

SÍNTESE E DETERMINAÇÃO DA ESTEREOQUÍMICA RELATIVA DE UM NOVO EPÓXIDO ALDEÍDO CICLOPENTANO MONOTERPENÓIDE

Reginaldo B. dos Santos*, Álvaro Cunha Neto, Elizeu de Souza M. Junior, Valdemar Lacerda Jr., Sandro J. Greco, Júlia de Almeida Leite, Bruna B. de Faria e Igor Simões A. Felipe

Departamento de Química, Universidade Federal do Espírito Santo, 29075-910 Vitória – ES, Brasil

Recebido em 17/03/2015; aceito em 12/08/2015; publicado na web em 30/09/2015

SYNTHESIS AND DETERMINATION OF THE RELATIVE STEREOCHEMISTRY OF A NEW EPOXIDE ALDEHYDE CYCLOPENTANE MONOTERPENOID. In this study, we report the preparation of a new tetra-substituted epoxide aldehyde cyclopentane, which acts as a starting material for the synthesis of pinolol, from (*R*)-(+)-epoxy-limonene. The synthesis was performed in three steps and resulted in a good yield. The structural determination was performed by ^1H and ^{13}C NMR, and the relative stereochemistry was defined by nuclear Overhauser effect (NOE) experiments with computer calculations of molecular modeling, particularly with respect to indirect coupling constant calculations.

Keywords: pinolol; limonene oxide; cyclopentane; monoterpeneoid.

INTRODUÇÃO

Um número de compostos terpenóides naturais de estruturas simples ou complexas, de origem biossintética diferentes, compartilham em suas estruturas uma unidade de um ciclopentano com centros estereogênicos contínuos ou não¹ que tem despertado o interesse em suas sínteses, seja pela complexidade estrutural, pelas estereoquímicas relativas dos centros estereogênicos ou pelas suas importantes atividades biológicas. Como exemplos podemos citar a rossonona B, um diterpeno isolado de espécies *Aplidium* que apresenta ação anti-inflamatória e antiviral, os dolabelanos, uma classe de diterpenos isolados da alga *Dilophus spiralis* que possuem ação antibacteriana, as iridanonas, um grupo de lactonas monoterpênicas com atividade anti-inflamatória e os guaianos, sesquiterpenos com atividade antibacteriana e vermífuga.²

Dentre as substâncias com as características apontadas, um grupo de sesquiterpenos chamados de chokols A-G (1), 2,6-ciclofarnesanos, isolados do estroma do capim-rabo-de-rato (*Phleum pratense*) infestado pelo fungo *Epichloe typhina*,² despertou o interesse de suas sínteses devido principalmente a relação estereoquímica de seus centros estereogênicos contíguos.

Apesar de existirem sete tipos de chokols (A-G), todos possuem a mesma estrutura básica, um anel ciclopentano trissubstituído, diferenciando-se uns dos outros apenas pelo grupo R-, Figura 1.

As estruturas desses sesquiterpenos têm atraído interesse significativo ao longo dos anos e quinze sínteses racêmicas ou assimétricas de chokols foram reportadas.^{1,3}

Apesar de ciclopentanos serem comuns em várias estruturas de compostos naturais, a síntese destes blocos estruturais não é uma tarefa fácil, especialmente quando envolve vários centros estereogênicos e alta funcionalização.¹

Neste trabalho relatamos, a partir do (*R*)-(+)-epoxi-limoneno (3), a síntese do epoxi-carbaldeído ciclopentano monoterpênico (6), um sinton para a preparação de chokols, com três centros estereogênicos contíguos, bem como sua determinação estrutural a partir de experimentos de RMN de ^1H , ^{13}C e NOE, em conjunto com análises de cálculos computacionais de modelagem molecular e propriedades de RMN.

PARTE EXPERIMENTAL

Generalidades

O (*R*)-(+)-epoxi-limoneno (Aldrich) foi utilizado sem purificação após análise de CG-MS que determinou o grau de pureza do produto em 97%.

Todos os solventes eram de grau técnico e foram utilizados sem purificação prévia, com exceção do diclorometano que foi destilado.

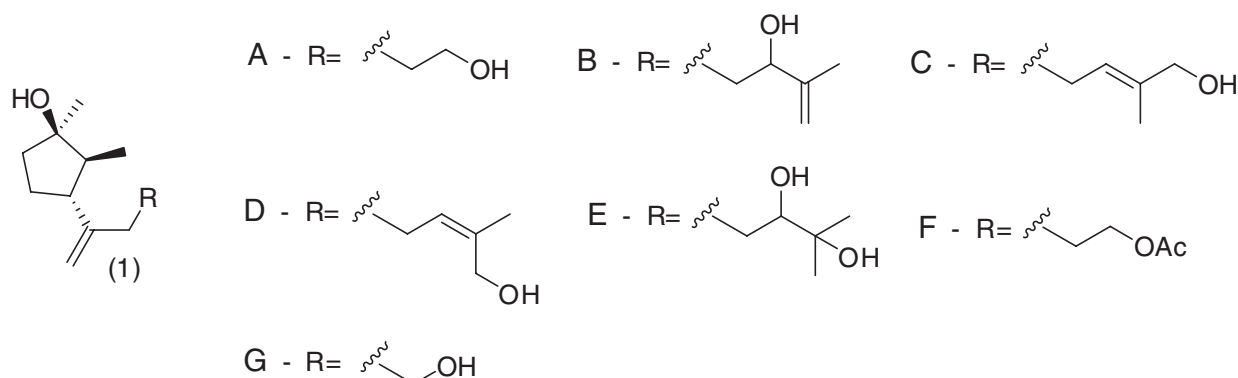


Figura 1. Estruturas dos sesquiterpenos chokols A-G

Nas separações por cromatografia de coluna utilizou-se sílica gel 60 (ASTM Merck), nas cromatografias em camada delgada (CCD) utilizou-se placas Macherey Nagel e Sigma e as mesmas foram reveladas em vapor de iodo.

A determinação estrutural dos compostos foi alcançada a partir de análise dos espectros de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN ^1H), de Carbono (RMN ^{13}C) e DEPT-135, realizadas em espectrômetro Varian (^1H : 400 MHz ; ^{13}C : 100 MHz), utilizando clorofórmio deuterado (CDCl_3) como solvente e tetrametilsilano (TMS) como referência interna. Os deslocamentos químicos (δ) para ^1H e ^{13}C estão expressos em ppm e as constantes de acoplamento (J), em Hz.

Cálculos computacionais de modelagem molecular e propriedades de RMN

A metodologia desenvolvida para os cálculos computacionais iniciou-se pela construção das estruturas das moléculas alvo e do TMS no programa Gauss View 4.1, otimizadas utilizando o programa Gaussian 09W, empregando-se o funcional B3LYP, com um conjunto de bases.⁴

Essas estruturas foram submetidas, utilizando o programa Gaussian 09W, ao cálculo de deslocamento químico com o modelo de GIAO, utilizando-se o nível de teoria B3LYP/6-311+G(2d,p). Os deslocamentos químicos foram obtidos pelas diferenças entre os valores isotrópicos dos tensores de blindagem magnética nuclear (TBMN), de cada um dos átomos pertencentes as estruturas otimizadas e o valor da média ponderada, dos valores isotrópicos do TBMN dos átomos de carbono e de hidrogênio do TMS.⁴ Os cálculos de constante de acoplamento indireta spin-spin (J) é dado em Hz e foram obtidos também pelo pacote de programas Gaussian 09W, empregando-se o funcional de densidade B3LYP, com o conjunto de bases EPR-II para descrever os átomos de carbono e hidrogênio e o conjunto de bases cc-pVDZ para o oxigênio.

Procedimento experimental

Preparação do ceto-aldeído (4):⁵

A um balão de fundo redondo de 500 mL, equipado com agitação magnética e sob banho de gelo, adicionaram-se 23,038 g (101,07 mmol) de ácido periódico ($\text{HIO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) em 160 mL de éter dietílico e, em seguida, foi adicionado gota-a-gota uma solução contendo 10,709 g (70,45 mmol) de (*R*)-(+)-epoxi-limoneno (3) em 100 mL de THF. A mistura foi agitada por 5 horas a 0 °C. Após esse tempo, a solução foi filtrada e ao filtrado foram adicionados 100 mL de uma solução saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ e agitou-se por 30 minutos.

Separou-se a fase orgânica e esta foi extraída com éter dietílico (3 x 30 mL). Lavou-se com água gelada (3 x 30 mL) e com solução saturada de NaCl (3 x 30 mL).

A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 anidro, filtrada e o solvente foi removido em evaporador rotatório. Foram obtidos 11,867 g (rendimento de 91%) do composto (4), que após análise por CCD e RMN mostrou-se suficientemente puro para ser utilizado na próxima etapa reacional.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 9,67 (t, $J = 2,2$ Hz; 1H); 4,84 (m, 1H); 4,78 (m, 1H); 2,70 (m, 1H); 2,45 (td, $J = 7,3$; 2,2 Hz; 2H); 2,40 (t, $J = 7,3$ Hz; 2H); 2,14 (s, 3H); 1,65 (m, 1H); 1,62 (dd, $J = 1,4$; 0,8 Hz; 3H); 1,20 (m, 1H).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 208,3; 201,8; 145,0; 113,2; 47,4; 40,8; 40,7; 30,0; 26,3; 18,3.

Preparação do carbaldeído ciclopenteno (5):⁶

A um balão de fundo redondo de 250 mL, equipado com agitação

magnética, contendo 11,803 g (70,15 mmol) do ceto-aldeído (4) em 100 mL de éter dietílico, foi adicionado 1,4 mL de piperidina e 1,4 mL de ácido acético glacial e a mistura resultante foi agitada a temperatura ambiente por 24 horas.

Transferiu-se o meio reacional para um funil de separação e o produto bruto foi lavado com solução de HCl 0,5 mol/L (3 x 30 mL), solução de NaHCO_3 0,5 mol/L (3 x 30 mL) e com solução saturada de NaCl (3 x 30 mL). A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 anidro, filtrada e o solvente foi removido em evaporador rotatório. Foram obtidos 9,498 g (rendimento de 90%) do composto (5), que após análise por CCD e RMN mostrou-se suficientemente puro para ser utilizado na próxima etapa reacional.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 9,97 (s, 1H); 4,69 (m, 1H); 4,61 (m, 1H); 3,61 (d, $J = 9,0$ Hz; 1H); 2,59 (m, 1H); 2,45 (m, 1H); 2,18 (d, $J = 1,2$ Hz; 3H); 2,08 (m, 1H); 1,71 (m, 1H); 1,68 (dd, $J = 1,3$; 0,8 Hz; 3H).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 187,9; 163,7; 146,8; 139,1; 109,7; 50,7; 39,4; 28,5; 20,4; 14,5.

Preparação do α,β -epoxi-carbaldeído ciclopentano (6) a partir do aldeído (5):^{7,8}

A um balão de fundo redondo de 100 mL, equipado com agitação magnética, resfriado a 0 °C, contendo 1,224 g (8,15 mmol) do composto (5), adicionou-se metanol (20 mL) e H_2O_2 30% (6 mL). Após homogeneização do meio foi adicionado lentamente 1,2 mL de NaOH 6 mol/L. A mistura resultante foi agitada por 3 horas a 0 °C.

O meio reacional foi diluído com 150 mL de água gelada e extraído com éter etílico (3 x 30 mL). A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 anidro, filtrada e o solvente foi removido em evaporador rotatório. Foi obtido 1,084 g (rendimento de 80%) do composto (6).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 9,54 (s, 1H); 4,80 (m, 1H); 4,58 (m, 1H); 2,94 (d, $J = 8,2$ Hz; 1H); 1,87 (m, 2H); 1,78 (s, 3H); 1,68 (m, 1H); 1,51 (s, 3H); 1,33 (m, 1H).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 197,1; 144,8; 111,8; 73,2; 72,0; 46,1; 31,8; 26,5; 21,9; 15,0.

Preparação do álcool ciclopenteno (7):⁹

A um balão de fundo redondo de 100 mL, equipado com agitação magnética, resfriado a 0 °C, contendo 2,056 g (13,68 mmol) do carbaldeído ciclopenteno (5) dissolvido em 35 mL de uma solução metanólica de $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 0,4 mol/L adicionou-se lentamente NaBH_4 (0,363 g; 9,59 mmol). A solução resultante foi agitada por 1 hora a 0 °C e após esse tempo, adicionou-se ao balão reacional 30 ml de solução saturada de NH_4Cl , a mistura foi agitada por 30 minutos e extraída com éter etílico (3 x 30 mL).

A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 anidro, filtrada e o solvente foi removido em evaporador rotatório. Foram obtidos 2,040 g (rendimento de 97%) do composto (7), que após análise por CCD e RMN mostrou-se suficientemente puro para ser utilizado na próxima etapa reacional.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 4,77 (m, 1H); 4,73 (m, 1H); 4,21 (d, $J = 12,1$ Hz; 1H); 4,00 (d, $J = 12,1$ Hz; 1H); 3,50 (m, 1H); 2,37 (m, 1H); 2,26 (m, 1H); 2,04 (m, 1H); 1,74 (d, $J = 0,7$ Hz; 3H); 1,68 (m, 1H); 1,64 (dd, $J = 1,3$; 0,8 Hz; 3H); 1,40 (sl, 1H).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 148,8; 138,2; 135,3; 110,6; 58,0; 54,7; 37,8; 27,7; 18,9; 14,0.

Preparação do α,β -epoxi-álcool ciclopentano (8):^{7,8}

A um balão de fundo redondo de 250 mL, equipado com agitação magnética, contendo 2,040 g (13,42 mmol) do álcool ciclopenteno (7), 100 ml de diclorometano e 50 ml de uma solução de NaHCO_3 0,5 mol/L, adicionou-se lentamente e em pequenas porções MCPBA 70% (3,889 g; 15,8 mmol). A mistura resultante foi agitada por 2

horas, à temperatura ambiente e após esse tempo a fase orgânica foi separada, lavada com solução de NaOH 1 mol/L (3 x 30 mL) e com água gelada (3 x 30 mL). A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro, filtrada e o solvente foi removido em evaporador rotatório. Foram obtidos 2,049 g (rendimento de 88%) do composto (8), que após análise por CCD e RMN mostrou-se suficientemente puro para ser utilizado na próxima etapa reacional.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): 4,72 (s, 1H); 4,65 (s, 1H); 3,92 (d, *J* = 12,1 Hz; 1H); 3,55 (d, *J* = 12,1 Hz; 1H); 2,91 (d, *J* = 8,0 Hz; 1H); 1,79 (m, 3H); 1,62 (s, 3H); 1,39 (s, 3H); 1,30 (m, 1H).

RMN de ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ: 145,6; 112,2; 72,3; 70,1; 60,0; 48,3; 32,6; 25,6; 20,8; 15,4.

Preparação do α,β-epoxi-carbaldeído ciclopentano (6) a partir do composto (8):¹⁰

A um balão de fundo redondo de 150 mL, equipado com agitação magnética, contendo o epoxi-álcool (8) (2,049 g; 12,17 mmol) em 15 mL de diclorometano, adicionou-se PDC (6,562 g; 18,86 mmol). A mistura foi agitada por 48 horas, à temperatura ambiente, e após esse tempo o meio reacional foi filtrado em um funil de placa porosa contendo sílica gel e carvão ativado, sendo a sílica lavada com diclorometano (3 x 30 mL).

A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro, filtrada e o solvente foi removido em evaporador rotatório. Obteve-se 1,253 g (rendimento de 62%) do composto (6).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): 9,56 (s, 1H); 4,82 (m, 1H); 4,59 (m, 1H); 2,96 (d, *J* = 8,2 Hz; 1H); 1,94 (m, 1H); 1,86 (m, 1H); 1,76 (dd, *J* = 1,4; 0,9 Hz; 3H); 1,69 (m, 1H); 1,53 (s, 3H); 1,36 (m, 1H).

RMN de ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ: 197,1; 144,7; 111,8; 73,3; 72,0; 46,0; 31,8; 26,4; 21,9; 15,0.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

As análises estrutural e estereoquímica dos chokols, Figura 1, permitem-nos relacioná-los com o monoterpene ciclopentanol plinol A (2),¹¹ Figura 2.

Os três estereocentros do plinol A (2) possuem a mesma estereoquímica da estrutura base ciclopentano trissubstituído dos chokols. Dessa forma, a síntese do plinol A torna-se atrativa, uma vez que este poderia ser utilizado como precursor direto dos chokols.

Algumas sínteses assimétricas ou racêmicas do plinol A (2) estão descritas na literatura,¹¹ porém fazem uso de materiais de partida diversos, não aproveitando substâncias naturais abundantes e/ou com alta pureza enantiomérica e facilmente disponível, como é a proposta desse trabalho.

A análise retrossintética para a síntese do plinol A (2), Figura 2, relaciona-o a um precursor de fácil acesso e descrito na literatura, o carbaldeído ciclopenteno (5), que pode ser obtido a partir do (*R*)-(+)-epoxi-limoneno (3).^{5,6} Epoxidação quimio-, regio- e estereosseletiva de (5) forneceria o α,β-epoxi-carbaldeído ciclopentano (6). Este poderia ser convertido no plinol A (2) empregando reações convencionais.

A sequência sintética aplicada na preparação do sinton α,β-epoxi-carbaldeído ciclopentano (6) é mostrada na Figura 3 e iniciou-se

com a síntese do aldeído (5)⁶ a partir do (*R*)-(+)-epoxi-limoneno (3) desenvolvida por Wolinsky, com modificações.⁵ A clivagem oxidativa de (3) com ácido periódico (HIO₄·2H₂O) forneceu o ceto-aldeído (4) em rendimento de 91%. Subsequente tratamento do composto dicarbonílico (4) com piperidina e ácido acético, por meio de uma reação de condensação aldólica intramolecular e quimiosseletiva, via enamina, forneceu o carbaldeído ciclopenteno (5) em 90% de rendimento. Todos os compostos foram caracterizados por RMN de ¹H, ¹³C e os dados foram compatíveis com os relatados na literatura.⁵

Visando estudar a estereosseletividade na preparação do α,β-epoxi-carbaldeído ciclopentano (6), duas sequências sintéticas foram exploradas. Epoxidação quimio-, regio- e estereosseletiva do aldeído (5) com NaOH 6 mol/L e H₂O₂ 30%, em MeOH^{7,8} forneceu o α,β-epoxi-carbaldeído (6) em 80% de rendimento, na forma de uma mistura diastereoisomérica. A diastereosseletividade da reação foi determinada pelo experimento de RMN ¹H quantitativo, no qual as integrações dos sinais dos hidrogênios da função aldeído apresentaram uma proporção de 67:33 entre os diastereoisômeros de (6).

Alternativamente, o composto (5) foi reduzido segundo a metodologia de Luche,⁹ empregando-se NaBH₄ em solução metanólica de CeCl₃·7H₂O 0,4 mol/L, fornecendo o álcool alílico ciclopenteno (7) em rendimento de 97%. Epoxidação^{7,8} de (7) com MCPBA 70% em sistema bifásico CH₂Cl₂/NaHCO₃ 0,5 mol/L levou ao epoxi-álcool (8) em 90% de rendimento. A análise dos espectros de RMN ¹H e ¹³C mostrou se tratar de uma mistura diastereoisomérica, e a proporção foi determinada pelo experimento de RMN ¹H quantitativo, no qual as integrações dos sinais dos hidrogênios olefínicos da dupla isopropenilica mostraram uma razão de 77:23 entre os diastereoisômeros de (6). Oxidação da mistura com PDC¹⁰ levou ao epoxi-carbaldeído (6) como uma mistura diastereoisomérica em rendimento de 62%. Todas as tentativas de separação dos diastereoisômeros por meios cromatográficos foram infrutíferas.

A determinação de estereoquímica relativa de ciclopentanos substituídos não é uma tarefa tão simples, uma vez que o anel pode apresentar um número significativo de conformeros possíveis.¹²

A determinação das estereoquímicas relativas dos epoxi-carbaldeído (6) majoritários formados a partir do composto (5) pelas duas sequências discutidas foi realizada por meio de experimento de NOE. Neste experimento, o hidrogênio do grupo aldeído foi irradiado e observou-se um aumento na intensidade no sinal referente aos hidrogênios H7 e H10, indicando uma proximidade espacial entre estes três grupos de hidrogênios (H1, H7 e H10). Com estes resultados, podemos sugerir que o composto (6) que se formou majoritariamente apresenta uma relação *anti* entre o anel epóxido e o grupo isopropenílico. A Figura 4 ilustra a interação espacial entre o hidrogênio da função aldeído irradiado (H1) e os hidrogênios espacialmente próximos a ele.

A fim de corroborar com os resultados observados para os experimentos de NOE, foram também realizados cálculos de modelagem molecular e propriedades de RMN e correlacionados com dados obtidos experimentalmente.

As estruturas otimizadas para os epóxidos em questão, denominados de epóxidos *trans* (6a) e *cis* (6b) em relação ao substituinte isopropenílico, são mostradas na Figura 5.

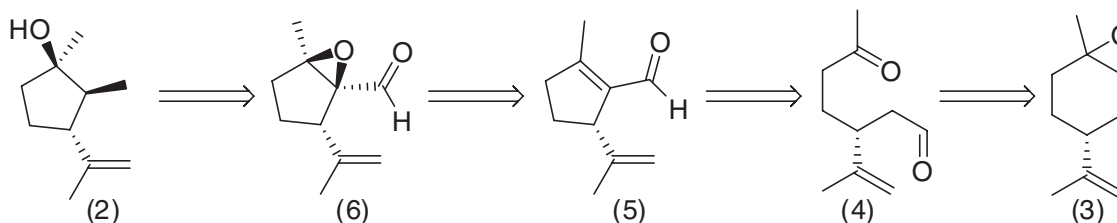
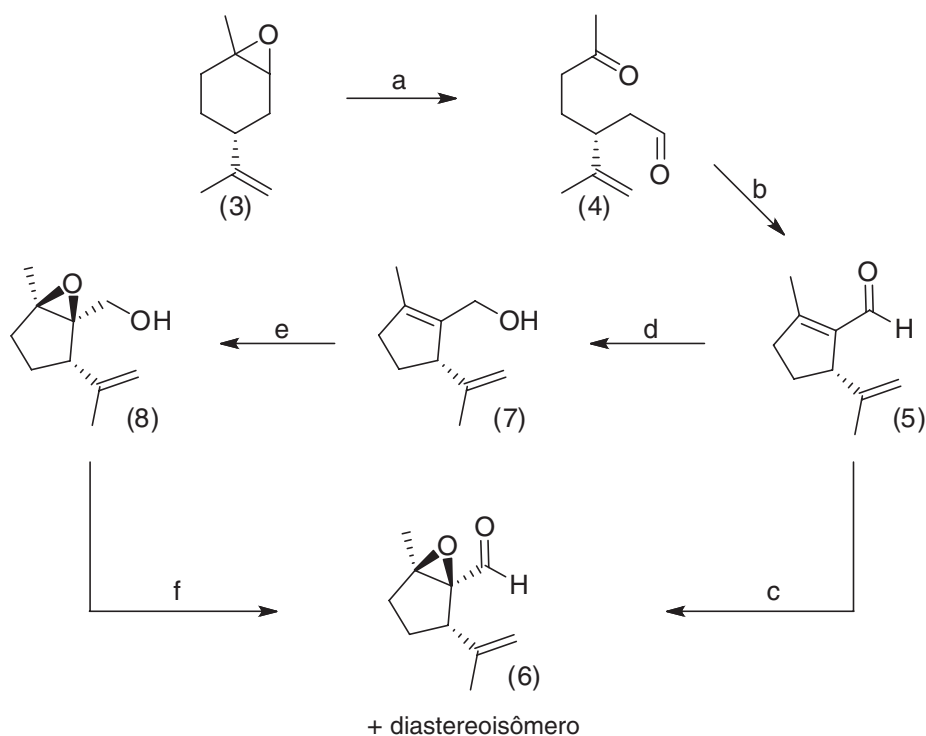


Figura 2. Análise retrossintética para a síntese do monoterpene (2)



a) $\text{HIO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, Et_2O , THF; b) Piperidina, $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$, Et_2O ; c) H_2O_2 30%, NaOH 6 mol/L, MeOH; d) NaBH_4 , MeOH, $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 0,4 mol/L; e) NaHCO_3 0,5 mol/L, MCPBA 70%, CH_2Cl_2 ; f) PDC, CH_2Cl_2 .

Figura 3. Proposta sintética para a preparação do α,β -epoxi-carbaldeído ciclopentano (6)

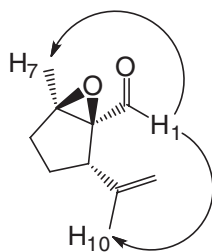


Figura 4. Resultado dos experimentos de NOE realizados nos dois α,β -epoxi-carbaldeído (6) formados majoritariamente pelas duas seqüências sintéticas a partir do composto (5)

A Tabela 1 mostra os valores de deslocamentos químicos de ^1H e ^{13}C calculados e os experimentais para o produto majoritário do composto (6) obtido pelas duas seqüências sintéticas. Nota-se que os valores de deslocamento químicos calculados tanto para o diastereoisômero *trans* quanto para o *cis* não apresentam variações significativas entre si de modo a justificar uma tendência na atribuição da estrutura do composto formado majoritariamente.

Entretanto, os valores calculados de constante de acoplamento indireto spin-spin mostram alguns dados interessantes, principalmente no que diz respeito aos acoplamentos para o hidrogênio ligado ao carbono C3 (Figura 5). Os valores experimentais para o composto majoritário mostram um único valor de constante de acoplamento na faixa de 8,0 Hz, como um duplete. Este fato indica que pode ocorrer dois acoplamentos distintos, um com constante de acoplamento por volta de 8,0 Hz e outro com valor próximo a zero.

A partir das estruturas otimizadas por modelagem molecular (Figura 5) observou-se que no diastereoisômero *cis* (6b), os dois hidrogênios H4 estão em um arranjo espacial de forma a apresentarem

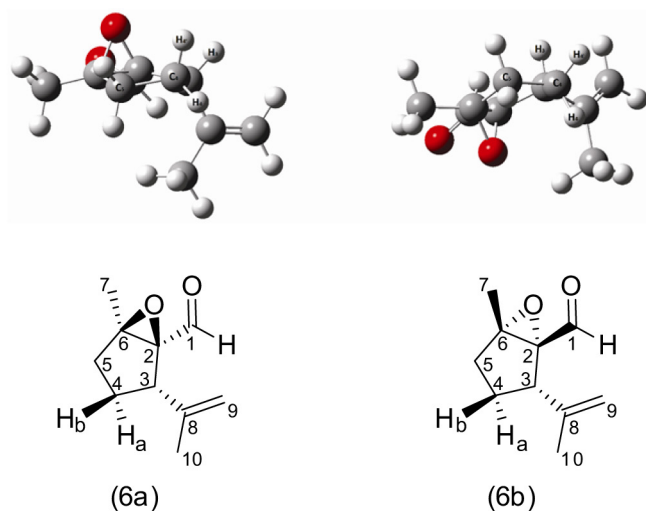


Figura 5. Estruturas otimizadas dos epóxidos *trans* (6a) e *cis* (6b) em relação ao substituinte isopropenílico

uma relação *gauche* e *anti* com o hidrogênio H3. Esta relação *gauche* e *anti* resultaria em dois valores de constante de acoplamento de maior magnitude. Conforme observado pelos cálculos de constante de acoplamento, esses valores seriam de 8,0 e 12,0 Hz, respectivamente. Para esses acoplamentos, a multiplicidade esperada seria um duplete de doubletos. Já para o diastereoisômero *trans* (6a) há uma relação *gauche* e *syn* entre os hidrogênios H4 e o hidrogênio H3, o que resultariam em duas constantes de acoplamento distintas e esses valores seriam de 9,4 e 0,7 Hz, respectivamente. O valor experimental para a constante de acoplamento (8,0 Hz) e a multiplicidade (duplete), comparados aos valores observados pelos cálculos teóricos, reforçam a proposta

Tabela 1. Deslocamentos químicos (ppm) teóricos para os epoxi-carbaldeído diastereoisoméricos (6a)^T e (6b)^T, e experimental para o epoxi-carbaldeído (6)^{Ex} obtido majoritariamente

	(6b) ^T	(6a) ^T	(6) ^{Ex}		(6b) ^T	(6a) ^T	(6) ^{Ex}
C ₁	204,22	204,48	197,1	H ₁	10,39	10,48	9,54
C ₂	79,19	76,64	72,0				
C ₃	56,36	55,50	46,1	H ₃	3,46	3,24	2,96
C ₄	29,72	32,26	26,5	H ₄	1,49	1,93	1,96
					1,68	1,38	1,36
C ₅	36,88	36,31	31,8	H ₅	1,97	1,84	1,86
					1,76	1,87	1,68
C ₆	81,33	84,78	73,3				
C ₇	15,67	15,10	15,0	H ₇	1,26	1,33	1,51
C ₈	157,67	158,43	144,8				
C ₉	116,65	119,42	111,8	H ₉	5,09	5,23	4,82
					4,98	5,10	4,58
C ₁₀	20,62	20,96	21,9	H ₁₀	1,78	1,80	1,76
Média	6,02	6,51			0,45	0,46	

da estereosseletividade na atribuição do composto majoritário como sendo o diastereoisômero *trans* (6a), precursor para a síntese do plinol A (2). Situação semelhante foi constatada para as multiplicidades e constantes de acoplamento para os hidrogênios metínicos (H₃) dos carbonos estereogênicos dos precursores do α,β -epoxi-carbaldeído (6), para os quais se observaram dubletos ao invés de tripletos ou dubleto de dubletos. A explicação para isso está relacionada à geometria dos anéis ciclopentanos e aos ângulos entre o hidrogênio metínico e os hidrogênios vicinais. Em todos os casos, o hidrogênio em questão, ligado ao centro estereogênico, apresenta um acoplamento com um hidrogênio vicinal com constante na ordem de 8,0 Hz e um segundo acoplamento com o outro hidrogênio vicinal cujo valor da constante é próximo de zero e não foi detectado nos espectros.

CONCLUSÃO

A sequência sintética proposta para a preparação do α,β -epoxi-carbaldeído ciclopentano (6) mostrou-se viável e em poucas etapas foi possível construir o núcleo base visando a síntese do plinol A (2) e de outros terpenos estruturalmente semelhantes, como por exemplo, os chokols (1). Como necessitamos de multigramas do composto (6) como material de partida para nosso estudo, a sequência de epoxidação alcalina com H₂O₂ 30% do aldeído (5), apesar de ter fornecido (6) numa proporção diastereoisomérica pior (67:33), apresentou um rendimento global de 65%, enquanto que a redução de (5), seguida de epoxidação do álcool alílico (7) com MCPBA e posteriormente oxidação com PCC forneceu o composto desejado (6) em 44% de rendimento global numa proporção diastereoisomérica de 77:23.

A determinação da estrutura e estereoquímica do *trans* α,β -epoxi-carbaldeído ciclopentano (6) foi realizada por meio de RMN ¹H, ¹³C, experimento de NOE, juntamente com cálculos de modelagem molecular e propriedades de RMN, como deslocamentos químicos e constantes de acoplamento indireto spin-spin que se mostraram efetivas para a atribuição da proposta de estereoquímica do epóxido desejado.

AGRADECIMENTOS

Ao suporte financeiro do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - CNPq. Agradecemos ao CNPq pelas bolsas de PIBIC de J. A. Leite e B. B. Faria e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - CAPES e Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Espírito Santo - FAPES pela bolsa de mestrado de E. S. M. Junior. Agradecemos também aos revisores pelas sugestões e correções do manuscrito.

REFERÊNCIAS

- Morales, C. P.; Catalán, J.; Domingo, V.; Delgado, J. A. G.; Dobado, J. A.; Mar Herrador, M.; del Moral, J. F. Q.; Barrero, A. F.; *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2494.
- Compostos terpenóides com uma unidade de um ciclopentano: Appleton, D. R.; Chuen, C. S.; Berridge, M. V.; Webb, V. L.; Copp, B. R.; *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 9195; Wang, Y.; Harrison, L. J.; Tan, B. C.; *Tetrahedron* **2009**, *65*, 4035; Barrero, A. F.; Arseniyadis, S.; Herrador, M. M.; Quílez del Moral, J. F.; Arteaga, J. F.; Sánchez, E. M.; *Synlett* **2005**, 591; Blay, G.; García, B.; Molina, E.; Pedro, J. R.; *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7866; Yoshihara, T.; Togiya, S.; Koshino, H.; Sakamura, S.; Shimanuki, T.; Sato, T.; Tajimi, A.; *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5551; Koshino, H.; Togiya, S.; Terada, S.; Yoshihara, T.; Sakamura, S.; Shimanuki, T.; Sato, T.; Tajimi, A.; *Agric. Biol. Chem.* **1989**, *53*, 789.
- Sínteses racêmicas ou assimétricas de chokols: Kanada, R. M.; Ogasawara, K.; *Chem. Commun.* **1998**, *16*, 1755; Lawler, D. M.; Simpkins, N. S.; *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1207; Tanimoria, S.; Ueda, T.; Nakayama, M.; *Biosci., Biotechnol., Biochem.* **1994**, *58*, 1174; Deloux, L.; Srebniak, M.; *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2735; Urban, E.; Knühl, G.; Helmchen, G.; *Tetrahedron Lett.* **1995**, *51*, 13031; Oppolzer, W.; Cunningham, A. F.; *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5467; Tanimori, S.; Ueda, T.; Nakayama M.; *Biosci., Biotechnol., Biochem.* **1993**, *57*, 1713; Tanimori, S.; Ohashi, T.; Nakayama, M.; *Biosci., Biotechnol., Biochem.* **1992**, *56*, 351; Trost, B. M.; Phan, L.T.; *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4735; Groth U.; Kesenheimer, C.; Chemie, P. K.; *Synlett* **2006**, *14*, 2223; Yamauchi, N.; Kakinuma, K.; *Agric. Biol. Chem.* **1989**, *53*, 3067; Mash, E. A.; *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4143; Suzuki, T.; Tada, H.; Unno, K.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1992**, 2017; Suzuki, T.; Sato, E.; Matsuda, Y.; Tada, H.; Koizumi, S.; Unno, K.; Kametani, T.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 1531.
- Cimino, P.; Gomez-Paloma, L.; Duca, D.; Riccio, R.; Bifulco, G.; *Magn. Reson. Chem.* **2004**, *42*, 26.
- Takikawa, H.; Yamazaki Y.; Mori K.; *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 229.
- Wolinsky, J.; Slabaugh, M. R.; Gibson, T.; *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 3740.
- Lindquist, N.; Battiste, M. A.; Whitten, W. M.; Williams, N. H.; Strekowski, L.; *Phytochemistry* **1985**, *24*, 863.
- Danishesky, S.; Zamboni, R.; Kahn, M.; Etheredge, S. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3460.
- Gemal, A. L.; Luche, J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5454.
- Corey, E. J.; Schmidt, G.; *Tetrahedron Lett.* **1979**, *5*, 399.
- Sínteses racêmicas ou assimétricas do plinol: Stirickler, H.; Ohloff, G.; Kováts, E.; *Helv. Chim. Acta.* **1967**, *50*, 759; Imagawa, T.; Matsuura, K.; Murai, N.; Akiyama, T.; Kawanisi, M.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983**, *56*, 3020; Tanimori, S.; Mitani, Y.; Chikai, M.; Ohira, S.; Nakayama, M.; *Agric. Biol. Chem.* **1987**, *51*, 2861; Suemune, H.; Miyao, Y.; Sakai, K.; *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, *37*, 2523.
- Lacerda Jr, V.; Silva, G. V. J.; Constantino, M. G.; Santos, R. B.; Castro, E. V. R.; Silva, R. C.; *Magn. Reson. Chem.* **2008**, *46*, 268.