

**UTILIZAÇÃO DE UM HALOCARBENO EM UM DERIVADO DO
QUEBRACHITOL**

LUIS MAURÍCIO DA SILVA SOARES

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DO NORTE FLUMINENSE DARCY
RIBEIRO**

**CAMPOS DOS GOYTACAZES - RJ
MARÇO – 2006**

UTILIZAÇÃO DE UM HALOCARBENO EM UM DERIVADO DO QUEBRACHITOL

LUIS MAURÍCIO DA SILVA SOARES

Monografia apresentada ao Centro de Ciências e Tecnologias da Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro, como parte das exigências para obtenção do título de Licenciado em Química.

Orientador: Prof. Carlos Roberto Ribeiro Matos

UNIVERSIDADE ESTADUAL DO NORTE FLUMINENSE DARCY
RIBEIRO

CAMPOS DOS GOYTACAZES - RJ
MARÇO-2006

UTILIZAÇÃO DE UM HALOCARBENO EM UM DERIVADO DO QUEBRACHITOL

LUIS MAURÍCIO DA SILVA SOARES

Monografia apresentada ao Centro de Ciências e Tecnologias da Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro, como parte das exigências para obtenção do título de Licenciado em Química.

Aprovada em 09 de março de 2006

Comissão Examinadora:

Prof. Paulo César Muniz de Lacerda Miranda (D. Sc., Química Orgânica)-UENF

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

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

Dedico esta pequena obra ao Prof. Wilson Antônio Gazotti Jr. (*In Memorium*), cuja dedicação e paixão pela química me serve de exemplo; motivando-me nos momentos

mais difíceis durante o aprendizado desta ciência.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por ter me dado a oportunidade de conhecer a química, na certeza de que foi e continua sendo um meio para minha evolução pessoal.

Ao Prof. Carlos Roberto Matos pelo companheirismo e dedicação durante a realização desta obra.

A minha esposa e filhos Cíntia, Ana Luisa e João Maurício pela compreensão e paciência, durante as várias situações em que necessitei privá-los de minha presença em nome de meu aprendizado.

À minha mãe Dilma e minha irmã Maria Aparecida, pelo apoio em momentos difíceis durante o curso.

Ao Prof. Edmilson José Maria, por sua amizade e ajuda em momentos cruciais para a realização e conclusão do curso; acolhendo-me no LCQUI e sempre disposto a auxiliar-me em meus projetos.

Aos professores do LFIT/CCTA por acreditarem e investirem em meu aprendizado.

Ao Prof. Paulo Miranda pela motivação, compreensão e auxílio durante a realização deste trabalho.

Aos colegas técnicos: Roberto, Maristela e Robson pela ajuda durante a realização dos trabalhos.

Aos professores do CCT/UENF por terem me honrado com sua convivência durante o curso de graduação, cada um contribuindo à sua maneira para o meu aprendizado.

A todos os amigos por desejarem e auxiliarem em minha evolução pessoal.

SUMÁRIO

	página
LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS _____	viii
LISTA DE FIGURAS _____	x
LISTA DE ESQUEMAS _____	xii
RESUMO _____	xiv
1 - INTRODUÇÃO _____	1
1.1- OS CARBENOS _____	1
1.2.1- A formação dos carbenos _____	4
1.2.2- A reatividade dos carbenos _____	5
1.2.4- Reações de ciclopropanação com carbenos _____	9
2. OBJETIVO _____	14
3 – RESULTADOS E DISCUSSÕES _____	16
3.1. Síntese do dicetonídeo do quebrachitol (23) _____	17
3.2. Síntese do mesilato (26) _____	18
3.3. Síntese do enol-éter via eliminação do grupo mesilato (19) _____	19
3.4. Síntese do triflato (24) _____	20
3.5. Síntese do enol-éter via eliminação do grupo triflato (19) _____	21
3.6. Síntese do 7,7-diclorobiciclo[4.1.0]heptano (31) _____	22
3.7. Cicloadição do diclorocarbeno _____	23
4 – CONCLUSÕES _____	26
5 - MATERIAIS E MÉTODOS _____	28

5.1.	Síntese do 1L-3,4:5,6-Di-O-isopropilideno-2-O-metil-qui-ro-inositol _____	29
5.2.	Síntese do 1L-3,4:5,6-Di-O-isopropilideno-1-O-(metanosulfonil)-2-O-metil-qui-ro-inositol _____	30
5.3.	Síntese do 1L-3,4:5,6-Di-O-isopropilideno-1-O-(triflato)-2-O-metil-qui-ro-inositol _____	31
5.4.	Síntese do 1L-1,2:3,4-Di-O-isopropilideno-1,2,3,4-tetrahidroxi-5-metoxi-5-ciclohexeno via eliminação do grupo metanosulfonila _____	31
5.5.	Síntese do 1L-1,2:3,4-Di-O-isopropilideno-1,2,3,4-tetrahidroxi-5-metoxi-5-ciclohexeno via eliminação do grupo triflato _____	33
5.6.	Síntese do 7,7-diclorobiciclo[4.1.0]heptano _____	33
5.7.	Síntese do 1L-1,2:3,4-Di-O-isopropilideno-1,2,3,4-tetrahidroxi-4,5-diclorociclopropano-5-metoxi _____	34
6.	ANEXO _____	36
7	- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS _____	56

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

°C	grau Celsius
cm ⁻¹	Centímetro recíproco (unidade de número de onda)
δ	Deslocamento químico
DBU	1,8-Diazobicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DIBAL	Diisobutil-alumínio
DMF	Dimetilformamida
DMP	Dimetoxipropano
g	grama
Hz	Hertz
IV	Infra Vermelho
<i>J</i>	Constante de acoplamento (medida em Hertz)
λ	Comprimento de onda no máximo de absorção
LDA	Lítio Diisopropilamina
Lit	literatura
Me	Metil
MeOH	Metanol
mg	miligrama

MHz	Megahertz
mL	mililitro
m/z	Relação massa/carga
n ^o	número
nm	nanômetro
OMe	metoxila
p.	página
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 tetrabutílamônio
<i>t</i> -BuLi	<i>tert</i> -butil Lítio
<i>t</i> -BuOK	<i>tert</i> -butóxido de potássio
THF	tetrahidrofurano

LISTA DE FIGURAS

	página
Figura 1 - Carbenos estáveis _____	1
Figura 2 - Ilustração dos estados singleto e tripleto de um carbeno _____	2
Figura 3 - Compostos de interesse biológicos obtidos com uso de reações de ciclopropanação _____	9
Figura 4 - Espectro RMN ^1H 400 MHz (CDCl_3 , 25°C) do dicetonídeo (23) _____	37
Figura 5 - Espectro RMN ^1H 400 MHz (CDCl_3 , 25°C) do dicetonídeo (23) _____	38
Figura 6 - Espectro RMN ^1H 400 MHz (CDCl_3 , 25°C) do dicetonídeo (23) _____	39
Figura 7 - Espectro RMN ^{13}C 100 MHz (CDCl_3 , 25°C) do dicetonídeo (23) _____	40
Figura 8 - Espectro de massas do dicetonídeo (23) _____	41
Figura 9 - Espectro RMN ^1H 400 MHz (CDCl_3 , 25°C) do mesilato (26) _____	42
Figura 10 - Espectro RMN ^1H 400 MHz (CDCl_3 , 25°C) do mesilato (26) _____	43
Figura 11 - Espectro RMN ^1H 400 MHz (CDCl_3 , 25°C) do mesilato (26) _____	44
Figura 12 - Espectro RMN ^{13}C 100 MHz (CDCl_3 , 25°C) do mesilato (26) _____	45
Figura 13 - Espectro RMN ^1H 400 MHz (CDCl_3 , 25°C) do enol-éter (19) _____	46

Figura 14 - Espectro RMN ^1H 400 MHz (CDCl_3 , 25°C) do enol-éter (19) _____	47
Figura 15 - Espectro RMN ^1H 400 MHz (CDCl_3 , 25°C) do enol-éter (19) _____	48
Figura 16 - Espectro RMN ^1H 400 MHz (CDCl_3 , 25°C) do enol-éter (19) _____	49
Figura 17 - Espectro RMN ^1H 400 MHz (CDCl_3 , 25°C) do enol-éter (19) _____	50
Figura 18 - Espectro RMN ^{13}C 100 MHz (CDCl_3 , 25°C) do enol-éter (19) _____	51
Figura 19 - Espectro IV, (KBr , $\lambda_{\text{máx}}\text{cm}^{-1}$) do enol-éter (19) _____	52
Figura 20 - Espectro de massas do enol-éter (19) _____	52
Figura 21 - Espectro IV, (KBr , $\lambda_{\text{máx}}\text{cm}^{-1}$) do 7,7-diclorobiciclo[4.1.0]heptano (31) _____	53
Figura 22 - Espectro de massas do 7,7-diclorobiciclo[4.1.0]heptano (31) _____	53
Figura 23 - Espectro de massas do 7,7-diclorobiciclo[4.1.0]heptano (íon molecular) (31) _____	54
Figura 24 - Espectro IV, filme, $\lambda_{\text{máx}}\text{cm}^{-1}$ do produto de ciclopropanação (20) _____	54
Figura 25 - Espectro de massas do produto de ciclopropanação (20) _____	55
Figura 26 - Espectro de massas do produto de ciclopropanação (perfil isotópico para 2 átomos de cloro) (20) _____	55

LISTA DE ESQUEMAS

	página
Esquema 1 - Formação de um clorocarbeno via α -eliminação _____	4
Esquema 2 - Métodos de formação de carbenos _____	5
Esquema 3 - Reações mais comuns utilizando carbenos _____	6
Esquema 4 - Adição radicalar de um carbeno tripleto a um alqueno _____	7
Esquema 5 - Carbeno singleto em uma cicloadição [1+2] _____	7
Esquema 6 - Mecanismo de reação de um carbeno tripleto com uma olefina _____	8
Esquema 7 - Ciclopropanação estereoseletiva de um álcool alílico _____	10
Esquema 8 - Estereoquímica na reação de Simmons-Smith _____	10
Esquema 9 - Controle da estereoquímica na reação de Simmons-Smith _____	11
Esquema 10 - Utilização de um carbenóide em uma ciclopropanação _____	11
Esquema 11 - Formação de um diclorocarbeno via α -eliminação submetida a aquecimento _____	12
Esquema 12 - Reação de ampliação de um anel de seis para sete membros, utilizando metanodíclorocarbeno _____	12

Esquema 13 - Produtos de cicloadição de um dialquil carbeno _____	13
Esquema 14 - Obtenção de derivado do naftaleno utilizando a cicloadição de um diahalocarbeno _____	13
Esquema 15 - Utilização do quebrachitol na síntese de um produto de ciclopropanação _____	14
Esquema 16 - – Obtenção da calistegina a partir de um intermediário ciclopropano _____	15
Esquema 17 - Esquema de síntese do enol-éter _____	16
Esquema 18 - Reação de transacetilação da molécula de quebrachitol _____	17
Esquema 19 - Inserção do grupo mesilato à molécula de dicetonídeo _____	18
Esquema 20 - Obtenção do enol-éter pela eliminação do grupo mesilato _____	20
Esquema 21 - Inserção do grupo triflato à molécula de dicetonídeo _____	20
Esquema 22 - Obtenção do enol-éter pela eliminação do grupo triflato _____	21
Esquema 23 - Reação teste para verificação da formação do diclorocarbeno _____	22
Esquema 24 - Inserção do diclorocarbeno ao enol-éter _____	23
Esquema 25 - Propostas de fragmentação para o composto 20 _____	24

RESUMO

SOARES, Luis Maurício da Silva; Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro; Março de 2006; Utilização de Halocarbenos em um Derivado do Quebrachitol; Orientador: Prof. Carlos Roberto Ribeiro Matos; Membros da Banca: Paulo César Muniz de Lacerda Miranda e Edmilson José Maria.

A presente monografia descreve a síntese de um enol-éter derivado da molécula de quebrachitol e sua posterior ciclopropanação resultando em um composto de interesse para a síntese da Calistegina. As Calisteginas B₁, B₂ e A₃ são alcalóides nortropânicos poli-hidroxilados, isolados inicialmente em raízes da *Calyptegia sepium* (Tepfer *et. al.*, 1988). O interesse nesse grupo de alcalóides, reside no fato que muitos de seus membros são potentes inibidores das enzimas glicosidases. As glicosidases são enzimas responsáveis por diversos processos bioquímicos, tais como: a biossíntese de glicoproteínas (maturação de glicoproteínas), digestão e catabolismo lisossomal de glicoconjugados. Portanto, os inibidores de glicosidase possuem potenciais para serem utilizados em diabetes tipo II (Robinson, *et. al.*, 1991) câncer (Dennis, 1986), infecções virais (Block *et. al.* 1994) e em glicosíngolipidoses hereditárias (Platt *et. al.*, 1997). O trabalho consistiu na síntese e análise físico-química destes compostos a fim de identificá-los. Inicialmente procedeu-se a transacetilação do quebrachitol seguida da inserção de grupos de saída (mesilato e triflato); a seguir foi realizada a eliminação do grupo de saída utilizando DBU como base não nucleofílica, obtendo-se nessa etapa o enol-éter com rendimento de 86,68%, quando utilizado o grupo triflato como grupo de saída. Na etapa final do trabalho, procedeu-se a

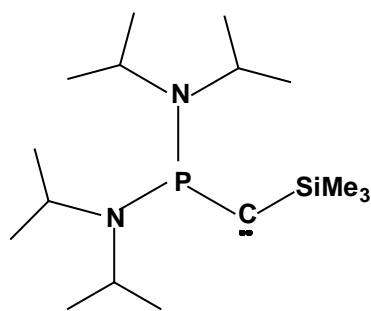
inserção do diclorocarbeno à insaturação do enol-éter, obtendo-se o composto resultante de ciclopropanação com rendimento de 54,29%.

1 - INTRODUÇÃO

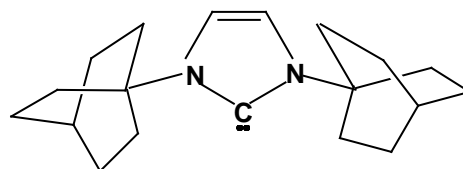
1.1- OS CARBENOS

Segundo Arduengo (1999, *apud* Smith 2002) o carbeno é uma espécie de carbono divalente ligada a dois grupos adjacentes por meio de ligações covalentes. Outros autores também o define como um intermediário reativo possuindo dois elétrons não ligantes e seis elétrons de valência. Kirmse (1971, *apud* Smith 2002), relata que os dois elétrons não ligantes podem possuir spins anti-paralelos em um único orbital ou spins paralelos em orbitais diferentes,

A melhor evidência para provar a existência dos carbenos pode ser obtida a partir de alguns poucos exemplos de compostos estáveis, como os carbenos mostrados na figura 1. (Clayden *et. al.*, 2001).



liquido vermelho



cristal sem cor

Figura 1 - Carbenos estáveis

Porém estes carbenos estáveis são exceções, pois a maioria dos carbenos são muito reativos para serem observados diretamente, todavia efeitos eletrônicos e estéricos possibilitam a estes carbenos serem estáveis (Clayden *et. al.*, 2001).

Por meio de cristalografia de raio X, e de investigações espectroscópicas em carbenos estáveis comprovou-se que carbenos tripleto mostram ângulos que variam de 130 a 150°, e os 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. O ângulo apresentado na maioria dos carbenos sugere tratar-se de um carbono com estado de hibridização do tipo sp^2 , que poderia ter três orbitais do tipo sp^2 , de baixa energia, e um orbital p de alta energia para distribuir seus seis elétrons. Existem duas formas em que esta distribuição poderia ser feita: todos os elétrons estariam emparelhados ocupando cada um dos orbitais sp^2 (**3**), ou um destes pares estariam desemparelhados com um elétron ocupando um orbital sp^2 e um outro elétron ocupando um orbital p (**4**). Estas duas possibilidades explicam a existência das duas classes de carbenos, singleto (**3**) e tripleto (**4**), e os conseqüentes possíveis arranjos de elétrons. A forma de ocupação dos orbitais explica o menor ângulo observado para o carbeno tipo singleto, que possui um par de elétrons em um único orbital sp^2 , gerando repulsão para os dois ligantes do carbeno (**Figura 2**)(Clayden *et. al.*, 2001).

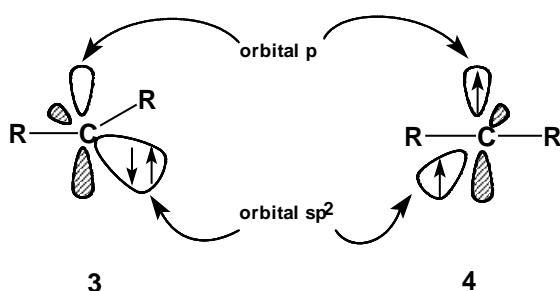


Figura 2 - Ilustração dos estados singleto e tripleto de um carbeno

Todos os carbenos possuem o potencial de existirem nos estados, singlete ou tripleto, podendo-se dizer que um carbeno como o CH_2 existe no estado tripleto, por que é a configuração em que é possível a esta espécie existir em mais baixo estado de energia, sendo assim, a maioria do carbenos existe no estado tripleto porque a energia a ser obtida por promover um elétron de um orbital p para um orbital sp^2 é insuficiente para superar a repulsão que existe para alocar dois elétrons em um mesmo orbital sp^2 . Para a maioria dos carbenos do tipo tripleto, são requeridos $40 \text{ KJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ para emparelhar dois elétrons em um mesmo orbital sp^2 , o que configura uma operação energeticamente desfavorável.

Os carbenos que são mais estáveis na forma singlete, normalmente possuem substituintes que são ricos em elétrons, portando nesta situação, 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 serão ocupados pelos dois elétrons. A estabilização deste par de elétrons providenciará a energia que o elétron, localizado anteriormente em um orbital p , necessita para se emparelhar em um outro orbital do tipo sp^2 . Estes carbenos apresentam menor eletrofilicidade do que outros carbenos, fato que ajuda a explicar algumas de suas reações, especialmente aquelas que possuem implicações estereoquímicas.

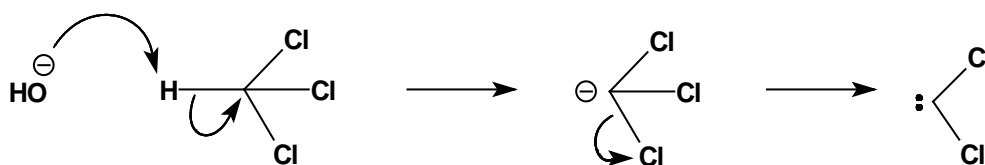
Quimicamente carbenos singletos podem ser definidos como espécies eletro-deficientes comparáveis aos carbocátions, porem possuem um par de elétrons não ligante, comparáveis aos carbânions. O tipo de substituinte presente no carbeno irá afetar o tipo de distribuição dos elétrons nos orbitais disponíveis; se os substituintes do carbeno o suprem de elétrons o carbeno terá um caráter nucleofílico, por outro lado, se estes mesmos grupos são do tipo que “retiram” elétrons da nuvem eletrônica nas proximidades do átomo de carbono divalente, o carbeno irá ter um caráter eletrofílico. (Kirmse, 1971; Chinoporos, 1963; Closs, 1968; Parham & Schweizer, 1964, *apud* Smith 2002)

Os carbenos do tipo tripleto podem ser considerados como di-radicais, embora a interação entre dois elétrons não emparelhados em orbitais no mesmo átomo de carbono, gera algumas peculiaridades sobretudo no que diz respeito a reatividade e a estereoquímica da reação (Kirmse 1971, *apud* Smith 2002).

1.2.1- A formação dos carbenos

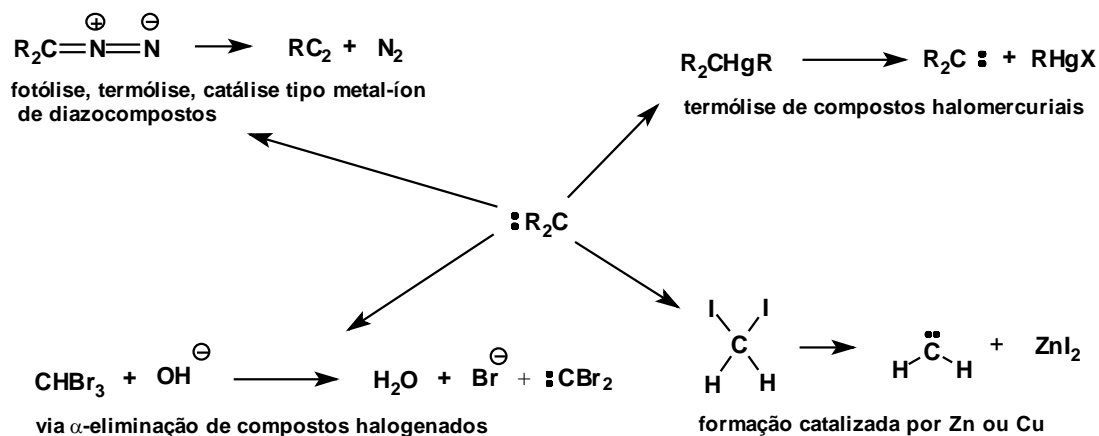
Os carbenos são usualmente formados a partir de precursores pela perda de moléculas pequenas e estáveis. Basicamente, a estrutura dos carbenos depende do modo como são feitos: se a reação ocorre por intermédio de um mecanismo iônico em uma molécula com elétrons emparelhados, como ocorre na maioria das moléculas, o carbeno será necessariamente do tipo singlete. Em uma molécula de clorofórmio, por exemplo, que possui todos os elétrons emparelhados: a ligação sigma C-H, é quebrada e o par de elétrons emparelhados desta ligação forma o par de elétrons do carbânion; os dois elétrons da ligação C-Cl, deixam o carbânion e o carbeno é formado. O carbeno então, possui dois pares de elétrons emparelhados em cada uma das duas ligações C-Cl, e o par de elétrons não ligante também emparelhado, sendo deste modo formado em estado singlete. No entanto se o carbeno fosse um CH₂ e reagisse rapidamente, ele poderia não ter a chance de mudar para uma forma tripleto mais estável, levando-se em conta que carbenos são espécies muito reativas (Clayden *et. al.*, 2001).

Carbenos podem ser formados por várias maneiras, entretanto as reações de α -eliminações são as mais utilizadas (**Esquema 1**), neste tipo de reação o próton e o grupo de saída estão localizados no mesmo átomo. Uma das reações do tipo α -eliminação mais conhecidas, ocorre quando clorofórmio é tratado com uma base, sendo este o mais importante caminho para se obter diclorocarbeno (**Esquema 1**), :CCl₂, e também outros dihalocarbenos (Clayden *et. al.*, 2001).



Esquema 1 - Formação de um clorocarbeno via α -eliminação

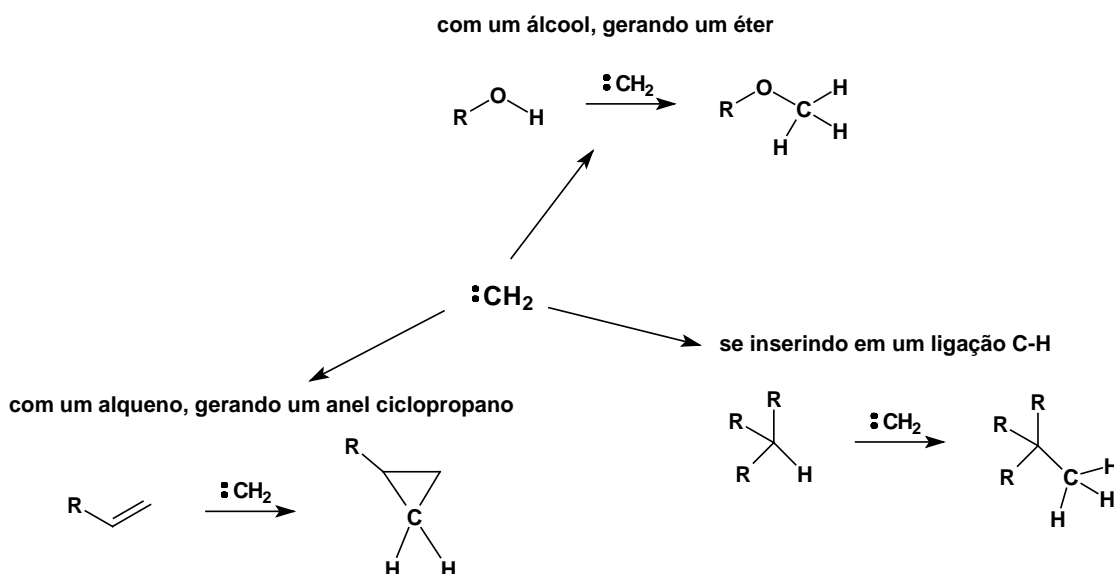
Os carbenos podem ser formados também por outros processos; mostrados no esquema abaixo:



Esquema 2 - Métodos de formação de carbenos

1.2.2- A reatividade dos carbenos

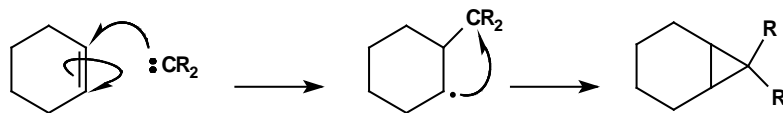
O carbeno é uma espécie química ávida por elétrons a fim de completar sua camada de valência, fato que os assemelha em comportamento aos carbocátions; todavia os carbenos não possuem carga, e este aspecto possui importância direta na natureza dos nucleófilos com os quais o carbeno irá reagir. Os carbocátions atacam nucleófilos com altas densidades de carga, por outro lado os carbenos irão atacar espécies que normalmente não são consideradas como nucleófilos tais como alcanos e alquenos (**Esquema 3**), através dos orbitais HOMO destas moléculas. Neste aspecto o que diferencia o comportamento dos carbenos daquele dos carbocátions é a seletividade destes últimos em atacar apenas espécies nucleofílicas com elevada densidade de carga. (Clayden *et. al.*, 2001).



Esquema 3 - Reações mais comuns utilizando carbenos

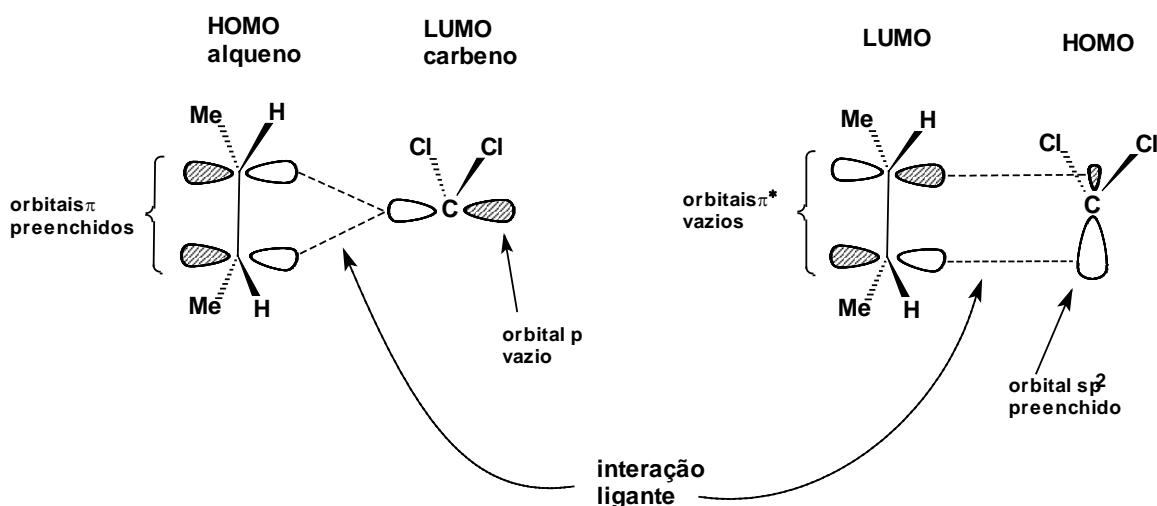
As mesmas restrições surgidas da necessidade de se conservar o spin do elétron, se aplicam tanto na formação como na reação com carbenos; quando um carbeno se forma através de uma α -eliminação, ele irá ser do tipo singleto ainda que o estado tripleto seja ou não seu estado de maior estabilidade, somente mais tarde poderá o carbeno sofrer o desemparelhamento dos seus elétrons, e tornar-se em estado tripleto. Isto ocorre em função das reações com carbenos ocorrerem muito rapidamente, o que faz com que carbenos reconhecidamente tendo seu estado de mais baixa energia na configuração tripleto, reajam na forma de singletos por que não há tempo suficiente para o desemparelhamento dos elétrons no curso da reação, o que faz do estado singleto o mais reativo para a maioria dos carbenos (Clayden *et. al.*, 2001).

A adição de um carbeno tripleto a um alqueno pode ser considerada como uma reação do tipo adição radicalar a uma dupla ligação (**Esquema 4**). A adição coordenada de um carbeno singleto, por outro lado, é uma reação pericíclica, que poderia ser classificada como uma cicloadição [1+2] (**Esquema 5**) (Clayden *et. al.*, 2001).



Esquema 4 - Adição radicalar de um carbeno tripleto a um alqueno

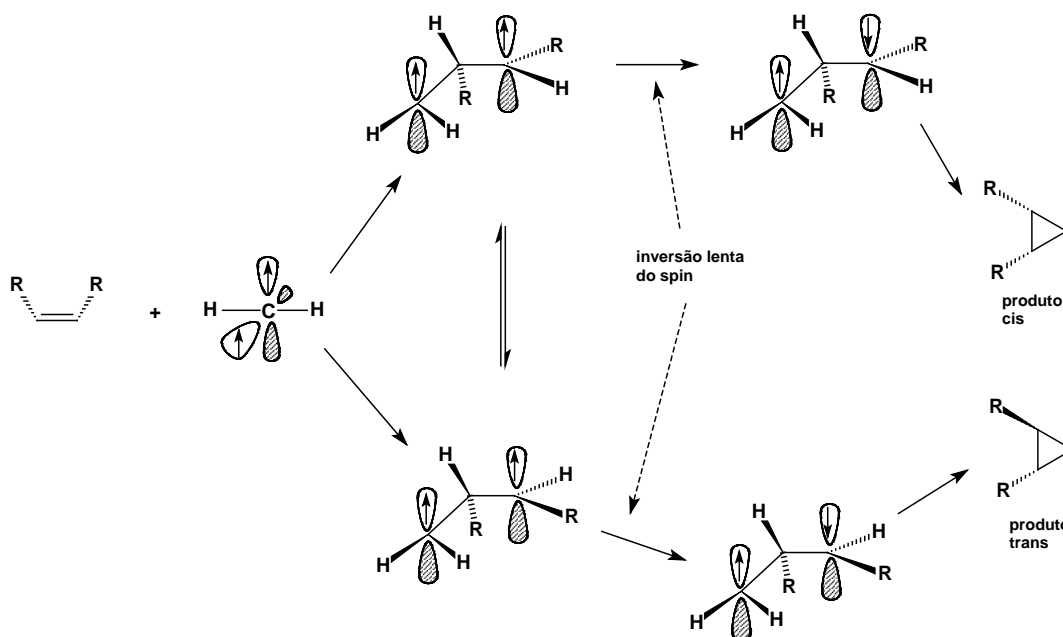
Como em uma cicloadição, a adição de um carbeno singlete a um alqueno necessita obedecer as regras de simetria dos orbitais, deve-se considerar que o orbital p vazio do carbeno (LUMO) interage com a ligação π (HOMO) do alqueno ou então o par não ligante do carbeno em seu orbital sp^2 preenchido (HOMO) interage com o orbital π^* antiligante do alqueno (LUMO) (**Esquema 5**) (Clayden *et. al.*, 2001).



Esquema 5 - Carbeno singlete em uma cicloadição [1+2]

O mecanismo desta reação irá depender se o carbeno é do tipo singlete ou tripleto. Carbenos singlete podem adicionar-se a alquenos de maneira coordenada, o que preservará a geometria do alqueno durante a reação e na obtenção do produto (**Esquema 5**), a reação será do tipo estereoespecífica; por outro lado utilizando-se carbenos tripletos a reação será não-estereoespecífica. Uma reação coordenada é impossível de ocorrer para carbenos tripletos em função dos spins dos elétrons envolvidos, após o

carbeno tripleto ser adicionado ao alqueno em uma reação radicalar, o dirradical intermediário (tripleto) necessita de tempo até que um dos spins se inverta a fim de que a segunda ligação C-C seja formada, com elétrons já emparelhados. Este intermediário é estável o bastante para que ocorra a rotação na ligação C-C e a perda da estereoquímica (**Esquema 6**) (Clayden *et. al.*, 2001).



Esquema 6 - Mecanismo de reação de um carbeno tripleto com uma olefina

Um ciclopropano possui três ligações sigma, ou seja, seis elétrons com spins emparelhados. 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 a formação da outra ligação sigma do ciclopropano. Porém em um carbeno tripleto isto não irá ocorrer da mesma forma, devido ao fato de seus elétrons não estarem emparelhados. Sendo assim, uma segunda ligação sigma para formar o ciclopropano só irá ocorrer se um dos elétrons mudar a orientação do seu spin (Clayden *et. al.*, 2001).

1.2.4- Reações de ciclopropanação com carbenos

Uma das reações em que mais se utilizam carbenos é a ciclopropanação, via adição de carbenos a olefinas. Anéis ciclopropanos estão presentes em diversos compostos de interesse biológico, que possuem aplicações como anti-virais, antibióticos e inseticidas (**Figura 3**).

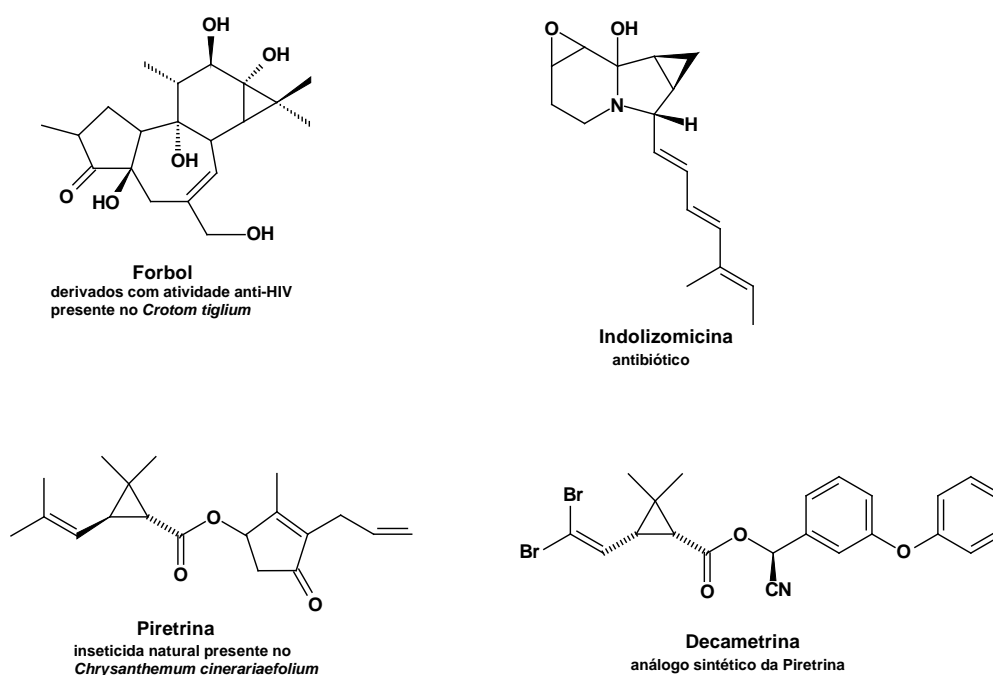
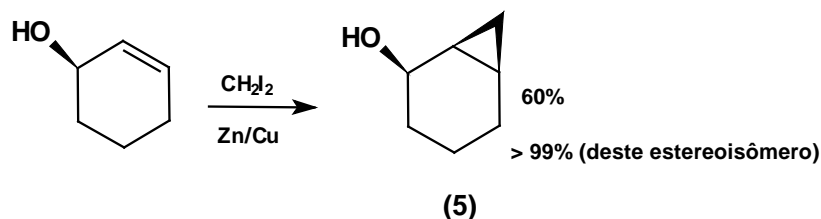


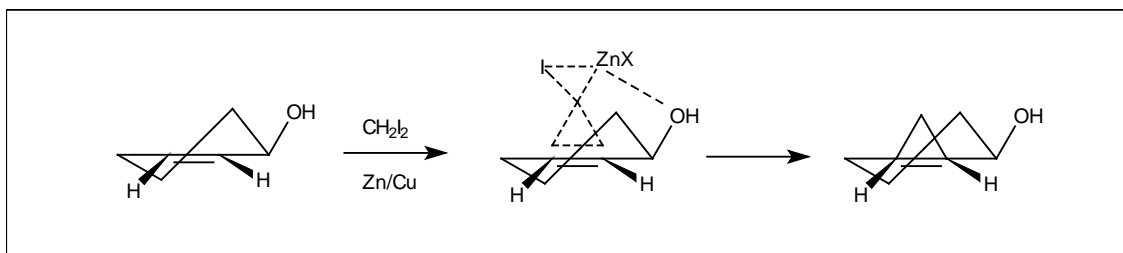
Figura 3 - Compostos de interesse biológicos obtidos com uso de reações de ciclopropanação

Quando um álcool alílico sofre uma reação de ciclopropanação, o novo grupo metileno pode se adicionar estereoseletivamente a mesma face da dupla ligação como o grupo álcool (**5**) (**Esquema 7**); dependendo das condições empregadas.



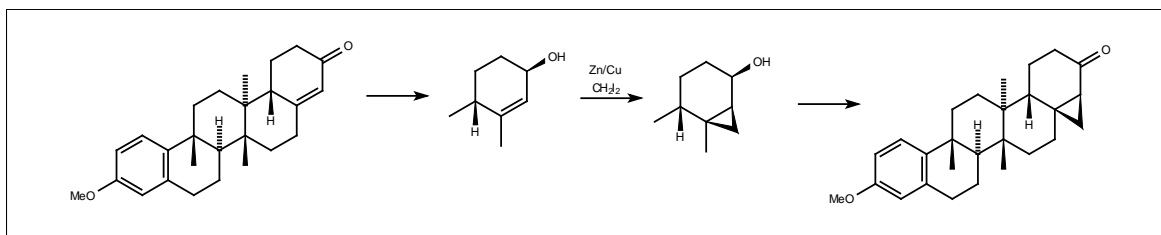
Esquema 7 - Ciclopropanação estereoseletiva de um álcool alílico

Alcools alílicos sofrem ciclopropanação cerca de 100 vezes mais rápido do que seu equivalente alqueno não funcionalizado. A coordenação entre o átomo de zinco e o grupo hidroxila, no estado de transição, explica a estereoseletividade e o aumento na velocidade da reação para os alcóois alílicos. Porém, enquanto a reação de Simmons-Smith é bem sucedida quando um grupo metileno está sendo transferido, o mesmo não acontece com metilenos substituídos como $RCH:$ ou $R_2C:$ (**Esquema 8**).



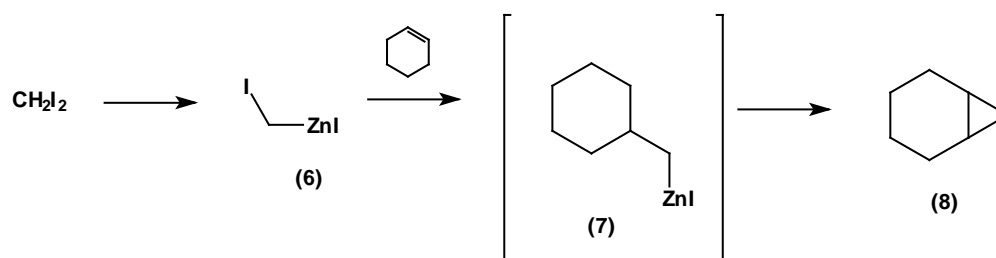
Esquema 8 - Estereoquímica na reação de Simmons-Smith

Quando deseja-se introduzir um anel ciclopropano estereoseletivamente em um sistema pentacíclico contendo uma enona, primeiramente reduz-se o grupo cetona para álcool (DIBAL produzindo apenas o álcool na posição equatorial) que controla a estereoquímica da reação de Simmons-Smith. Posteriormente a oxidação com $Cr(VI)$ reconstitui o grupo cetona (**Esquema 9**) (Clayden *et. al.*, 2001).



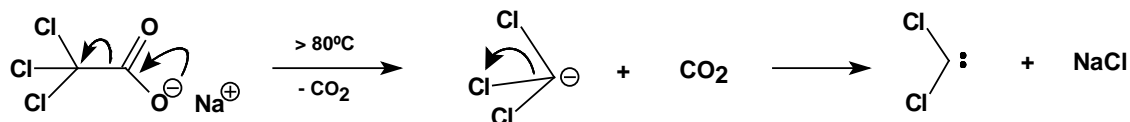
Esquema 9 - Controle da estereoquímica na reação de Simmons-Smith

Sawada & Inouye (1969) *apud* Smith (2002), exemplificaram o uso da reação de Simmons-Smith através da do ciclohexeno á biciclo[4.1[0]heptano (norcarnano) **(8)**, onde a reação inicial do iodometano com zinco produz um composto tipo iodo-zinco **(6)**, que é adicionado ao alqueno para produzir **7** **(Esquema 10)**.



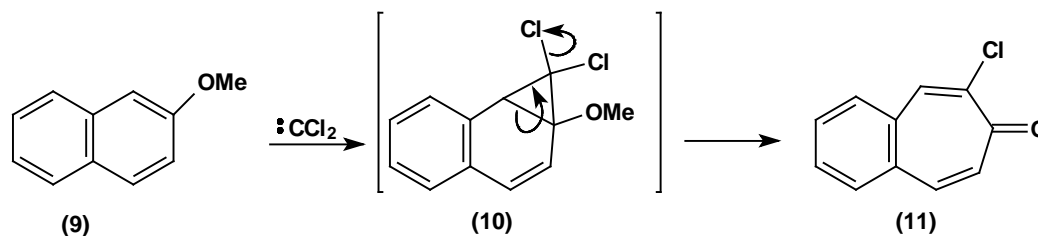
Esquema 10 - Utilização de um carbenóide em uma ciclopropanação

O inconveniente de muitas destas reações é que requerem bases fortes, sendo que o próprio composto organometálico é básico ou uma base necessita ser usada para criar o carbânion. Os carbenos são tão instáveis que necessitam serem formados na presença do composto com que irão reagir, e este aspecto pode ser um problema se o composto alvo for sensível a presença de uma base. Na obtenção de diclorocarbeno, um caminho para resolver este problema é criar o carbeno através da perda de CO_2 ao invés da perda de um metal ou próton. A descarboxilação de tricloacetato de sódio é um bom exemplo deste tipo de reação, ocorrendo a $80\text{ }^\circ\text{C}$ **(Esquema 11)** (Clayden *et. al.*, 2001).



Esquema 11 - Formação de um diclorocarbeno via α -eliminação submetida a aquecimento

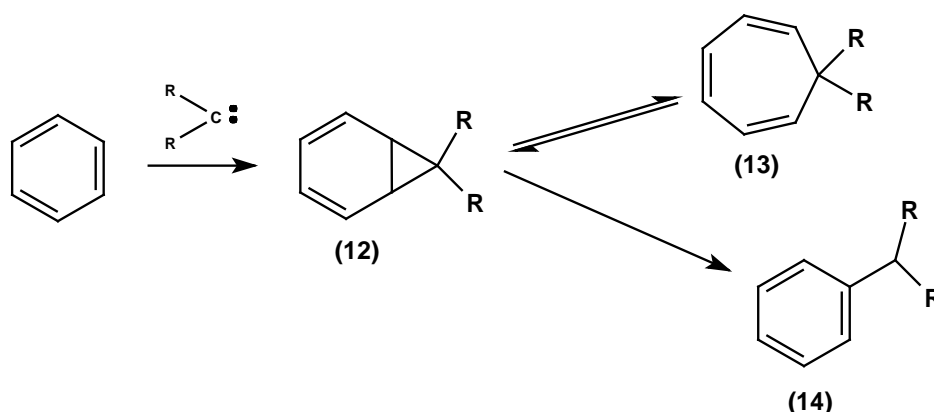
Parham *et. al.* (1961) apud Smith 2002, relataram que compostos aromáticos também reagem com carbenos, porém a expansão do anel usualmente é precedida de uma ciclopropanação; em um típico exemplo, 2-metoxinaftaleno reagindo com diclorocarbeno para produzir **10**, e a subsequente expansão para produzir **11** (**Esquema 12**). Buddrus e Nerdel *et. al.* (1966), citados pelo mesmo autor, complementam, que esta é uma reação geral de enol éteres, na qual obtêm-se acetais insaturados ou carbonilas insaturadas.



Esquema 12 - Reação de ampliação de um anel de seis para sete membros, utilizando metanodichlorocarbeno

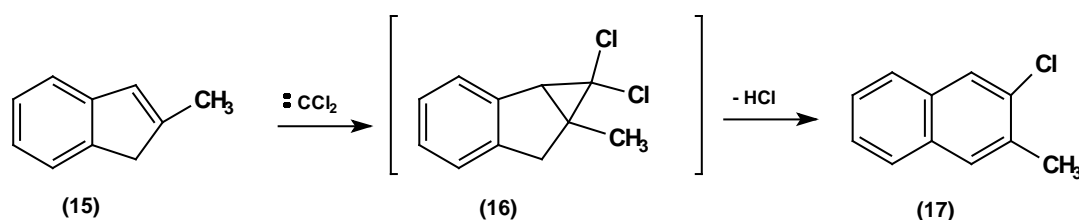
Kirmse (1971) apud Smith (2002), relatou que o rearranjo ou abertura de anel do aduto ciclopropano derivado de compostos aromáticos, são possíveis dependendo do carbene. A adição do carbene ao benzeno produz o norcanano **12** e o cicloheptatrieno em equilíbrio (**Esquema 13**). Com o produto norcanano funcionalizado, a abertura do anel normalmente ocorre para gerar o benzeno substituído **14**, e o produto **13** é favorecido quando **12** é gerado pela reação do benzeno com diazometano ou carbenos ésteres como $:\text{CHCO}_2\text{R}$. Doering

(1950), Meerwein (1957), Lemmon (1959), Russell (1963) *et. al.*, apud Smith (2002), afirmaram que a fotólise do diazometano em benzeno, por exemplo, produz uma mistura tipo 4,8:1 de cicloheptatrieno e tolueno.



Esquema 13 - Produtos de cicloadição de um dialquil carbeno

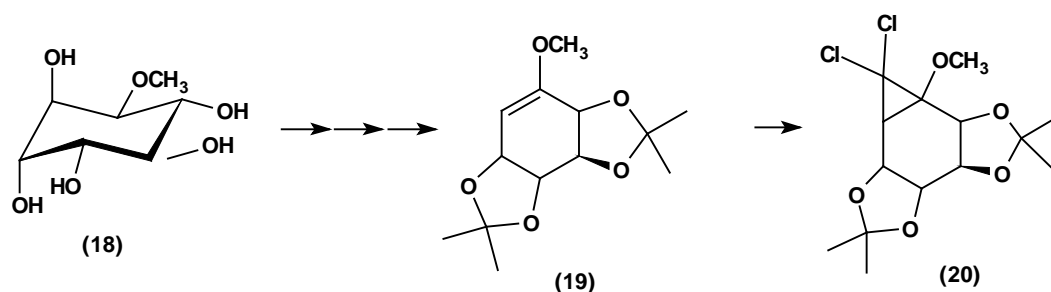
Parham *et. al.*(1955, 1956, 1957) *apud* Smith (2002), afirmam que outros compostos podem reagir similarmente como no exemplo anterior: Metil indeno (15) reage com diclorocarbênio para produzir 16, com subsequente rearranjo acompanhado pela perda de HCl para produz o derivativo naftaleno 17 (Esquema 14); Sonnenberg & Winstein (1962), Skell & Sandler (1958), Gatlin *et. al.* (1965), citados pelo mesmo autor, afirmaram que o curso desta reação é ditado pela estabilidade inerente ao produto final.



Esquema 14 - Obtenção de derivado do naftaleno utilizando a cicloadição de um diahalocarbênio

2. OBJETIVO

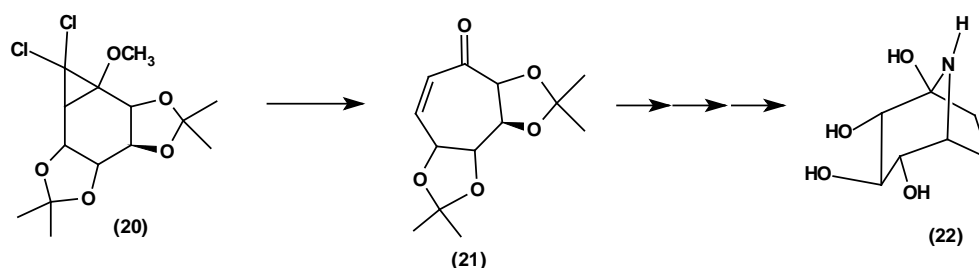
O objetivo do presente trabalho é investigar reações de cicloadição de halocarbenos a um enol éter polioxigenado **(19)** derivado do L-quebrachitol **(18)** (**Esquema 15**).



Esquema 15 - Utilização do quebrachitol na síntese de um produto de ciclopropanação

O L-quebrachitol (1-L-(-)-2-metil-*chiro*-inositol) é um inositol que esta presente em mais de 11 famílias de dicotiledonas, foi primeiramente isolado da *Aspidospermas quebracho* em 1889. O uso do quebrachitol como matéria-prima quiral é argumentado pela sua disponibilidade em altas concentração na seringueira (*Havea brasiliensis*), sendo isolado como um subproduto da indústria da borracha.

O ciclopropano resultante **(20)** será submetido a reações de clivagem objetivando a formação de cicloeptenona **(21)**. No futuro esta cicloeptenona poderá ser útil na síntese de calistegina **(22)** (**Esquema 16**).

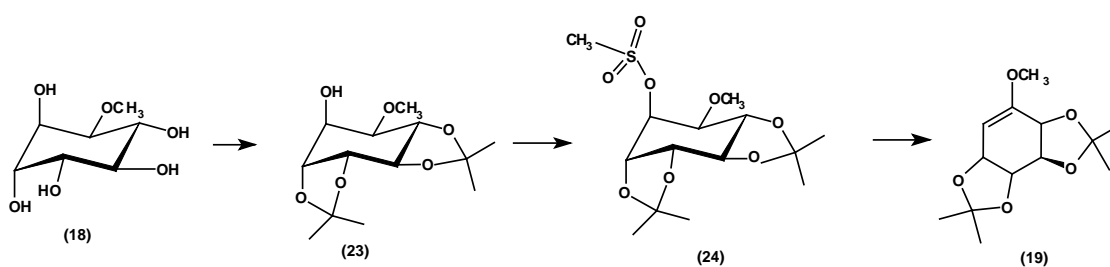


Esquema 16 - – Obtenção da calistegina a partir de um intermediário ciclopropano

Calisteginas são alcalóides nortropânicos poli-hidroxiados, isolados inicialmente em raízes da *Calystegia sepium* (Tepfer *et. al.*, 1988). Esses alcalóides também foram encontrados nas folhas e nos tubérculos da batata inglesa (*Solanum tuberosum*) e nas mariposas e borboletas, cuja as larvas utilizam em sua dieta folhas de *Solanum*. O interesse nesse grupo de alcalóide, reside no fato que muitos de seus membros são potentes inibidores das enzimas glicosidases. As glicosidases são enzimas responsáveis por diversos processos bioquímicos, tais como: a biossíntese de glicoproteínas (maturação de glicoproteínas), digestão e catabolismo lisossomal de glicoconjugados. Portanto, os inibidores de glicosidase possuem potenciais para serem utilizados em diabetes tipo II (Robinson, *et. al.*, 1991) câncer (Dennis, 1986), infecções virais (Block *et. al.* 1994) e em glicosíngolipidoses hereditárias (Platt *et. al.*, 1997).

3 – RESULTADOS E DISCUSSÕES

A síntese do derivado enol-éter **(19)** (1L-1,2:3,4-Di-O-isopropilideno-1,2,3,4-tetrahidroxi-5-metoxi-5-ciclohexeno) foi realizada em quatro etapas a partir do quebrachitol **(18)**, segundo o experimental descrito por Chida e colaboradores **(Esquema 17)** (Chida, et al, 1992).



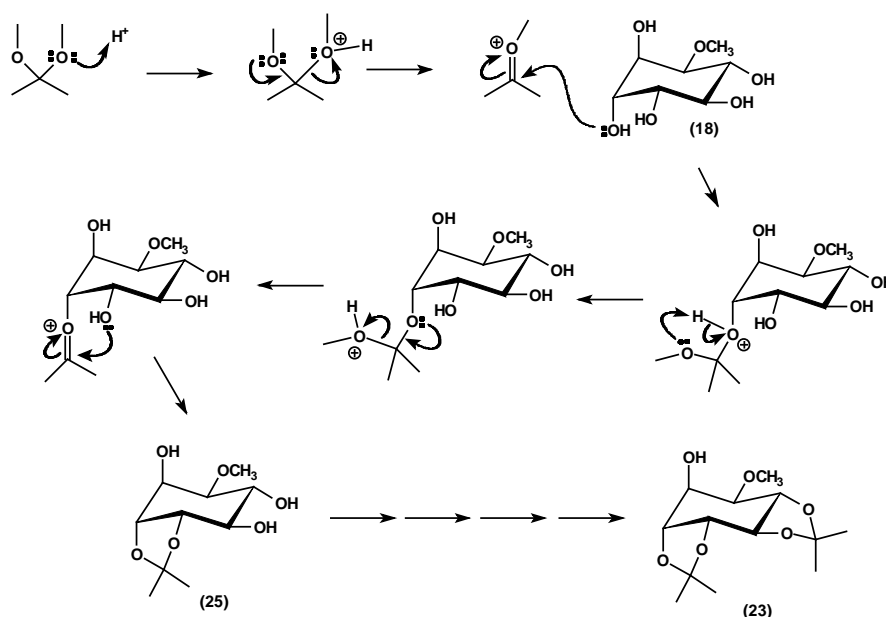
Esquema 17 - Esquema de síntese do enol-éter

Após a eliminação do grupo de saída obteve-se o enol-éter. Em seguida procedeu-se a inserção do diclorocarbene obtendo-se o produto de ciclopropanação **(20)** 1L-1,2:3,4-Di-O-isopropilideno-1,2,3,4-tetrahidroxi-4,5-diclorociclopropano-5-metoxi

3.1. Síntese do dicetonídeo do quebrachitol (23)

Foi possível constatar através de CCD – Cromatografia em Camada Delgada - que a reação de transacetilização da molécula de quebrachitol, notadamente, se procede em duas etapas distintas. Os Rf's observados sugerem que ocorre inicialmente a formação do produto monoacetilado (25), necessitando de um período de tempo adicional para a formação do produto diacetilado (23), conforme demonstrado no **Esquema 18** abaixo. Observou-se através da CCD que o produto da reação (23) tornou-se mais apolar do que o quebrachitol (18).

A análise por espectrometria de massas exibiu o íon molecular de massa $m/z = 274$, confirmando o peso molecular calculado para o composto; a análise de RMN ^1H obteve os valores de 1,363, 1,439, 1,445, 1,515(s, 12H), mostrando a existência de quatro singletos referentes às metilas dos grupos cetais; RMN ^{13}C , mostrou o surgimento de dois singletos em 109,69 e 111,84 ppm relacionados aos carbonos quaternários dos grupos cetais. Também foi possível constatar a sensibilidade dos grupos de proteção à acidez do meio reacional, uma vez que o uso de HCl a $0,5 \text{ mol.L}^{-1}$ durante a etapa de isolamento da reação, sugerido por Chida et. al (1992), acarretou a clivagem destes grupos.

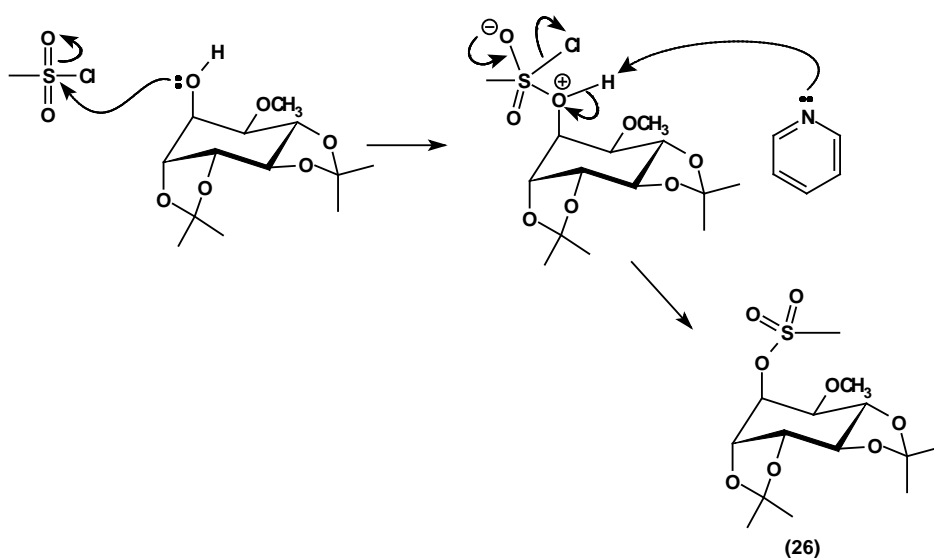


Esquema 18 - Reação de transacetilação da molécula de quebrachitol

3.2. Síntese do mesilato (26)

Adotou-se o procedimento descrito por Chida et. al (1992), mostrado no **Esquema 19** abaixo, para inserção do grupo mesilato ao dicetonídeo, exceptuando-se o uso de solução de HCl 0,5 mol.L⁻¹ ao se realizar o isolamento da reação, a fim de preservar os grupos cetais. A análise de RMN ¹H evidenciou o surgimento de um singlete em 3,15 ppm correspondente a metila do grupo mesilato, bem como o desaparecimento do singlete em 2,89 ppm característico do próton da hidroxila presente no dicetonídeo; RMN ¹³C exibiu deslocamento em 38,67 ppm correspondendo ao grupo mesilato.

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 45,53% contra 97% relatado no artigo. O produto da reação **(26)** 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. Os cristais obtidos apresentaram coloração esbranquiçada e translúcida, todavia empregnados com a fração oleosa do produto que concedeu coloração amarelada aos mesmos.



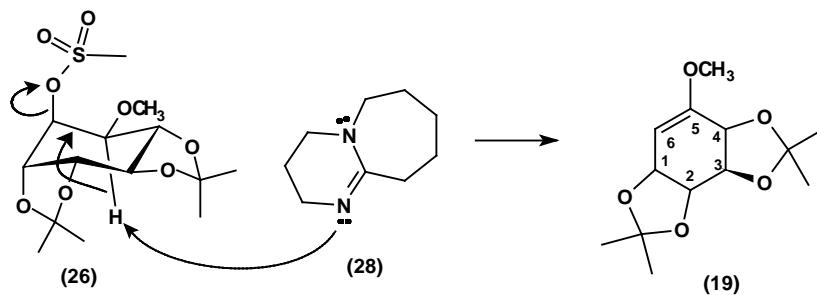
Esquema 19 - Inserção do grupo mesilato à molécula de dicetonídeo

3.3. Síntese do enol-éter via eliminação do grupo mesilato (19)

Utilizou-se TBuOK, $(\text{CH}_3)_3(\text{CH}_2)_3\text{N}$ e DBU como bases não nucleofílicas, objetivando extrair o próton ácido a fim de propiciar a eliminação do grupo mesilato (**Esquema 20**); obtendo-se resultado mensurável apenas quando utilizou-se DBU. O rendimento da reação foi de 41,86%, obtendo-se um sólido de cor ligeiramente esverdeada, e com odor característico.

A comprovação da presença do enol-éter como produto da reação foi evidenciada pelo desaparecimento do sinal singleto em 3,15 ppm para RMN ^1H relacionado a metila do grupo mesilato e pela presença de um duplo dubleto em 4,66 ppm ($J = 2,2$ e $3,5$) relacionado ao próton vinílico; para RMN ^{13}C observou-se o desaparecimento do deslocamento em 38,67 ppm, referente ao carbono do grupo mesilato e o surgimento de sinais em 90,20 ppm e 156,2 ppm referentes ao carbono 6 e 5 respectivamente. A análise por IV apresentou picos em $1643,2\text{ cm}^{-1}$ relacionado a insaturação e em $1253,6$; $1076,2$; $1024,10\text{ cm}^{-1}$ correspondendo a presença do éter vinílico. A análise por CG-MS mostrou a ocorrência do íon molecular com uma massa de 256, o que concorda com o peso molecular calculado para o composto.

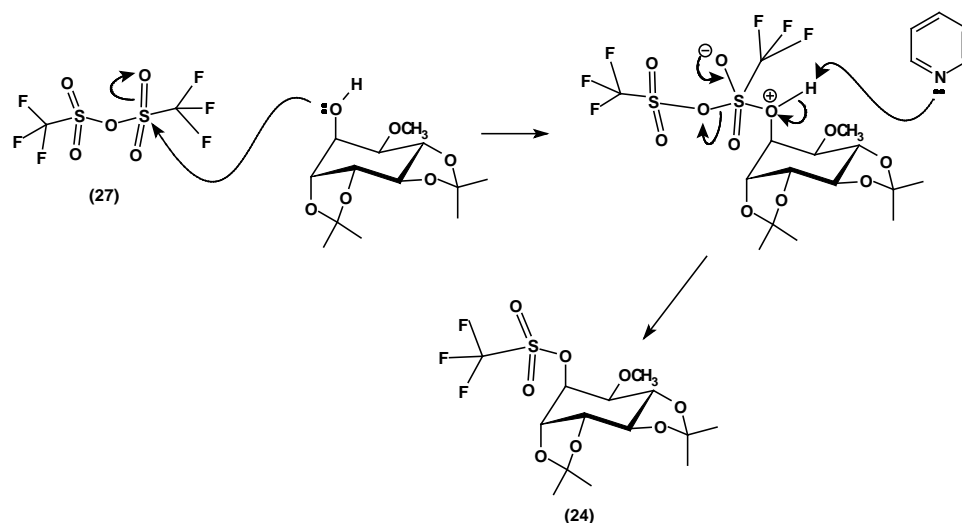
A utilização do mesilato como grupo de saída para obtenção do enol-éter mostrou-se de pouca eficácia, tendo em vista o longo período de tempo dispendido para proceder a eliminação, bem como a necessidade de se utilizar altas temperaturas para procedê-la. Foi possível observar que o uso de temperaturas acima de $80\text{ }^\circ\text{C}$, resultaram na degradação de parte do substrato (**26**), contribuindo para o baixo rendimento da reação. Por este motivo a necessidade de se utilizar temperaturas ao redor de $110\text{ }^\circ\text{C}$ 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.



Esquema 20 - Obtenção do enol-éter pela eliminação do grupo mesilato

3.4. Síntese do triflato (24)

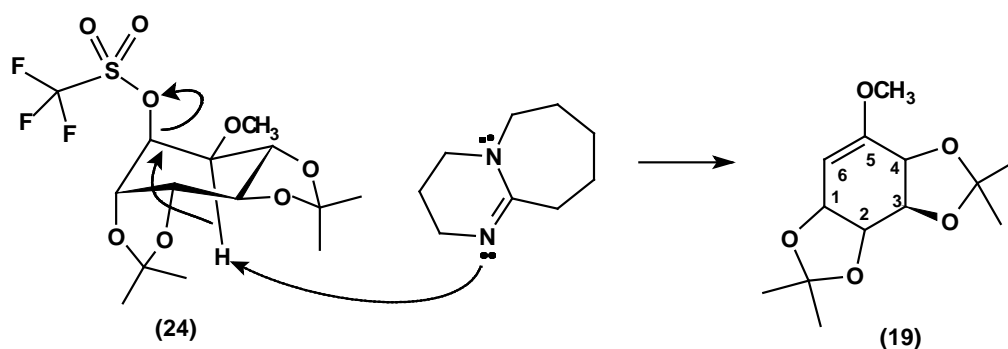
Procedeu-se à inserção do grupo triflato ao dicetonídeo a fim de obter **24 (Esquema 21)**. Este procedimento foi realizado em virtude do baixo rendimento observado na reação de eliminação do grupo mesilato com o intuito de obter o enol-éter. Obteve-se o anidrido triflórico (**27**) a partir do ácido trifluormetanosulfônico, posto para reagir com pentóxido de fósforo, obtendo o anidrido triflórico por destilação em seguida. A reação apresentou incremento no rendimento relativo a inserção do grupo de saída, e em sua posterior eliminação obtendo o enol-éter. A prosseguimento da reação foi acompanhado por CCD, onde foi possível comprovar um rendimento quantitativo para a inserção do grupo triflato, sendo subseqüentemente submetido à reação de eliminação para obtenção do enol-éter.



Esquema 21 - Inserção do grupo triflato à molécula de dicetonídeo

3.5. Síntese do enol-éter via eliminação do grupo triflato (19)

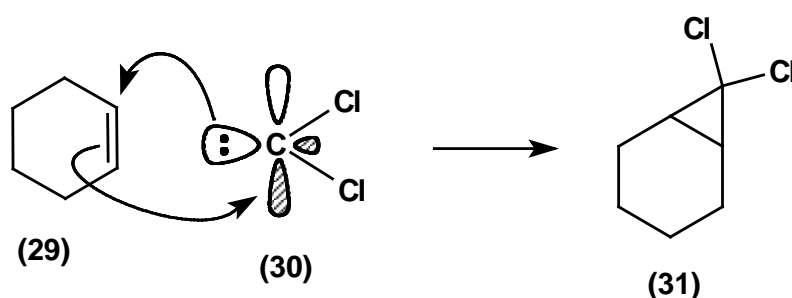
Como alternativa ao composto mesilado (26), utilizou-se a eliminação do grupo triflato a fim de se obter o enol éter (19) (Esquema 22). A comprovação da formação do enol-éter foi realizada via IV e RMN ^1H e ^{13}C , tendo sido observados os mesmos valores de frequência e deslocamento químico já obtidos anteriormente para o enol-éter. O rendimento observado para a eliminação foi de 86,68%, notadamente 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 contribui 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 molécula.



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

3.6. Síntese do 7,7-diclorobiciclo[4.1.0]heptano (31)

A fim de verificar a adequabilidade do método para a formação do carbeno, procedeu-se a inserção do diclorocarbeno (30) ao ciclohexeno (29), de acordo com a metodologia descrita por Vogel (1996) (Esquema 23). A reação prosseguiu conforme previsto na literatura e o produto da reação foi analisado por IV onde emitiu as seguintes absorvâncias: 3018,39; 2945,10; 2858,31; 1026,06 relativas às ligações C-H de hidrocarbonetos; 1461,94 indicando a presença do ciclohexano; 796,55 relativa a ligação Cl-C-Cl, observada próxima ao extremo da faixa de absorvância prevista para um átomo de carbono ligado a vários átomos de cloro ($550-850\text{ cm}^{-1}$). A análise por CG-EM exibiu a presença do íon molecular com massa de 164, o que concorda para o valor calculado de $165\text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ para o composto. Também foi possível observar os sinais em $m/z = 122, 124$ e 126 , relativos ao padrão isotópico característico para uma molécula com dois átomos de cloro, conforme descrito por SHRINER et al (1997). Mediante os dados obtidos foi possível concluir que ocorreu a formação do 7,7-diclorobiciclo[4.1.0]heptano (31), e portanto também ocorreu a formação do metanodiclorocarbeno no meio, validando o método para a posterior realização de cicloadição similar em 19.



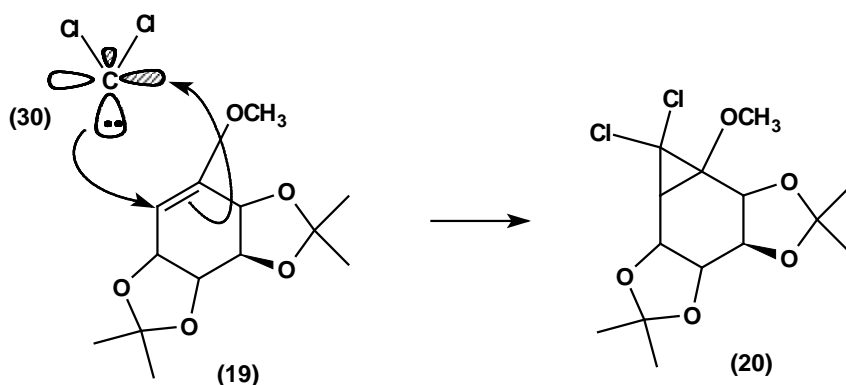
Esquema 23 - Reação teste para verificação da formação do diclorocarbeno

3.7. Cicloadição do diclorocarbeno

A inserção de diclorocarbeno (**30**) ao enol-éter (**19**) foi realizada por dois métodos distintos:

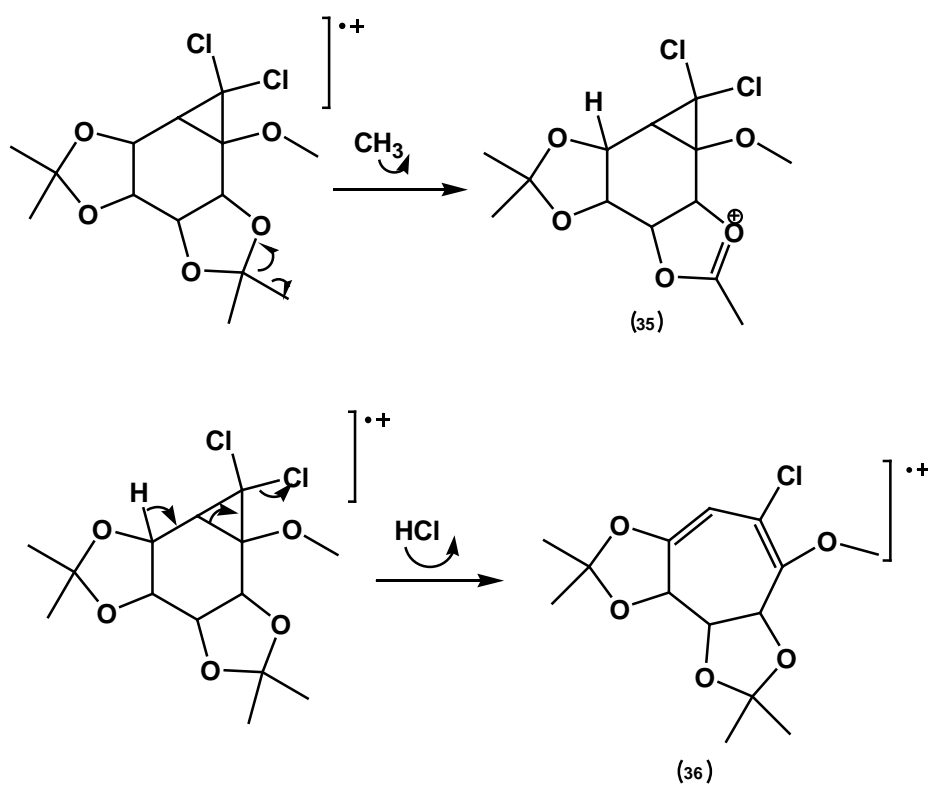
a) via ultrassom em meio orgânico (Lin et. al, 2003); utilizou-se magnésio metálico em fitas, tetracloreto de carbono, éter etílico e THF, tendo todos os reagentes líquidos sido secados previamente tomando-se o cuidado para que a reação se processasse em condições anídricas. Todavia o magnésio utilizado não foi tal como descrito por Lin et. al. (2003), que previa a utilização de magnésio metálico em pó. Foi possível observar por CCD o prosseguimento da reação, todavia por motivo de defeito no equipamento de ultrassom não foi possível prosseguir com a reação, sendo o rendimento comprometido. A interrupção da reação impossibilitou a obtenção de uma quantidade significativa do produto e portanto a obtenção de dados físicos confiáveis, motivo pelo qual não foi possível inferir resultados quantitativos e qualitativos para a reação.

b) via formação do diclorocarbeno por α -eliminação, utilizando NaOH a 50% conforme descrito por Nagarajan et al. (1997), de acordo com o **esquema 24** mostrado abaixo. Nesse procedimento 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 significativos ou ausência do produto da reação.



Esquema 24 - Inserção do diclorocarbeno ao enol-éter

A reação foi conduzida em meio bifásico, uma fase aquosa e outra clorofórmica, sob forte agitação por um período de 15 horas, onde foi possível observar a formação de uma emulsão. O produto da reação **(20)** foi submetido a análise por CG-MS 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 CH_3 **(Esquema 25)**, a abundância desses sinais é característica de fragmentos contendo do 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 25)**, e correspondendo a característica de um fragmento contendo um átomo de cloro **36 SHRINER et al (1997)**.



Esquema 25 - Propostas de fragmentação para o composto 20

A análise por IV produziu picos de absorção em $1456,2 \text{ cm}^{-1}$ relativo ao anel ciclopropano; $856,3 \text{ cm}^{-1}$ relativo a deformação axial da ligação Cl-C-Cl ; $1062,70 \text{ cm}^{-1}$ devido a deformação axial da ligação C-O dos éteres alifáticos

presentes na molécula; evidenciando a formação do anel ciclopropano ligado aos dois átomos de cloro. Obteve-se o rendimento de 54,29% para a reação, resultando em um óleo de cor amarelada.

O carbeno formado na reação é necessariamente do tipo singlete, uma vez que a presença de dois átomos de cloro 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.

4 – 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 composto.

O grupo triflato é o melhor grupo de saída para a reação de obtenção do enol-éter, leve-se em conta os baixos rendimentos observados quando se utilizou o grupo mesilato como grupo de saída, seja por uma menor estabilização da carga do ânion, seja pela degradação do material de partida em função das altas temperaturas requeridas. Em contrapartida não houve constatação de produtos de degradação quando triflato foi o grupo de saída utilizado.

A inserção do diclorocarbene ao enol-éter via utilização de ultrassom mostrou-se promissora, obstante não poder contar com um valor quantitativo que lhe dê validação experimental. Uma vez que se tenha a mão todos os reagentes e equipamentos necessários, é de interesse evoluir por esta técnica de acordo com o executado por Lin et. al (2003) em seu trabalho; sobretudo por não incorrer em risco de degradação do material de partida, e pela possibilidade de se obter rendimentos iguais ou superiores aos observados nos

experimentos realizados no laboratório utilizando o método descrito por Nagarajan et al. (1997).

A inserção do diclorocarbeno pelo método descrito por Nagarajan et al. (1997), mostrou-se a mais adequada para os meios disponíveis no laboratório, no período de realização dos experimentos. Ressaltando-se que por tratar-se de uma reação que se processa em meio aquoso e à temperatura ambiente, não são necessários materiais e métodos sofisticados para realizá-la. Todavia não obstante menor rigor no que diz respeito à pureza de reagentes e ao controle das condições experimentais, a reação apresentou um rendimento satisfatório, permitindo a obtenção de material para reações subseqüentes.

5 - MATERIAIS 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 CCD e em colunas, hexano e acetato de etila em proporções variadas.

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

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

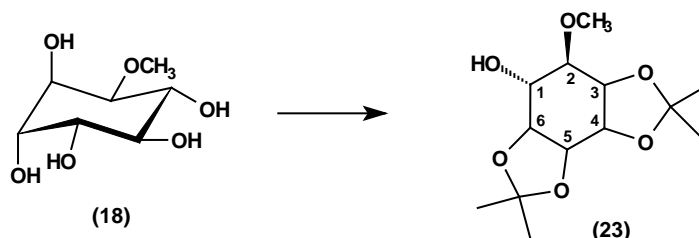
Os solventes foram evaporados em evaporador rotatório FISATOM, operando à pressão reduzida.

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 dos compostos 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).

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



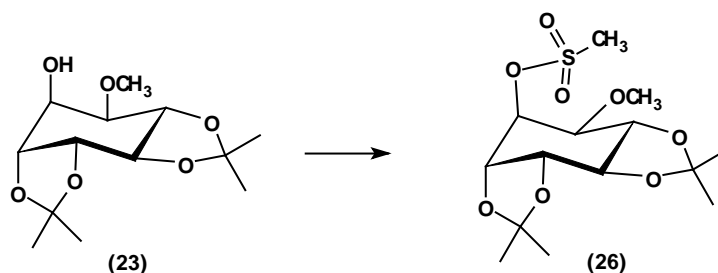
Foram adicionados 1222,6 mg (6,30 mmol) de **18**, 3,0 mL (24,66 mmol) de dimetoxipropano, 20 mg (0,11 mmol) de ácido p-toluenosulfônico, 6,0 mL (77,59 mmol) de dimetilformamida. A mistura permaneceu sob agitação à temperatura de 80°C , por um período de 120 horas e o prosseguimento da reação foi monitorado 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 **23**, obtendo-se um rendimento de 38% para a reação. Procedeu-se as análises físicas de **23**:

RMN ^1H 400 MHz (CDCl_3 , 25°C), δ (ppm): 1,363, 1,439, 1,445, 1,515(s, 3H); 2,888(s, OH); 3,551(s, 3OCH₃); 3,677(m, 3H); 4,365(m, 3H)

RMN ^{13}C 100 MHz (CDCl_3 , 25°C), $\delta(\text{ppm})$: 25,39(CH_3); 26,91(2 x CH_3); 27,96(CH_3); 57,53(OCH_3); 69,03(CH); 75,92(CH); 76,35(CH); 78,41(CH); 78,86(CH); 79,07(CH); 109,69 e 111,84 (CCH_3).

CG-MS (m/z, abundância relativa %): 73(59), 87(100), 99(26), 113(70), 142(44), 199(9), 259(64), 274(2).

5.2. Síntese do 1L-3,4:5,6-Di-O-isopropilideno-1-O-(metanosulfonil)-2-O-metil-quirositol



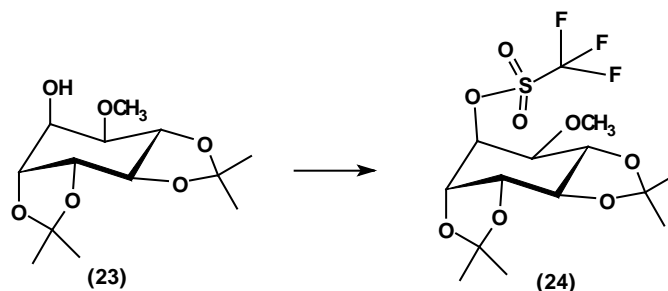
Foram adicionados 652,4 mg (2,38 mmol) de **23**, 10,0 mL de piridina (destilada em CaH_2), 0,32 mL (4,14 mmol) de cloreto de metanosulfonila. A mistura permaneceu sob agitação à temperatura ambiente, por um período de 5 horas e o prosseguimento da reação foi monitorado por cromatografia em camada fina. 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 **26** na forma de um sólido de cor marron, perfazendo um rendimento variável de 29 a 83% para a reação. Procedeu-se as análises físicas de **26**:

RMN ^1H 400 MHz (CDCl_3 , 25°C), $\delta(\text{ppm})$: 1,37(s, 3H), 1,45(s, 6H), 1,52(s, 3H), 3,15(s, 3H, SO_2CH_3); 3,58(s, OCH_3 , 3H); 3,64(dd, 1H, $J_{3,4}=8,0$, $J_{4,5}=9,9$; H-4); 3,68(dd, 1H, $J_{2,3}=8,8$, $J_{3,4}=9,86$; H-3); 3,78(dd, 1H, $J_{2,1}=4,4$,

$J_{2,3}=8,8$; H-2); 4,39(dd, 1H, $J_{4,5}=8,1$ e $J_{5,6}=5,9$; H-5); 4,47(t, 1H, $J=5,5$; H-6); 5,19(dd, 1H, $J_{1,2}=4,4$ e $J_{1,6}=4,4$; H-1).

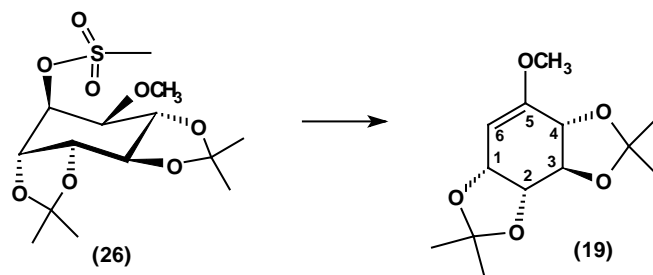
RMN ^{13}C 100 MHz (CDCl_3 , 25°C), δ (ppm): 25,49(CH_3); 26,83(CH_3); 27,82(CH_3); 27,89(CH_3); 38,67(SO_2CH_3); 58,82(OCH_3); 75,76(CH); 77,31(CH); 77,98(CH); 78,13(CH); 78,84(CH); 110,75 e 112,23 (CCH_3).

5.3. Síntese do 1L-3,4:5,6-Di-O-isopropilideno-1-O-(triflato)-2-O-metil-quirositol



Foram adicionados 2410,6 mg (8,79 mmol) de **23**, 80 mL de diclorometano seco, 37 mL de piridina seca, e 2,00 mL (11,89 mmol) de anidrido trifílico. A anidrido trifílico foi adicionado lentamente mantendo o meio reacional a -40°C por um período de 1 hora, em seguida a mistura permaneceu sob agitação à temperatura ambiente por um período de 1 hora. O prosseguimento da reação foi monitorado por cromatografia em camada fina. A mistura foi lavada 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, obtendo-se 3930,7 mg (11,89 mmol) de **24** na forma de um óleo cor alaranjada, que foi utilizado posteriormente sem nenhuma purificação.

5.4. Síntese do 1L-1,2:3,4-Di-O-isopropilideno-1,2,3,4-tetrahidroxi-5-metoxi-5-ciclohexeno via eliminação do grupo metanosulfonila



Adicionou-se 151,5 mg (0,43 mmol) de **26**, 3,2 mL de tolueno, e 0,33 mL (2,21 mmol) de DBU. O meio reacional foi mantido sob agitação à temperatura de refluxo (110 °C) por um período de 168 horas. O prosseguimento da reação foi monitorado por cromatografia em camada fina. A mistura foi lavada com solução saturada de NaCl e água deionizada na quantidade de três volumes cada. Secou-se com Na₂SO₄ anidro e evaporou-se o solvente. Procedeu-se a purificação do material obtido por cromatografia em coluna suportada em sílica gel (230 mesh) utilizando como eluente acetato de etila-hexano (2:8), obtendo-se 47,3 mg (0,18 mmol) de **19** na forma de um sólido de cor ligeiramente esverdeada, perfazendo um rendimento variável de 42 a 49% para a reação. Seguem abaixo os valores obtidos nas análises físicas de **19**:

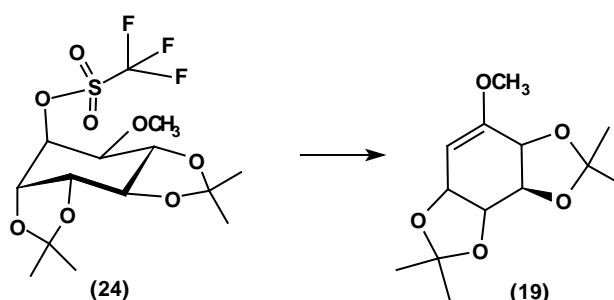
RMN ¹H 400 MHz (CDCl₃, 25°C), δ(ppm): 1,39, 1,47, 1,50, 1,54 (s, 12H); 3,68 (s, 3H, OMe); 3,84 (dd, 1H, *J*_{3,4} = 9,16, *J*_{3,2} = 9,52, H-3); 4,12 (d, *J*_{4,3} = 8,76, 1H, H-4); 4,35 (dd, 1H, *J*_{1,2} = 6,96, *J*_{2,3} = 9,56 Hz, H-2); 4,66 (dd, 1H, *J*_{1,6} = 3,5, *J*_{4,6} = 2,20 Hz, H-6); 4,94 (dd, *J*_{1,2} = 6,96, *J*_{1,6} = 3,68, 1H, H-1).

RMN ¹³C 100 MHz (CDCl₃, 25°C), δ(ppm): 25,23(CH₃); 26,64(CH₃); 26,72(CH₃); 27,84(CH₃); 55,49(OCH₃); 74,83(CH); 76,68(CH); 77,00(CH); 77,31(CH); 90,20(-C=C-H); 110,42 e 113,61 (CCH₃); 156,21 (C-OCH₃).

IV, KBr, ν_{max}cm⁻¹: 1643,2; 1253,6

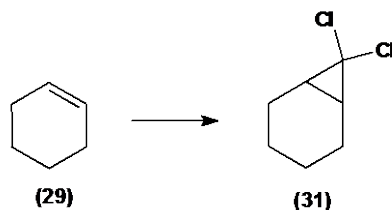
CG-MS (m/z, abundância relativa %): 71(12), 85 (41), 97 (35), 111(100), 123(45), 141(61), 156(9,7), 181(5,5), 241(18), 256(9)

5.5. Síntese do 1L-1,2:3,4-Di-O-isopropilideno-1,2,3,4-tetrahydroxi-5-metoxi-5-ciclohexeno via eliminação do grupo triflato



Adicionou-se 2033 mg (5,01 mmol) de **24**, 35 mL de tolueno, e 3,00 mL (20,06 mmol) de DBU. O meio reacional foi mantido sob agitação à temperatura de 80 °C por um período de cinco horas. O prosseguimento da reação foi monitorado por cromatografia em camada fina. A mistura foi lavada com solução saturada de NaCl e água deionizada na quantidade de três volumes cada. Secou-se com Na₂SO₄ anidro e evaporou-se o solvente. Procedeu-se a purificação do material obtido por cromatografia em coluna suportada em sílica gel (230 mesh) utilizando como eluente acetato de etila-hexano (2:8), obtendo-se 1111,70 mg (4,34 mmol) de **19** na forma de um sólido de cor ligeiramente esverdeada, com dados espectrais idênticos aos obtidos na eliminação realizada a partir de **26** perfazendo um rendimento de 87% para a reação.

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

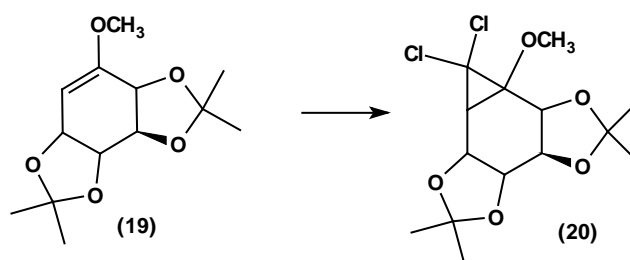


Adicionou-se 1 mL (9,87 mmol) de **29**, 2,93 mL de clorofórmio, e 76,1 mg (0,23 mmol) de TBABr. O meio reacional foi mantido sob agitação vigorosa à temperatura ambiente. Adicionou-se vagorosamente ao meio reacional uma solução de 1580 mg (39,5 mmol) de NaOH em 2 mL de água destilada, por um período de 5 minutos, deixando-se sob 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 NaSO₄ anidro e evaporou-se o solvente. Procedeu-se a destilação à pressão reduzida, coletando o destilado de cor translúcida (**31**) submetendo-o à análise por cromatografia gasosa e IV.

CG-MS (m/z, abundância relativa %): 55(31), 65(22), 67(44), 68(100), 81(23), 93(20), 122(25), 123(15)

IV, filme, $\nu_{\text{max}}\text{cm}^{-1}$: 3018,39; 2945,10; 2858,31; 1444,58; 1026,06; 796,55.

5.7. Síntese do 1L-1,2:3,4-Di-O-isopropilideno-1,2,3,4-tetrahidroxi-4,5-diclorociclopropano-5-metoxi



Adicionou-se 90,2 mg (0,35 mmol) do composto **19**, 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 vagorosamente 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 NaSO₄ anidro e evaporou-se o solvente. Obteve-se 66,2 mg (0,19 mmol) de **20** na forma de um sólido esbranquiçado, perfazendo um rendimento de 54%. Procedeu-se as análises físicas de **20**:

IV, KBr, $\nu_{\max}\text{cm}^{-1}$: 2987,50; 1456,20; 1215,10; 1039,60; 856,30.

CG-MS (m/z, abundância relativa %): 73(12), 85(24), 100(42), 113(29,5), 143(35,77), 157(100), 159(54), 187(32), 209(23), 227(31), 229(17), 302(58,5), 303(8,5), 304(19), 305(3), 323(1,5), 324(0,2), 325(1,0), 326(0,1), 327(0,1), 328(0,1).

6. ANEXO

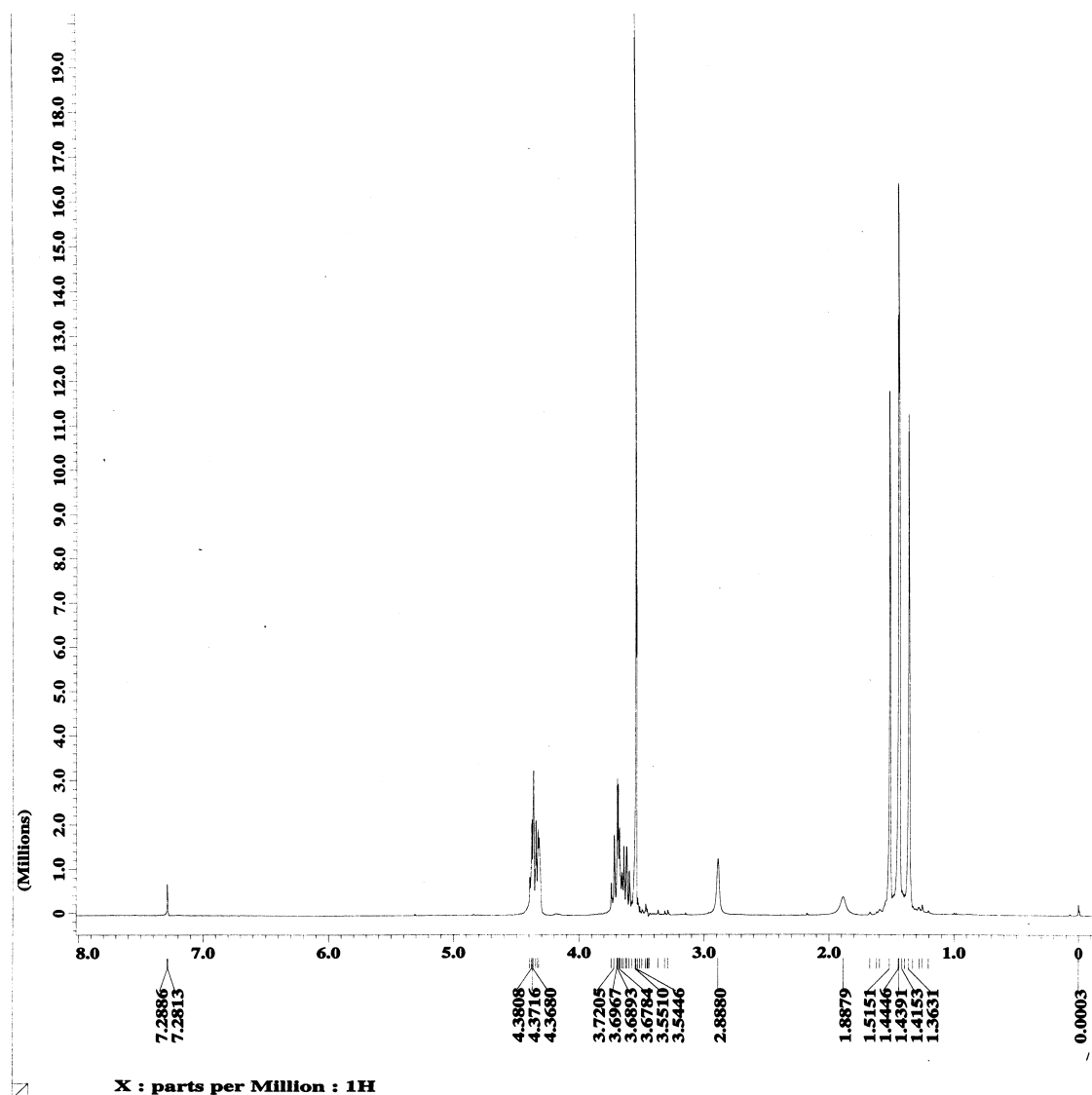


Figura 1 - Espectro RMN ^1H 400 MHz (CDCl_3 , 25°C) do dicetonídeo (23)

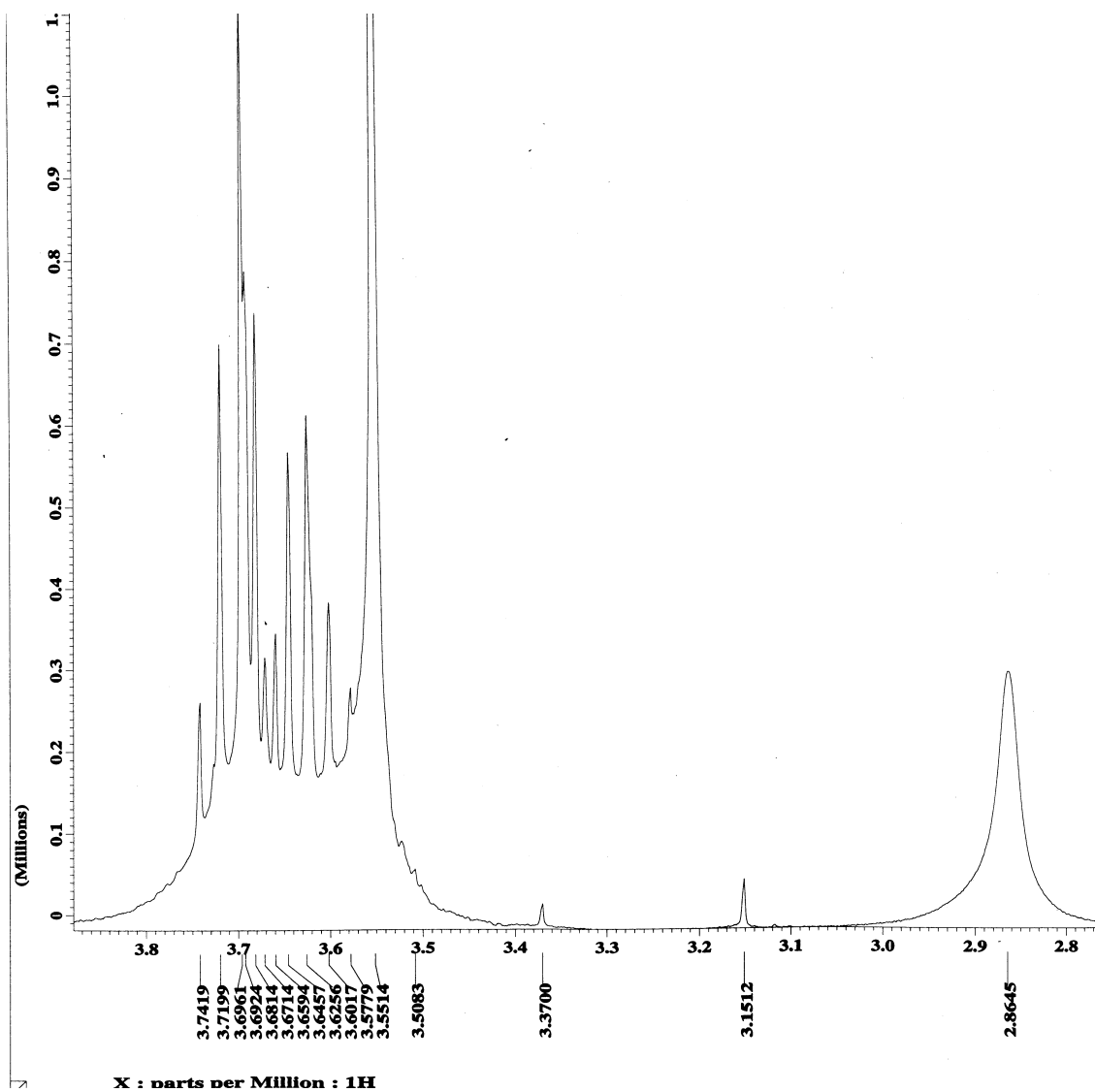


Figura 2 - Espectro RMN ^1H 400 MHz (CDCl_3 , 25°C) do dicetonídeo (23)

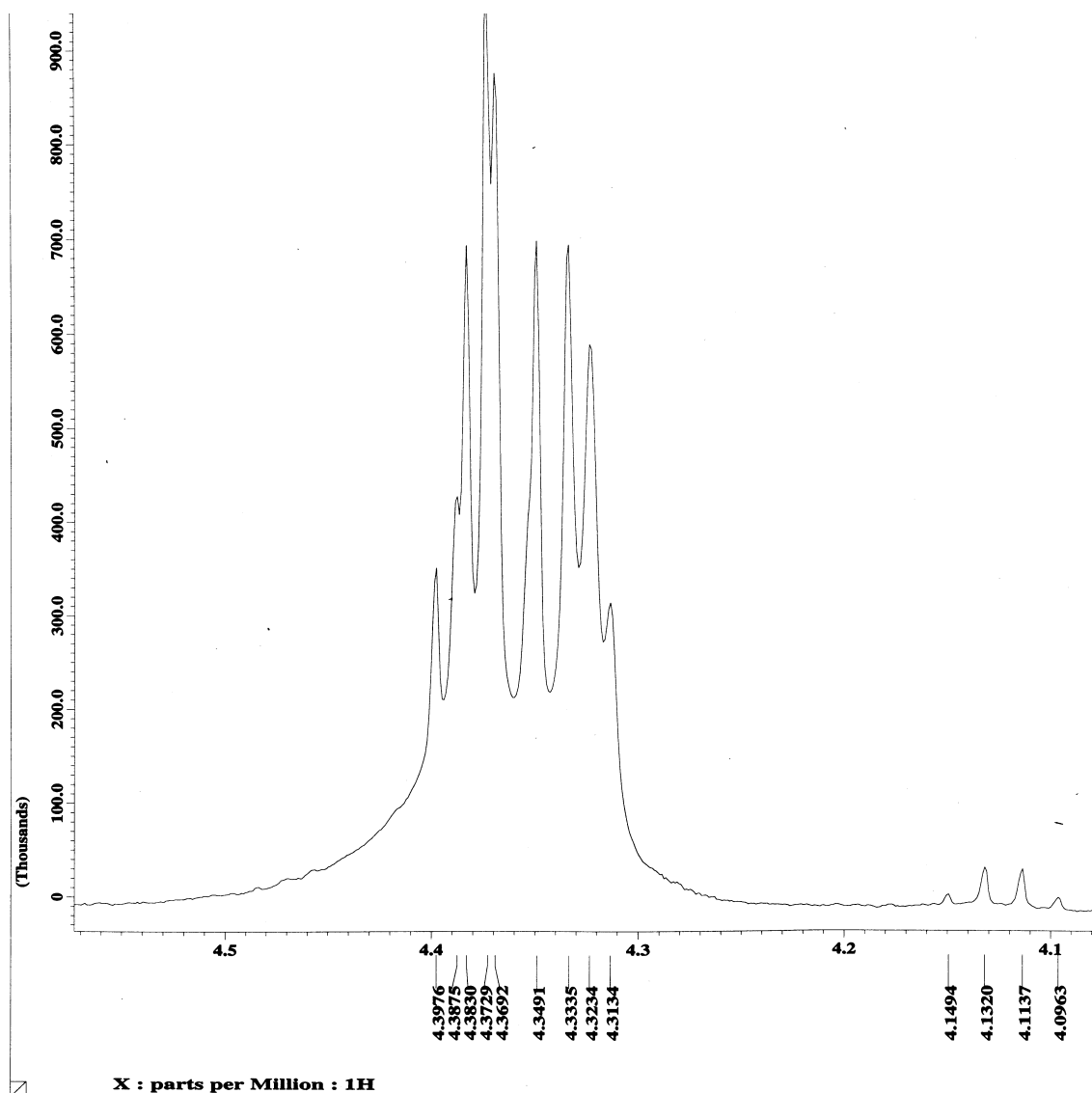


Figura 3 - Espectro RMN ^1H 400 MHz (CDCl_3 , 25°C) do dicetonídeo (23)

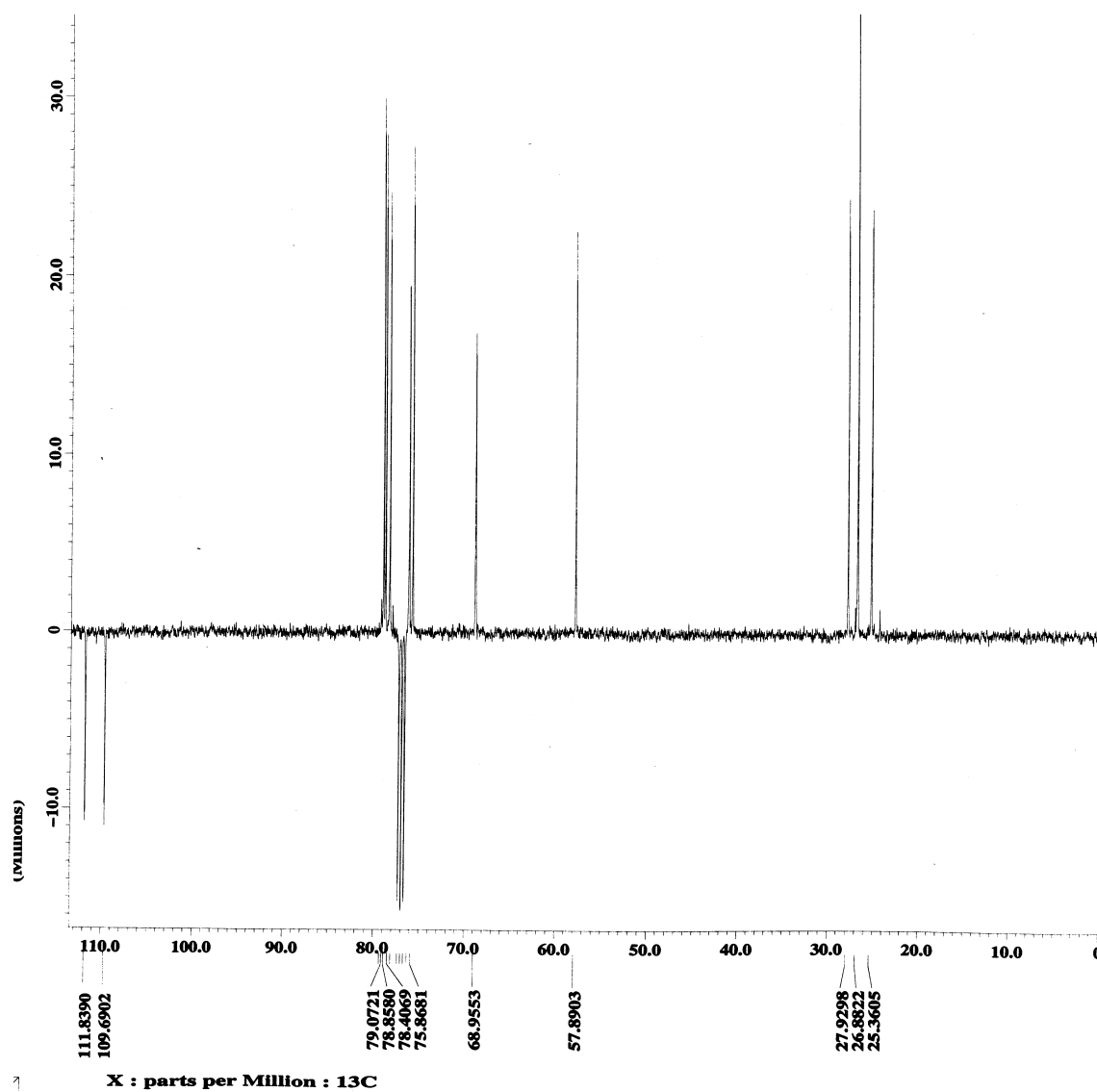


Figura 4 - Espectro RMN ^{13}C 100 MHz (CDCl_3 , 25°C) do dicetonídeo (23)

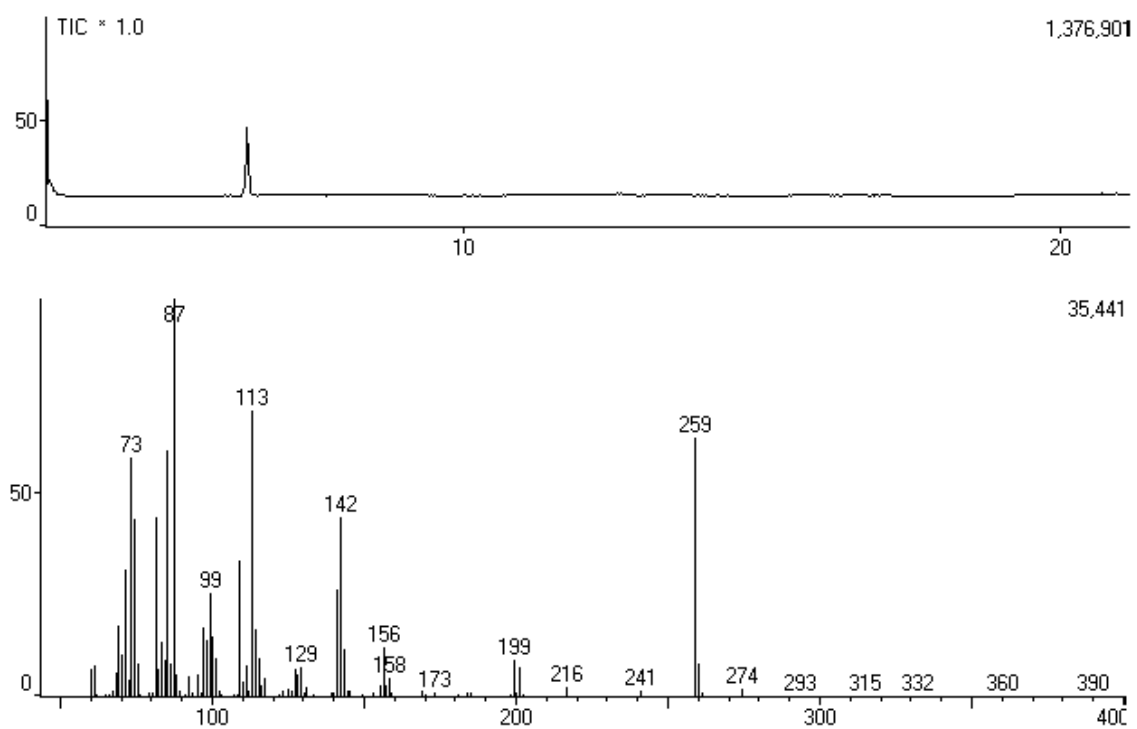


Figura 5 - Espectro de massas do dicetonídeo (23)

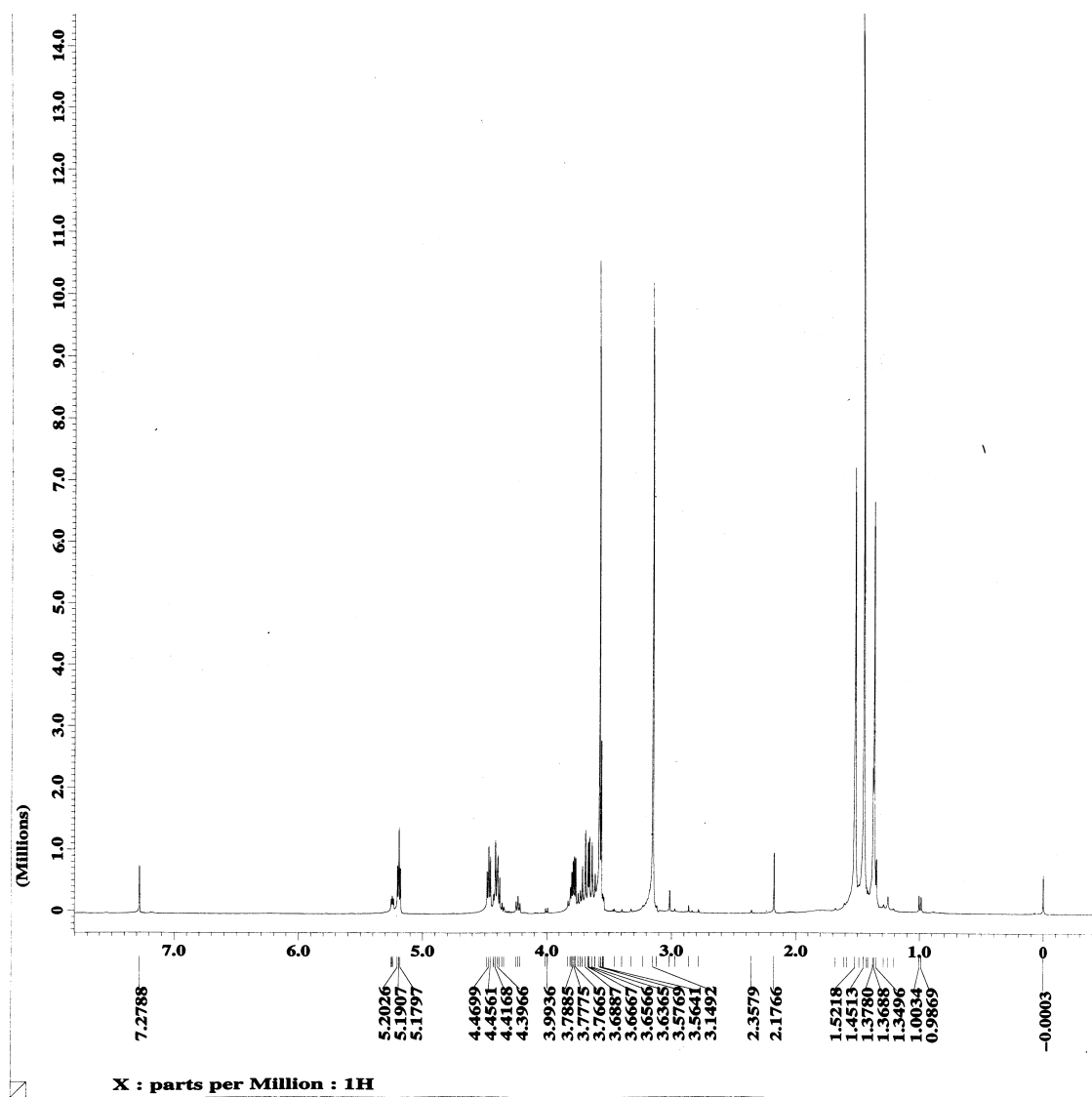


Figura 6 - Espectro RMN ^1H 400 MHz (CDCl_3 , 25°C) do mesitato (26)

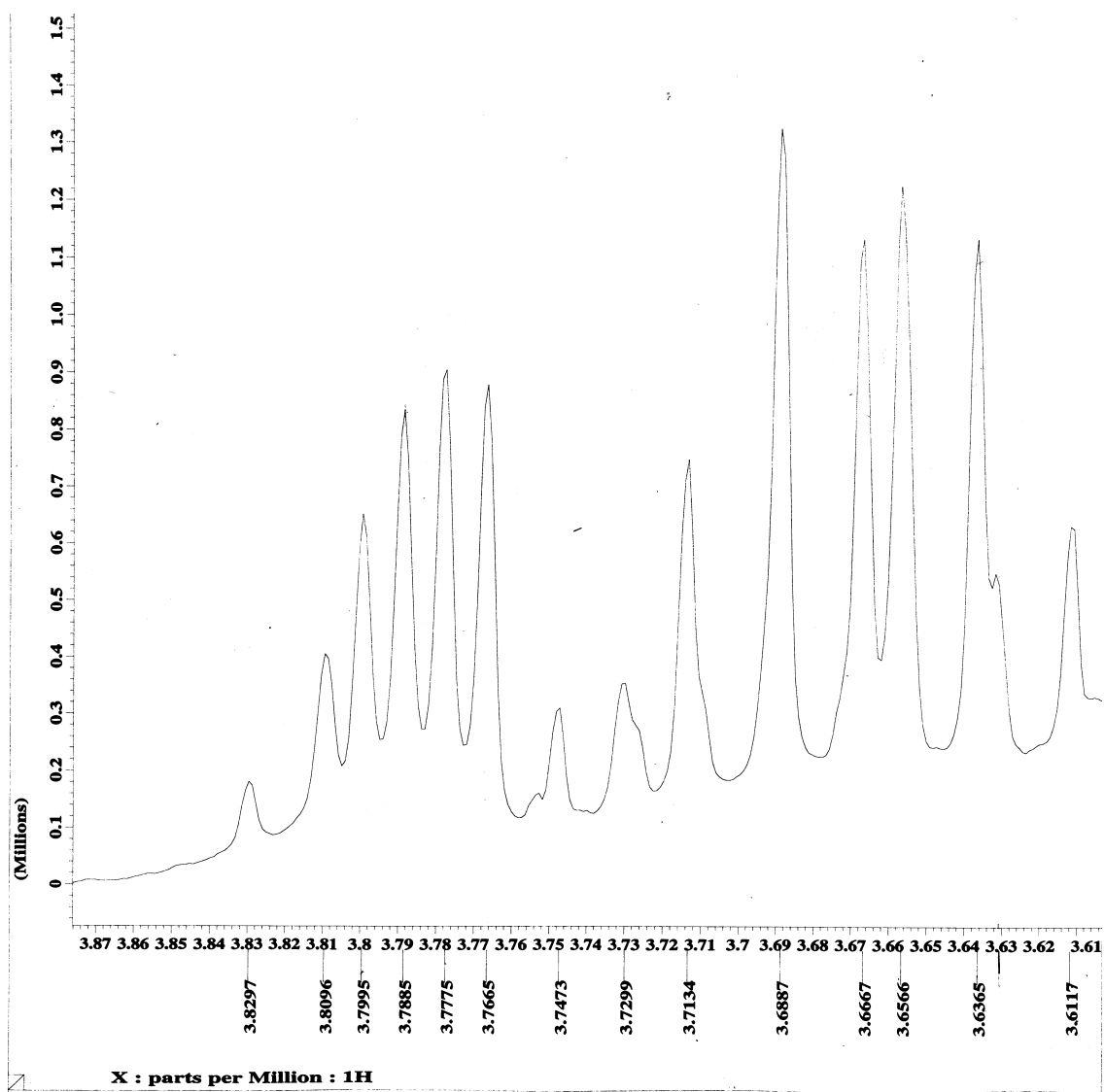


Figura 7 - Espectro RMN ^1H 400 MHz (CDCl_3 , 25°C) do mesitato (26)

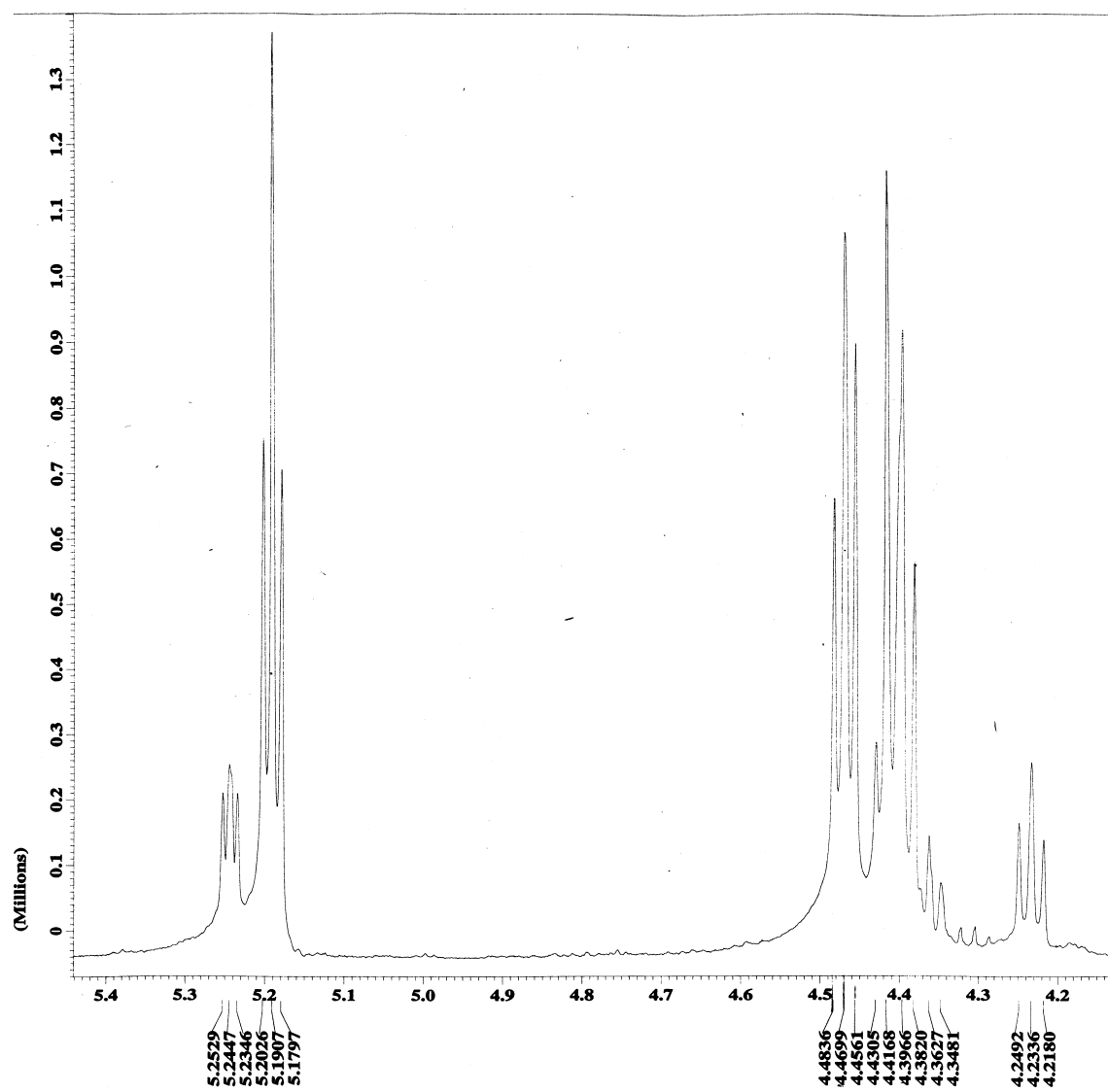


Figura 8 - Espectro RMN ^1H 400 MHz (CDCl_3 , 25°C) do mesitato (26)

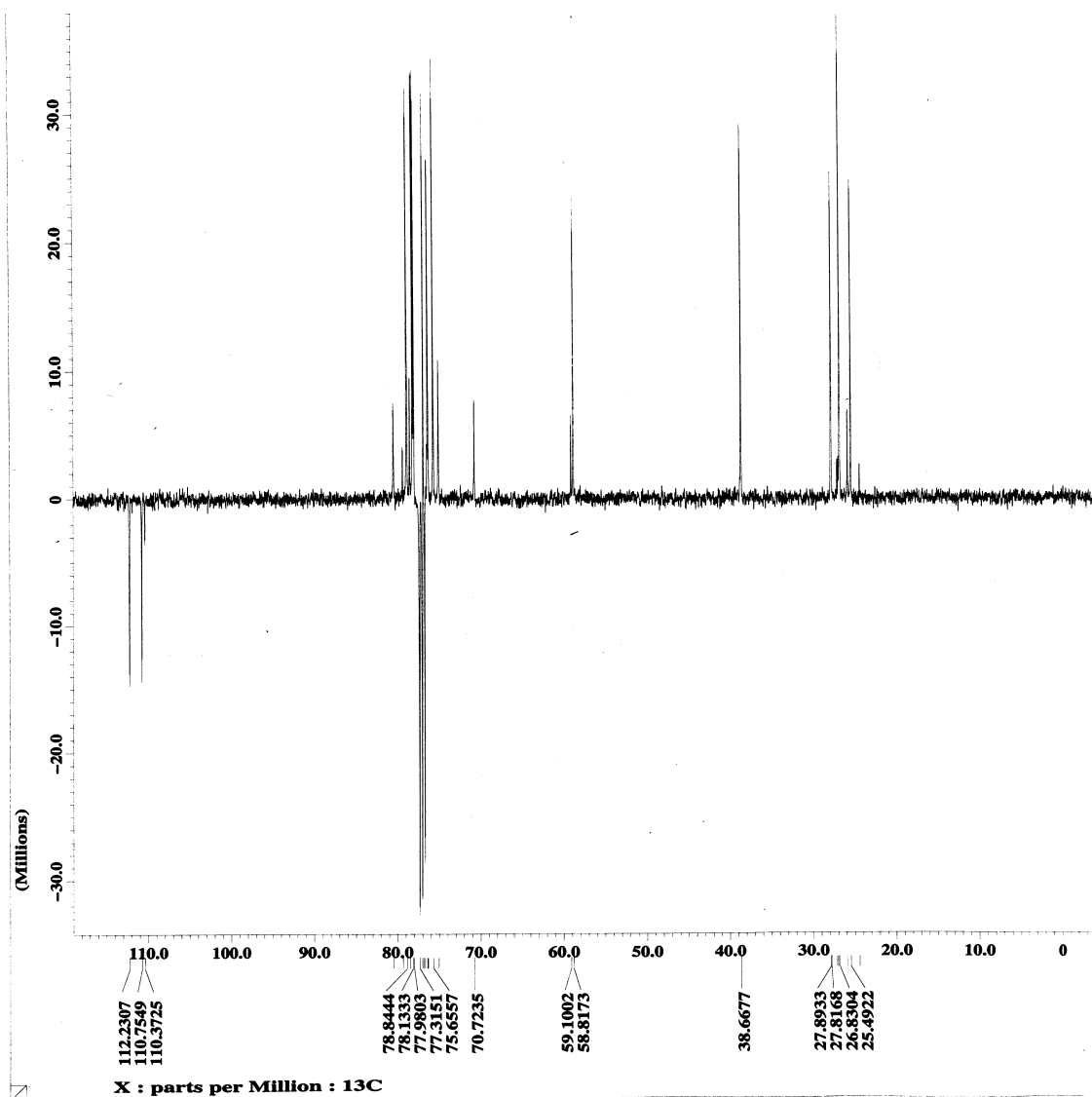


Figura 9 - Espectro RMN ^{13}C 100 MHz (CDCl_3 , 25°C) do mesitato (26)

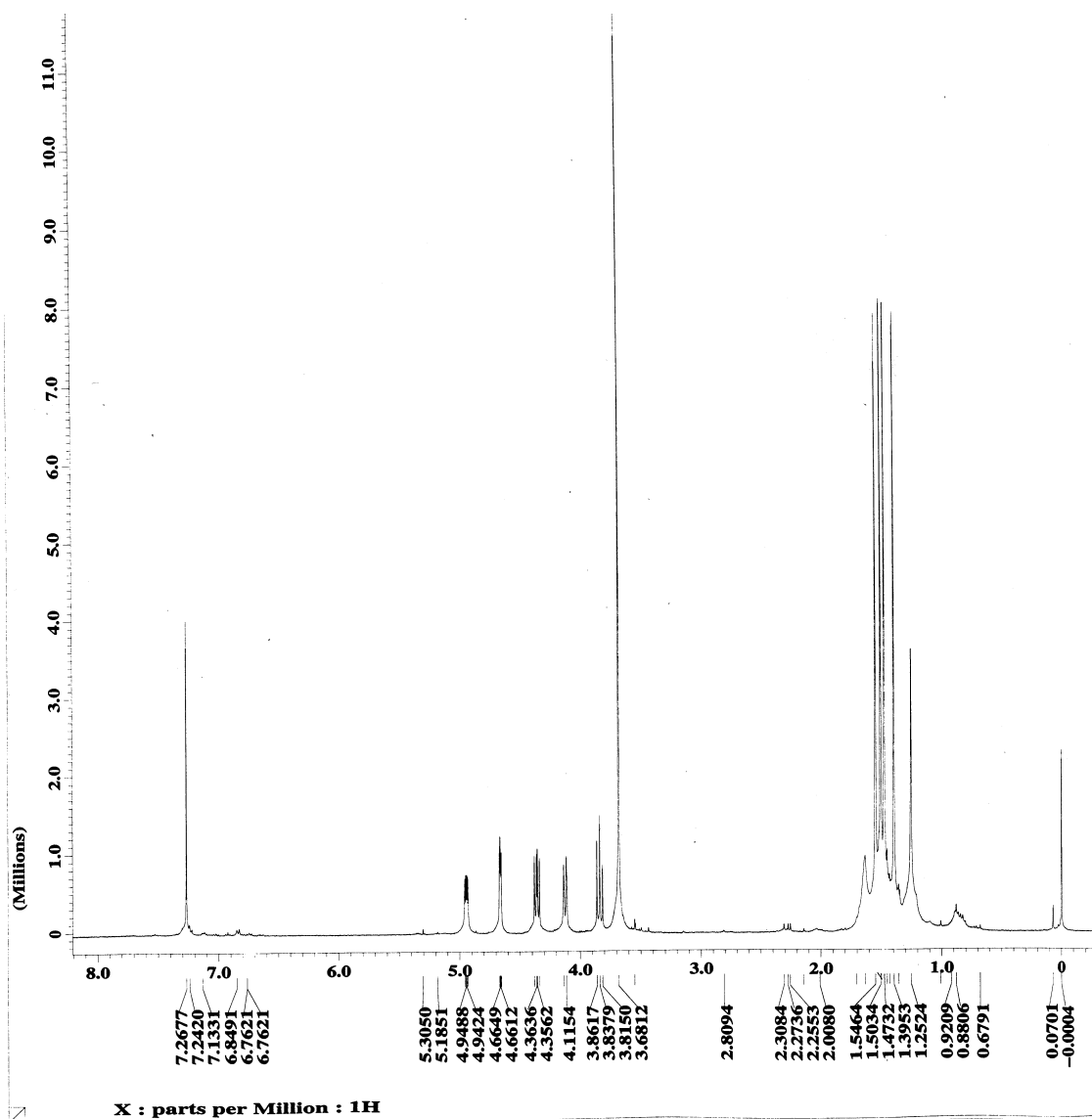


Figura 10 - Espectro RMN ^1H 400 MHz (CDCl_3 , 25°C) do enol-éter (19)

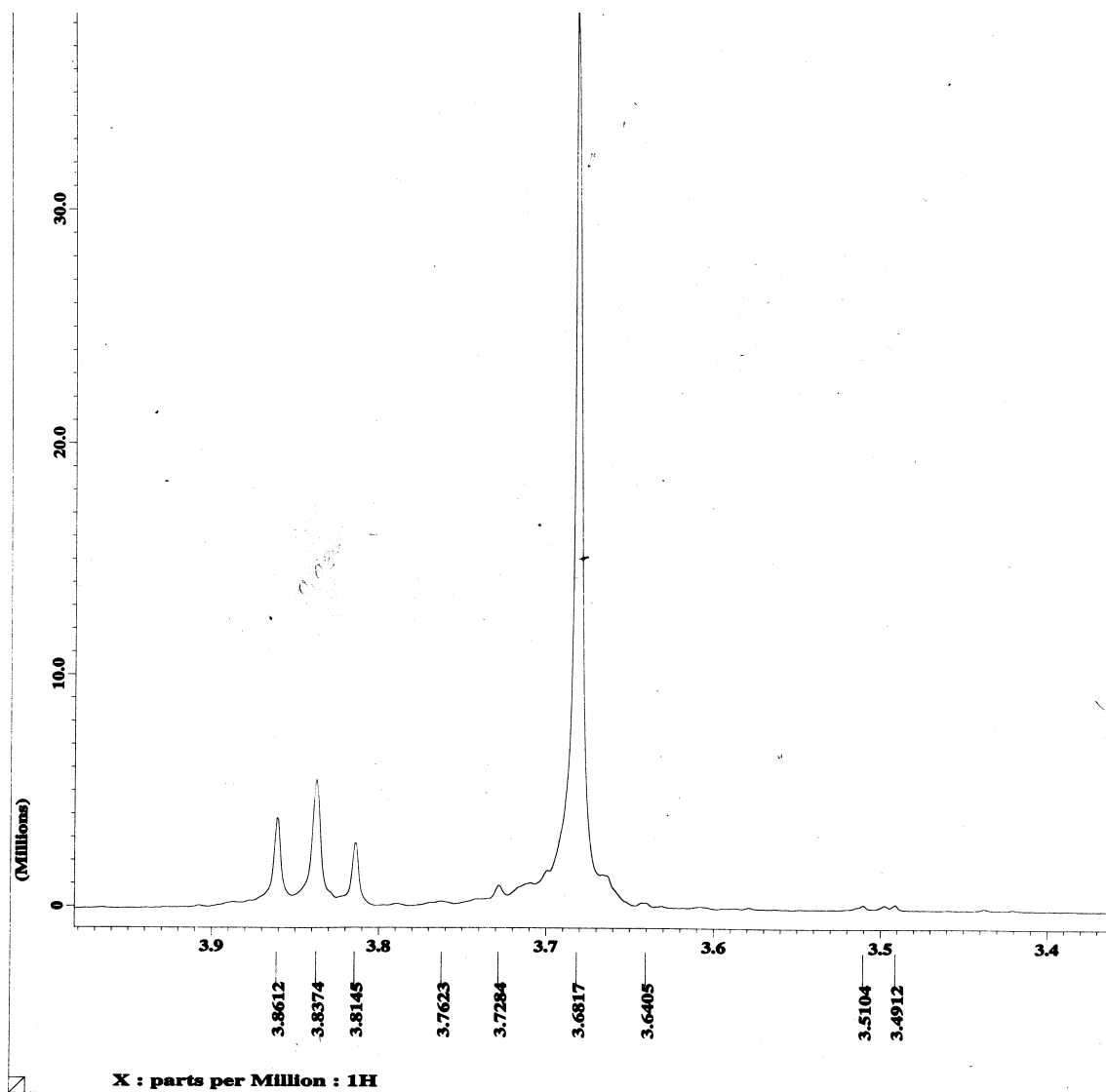


Figura 11 - Espectro RMN ^1H 400 MHz (CDCl_3 , 25°C) do enol-éter (19)

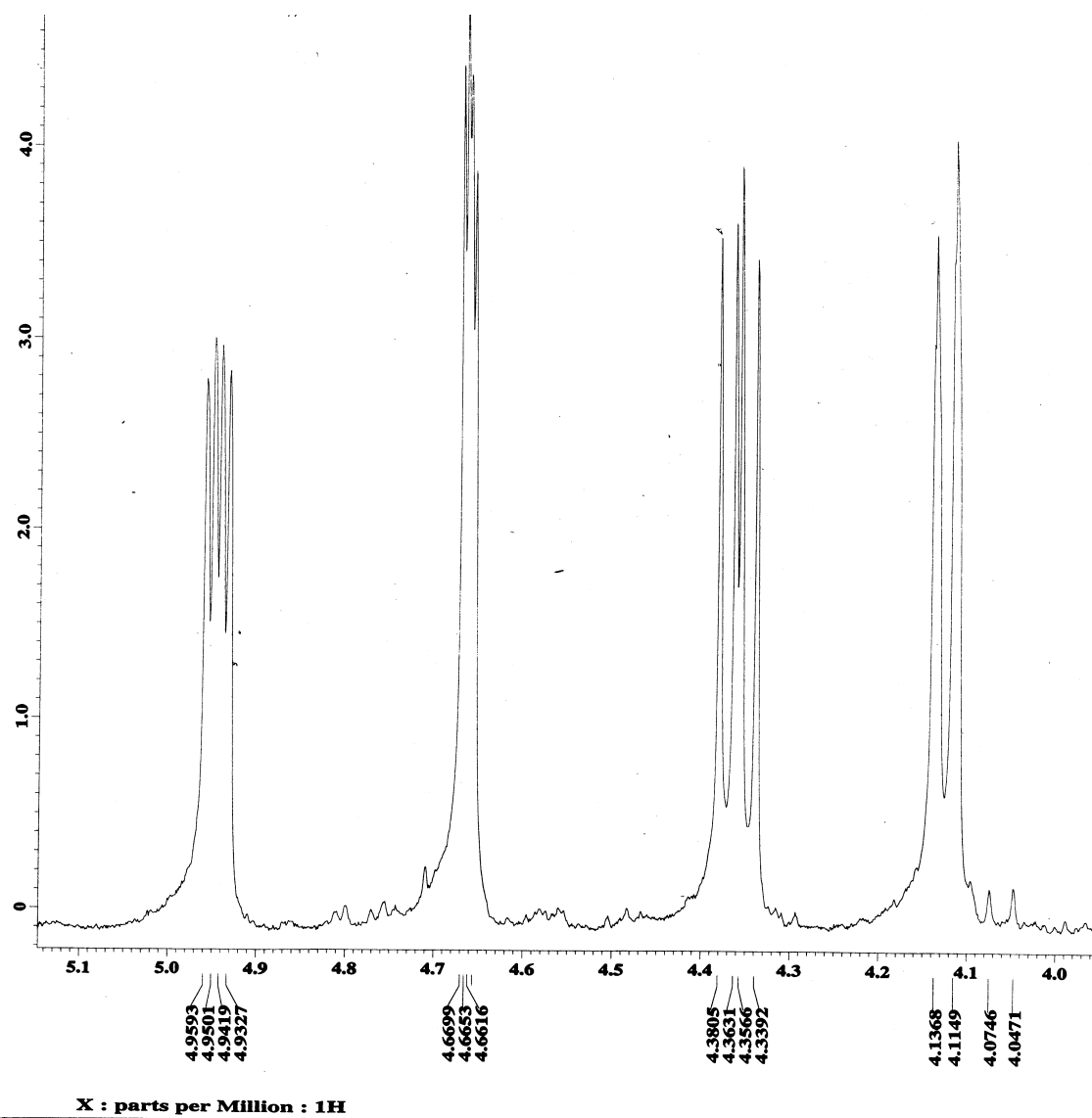


Figura 12 - Espectro RMN ^1H 400 MHz (CDCl_3 , 25°C) do enol-éter (19)

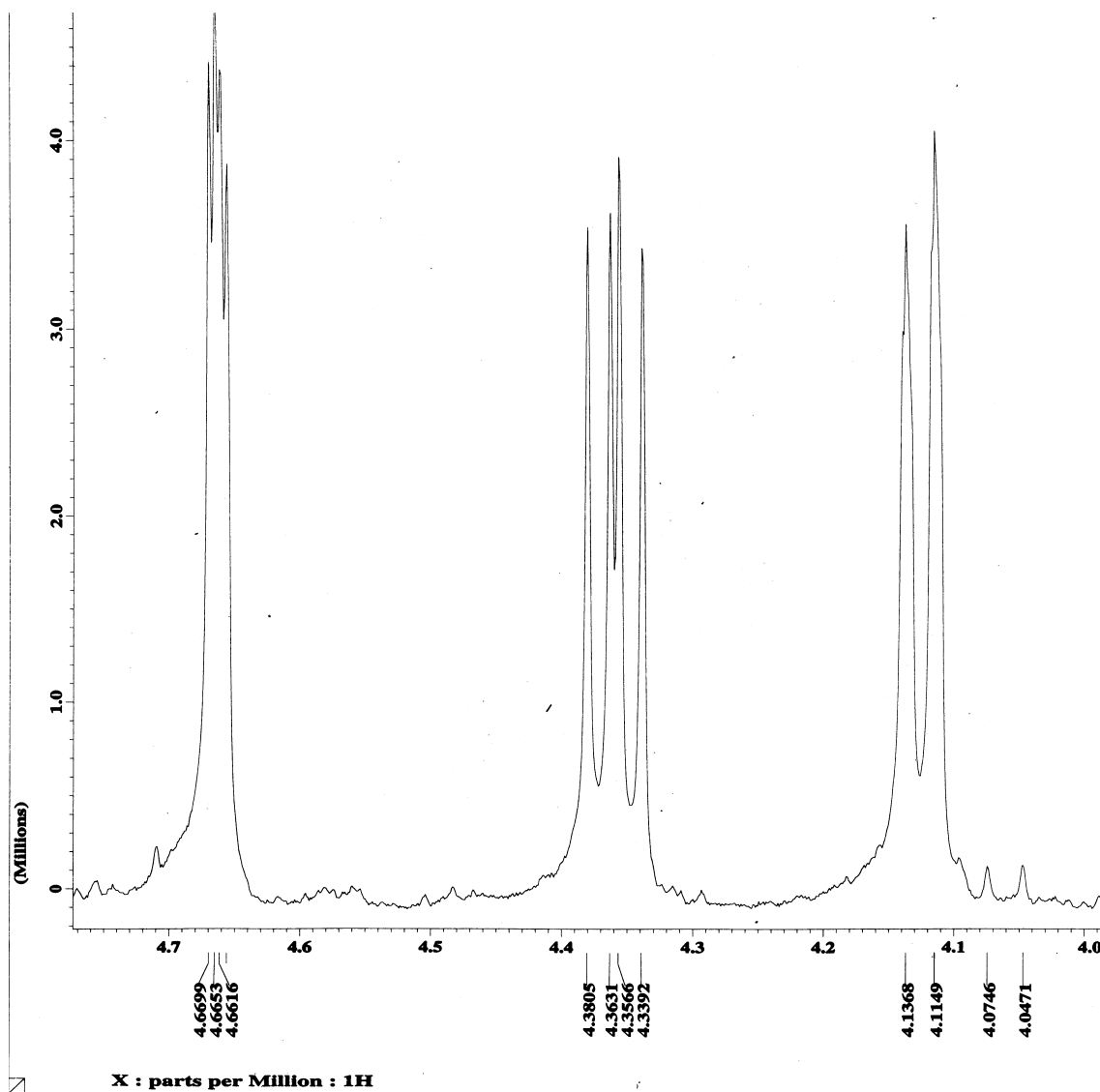


Figura 13 - Espectro RMN ^1H 400 MHz (CDCl_3 , 25°C) do enol-éter (19)

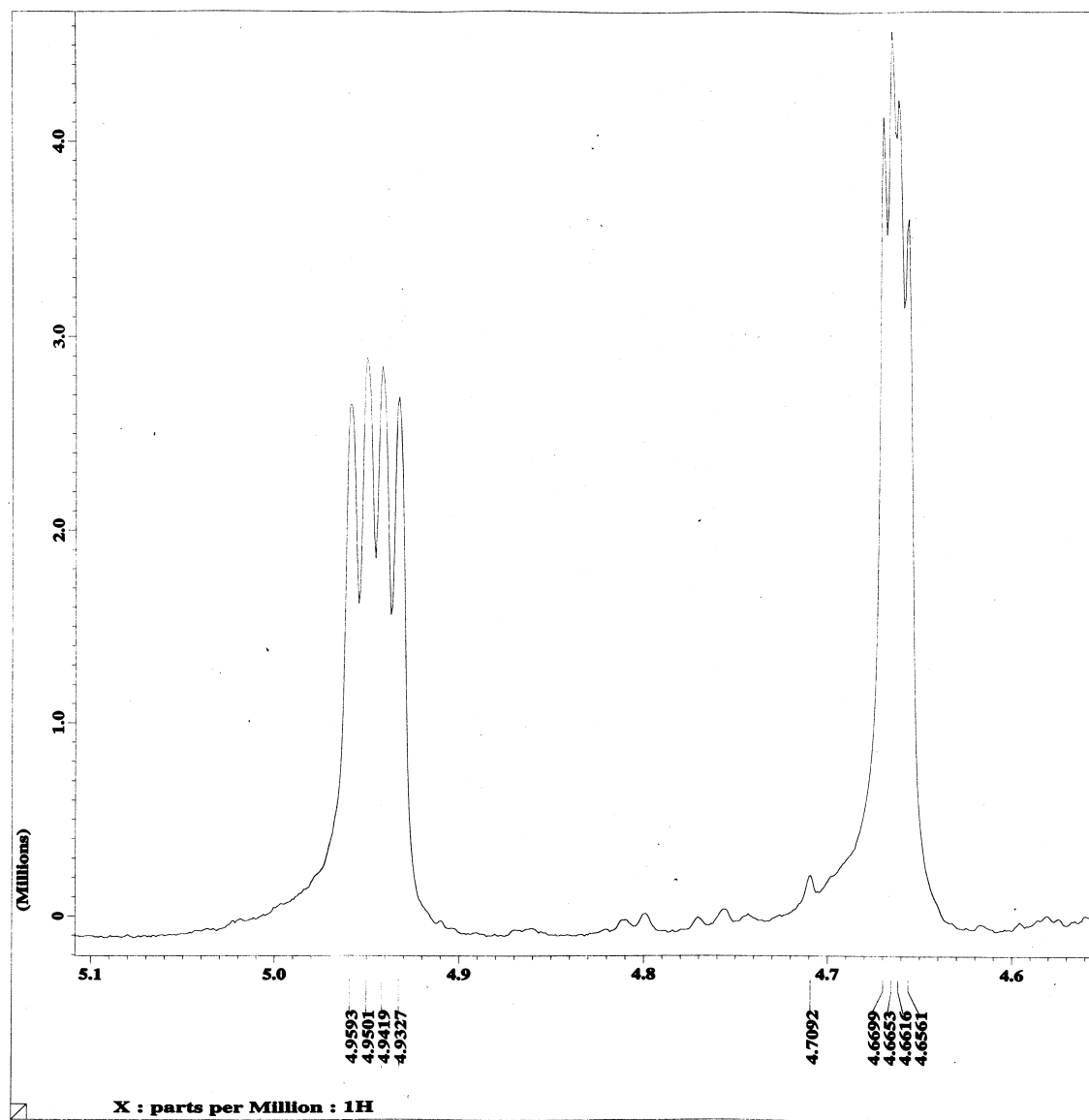


Figura 14 - Espectro RMN ^1H 400 MHz (CDCl_3 , 25°C) do enol-éter (19)

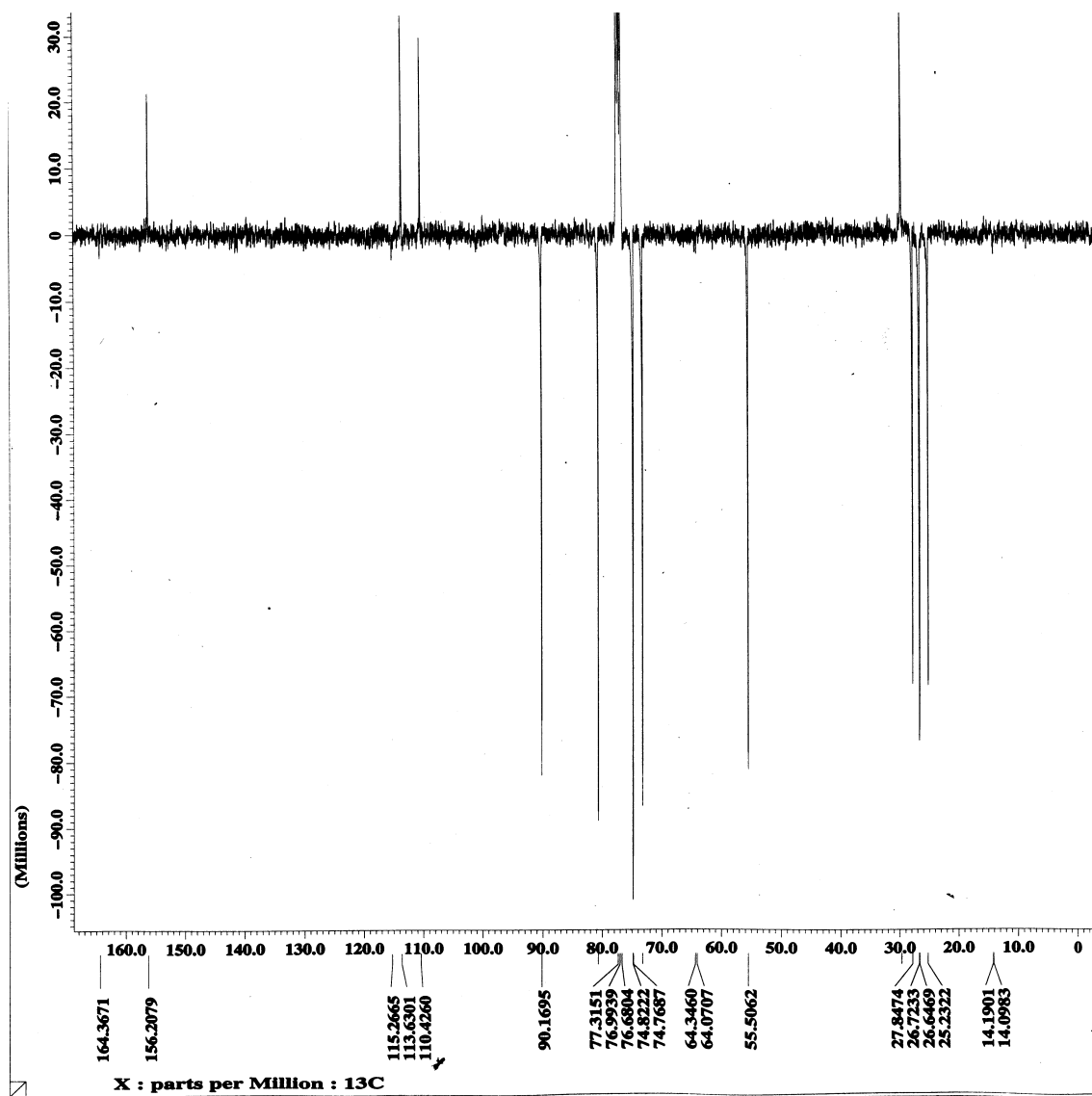


Figura 15 - Espectro RMN ^{13}C 100 MHz (CDCl_3 , 25°C) do enol-éter (19)

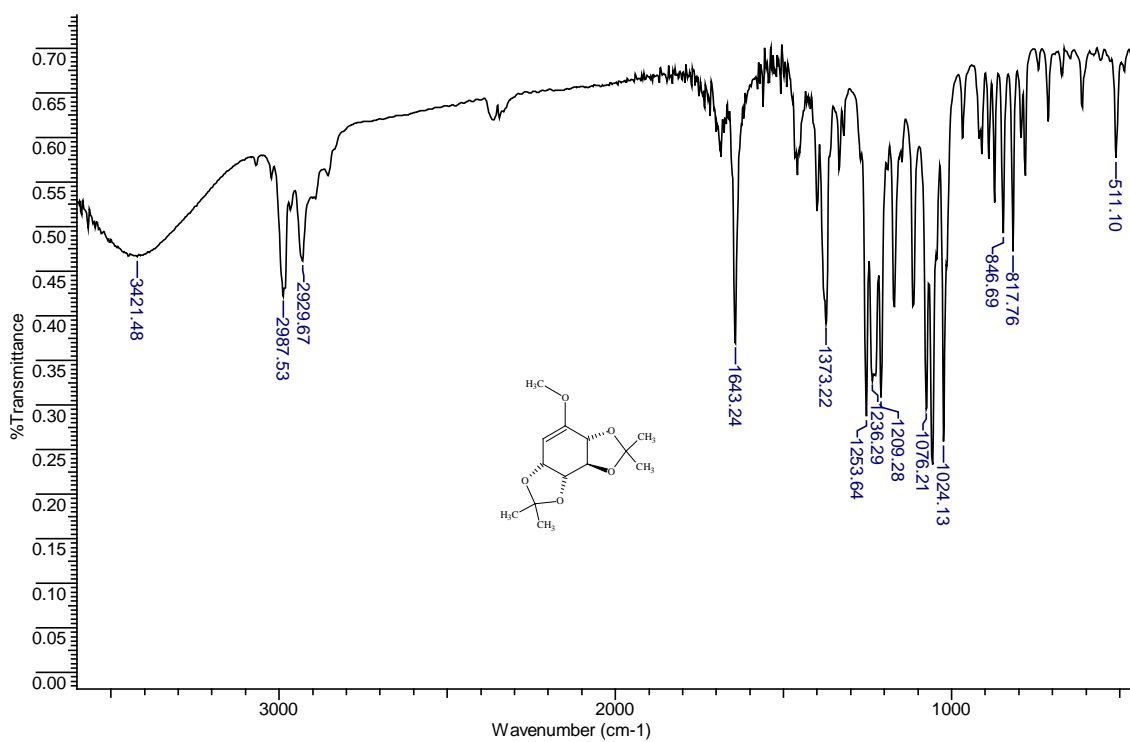


Figura 16 - Espectro IV, (KBr, λ_{\max} cm⁻¹) do enol-éter (19)

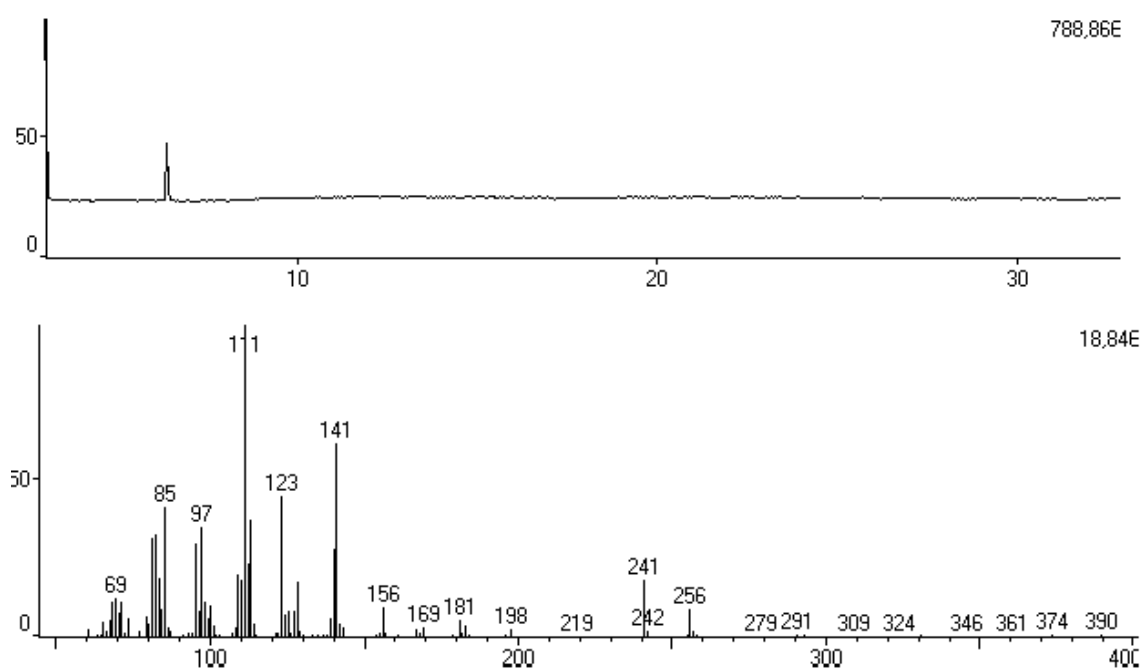


Figura 17 -Espectro de massas do enol-éter (19)

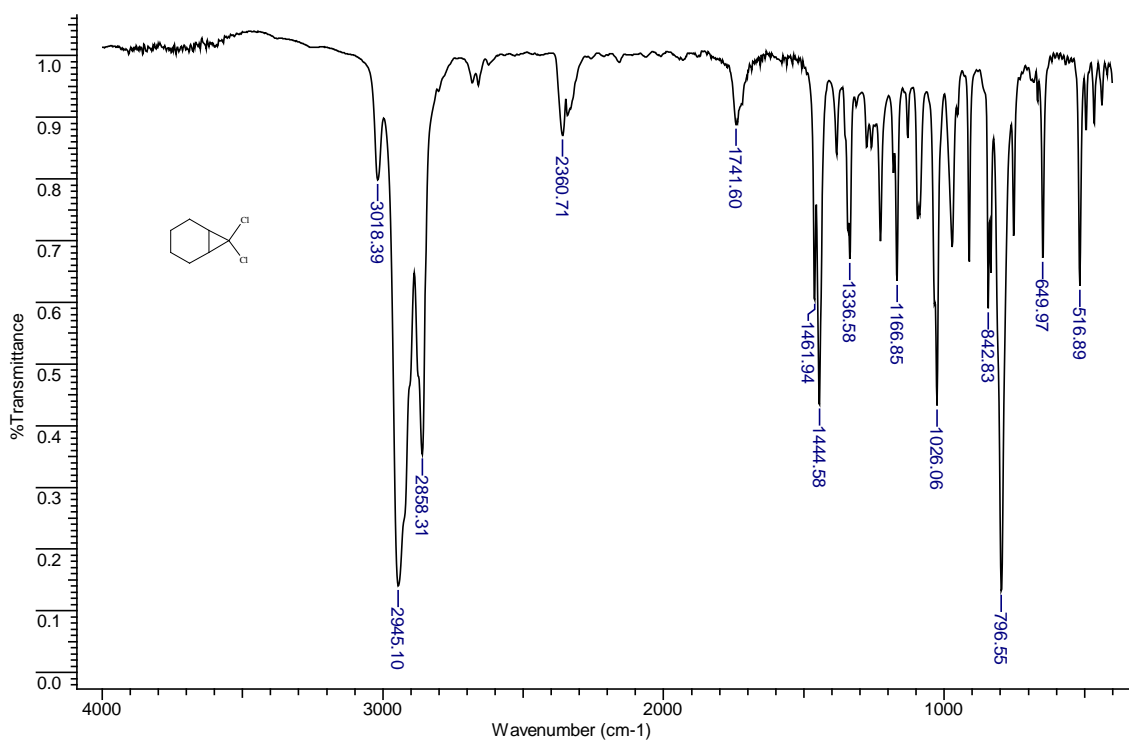


Figura 18 - Espectro IV, (KBr, $\lambda_{\text{máx}}\text{cm}^{-1}$) do 7,7-diclorobiciclo[4.1.0]heptano (31)

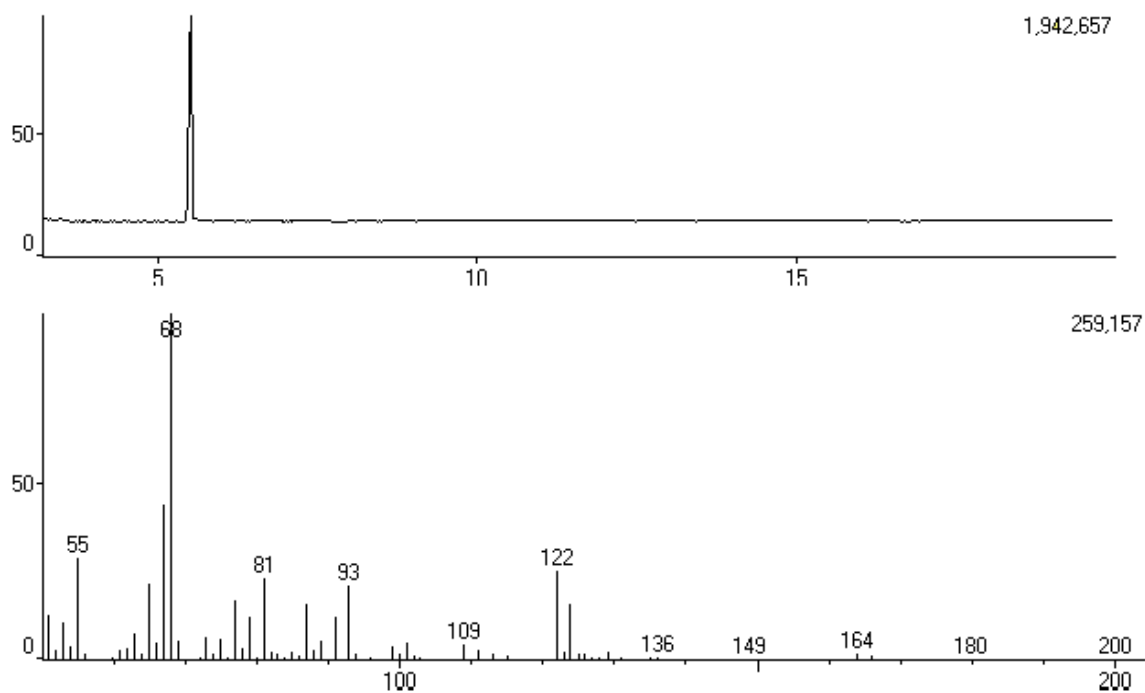


Figura 19 - Espectro de massas do 7,7-diclorobiciclo[4.1.0]heptano (31)

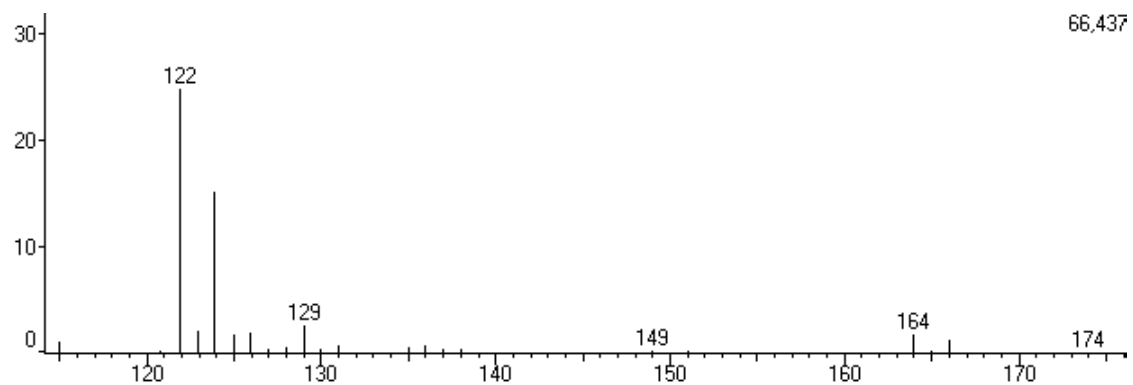


Figura 20 - Espectro de massas do 7,7-diclorobiciclo[4.1.0]heptano (íon molecular) (31)

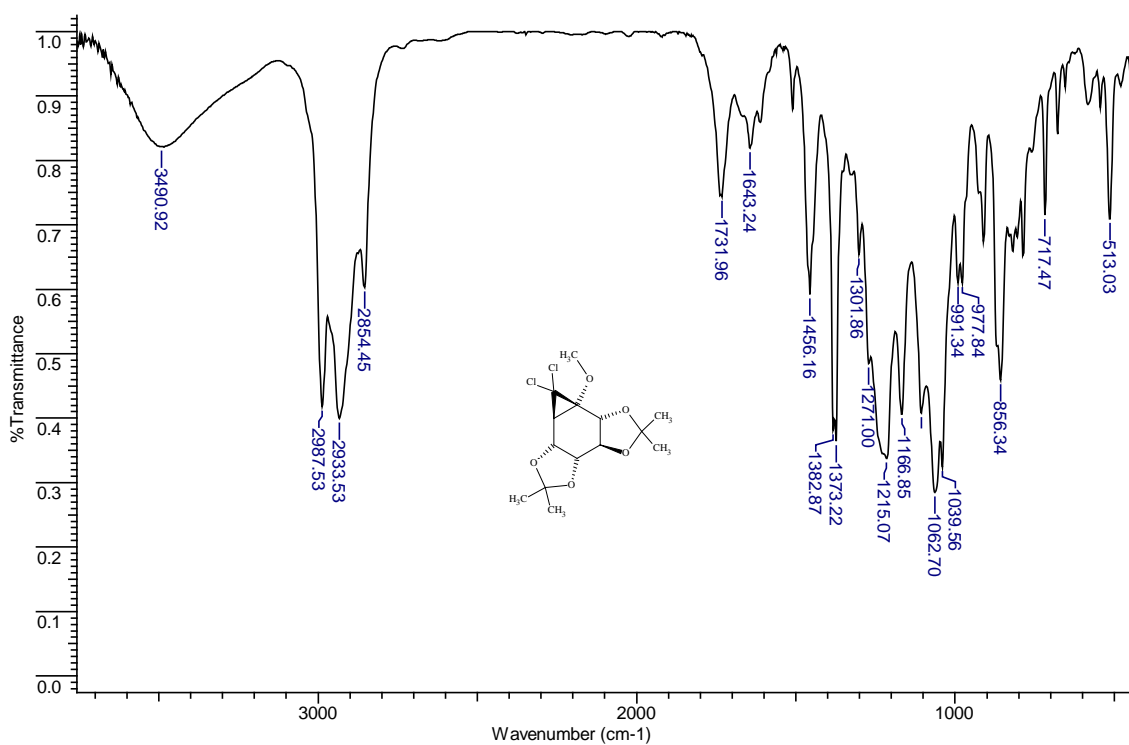


Figura 21 - Espectro IV, filme, $\lambda_{\text{máx}}\text{cm}^{-1}$ do produto de ciclopropanação (20)

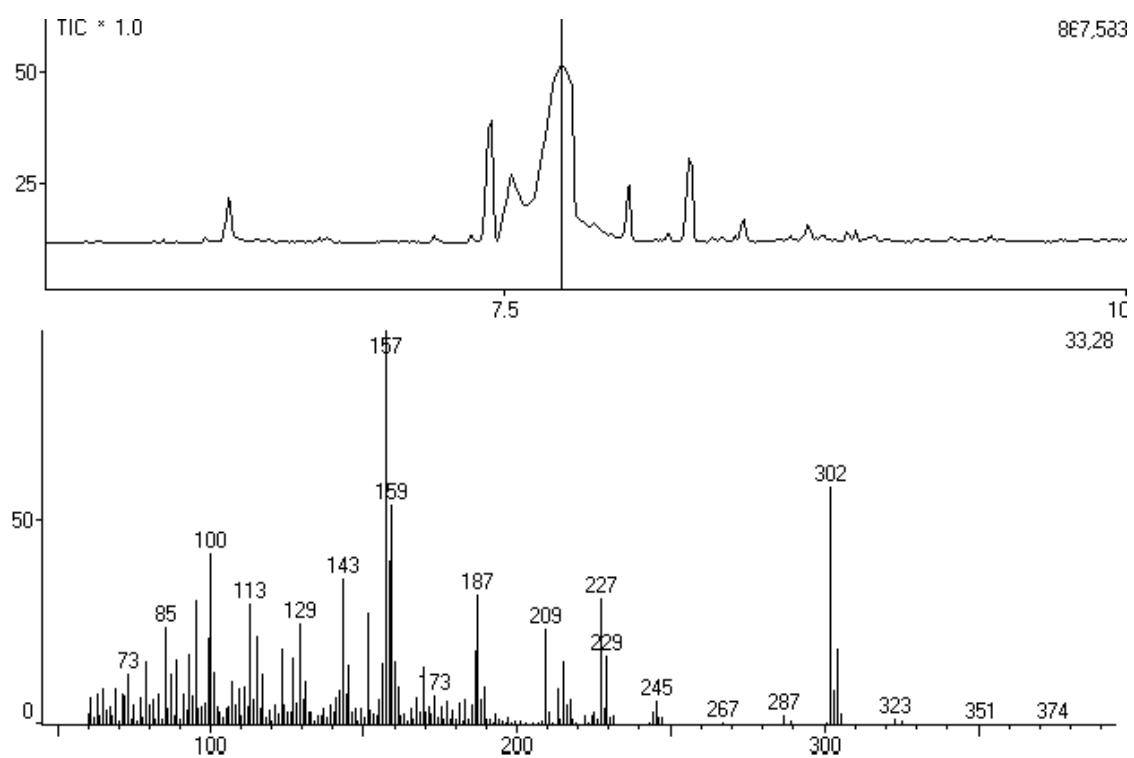


Figura 22 - Espectro de massas do produto de ciclopropanação (20)

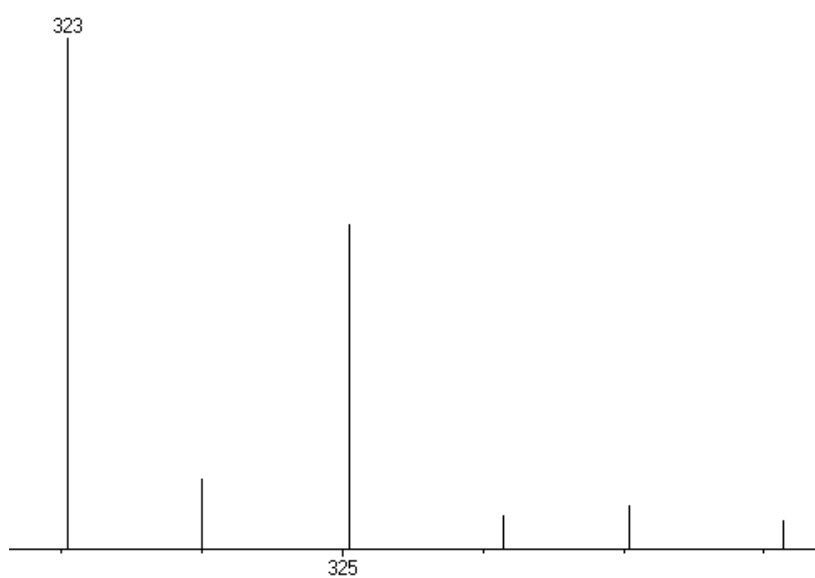


Figura 23 - Espectro de massas do produto de ciclopropanação (perfil isotópico para 2 átomos de cloro) (20)

7 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Arduengo, III. (1999) "For a Discussion of Stable Carbenes." , *American Journal Accounts of Chemical Research*, 32, 913.
- 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.
- Buddrus, J. Nerdel, F. Hentschel, P. Klamann, D. (1966) "Tetrahedron Letters", 5379.
- Carey, F. A. & Sundberg R. J. (2001) "Advanced Organic Chemistry", 4^a. edição, Kluwer Academic / Plenum Publishers, New York, EUA, p. 614-651.
- Chida, N.; Yamada, K.; Suzuki, M.; Ogawa, S. (1992) "Facile syntheses of some l-sugar derivatives from l-quebrachitol". *Journal of Carbohydrate Chemistry*, v.11, n.2, p.137-148.
- Chinoporos, E. (1963) *Chem. Rev.*, 63, 235.
- Clayden, J. Greeves, N. Warren, S. Wothers, P. (2001) "Organic Chemistry", 1a. ed. Oxford University Press Inc., New York, EUA.
- Closs, G. L. (1968) "Top. Stereochemistry", 3, 193.
- 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.
- Depezay, J.C. Duclos, O. Mondange, M. Dure´ault, A. (1992) *Tetrahedron Letters*. 33, 8061–8064.
- Doering, von E. W. Knox, L. H. (1950) "*Journal of American Chemical Society*", 72, 2305
- 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.
- Frey, H. M. (1966) *Adv. Photochemistry*. 4:225.
- Gatlin, L. Glick, R. E. Skell, P. S. (1965) "*Tetrahedron*", 21, 1315.
- Kato, A. ; Adachi, I.; Miyauchi, M.; Ikeda, K.; Komae, T.; Kizu, H.; Kameda, Y.; Watson, A. A.; Nash, R. J.; Wormald, M. R.; Fleet, G. W.J.; Asano N. (1998) "Polyhydroxylated pyrrolidine and pyrrolizidine alkaloids from *Hyacinthoides non-scripta* and *Scilla campanulata*". *Carbohydrate Research*, v. 316, p.95-103.
- Kirmse, W. (1971a) "*Carbene Chemistry*", Academic Press, New York, p 5-9.
- Kirmse, W. (1971b) "*Carbene Chemistry*", Academic Press, New York, p 96-109, 129-149.
- Lemmon, R. M. Strohmeier, W. J. (1959) "*Journal of American Chemical Society*", 81, 106.
- Lin, H.; Yang, M.; Huang, P.; Cao, W. (2003) "A facile procedure for the generation of dichlorocarbene from the reaction of carbon tetrachloride and magnesium using ultrasonic irradiation." *Molecules*, 8, p.608-613.
- 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.
- Meerwein, H. Disselnkötter, H. Rappen, F. von Rintelen, H. van de Vloed, H. (1957) *Annalen*, 604, 151.
- 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.
- Nagarajan, M. Murali, R. Ramana, C.V. (1997) "Synthesis and Reactions of 1,2-Cyclopropanated Sugars". *Journal of Organic Chemistry*, 62, 7694-7703.

- 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.
- Nerdel, F. Buddrus, J. Brodowski, W. Hentschell, P. Klamann, D. Weyerstahl, P. (1968) *Annalen*, 710, 36.
- Parham, W.E. Bolon, D.A. Schweizer, E.E. (1961) "Journal of American Chemical Society", vol. 83, p. 603.
- 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. (1957) "Journal of Organic Chemistry", 22, 730.
- Parham, W. E. Wright, K. D. (1957) *Ibid.* 22, 1473.
- 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.
- 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-glucohydrolase inhibitor mdl-73945 with long duration of action in rats". *Diabetes*, v.40, n.7, p.825-830.
- Russell, G.A. Hendry, D. G. (1963) "Journal of Organic Chemistry", 28, 1933.
- Sawada, S. Inouye, Y. (1969) "Bulletin of Chemistry Society Japanese", 42, 2669.
- Skell, P. S. Sancler, S. R. (1958) "Journal of American Chemical Society", 80, 2024.
- Smith, M. B. (2002) "Organic Synthesis", 2^a. edição, McGraw-Hill Higher Education, New York, EUA, p. 1195-1215.
- Sonnenberg, J. Winstein, S. J. (1962) "Organic Chemistry", 27, 748.

Tepfer, D.; Goldmann, A.; Pamboukdjian, N.; Maille, M.; Lepingle, 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.

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