



INSTITUTO
DE QUÍMICA
UFRGS

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

SÍNTESE DE 1,2-AMINOÁLCOOIS BICÍCLICOS QUIRAIS A PARTIR DO 5,5-DIMETÓXI-1,2,3,4-TETRACLOROCICLOPENTADIENO

Alexandre Augusto Moreira Lapis

Dissertação apresentada ao curso de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul para a obtenção do título de Mestre em Química

Porto Alegre, 14 de fevereiro de 2001.

INSTITUTO DE QUÍMICA, UFRGS
BIBLIOTECA

O trabalho descrito na presente dissertação foi realizado entre 03/1999 e 02/2001, no Instituto de Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, inteiramente pelo autor, salvo eventuais agradecimentos que apareçam no texto, sob orientação do professor Valentim Emílio Uberti Costa.

Alexandre Lapis
Alexandre Augusto Moreira Lapis

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

Valentim Emílio Uberti Costa

Orientador: Dr. Valentim Emílio Uberti Costa

Comissão Examinadora:

Valter Stefani

Dr. Valter Stefani

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Aloir Antonio Merlo

Dr. Aloir Antonio Merlo

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Ademir Farias Morel

Dr. Ademir Farias Morel

Universidade Federal de Santa Maria

Agradecimentos

Ao Dr. Valentim E. U. Costa, pela orientação, incentivo e amizade;

Aos amigos, José E. D. Martins e Rogério Z. Petersen, pelo apoio, auxílio e convivência;

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

Aos colegas do laboratório K-202, em especial a João Alifantes com quem primeiro trabalhei no laboratório K-202 e ao Fernando D. P. Morisso pelas discussões e auxílio;

A Mirele S. Fernandes, pelo incentivo e ajuda na confecção desta dissertação;

Aos técnicos administrativos desta Instituição, que de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho;

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pela bolsa referente a execução deste trabalho;

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

Aos meus familiares, pelo incentivo e apoio;

Aos meus amigos e as pessoas que de alguma forma contribuíram para este trabalho e não estão citadas nominalmente.

*A meu avô, Salvador A. Lapis, que sempre
foi meu maior incentivador, mas hoje não está mais
presente entre nós e que certamente está feliz
por ver que estou sempre evoluindo.*

INSTITUTO DE QUÍMICA, UFRPA
BRASÍLIA

Índice Geral

1. Introdução.....	1
1.1 Objetivos.....	1
2. Revisão bibliográfica.....	4
2.1 Aminoálcoois.....	4
2.1.1 Considerações gerais.....	4
2.1.2 Aplicações em síntese orgânica.....	5
2.1.2.1 Auxiliares quirais.....	5
2.1.2.2 Ligantes.....	9
2.1.3 Preparação de 1,2 aminoálcoois.....	11
2.1.3.1 A partir de aminoácidos.....	11
2.1.3.2 A partir de epóxidos.....	11
2.1.3.3 A partir de olefinas.....	12
2.1.3.4 A partir de α -cetoximas.....	13

2.2	Resolução enzimática.....	17
3.	Resultados e discussões.....	21
3.1	Síntese racêmica.....	21
3.1.1	Metodologia para a obtenção do aminoálcool racêmico 11	21
3.1.2	Material de partida.....	22
3.1.3	Síntese do 2-(endo)-Acetato-7,7-dimetóxi-1,4,5,6-tetraclorobiciclo[2.2.1]hept-5-eno (3).....	24
3.1.4	Síntese do 7,7-Dimetóxi-1,4,5,6-tetraclorobiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-(endo)-ol (4).....	27
3.1.5	Síntese do 7,7-Dimetoxibiciclo[2.2.1]heptan-2-(endo)-ol (5).....	29
3.1.6	Síntese do 7,7-Dimetoxibiciclo[2.2.1]heptan-2-(endo)-il acetato (7).....	32
3.1.7	Síntese do 7,7-Dimetoxibiciclo[2.2.1]heptan-2-ona (8).....	33
3.1.8	Síntese do 3-Oximo-7,7-dimetoxibiciclo[2.2.1]heptan-2-ona (9).....	35
3.1.9	Síntese do 3-Oximo-7,7-dimetoxibiciclo[2.2.1]heptan-2-(exo)-ol (10).....	37
3.1.10	Síntese do 3-(exo)-Amino-7,7-dimetoxibiciclo[2.2.1]heptan-2-(exo)-ol (11)..	40

3.2	Síntese quiral.....	44
3.2.1	Metodologia para obtenção dos precursores quirais.....	45
3.2.2	Síntese do (-)-2-(<i>endo</i>)-Acetato-7,7-dimetóxi-1,4,5,6-tetraclorobiciclo[2.2.1] hept-5-eno (3), (+) e (-)-7,7-Dimetóxi-1,4,5,6-tetraclorobicicl[2.2.1] hept-5-en-2-(<i>endo</i>)-ol (4).....	46
3.2.3	Metodologia para a obtenção dos (+) e (-) aminoálcool (11).....	50
3.2.4	Síntese do (+) e (-)-7,7-Dimetoxibiciclo[2.2.1]heptan-2-(<i>endo</i>)-ol (5).....	51
3.2.5	Síntese do (+) e (-)-7,7-Dimetoxibiciclo[2.2.1]heptan-2-ona (8).....	52
3.2.6	Síntese do (+) e (-)-3-Oximo-7,7-dimetoxibiciclo[2.2.1]heptan-2-ona (9).....	54
3.2.7	Síntese do (+) e (-)-3-Oximo-7,7-dimetoxibiciclo[2.2.1]heptan-2-(<i>exo</i>)-ol (10).....	56
3.2.8	Síntese do (+) e (-)-3-(<i>exo</i>)-Acetamido-7,7-dimetoxibiciclo[2.2.1]heptan-2-(<i>exo</i>)-il acetato (12).....	57
3.2.9	Síntese do (+)-3-(<i>exo</i>)-Acetamido-7,7-dimetoxibiciclo[2.2.1]heptan-2-(<i>exo</i>)-ol (13).....	60
3.2.10	Síntese do (+) e (-)-3-(<i>exo</i>)-Amino-7,7-dimetoxibiciclo[2.2.1]heptan-2-(<i>exo</i>)-ol (11).....	62

4. Parte experimental.....	63
4.1 Considerações gerais.....	63
4.2 Procedimentos gerais para a síntese dos compostos na sua forma racêmica e de seus enantiomêros.....	65
4.2.1 Síntese do 2-(<i>endo</i>)-Acetato-7,7-dimetóxi-1,4,5,6-tetraclorobiciclo[2.2.1]hept-5-eno (3).....	65
4.2.2 Síntese do 7,7-Dimetóxi-1,4,5,6-tetraclorobiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-(<i>endo</i>)-ol (4).....	66
4.2.3 Reação enzimática para obtenção dos derivados quirais.....	67
4.2.4 Síntese do 7,7-Dimetoxibiciclo[2.2.1]heptan-2-(<i>endo</i>)-ol (5).....	68
4.2.5 Síntese do 7,7-Dimetoxibiciclo[2.2.1]heptan-2-(<i>endo</i>)-il acetato (7).....	69
4.2.6 Síntese do 7,7-Dimetoxibiciclo[2.2.1]heptan-2-ona (8).....	69
4.2.7 Síntese do 3-Oximo-7,7-dimetoxibiciclo[2.2.1]heptan-2-ona (9).....	70
4.2.8 Síntese do 3-Oximo-7,7-dimetoxibiciclo[2.2.1]heptan-2-(<i>exo</i>)-ol (10).....	71
4.2.9 Síntese do 3-(<i>exo</i>)-Acetamido-7,7-dimetoxibiciclo[2.2.1]heptan-2-(<i>exo</i>)-il acetato (12).....	72

4.2.10 Síntese do 3-(<i>exo</i>)-Acetamido-7,7-dimetoxibiciclo[2.2.1]heptan-2-(<i>exo</i>)-ol (13).....	.73
4.2.11 Síntese do 3-(<i>exo</i>)-Amino-7,7-dimetoxibiciclo[2.2.1]heptan-2-(<i>exo</i>)-ol (11)....	...73
5. Conclusão.....	75
6. Bibliografia.....	76
7. Espectros.....	79

Índice de Figuras

Figura 1	Espectro de RMN ¹ H do composto 2	23
Figura 2	Espectro de RMN ¹ H do acetato clorado 3	25
Figura 3	Espectro de RMN ¹³ C(APT) do acetato clorado 3	26
Figura 4	Espectro de RMN ¹ H do álcool clorado 4	27
Figura 5	Espectro de RMN ¹³ C (APT) do álcool clorado 4	28
Figura 6	Espectro de RMN ¹ H do álcool 5	30
Figura 7	Espectro de RMN ¹³ C (APT) do álcool 5	30
Figura 8	Espectro de RMN ¹ H do álcool 6	31
Figura 9	Espectro de RMN ¹ H do acetato 7	32
Figura 10	Espectro de RMN ¹³ C (APT) do acetato 7	33
Figura 11	Espectro de RMN ¹ H da cetona 8	34
Figura 12	Espectro de RMN ¹³ C (APT) da cetona 8	34
Figura 13	Espectro de RMN ¹ H da <i>anti</i> cetoxima 9	36
Figura 14	Espectro de RMN ¹³ C (APT) da <i>anti</i> cetoxima 9	37
Figura 15	Espectro de RMN ¹ H da mistura <i>anti:syn</i> do composto 10	38
Figura 16	Espectro de RMN ¹³ C (APT) da mistura <i>anti:syn</i> do composto 10	39

Figura 17	Espectro de RMN ¹ H do composto 11	41
Figura 18	Espectro de RMN ¹³ C (APT) do composto 11	42
Figura 19	Espectro de RMN, experimento de NOESY do composto 11	43
Figura 20	Cromatogramas dos compostos (±)- 3 e (-)- 3	47
Figura 21	Cromatogramas dos compostos (±)- 4 , (+) e (-)- 4	48
Figura 22	Cromatogramas dos compostos (±), (+) e (-)- 8	53
Figura 23	Cromatogramas dos compostos (±), (+) e (-)- 9	55
Figura 24	Espectro de RMN ¹ H do composto 12	58
Figura 25	Espectro de RMN ¹³ C (APT) do composto 12	59
Figura 26	Espectro de RMN ¹ H do composto (+)- 13	60
Figura 27	Espectro de RMN ¹³ C (APT) do composto (+)- 13	61

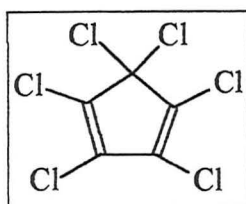
Índice de Tabelas

Tabela I	Dados da reação de enriquecimento enantiomérico de sistemas bicíclicos, obtidos por Berger e col.....	20
Tabela II	Variação do rendimento da reação de Diels-Alder do dieno 3 com o acetato de vinila.....	25
Tabela III	Desvios ópticos dos compostos clorados medidos em clorofórmio.....	47
Tabela IV	Desvios ópticos dos álcoois (+) e (-)- 5 em acetato de etila.....	51
Tabela V	Desvios ópticos das cetonas (+) e (-)- 8 em acetato de etila.....	52
Tabela VI	Desvios ópticos das α -cetoximas (+) e (-) 9 em acetato de etila.....	54
Tabela VII	Desvios ópticos dos compostos (+) e (-)- 10 em acetato de etila.....	56
Tabela VIII	Desvios ópticos dos compostos (+) e (-)- 12 em acetato de etila.....	59
Tabela IX	Desvios ópticos dos compostos (+) e (-)- 11 em acetato de etila.....	62

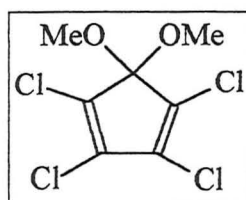
Lista de Abreviaturas

1. APT- **A**ttached **p**roton **t**est
2. CG- **C**romatografia em fase **g**asosa
3. RMN¹H- **R**essonância **M**agnética **N**uclear de **H**idrogênio
4. RMN¹³C- **R**essonância **M**agnética **N**uclear de **C**arbono-13
5. COSY- **H**omonuclear **C**orrelation **S**pectroscopy
6. HETCOR- **H**eteronuclear **S**hift **C**orrelation
7. NOESY- **N**uclear **O**verhauser **E**ffect **S**pectroscopy
8. IV- **I**nfravermelho
9. PCC- **P**iridinium **C**hloro **C**romate
10. δ - **D**eslocamento **Q**uímico
11. $[\alpha]_D^{20}$ - **D**esvio óptico a 20°C
12. CCD- **C**romatografia em **C**amada **D**elgada
13. MAR- **M**assas de **A**lta **R**esolução
14. THF- **T**etrahidrofurano
15. TMS- **T**etrametilsilano
16. m/e- razão massa carga

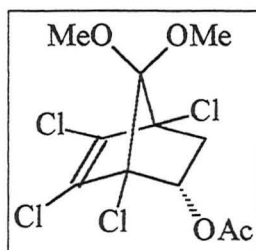
Relação dos Compostos



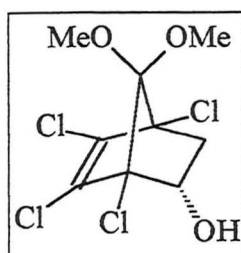
Hexaclorociclopentadieno (1)



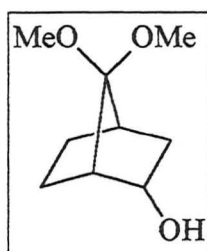
5,5-Dimetóxi-1,2,3,4-tetraclorociclopentadieno (2)



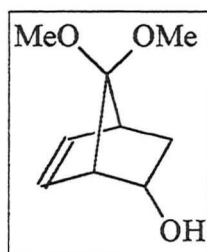
2-(*endo*)-Acetato-7,7-dimetóxi-1,4,5,6-tetraclorobiciclo[2.2.1]hept-5-eno (3)



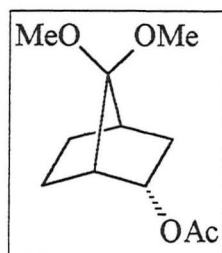
7,7-Dimetóxi-1,4,5,6-tetraclorobiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-(*endo*)-ol (4)



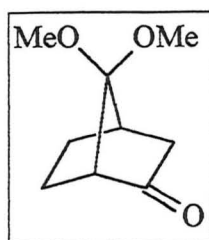
7,7-Dimetoxibiciclo[2.2.1]heptan-2-(*endo*)-ol (5)



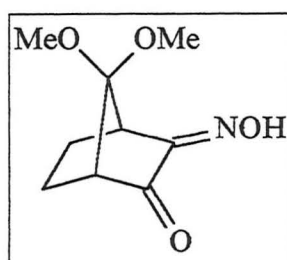
7,7-Dimetoxibiciclo[2.2.1]heptan-5-en-2-(*endo*)-ol (6)



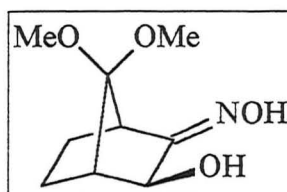
7,7-Dimetoxibiciclo[2.2.1]heptan-2-(*endo*)-il acetato (7)



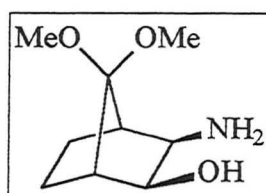
7,7-Dimetoxibiciclo[2.2.1]heptan-2-ona (8)



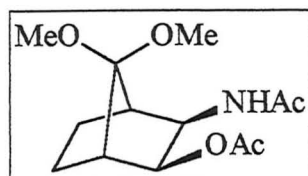
3-Oximo-7,7-dimetoxibiciclo[2.2.1]heptan-2-ona (9)



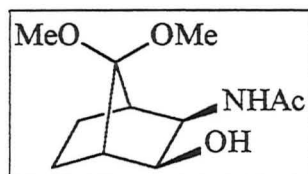
3-Oximo-7,7-dimetoxibiciclo[2.2.1]heptan-2-(exo)-ol (10)



3-(exo)-Amino-7,7-dimetoxibiciclo[2.2.1]heptan-2-(exo)-ol (11)



3-(*exo*)-Acetamido-7,7-dimetoxibiciclo[2.2.1]heptan-2-(*exo*)-il acetato (**12**)



3-(*exo*)-Acetamido-7,7-dimetoxibiciclo[2.2.1]heptan-2-(*exo*)-ol (**13**)

Trabalhos que compõem esta dissertação

1. PUBLICAÇÃO

1.1 Lapis, A. A. M.; Kreutz, O. C.; Pohlmann, A. R.; Costa, V. E. U.; An efficient synthesis of a chiral 3-Amino-7,7-dimethoxynorbornan-2-ol, *Tetrahedron Asymmetry*, aceito para publicação.

2. TRABALHO APRESENTADOS EM CONGRESSOS

2.1 Trabalho "Síntese do 3-Amino-7,7-dimetoxibiciclo[2.2.1]heptan-2-ol a partir do 5,5 Dimetóxi-1,2,3,4-tetraclorociclopentadieno, apresentado na 23^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, maio de 2000 em Poços de Caldas, Minas Gerais.

Resumo

Neste trabalho é descrita a síntese do (+) e (-)-3-(*exo*)-amino-7,7-dimetoxibiciclo[2.2.1]heptan-2-(*exo*)-ol (**11**). No qual os intermediários sintéticos quirais (+) e (-)-7,7-dimetóxi-1,4,5,6-tetraclorobiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-(*endo*)-ol (**4**) são obtidos através da transesterificação enzimática da mistura racêmica e, posteriormente, reduzidos e declorados produzindo o respectivo álcool **5**. Este, por oxidação, fornece a cetona correspondente, que é tratada com *t*-BuOK/BuONO obtendo-se a α -cetoxima **9**. O composto **9** é reduzido em duas etapas (NaBH₄ e NaBH₄/NiCl₂.6H₂O) e procede-se a acetilação, *in situ*, do produto formado obtendo-se o correspondente derivado acetilado **12**, que por hidrólise fornece os aminoálcoois enantiomericamente puros com ótimos rendimentos.

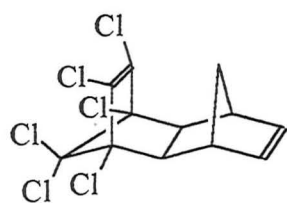
Abstract

In this work we describe the synthesis of new amino alcohols (+)- and (-)-3-(*exo*)-amino-7,7-dimethoxybicyclo[2.2.1]heptan-2-(*exo*)-ol. The (+)- or (-)-7,7-dimethoxy-1,4,5,6-tetrachlorobicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-(*exo*)-ol, obtained from the enzyme catalyzed transesterification of racemic mixture, were reduced and dechlorinated (Na/NH₃; ethanol), followed by the alcohol oxidation (pyridinium chlorochromate) to furnish the correspondent ketones. After treatment with *t*-BuOK/BuONO, a nitrosation condition, the α -ketone oximes were obtained. Two steps of reduction (NaBH₄ and NaBH₄/NiCl₂·6H₂O) followed by the *in situ* acetylation furnished the correspondent acetamido esters, which were hydrolyzed (CH₃OH/Na) to produce the enantiopure amino alcohols with good yields.

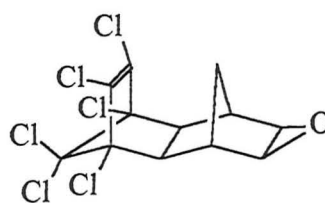
1. INTRODUÇÃO

1.1 OBJETIVOS

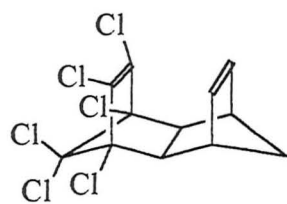
Compostos policíclicos clorados tipo "Aldrin", "Dieldrin", "Isodrin" e "Endrin", desenvolvidos por Soloway¹ e Livod², foram muito explorados comercialmente pela Shell Development Co. como defensivos agrícolas até pouco tempo atrás e, portanto, tiveram uma grande importância econômica mundial. Porém, devido aos potenciais problemas causados ao meio ambiente pela baixíssima biodegradação e aos possíveis danos causados à saúde humana, por acumularem-se no tecido adiposo e serem potenciais agentes carcinogênicos, tiveram suas comercializações, para uso na agricultura, terminantemente proibidas.



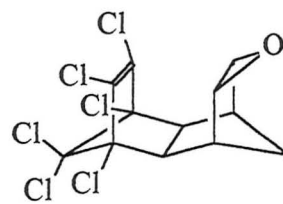
Aldrin



Dieldrin



Isodrin



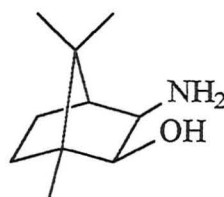
Endrin

Winstein, no período de 1960-1970^{3a}, dedicou-se a realizar uma série de trabalhos relacionados a esses compostos, tais como estabilidade química, rearranjos moleculares tipo Wagner-Meerwein em reações de solvólise^{3b}, participação de íons não-clássicos nessas reações, estudos de efeitos de

impedimento estérico usando infravermelho e RMN¹H. Esses estudos, sem dúvida, trouxeram grande contribuição para o desenvolvimento de conceitos que atualmente são empregados na química orgânica. Esses compostos foram empregados como material de partida na síntese de prostaglandinas, terpenos, esteróides, alcalóides e análogos de nucleosídeos carbocíclicos⁴.

Mais recentemente, essas estruturas estão sendo utilizadas como ligantes fosfinítics em catalisadores homogêneos de transição^{5,6}, em estudos de catálise enzimática⁷, e como restritores conformacionais de peptídeos⁸, etc.

Contudo, a derivação de estruturas policíclicas em 1,2 e 1,3 aminoálcoois enantiomericamente puros, que são compostos conhecidos por apresentarem interessante atividade biológica e como versáteis intermediários reativos na obtenção de compostos quirais, é um campo da química orgânica ainda pouco explorado. Resumindo-se quase que exclusivamente ao 1,2 aminoálcool derivado da cânfora, que possui uma metodologia de síntese muito particular.



1,2 aminoálcool derivado da cânfora

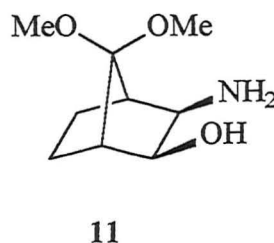
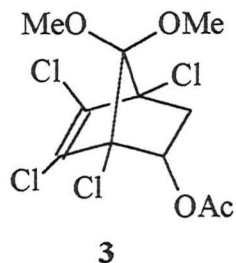
O presente trabalho tem como objetivo contribuir para a desenvolvimento de processos sintéticos que possibilitem a obtenção de 1,2 aminoálcoois policíclicos enantiomericamente puros, a partir de estruturas racêmicas, utilizando-se enzimas para promover a resolução enantiomérica.

Para tanto o trabalho foi dividido em três etapas:

• Síntese de estruturas bicíclicas e suas derivações

Nesta etapa do trabalho tem-se como objetivo sintetizar o aminoálcool racêmico (\pm)-**11** a partir do acetato clorado bicíclico (\pm)-**3** para o estabelecimento de

procedimentos experimentais que proporcionem bons rendimentos, e as melhores condições para a posterior síntese quiral.



- **Obtenção dos intermediários sintéticos quirais através de reações enzimáticas**

Realizar o enriquecimento enantiomérico dos derivados bicíclicos clorados, através do processo enzimático, usando-se a lipase da *Candida rugosa*.

- **Síntese quiral dos aminoálcoois**

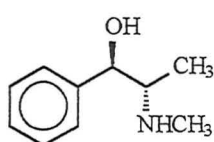
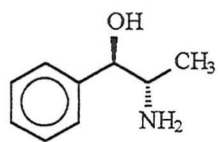
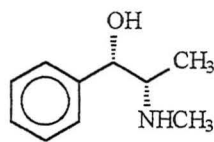
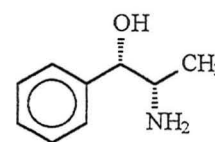
A partir dos intermediários sintéticos quirais, aplicando-se as técnicas já estabelecidas na síntese racêmica, preparar os aminoálcoois enantiomericamente puros. Cabe salientar, que os compostos obtidos nesta etapa, são inéditos na literatura. Além disso, a funcionalidade adicional no C₇, quando comparado com o análogo da cânfora, permite outros planejamentos sintéticos sobre esta estrutura básica.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

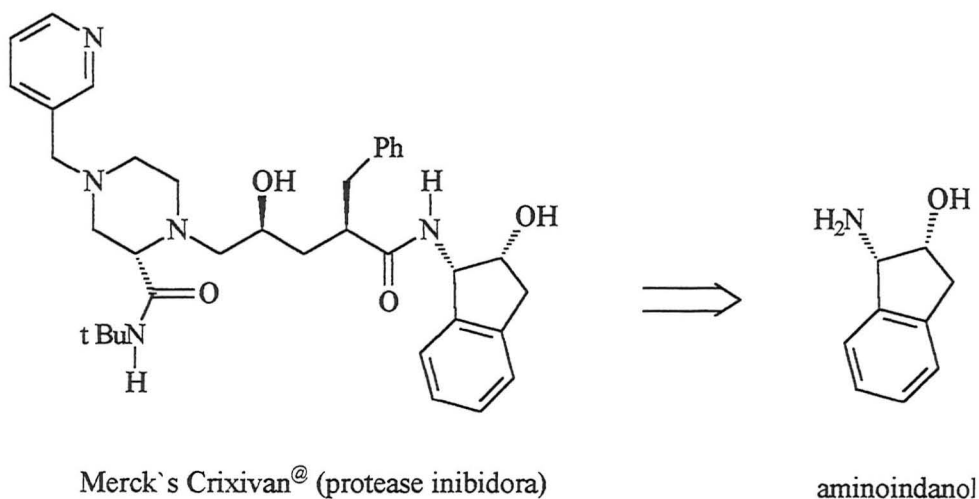
2.1 AMINOÁLCOOIS

2.1.1 Considerações gerais

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

(1*R*,2*S*)-(-)-efedrina(1*R*,2*S*)-(-)-norefedrina(1*S*,2*S*)-(+)-pseudoefedrina(1*S*,2*S*)-(+)-norpseudoefedrina

Uma outra importante aplicação de 1,2 aminoálcoois é o seu uso como anti-viral no combate ao vírus HIV. O derivado do 1-amino-2-indanol desenvolvido pela Merck¹⁰ é um exemplo desse tipo de medicamento.



Além de serem compostos bioativos, os aminoálcoois opticamente puros são reagentes versáteis em síntese orgânica, sendo utilizados como auxiliares quirais¹¹, intermediários sintéticos¹²⁻¹³ e ligantes para catalisadores de metais de transição¹⁴.

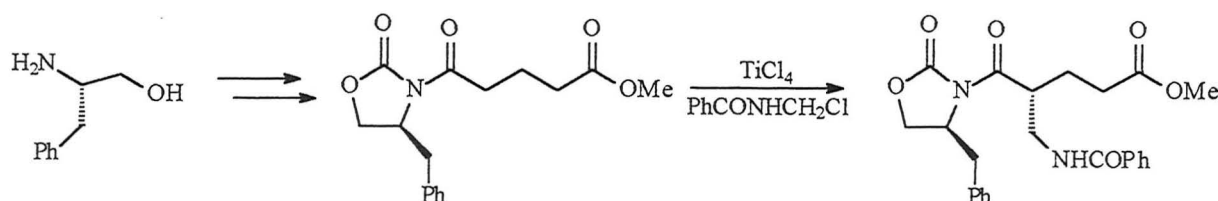
2.1.2 Aplicações em síntese orgânica

2.1.2.1 Auxiliares quirais

A maior aplicação dos aminoálcoois tem sido como auxiliares quirais e a maioria dos exemplos está relacionada com a formação de novos centros estereogênicos¹⁵⁻¹⁷.

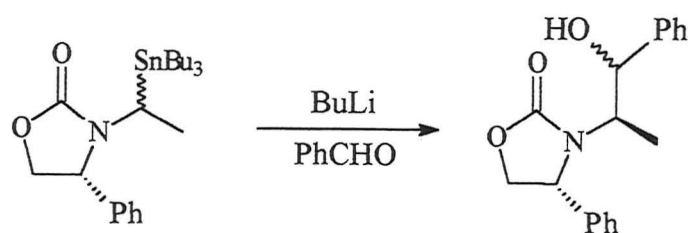
A. Alquilações

Reações de alquilação com a formação de enolatos são exemplos típicos da aplicação de aminoálcoois como auxiliares quirais, conforme observado por Evans e col.¹⁸. No **Esquema 1** observa-se a formação do intermediário quiral com rendimento de 87% e um excesso diastereomérico de 96:4.



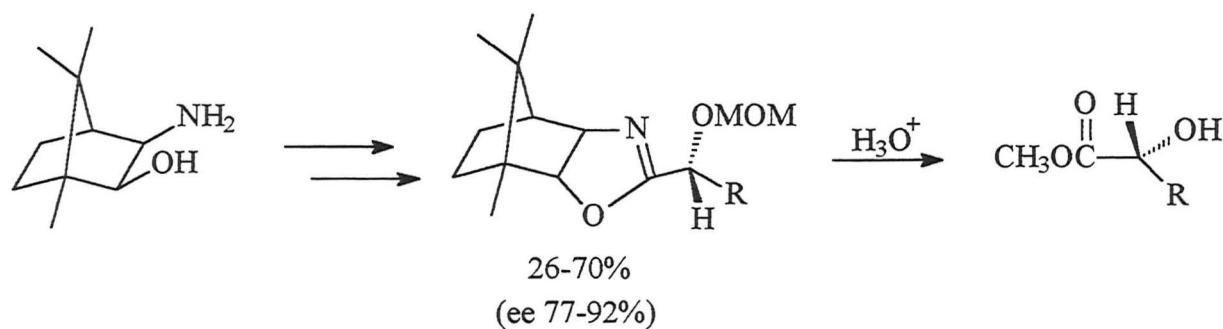
Esquema 1

Person e col.¹⁹ constataram que auxiliares quirais podem apresentar na posição α grupos nucleofílicos, em vez de carbonílicos, apresentando um rendimento de 76% e excesso diastereomérico de (99:1) para a reação expressa no **Esquema 2**.



Esquema 2

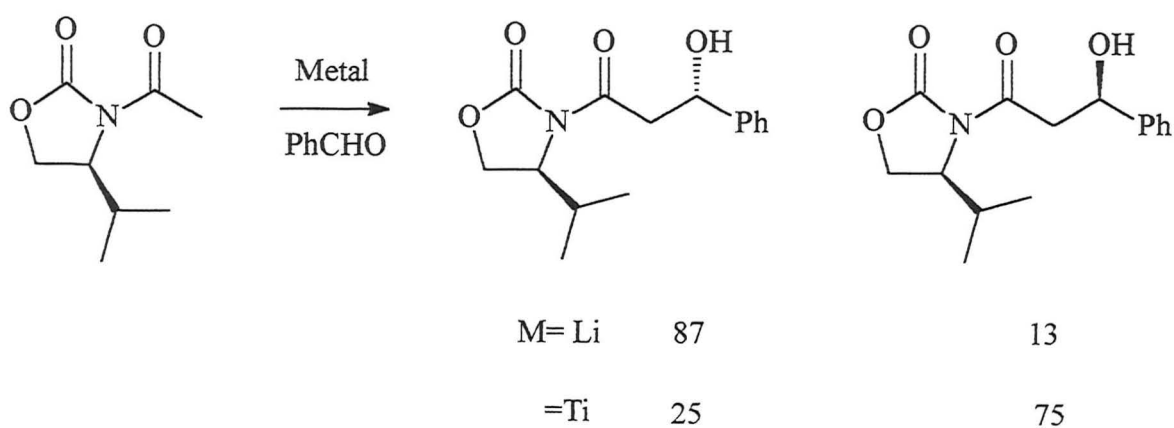
Kelly e col.²⁰, utilizando uma oxazolina obtida a partir do aminoálcool derivado da cânfora, promoveram a alquilação de um α -hidróxi-ácido com bons rendimentos e altos excessos enantioméricos (**Esquema 3**).



Esquema 3

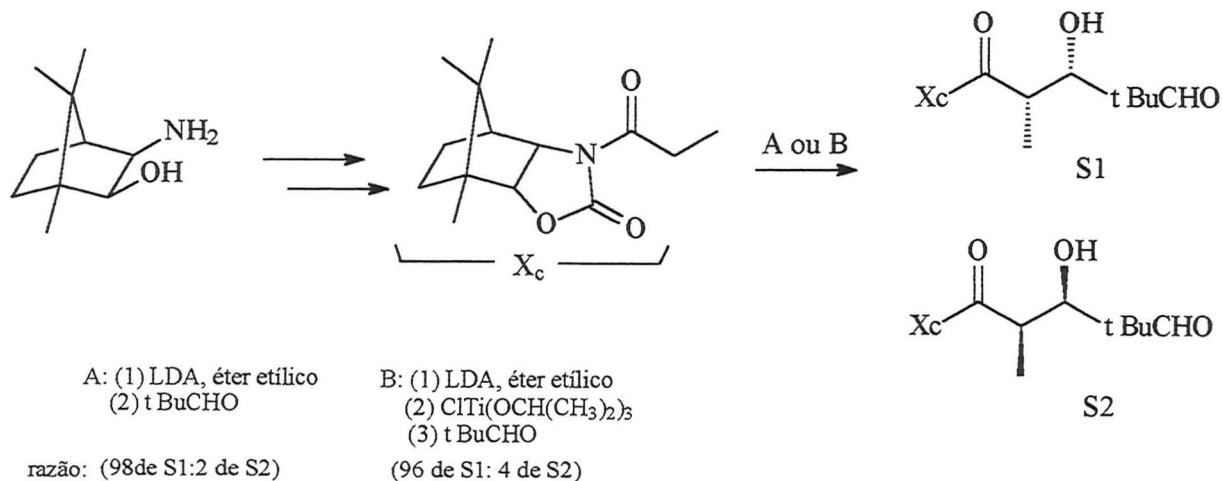
B. Condensação Aldólica

Quando ao composto carbonílico está condensada uma oxazolidinona proveniente de um aminoálcool quiral, a adição do aldeído em reações aldólicas ocorre com significativos excessos diastereoméricos. Partindo da mesma oxazolidinona, Nerz-Stormes e col.²¹ verificaram que reações aldólicas ocorrem com alta diastereoseletividade e que, mudando o agente quelante de titânio para lítio, ocorre inversão do produto formado (**Esquema 4**).



Esquema 4

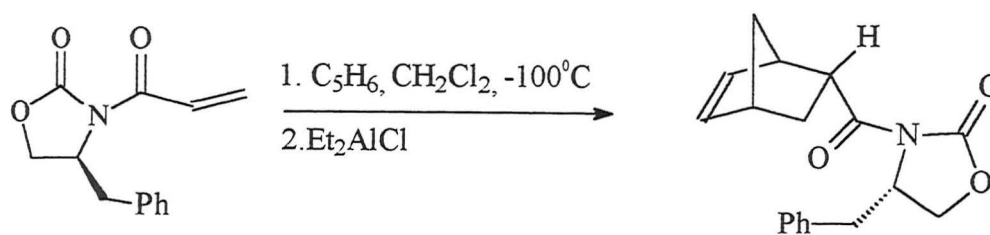
Bonner e Thornton²² utilizaram um auxiliar quiral derivado da cânfora e obtiveram ótima estereoseletividade em reações de Aldol com enolatos de Lítio e Titânio (**Esquema 5**).



Esquema 5

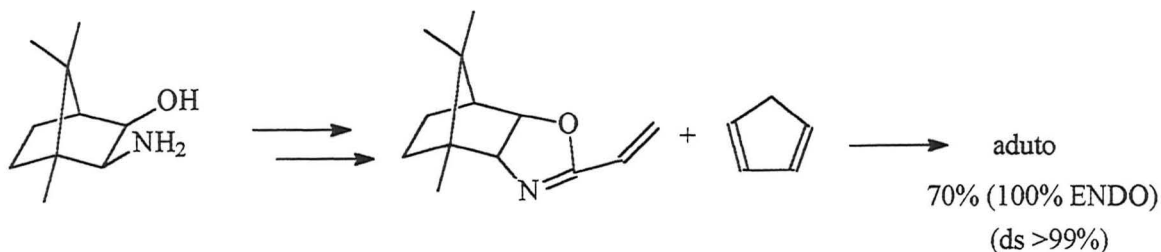
C. Reações de Diels-Alder

Cicloadições assimétricas do tipo Diels-Alder ocorrem com a formação de duas novas ligações carbono-carbono de forma regio-, enantio- e diastereosseletiva quando se utiliza um auxiliar quiral²³. Evans e col.²⁴ descreveram a síntese de carboximidas através de reações de Diels-Alder, utilizando auxiliares quirais, com alta seletividade (**Esquema 6**).



Esquema 6

Koulovsky e col.²⁵ constataram que oxazolinas α , β -insaturadas são muito bons dienófilos, quando ativadas pelo anidrido trifluoracético (**Esquema 7**).



Esquema 7

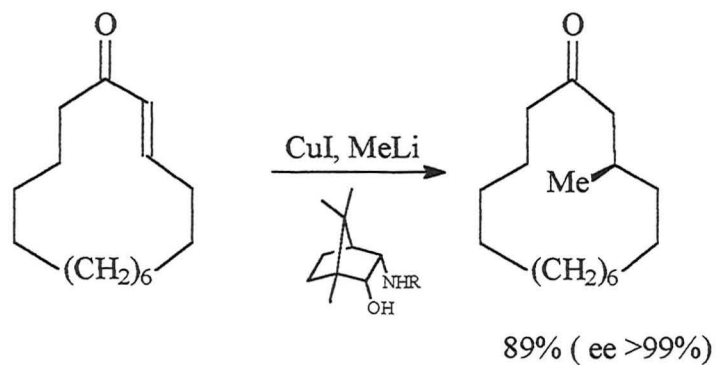
D. Outras

Além dos casos anteriormente citados, ainda são encontrados na literatura exemplos de reações de α -halogenação²⁶, α -aminação²⁷, α -oxigenação²⁸, e α -sulfenilação²⁹ que ocorrem através da formação de enolatos, utilizando-se aminoálcoois como auxiliares quirais, com excelentes excessos enantioméricos.

2.1.2.2 Ligantes

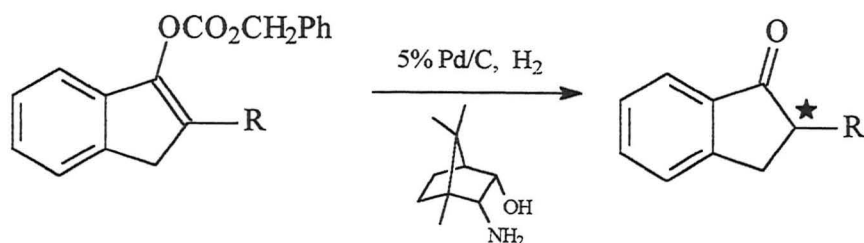
Compostos do tipo 1,2 aminoálcoois podem ser utilizados como ligantes, onde o nitrogênio e o oxigênio são usados para a formação do complexo com o centro metálico. Estes compostos são usados para modificar hidretos de Lítio e Alumínio para a redução de cetonas arílicas e propargílicas com razoável seletividade, porém para outros compostos carbonílicos a seletividade é muito baixa¹⁵.

Tanaka e col.³⁰ utilizaram aminoálcoois como ligantes quirais de cobre para indução assimétrica na síntese da (*R*)-(-)-muscona, um componente de perfumes raro na natureza, obtendo-se bons resultados (**Esquema 8**).



Esquema 8

Muzart e col.³¹ constataram que a clivagem de carbonatos enólicos derivados da indanona, pode ser induzida por paládio com um acréscimo de 38-40% na enantioseletividade em presença de um ligante quiral (**Esquema 9**).



Esquema 9

2.1.3 Preparação de 1,2 aminoálcoois

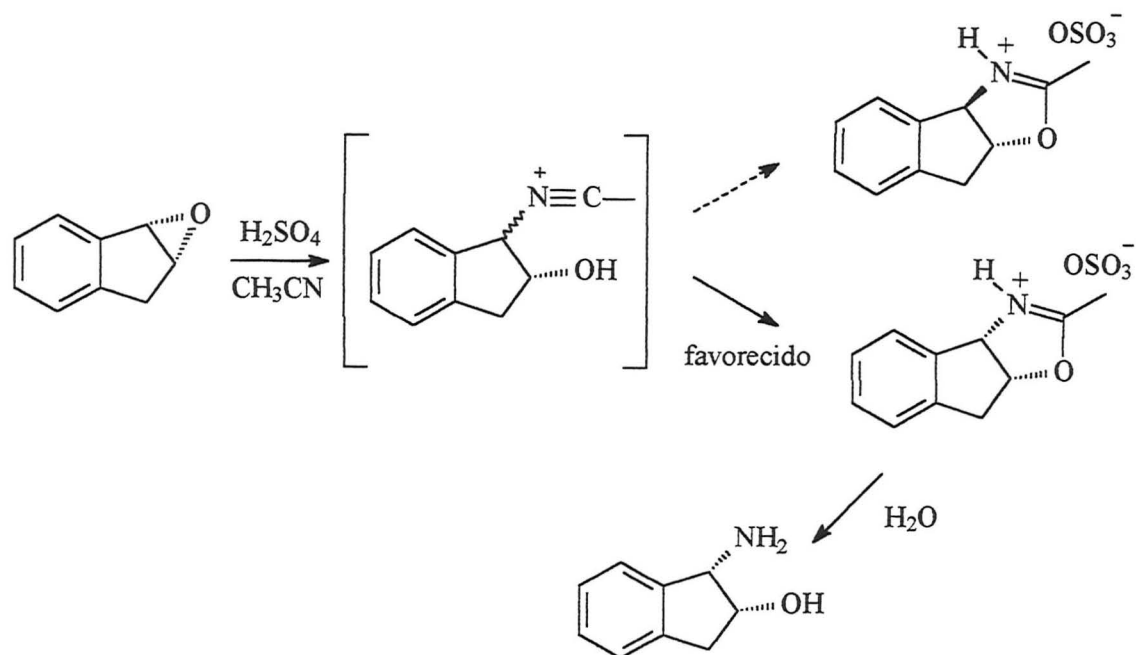
2.1.3.1 A partir de aminoácidos

Aminoálcoois quirais podem ser obtidos a partir de aminoácidos, que se encontram na natureza na sua forma enantiomericamente pura, através da redução do grupamento ácido com o sistema borohidreto de sódio-ácido sulfúrico, borohidreto de sódio-iodo, com lítio alumínio hidreto¹⁵.

2.1.3.2 A partir de epóxidos

A transformação de um epóxido em 1,2 aminoálcool ocorre através de um ataque nucleofílico, na porção estericamente menos impedida da molécula, pelo nitrogênio de uma amina primária ou secundária ou até mesmo por uma azida, levando sempre, a formação do produto *anti*¹⁵.

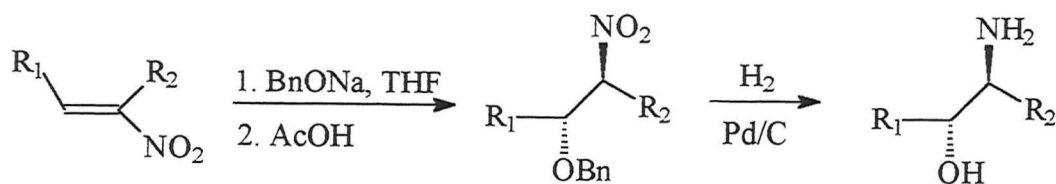
O tratamento de epóxidos com acetonitrila, na presença de ácido sulfúrico, leva à formação de 1,2 aminoálcool *syn*¹⁰ (**Esquema 10**).



Esquema 10

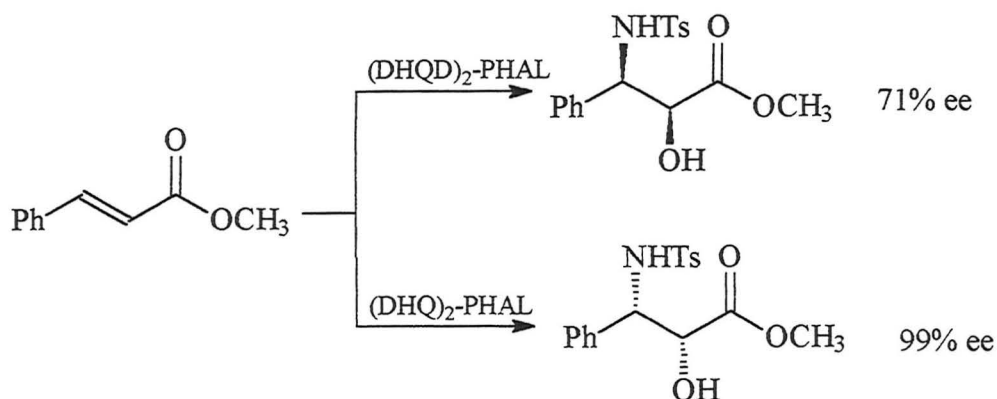
2.1.3.3 A partir de olefinas

A adição de Michael de alcóxidos a nitro olefinas, produz, seletivamente, após redução, 1,2 aminoálcoois¹⁵ (Esquema 11).



Esquema 11

Sharpless e col.³² descreveram a síntese de 1,2 aminoálcoois na forma *syn*, a partir do cinamato de metila, com um catalisador assimétrico de ósmio, onde ocorre a formação de dois centros quirais simultaneamente (**Esquema 12**).



Esquema 12

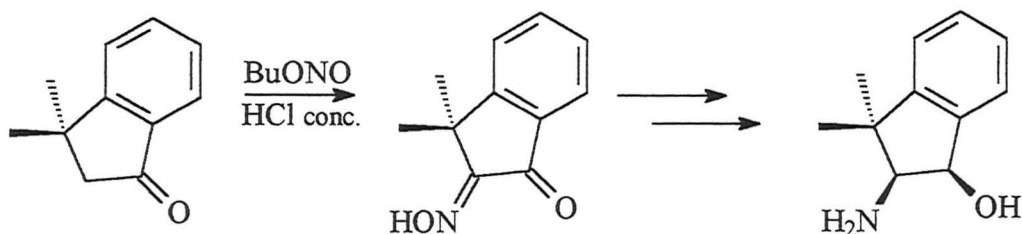
2.1.3.4 A partir de α -cetoximas

Oximas são interessantes intermediários sintéticos usados em estudos mecanísticos³³, bem como na síntese de compostos com propriedades analgésicas, anti-inflamatórias e anti-convulsivas³⁴. Estes compostos, quando possuem uma carbonila em posição α são interessantes intermediários na síntese de 1,2 aminoálcoois, sendo este um procedimento sintético muito utilizado.

As α -cetoximas podem ser obtidas a partir de compostos carbonílicos de duas formas: através de α -oximação direta ou procedendo-se primeiro a síntese da dicetona e posterior monoximação.

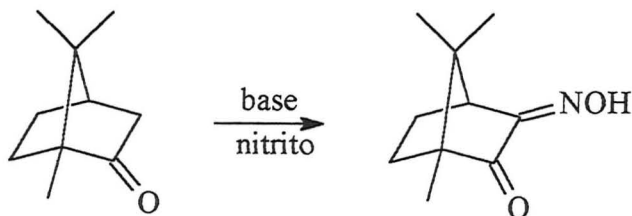
A α -oximação pode ser feita via nitroação, utilizando meio ácido, ou via enolato. Como exemplo de α -oximação via nitroação podemos citar os estudos realizados por Sudo e col.³⁵, no qual sintetizaram o aminoálcool quiral *cis*-2-amino-3,3-dimetil-1-indanol, a partir da 3,3-dimetil-1-indanona, passando pelo intermediário α -cetoximico, sintetizado utilizando a técnica de nitroação (**Esquema 13**). Porém,

este caminho fornece α -cetoximas com rendimentos baixos e, quando conduzido em meio ácido, existe a possibilidade de ocorrer rearranjos de Beckmann.



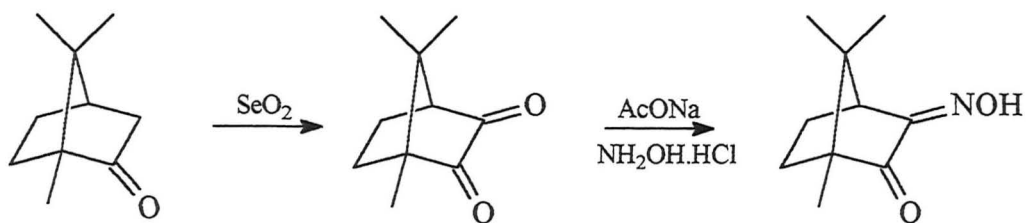
Esquema 13

Como exemplo da α -oximação, via enolato, pode-se citar o trabalho de Roy e col.³⁶, no qual foi sintetizada a α -cetoxima derivada da cânfora. Foram empregados vários tipos de bases e o nitrito de isoamila com rendimentos que variaram de 85% a 95% e com relações *anti:syn* de 66:34 a 100:0 (**Esquema 14**).



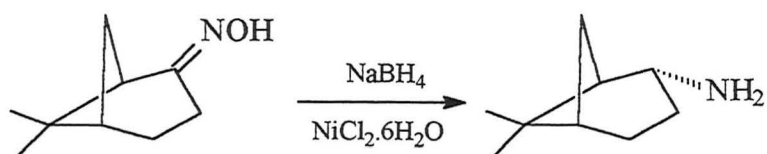
Esquema 14

Bonner e col.²², pelo tratamento da cânfora com óxido de selênio (extremamente tóxico), obtiveram a respectiva dicetona que, com posterior monoximação, forneceu a α -oximocetona em suas formas *anti* e *syn* (**Esquema 15**).



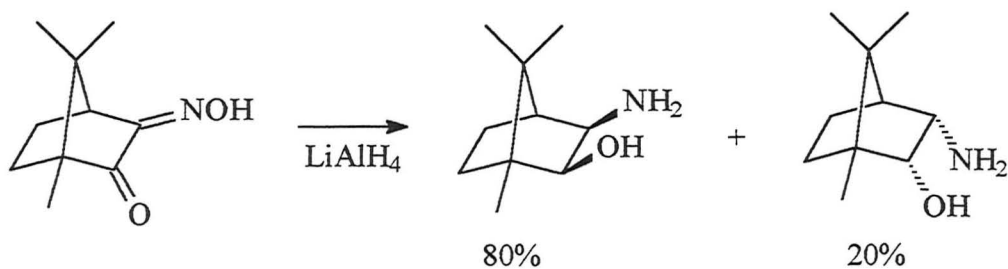
Esquema 15

Trabalhos anteriores relatam que α -cetoximas bicíclicas são facilmente reduzidas a seus respectivos aminoálcoois com LiAlH_4 , ou por redução com NaBH_4 seguido por hidrogenação com PtO_2 . Ipaktsch³⁷ constatou, também, que oximas podem ser reduzidas exaustivamente a aminas com NaBH_4 em presença de $\text{NiCl}_2\cdot 6\text{H}_2\text{O}$, com ótimo controle estereoquímico (**Esquema 16**).



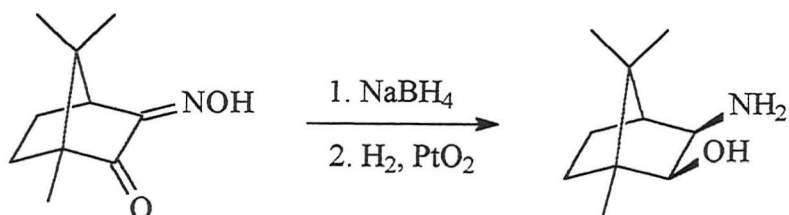
Esquema 16

Davies e col.¹⁴ relataram a redução da α -cetoxima derivada da cânfora com LiAlH_4 , onde observam a formação do respectivo aminoálcool em uma mistura diastereomérica do composto (endo-endo) e do composto (exo-exo) em uma relação de 20:80 (**Esquema 17**). Os dois diastereoisômeros foram separados através da transformação dos mesmos em seus respectivos carbamatos cíclicos e posterior recristalização em éter etílico e hexano (1:2 v/v).



Esquema 17

Uma outra alternativa para a redução de compostos bicíclicos foi proposta por Bonner e col.²², onde em um primeiro momento, a carbonila foi reduzida com NaBH_4 e, posteriormente, a oxima por hidrogenação catalítica com PtO_2 . Este método produz somente um diastereoisômero do respectivo aminoálcool (**Esquema 18**).



Esquema 18

2.2 RESOLUÇÃO ENZIMÁTICA

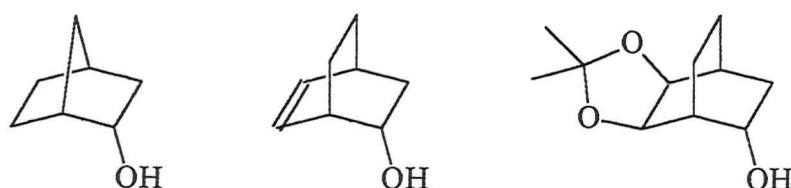
Com o advento da síntese assimétrica e o reconhecimento de que a quiralidade é fundamental na natureza, alguns métodos para obtenção de compostos bicíclicos quirais foram desenvolvidos³⁸⁻⁴¹. Entre estes métodos se destaca a biocatálise promovida por enzimas, que apresenta as seguintes vantagens⁴².

- enzimas catalisam um grande número de reações orgânicas,
- enzimas são catalisadores extremamente eficientes se comparados a processos químicos, apresentando-se muito mais efetivos,
- são catalisadores biodegradáveis, diferentemente dos catalisadores de metais de transição,
- reações catalíticas ocorrem em condições suaves (temperatura ambiente ou muito próxima a ela, pH entre 5 e 8 e pressão de 1 atm) o que diminui os problemas com isomerizações, racemizações, epimerizações e rearranjos,
- normalmente são reaproveitáveis, podendo ser usadas várias vezes,
- especificidade: são catalisadores naturais quimio-, regio-, diastereo- e enantioseletivos,
- podem catalisar reações com substratos naturais e não naturais, em solventes orgânicos ou em água.

Visto que as transformações químicas em compostos policíclicos se restringe, quase que exclusivamente, a transformações funcionais e estas devem ser realizadas de forma que não ocorram rearranjos intramoleculares e que as reações

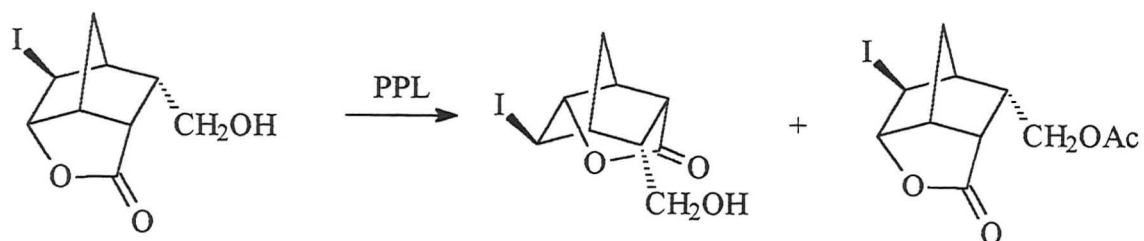
de resolução enantiomérica ocorrem em condições suaves, muitos estudos de catálise enzimática foram realizados com sistemas policíclicos.

Griengl e col.^{4,43} relataram a síntese de bicíclicos que apresentaram boa enantioseletividade em reações de transesterificação catalisadas pela *Candida rugosa*, verificando preferência da enzima pelo isômero de configuração R (**Esquema 19**).



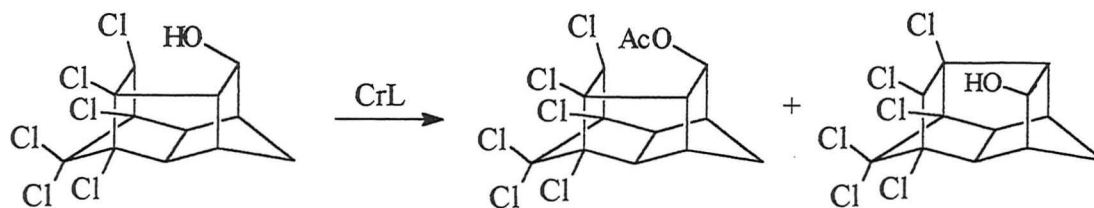
Esquema 19

Zwanenburg e col.⁴⁴ relataram a resolução enantiomérica da iodolactona através da transesterificação catalisada pela lipase do pâncreas do porco (PPL), onde obtiveram uma conversão de 40% em 8 dias e um excesso enantiomérico de 89% para o álcool e para o acetato (**Esquema 20**).



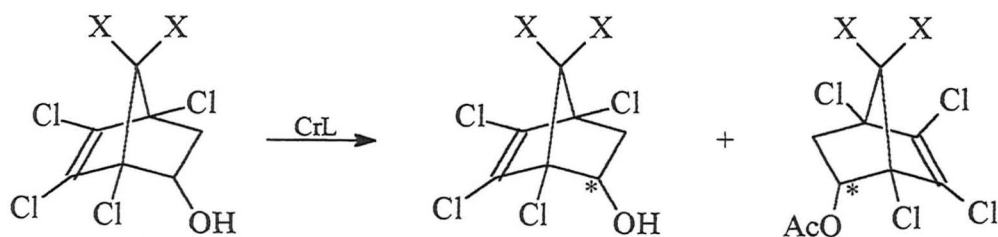
Esquema 20

Costa e col.⁷ relataram a resolução enantiomérica de estruturas pentacíclicas em reações de transesterificação com lipase da *Candida rugosa*, obtendo uma conversão de 44% e um excesso enantiomérico acima de 95% para o acetato (**Esquema 21**).



Esquema 21

Berger e col.⁴⁵ realizaram a resolução enantiomérica de sistemas bicíclicos obtendo ótimos resultados (**Tabela I**) utilizando a lipase da *Candida cylindracea*, hoje denominada *Candida rugosa* (**Esquema 22**).



2	A	b	c
x	H	Cl	OCH ₃

Esquema 22

Tabela I: Dados da reação de enriquecimento enantiomérico de sistemas bicíclicos, obtidos por Berger e col..

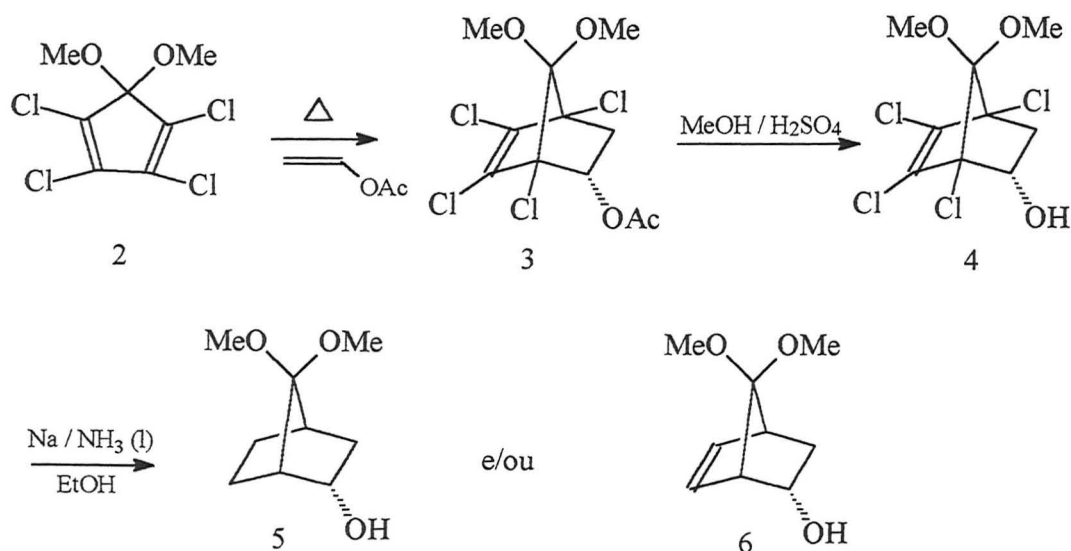
Substrato	Conversão(%)	Álcool ee (%)	éster ee (%)
2a	51	99	97
2b	43	70	95
2c	50	98	>99

3.RESULTADOS E DISCUSSÃO

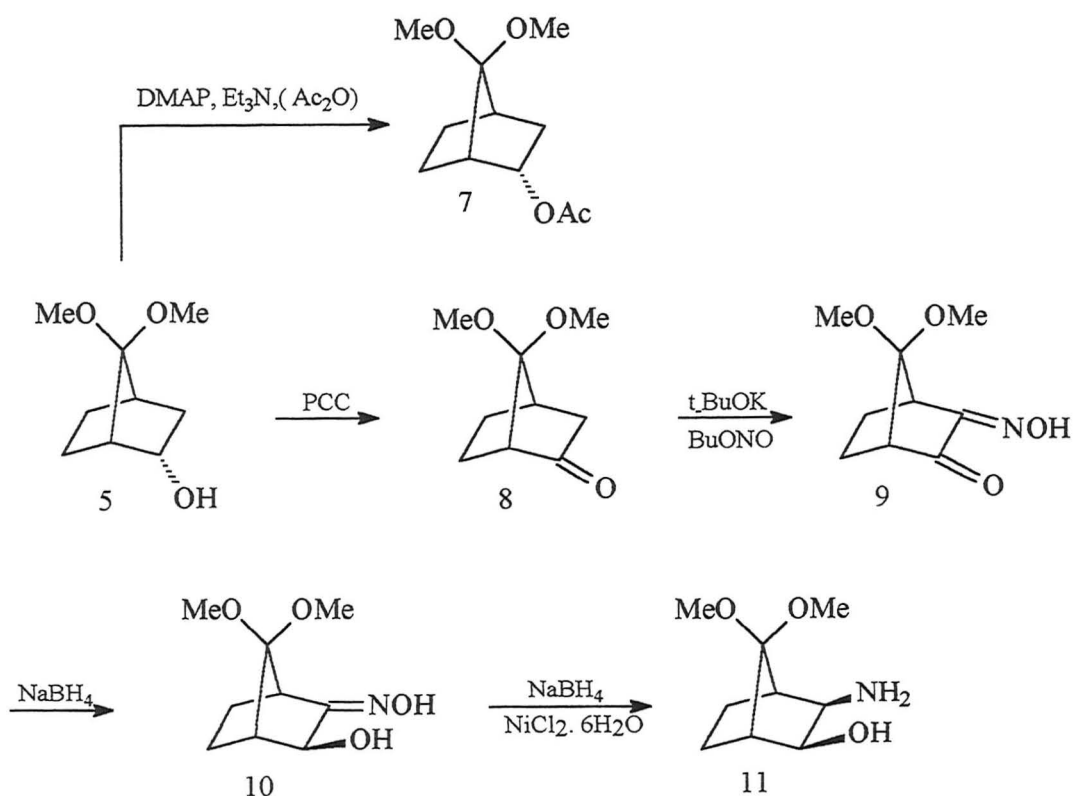
3.1 SÍNTESE RACÊMICA

Esta seção está organizada de modo a apresentar o processo de síntese dos diversos intermediários até o composto alvo deste trabalho, o aminoálcool **11** (**Esquemas 23 e 24**). A execução desse processo sintético teve como objetivo verificar a viabilidade da rota sintética proposta, determinar as melhores condições experimentais e os reagentes mais adequados para a síntese do aminoálcool (\pm)-**11**, para, então, aplicá-los na síntese dos compostos quirais. Portanto, a seguir, serão abordados aspectos relativos a síntese, dificuldades experimentais encontradas e a caracterização dos produtos sintetizados.

3.1.1 Metodologia para obtenção do aminoálcool racêmico **11**



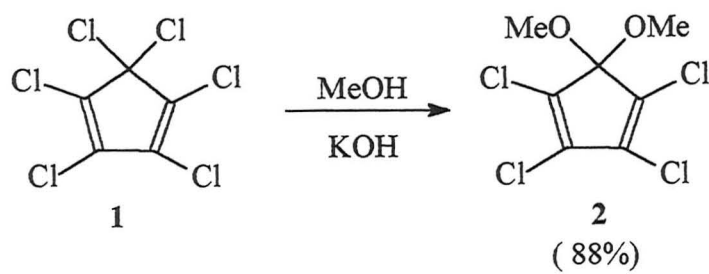
Esquema 23



Esquema 24

3.1.2 Material de partida

A reação de cicloadição tem sido o principal método de obtenção de compostos policíclicos. Este tipo de reação caracteriza-se por ser concertada e ocorrer entre um composto com 4 elétrons π (dieno conjugado) e outro com 2 elétrons π (dienófilo). No presente caso, para a obtenção dos compostos bicíclicos, foi utilizado como dienófilo o acetato de vinila e como dieno o 5, 5-dimetóxi-1, 2, 3, 4-tetraclorociclopentadieno (**2**). O dieno **2** também pode ser obtido a partir do hexaclorociclopentadieno (**1**), por reação com hidróxido de sódio e metanol (Esquema 25).



Esquema 25

O composto **2** foi caracterizado por seu espectro de RMN¹H (**Figura 1**), onde observa-se um singlete em 3,4 ppm referente aos hidrogênios das metoxilas.

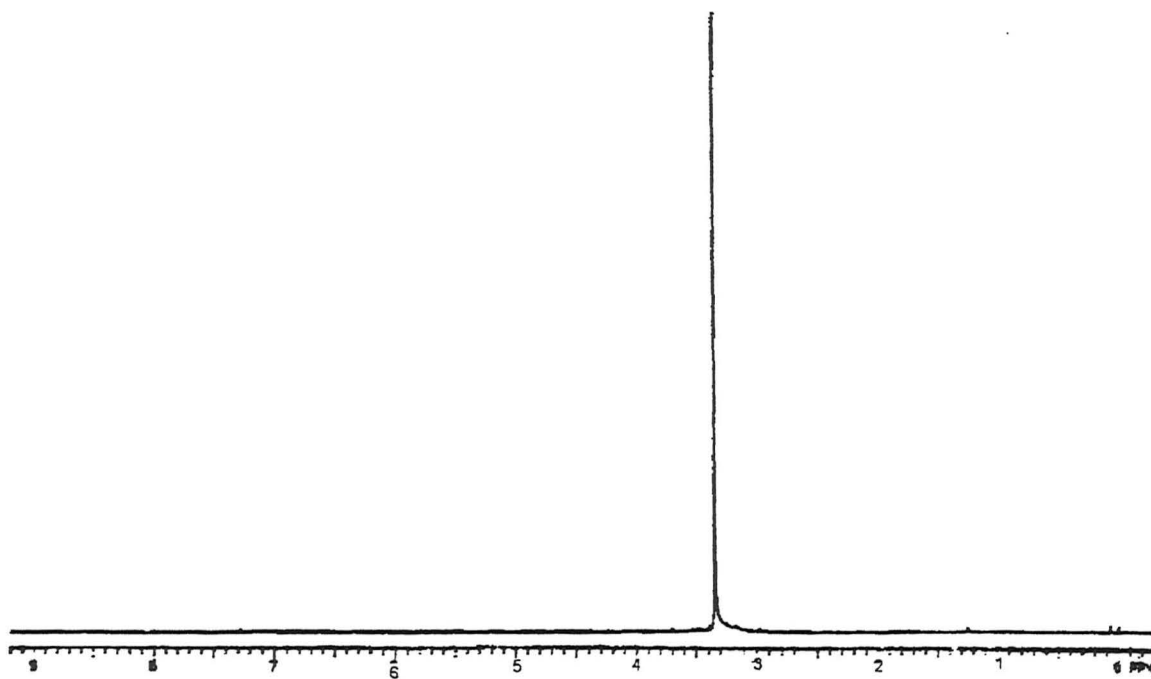
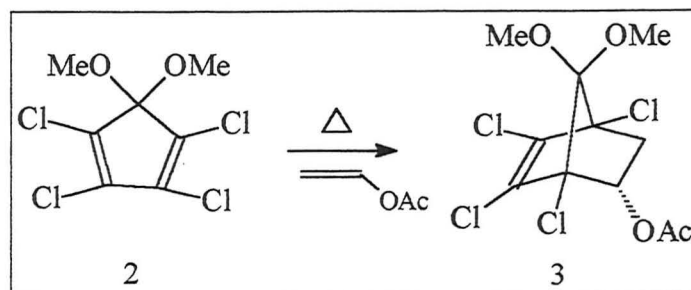


Fig. 1 – Espectro de RMN¹H do composto **2** (CDCl₃, 200 MHz).

3.1.3 Síntese do 2-(endo)-Acetato-7,7-dimetóxi-1,4,5,6-tetraclorobiciclo [2.2.1]hept-5-eno (3)



Esquema 26

A síntese do composto **3** foi descrita por Paquette e col.⁴⁶, onde o dieno **2** e o acetato de vinila (em excesso) foram refluxados por 5 dias, fornecendo o aduto **3** com um rendimento de 91% após recristalização. Em vista do longo tempo que esta metodologia requer, buscou-se diminuí-lo elevando-se a temperatura de 68°C (temperatura de refluxo do acetato de vinila) para 210°C, temperatura esta normalmente utilizadas em reações de Diels-Alder para a formação de policíclicos com o ciclopentadieno. Cabe salientar que neste método tem-se, além do aumento da temperatura, um aumento de pressão, visto que a reação é conduzida em um sistema fechado. Nesta metodologia o dieno **2** e o acetato de vinila foram utilizados em uma relação de 1:1,5 e forneceu o aduto **3**, após 9 horas de reação, com o consumo dos produtos de partida (rendimento de 68%). Mas, apesar de o rendimento ter sido inferior ao obtido por Paquette⁴⁶, observou-se que o rendimento da reação é variável com a temperatura. Deste modo otimizou-se as condições reacionais a fim de obter-se uma temperatura onde tenha-se um bom rendimento com um tempo de reação menor. Para isso realizou-se o experimento em temperaturas diferentes, conforme a **Tabela II**.

Tabela II. Variação do rendimento da reação de Diels-Alder do dieno **3** com o acetato de vinila.

Tempo de reação (h)	Temperatura (°C)	Rendimento
9	210	68% ^a
9	190	82% ^a
9	170	95% ^a
9	120	40% ^b

a) Rendimentos após recristalização

b) Reação incompleta

Portanto, as melhores condições, no que diz respeito à temperatura e o tempo de reação, foi a 170°C. Onde, obtêm-se um bom rendimento para a reação de cicloadição entre o dieno **2** e o acetato de vinila em um tempo de reação bem menor se comparado ao descrito na literatura⁴⁶. Procedimento este que foi adotado neste trabalho.

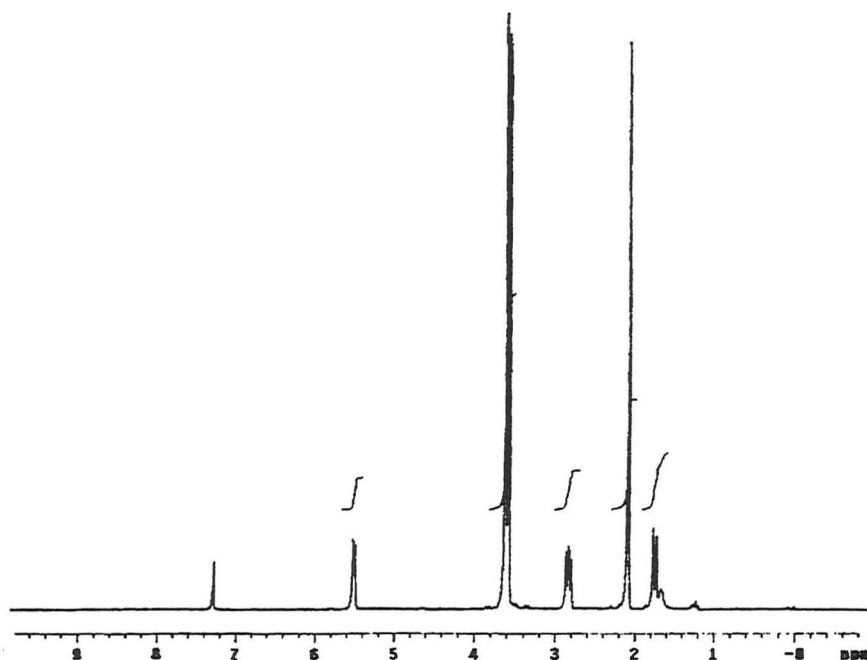
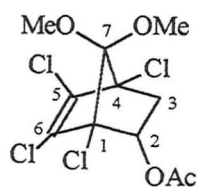


Fig. 2- Espectro de RMN¹H do acetato clorado **3** (CDCl₃, 200 MHz)

Na análise do espectro de RMN¹H (**Figura 2**) do aduto **3** pode-se observar na região de 5,5 ppm um dubleto de dubleto ($J = 2,47$ e $7,8$ Hz) referente ao hidrogênio

α -OAc, em 3,62 e 3,57 ppm dois singletos referentes aos hidrogênios das metoxilas, em 2,08 ppm um singleto referente aos hidrogênios da acetila e em 2,83 um dubleto de dubleto ($J = 7,8$ e $12,6$ Hz) referente a um dos hidrogênios do C_3 e outro dubleto de dubleto ($J = 2,47$ e $12,6$ Hz) em 1,69 ppm referente ao outro hidrogênio do C_3 .

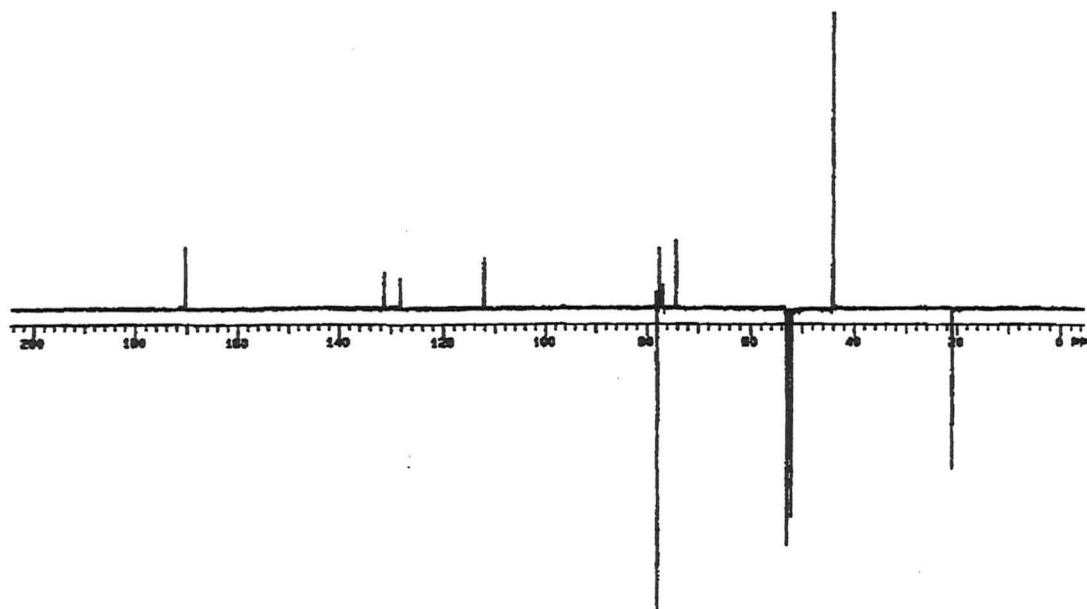
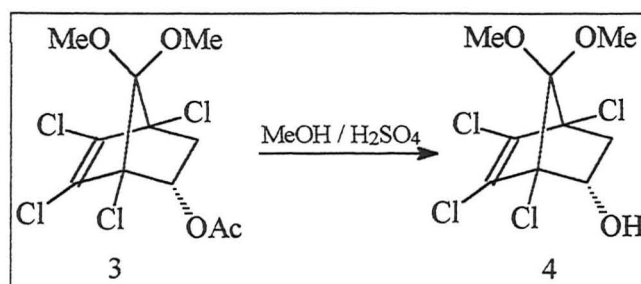


Fig. 3- Espectro de RMN¹³C(APT) do acetato clorado **3** (CDCl₃, 50 MHz)

Ao analisar-se o espectro de RMN¹³C (APT) (**Figura 3**) do composto **3** pode-se observar em 170,2 ppm um sinal referente ao carbono quaternário da carbonila da acetila, em 128,0 ppm e 131,2 ppm os sinais referentes aos carbonos quaternários C₅ e C₆, em 112,0 ppm um sinal referente ao carbono quaternário (C₇), em 77,9 ppm um sinal referente ao carbono terciário C₂, em 77,5 ppm e 74,1 ppm os sinais referentes aos carbonos quaternários C₁ e C₄, em 52,8 ppm e 51,9 ppm os sinais referentes aos carbonos das metoxilas e em 20,8 ppm um sinal referente ao carbono primário da metila da acetila.

O aduto **3** apresenta no Infravermelho (**Espectro 1**) as bandas características de carbonila em 1755 cm⁻¹ e da ligação dupla em 1606 cm⁻¹.

3.1.4 Síntese do 7,7-Dimetóxi-1,4,5,6-tetraclorobiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-(endo)-ol (4)



Esquema 27

O álcool **4** é obtido por hidrólise ácida a partir do acetato **3**, segundo metodologia de Jung e col.⁴⁷, que consiste no tratamento do acetato **3** com ácido sulfúrico e metanol, onde o sistema é refluxado por 4 horas fornecendo o álcool **4** com um rendimento de 99%.

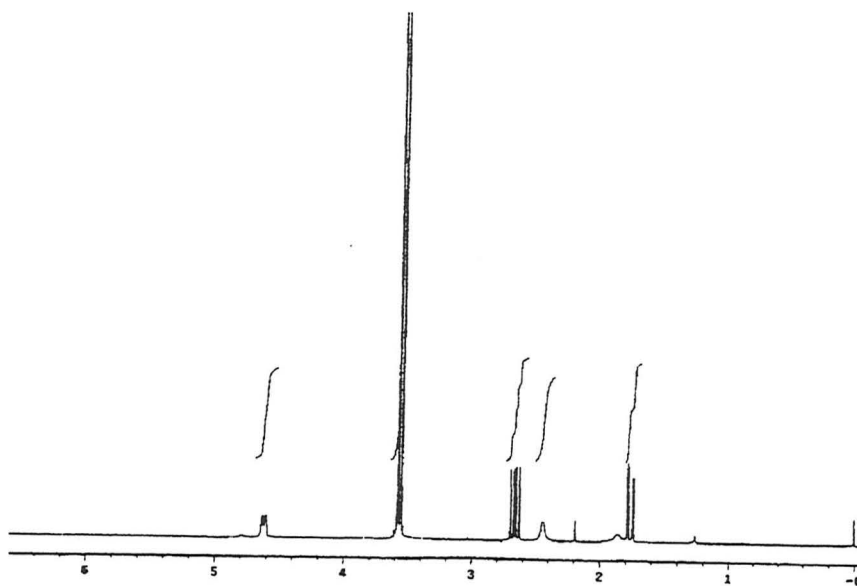
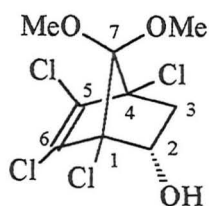


Fig. 4- Espectro de RMN¹H do álcool clorado **4** (CDCl₃, 200 MHz)

Ao analisar-se o espectro de RMN¹H (Figura 4) do composto **4** pode-se observar em 4,6 ppm um dubleto de dubleto ($J = 2,4$ e $7,8$ Hz) referente ao

hidrogênio α - OH, em 3,57 e 3,54 ppm dois singletos referentes aos hidrogênios das metoxilas, em 2,65 ppm um dubleto de dubleto ($J = 7,8$ e $12,3$ Hz) referente a um dos hidrogênios do carbono C_3 e em 1,75 ppm outro dubleto de dubleto ($J = 2,4$ e $12,3$ Hz) referente ao outro hidrogênio do carbono C_3 .

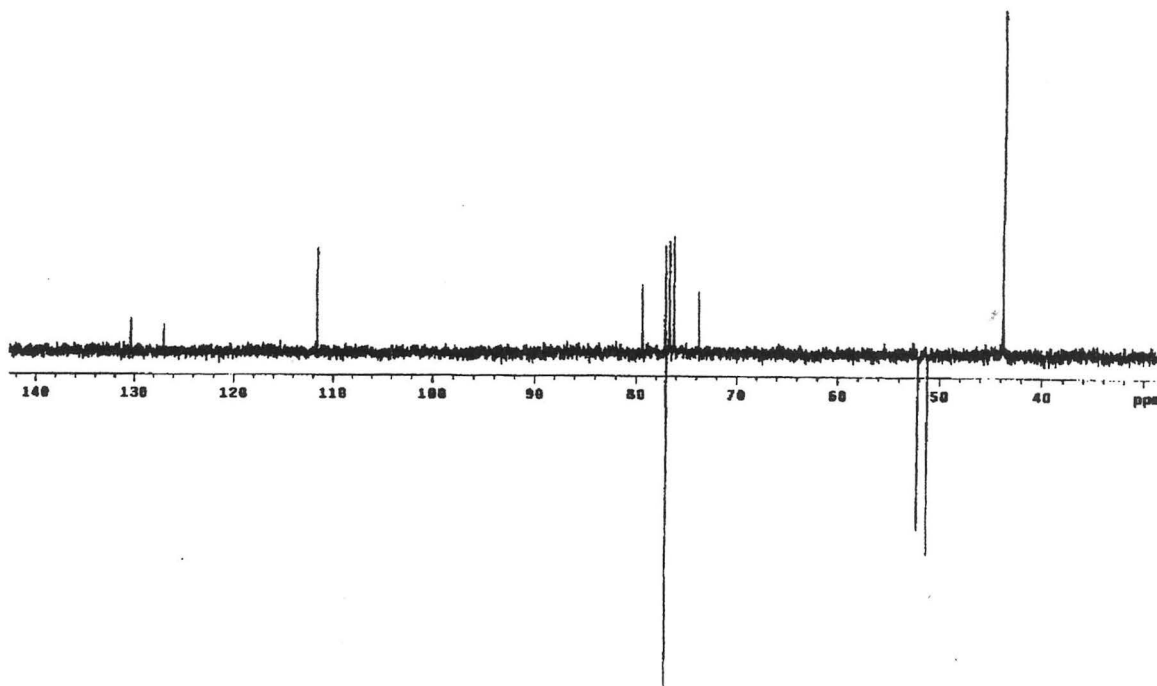
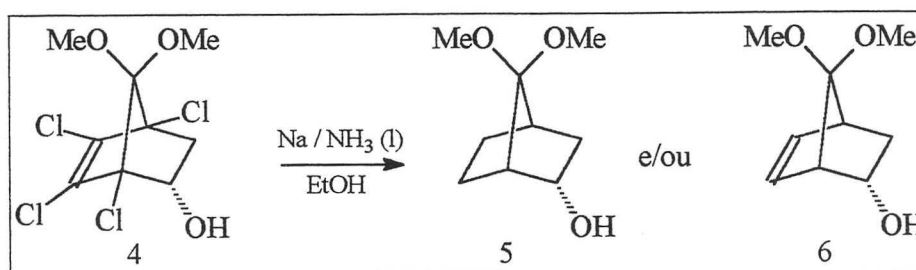


Fig. 5- Espectro de RMN¹³C (APT) do álcool clorado **4** (CDCl₃, 50 MHz)

Ao analisar-se o espectro de RMN¹³C (APT) (**Figura 5**), pode-se observar em 130,4 e 126,9 ppm observa-se os sinais relativos aos carbonos quaternários clorados da dupla ligação C_5 e C_6 , em 111,6 ppm um sinal relativo ao carbono quaternário C_7 , em 79,4 ppm e 73,7 ppm os sinais relativos aos carbonos clorados quaternários C_1 e C_4 , em 52,1 ppm um sinal relativo ao carbono terciário C_2 , em 51,2 ppm e 43,7 ppm os sinais relativos aos carbonos primários das metoxilas e em 43,7 ppm um sinal relativo ao carbono secundário C_3 .

O composto **4** mostra no Infravermelho (**Espectro 2**) as bandas típicas de hidroxila em 3457 cm^{-1} e de ligação dupla em 1605 cm^{-1} .

3.1.5 Síntese do 7,7-Dimetoxibiciclo[2.2.1]heptan-2-(endo)-ol (5)



Esquema 28

No processo de decloração do álcool **4**, utilizou-se, inicialmente, o sistema Li/t-BuOH/THF/ultrasom ou Na/etanol/refluxo, metodologias eficientes e normalmente usadas em nosso laboratório, que sempre resultaram em ótimos rendimentos químicos quando aplicados a estruturas policíclicas. Entretanto, para a estrutura bicíclica **4**, ambos mostraram-se ineficientes, pois recuperou-se parte do composto de partida e obteve-se vários produtos de decomposição sem verificar-se a formação da substância desejada. Portanto, aplicou-se o processo de Birch, Na/NH₃/etanol a -78°C, quando foram alcançados rendimentos da ordem de 72% para a mistura dos álcoois **5** e **6**. Verificou-se que o rendimento da reação e a proporção na formação dos álcoois **5** e **6** é fortemente dependente do tempo de reação. Esse processo de decloração com quantidades em torno de 3g do álcool clorado **4**, com um tempo de reação de 5 minutos, fornece os álcoois **5** e **6** na proporção de 80:20, os quais são separados e purificados por cromatografia em coluna flash de sílica gel, eluída com hexano/acetato de etila. Deixando-se a reação ocorrer por tempos superiores a 30 minutos, obtêm-se exclusivamente o álcool **5**, mantendo-se os mesmos rendimentos verificados nas reações realizadas em tempos inferiores a esse. Tendo em vista esses resultados e o fato de que a separação desses compostos não é fácil, decidiu-se preparar as estruturas saturadas, uma vez que uma futura aplicação da estrutura alvo **11** como indutor quiral deve ser promovida pelo lado da molécula onde estão os grupos funcionais amino e álcool.

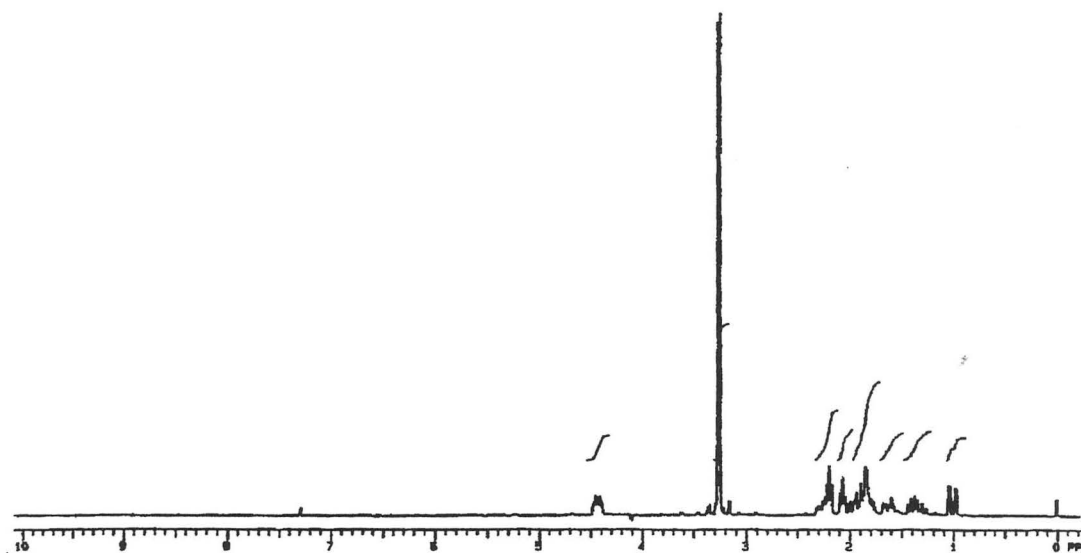
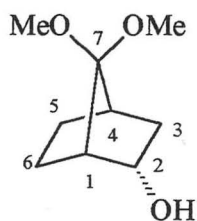


Fig. 6- Espectro de RMN¹H do álcool **5** (CDCl₃, 200 MHz)

Pelo espectro de RMN¹H (**Figura 6**) pode-se observar em 4,3 ppm um multiplete referente ao hidrogênio α-OH, em 3,09 ppm e 3,05 ppm dois singletos referentes aos hidrogênios das metoxilas, e os demais sinais, na região de 0,98 a 2,12 ppm característicos do composto **5**⁴⁸.

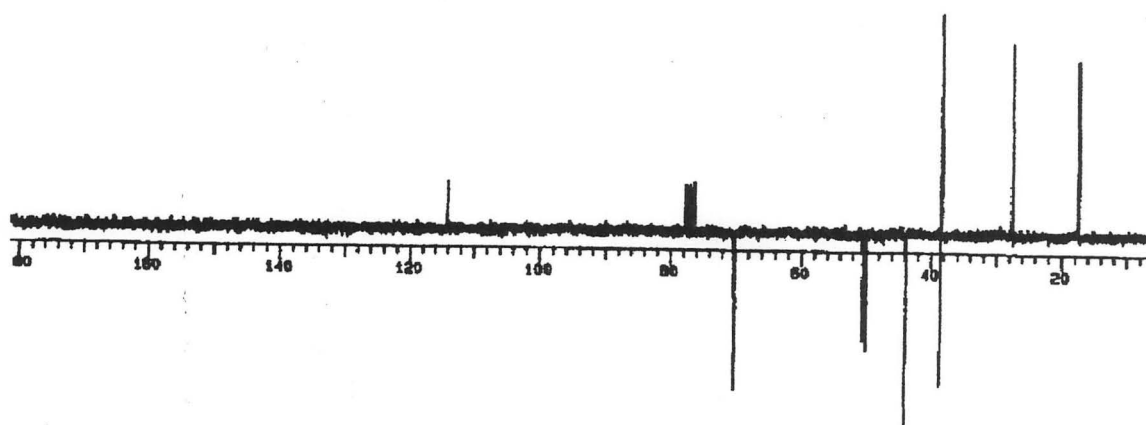


Fig. 7- Espectro de RMN¹³C (APT) do álcool **5** (CDCl₃, 50 MHz)

Ao analisar-se o espectro de RMN¹³C (APT) (**Figura 7**) do composto **5** pode-se observar o sinal em 114,1 ppm referente ao carbono quaternário C₇, em 70,1 ppm

o sinal referente ao carbono terciário ligado ao oxigênio da hidroxila C_2 , em 50,5 e 50,0 ppm os sinais referentes aos carbonos primário das metoxilas, em 43,8 e 38,5 ppm os sinais referentes aos carbonos terciários da cabeça de ponte C_1 e C_4 , e em 38,4, 27,6 e 17,5 ppm os sinais referentes aos carbonos secundários C_3 , C_5 e C_6 .

O composto **5** apresenta no Infravermelho (**Espectro 3**) uma banda típica de hidroxila em 3409 cm^{-1} .

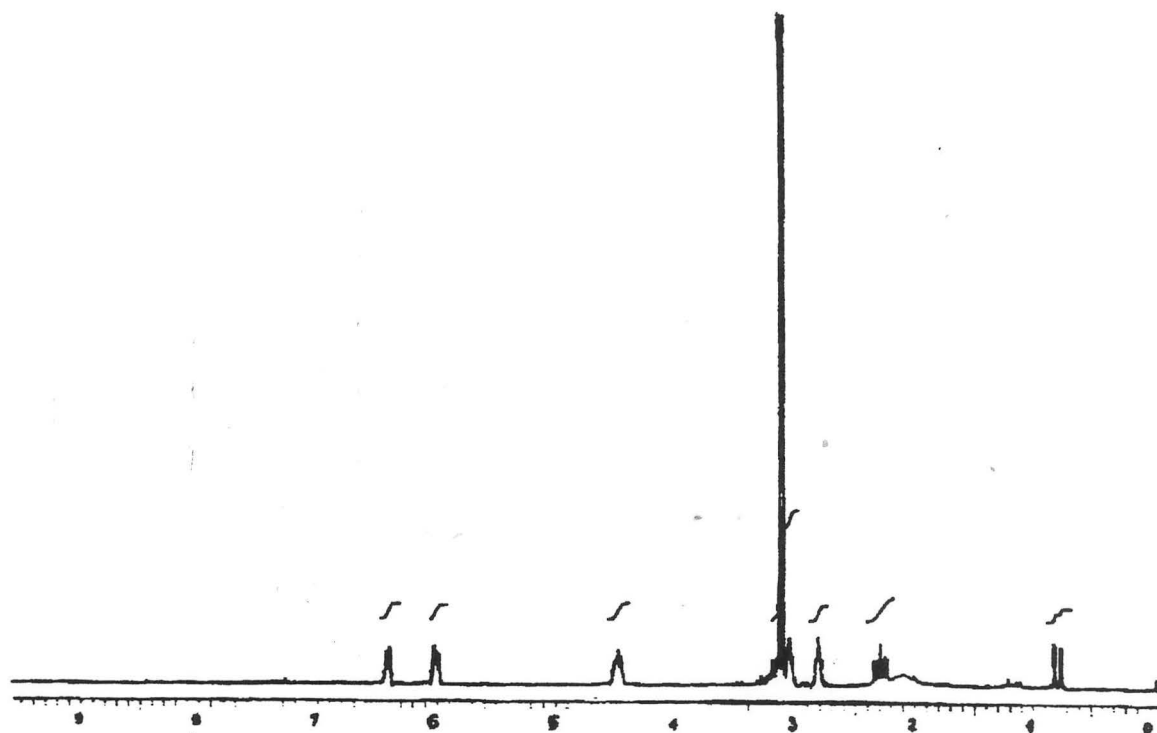
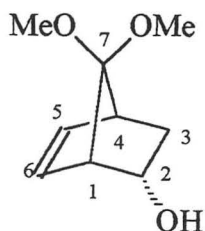
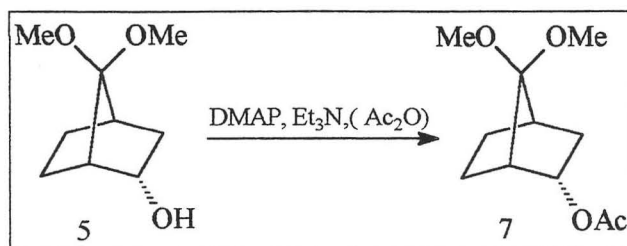


Fig.8- Espectro de RMN^1H do álcool **6** (CDCl_3 , 200 MHz)

Pela análise do espectro de RMN^1H (**Figura 8**) do álcool **6**, podemos atribuir como sinais característicos desta estrutura, quando comparado com o composto **5**, os sinais referentes aos hidrogênios da dupla ligação em 6,0 ppm e 6,4 ppm.

O composto também foi caracterizado por RMN^{13}C (técnica de APT) (**Espectro 4**) e Infravermelho (**Espectro 5**).

3.1.6 Síntese do 7,7-Dimetoxibiciclo[2.2.1]heptan-2-(endo)-il acetato (7)



Esquema 29

Verificou-se neste trabalho que o composto **5** se degrada quando armazenado por um tempo relativamente longo, observando-se a formação de vários produtos de decomposição. Em decorrência disto, e acreditando-se que este fato deve-se a função álcool da estrutura realizou-se a proteção da mesma com anidrido acético em presença de DMAP(dimetilaminopiridina) e trietilamina, fornecendo o acetato **7** com rendimento de 94%. Este produto mostrou-se estável, sendo, portanto, uma boa forma de armazenar o álcool **5**.

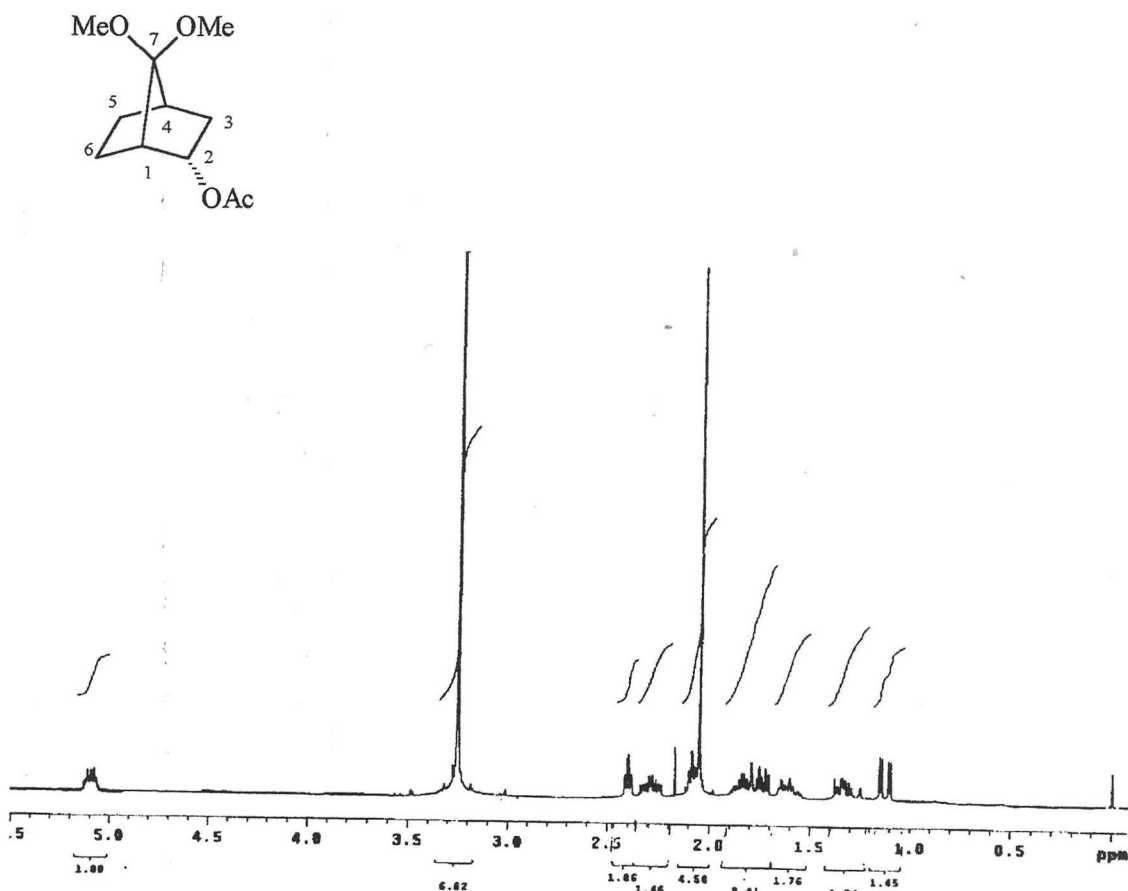


Fig.9- Espectro de RMN¹H do acetato **7** (CDCl₃, 200 MHz)

Ao analisar-se o espectro de RMN¹H (**Figura 9**) do acetato **7**, pode-se observar em 5,09 ppm o sinal referente ao hidrogênio α-OAc e em 2,05 ppm o sinal referente a metila da acetila.

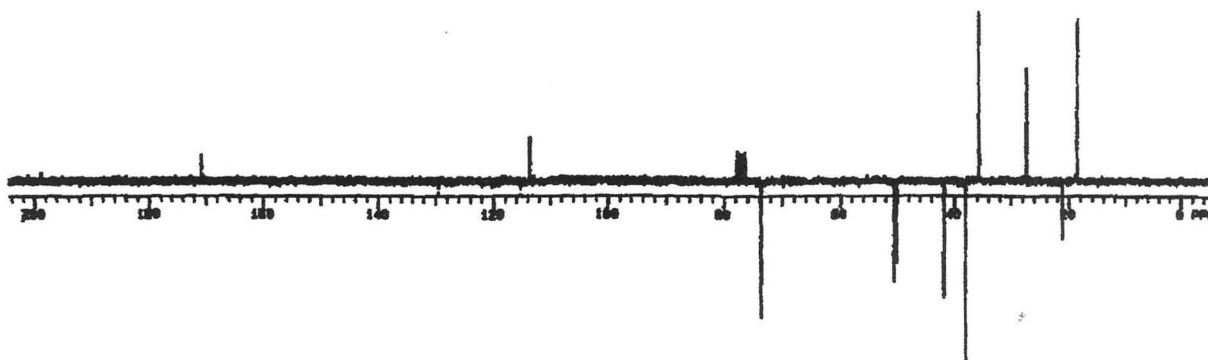
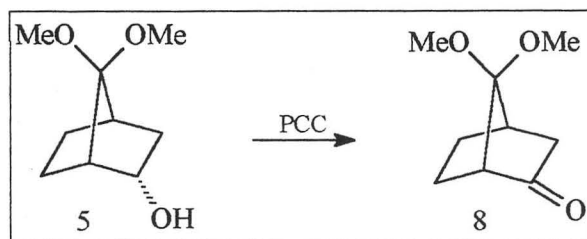


Fig. 10- Espectro de RMN¹³C (APT) do acetato **7** (CDCl₃, 50 MHz)

Ao analisar-se o espectro de RMN¹³C (APT) (**Figura 10**) do composto **7**, pode-se observar em 171,0 ppm o sinal relativo ao carbono da carbonila e em 21,1 ppm o sinal relativo ao carbono da metila do grupo acetila.

O composto **7** apresenta no Infravermelho (**Espectro 6**) a banda característica da carbonila em 1738 cm⁻¹.

3.1.7 Síntese do 7,7-Dimetoxibiciclo[2.2.1]heptan-2-ona (**8**)



Esquema 30

A cetona **8** é obtida, de acordo com o método descrito por Marchand e col.⁴⁸, por oxidação do álcool **5** com PCC (clorocromato de piridínio), seguido de filtração em coluna de sílica gel eluída em éter etílico, com um rendimento de 95%.

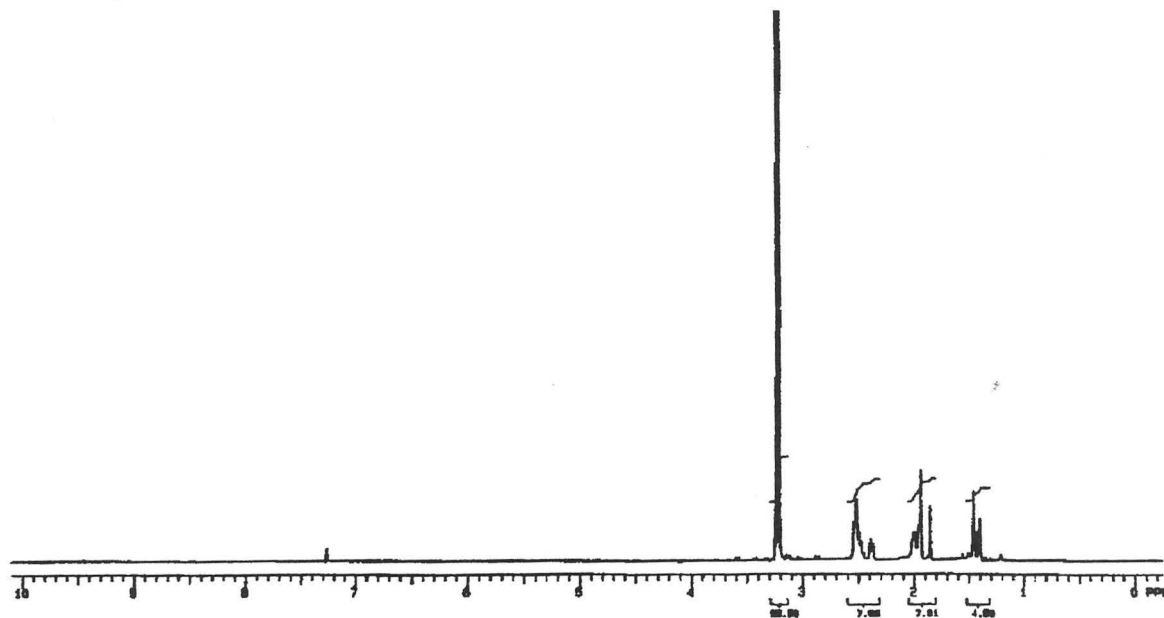
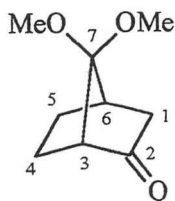


Fig.11- Espectro de RMN¹H da cetona **8** (CDCl₃, 200 MHz)

Ao realizar-se a análise do espectro de RMN¹H (**Figura 11**) da cetona **8**, observa-se em 3,24 e 3,21 ppm os singletes relativos aos hidrogênios da metila das metoxilas e os demais sinais são caracterizados segundo atribuição de Marchand⁴⁸: δ 1,42 (m, 2H), 1,8 (s, 1H), 1,95 (m, 2H), 2,38 (m, 1H), 2,47 (m, 2H).

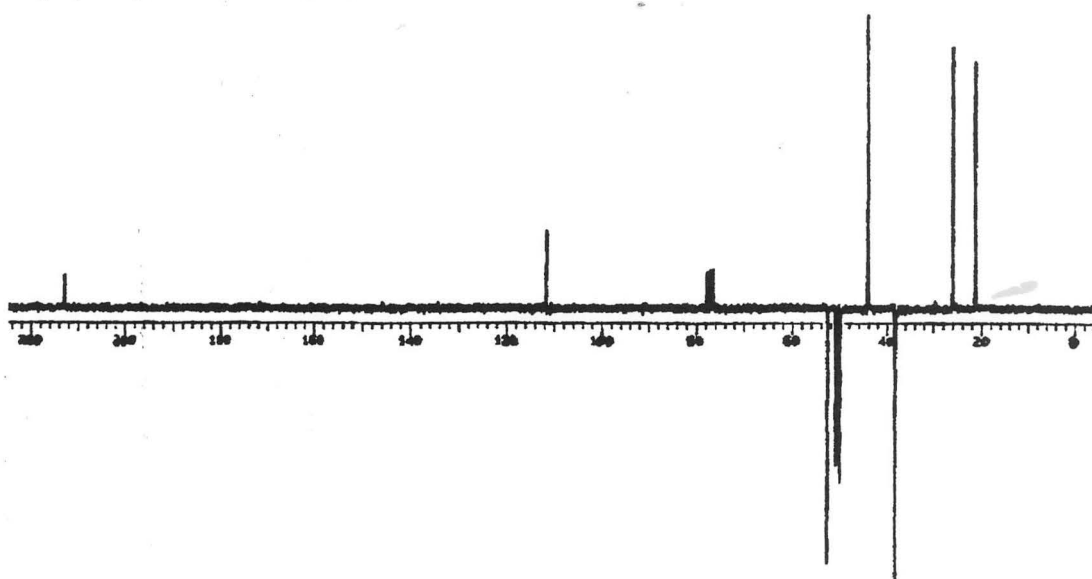
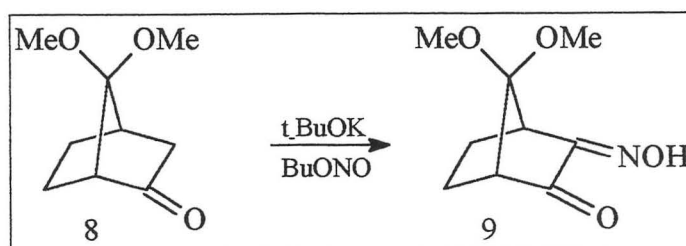


Fig. 12- Espectro de RMN¹³C (APT) da cetona **8** (CDCl₃, 50 MHz)

O espectro de RMN¹³C (**Figura 12**) foi analisado por comparação com os dados atribuição de Marchand⁴⁸: δ 21,2 (CH₂), 25,9 (CH₂), 38,1 (CH), 44,0 (CH₂), 49,9 (CH₃), 50,8 (CH₃), 52,6 (CH), 111,5 (C), 212,7 (C=O).

A banda da carbonila em 1755 cm⁻¹ no Infravermelho (**Espectro 7**) caracteriza a cetona **8**.

3.1.8 Síntese do 3-Oximo-7,7-dimetoxibiciclo[2.2.1]heptan-2-ona (**9**)



Esquema 31

As cetoximas podem ser sintetizadas a partir de cetonas através de 3 processos: o primeiro, com catálise ácida, apresenta rendimentos baixos; a segunda, via oxidação por óxido de selênio, que, no presente caso, daria uma estrutura com um plano de simetria, inviabilizando a síntese quiral; e, no terceiro, a nitroação ocorre via catálise básica com bons rendimentos, propiciando a síntese assimétrica. Esse terceiro processo sintético é uma metodologia descrita por Roy e col.³⁶ para a α -oximação da cânfora, onde é utilizado o nitrito de iso-pentila. Deste modo, foram, inicialmente, preparados os nitritos de *t*-butila, de *iso*-pentila, de *n*-pentila e de *n*-butila⁴⁹. Após, os mesmos foram testados nas reações com o *t*-butóxido de potássio sobre a cetona **8** para verificar qual dos nitritos forneceria as oximas com melhores excessos das formas *anti* e *syn*. Verificou-se que a reação somente ocorreu com o *t*-butóxido de potássio e o nitrito de *n*-butila, formando a cetoxima **9** em suas formas *syn* (20%) e *anti* (80%) com rendimento de 85%. A oxima exclusivamente *anti* é obtida refluxando-se a mistura diastereomérica por 5 dias em acetato de etila. Cabe salientar que o composto **9** é inédito na literatura.

referentes aos hidrogênios das metoxilas, em 2,09 e 1,63 ppm dois multipletos referentes aos hidrogênios dos carbonos C₅ e C₆.

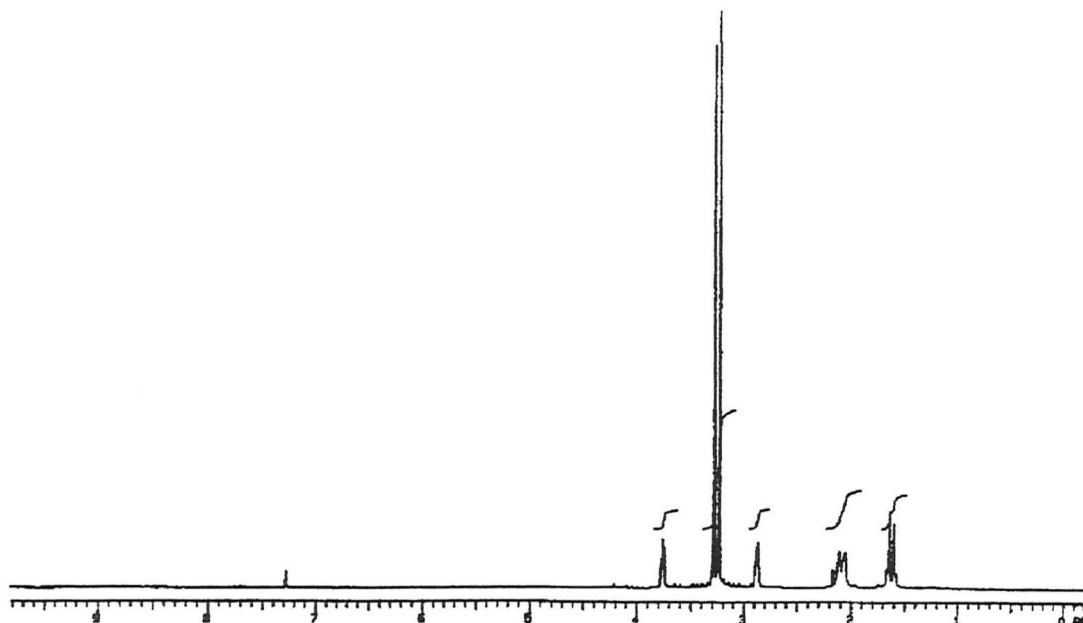
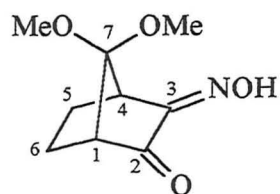


Fig.13- Espectro de RMN¹H da *anti* cetoxima **9** (CDCl₃, 200 MHz)

Ao analisar-se o espectro de RMN¹H (**Figura 13**) da *anti* cetoxima **9**, pode-se observar em 3,78 ppm e 2,88 ppm os multipletos referentes a um dos hidrogênios ligados aos carbonos cabeça de ponte C₁ e C₄, em 3,27 ppm e 3,22 ppm singletos.

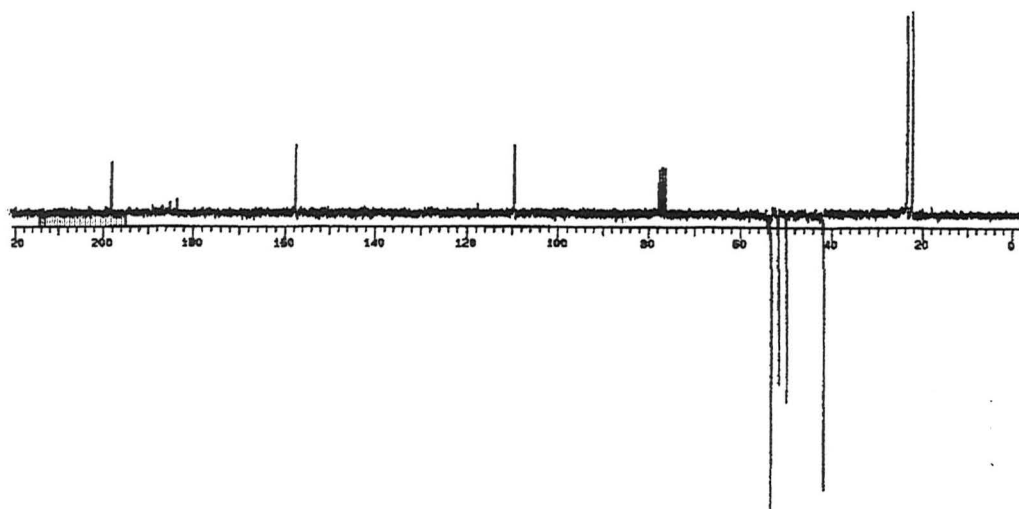


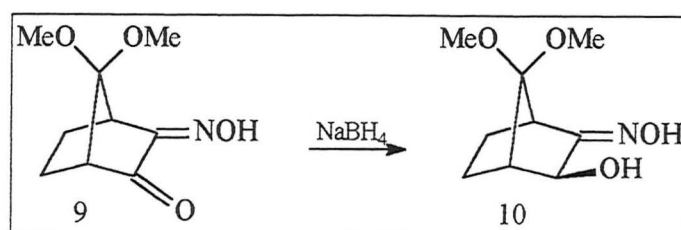
Fig. 14- Espectro de RMN¹³C (APT) da *anti* cetoxima **9** (CDCl₃, 50 MHz)

Pela análise do espectro de RMN¹³C (APT) (**Figura 14**), pode-se observar em 198,2 ppm um sinal referente ao carbono quaternário da carbonila, em 157,5 ppm um sinal referente ao carbono quaternário da oxima, em 109,5 ppm um sinal referente ao carbono quaternário C₇, em 53,2 ppm e 41,7 ppm os sinais referentes aos carbonos terciários cabeça de ponte C₁ e C₄, em 51,6 ppm e 49,8 ppm os dois sinais referentes aos carbonos das metoxilas, e em 23,5 e 22,3 ppm os dois sinais referentes aos carbonos secundários C₅ e C₆.

O composto **9** apresenta no Infravermelho (**Espectro 8**) as bandas em 3315 cm⁻¹ referente a hidroxila da oxima, em 1748 cm⁻¹ a carbonila e em 1644 cm⁻¹ a vibração da ligação carbono-nitrogênio da oxima.

O espectro de Massas de Alta Resolução (**Espectro 9**) apresenta um pico molecular igual a m/z: 199,0849, onde o valor calculado é de [M]⁺: 199,0844 para C₉H₁₃NO₄.

3.1.9 Síntese do 3-Oximo-7,7-dimetoxibiciclo[2.2.1]heptan-2-(exo)-ol (**10**)



Esquema 32

É conhecido que α -cetoximas bicíclicas podem ser reduzidas diretamente a seus respectivos aminoálcoois com LiAlH_4^{14} , porém para a α -cetoxima **9**, obteve-se uma mistura dos estereoisômeros (*endo-endo*), (*endo, exo*) e (*exo-exo*) do aminoálcool **11**, de difícil separação. Assim sendo, inicialmente, preferiu-se reduzir a carbonila de uma mistura das formas *anti:syn* (80:20) do composto **9** com NaBH_4 , onde isolou-se o composto **10** com um rendimento de 93 % e estereoquímica *exo*. O produto obtido constitui-se de uma mistura das formas *anti:syn* em uma relação de 60:40, sendo o produto **10** inédito na literatura.

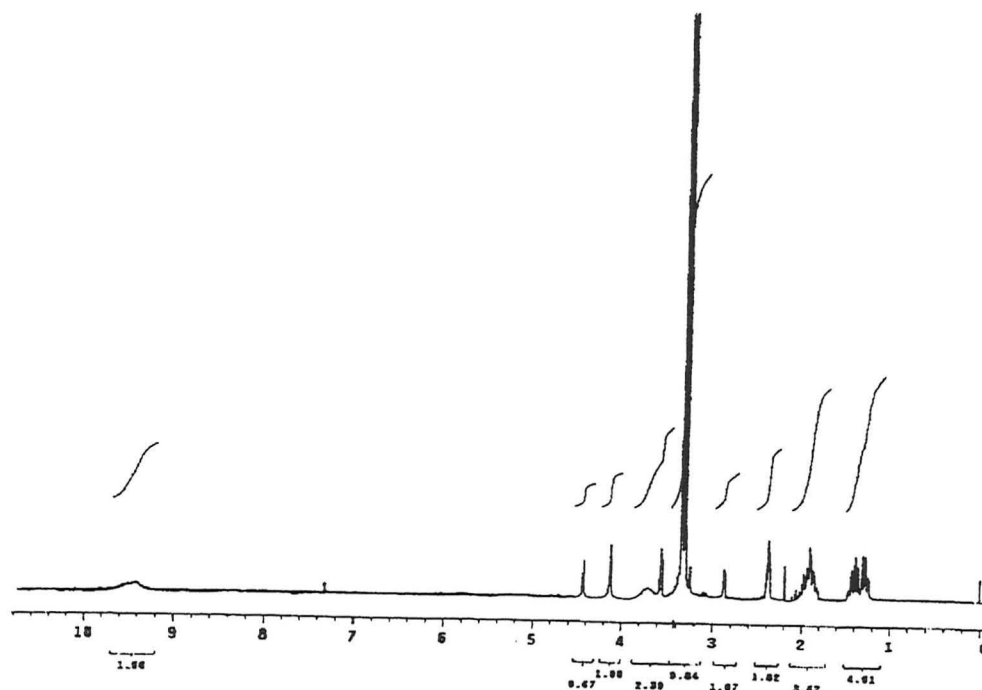
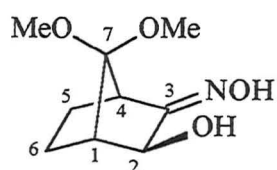


Fig.15- Espectro de RMN^1H da mistura *anti:syn* do composto **10** (CDCl_3 , 300 MHz)

Pela análise do espectro de RMN^1H (**Figura 15**) da mistura diastereomérica do composto **10** pode-se observar em 9,45 ppm um sinal alargado referente aos hidrogênios da hidroxila das duas formas diastereoméricas da oxima com integração de 1,66, em 4,42 ppm um singlete referente ao hidrogênio α -OH do composto *syn* com integração de 0,67 e em 4,11 ppm um singlete referente ao hidrogênio α -OH do composto *anti* com integração de 1,00.

A relação entre as formas *anti:syn* do composto **10** foi determinada por cromatografia gasosa e confirmada por RMN¹H, através da integração dos sinais descritos acima.

13C OBSERVE				
	INDEX	FREQUENCY	PPM	HEIGHT
Pulse Sequence: apt	1	12443.171	164.976	8.5
Solvent: cdcl3	2	12449.424	164.939	9.0
Ambient temperature	3	8539.218	113.216	17.7
INNOVA-300 "inova300"	4	8514.497	112.888	11.3
PULSE SEQUENCE: apt	5	5848.076	77.438	8.2
1st pulse 188.8 degrees	6	5887.662	77.880	9.5
2nd pulse 45.8 degrees	7	5775.797	76.578	9.1
Acq. time 1.815 sec	8	5645.438	74.982	-27.5
Width 18991.6 Hz	9	5477.479	72.622	-17.7
336 repetitions	10	3882.278	51.297	-19.8
OBSERVE C13, 75.4241769 MHz	11	3852.038	51.084	-15.8
DECUPLE H1, 299.9581855 MHz	12	3779.878	50.115	-38.5
Power 37 dB	13	3382.113	44.841	-37.5
on during acquisition	14	3348.851	44.398	-17.1
WALTZ-16 modulated	15	3867.314	49.668	-27.2
BATA PROCESSING	16	1844.925	24.461	11.9
Line broadening 1.8 Hz	17	1725.788	22.886	18.7
FT size 65536	18	1785.381	22.611	22.6
Total time 15 min, 42 sec	19	1634.393	22.465	14.4

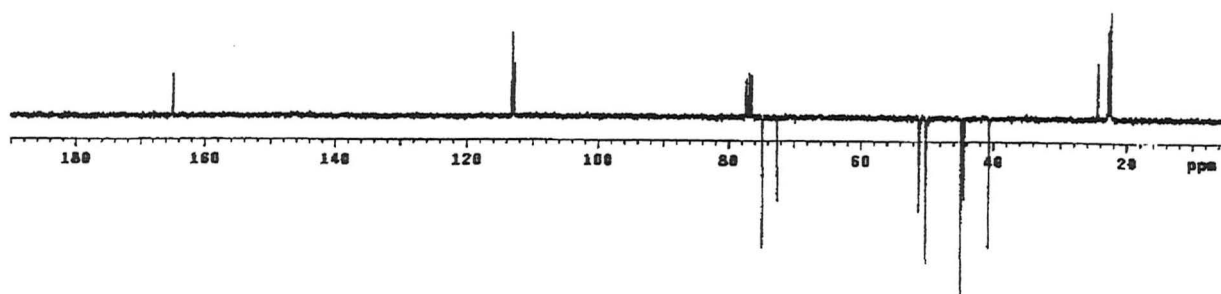
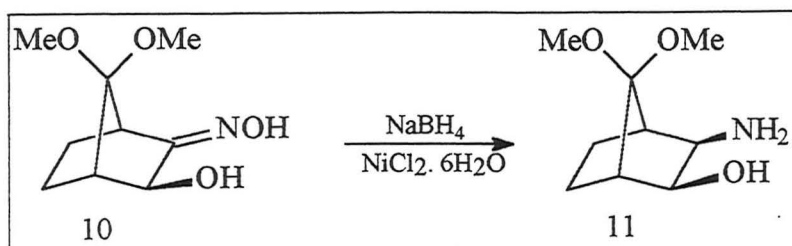


Fig.16- Espectro de RMN¹³C (APT) da mistura *anti:syn* do composto **10** (CDCl₃, 75 MHz)

Ao analisar-se o espectro de RMN¹³C (APT) (**Figura 16**) da mistura diastereomérica do composto **10** pode-se observar em 165,0 e 164,9 ppm os sinais referentes aos carbonos C₃ da duas formas diastereoméricas; isto também é observado para os carbonos C₇ que apresentam dois sinais, um em 113,2 ppm e em 112,8 ppm e para os C₂ que apresentam dois sinais, um em 74,9 ppm e o outro em 72,6 ppm.

O composto **10** mostra as absorções no Infravermelho (**Espectro 10**) em 3328 cm⁻¹ e 1646 cm⁻¹ características das funções álcool e oxima.

O espectro de Massas de Alta Resolução (**Espectro 11**) mostra um pico molecular de m/z igual a 201,0975, onde o valor calculado é [M]⁺: 201,1001 para C₉H₁₅NO₄.

3.1.10 Síntese do 3-(*exo*)-Amino-7,7-dimetoxibiciclo[2.2.1]heptan-2-(*exo*)-ol (11)**Esquema 33**

Com o objetivo de obter-se o aminoálcool **11**, num primeiro momento, procedeu-se a hidrogenação catalítica da oxima da mistura diastereomérica do composto **10**, com PtO₂²², porém observou-se que não ocorreu a redução. Para equacionar esse problema, aplicou-se a metodologia desenvolvida por Ipaktsch³⁷ onde oximas são reduzidas exaustivamente a aminas com NaBH₄ em presença de NiCl₂·6H₂O, com ótimo controle estereoquímico. Esta técnica foi adaptada e aplicada ao composto **10**, e mostrou-se eficiente, dando ótimo rendimento e controle estereoquímico, onde obteve-se exclusivamente o estereoisômero (*exo,exo*) (±)-**11** com rendimento de 90%. Porém, este experimento não mostrou-se reprodutível, quando a técnica foi aplicada na síntese quiral do composto **11**, que é mostrada no ítem **3.2.10** desta dissertação. Ao tentar reproduzir esta técnica observou-se baixos rendimentos na extração do aminoálcool **11**. Este fato pode ser atribuído a possível complexação do produto formado com o reagente de Ni⁺², dificultando, assim, a extração do produto. Este tipo de complexação de aminoálcoois com metais do tipo Zn⁺² e Ni⁺² é descrita por Sung¹¹ com a formação de dímeros podendo formar, também, agregados moleculares. O composto **11** é inédito na literatura.

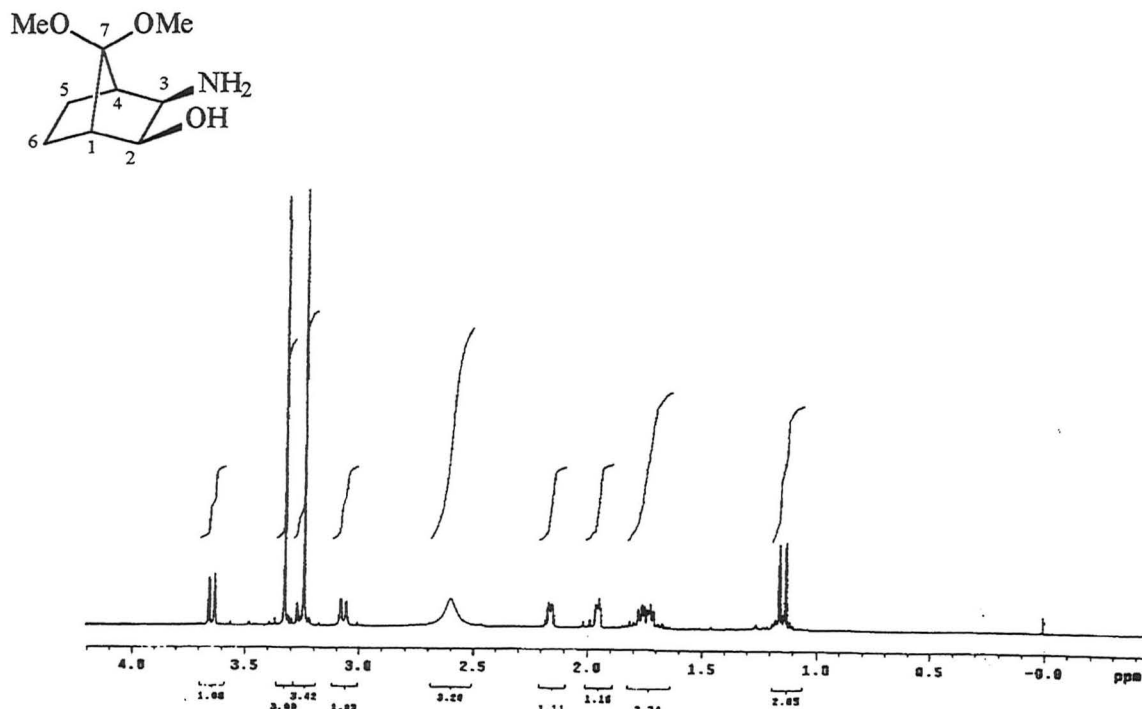


Fig.17- Espectro de RMN¹H do composto **11** (CDCl₃, 300 MHz)

Ao analisar-se o espectro de RMN¹H (**Figura 17**) do composto **11** pode-se observar em 3,63 ppm um duplete ($J = 7,5$ Hz) referente ao hidrogênio α -OH, em 3,31 um singleto referente aos hidrogênios de uma das metoxilas, em 3,21 um singleto referente aos hidrogênios da outra metoxila, em 3,09 ppm um dublete ($J = 7,5$ Hz) referente ao hidrogênio α -NH₂, em 2,15 ppm um multiplete referente a um dos hidrogênios dos carbonos cabeça de ponte, em 1,95 ppm um mutiplete referente ao outro hidrogênio ligado aos carbonos cabeça de ponte, em 1,75 ppm e 1,1 ppm dois mutipletos sendo cada um referente aos hidrogênios dos carbonos C₅ e C₆.

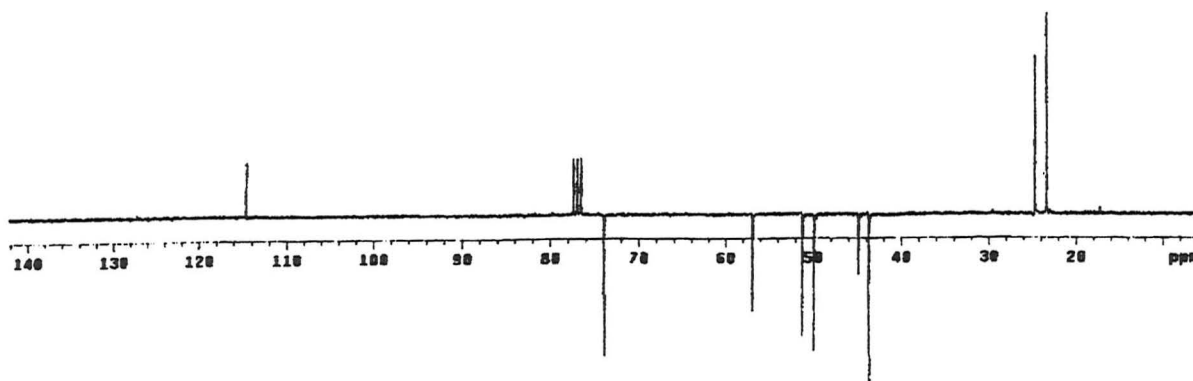


Fig.18- Espectro de RMN¹³C (APT) do composto **11** (CDCl₃, 75 MHz)

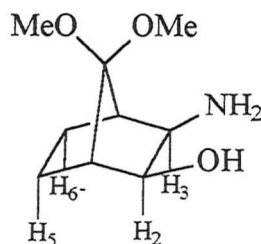
Pela análise do espectro de RMN¹³C (**Figura 18**) do composto **11** pode-se observar em 114,6 ppm o sinal referente ao carbono quaternário C₇, em 73,9 o sinal referente ao carbono terciário C₂, em 56,9 ppm o sinal referente ao carbono terciário C₃, em 51,2 ppm e 49,9 ppm os sinais referentes aos carbonos primários das metoxilas, em 44,9 ppm o sinal referente a um dos carbonos terciários cabeça de ponte, em 43,7 ppm o sinal referente ao outro carbono terciário cabeça de ponte, em 24,7 ppm e 23,3 ppm os sinais referentes aos carbonos secundários C₅ e C₆.

O composto **11** mostra absorções no Infravermelho (**Espectro 12**) em 3328 cm⁻¹, 3344 e 3289 cm⁻¹ características das funções álcool e amina.

O espectro de Massas de Alta Resolução (**Espectro 13**) mostra um pico molecular de m/z igual a 188,1276, onde o valor calculado é [M]⁺: 188,1287 para C₉H₈NO₃.

O composto também foi caracterizado por RMN em 2-D, através dos experimentos de HETCOR (**Espectro 14**) e COSY-45 (**Espectro 15**), utilizados para realizar-se uma atribuição mais precisa do composto.

A estereoquímica foi determinada por RMN, através do experimento de NOESY, onde se observa interações entre os hidrogênios H₂ ↔ H₅ e H₃ ↔ H₆, conforme abaixo:



Composto **11**

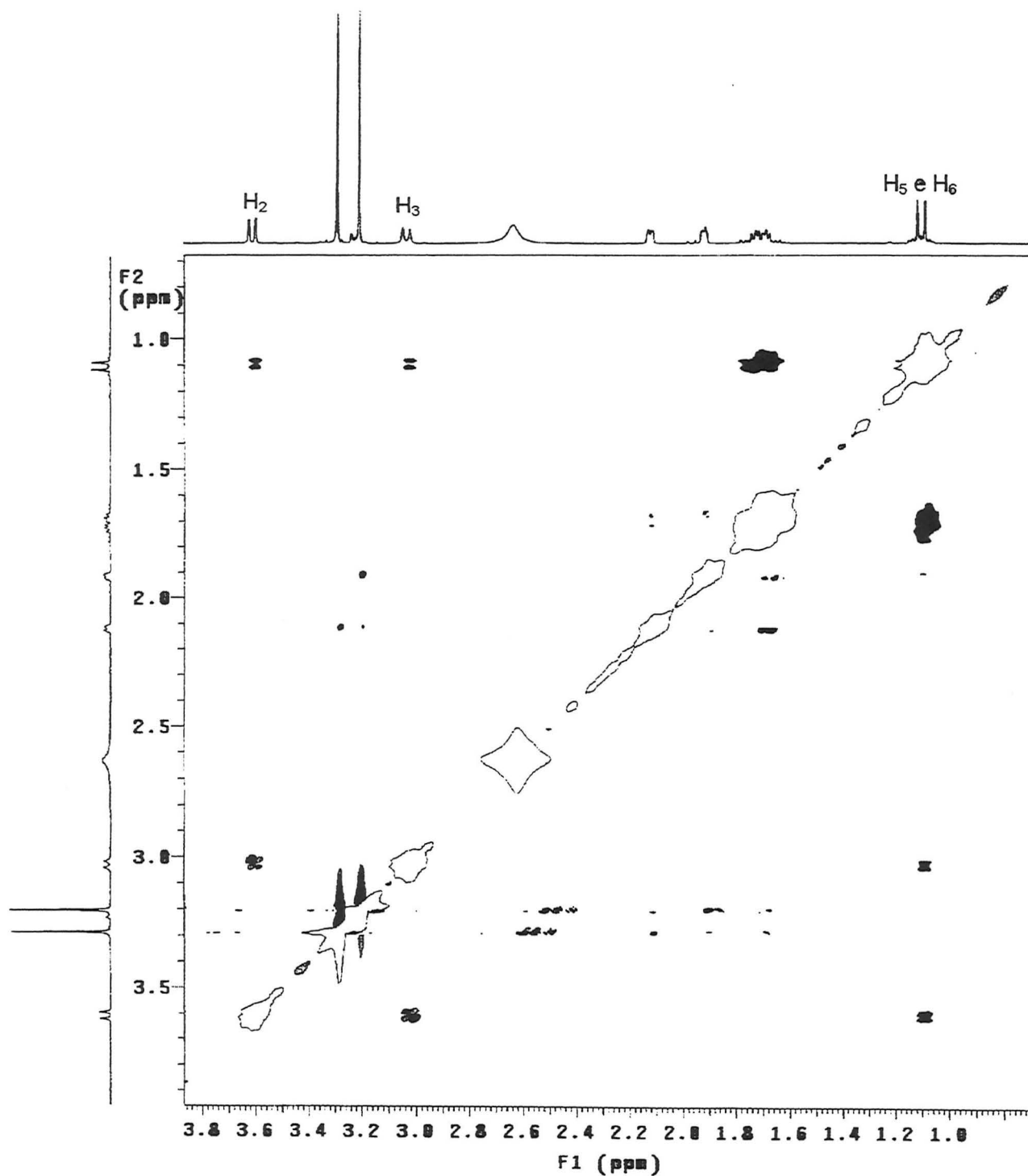


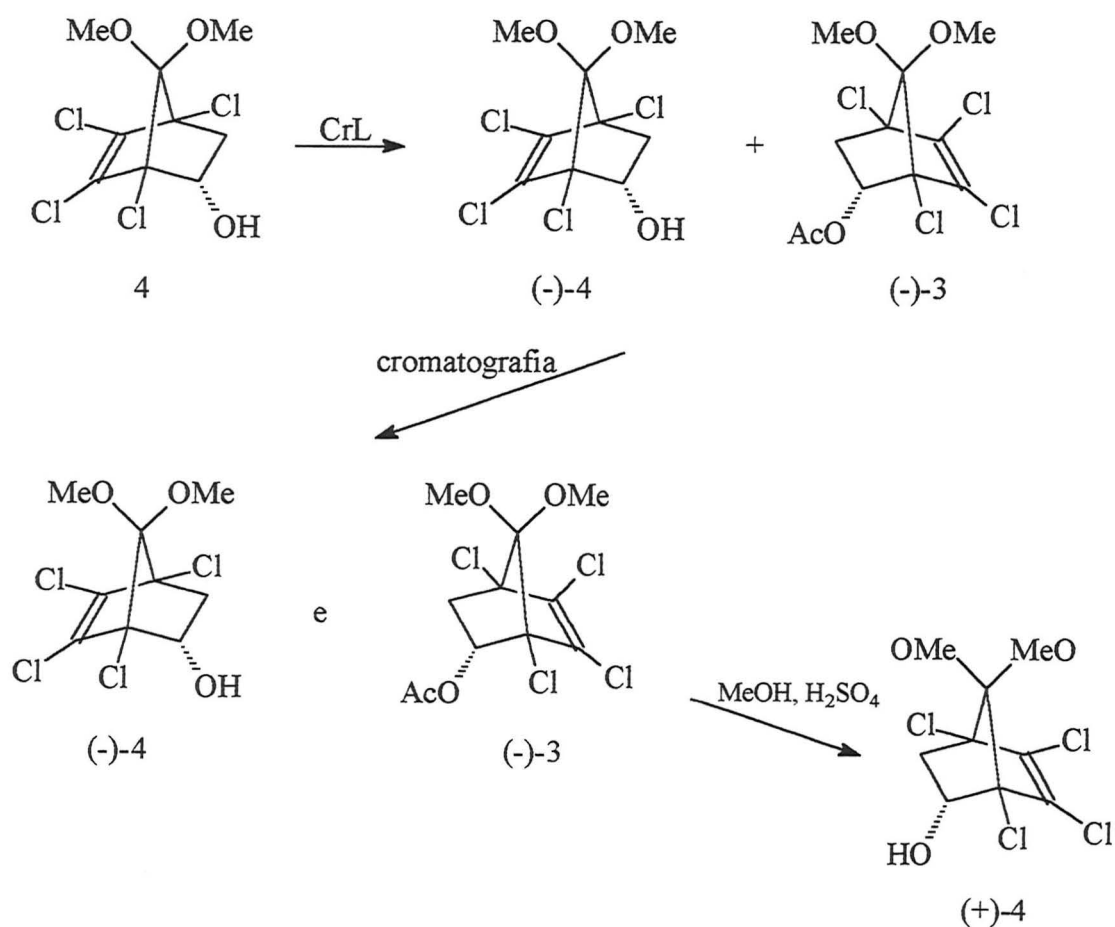
Fig.19- Espectro de RMN, experimento de NOESY do composto 11 (CDCl₃, 300 MHz)

3.2 Síntese Quiral

Esta seção foi organizada a fim de apresentar a obtenção dos precursores quirais utilizados na síntese dos (+) e (-) aminoálcoois **11**, bem como as modificações que foram necessárias em relação a rota sintética do aminoálcool racêmico. Além disso, são apresentados e discutidos os dados de caracterização dos compostos por Ressonância Magnética Nuclear em 1-D e 2-D, Infravermelho, Espectrometria de Massas de Alta Resolução, os desvios ópticos e os respectivos excessos enantioméricos, determinados por cromatografia gasosa em coluna capilar de β -Dextrina.

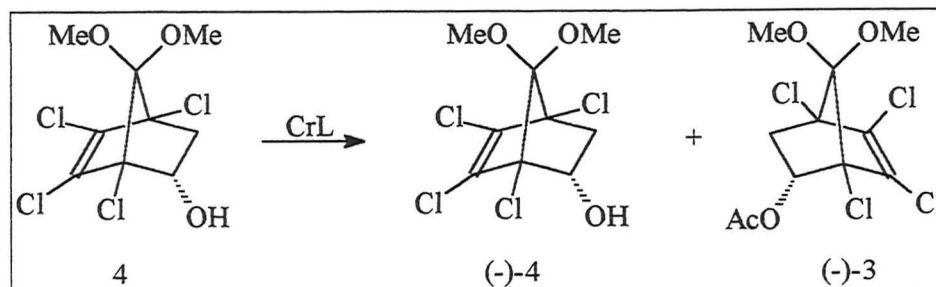
Cabe salientar que toda a síntese quiral, com exceção dos compostos clorados, é inédita na literatura.

3.2.1 Metodologia para obtenção dos precursores quirais



Esquema 34

3.2.2 Síntese do (-)-2-(endo)-Acetato-7,7-dimetóxi-1,4,5,6-tetraclorobiciclo [2.2.1]hept-5-eno (**3**), (+) e (-)-7,7-Dimetóxi-1,4,5,6-tetraclorobiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-(endo)-ol (**4**)



Esquema 35

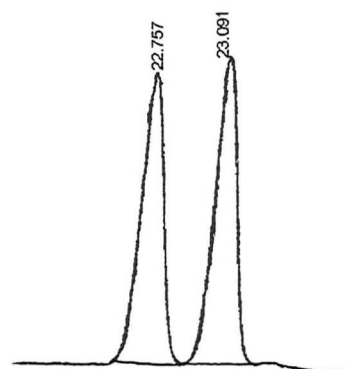
O álcool quiral (-)-**4** e o acetato quiral (-)-**3** são obtidos através do enriquecimento enantiomérico por reação de transesterificação enzimática (**Esquema 26**). O tratamento da mistura racêmica do álcool **4** em acetato de vinila com a lipase da *Candida rugosa* durante 7 dias forneceu o álcool (-)-**4** com ee>98% e o acetato (-)-**3** quiral com ee>99%. Os ee foram determinados por cromatografia gasosa (**Figura 20 e 21**). Cabe salientar que os resultados obtidos na transesterificação enzimática condizem com os descritos por Berger⁴⁵ para estes compostos, com exceção do desvio óptico do composto **3**. Na literatura encontra-se um valor positivo para o composto **3** quando medido em metanol, mas ao tentar-se realizar a medida nestas condições, verificou-se que o composto não é solúvel no solvente descrito. Em decorrência deste fato, realizou-se a medida em clorofórmio, solvente no qual o composto é solúvel, obtendo-se um desvio óptico negativo. Os produtos (-)-**3** e (-)-**4** são facilmente separados por cromatografia em coluna de sílica gel eluída em um gradiente de hexano/acetato de etila. O acetato (-)-**3**, após hidrólise, forneceu o álcool (+)-**4** com o mesmo excesso enantiomérico. Observou-se, nesta etapa, que, para reações em grande escala, a eficiência da enzima diminuiu e a reação não se completa mesmo por períodos de reação de até duas semanas. Assim sendo, interrompeu-se a reação, separou-se o acetato **3** e recolocou-se a mistura enriquecida de álcoois **4** novamente em reação para obter-se os mesmos resultados da reação em pequena escala.

A caracterização dos compostos está descrita na síntese racêmica dos mesmos, nos itens 3.1.3 e 3.1.4 desta dissertação. As medidas dos desvios ópticos estão expressas na Tabela III.

Tabela III: Desvios ópticos dos compostos clorados medidos em clorofórmio.

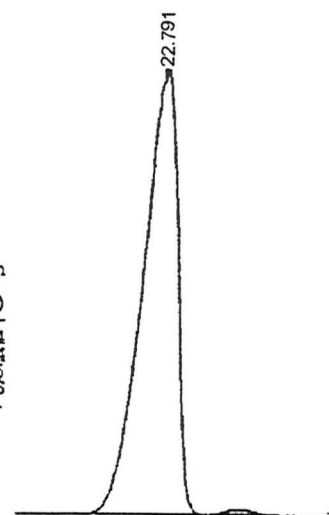
Compostos	$[\alpha]_D^{20}$	C [g/100ml]
(-)-3	-7	2.89
(-)-4	-35	2.85
(+)-4	+34	2.85

Peak No.	Peak Name	Result (°)	Ret. Time (min)	Time Offset (min)	Area (counts)	Sep. Code	Width 1/2 (sec)
1		30.4869	0.778	0.000	145715	BV	1.8
2		12.9867	0.782	0.000	62071	VV	1.8
3		55.5445	0.805	0.000	265479	VB	2.3
4		0.0283	3.707	0.000	135	EB	1.9
5		0.4776	22.757	0.000	2283	EB	7.0
6		0.4761	23.091	0.000	2276	EB	6.6
Totals:		100.0001		0.000	477958		



composto (±)-3

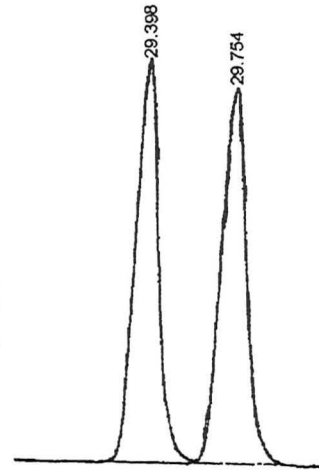
Peak No.	Peak Name	Result (°)	Ret. Time (min)	Time Offset (min)	Area (counts)	Sep. Code	Width 1/2 (sec)
1		45.0646	0.787	0.000	218236	BV	2.4
2		14.7283	0.794	0.000	71325	VV	2.4
3		58.3124	0.802	0.000	187958	VB	3.5
4		1.3947	22.791	0.000	6754	EB	7.6
Totals:		100.0000		0.000	484273		



composto (-)-3

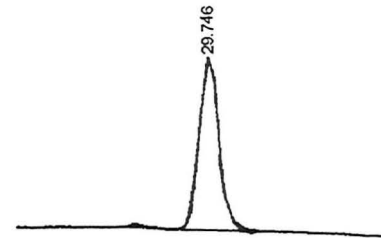
Fig.20- Cromatogramas dos compostos (±)-3 e (-)-3

Peak No.	Peak Name	Result ()	Ret. Time (min)	Time Offset (min)	Area (counts)	Sep. Code	Width 1/2 (sec)
540101		44.8262	0.867	0.000	205048	EV	3.4
		15.8816	0.813	0.000	72641	VV	3.4
		37.4925	0.822	0.000	171501	VE	3.3
		0.9008	29.398	0.000	4121	EV	6.4
		0.8994	29.774	0.000	4114	VE	6.3
Totals:		99.9999		0.000	457423		



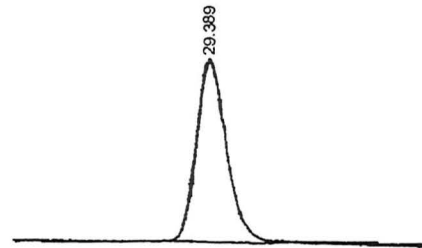
composto (±)-4

Peak No.	Peak Name	Result ()	Ret. Time (min)	Time Offset (min)	Area (counts)	Sep. Code	Width 1/2 (sec)
703402		12.8250	0.791	0.000	63231	EV	0.7
		16.6014	0.798	0.000	81914	VV	0.0
		11.2455	0.803	0.000	55437	VV	0.0
		20.6168	0.816	0.000	101726	VV	0.0
		13.6548	0.823	0.000	67375	VV	0.0
		24.6659	0.931	0.000	121706	VE	5.3
		0.3995	29.746	0.000	1927	EE	6.4
Totals:		99.9999		0.000	493416		



composto (+)-4

Peak No.	Peak Name	Result ()	Ret. Time (min)	Time Offset (min)	Area (counts)	Sep. Code	Width 1/2 (sec)
1		42.2999	0.903	0.000	192736	EV	2.3
2		20.0695	0.816	0.000	91171	VV	0.0
3		36.9432	0.820	0.000	168328	VE	3.3
4		0.7474	29.389	0.000	3405	EE	6.6
Totals:		100.0000		0.000	455640		



composto (-)-4

Fig.21- Cromatogramas dos compostos (±)-4, (+) e (-)-4

As determinações dos excessos enantioméricos foram feitas utilizando-se cromatografia gasosa com coluna quiral de β-dextrina. Foram utilizados os

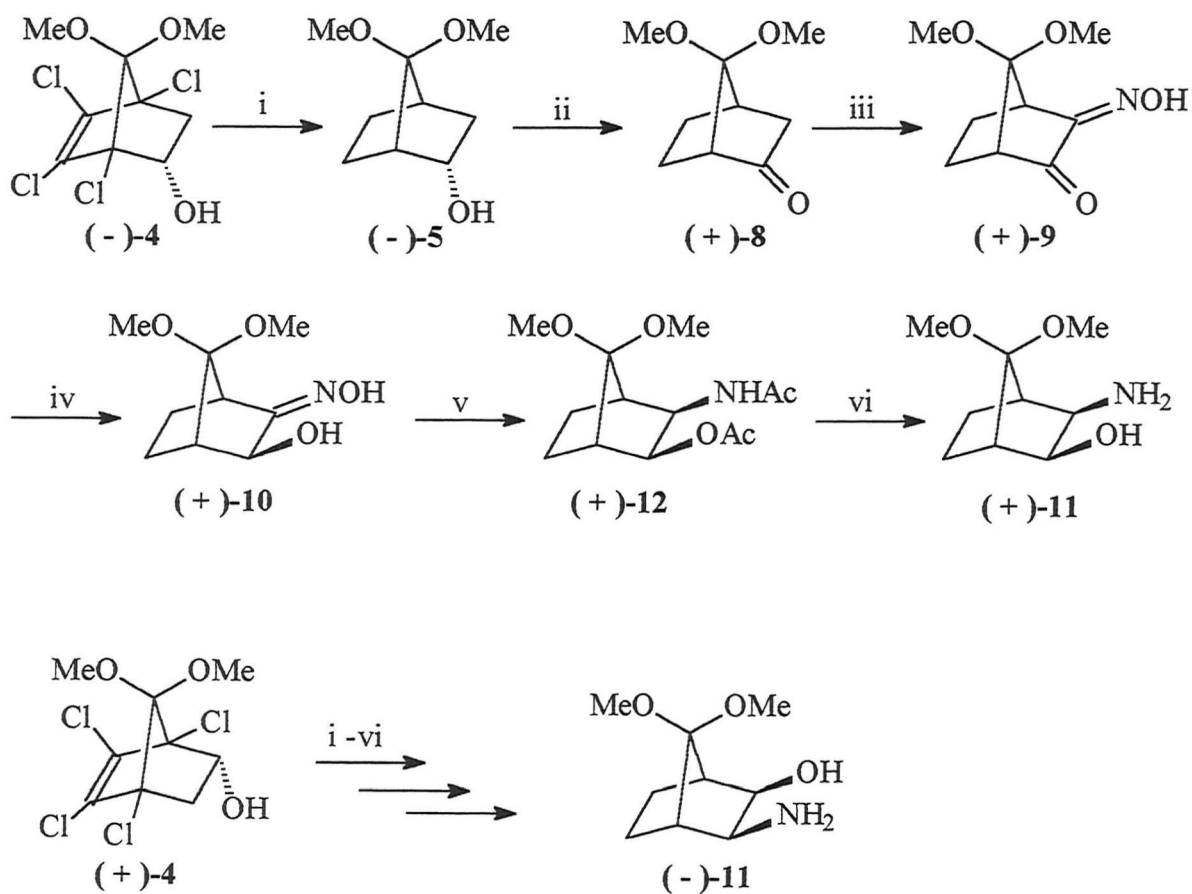
compostos racêmicos como padrão de comparação. Os valores foram determinados através da seguinte fórmula:

$$e.e = \frac{(A - a) \times 100}{(A + a)}$$

A: área do isômero em maior quantidade

a: área do isômero em menor quantidade

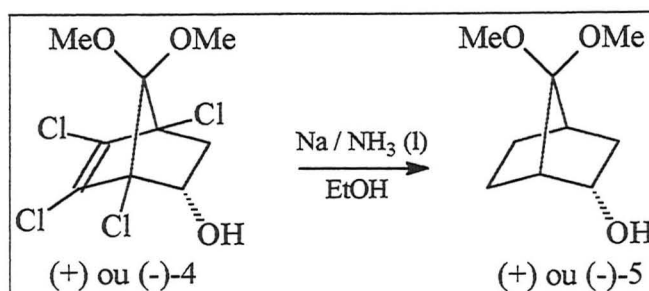
3.2.3 Metodologia para obtenção dos (+) e (-) aminoálcoois (11)



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

Esquema 36

3.2.4 Síntese do (+) e (-)-7,7-Dimetoxibiciclo[2.2.1]heptan-2-(endo)-ol (5)



Esquema 37

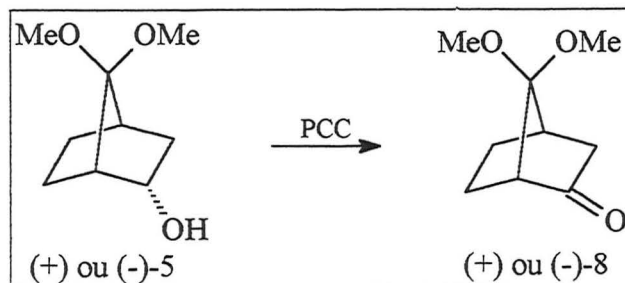
A síntese dos álcoois (+) e (-)-5 é feita segundo a metodologia estabelecida para a síntese racêmica do mesmo, com os mesmos rendimentos. A caracterização dos compostos foi feita por RMN¹H, RMN¹³C (técnica de APT), IV. Tanto a síntese quanto a caracterização estão expressos no item 3.1.5 desta dissertação.

Os desvios ópticos dos álcoois estão expressos na **Tabela IV**.

Tabela IV: Desvios ópticos dos álcoois (+) e (-)-5 em acetato de etila

Composto	$[\alpha]_D^{20}$	C [g/100ml]
(-)-5	-1	3.07
(+)-5	+1	3.07

3.2.5 Síntese do (+) e (-)-7,7-Dimetoxibiciclo[2.2.1]heptan-2-ona (8)



Esquema 38

A síntese das cetonas (+) e (-)-8 é feita de acordo com a metodologia descrita para a síntese da mesma na sua forma racêmica. A caracterização dos compostos foi feita por RMN¹H, RMN¹³C (técnica de APT) e IV; tanto a síntese como a caracterização estão expressos no item 3.1.7 desta dissertação.

Os desvios ópticos das cetonas quirais estão expressos na **Tabela V**.

Tabela V: Desvios ópticos das cetonas (+) e (-)-8 em acetato de etila

Composto	$[\alpha]_D^{20}$	C [g/100ml]
(-)-8	-53	1.88
(+)-8	+55	1.88

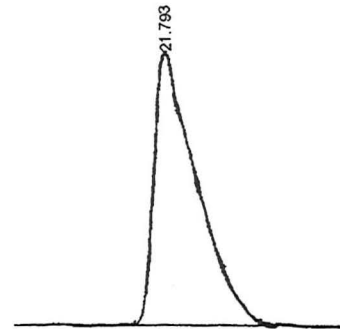
A manutenção dos ee obtidos na reação de transesterificação enzimática do álcool 4, até a presente etapa, foi verificada por cromatografia gasosa com coluna quiral de β -dextrina, conforme **Figura 22**.

Peak No.	Peak Name	Result (°)	Ret. Time (min)	Time Offset (min)	Area (counts)	Sep. Code	Width 1/2 (sec)
1		0.0400	0.731	0.000	360	VV	0.7
2		33.4286	0.765	0.000	300892	VV	2.2
3		25.1161	0.839	0.000	226075	VV	1.9
4		33.9689	0.844	0.000	359751	VV	3.7
5		0.0252	1.171	0.000	227	BB	0.0
6		0.7140	21.258	0.000	6427	BB	0.0
7		0.7091	21.778	0.000	6383	BB	10.0
Totals:		99.9399		0.000	900121		



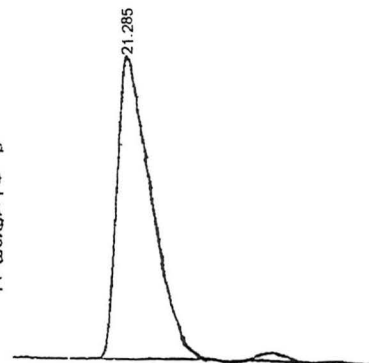
composto (±)-8

Peak No.	Peak Name	Result (°)	Ret. Time (min)	Time Offset (min)	Area (counts)	Sep. Code	Width 1/2 (sec)
1		0.0483	0.737	0.000	360	VV	0.4
2		19.3966	0.771	0.000	150911	VV	1.1
3		26.6363	0.824	0.000	207243	VV	1.9
4		11.0392	0.840	0.000	85893	VV	0.0
5		41.1837	0.843	0.000	328236	VE	5.4
6		0.0123	1.169	0.000	100	TS	0.0
7		0.6763	21.793	0.000	5266	BB	0.6
Totals:		100.0001		0.000	778029		



composto (+)-8

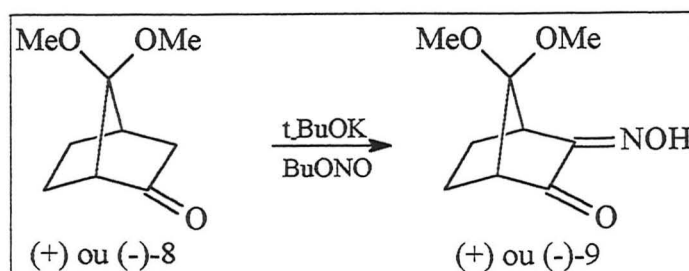
Peak No.	Peak Name	Result (°)	Ret. Time (min)	Time Offset (min)	Area (counts)	Sep. Code	Width 1/2 (sec)
1		27.5130	0.759	0.000	175986	VV	2.1
2		32.4780	0.772	0.000	207745	VV	1.9
3		14.8425	0.812	0.000	94940	VV	0.0
4		24.2150	0.864	0.000	154890	VE	1.0
5		0.9516	21.285	0.000	6087	BB	10.1
Totals:		100.0001		0.000	639648		



composto (-)-8

Fig.22- Cromatogramas dos compostos (±), (+) e (-)-8

3.2.6 Síntese do (+) e (-)-3-Oximo-7,7-dimetoxibiciclo[2.2.1]heptan-2-ona (9)



Esquema 39

A síntese da (+) e (-)-9 α -cetoxima é feita segundo procedimento experimental descrito para a síntese racêmica deste composto. A caracterização da mistura diastereomérica obtida foi feita por RMN¹H, RMN¹³C (técnica de APT), IV e Espectrometria de Massas de Alta Resolução. Tanto a síntese quanto a caracterização dos compostos estão descritos no item 3.1.8 desta dissertação.

Os desvios ópticos do composto estão expressos na Tabela VI.

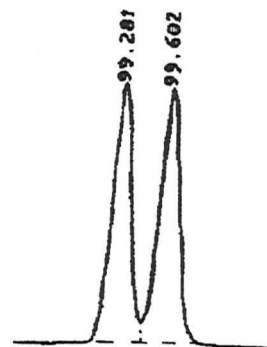
Tabela VI: Desvios ópticos das α -cetoximas (+) e (-) 9 em acetato de etila

Compostos	$[\alpha]_D^{20}$	C [g/100ml]
(-)-9	-52 ^a	1.00
(+)-9	+53 ^a	1.00

a) razão *anti/syn* : 80/20

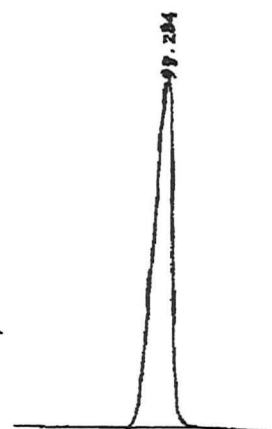
Observou-se a manutenção dos excessos enantioméricos nesta etapa sintética através de cromatografia gasosa utilizando-se coluna quiral de β -dextrina, conforme expresso na Figura 23.

PKNO	TIME	AREA	HEIGHT	MK	IDNO	CONC
1	0.970	3086176	1045225	E		93.3752
2	1.119	209898	143504	V		6.3507
3	99.281	4515	490			0.1366
4	99.602	4546	483	V		0.1375
		3305134	1189702			100.0000



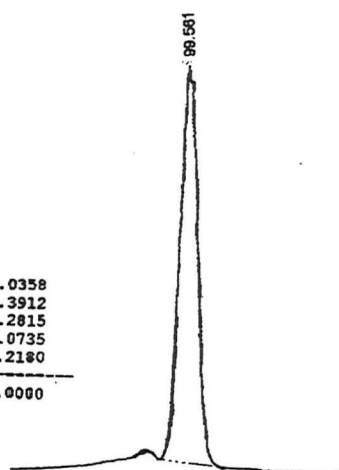
composto (\pm)-9

PKNO	TIME	AREA	HEIGHT	MK	IDNO	CONC
1	0.896	1662	866			0.0519
2	0.968	2952351	1042909	SVE		92.1162
3	1.085	18701	19466	T		0.5835
4	1.118	135905	81522	TV		4.2404
5	59.281	6903	746			0.2154
6	99.284	89506	8148			2.7927
		3205028	1153656			100.0000



composto (+)-9

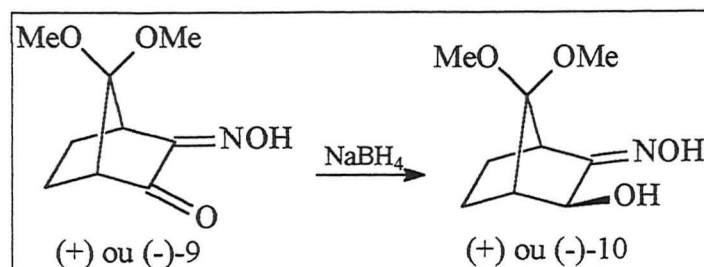
PKNO	TIME	AREA	HEIGHT	MK	IDNO	CONC
1	0.914	815	414			0.0358
2	0.967	2148235	1030170	VE		94.3912
3	1.121	97442	60757	SV		4.2815
4	58.281	1673	188			0.0735
5	99.561	27721	2855			1.2180
		2275886	1094384			100.0000



composto (-)-9

Fig. 23- Cromatogramas dos compostos (\pm), (+) e (-)-9

3.2.7 Síntese do (+) e (-)-3-Oximo-7,7-dimetoxibiciclo[2.2.1]heptan-2-(exo)-ol (10)



Esquema 40

Como as etapas anteriores, a síntese dos compostos (+) e (-)-**10** processa-se do mesmo modo que a síntese racêmica, obtendo-se rendimentos e resultados idênticos, tanto para o composto (+)-**10** quanto para o composto (-)-**10**. A caracterização da mistura diastereomérica obtida foi realizada por RMN¹H, RMN¹³C (técnica de APT), IV e Espectrometria de Massas de Alta Resolução. Tanto a síntese quanto a caracterização estão expressos no item **3.1.9** desta dissertação.

Os desvios ópticos das misturas diastereoméricas estão expressos na **Tabela VII**.

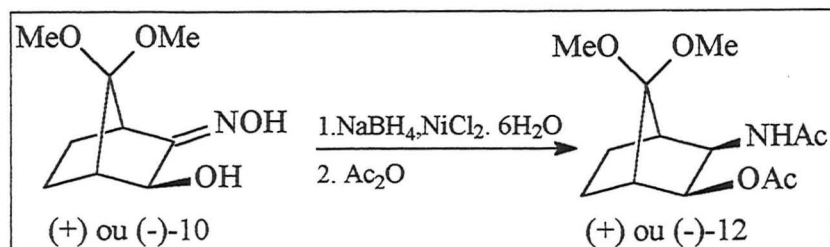
Tabela VII: Desvios ópticos dos compostos (+) e (-)-**10** em acetato de etila

Composto	$[\alpha]_D^{20}$	C [g/100ml]
(-)-10	-39 ^a	1.52
(+)-10	+40 ^a	1.52

a) razão *anti/syn*: 60/40

Nesta etapa da síntese não conseguiu-se a separação dos enantiômeros por cromatografia gasosa, o que impossibilitou o cálculo do excesso enantiomérico, e conseqüentemente a verificação da manutenção do mesmo.

3.2.8 Síntese do (+) e (-)-3-(*exo*)-Acetamido-7,7-dimetoxibiciclo[2.2.1]heptan-2-(*exo*)-il acetato (12)



Na síntese racêmica realizou-se a redução da oxima do composto **11** com borohidreto de sódio e cloreto de níquel, obtendo-se o aminoálcool **11**, conforme descrito anteriormente. Porém, este método não mostrou-se reprodutível, quando foi aplicado a síntese dos compostos (+) e (-)-**11**, onde, algumas vezes, obteve-se rendimentos baixos e, em outras, não extraiu-se nada do meio reacional. Em decorrência deste fato procurou-se verificar quais poderiam ser as causas da não reprodutibilidade do método. Acreditando-se que houve a decomposição dos reagentes, utilizou-se reagentes novos, entretanto, obteve-se os mesmos resultados. Então, chegou-se a conclusão de que o provável problema estaria na extração dos produtos (+) e (-)-**11**, onde estaria ocorrendo a complexação do aminoálcool formado com o níquel. Optou-se, portanto, por realizar a acetilação *in situ* do composto (+) e (-)-**11** com anidrido acético sob refluxo, antes de fazer a extração. Este artifício sintético mostrou-se eficiente, pois obteve-se os compostos acetilados (+) e (-)-**12**, sem dificuldades maiores na extração, com rendimentos de 95%.

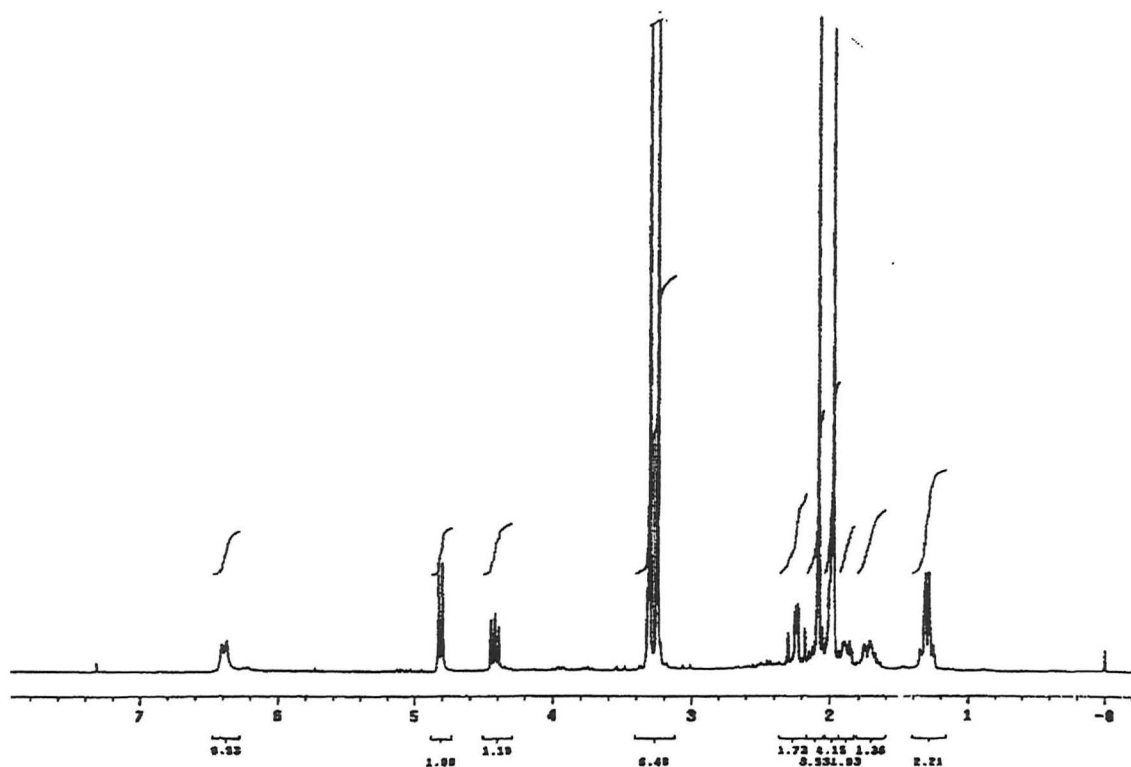
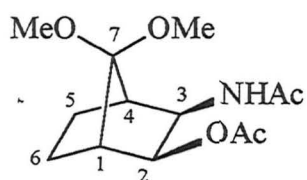


Fig.24- Espectro de RMN¹H do composto **12** (CDCl₃, 300 MHz)

Ao analisar-se o espectro de RMN¹H (**Figura 24**) do composto **12** pode-se observar em 6,38 ppm um duplete ($J = 9,9$ Hz) referente ao hidrogênio ligado ao nitrogênio da amida, em 4,81 ppm um duplete ($J = 8,1$ Hz) referente ao hidrogênio α -OAc, em 4,41 ppm um duplete de duplete ($J = 8,1$ e 9,9 Hz) referente ao hidrogênio α -NH, em 3,30 ppm e 3,25 os singletos referentes aos hidrogênios das metoxilas, em 2,08 ppm e 1,97 ppm os singletos referentes aos hidrogênios das metilas das acetilas.

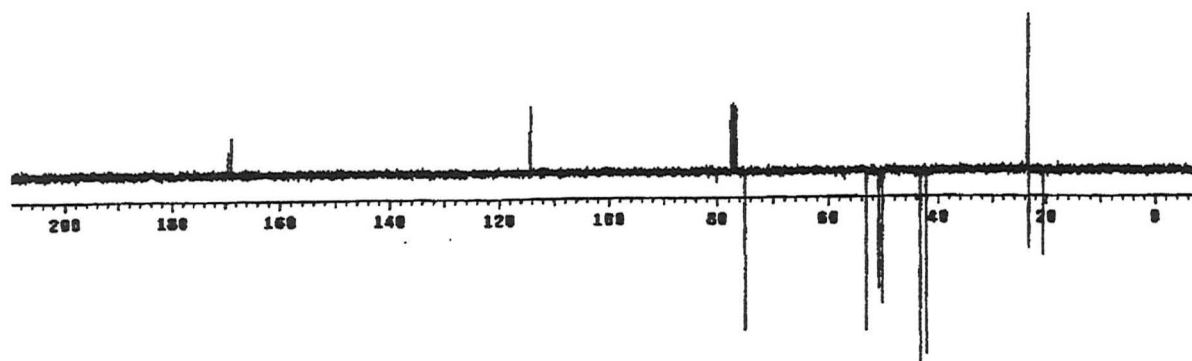


Fig.25- Espectro de RMN¹³C (APT) do composto **12** (CDCl₃, 75 MHz)

Ao analisar-se o espectro de RMN¹³C (APT) (**Figura 25**) do composto **12** observa-se em 169,4 ppm e 168,4 ppm os sinais referente aos carbono carbonílicos das acetilas, em 114,3 ppm um sinal referente ao carbono quaternário C₇, em 75,0 ppm um sinal relativo ao carbono terciário C₂, em 53,1 ppm um sinal referente ao carbono terciário C₃, em 23,2 ppm e 20,6 ppm os sinais referentes as metilas das acetilas.

O composto **12** apresenta três bandas características no espectro de Infravermelho (**Espectro 16**): em 3312 cm⁻¹ uma banda referente ao NH da amida, em 1731 cm⁻¹ uma banda referente a carbonila do acetato e em 1660 cm⁻¹ uma banda referente a carbonila da amida.

O espectro de Massas de Alta Resolução (**Espectro 17**) apresenta um pico molecular m/z igual a 272,1521, onde o valor calculado é [M]⁺: 272,1498 para C₁₃H₂₂NO₅.

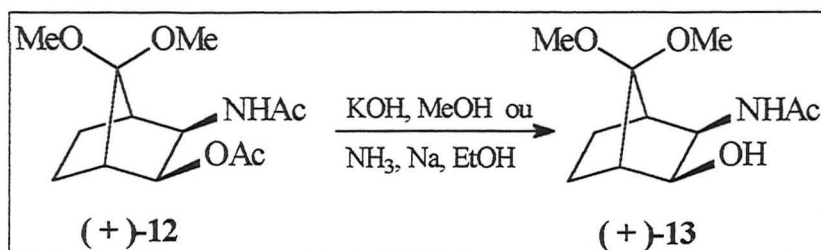
Os desvios ópticos dos compostos estão expressos na **Tabela VIII**.

Tabela VIII: Desvios ópticos dos compostos (+) e (-)-**12** em acetato de etila

Composto	$[\alpha]_D^{20}$	C [g/100ml]
(-)-12	-15	1.04
(+)-12	+14	1.04

Nesta etapa também não foi possível separar os enantiômeros por cromatografia gasosa, portanto não foi possível determinar os ee dos mesmos.

3.2.9 Síntese do (+)-3-(exo)-Acetamido-7,7-dimetoxibiciclo[2.2.1]heptan-2-(exo)-ol (13)



Esquema 42

O aminoálcool (+)-11 pode ser obtido através de hidrólise do composto (+)-12. E ao realizar-se esta hidrólise, utilizou-se, num primeiro momento, hidróxido de potássio e metanol:água como solvente e, em uma segunda tentativa o método redutivo de Birch (Na, NH₃, EtOH). Entretanto, verificou-se que, com estes métodos, obtêm-se somente a hidrólise do acetato (+)-12 sem que a amida seja hidrolisada, fornecendo o composto (+)-13 com rendimento de 97%.

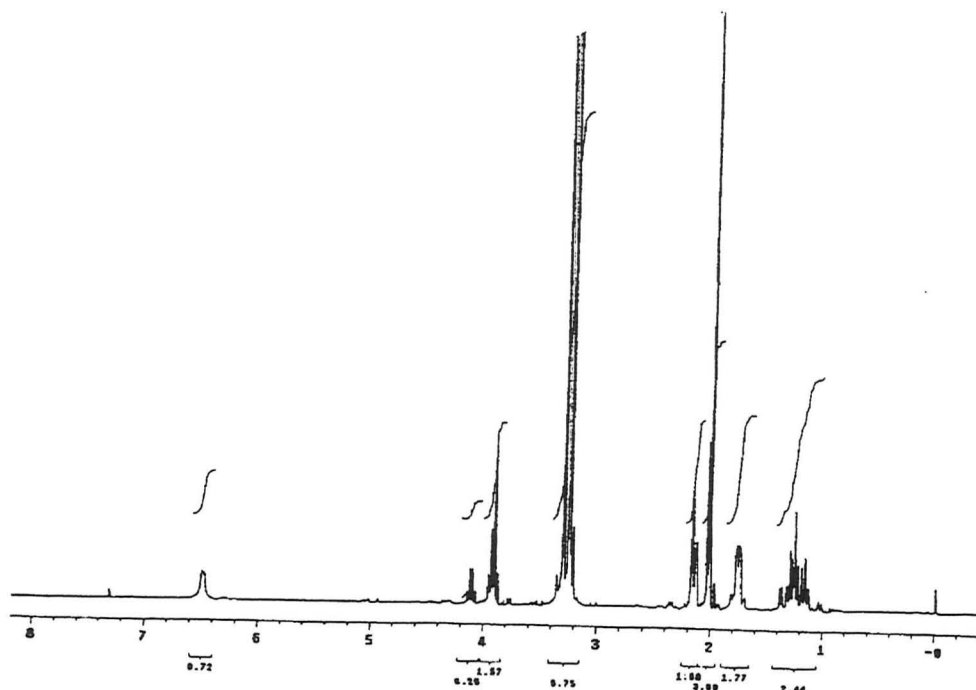
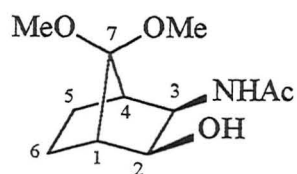


Fig.26- Espectro de RMN¹H do composto (+)-13 (CDCl₃, 300 MHz)

Pela análise do espectro de RMN¹H (**Figura 26**) do composto (+)-**13** pode-se observar em 6,45 ppm um mutiplete referente ao hidrogênio ligado ao nitrogênio da amida, em 3,9 ppm um mutiplete com integração igual a dois referente aos hidrogênios α -OH e α -NH, em 3,30 ppm e 3,25 ppm os singletos referentes aos hidrogênios das metoxilas e em 2,06 ppm um singlete referente aos hidrogênios da metila da acetila.

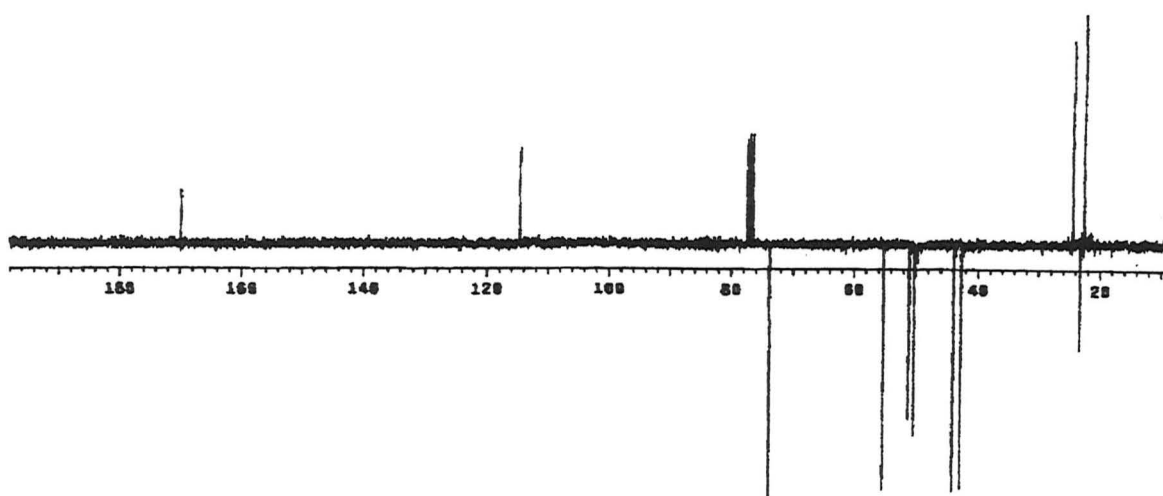


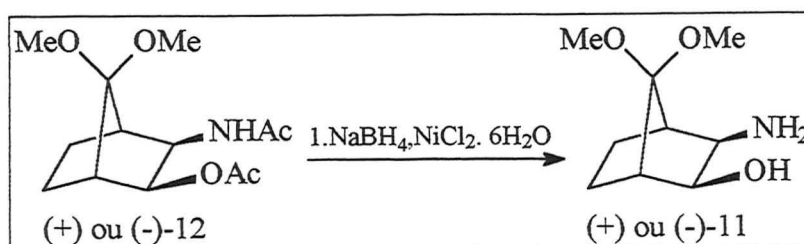
Fig.27- Espectro de RMN¹³C (APT) do composto (+)-**13** (CDCl₃, 75 MHz)

Ao analisar-se o espectro de RMN¹³C (APT) (**Figura 27**) do composto (+)-**13** pode-se observar em 169,9 ppm um sinal referente ao carbono carbonílico da amida, em 114,6 ppm o sinal referente ao carbono quaternário C₇, em 73,8 ppm o sinal referente ao carbono terciário C₂, em 55,2 ppm o sinal referente ao carbono terciário C₃ e em 23,4 ppm o sinal referente a metila da amida.

O composto (+)-**13** mostra no Infravermelho (**Espectro 18**) uma banda em 3434 cm⁻¹ típica de hidroxila e do NH da amida e em 1655 cm⁻¹ outra banda intensa típica de carbonila de amida.

O composto **13** apresentou um desvio óptico de $[\alpha]_D^{20} = +1$, medido em acetato de etila (c=1,52 g/100ml).

3.2.10 Síntese do (+) e (-)-3-(*exo*)-Amino-7,7-dimetoxibiciclo[2.2.1]heptan-2-(*exo*)-ol (11)



Esquema 43

Os aminoálcoois (+) e (-)-**11** são obtidos por hidrólise do respectivo composto **12** utilizando-se sódio e etanol com rendimento de 88%. A caracterização dos produtos foi feita por RMN¹H, RMN¹³C(APT), Infravermelho e Espectrometria de Massas de Alta Resolução, e interpretados no item **3.1.10** desta dissertação.

Os desvios ópticos dos compostos são expressos na **Tabela IX**.

Tabela IX: Desvios ópticos dos compostos (+) e (-)-**11** em acetato de etila

Composto	$[\alpha]_D^{20}$	C [g/100ml]
(-)-11	-26	1.04
(+)-11	+26	1.04

Tentou-se separar os enantiômeros do composto racêmico por cromatografia gasosa utilizando uma coluna quiral, mas não conseguiu-se, sendo que, por este motivo, não foi possível determinar os ee. Mas como nas etapas em que foi possível verificar os excessos enantioméricos observou-se a manutenção dos excessos dos compostos de partida e que nenhuma das etapas sintéticas apresentam grande possibilidade de racemização dos centros quirais, acredita-se que os ee foram mantidos em toda rota sintética. A não racemização dos centros quirais pode ser comprovada pelos desvios ópticos obtidos para os produtos finais.

4. PARTE EXPERIMENTAL

4.1 CONSIDERAÇÕES GERAIS

Os procedimentos experimentais descritos para a síntese dos compostos, em geral, são os mesmos, tanto para a mistura racêmica, como para os respectivos enantiômeros. De um modo geral, as reações foram acompanhadas, por cromatografia em camada delgada (CCD) utilizando-se sílica-gel 60G Fluka, ou por cromatografia gasosa (CG). A separação e a purificação dos produtos, quando necessários, foram realizadas, ou por recristalização ou por cromatografia em coluna de sílica-gel 60 Aldrich (70-230 mesh ASTM). Os solventes e reagentes comerciais foram utilizados sem purificação prévia e, quando se verificou a necessidade de purificação, utilizou-se as técnicas descritas na literatura⁵⁰. O 5,5-dimetóxi-1,2,3,4-tetraclorociclopentadieno foi adquirido junto à Aldrich Chemical Company ou preparado a partir do hexaclorociclopentadieno, também adquirido da Aldrich Chemical Company.

Neste trabalho os compostos organoclorados de partida, que são tóxicos, requereram cuidados especiais na sua manipulação e no descarte dos resíduos produzidos. Para o manuseio, foram utilizados luvas de borracha e capela de exaustão. A vidraria utilizada foi devidamente descontaminada através de lavagem com acetona comercial, os resíduos produzidos por esta lavagem foram descartados em frascos separados e encaminhados para a Central de Tratamento de Resíduos deste Instituto.

Os dados espectroscópicos foram obtidos na Central Analítica do Instituto de Química desta Universidade, a exceção dos espectros de Massas de Alta Resolução que foram obtidos no Laboratório de Espectroscopia de Massas da Universidade de Rouen/França.

Os espectros de Infravermelho (IV), foram obtidos em um espectrômetro FTIR-Mattson 3020, sendo que as amostras foram preparadas em filme ou pastilhas de KBr e realizadas à temperatura ambiente.

Os dados de Ressonância Magnética Nuclear, em 1-D e 2-D, foram obtidos nos equipamentos VARIAN, modelo VXR200 com campo de 4,7T, e YH300 com campo de 7,05T. As amostras foram preparadas em tubos de 5 mm de diâmetro, em clorofórmio deuterado como solvente e como padrão interno usou-se o TMS (tetrametilsilano) para RMN¹H e clorofórmio para RMN¹³C. Todas as análises foram efetuadas a temperatura ambiente.

As análises por Cromatografia Gasosa (CG) foram realizadas utilizando-se um cromatógrafo SHIMADZU modelo GC-171 e em um cromatógrafo VARIAN modelo star 3400 CX, ambos equipados com detector de ionização de chama (FID). Usou-se coluna capilar de BETA-DEXTM 120 (30m x 0.22mm x 1.25µm) e coluna megabore DB-1 (15m x 0,53 mm x 1,5 µm).

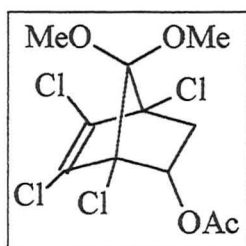
Os dados da espectrometria de Massas de Alta Resolução foram realizadas em um espectrometro de massas Jeol modelo AX500, usando-se ionização química em isobutano a 200 eV e impacto eletrônico a 70eV.

As medidas dos desvios ópticos foram efetuadas em um polarímetro Perkin Elmer modelo 341 em uma célula de 1 cm e a temperatura de 20 °C.

Os pontos de fusão foram realizados em um aparelho digital Electrothermal modelo IA9000, sendo que os mesmos não foram corrigidos.

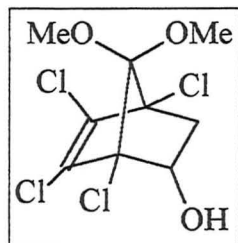
4.2. Procedimentos gerais para a síntese dos compostos nas suas formas racêmicas e de seus enantiômeros

4.2.1 2-(endo)-Acetato-7,7-dimetóxi-1,4,5,6-tetraclorobiciclo[2.2.1]hept-5-eno (3)



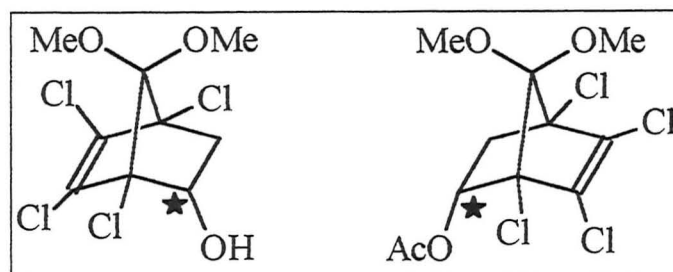
Uma relação de 1:1,5 do 5,5 dimetóxi -1,2,3,4-tetraclorociclopentadieno (**2**) (15 g, 56,8 mmol) e do acetato de vinila (7,87 ml, 85,2 mmol) foram colocados em uma ampola. O sistema foi resfriado em N₂ líquido e fez-se vácuo, passou-se argônio e fez-se vácuo novamente. Esse procedimento foi repetido três vezes. Então a ampola foi selada sob vácuo e submetida a uma temperatura de 170°C por 9 horas. A ampola foi aberta e lavada com diclorometano (40 ml), a solução foi colocada em um balão de 125 ml e o solvente e o excesso de acetato de vinila foram evaporados no evaporador rotatório. O produto sólido obtido foi recristalizado em metanol. Obtendo-se um sólido branco que corresponde ao acetato **3** puro (18,8 g, 53,9 mmol). Rendimento : 95%. P. F. 75-76 °C (lit.⁴⁵ 75-77 °C). IV (KBr): ν (cm⁻¹): 1755 (C=O), 1606 (C=C). RMN¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 1,69 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 2,83 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 5,5 (m, 1H). RMN¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 20,8 (CH₃), 44,0 (CH₂), 51,9 (CH₃), 52,8 (CH₃), 74,1 (CCl), 77,5 (CCl), 77,9 (CH), 112,0 (C), 128,0 (C=C), 131,2 (C=C), 170,2 (C=O).

4.2.2 7,7-Dimetóxi-1,4,5,6-tetraclorobiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-(endo)-ol (4)



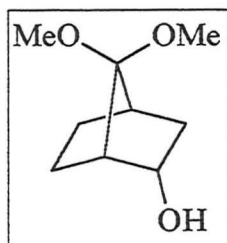
Em um balão, dotado de condensador de refluxo, o acetato **3** (18 g, 51,4 mmol) foi dissolvido em metanol (200 ml), aos quais foi adicionado ácido sulfúrico concentrado (2 ml), sendo o sistema refluxado por 4 horas. A mistura reacional foi neutralizada com uma solução de bicarbonato de sódio a 10% e a camada orgânica foi separada por extração líquido-líquido com clorofórmio (3 x 70 ml). A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro, filtrada e o solvente evaporado. Obteve-se um sólido branco que corresponde ao álcool **4** puro (15,64 g, 50,8 mmol). Rendimento : 99% P. F. 84-86 °C (lit.⁴⁵ 85-87 °C). IV (KBr): ν (cm⁻¹): 3457 (C-OH), 1605 (C=C). RMN¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 1,75 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 4,6 (d, 1H). RMN¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 43,7 (CH₂), 51,2 (CH₃), 52,1 (CH₃), 73,7 (CCl), 77,2 (CH), 79,4 (CCl), 111,6 (C), 126,9 (C=C), 130,4 (C=C).

4.2.3 Reação enzimática para obtenção dos derivados quirais



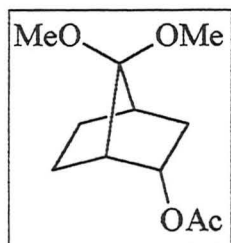
Em um balão de 100 ml foi colocado o álcool racêmico **4** (1,40 g, 4,5 mmol) em acetato de vinila (30 ml), aos quais foram adicionadas 700 mg da lipase da *Candida rugosa* (CrL). O sistema foi mantido sob forte agitação por 7 dias. Após, filtrou-se a enzima e evaporou-se o acetato de vinila em excesso, obtendo-se um sólido branco que corresponde a mistura do álcool (-)-**4** (ee > 98%) e do acetato (-)-**3** (ee > 99%). Os dois compostos enantiomericamente enriquecidos foram separados através de cromatografia em coluna com sílica gel 60 mesh, eluídas com hexano e acetato de etila a 10%, obtendo-se o acetato (-)-**3** (763 mg, 2,2 mmol) e o álcool (-)-**4** (683 mg, 2,22 mmol) puros com os excessos enantioméricos descritos para a mistura dos dois compostos. Rendimento químico: 50%. Acetato (-)-**3** : IV (KBr): ν (cm^{-1}): 1755 (C=O), 1606 (C=C). RMN¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 1,69 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 2,83 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 5,5 (m, 1H). RMN¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 20,8 (CH₃), 44,0 (CH₂), 51,9 (CH₃), 52,8 (CH₃), 74,1 (CCI), 77,5 (CCI), 77,9 (CCI), 112,0 (C), 128,0 (C=C), 131,2 (C=C), 170,2 (C=O). Álcool (-)-**4** : IV (KBr): ν (cm^{-1}): 1755 (C=O), 1606 (C=C). RMN¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 1,69 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 2,83 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 5,5 (m, 1H). RMN¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 20,8 (CH₃), 44,0 (CH₂), 51,9 (CH₃), 52,8 (CH₃), 74,1 (CCI), 77,5 (CCI), 77,9 (CCI), 112,0 (C), 128,0 (C=C), 131,2 (C=C), 170,2 (C=O).

4.2.4 7,7-Dimetoxibiciclo[2.2.1]heptan-2-(endo)-ol (5)



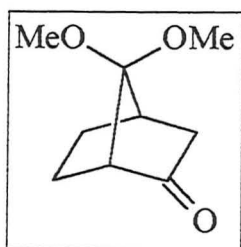
Em um balão tritubulado de 1000 ml, 230 ml de amônia foram condensados sob atmosfera inerte, e a esta foi adicionado em pequenas porções sódio metálico (5,12 g, 0,22 mólis) sob forte agitação magnética e a -78°C . A solução tornou-se azul escuro. Após, adicionou-se gota-a-gota uma solução do álcool **4** (7,43 g, 24,2 mmol) e etanol seco (4,2 ml, 71,6 mmol) em 45 ml de THF seco, contida em um funil de adição com equalizador de pressão. Observou-se, que nos pontos onde a solução que está sendo adicionada entra em contato com a solução de sódio e amônia (azul), um fenômeno de fluorescência apresentando uma cor verde amarelada muito intensa, que se dissipa rapidamente. A reação foi deixada a -78°C durante 30 min, e, então, é tratada com uma solução de cloreto de amônia (50 ml), que deve ser adicionada em pequenas porções. Deixou-se a amônia evaporar durante a noite e extraiu-se com éter etílico (3x 60ml). A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro, filtrada e o solvente evaporado, isolando-se um óleo amarelo que corresponde somente ao álcool **5** (3,0 g, 17,4 mmol).
 Rendimento : 72%. IV (filme): ν (cm^{-1}): 3409 (OH). RMN¹H (200 MHz, CDCl_3): δ 0,98 (m, 1H), 1,88 (m, 2H), 2,12 (m, 3H), 3,05 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 4,3 (m, 1H). RMN¹³C (50 MHz, CDCl_3): δ 17,5 (CH_2), 27,6 (CH_2), 38,4 (CH_2), 38,5 (CH), 43,8 (CH), 50,0 (CH_3), 50,48 (CH_3), 70,1 (CH), 114,1 (C).

4.2.5 7,7-Dimetoxibiciclo[2.2.1]heptan-2-(endo)-il acetato (7)



Em um balão de 20 ml, colocou-se uma solução do álcool **5** (30 mg, 0,17 mmol) em diclorometano (10 ml) e a esta adicionou-se, sob agitação magnética, trietilamina (37 microlitros), anidrido acético (37 microlitros) e DMAP (dimetilaminopiridina) (2 mg, 0,016 mmol). Deixou-se o sistema sob agitação por 12 horas. Após adicionou-se água (30 ml) e extraiu-se com diclorometano (3 x 30 ml). A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro, filtrada e o solvente evaporado, obtendo-se um óleo amarelo que corresponde ao acetato **7** puro (35 mg, 0,16 mmol). Rendimento: 94%. IV (filme): ν (cm^{-1}): 1738 (C=O). RMN¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 1,13 (m, 1H), 1,34 (m, 1H), 1,62 (m, 1H), 1,79 (m, 3H), 2,05 (s, 3H), 2,29 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 5,09 (m, 1H). RMN¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 18,5 (CH₂), 21,1 (CH₃), 27,2 (CH₂), 35,6 (CH₂), 37,8 (CH), 41,7 (CH), 50,0 (CH₃), 50,5 (CH₃), 73,6 (CH), 113,5 (C), 171,0 (C=O).

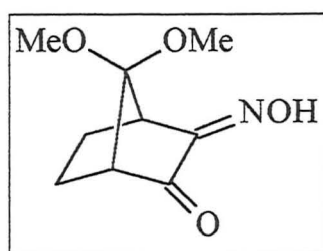
4.2.6 7,7-Dimetoxibiciclo[2.2.1]heptan-2-ona (8)



O álcool **5** (310 mg, 1.8 mmol) foi dissolvido em 40 ml de CH₂Cl₂ seco sob agitação, e a esta solução foi adicionado em pequenas porções, a 0°C, o clorocromato de piridínio⁵¹ (PCC, 775 mg, 3.6 mmol). A suspensão é levada a temperatura ambiente e mantida sob agitação por 4 horas. Após, adicionou-se éter etílico (20 ml), ocorrendo a formação de um precipitado preto. A fase orgânica foi retirada do balão e filtrada em uma coluna de sílica-gel (70-230 mesh) e eluída com éter etílico. Após a evaporação do solvente obteve-se

um óleo amarelo que corresponde a cetona **8** pura (290 mg, 1,7 mmol). Rendimento : 95%. IV (filme): ν (cm^{-1}): 1755 (C=O). RMN¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 1,42 (m, 2H), 1,8 (s, 1H), 1,95 (m, 2H), 2,38 (m, 1H), 2,47 (m, 2H), 3,21 (s, 3H), 3,24 (s, 3H). RMN¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 21,2 (CH₂), 25,9 (CH₂), 38,1 (CH), 44,0 (CH₂), 49,9 (CH₃), 50,8 (CH₃), 52,6 (CH), 111,5 (C), 212,7 (C=O).

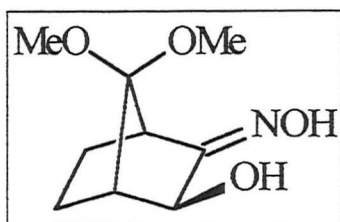
4.2.7 3-Oximo-7,7-dimetoxibiciclo[2.2.1]heptan-2-ona (**9**)



A uma solução do composto **8** (400 mg, 2,35 mmol) em THF seco (0,5 ml), contida em um “schlenke”, foi adicionada, sob agitação magnética e atmosfera de gás inerte, uma solução de *t*-butóxido (310 mg, 2,82 mmol) em THF seco (1,5 ml) a -30°C. A adição deve ser feita de forma lenta para evitar que a solução passe de um amarelo claro para um marrom escuro. A mistura foi mantida nestas condições por 10 min. e, posteriormente, foi adicionado gota a gota o nitrito de *n*-butila⁴⁹ (290 mg, 2,82 mmol). O sistema foi levado a temperatura ambiente mantido sob agitação magnética por 12 horas. O solvente foi removido através da linha de vácuo e o resíduo diluído em água. Este foi, primeiramente, extraído com éter etílico (3x 30 ml) para remover os componentes neutros existentes. Em seguida a fase aquosa foi acidificada com uma solução de HCl a 5% até o pH ser igual a 4 e extraída com éter etílico (3x 30 ml). A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro, filtrada e o solvente evaporado obtendo-se um óleo amarelo que corresponde a uma mistura das formas *anti* (80%) e *syn* (20%) da oxima **9** (400 mg, 2,01 mmol). Rendimento : 85%. A oxima exclusivamente *anti* foi obtida refluxando-se a mistura diastereomérica por vários dias em acetato de etila. IV (filme): ν (cm^{-1}): 3315 (OH), 1748 (C=O), 1644 (C=N). δ RMN¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 1,63 (m, 2H), 2,09 (m, 2H), 2,88 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 3,78 (m, 1H). RMN¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 22,3 (CH₂), 23,5

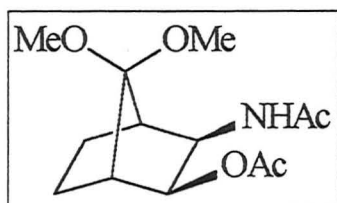
(CH₂), 41,7 (CH), 49,8 (CH₃), 51,6 (CH₃), 53,2 (CH), 109,5 (C), 157,5 (C=NOH), 198,19 (C=O). MAR: m/z: 199,0849.

4.2.8 3-Oximo-7,7-dimetoxibiciclo[2.2.1]heptan-2-(exo)-ol (10)



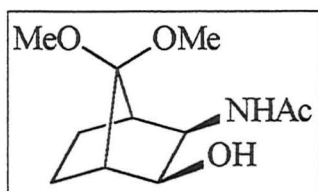
Uma mistura diastereomérica da cetoxima **9** (700 mg, 3.5 mmol) e metanol (20 ml) foram colocados em um balão de 100 ml, a solução foi esfriada a 0°C, sob agitação magnética, e borohidreto de sódio (150mg, 4,0 mmol) foi adicionado em pequenas porções. A solução foi levada a temperatura ambiente e mantida sob agitação por 3 horas. O solvente foi removido no evaporador rotatório, então, adicionou-se 15 ml de água e acidificou-se o meio com uma solução de HCl 5% até o pH ficar em torno de 4. A extração foi feita com clorofórmio (3x 20 ml), a fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro, filtrada e o solvente evaporado, obtendo-se um óleo amarelo claro (660 mg, 3,28 mmol) que corresponde a uma mistura de α -hidróxi oxima **10** nas suas formas *anti* e *syn*. Rendimento: 93%. IV (filme): ν (cm⁻¹): 3328 (OH), 1643 (C=N). δ RMN¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 1,31 (m, 4H), 2,01 (m, 4H), 2,37 (m, 2H), 2,85 (m, 1H), 3,29 (m, 12H), 3,54 (m, 1H), 4,11 (s, 1H), 4,42 (s, 1H), 9,45 (bs, 2H). RMN¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 22,4 (CH₂), 22,6 (CH₂), 22,8 (CH₂), 24,4 (CH₂), 40,6 (CH), 44,4 (CH), 44,8 (CH), 50,1 (CH₃), 51,1 (CH₃), 51,2 (CH₃), 72,6 (CH), 74,9 (CH), 112,8 (C), 113,2 (C), 164,93 (C=NOH), 164,97 (C=NOH). MAR: m/z: 201,0975

4.2.9 3-(*exo*)-Acetamido-7,7-dimetoxibiciclo[2.2.1]heptan-2-(*exo*)-il acetato (**12**)



Em um balão de 125 ml, contendo uma solução do composto **10** (540 mg, 2.86 mmol) em 40 ml de metanol, adicionou-se cloreto de níquel hexahidratado (1.2 g, 5.04 mmol) sob agitação magnética. Após a dissolução do cloreto de níquel, esfriou-se o sistema a -78°C , e borohidreto de sódio (1,0 g, 26,2 mmol) foi adicionado em pequenas porções sob eficiente agitação magnética, a fim de evitar a formação de agregados. A solução ficou azul e, após agitação por 12 horas, a mesma tornou-se preta. O metanol foi removido via evaporador rotatório e ao precipitado preto remanescente foi adicionado anidrido acético (30 ml), a solução foi refluxada por 1,5 horas. O excesso de anidrido foi destilado e foi adicionada uma solução de carbonato de potássio 5% até não ocorrer mais desprendimento de gás. Extraíu-se a fase aquosa com clorofórmio (3x 30 ml), secou-se o solvente com sulfato de magnésio anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente, obtendo-se um sólido amarelo claro que corresponde ao composto acetilado **12** (700 mg, 2,58 mmol). Rendimento : 95%. P. F. $142-144^{\circ}\text{C}$. IV (KBr): ν (cm^{-1}): 3312 (NH), 1731(C=O), 1660 (C=O da amida). δ RMN¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,29 (m, 2H), 1,75 (m, 1H), 1,9 (m, 1H), 1,97 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,24 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 4,41 (dd, 1H), 4,81 (d, 1H), 6,38 (d, 1H) . RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 20,6 (CH₃), 23,2 (CH₃), 23,4 (CH₂), 23,5 (CH₃), 42,1 (CH), 43,2 (CH), 50,2 (CH₃), 50,9 (CH₃), 53,1 (CH), 75,0 (CH), 114,3 (C), 168,9 (C=O), 169,4 (C=O). MAR: m/z: 272,1521.

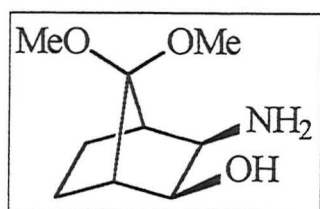
4.2.10 3-(*exo*)-Acetamido-7,7-dimetoxibiciclo[2.2.1]heptan-2-(*exo*)-ol (13)



Em um balão de 100 ml dotado de condensador de refluxo foi colocada uma solução do composto **12** (220 mg, 0,8 mmol) em metanol (15 ml), a qual foi adicionado hidróxido de potássio (90 mg, 1,6 mmol) e água (10 ml). Refluxou-se a mistura por 24 horas, e em

seguida neutralizou-se o meio com uma solução de HCl a 5% e procedeu-se uma extração líquido-líquido com clorofórmio (3x 30 ml). A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro, filtrada e o solvente evaporado, obtendo-se um óleo amarelo claro que corresponde ao composto **13** puro (180 mg, 0,78 mmol). Rendimento: 97%. IV (filme): ν (cm⁻¹): 3434 (NH) e (OH), 1655 (C=O da amida). δ RMN¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,26 (m, 2H), 1,8 (m, 2H), 2,06 (s, 3H), 2,18 (d, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,26 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,9 (m, 2H), 6,45 (m, 1H). RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 22,66 (CH₂), 23,4 (CH₃), 24,5 (CH₂), 42,7 (CH), 43,9 (CH), 50,2 (CH₃), 51,8 (CH₃), 55,2 (CH), 73,8 (CH), 114,6 (C), 169,9 (C=O).

4.2.11 3-(*exo*)-Amino-7,7-dimetoxibiciclo[2.2.1]heptan-2-(*exo*)-ol (11)



A uma solução do composto **12** (700 mg, 2,58 mmol) em 15 ml de metanol, contida em um balão tritubulado de 50 ml, dotado de condensador de refluxo, adicionou-se pequenos pedaços de sódio metálico (900mg, 39 mmol), sob atmosfera inerte e agitação magnética, refluxando-se a solução por 6 horas. Após evaporou-se o excesso de metanol, adicionou-se 50 ml de água e extraiu-se com clorofórmio (4 x 30 ml). A fase

orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro, filtrada e o solvente evaporado obtendo-se um sólido amarelo claro que correspondente ao aminoálcool **11** puro (430 mg, 2,29 mmol). Rendimento : 88% . P. F. 67-69 °C. IV (filme): ν (cm^{-1}): 3344 e 3289 (NH_2), 3328 (OH). δ RMN¹H (200 MHz, CDCl_3): δ 1,1 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,95 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 3,09 (d, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 3,63 (d, 1H). RMN¹³C (50 MHz, CDCl_3): δ 23,3 (CH_2), 24,7 (CH_2), 43,7 (CH), 44,9 (CH), 49,9 (CH_3), 51,2 (CH_3), 56,9 (CH), 73,9 (CH), 114,6 (C). MAR: m/z: 188,1276.

5. CONCLUSÃO

- ◆ Estruturas policíclicas são alvos de estudo em inúmeras áreas da química orgânica, porém a derivação de estruturas policíclicas em 1,2 e 1,3 aminoálcoois enantiomericamente puros é um campo da química orgânica ainda pouco explorado. Portanto, este trabalho tem fundamental importância no desenvolvimento de técnicas experimentais para a obtenção de estruturas policíclicas com derivação 1,2 e 1,3 aminoálcoois que possam ser aplicados a outras estruturas policíclicas de uma forma genérica.
- ◆ Neste trabalho foram sintetizadas doze estruturas policíclicas, sendo que os compostos: 7,7-dimetóxiciclo[2.2.1]heptan-2-(*endo*)-il acetato (**7**), 3-oximo-7,7-dimetóxiciclo[2.2.1]heptan-2-ona (**9**), 3-oximo-7,7-dimetóxiciclo[2.2.1]heptan-2-(*exo*)-ol (**10**), 3-(*exo*)-amino-7,7-dimetóxiciclo[2.2.1]heptan-2-(*exo*)-ol (**11**), 3-(*exo*)-acetamido-7,7-dimetóxiciclo[2.2.1]heptan-2-(*exo*)-il acetato (**12**), 3-(*exo*)-acetamido-7,7-dimetóxiciclo[2.2.1]heptan-2-(*exo*)-ol (**13**), são inéditos na literatura. A síntese quiral dos demais compostos não clorados também não está descrita na literatura.
- ◆ A estratégia sintética utilizada para a obtenção dos aminoálcoois quirais mostrou-se muito eficiente, onde todas as etapas apresentaram ótimos rendimentos. O rendimento global foi de 42%.
- ◆ A lipase da *Candida rugosa* apresentou um ótimo desempenho na catálise da reação de transesterificação do 7,7-dimetóxi-1,4,5,6-tetracloro ciclo[2.2.1]hept-5-en-2-(*endo*)-ol (**4**), quando realizada com quantidades em torno de 3g de substrato, com ótimos rendimentos e seletividade. Porém, para reações em escalas maiores, observou-se que a eficiência da enzima diminuiu e a reação não se completa, mesmo por períodos longos de reação. Assim sendo, teve-se que interromper a reação e retirar o acetato **3** enantiomericamente puro e reiniciar a transesterificação enzimática com a mistura enriquecida remanescente de álcoois, obtendo-se, então, os mesmos resultados da reação com quantidades de substrato em torno de 3 gramas.

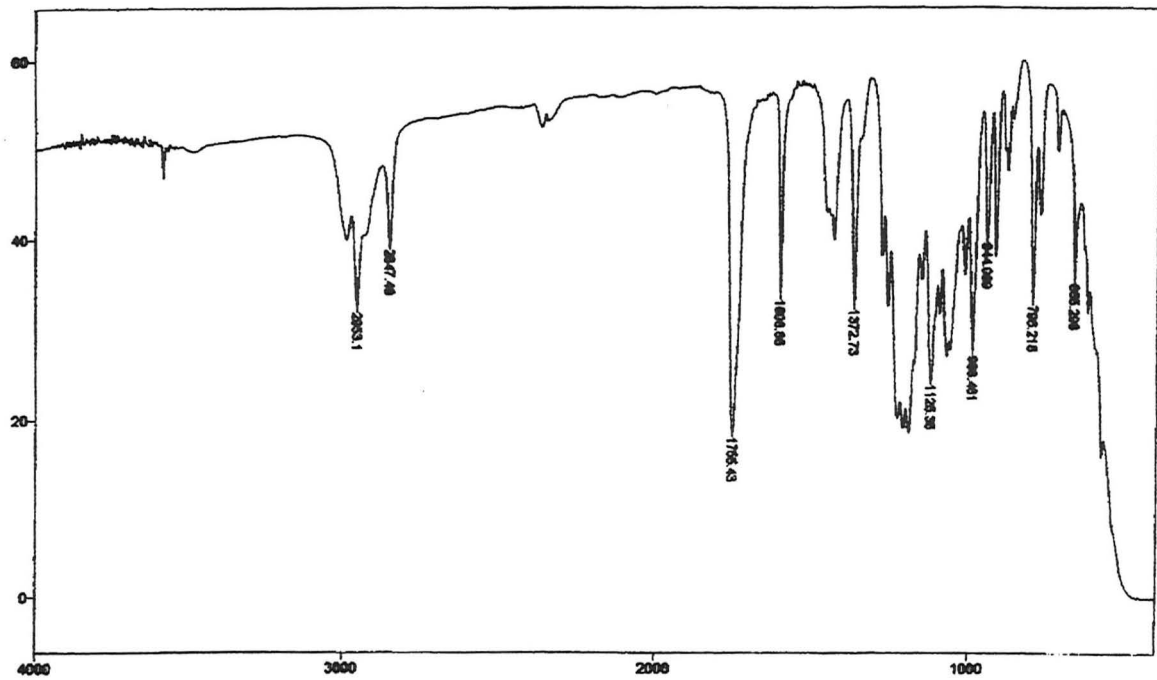
6. BIBLIOGRAFIA

1. Soloway S. B., U. S. Pat. 2,676,131, pg. 8473, abr. 20, 1954
2. Lidov R. E., U. S. Pat. 2,717,851, pg. 2913, set. 13, 1955
3. a) Winstein, S.; Hansen, R. L., *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 25, 1; b) De Vries, L.; Winstein, S., *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 5363
4. Oberhauser Th., Bodenteich M., Faber K., Penn G., Griengl H., *Tetrahedron* **1987**, 43, 3994
5. Kreutz, O. C., Dissertação de Mestrado, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Instituto de Química, Porto Alegre, **1994**
6. Alifantes, J., Dissertação de Mestrado, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Instituto de Química, Porto Alegre, **1998**
7. Costa, V. E. U.; Alifantes, J.; Martins, J. E. D.; *Tetrahedron Asymm.* **1998**, 9, 2579
8. Jones, I. G.; Jones, W.; North, M. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 1505
9. Cavallo, A S., Lapitajs, G., Buchert, P., Klein, A. , Colonna, S., Manfredi, A., *J. Organomet. Chem.* **1987**, 330, 357.
10. Senanayake, C. H.; *Aldrich. Acta* **1998**, 31, 3
11. Sung, D. W. L.; Hodge, P.; Stratford, P. W. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1999**, 1463.
12. Schwerdtfeger, J.; Kolczewski, S.; Weber, B.; Fröhlich, R.; Hoppe, D. *Synthesis* **1999**, 9, 1573
13. Inaba, T.; Yamada, Y.; Abe, H.; Sagawa, S. Cho, H. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 1623
14. Davies, S. R.; Mitchell, M. C.; Cain, C. P.; Devitt, P. G.; Taylor, R. J.; Kee, T. P. *J. Organom. Chem.* **1998**, 29
15. Ager, D. J.; Prakash, I.; Schaad, D. R.; *Chem. Rev.* **1996**, 96, 835
16. Colombo, L.; Giacomo, M. D.; Brusotti, G.; Milano, E. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 2863
17. Gawley, R. E.; Zhang, P. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 8103
18. Evans, D. A.; Urpi, F.; Somers, T. C.; Clark, J. S.; Bilodeau, M. T.; *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 8215

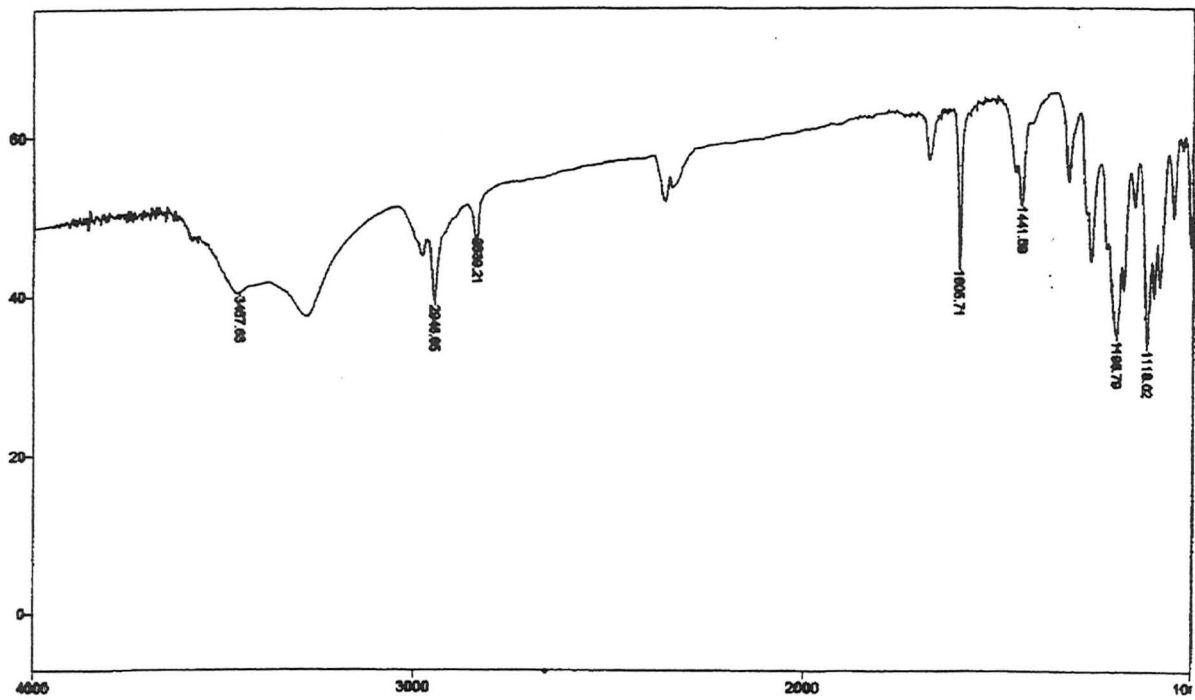
19. Person, W. H.; Lindbeck, A. C.; Kampf, J. W.; *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2622
20. Kelly, T. R.; Arvanitis, A. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 39
21. Nerz-Stormes, M.; Thornton, E. R. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2489
22. Bonner, M. P.; Thornton, E. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1299
23. Evans, D. A., Chapmann, K. T.; Bisaha, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1238
24. Evans, D. A., Chapmann, K. T.; Bisaha, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4261
25. Kouklovsky, C., Pouilhes, A., Langlois, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6672
26. Li, G.; Jarosinski, M. A.; Hruby, V. J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2561
27. Trimble, L. A. Vederas, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6397
28. Evans, D. A., Morrissey, M. M.; Dorow, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4346
29. Annunziata, R.; Cinquinin, M.; Cozzi, F.; Cozzi, P. G.; Consolandi, E. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 456
30. Tanaka, K.; Ushio, H.; Kawabata, Y.; Suzuki, H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1991**, 1445
31. Muzart, J.; Hénin, F.; Aboulhoda, S. J. *Tetrahedron Asymm.* **1997**, *8*, 381
32. Li, G.; Chang, H. T.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1996**, *35*, 451
33. Denmark, S. E.; Dappen, M. S.; Sear, N. L.; Jacobs, R. T., *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3466
34. Katagi, T.; Kataoka, H.; Takahashi, K.; Fujioka, T.; Kunitomo, M.; Yamaguchi, Y.; Fujivara, M.; Inoy, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1992**, *40*, 2419
35. Sudo, A.; Saigo, K., *Tetrahedron:Asymm.* **1995**, *6*, 2153
36. Roy, S.; Chakraborti, A. K., *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6355
37. Ipaktschi, J., *J. Chem. Ber.* **1984**, *117*, 856
38. Le Drian C., Greene A. E., *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5473
39. Maimam C., Raphael R. A., *Tetrahedron* **1983** *39*, 3245
40. Johnson C.R., Zeller J. R., *Tetrahedron* **1984** *40*, 1225
41. Oppolzer W., Chapuis C., Dupuis D., Guo M., *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 2100
42. Amorin, H. L. N., Dissertação de Mestrado, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Instituto de Química, Porto Alegre, **1997**
43. Königsberger, K.; Faber, K.; Marschner, C.; Penn, G.; Baumgartner, P.; Griengl, H. *Tetrahedron* **1989**, *3*, 673
44. Jassen, A. J. M.; Klunder, A. J. H.; Zwanenburg, B. Z. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *47*, 5513

45. Berger, B.; Rabiller, C. G.; Königsberger, K.; Faber, K.; Griengl, H. *Tetrahedron:Asymm.* **1990**, *8*, 541
46. Paquette, L. A.; Learn, K. S.; Romine, J. L.; Lin, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 879
47. Jung, M. E.; Hudspeth, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5508
48. Marchand, A. P.; Sharma, R.; Zope, U. R. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 759
49. Vogel, A. I.; *Practical Organic Chemistry*, 5a. ed., Longman Scientific e Technical: Nova Iorque, **1989**, pg. 413
50. Perrin, D. D., Amarego, W.; Perrin, D. R., *Purification of Laboratory Chemicals*, 2a. ed., Pergamon Press: Oxford, **1980**
51. Vogel, A. I.; *Practical Organic Chemistry*, 5a. ed., Longman Scientific e Technical: Nova Iorque, **1989**, pg. 426

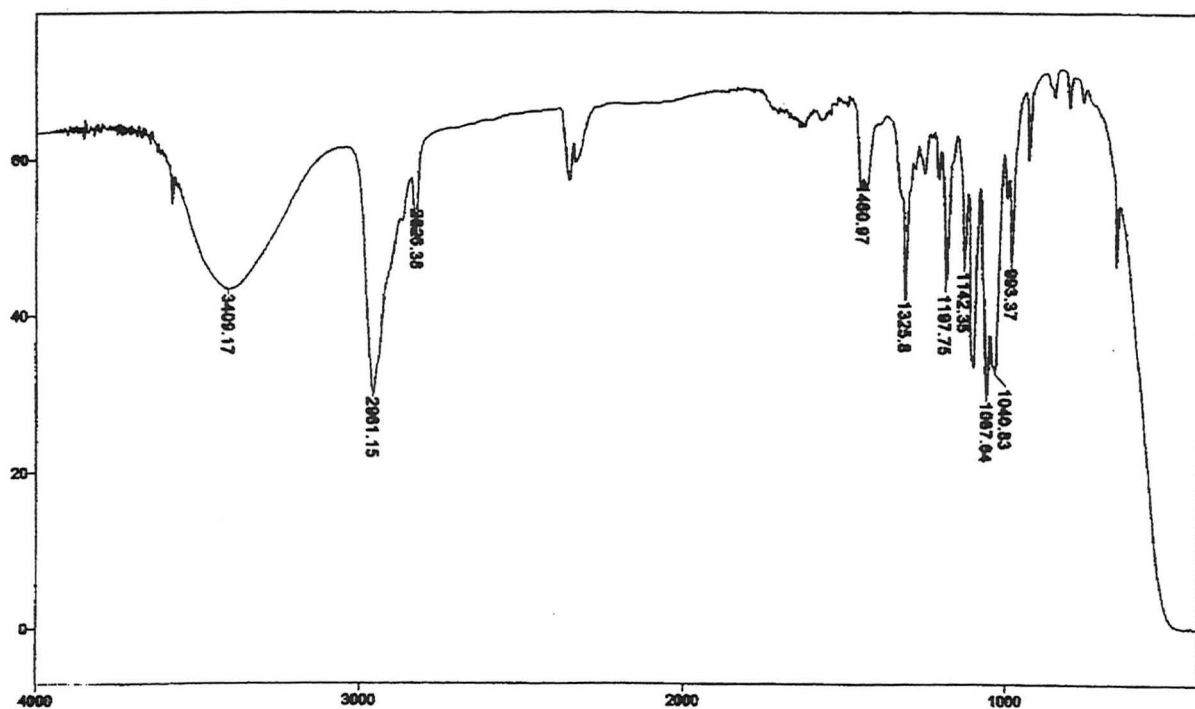
7. ESPECTROS



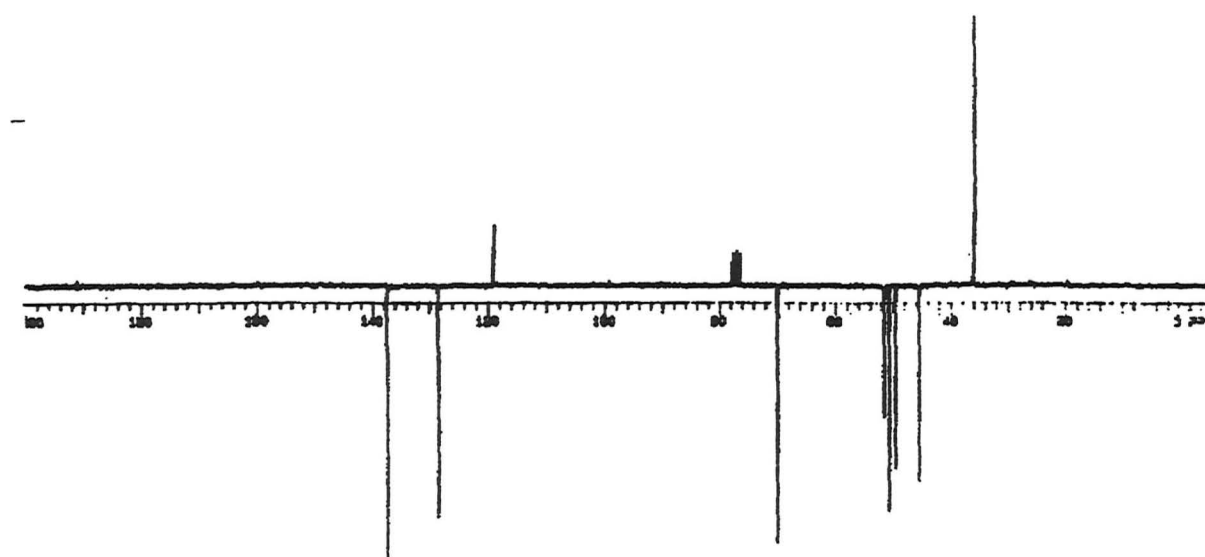
Espectro 1: IV (KBr) do composto 3



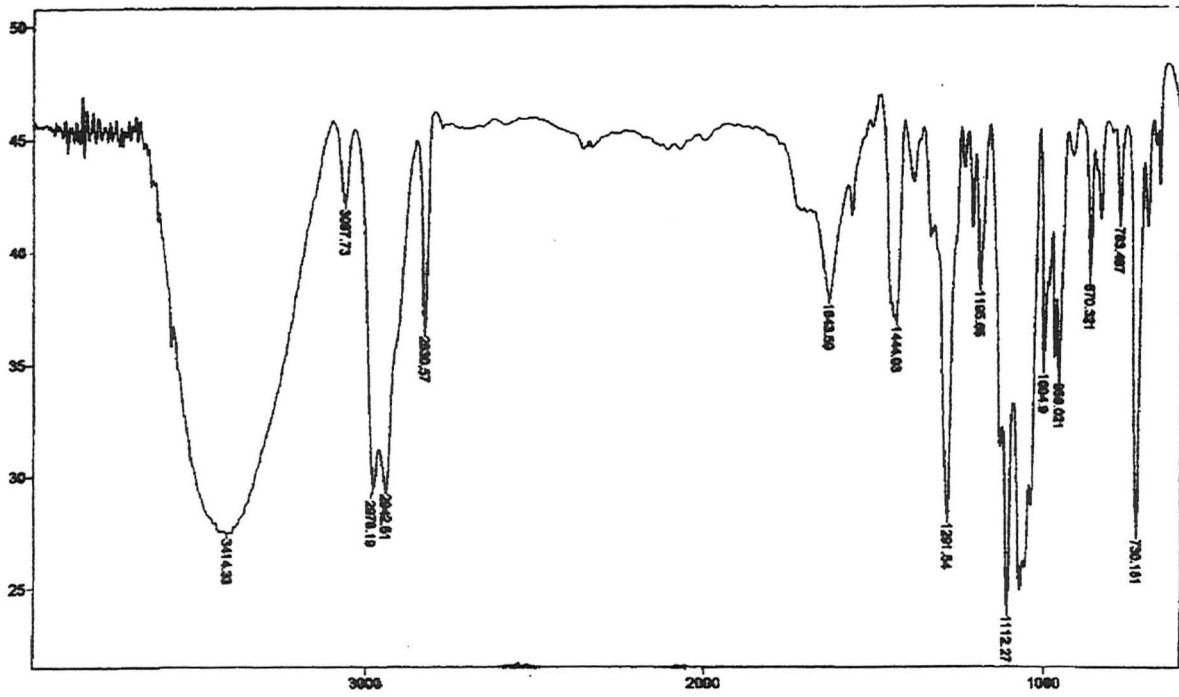
Espectro 2: IV (KBr) do composto 4



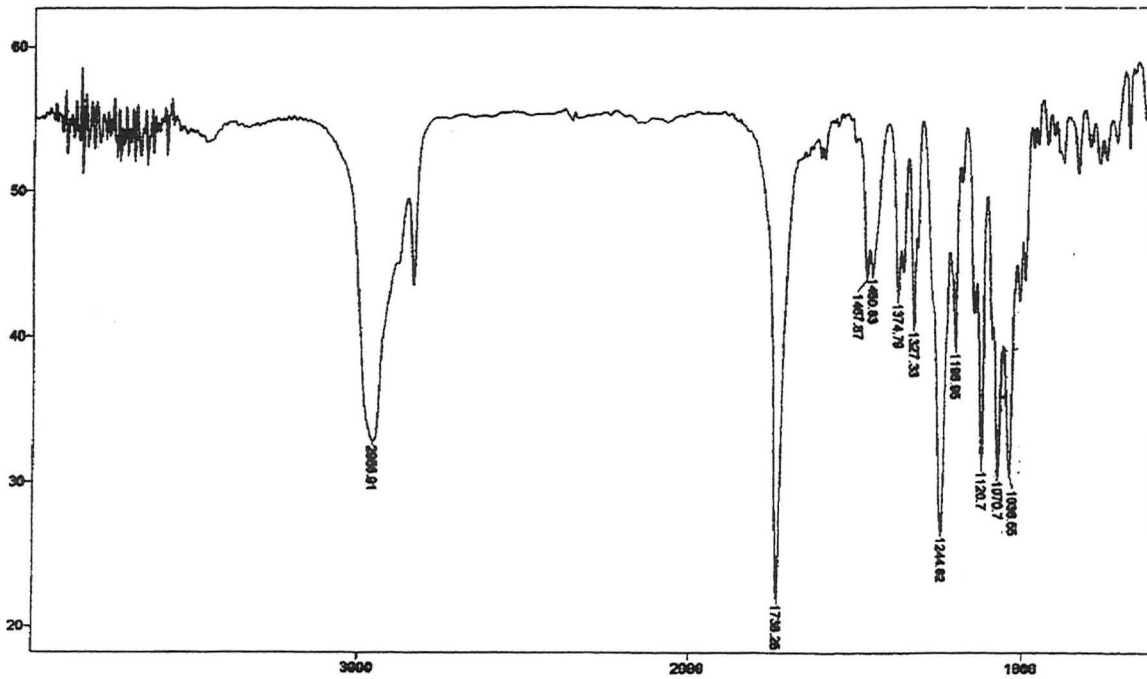
Espectro 3: IV (filme) do composto 5



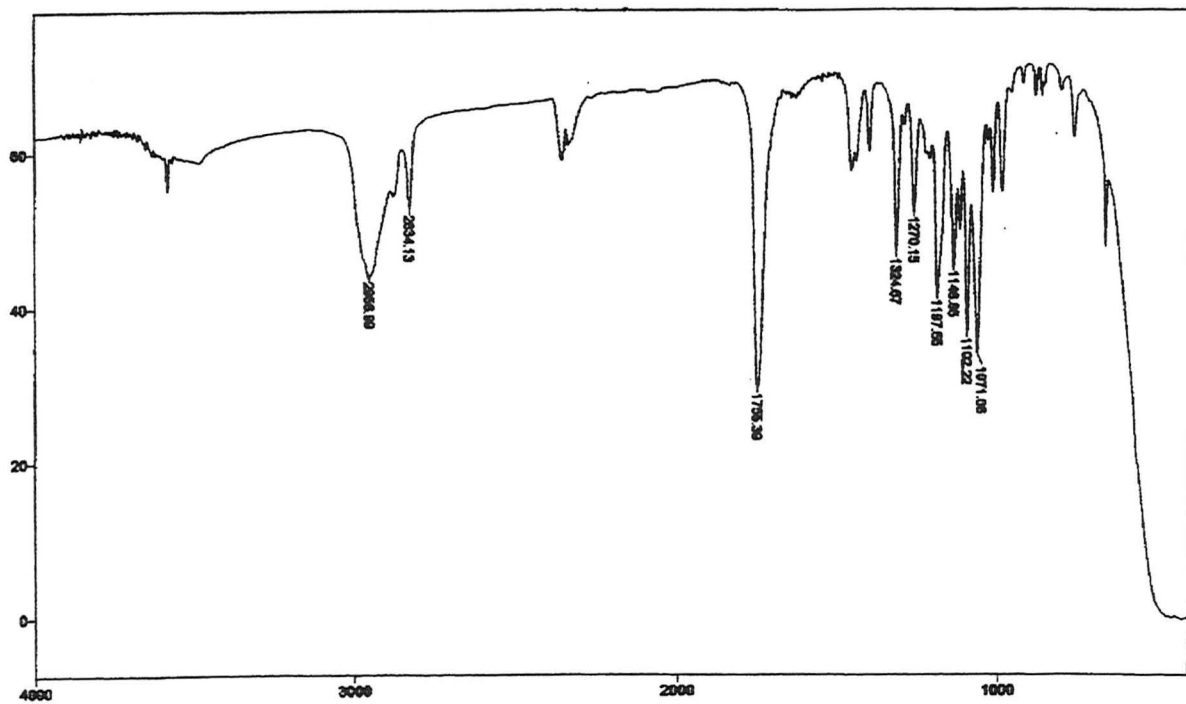
Espectro 4: Espectro de RMN¹³C do álcool 6 (CDCl₃, 200 MHz)



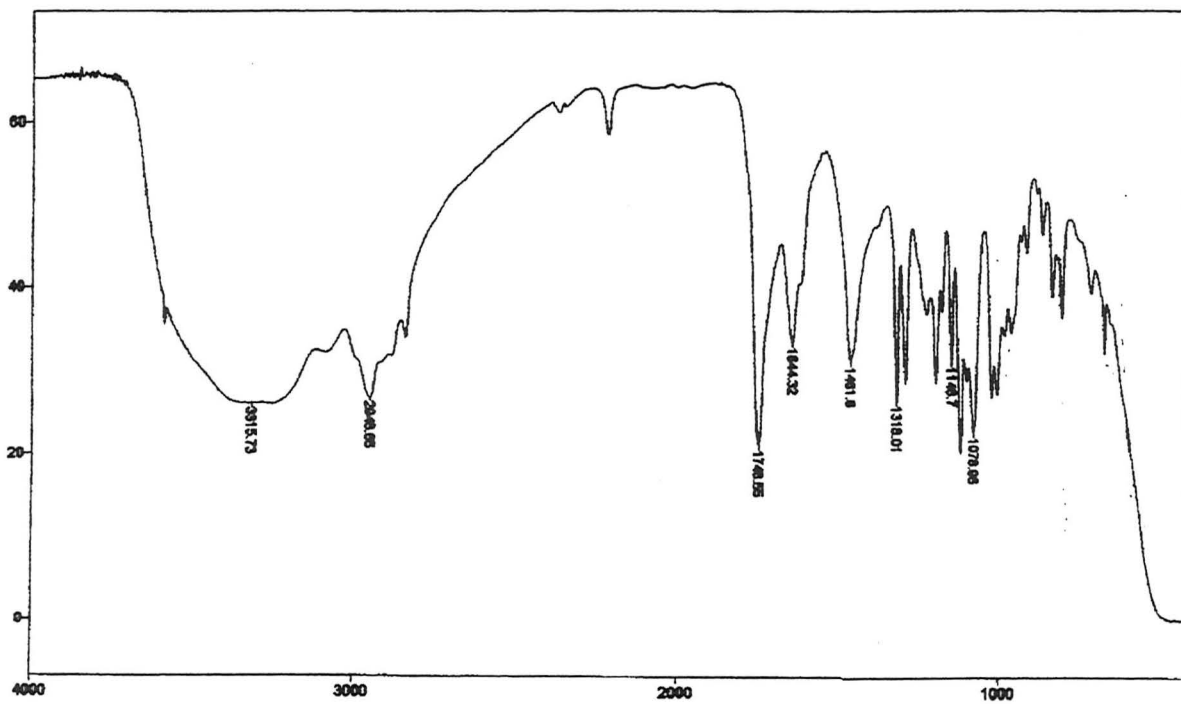
Espectro 5: IV (filme) do álcool 6



Espectro 6: IV (filme) do composto 7

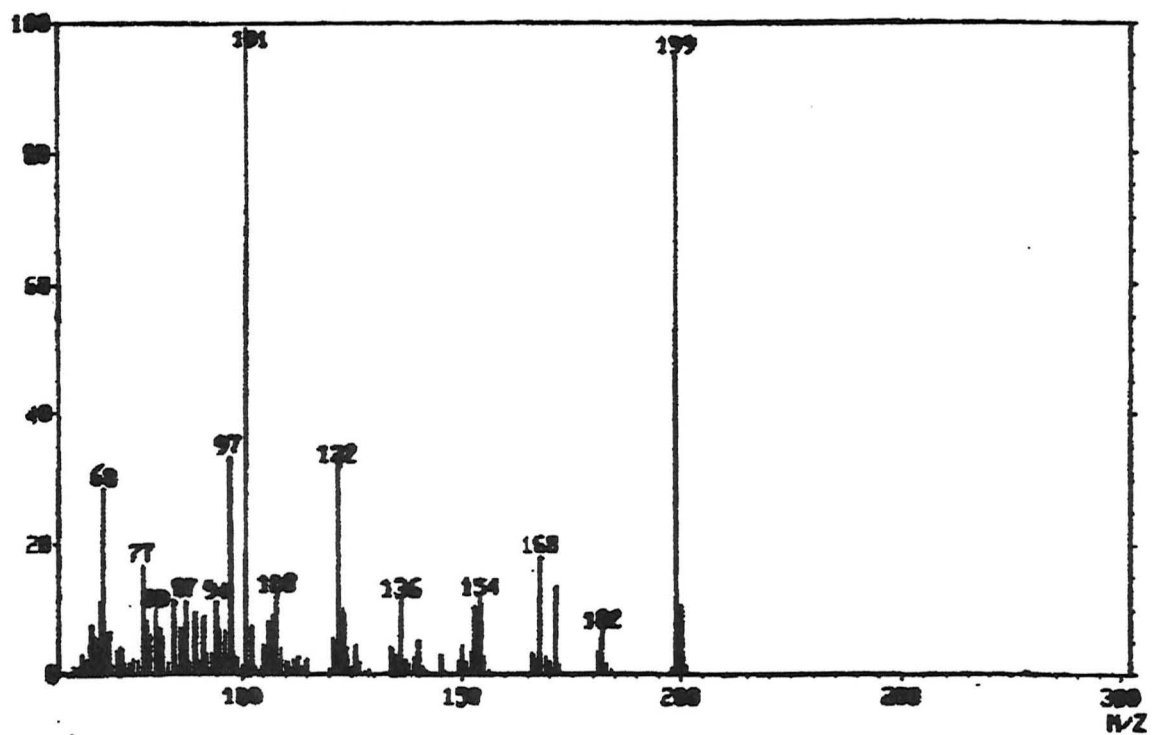


Espectro 7: IV (filme) do composto 8

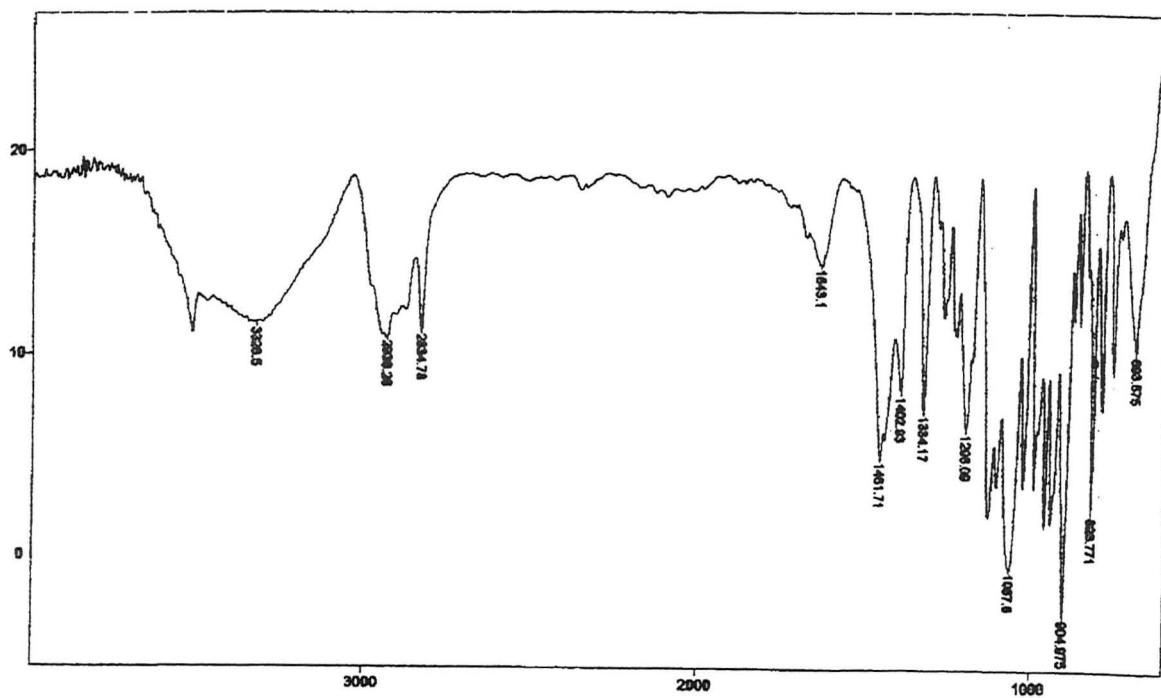


Espectro 8: IV (filme) do composto 9

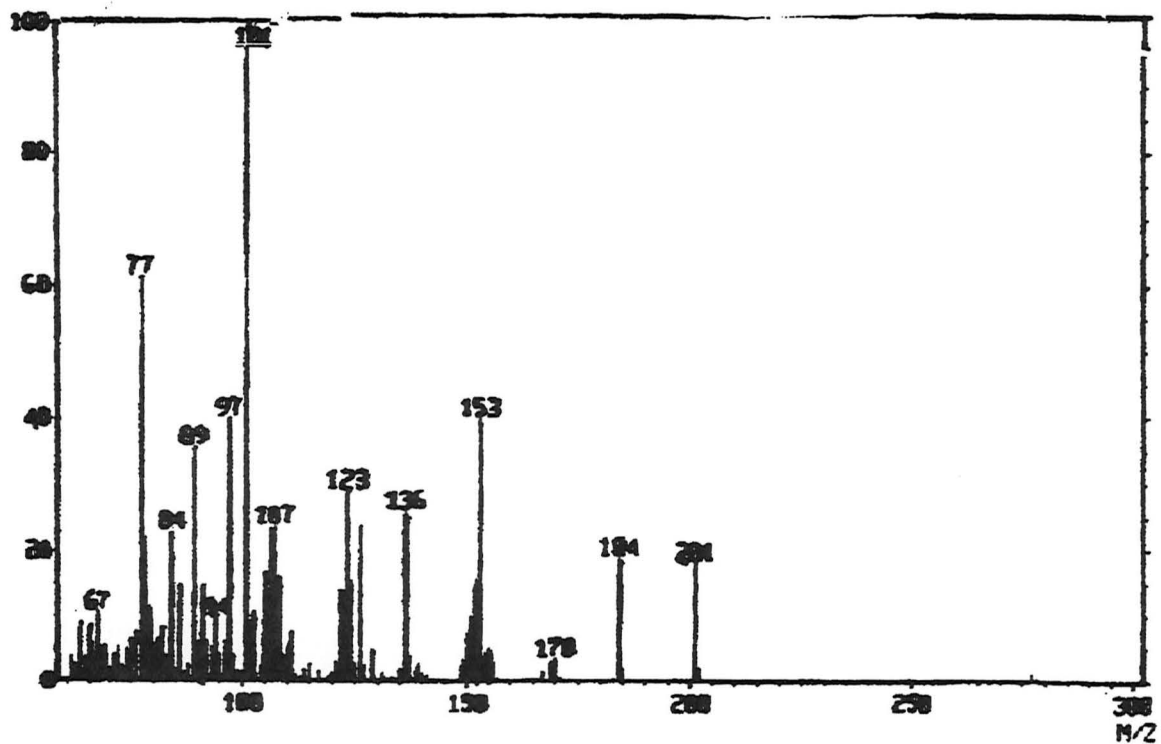
INSTITUTO DE QUÍMICA, UFPA
BELÉM, PARÁ



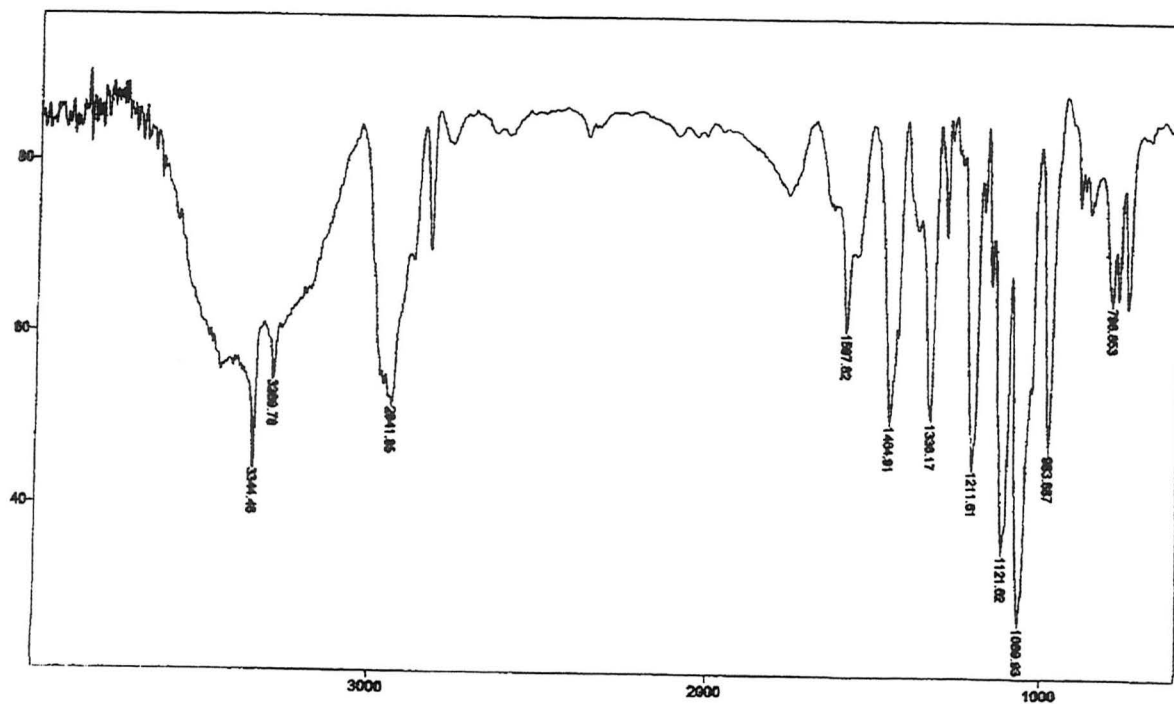
Espectro 9: Espectro de MAR (IE, 70eV) do composto 9



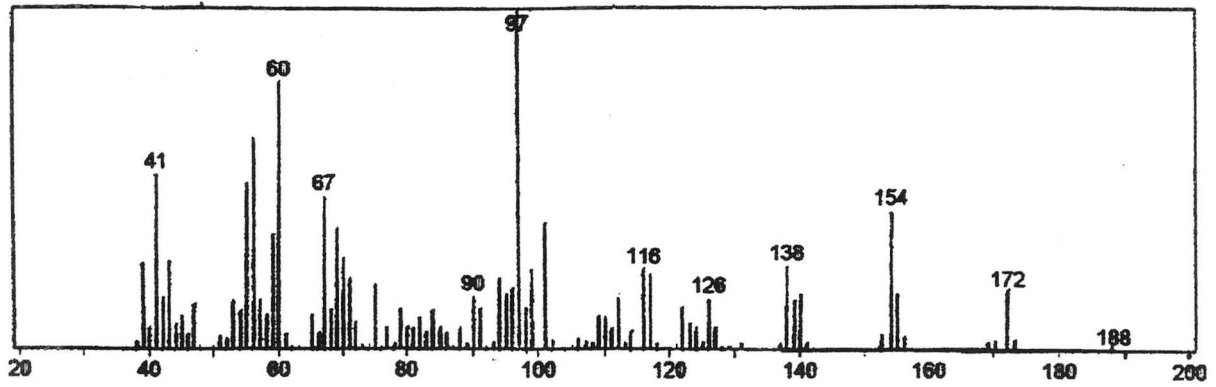
Espectro 10: IV (filme) do composto 10



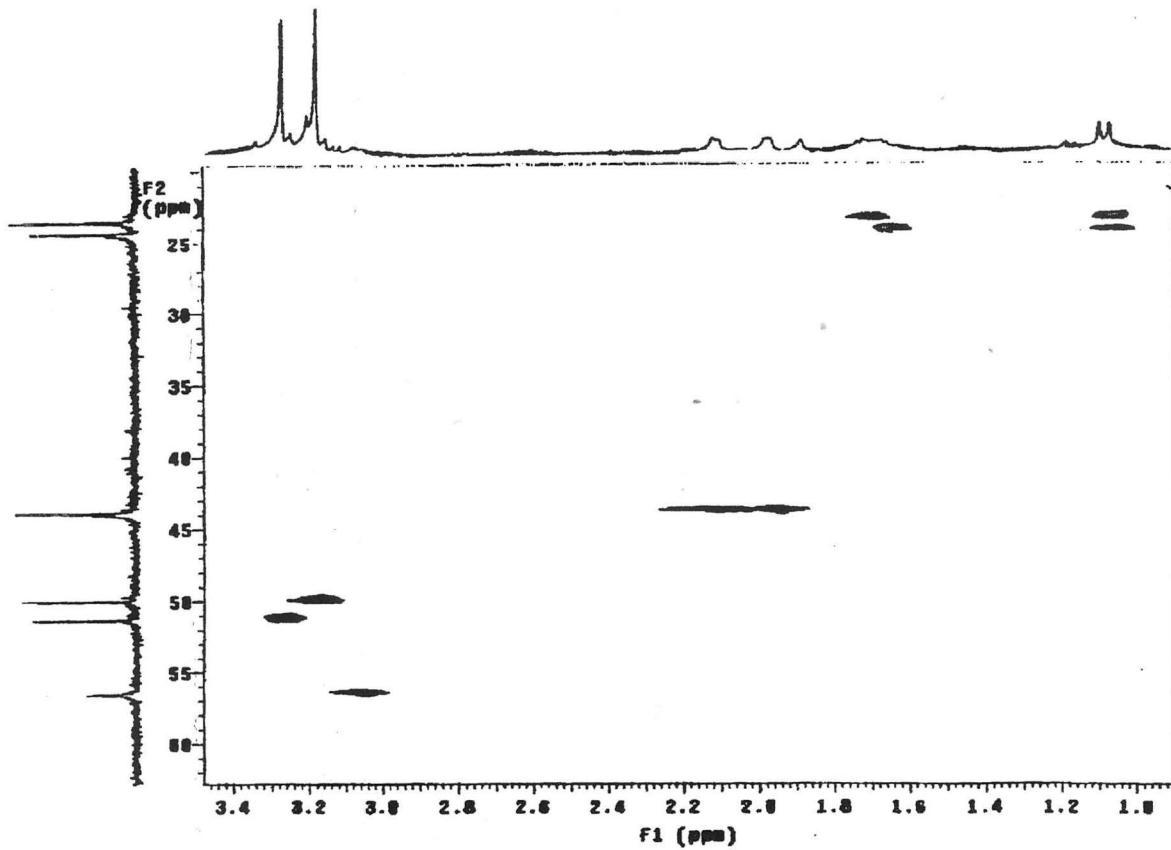
Espectro 11: Espectro de MAR (IE, 70eV) do composto 10



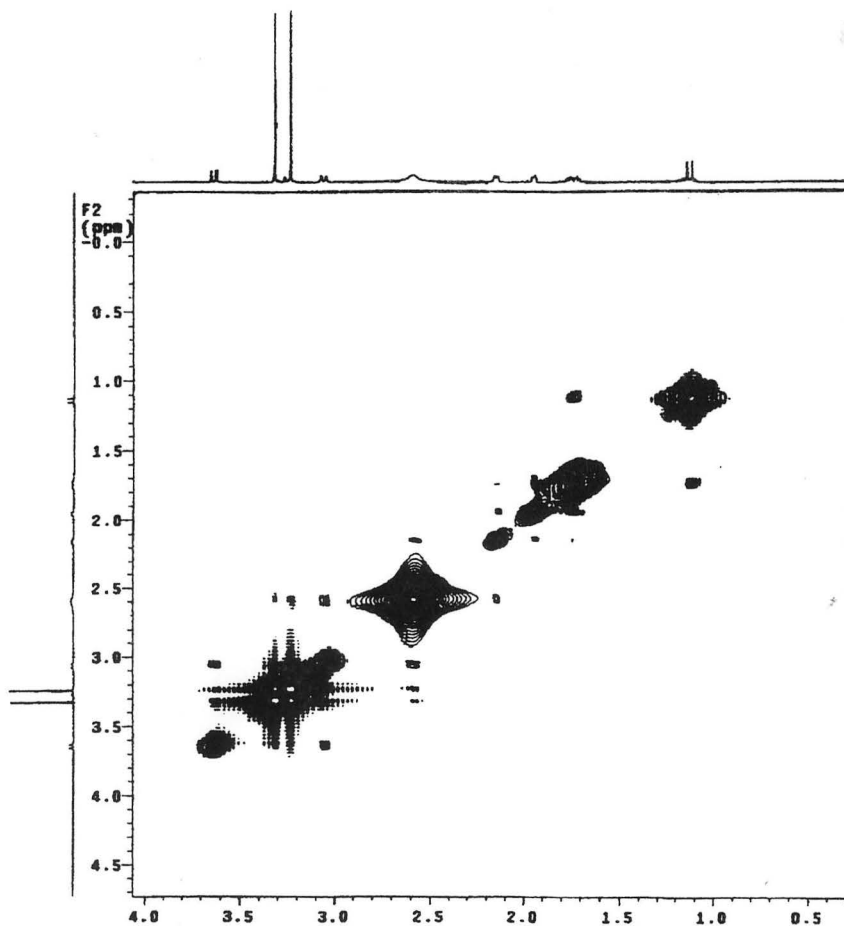
Espectro 12: IV (filme) do composto 11



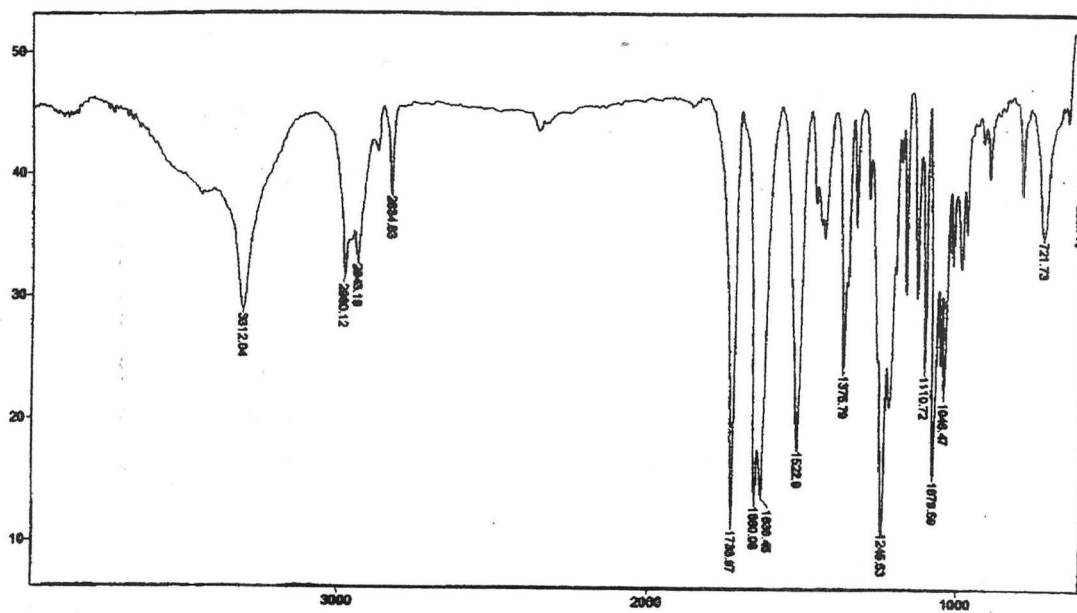
Espectro 13: Espectro de MAR (IQ, 200 eV) do composto 11



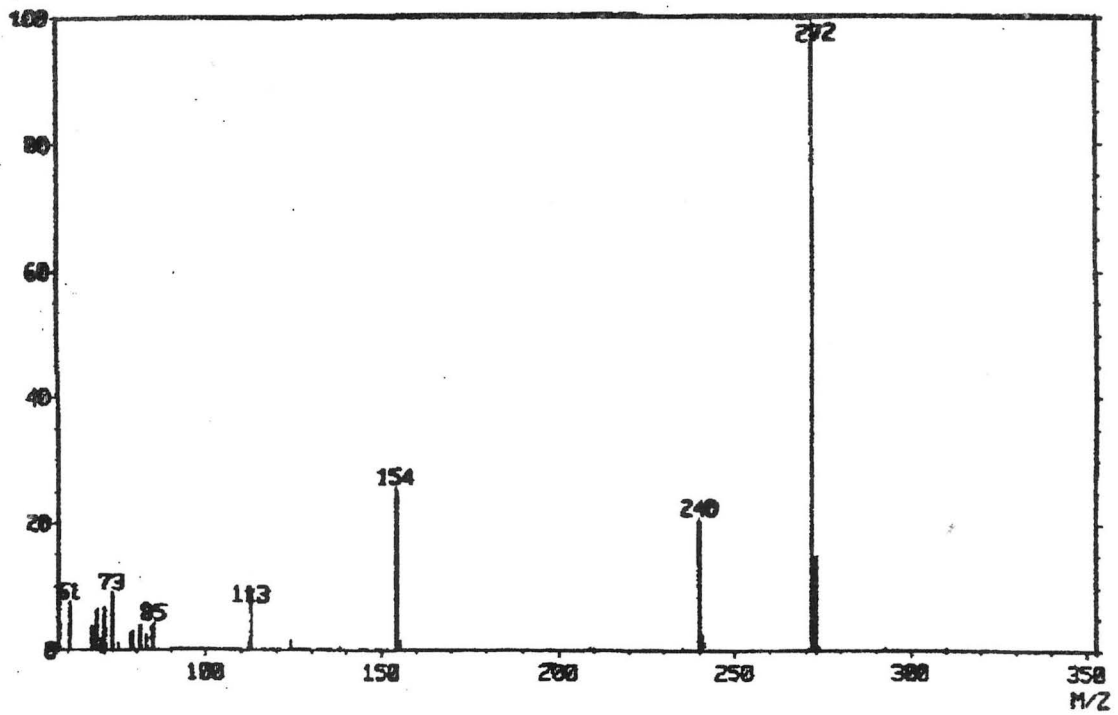
Espectro 14: Espectro de RMN, experimento de HETCOR do composto 11 (CDCl_3 , 300 MHz)



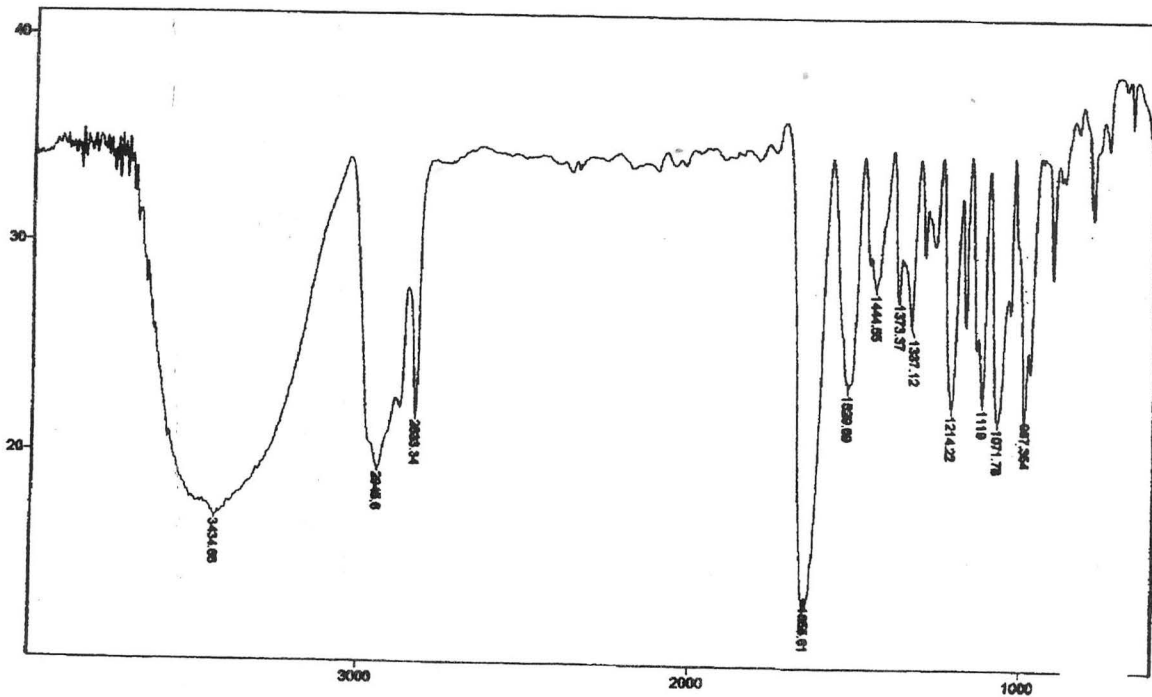
Espectro 15: Espectro de RMN, experimento de COSY-45 do composto 11 (CDCl_3 , 300 MHz)



Espectro 16: IV (KBR) do composto 12



Espectro 17: Espectro de MAR (IQ, 200 eV) do composto 12



Espectro 18: IV (filme) do composto 13