez é uma substância de interesse para a síntese da (+)-Calistegina B₂. A reação foi conduzida segundo procedimentos utilizados por Sato et al. (1975), Vorogushin (2001), utilizando metanol como solvente à temperatura de refluxo, e AgBF_4 como fonte de íons prata.

Foi possível constatar via RMN-¹H o desaparecimento dos sinais em 1,48 e 1,50 ppm referentes às metilas do grupo cetil mais tenso. Também foi possível identificar o aparecimento de dois singletos em 4,36 e 4,37 ppm relacionados aos hidrogênios das duas hidroxilas formadas (**Figuras 49 e 50, Página 71**).

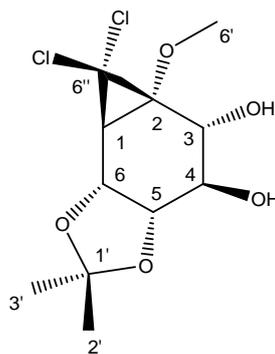


Figura 49 – Molécula da substância **87**.

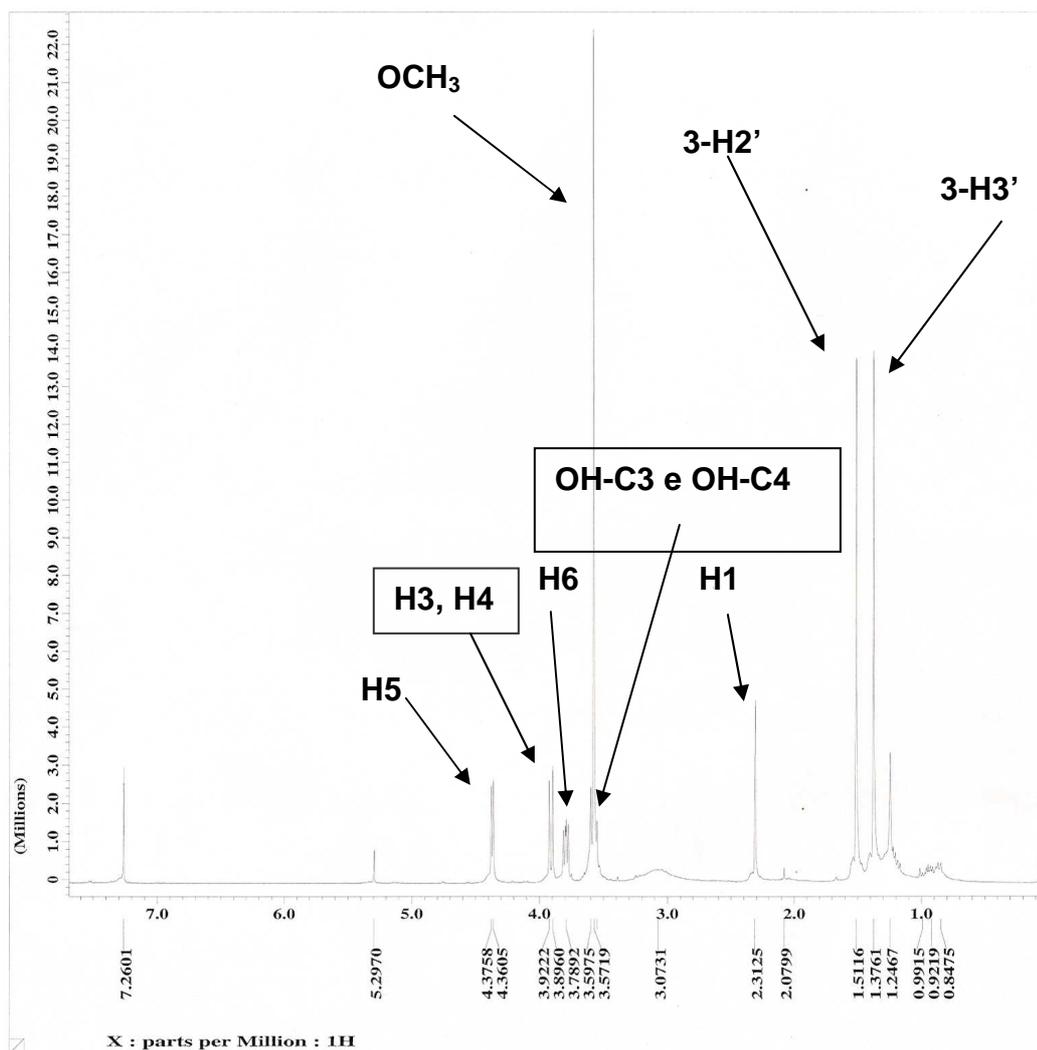


Figura 50 – Espectro RMN-¹H da substância **87**.

Baseando-se nos dados obtidos da análise RMN-¹³C foi possível constatar o desaparecimento do sinal em 113,9 ppm referente ao carbono quaternário **C1''** do grupo cetál mais tenso, o que comprova a abertura deste

grupo de proteção. Foram mantidos os sinais em 65,27 e 65,99 ppm referentes aos carbonos quaternários **C2** e **C6''** respectivamente (**Figura 51**).

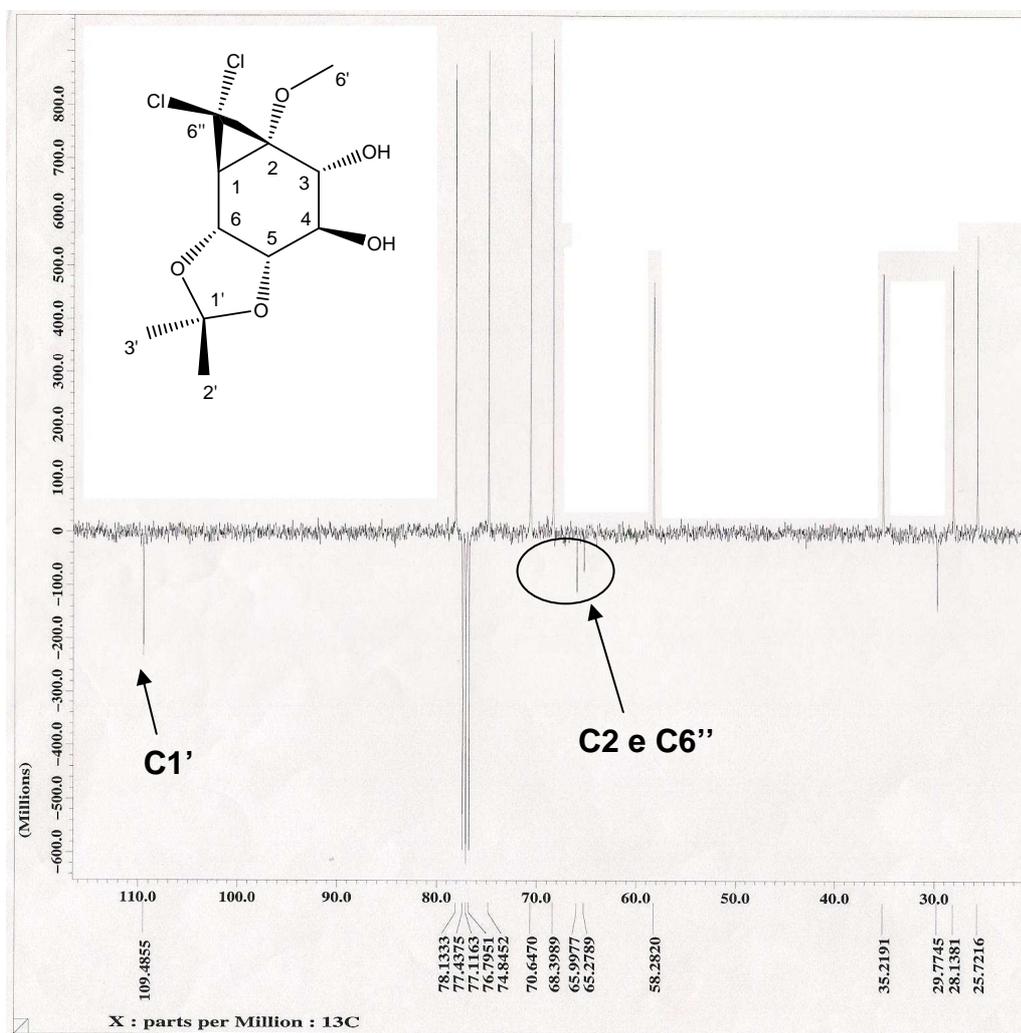


Figura 51 - Espectro RMN-APT (CDCl_3 , 25°C) da substância **87**.

Os dados obtidos das análise de RMN- ^1H (**Figura 50**, **Página 71**) e RMN-APT (**Figura 51**) comprovam que não ocorreu a abertura do anel ciclopropano, tendo ocorrido apenas a abertura do grupo de proteção cetál, mais tenso, em **C1''**, que estava presente na substância **76** (**Figura 48**, **Página 68**).

6.9. Cálculos *ab-initio* das moléculas sintetizadas

O cálculo quântico computacional pode ser utilizado como uma ferramenta de grande utilidade na tarefa de elucidação da geometria de substâncias. O processo, além do aparato de hardware e software necessários, envolve também a escolha de um método que melhor se adapte à estrutura que está sendo investigada. De maneira geral quanto maior o número de elétrons no átomo, maior será a complexidade do cálculo, e maior será a margem de erro e o tempo de máquina despendido no cálculo.

O método escolhido para elucidação da estrutura tridimensional das substâncias do trabalho, foi do tipo *ab-initio*, mais especificamente b3lyp/6-311G(d). Os cálculos foram realizados em duas etapas: na primeira procedeu-se a otimização da geometria prevista para o substância; em uma segunda etapa foram calculados os valores para os deslocamentos de RMN ^1H e ^{13}C . Para a maioria das substâncias estudadas no cálculo foram obtidos resultados compatíveis com os deslocamentos observados nos espectros de RMN ^1H e ^{13}C . Os valores de deslocamento obtidos no cálculo, exibiram correlação ao nível de 91% de exatidão com os valores medidos.

6.9.1. Cálculos do dicetonídeo

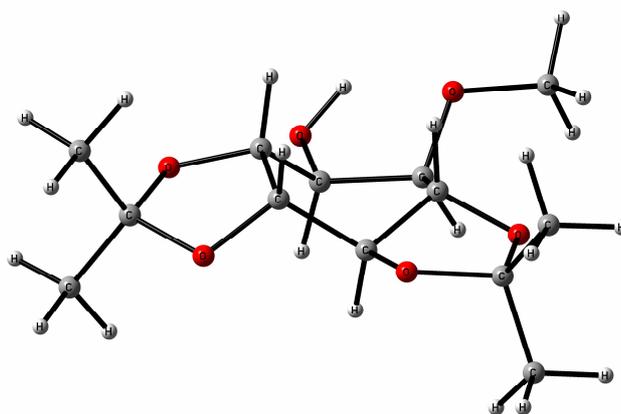


Figura 52 – Representação em 3D da geometria otimizada do dicetonídeo **68**.

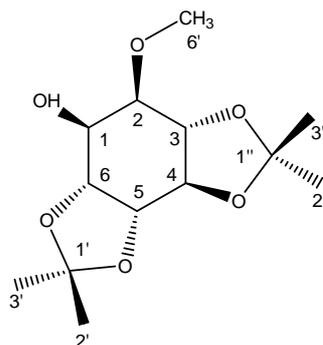


Figura 53 – Molécula do dicetonídeo **68**.

Tabela 6 – Valores calculados e medidos do deslocamento químico RMN ^1H e ^{13}C do dicetonídeo **68**.

Nº	δ_{H}		δ_{C}	
	δ_{H} (ppm)	CALCULADO (ppm)	δ_{C} (ppm)	CALCULADO (ppm)
C				
1	3,62	3,52	78,86	83,27
2	3,65	3,55	79,30	86,19
3	3,72	3,79	76,27	81,80
4	4,37	4,24	78,41	82,24
5		4,04	79,07	84,47
6	3,68	3,75	75,87	75,92
7	3,55	3,47	57,89	59,19
8	-	-	111,84	120,73
9	1,44	1,38	26,91	28,22
10	1,44	1,38	26,91	27,84
11	-	-	109,69	118,68
12	1,36	1,25	25,39	24,55
13	1,51	1,46	27,96	29,17
OH	2,89	2,22		-

6.9.2. Cálculos do enol-éter 71.

Foi realizado o cálculo computacional da molécula de enol-éter, com o objetivo de avaliar o impedimento estérico da molécula na reação de adição de halocarbenos, que foi realizada em etapa subsequente. Os valores de deslocamento químico obtidos com o cálculo para a molécula de enol-éter obtiveram uma concordância de 92% com os valores de deslocamento medidos fisicamente para átomos de hidrogênio, e 87% para os deslocamentos de carbono (**Tabela 7**). Na geometria otimizada foi possível observar que não há impedimento estérico significativo na região da insaturação, o que a princípio, facilitaria a aproximação de molécula de halocarbene para uma inserção direta (**Figura 54, Página 76**).

Tabela 7 – Valores calculados e medidos para o deslocamento químico RMN ^1H e ^{13}C dos átomos da molécula do enol-éter.

Nº	δ_{H} (ppm)	δ_{H}		δ_{C}	
		CALCULADO (ppm)	δ_{C} (ppm)	CALCULADO (ppm)	
C					
1	-	-	156,18	163,95	
2	4,12	3,96	73,25	77,79	
3	3,84	3,90	80,65	88,76	
4	4,36	4,47	74,75	83,04	
5	4,94	5,16	74,83	82,92	
6	4,66	4,27	90,20	99,41	
7	3,68	3,51	55,49	55,88	
8	-	-	113,61	120,95	
9	1,50	1,40	26,64	30,14	
10	1,47	1,41	26,72	27,44	
11	-	-	110,42	120,12	
12	1,39	1,39	25,23	27,78	
13	1,54	1,38	27,84	29,10	

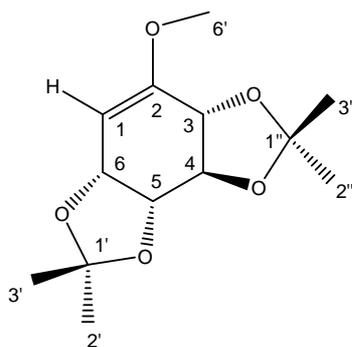


Figura 54 - Molécula do enol-éter **71**.

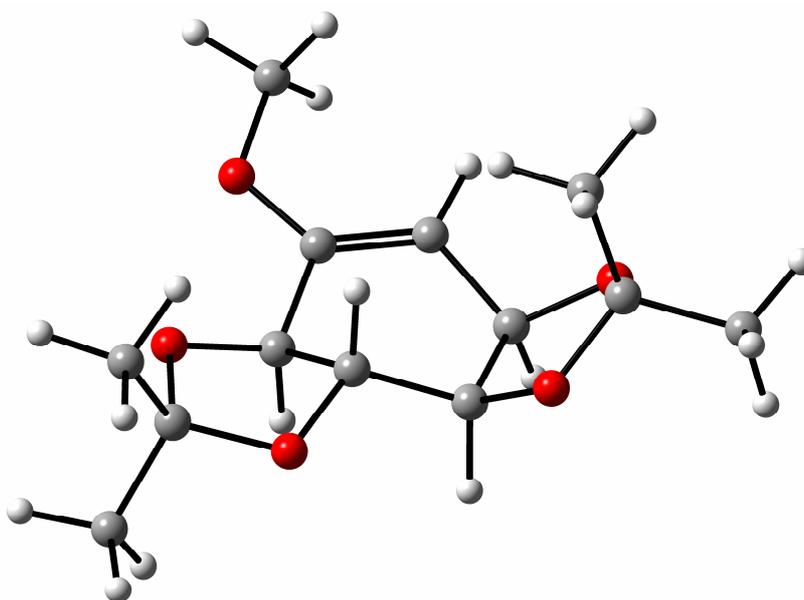


Figura 55 – Geometria otimizada da molécula do enol-éter **71**.

6.9.3. Cálculos da substância 76.

O objetivo do cálculo foi confrontar os dados medidos com aqueles calculados, e auxiliar na determinação da orientação espacial dos grupos funcionais da molécula. A elucidação da orientação espacial do anel ciclopropano, foi o objetivo principal. O cálculo levou em consideração a possibilidade da existência de dois diastereoisômeros possíveis para uma mesma conectividade entre os átomos, tendo em vista que a adição do diclorocarbênio é factível de

ocorrer por uma de duas faces de um plano que bissecta a molécula do enol-éter **71**, na região do anel central. Em uma primeira abordagem, tomou-se por base o diastereoisômero onde o anel diclorociclopropano tenha sido orientado em posição *anti* ao átomo **H3** (Figura 56, Página 77); em outra abordagem analisou-se o diastereoisômero onde o anel ciclopropano tenha sido orientado em posição *syn* ao átomo **H3** (Figura 57, Página 77).

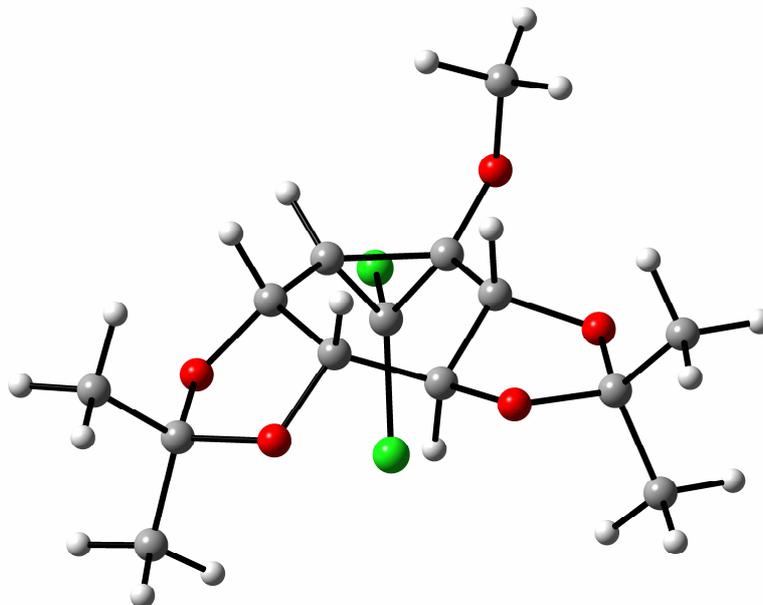


Figura 56 – conformero *anti* da substância **76**.

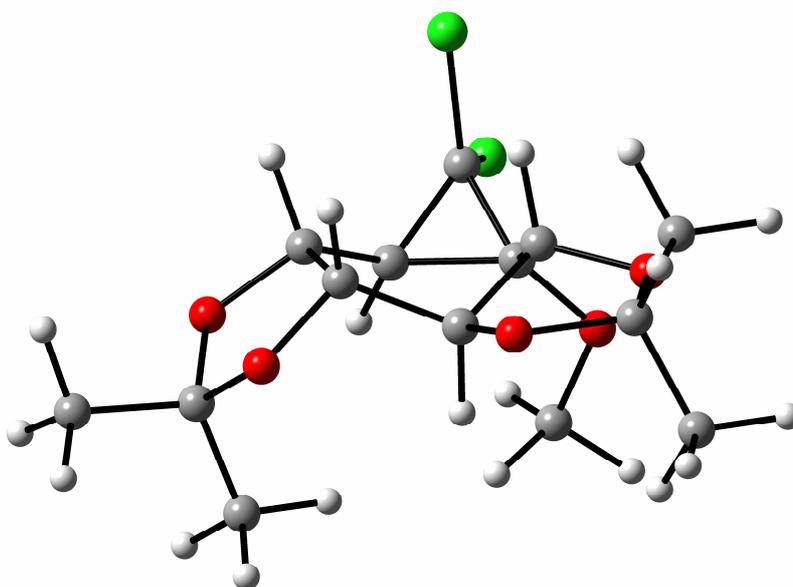


Figura 57 – conformero *syn* da substância **76**.

De acordo com os valores obtidos para RMN-¹H ocorreu menor divergência, entre os valores calculados e medidos, para os átomos **H4**, **H5**, **H6**, **3H-2''**, **3H-3''**, **3H-2'** e **3H-3'** do confômero *anti*, quando comparado com os valores obtidos para o confômero *syn*. Observa-se que ocorreu uma maior divergência para o substância *anti* nos deslocamentos dos átomos **H3**, **H5** e **3H-6'**. (Tabela 8, Página 79), (Figuras 58 e 59).

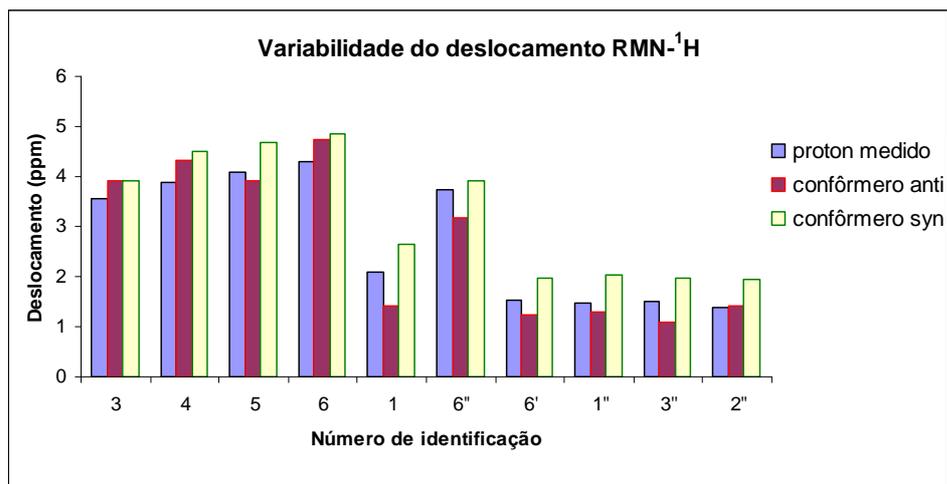


Figura 58 – variabilidade do deslocamento RMN-¹H, da substância **76**.

Analizando os valores obtidos para RMN-¹³C é possível constatar que a maior exatidão entre os dados favorece o confômero *anti*, exceptuando-se apenas o átomo **C1** e **C5**, nos quais a menor divergência entre os valores favorece o confômero *syn* (Tabela 8), (Figura 59).

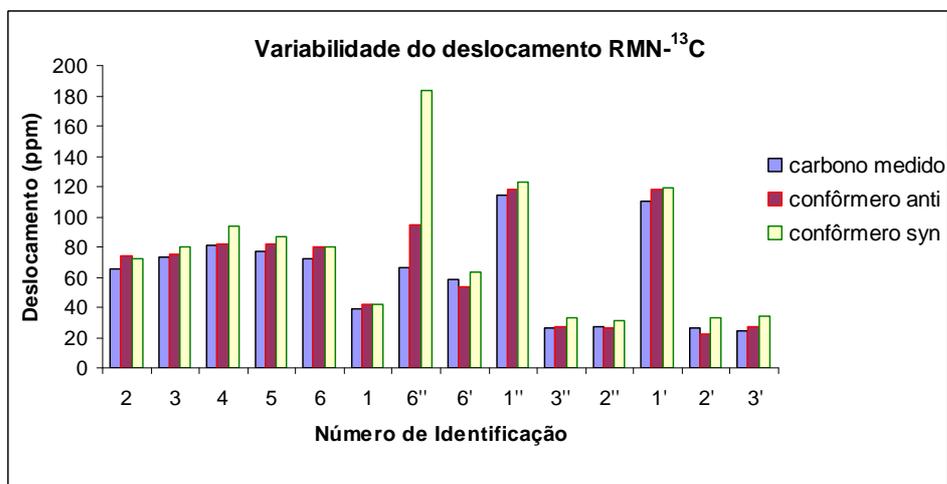


Figura 59 – Variabilidade do deslocamento RMN-¹³C, da substância **76**.

Entretanto os valores obtidos para as energias dos dois confômeros favorece o confômero *syn* em 3,5 Kcal.mol⁻¹.

Tabela 8 – Valores calculados e medidos para o deslocamento químico RMN ¹H e ¹³C dos átomos da molécula do aduto diclorociclopropano.

Nº	δ_H (ppm)	δ_H - Anti	δ_H - Syn	δ_C (ppm)	Δ_C - Anti	Δ_C - Syn
		CALCULADO (ppm)	CALCULADO (ppm)		CALCULADO (ppm)	CALCULADO (ppm)
C						
1	-			65,44	74,24	72,55
2	3,55	3,92	3,91	73,55	74,95	80,25
3	3,89	4,32	4,51	80,72	81,61	93,62
4	4,10	3,90	4,69	76,69	82,09	87,04
5	4,29	4,75	4,86	72,41	80,40	80,31
6	2,08	1,42	2,64	38,57	41,80	42,19
7	-			66,65	94,42	183,55
8	3,75	3,19	3,92	58,84	54,12	63,20
9	-			113,98	118,10	123,29
10	1,53	1,25	1,96	26,53	27,02	32,70
11	1,48	1,30	2,03	27,28	26,51	31,68
12	-			109,98	117,85	119,31
13	1,50	1,09	1,96	26,82	22,54	33,38
14	1,38	1,40	1,93	24,11	26,96	34,10

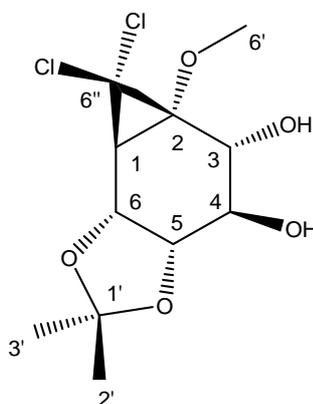


Figura 60 – Molécula da substância 76.

O efeito relativístico em cálculos computacionais é fenômeno característico de átomos com número atômico elevado, tais como os halogênios. Este efeito está primariamente relacionado com os orbitais mais internos do átomo, sendo que o ambiente químico no qual o átomo está inserido, não apresenta interação significativa com estes orbitais. Os valores de deslocamento químico que mais diferiram dos resultados medidos, sobretudo para os carbonos **C1**, **C2** e **C6''**, devem-se ao efeito relativístico exibido pelos átomos de cloro presentes na molécula. Entretanto, outros métodos de cálculo poderão ser investigados com o objetivo de reduzir a influência do efeito relativístico, no cálculo do deslocamento químico dos átomos na molécula, conforme descrito por Melo *et al.* (2004).

7 – CONCLUSÕES

A molécula do dicetonídeo é instável à temperaturas superiores a 80 °C tendo sido observado a formação de produtos de degradação nas reações em que esta temperatura foi ultrapassada, é portanto, desejável que quaisquer reações que venham a utilizá-la como substrato sejam realizadas em temperaturas abaixo deste valor, sob o risco de não se obter um rendimento justificável bem como a degradação completa do substância.

O grupo triflato é o melhor grupo de saída para a reação de obtenção do enol-éter, tendo em vista os baixos rendimentos observados quando utilizado o grupo mesilato como grupo de saída.

A reação de adição do diclorocarbeno ao enol-éter foi realizada com sucesso, obtendo-se o produto de adição *anti*. Cabe ressaltar que até o presente momento não há relato de adição de carbenos à derivados de quebrachitol.

O emprego da modelagem molecular foi útil na elucidação da geometria dos substâncias sintetizados; mostrando coerência superior a 90% para os valores de deslocamento químico medidos por RMN-¹H e ¹³C.

Os resultados observados comprovam a viabilidade de utilizar-se o quebrachitol na síntese de substâncias precursoras da molécula de calistegina, contribuindo para a diminuição do número de etapas e possivelmente para a redução do custo do processo de síntese.

8- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Akiyama, T.; Shima, H.; Ohnari, M.; Okazari, T.; Ozaki, S. (1993) "Synthesis of (-)-conduritol F, (+)-condoritol B, and cyclophellitol". *Bulletin of Journal of American Chemical Society*, v.66, n.12.

Block, T.M.; Lu, X.Y.; Platt, F.M.; Foster, G. R.; Gerlich, W.H; Blumberg, B.S; Dwek R. A. (1994) "Secretion of human hepatitis-b virus is inhibited by the imino sugar N-butyldeoxynojirimycin". *Proceedings of the National Academy of Sciences of USA*, v.91, n.6, p.2235-2239.

Boyer, F. D. & Laellemandb, J. Y. (1994) "Enantioselective Syntheses of Polyhydroxylated Nortropane Derivatives : Total Synthesis of (+) and (-)-Calystegine B2". *Tetrahedron*, v.50, n.35, p.10443-10458.

Boyer, F. D.; Hanna, I. (2001) "A short and efficient synthesis of (+)-calystegine B2". *Tetrahedron Letters*, v.42, p.1275-1277.

Clayden, J. Greeves, N. Warren, S. Wothers, P. (2001) "*Organic Chemistry*", 1a. ed. Oxford University Press Inc., New York, EUA, 1508 p.

Closs, G. L. (1968) "*Top. Stereochemistry*", 3, 193.

Carey, F. A. & Sundberg R. J. (2001) "Advanced Organic Chemistry", 4^a. edição, Kluwer Academic / Plenum Publishers, New York, EUA, p. 614-651.

Chinoporos, E. (1963) Chem. Rev., 63, 235.

Depezay, J.C. Duclos, O. Mondange, M. Dure´ault, A. (1992) Tetrahedron Letters. 33, 8061–8064.

Dennis, J. W. (1986) "Effects of swainsonine and polyinosinic-polycytidylic acid on murine tumor-cell growth and metastasis". Cancer Research, v.60, n.10, p.5131-5136.

Depezay, J.C. Duclos, O. Dure´ault, A. (1992) Tetrahedron Letters. 33, 1059–1062.

Faitg, T.; Soulie J.; Lallemand, J.Y.; Ricard, L. (1999) "General access to polyhydroxylated nortropane derivatives through hetero Diels–Alder cycloadditions. Part 3: Synthesis of natural (+)-calystegine B₂". Tetrahedron: Asymmetry, v.10, p.2165-2174.

Goldmann, A.; Message, B.; Tepfer, D.; Molyneux, r. j.; Duclos, O.; Boyer, F. D.; Pan, Y. T.; Elbein, A. D. (1996) "Biological activities of the nortropane alkaloid, Calystegine B₂, and analogs: structure-function relationships". Journal of Natural Products, v. 59, p.1137-1142.

Goumri-Magnet, S.; Kato, T.; Gomitzka, H.; Bacereido, A; Bertrand, G. (2000) "Stereoselectivity and stereospecificity of cyclopropanation reactions with stable (phosphanyl)(silyl)carbenes". Journal of American Chemical Society, v. 122, p.4464-4470.

Kiddle, J.J. (1995) Quebrachitol: a versatile building block in the construction of naturally occurring bioactive materials. Chem. Rev. 95, 2189 – 2202.

- Matos, C.; Lopes, R. S. C.; Lopes, C. C. (1999) "Synthesis of 1-deoxynojirimycin and N-butyl-1-deoxynojirimycin. *Synthesis Stuttgart, Stuttgart*, v. 4, p. 571-573.
- Madsen, R.; Skaanderup, P. R. (2003) "A short synthetic route to the calistegine alkaloids". *Journal of Organic Chemistry*, v. 68, p.2115-2122.
- Martin, D.; Illa, O.; Baceiredo, A.; Bertrand, G.; Ortuño, R.M.; Branchadell, V. (2005) "Theoretical and experimental investigation of the basicity of phosphino(silyl)carbenes". *Journal of Organic Chemistry*, v. 70, p. 5671-5677.
- Melo, J.I.; Azua, M.C.R. de; Giribet, C.G. (2004) "Relativistic effects on nuclear magnetic shielding constants in HX and CH₃X (X=Br,I) based on the linear response within the elimination of small component approach". *Journal of Chemical Physics*, v. 121, n. 14, p. 6798-6808.
- Moody, C.J.; Whitham, G.H. (1997) "Reactive intermediates", 1^a. edição, Oxford Science Publications, UK, p. 26-28.
- Molyneux, R. J.; Pan, Y.T.; Goldmann, A; Tepfer, D.A.; Elbein, A.D. (1993) "Calystegins, a novel class of alkaloid glycosidase inhibitors". *Archives of Biochemistry and Biophysics*, v.304, n.1, p.81-88.
- Nash, R. J.; Rothschild, M.; Porter, E. A.; Watson, A. A.; Waigh, R. D.; Waterman, P. G. (1993) "Calystegines in *Solanum* and *Datura* species and the death's-head hawk-moth (*Acherontia atropus*)". *Phytochemistry*, v.34, n.5, p.1281-1283.
- Parham, W. E. Reiff, H. E. (1955) "*Journal of American Chemical Society*", 77, 1177
- Parham, W. E. Reiff, H. E. Schwartzentruber, P. (1956) "*Journal of American Chemical Society*", 78, 1437.

- Parham, W. E.; Soeder, R. W.; Throckmorton, J.R.; Kuncl, K.; Dodson, R. M. (1965) "Reaction of enol ethers with carbenes. V. Rearrangements of dihalocyclopropanes derived from six-, seven-, and eight-membered cyclic enol ethers". *Journal of the American Chemical Society*, v.87, n.2, p.321-328.
- Parham, W. E. Twelves, R. E. (1957a) "*Journal of Organic Chemistry*", 22, 730.
- Platt, F.M.; Neises, G.R.; Reinkensmeier, G.; Townsend, M.J.; Perry, V.H.; Proia, R.L.; Winchester, B.; Dwek, R.A.; Butters; T.D. (1997) "Prevention of lysosomal storage in Tay-Sachs mice treated with N-butyldeoxynojirimycin". *Science*, v.276, n.5311, p.428-431.
- Qiao, L. Hu, Y. Nan, F. Powis, G. Kozikowski, A.P. (2000) A versatile approach to PI(3,4)P₂, PI(4,5)P₂, PI(3,4,5)P₃ from L-(-)-quebrachitol. *Org. Lett.* 2 (2), 115 - 117.
- Robinson, K.M; Begovic, M.E.; Rhinehart, B.L; Heineke, E. W.; Ducep, J. B.; Kastner, P.R.; Marshall, F. N.; Danzin, C. (1991) "New potent alpha-glucosidase inhibitor mdl-73945 with long duration of action in rats". *Diabetes*, v.40, n.7, p.825-830.
- Smith, M. B. (2002) "Organic Synthesis", 2^a. edição, McGraw-Hill Higher Education, New York, EUA, p. 1195-1215.
- Sureshan, K. M.; Shashidar, M. S.; Praveen, T.; Das, T.; (2003) "Regioselective protection and deprotection of inositol hydroxyl groups". *Chemical Review*, v. 103, p.4477-4503.
- Tepfer, D.; Goldmann, A.; Pamboukdjian, N.; Maille, M.; Lepingue, A.; Chevalier, D.; Denarie, J.; Rosenberg, C. (1988) "A plasmid of rhizobium-meliloti-41 encodes catabolism of 2 compounds from root exudate of calystegium-sepium". *Journal of Bacteriology*, v.170, n.3, p. 1153-1161.
- Takahashi, S. Hishinuma, N. Koshino, H. Nakata, T. (2005) Synthesis of ovalicin starting from D-mannose. *J. Org. Chem.* , 70, 10162 – 10165.

Vogel, A.I. (1996) *Practical Organic Chemistry*. 5 ed. Prentice Hall. p. 1110.

Vorogushin, A.V. Wulff, W.D. Hansen, H. (2001) Convergent synthesis of fully functionalized ring C allocolchicinoids. Benzannulation approach. *Org. Lett.*, v. 3 (17) 2641 – 2644.

Wong, H. N. C.; HON, M.; TSE, C.; YIP, Y. (1989) "Use of cyclopropanes and their derivatives in organic synthesis". *Chemical Review*, v. 89, p. 165-198.

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca do CCT / UENF

32/2009

Soares, Luis Maurício da Silva

Emprego de quebrachitol e carbenos halogenados na síntese de substâncias de interesse para obtenção da calistegina B₂ / Luis Maurício da Silva Soares. – Campos dos Goytacazes, 2009.

xx, 86 f. : il.

Dissertação (Mestrado em Ciências Naturais) --Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro. Centro de Ciência e Tecnologia. Laboratório de Ciências Químicas. Campos dos Goytacazes, 2009.

Orientador: Carlos Roberto Ribeiro Matos.

Área de concentração: Síntese orgânica.

Bibliografia: f. 82-86.

1. Quebrachitol 2. Calistegina 3. Carbenos 4. Modelagem molecular 5. Gaussian I. Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro. Centro de Ciência e Tecnologia. Laboratório de Ciências Químicas II. Título

CDD 541.39