

Adrian M. Pohlit e Helena M. C. Ferraz

Universidade de São Paulo - Instituto de Química - Cx. P. 26077 - 05599-970 - São Paulo - SP

Recebido em 17/3/94; aceito em 24/11/94

The literature on  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  and  $^{17}\text{O}$  NMR studies of compounds containing the epoxide function is reviewed. Emphasis is on general NMR methods developed for the elucidation of epoxide relative configuration for classes of synthetic and naturally occurring compounds.

Keywords: epoxide; NMR;  $^1\text{H}$ ;  $^{13}\text{C}$ ;  $^{17}\text{O}$ .

## INTRODUÇÃO

A função epóxido vem sendo estudada com cada vez mais interesse atualmente. Em síntese de produtos naturais, tanto na forma racêmica quanto quiral, intermediários contendo o grupo epóxido mostram-se extremamente úteis, devido à variabilidade de reações que podem sofrer. Também, inúmeros produtos naturais apresentam a função epóxido em sua estrutura.

Muitas vezes, a configuração relativa da função epóxido em determinado intermediário sintético ou produto natural não pode ser estabelecida por argumentos puramente estereoquímicos ou mecanísticos, necessitando análise de cristalografia de raios-X ou, mesmo, transformações químicas posteriores. Estes métodos requerem compostos com estruturas cristalinas regulares, no primeiro caso, ou etapas sintéticas extras, e portanto indesejáveis, no segundo. Tais limitações fazem com que, cada vez mais, a tendência seja a de usar técnicas de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e  $^{17}\text{O}$  para resolver o problema da determinação de configurações relativas de epóxidos. A RMN tem a vantagem de ser uma técnica rápida, aplicável à maioria absoluta das substâncias orgânicas, e de uso rotineiro e amplo nas áreas de Síntese Orgânica e Fitoquímica.

Assim sendo, o objetivo da presente revisão é apresentar um levantamento bibliográfico dos principais trabalhos na área de RMN de epóxidos, mostrando diversos problemas estruturais que puderam ser solucionados, algumas generalizações que já puderam ser feitas e as limitações que ainda existem no uso da técnica de RMN. Não se trata, portanto, de uma revisão exaustiva sobre o tema. Com o fim de facilitar a leitura, dividimos esta revisão nos seguintes itens:

- 1 - Epóxidos em cadeias acíclicas e alicíclicas simples
- 2 - Epóxidos em sistemas policíclicos rígidos
- 3 - Epóxidos em terpenos e análogos
- 4 - Epóxidos em esteróides
- 5 - Outros epóxidos estudados por RMN
- 6 - Conclusão

## EPÓXIDOS EM CADEIAS ACÍCLICAS E ALICÍCLICAS SIMPLES

Os núcleos do oxirano apresentam sinais em campo mais alto que os núcleos correspondentes nos demais éteres cíclicos<sup>1-4</sup>, como pode ser visto pelos deslocamentos químicos apresentados na Figura 1.

Existem vários estudos de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e  $^{17}\text{O}$  de oxiranos mono-, di- e tri-substituídos por grupos alquílicos, vinílicos e fenílicos<sup>5-13</sup> e também por haletos<sup>14</sup>.

Em geral, como ponto de partida, estudos de oxirano subs-

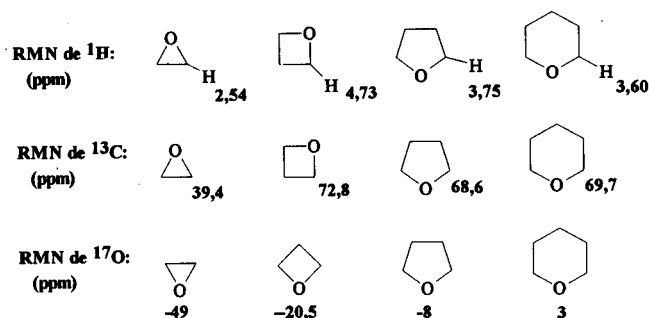
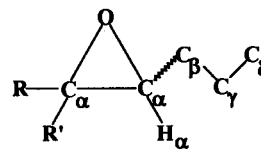


Figura 1

tituído calculam parâmetros quantitativos para o efeito de mono-substituição no deslocamento químico do  $\text{C}_\alpha$  e  $\text{C}'_\alpha$  (RMN de  $^{13}\text{C}$ ) e/ou do O (RMN de  $^{17}\text{O}$ ) do oxirano. Nos oxiranos di e tri-substituídos, os grupos substituintes *cis* ou *gem* requerem um parâmetro adicional, ou consideração dos efeitos devidos às interações estéricas entre grupos, principalmente nos espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  e  $^{17}\text{O}$ . O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  diferencia os isômeros *cis*, *trans* e *gem* di-substituídos pela constante de acoplamento dos  $^1\text{H}_\alpha$  do epóxido ( $J_{gem} > J_{cis} > J_{trans}$ : 6,0, 4,5 e 3,1 Hz, respectivamente<sup>2</sup> (Figura 2)), porém a coincidência destes sinais é um problema prático encontrado frequentemente. A estereoquímica *cis* ou *trans* nos oxiranos tri-substituídos pode ser determinada com RMN de  $^{13}\text{C}$  e  $^{17}\text{O}$  utilizando parâmetros calculados para os oxiranos mono- e di-substituídos corrigidos em alguns casos específicos por parâmetros necessários para grupos que introduzem um sistema  $\pi$  em relação  $\beta$ ,  $\gamma$  ao oxigênio do epóxido<sup>11</sup>. Os parâmetros para os carbonos  $\beta$  e  $\gamma$  em cadeias alquílicas foram calculados em função do padrão de substituição<sup>12</sup> e fornecem informação sobre a estereoquímica do oxirano<sup>12</sup>.



(R e R' = H ou alquil)

Figura 2

O epóxido é um bom grupo de interação para os reagentes de deslocamento de lantanídeos em geral. Langin-Lantéri *et al.*<sup>15</sup> determinaram a configuração absoluta dos epóxidos de chalconas

com um reagente de deslocamento de európio quiral. O reagente de deslocamento itérbio ( $\text{fod}$ )<sub>x</sub> mostrou-se extremamente útil na atribuição dos espectros de  $^{13}\text{C}$  de diversos epóxidos, tais como: epóxidos alicíclicos, epóxi-pinenos, epóxidos de cariofileno e de humuleno, 2,3 $\alpha$ -epóxi-5 $\alpha$ -androstano e outros<sup>7</sup>. Pode-se normalizar a magnitude do deslocamento químico induzido pelo reagente de lantanídeo (*LIS-Lanthanide Induced Shift*) no  $\text{C}_\beta$ ,  $\text{C}_\gamma$ ,  $\text{C}_\delta$  e  $\text{C}_\epsilon$  (em relação ao oxigênio do epóxido) à magnitude do deslocamento causado no  $\text{C}_\alpha$ , o que fornece valores extremamente consistentes de deslocamento químico e a possibilidade de identificar os carbonos  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ , etc.

A RMN de  $^{17}\text{O}$  demonstra a alta sensibilidade do  $^{17}\text{O}$  do oxirano à substituição por grupos que interagem estericamente e por grupos apresentando sistemas  $\pi$  próximos<sup>6,11</sup> (Figura 3).

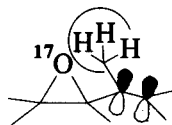
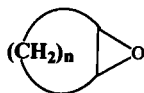


Figura 3

Foram efetuados estudos de RMN de  $^{13}\text{C}$  de epóxidos alicíclicos apresentando vários tamanhos<sup>7,12,16</sup> (Figura 4). A conformação do óxido de ciclohepteno foi estudada utilizando RMN de  $^{13}\text{C}$  a várias temperaturas<sup>17</sup>. Os espectros de RMN de  $^{17}\text{O}$  de vários derivados epoxidados alicíclicos também foram relatados<sup>4</sup>.



$n = 3$  a  $10$

Figura 4

Dados de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  foram relatados para os derivados da malingamida isolados da alga *Lyngbya*<sup>18</sup>. Estes derivados apresentam fragmentos epóxi-ciclo-hexanônicos (Figura 5).

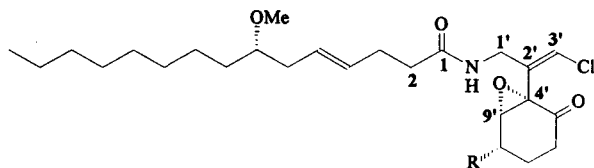
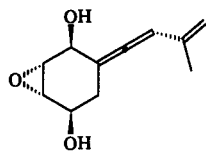
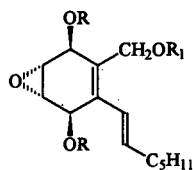


Figura 5

A Figura 6 mostra dois exemplos de uma nova classe de produto natural proveniente de fungos que apresentam a função epóxido e bis-hidroxilas com as estereoquímicas indicadas. Sínteses estereoespecíficas destes compostos foram efetuadas, fornecendo dados de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  dos mesmos, bem como de uma variedade de intermediários sintéticos epoxidados<sup>19,20</sup>.



Epóxido ciclohexânico alênico de *Eutypa lata*



Derivados do cupenóxido de *Eupenicillium*

Figura 6

O anel de três membros apresenta densidade eletrônica direcionada para fora dos eixos das suas ligações e no plano do anel<sup>21-23</sup>, com os dois orbitais do  $\text{C}_{\text{epóxido}}$  ( $\text{C}_\alpha$ ) no plano do anel capazes de ter uma interação conjugativa com sistemas  $\pi$  localizados na posição  $\beta,\gamma$ . A conformação com maior interação entre um orbital do epóxido e o orbital  $p$  da olefina seria a mostrada na Figura 7, segundo Paulson *et al.*<sup>12</sup>:

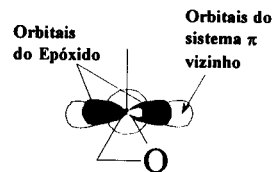


Figura 7

Utiliza-se esta interação conjugativa para explicar a blindagem do  $\text{C}_{\text{epóxido}}$  no mono-epóxido do 1,3-ciclohexadieno relativo ao  $\text{C}_{\text{epóxido}}$  do ciclo-hexeno no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ , conforme mostrado na Figura 8.

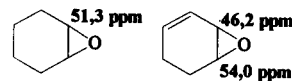


Figura 8

Nos casos onde não há o alinhamento proposto por Paulson *et al.* (Figura 7), os deslocamentos químicos de RMN de  $^{13}\text{C}$  dos  $\text{C}_\alpha$  do epóxido são pouco sensíveis à presença de uma dupla ligação vizinha<sup>12</sup>.

## EPÓXIDOS EM SISTEMAS POLICÍCLICOS RÍGIDOS

Uma das classes de compostos mais estudadas por RMN é a de sistemas policíclicos rígidos, uma vez que estes oferecem a possibilidade de avaliar propriedades magnéticas do oxirano sem grande influência das variações entre a conformação dos epóxidos e a dos modelos utilizados para as comparações.

Os derivados de norbornano (biciclo[2.2.1]heptano) foram muito estudados<sup>7,24-27</sup>. O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  revela que os epóxidos *exo* desblindam  $\text{H7}_s$  e blindam  $\text{H7}_a$ , e que os epóxidos *endo* afetam apenas levemente  $\text{H7}_s$  e  $\text{H7}_a$  (com relação aos valores do alceno) (Figura 9)<sup>25-27</sup>. Nos espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{C1}$  e  $\text{C4}$  ( $\text{C}_\beta$ ) não são afetados nem mesmo pela presença do epóxido enquanto  $\text{C2}$  e  $\text{C3}$  ( $\text{C}_\gamma$ ) são levemente blindados em epóxidos *endo* ou *exo*<sup>7,24,25</sup>.  $\text{C5}$  e  $\text{C6}$  ( $\text{C}_\alpha$ ) são desblindados mais fortemente nos epóxidos *endo* que nos epóxidos *exo* por *ca.*+12 ppm. Os  $\text{C7}$  ( $\text{C}_\gamma$ ) de norbornanos sofrem grandes efeitos  $\gamma$ -*sin* (blindagem, *ca.* -13 ppm) e  $\gamma$ -*anti* (desblindagem, *ca.* +10 ppm) causados pelos epóxidos *exo* e *endo*, respectivamente. Portanto, através dos efeitos  $\alpha$  e do efeito  $\gamma$  no  $\text{C7}$  do epóxido podem-se distinguir configurações *exo* e *endo* com facilidade nos norbornanos. Os espectros de RMN de  $^{17}\text{O}$  de vários *exo*-epóxi-norbornanos também foram obtidos, mostrando a sensibilidade do núcleo  $^{17}\text{O}$  à presença de insaturação em  $\text{C3}$  e  $\text{C4}$  neste esqueleto de carbono<sup>4</sup>.

Os epóxidos *endo* e *exo* de derivados do sistema biciclo[2.2.2]octano também foram muito estudados. Estudos de RMN de  $^1\text{H}$  de derivados do sistema biciclo[2.2.2]octano mostram que o anel oxirano *exo* desblindam os  $\text{H}_s$  e blindam os  $\text{H}_a$  e que o anel oxirano *endo* praticamente não influencia nos  $\text{H}_s$  e nos  $\text{H}_a$ <sup>26-28</sup> (Figura 10). Os epóxidos *exo* são caracterizados por acoplamentos à longa distância (acoplamentos W) entre  $\text{H6}$  e  $\text{H7}_a$  (e entre  $\text{H5}$  e  $\text{H8}_a$ ), permitindo diferenciar epóxidos *exo* e *endo* pela presença e ausência, respectivamente, destes

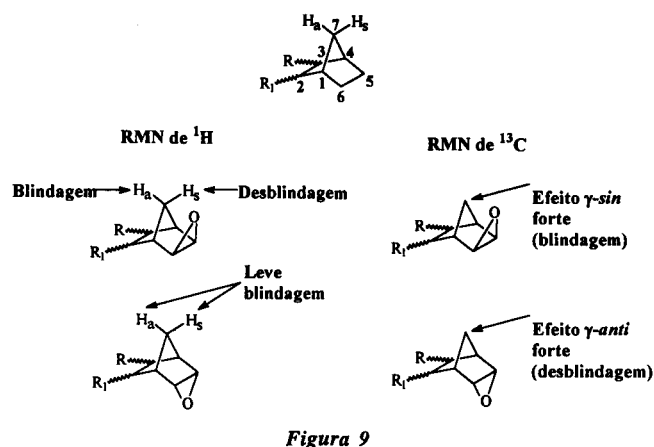


Figura 9

acoplamentos. Nos espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  dos biciclo [2.2.2]octanos, a blindagem dos  $\text{C}_\gamma$  nos epóxidos *endo* e *exo* é muito semelhante em magnitude (calculados em relação à olefina análoga ou ao alceno análogo).

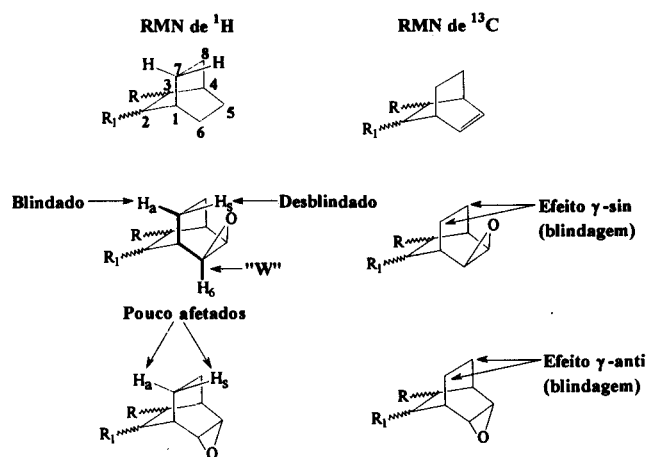


Figura 10

A partir dos resultados resumidos nas Figuras 9 e 10, pode-se concluir que os anéis oxiranos *endo* e *exo*, em geral, seriam diferenciados pelo efeito que exercem num  $^1\text{H}$  espacialmente próximo. Porém, deve-se aplicar os efeitos de blindagem e desblindagem dos sinais de  $^1\text{H}$  localizados próximos ao epóxido em sistemas diferentes com muito cuidado, como mostra um estudo dos epóxidos *sin* e *anti* de derivados biciclo[4.1.0]heptânicos<sup>29</sup> (Figura 11).

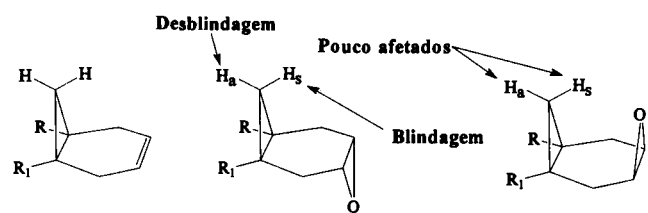


Figura 11

O efeito do epóxido *anti* em biciclo[4.1.0]heptanos é de blindagem no  $\text{H}_b$  e de desblindagem no  $\text{H}_a$ , e o efeito do epóxido *sin* é mínimo nestes prótons, o que é exatamente o inverso da situação definida para os epóxidos de norbornanos e biciclo

[2.2.2]octanos. Foi concluído que tanto a conformação do epóxido quanto a do modelo olefínico utilizado são fatores importantes no efeito do epóxido sobre o deslocamento. Extremo cuidado deve ser exercido no uso de dados para epóxidos (adaptados de outros estudos ou até mesmo de uma série de compostos análogos), quando não se consideram as diferenças entre conformações, tanto do composto-modelo quanto do epóxido<sup>29</sup>.

Um efeito de corrente anelar (*ring current effect*), semelhante aos efeitos de corrente anelar no benzeno, acetileno e etileno, foi proposto para explicar a blindagem e desblindagem causadas pelos anéis de três membros, porém este efeito nunca foi firmemente estabelecido<sup>29</sup>. Existe a proteção anisotrópica (efeito magnético que varia em magnitude com posicionamento no espaço tridimensional) à longa distância criada pelos anéis de três membros de modo geral<sup>29</sup>. Existem duas fontes possíveis para esta anisotropia, a anisotropia do conjunto (*group anisotropy*) e a "anisotropia da ligação" (*bond anisotropy*). No primeiro caso, a origem da anisotropia seriam os três átomos do anel agindo em conjunto e no segundo caso seria a somatória das anisotropias criadas pelas ligações individuais do anel (também, efetivamente, agem "em conjunto").

Segundo um modelo desenvolvido originalmente por Tori *et al.*<sup>111</sup> e modificado por Paquette *et al.*<sup>29</sup>: um  $^1\text{H}$  sofrerá proteção quando localizado acima ou abaixo do plano do epóxido (como em ciclopropano), porém sofrerá desproteção em função da sua proximidade ao átomo de oxigênio (Figura 12).

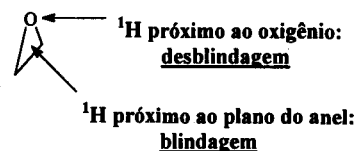


Figura 12

Os dois efeitos estão claramente demonstrados para o esqueleto de biciclo[2.2.1]heptano, onde os prótons *sin* e *anti* do  $\text{C}_7$  sofrem desproteção e proteção, respectivamente, no epóxido *exo* (vide Figura 9).

Christl *et al.*<sup>30</sup> estudaram o efeito do anel de três membros no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  no esqueleto apresentado na Figura 13 para  $\text{X}=\text{CH}_2$ ,  $\text{NH}$ ,  $\text{O}$  e  $\text{S}$ .

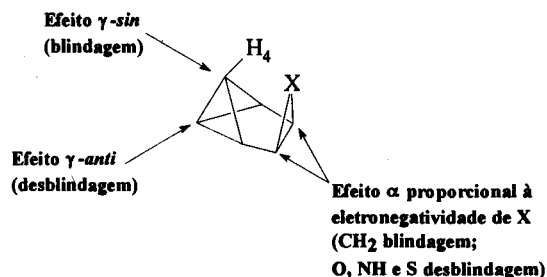


Figura 13

Este estudo mostra claramente a semelhança das influências de anéis de três membros em geral nos espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$ . Todos os anéis de três membros apresentam efeitos  $\alpha$  proporcionais à eletronegatividade do átomo X (efeito  $\alpha$ : -8 ppm para  $\text{X}=\text{CH}_2$  a +30 ppm para  $\text{X}=\text{O}$ ), e efeitos  $\gamma$ -*sin* de blindagem, com a interação estérica entre X e  $\text{H}_4$  formando a base do mecanismo proposto para a blindagem. Fortes efeitos  $\gamma$ -*anti* de desblindagem (+19,7 a +29,0 ppm) foram observados para todos os anéis de três membros. Uma explicação do efeito  $\gamma$ -*anti* foi formulada com base na interação de orbitais moleculares do anel contendo X com os dos dois anéis ciclopropânicos<sup>30</sup>.

Os espectros de RMN dos óxidos de muitos outros compostos policíclicos rígidos insaturados foram estudados<sup>16,31-39</sup>; na Figura 14 estão alguns exemplos dos esqueletos de carbono estudados.

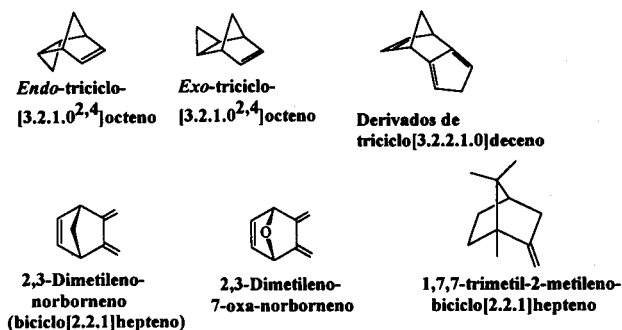


Figura 14

## EPÓXIDOS EM TERPENOS E ANÁLOGOS

Os espectros de RMN dos óxidos dos seguintes monoterpênicos bicíclicos rígidos e derivados foram relatados:  $\alpha$ -pineno (<sup>1</sup>H)<sup>40</sup>,  $\beta$ -pineno (<sup>1</sup>H)<sup>40</sup>, *apo*-pineno (<sup>1</sup>H)<sup>41</sup>,  $\Delta^3$ -careno (<sup>1</sup>H)<sup>40,42</sup> e 1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-eno(<sup>13</sup>C)<sup>7</sup> (Figura 15).

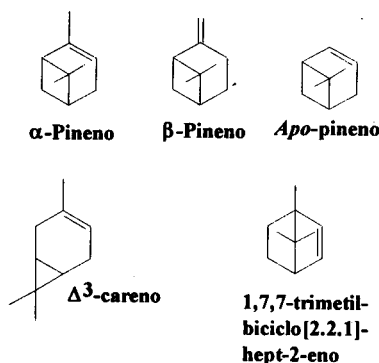


Figura 15

Gács-Baitz *et al.*<sup>43</sup> publicaram dados de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C de derivados de 1,2-epóxi-mentanos (Figura 16). Baseando-se nas constantes de acoplamento de pares de <sup>1</sup>H vicinais foi concluído que a conformação do anel de seis membros nestes derivados é de meia-cadeira. Os autores observaram blindagem do C4 em epóxidos-1,2 $\alpha$  e do C5 em epóxidos-1,2 $\beta$  de acordo com a Regra do H<sub>axial</sub> (Figura 42, item 4).

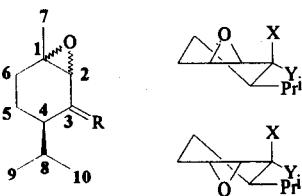
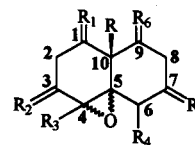


Figura 16

A literatura apresenta uma variedade de derivados decalínicos (a grande maioria intermediários sintéticos) com o epóxido na posição C4-C5. As feições gerais dos padrões de substituição estão resumidas na Figura 17 (os termos "oxigenado" e "grupo alquílico" indicando uma ligação simples ou dupla de oxigênio e de carbono):

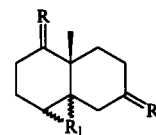


R, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> = H ou CH<sub>3</sub>  
 R<sub>1</sub>, R<sub>6</sub> = H ou oxigenado  
 R<sub>2</sub>, R<sub>5</sub> = H, oxigenado ou grupo alquílico

Figura 17

Dados de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C para alguns epóxidos em C4-C5 de derivados decalínicos estão descritos na literatura<sup>44-59</sup>.

Como parte das sínteses de eudesmanos em andamento no momento em nosso laboratório<sup>59-62</sup> foram obtidos dados de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C para alguns intermediários e sub-produtos decalínicos com a função epóxido em C4-C5 (Figura 18).

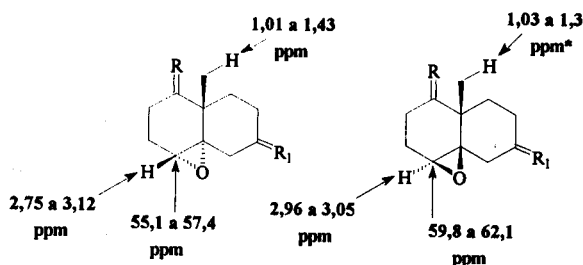


R =	R <sub>1</sub> =	R <sub>2</sub> =
1. $\alpha$ -H, $\beta$ -H	$\alpha$ -O	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-
2. $\alpha$ -H, $\beta$ -OAc	$\alpha$ -O	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-
3. $\alpha$ -H, $\beta$ -OTBDMS	$\alpha$ -O	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-
4. -OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-	$\alpha$ -O	$\alpha$ -OH, $\beta$ -H
5. $\alpha$ -H, $\beta$ -H	$\beta$ -O	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-
6. $\alpha$ -H, $\beta$ -OAc	$\beta$ -O	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-
7. $\alpha$ -H, $\beta$ -OTBDMS	$\beta$ -O	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-
8. -OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-	$\beta$ -O	$\alpha$ -OH, $\beta$ -H
9. -OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-	$\alpha$ -O	O
10. -OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-	$\alpha$ -O	$\alpha$ -OH, $\beta$ -H

Figura 18

A Figura 19 apresenta os dados de deslocamento mais representativos dos intermediários sintéticos apresentados na figura anterior. Pode-se ver, pelos dados mostrados, que existem faixas distintas de deslocamento químico de <sup>13</sup>C que diferenciam os  $\alpha$ - e  $\beta$ -epóxidos, como, por exemplo, os deslocamentos químicos de C4. Os deslocamentos químicos de <sup>1</sup>H para H4 também diferenciam  $\alpha$ - e  $\beta$ -epóxidos, porém de extrema relevância, e não óbvio pelos dados apresentados na Figura 19, é que para qualquer par de compostos da Figura 18 que se diferenciam pela configuração do epóxido, encontra-se o sinal do H4 do epóxido  $\beta$  em campo mais baixo que o do epóxido  $\alpha$  (por 0,14 a 0,22 ppm). É importante ressaltar que devido à dificuldade encontrada na atribuição de carbonos metilênicos nos epóxidos sintetizados e nas olefinas análogas, não se tem, ainda, bom conhecimento dos efeitos e da função epóxido destes intermediários. Parcialmente responsável por esta dificuldade é a falta de dados de RMN de <sup>13</sup>C para 4,5-epóxi-decalinas simples, nas quais o efeito da função epóxido é mais nítido, por não haver efeitos conflitantes de outros grupos substituintes.

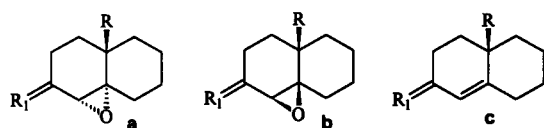
A falta de dados de RMN, especialmente de RMN de <sup>13</sup>C,



\* há uma diferença entre o número de casas significativas relacionadas.

Figura 19

para 4,5-epóxi-decalinas nos levou a sintetizar<sup>63-66</sup>, obter os espectros de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C<sup>63,65,66</sup>, e efetuar a análise conformacional<sup>65-67</sup> na série de 4,5-epóxi-decalinas 3-substituídas e Δ<sup>4</sup>-octalinas análogas mostrada na Figura 20.



- |                     |                             |       |                             |
|---------------------|-----------------------------|-------|-----------------------------|
| R = CH <sub>3</sub> |                             | R = H |                             |
| 1.                  | R <sub>1</sub> = α-H, β-H   | 7.    | R <sub>1</sub> = α-HO, β-H  |
| 2.                  | R <sub>1</sub> = α-HO, β-H  | 8.    | R <sub>1</sub> = α-H, β-HO  |
| 3.                  | R <sub>1</sub> = α-H, β-HO  | 9.    | R <sub>1</sub> = α-AcO, β-H |
| 4.                  | R <sub>1</sub> = α-AcO, β-H | 10.   | R <sub>1</sub> = α-H, β-AcO |
| 5.                  | R <sub>1</sub> = α-H, β-AcO | 11.   | R <sub>1</sub> = O          |
| 6.                  | R <sub>1</sub> = O          |       |                             |

Figura 20

Nos espectros de RMN <sup>1</sup>H, *cis*-hidróxi-epóxi- e *cis*-acetóxi-epóxi-decalinas (Figura 20) apresentam faixas de deslocamentos químicos de H4 distintas das de *trans*-hidróxi-epóxi- e *trans*-acetóxi-epóxi-decalinas<sup>65</sup>.

Nos espectros de RMN <sup>13</sup>C, foram observados fracos efeitos γ do epóxi, sendo estes geralmente de blindagem e de magnitude semelhante tanto para α- quanto para β-epóxidos<sup>66</sup>. A blindagem em Cγ por funções epóxidos de ambas as configurações relativas é uma contradição da regra estabelecida por Tori *et al.* (Figura 42). É importante ressaltar que os efeitos γ observados em eudesmanos (Figura 29) também contradizem esta regra, sugerindo que algum aspecto estrutural da sub-unidade 4,5-epóxi-10-metil-decalínico, presente nestas duas classes de substâncias, seja responsável pelos efeitos γ anômalos<sup>65,66</sup>.

A comparação dos dados de RMN de <sup>13</sup>C dos epóxidos com os de compostos decalínicos análogos mostrou consistência entre os efeitos do epóxi γ-anti (desblindagem) e γ-sin (blindagem). Os resultados sugerem a vantagem da comparação de dados de 4,5-epóxidos com os de decalinas análogas, em vez dos de Δ<sup>4</sup>-octalinas análogas, em avaliações do efeito γ do epóxi<sup>65,66</sup>.

Também encontram-se na literatura sínteses de decalinas com a função epóxi em outras posições, porém em muitos casos não se encontram dados de RMN nestes trabalhos. Os dados de RMN de <sup>1</sup>H de *exo*-2,11-epóxi-*trans*-decalinas<sup>68</sup> (Figura 21) foram encontrados e existe maneira de diferenciar *exo*-α- e *exo*-β-epóxidos pela largura à meia altura dos sinais de H11. De nosso conhecimento, nenhum estudo geral tratando dos espectros de RMN de epóxi-decalinas foi publicado e os poucos dados disponíveis na literatura são, em geral, provenientes de sínteses.

Os sesquiterpenos formam um grupo com estruturas muito

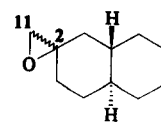


Figura 21

diversas. Encontra-se uma variedade de sesquiterpenos apresentando a função epóxi, sendo tanto produtos naturais quanto intermediários sintéticos.

Os espectros de RMN de <sup>13</sup>C do epóxi de humuleno (1) e do epóxi de cariofileno (2) estão completamente atribuídos<sup>7</sup> (Figura 22). A mesma figura apresenta um epóxi espiral (3), intermediário sintético na síntese do β-chamigreno cuja conformação em solução foi estudada através dos espectros de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C<sup>69</sup>.

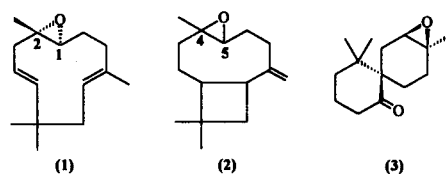


Figura 22

Um grupo abundante de epóxidos cujos dados de RMN de <sup>1</sup>H e/ou <sup>13</sup>C estão relacionados na literatura são os epóxi-germacranóides. Exemplos destes últimos são 1,10-epóxi-<sup>70,71</sup>, 4,5-epóxi-<sup>70,72</sup>, 3,4;1,10-diepóxi-<sup>73</sup> e 4,5;1,10-diepóxi-germacranos<sup>74,75</sup> (Figura 23).

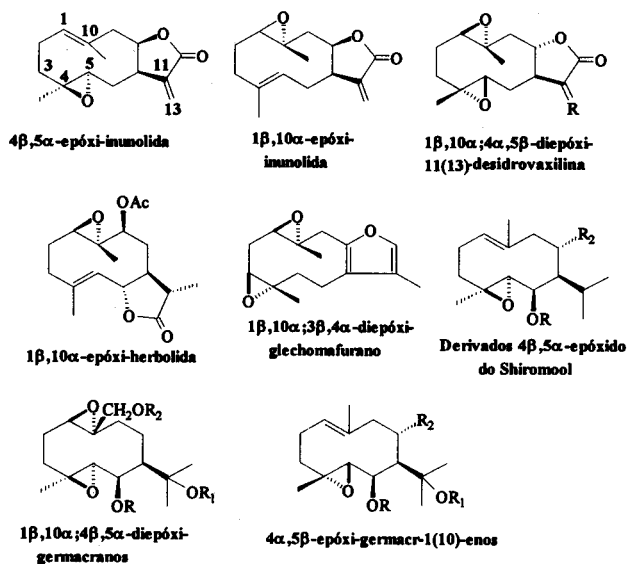


Figura 23

Dados de RMN também foram relacionados na literatura para 2,3-epóxi-uvíditas<sup>76</sup> (Figura 24).

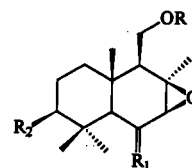


Figura 24

Existem dados de RMN para várias aliocolidas isoladas de *Marasmius alliaceus*<sup>77</sup> e também para produtos de degradação de aliocolidas<sup>78</sup> (Figura 25).

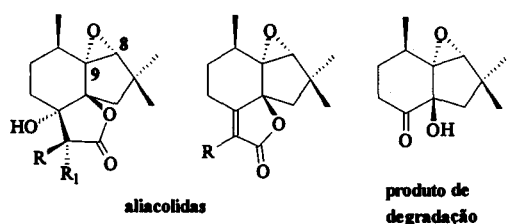


Figura 25

Encontram-se também dados de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C para epóxi-guaian-6,7-olidas provenientes principalmente de sínteses<sup>79-85</sup>. Os exemplos encontrados contêm a configuração dos grupos indicados na Figura 26 e apresentam epóxidos em C1-C10<sup>79,81,83,85</sup>, C3-C4<sup>80,82,83</sup>, C4-C14<sup>80</sup>, C9-C10<sup>80</sup>, C10-C15<sup>85</sup> e diepóxidos, em C1-C2 e C3-C4<sup>84</sup>, C4-C14 e C9-C10<sup>80</sup> e C3-C4 e C9-C10<sup>80</sup>. A desblindagem dos <sup>1</sup>H ligados aos C<sub>γ</sub>, por exemplo, poderia ser utilizada para determinação da configuração dos epóxidos em C1-C10<sup>79</sup>, porém esta técnica é falha por razão da mobilidade conformacional do anel de sete carbonos. Também foram encontrados dados de RMN para a 4,5-epóxi-guaïnolida da Figura 27<sup>70</sup>.

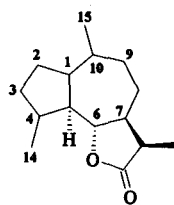


Figura 26

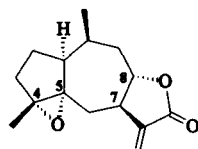


Figura 27

Os eudesmanos e eudesmanolidas têm sido muito estudados, a falta de dados de RMN de <sup>13</sup>C de eudesmanolidas de modo geral havendo sido notada por Marco e Carda<sup>86</sup>. 4,5-Epóxi-eudesmanos e eudesmanolidas têm recebido especial atenção na literatura recente<sup>87-91</sup>. Os epóxi-eudesmanos e eudesmanolidas apresentam espectros de RMN de <sup>13</sup>C bastante interessantes: sempre o epóxido exerce efeito γ médio e variável, o que ainda não permite a elucidação da estereoquímica desta classe de epóxidos com base em espectros de RMN de <sup>13</sup>C ou RMN de <sup>1</sup>H. As 4,5-epóxi-eudesmanolidas para os quais dados de RMN de <sup>1</sup>H e/ou <sup>13</sup>C foram relatados estão apresentados na Figura 28.

As informações sobre os efeitos γ obtidos (sempre em relação às olefinas análogas) nos estudos dos compostos apresentados

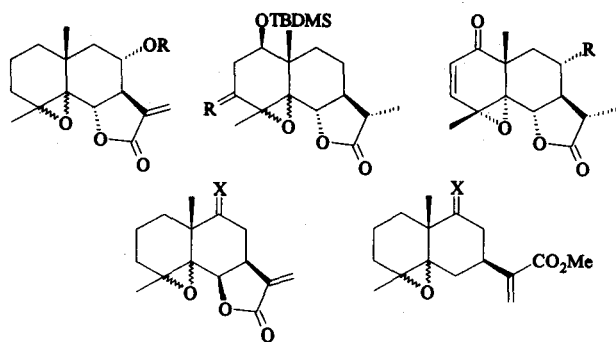


Figura 28

na Figura 28 estão resumidos na Figura 29.

Carda *et al.*<sup>90</sup> mostraram que a proteção dos C<sub>γ</sub> nos epóxidos C4-C5 de eudesmanolidas é quase uniforme, independente da configuração do epóxido e, portanto, impossível de caracterizar em termos da distância entre o O<sub>epóxido</sub> e o H<sub>axial</sub> ligado ao C<sub>γ</sub> nem em termos do ângulo diedro O<sub>epóxi</sub>-C<sub>α</sub>-C<sub>β</sub>-C<sub>γ</sub>.

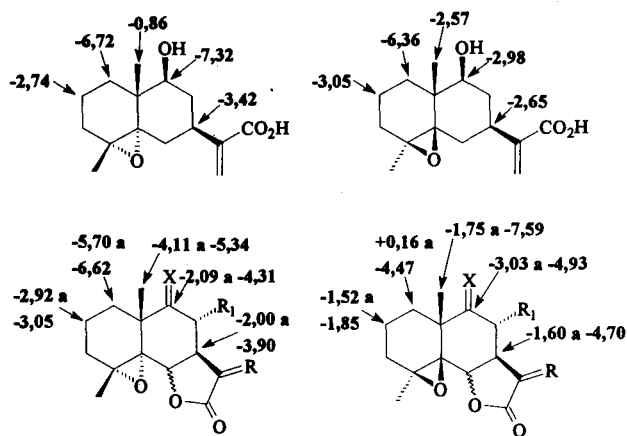


Figura 29. Efeitos γ do 4,5-epóxido em eudesmanos.

Dados de RMN de alguns exemplos de eudesman-6,12-olidas (Figura 30) com a função epóxido em C2-C3<sup>92</sup>, C3-C4<sup>92-94</sup>, C4-C14<sup>92</sup> e C1-C2/C3-C4 (di-epóxido)<sup>92</sup>, provenientes de estudos de produtos naturais, foram encontrados na literatura.

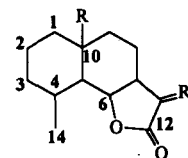


Figura 30

Dados de RMN para as 1,2-epóxi-eudesman-8,12-olidas micacinancolida<sup>95</sup> e himeioshina<sup>96</sup> (Figura 31) também foram relacionados na literatura.

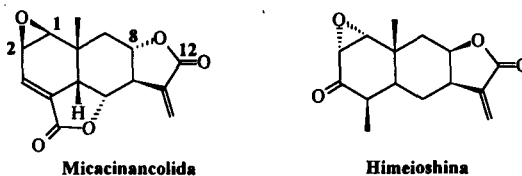


Figura 31

Estudos de diversos diterpenos por RMN de <sup>1</sup>H e/ou RMN de <sup>13</sup>C foram efetuados para determinar a estereoquímica de epóxidos em diversas posições.

Existem estudos de RMN de diterpenos dolabelênicos epoxidados, isolados da alga *Dictyopteris delicatula*<sup>18</sup> e um epóxi-ingol, isolado de *Euphorbia marginata*<sup>97</sup> (Figura 32). Espectros de RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C, bem como os de <sup>13</sup>C-<sup>1</sup>H CORR de uma ligação (J = 125 Hz) e de longa distância (J = 10 Hz) foram utilizados na elucidação da estrutura de epóxi-dolabelenos. No caso do epóxi-ingol, além daqueles, utilizou-se também o espectro <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H COSY.

Dados de RMN também foram relatados na literatura para epóxi-grindelinas<sup>98,99</sup> (Figura 33).

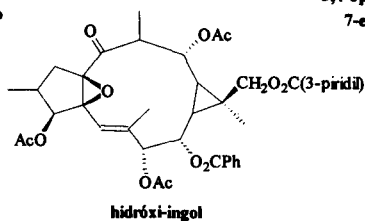


Figura 32

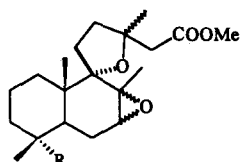


Figura 33

Nos beieranos, Jefferies *et al.*<sup>100</sup> observaram blindagem do H14<sub>ax</sub> no espectro de RMN de <sup>1</sup>H ao introduzir um epóxido em vários Δ<sup>15(16)</sup>-beierenos (Figura 34; R<sub>4</sub> = H). Os autores atribuíram este efeito à blindagem de longo alcance do epóxido sobre este núcleo. Os autores também notaram que a magnitude da blindagem foi modificada por mudanças no grupo substituinte R<sub>5</sub>. García-Granados *et al.*<sup>101</sup> estudaram os efeitos γ nos 15,16β-epóxidos de derivados do beierano (Figura 34). Estes autores relataram que blindagem pelo epóxido no C7 (efeito γ-*anti*) foi observada quando R<sub>3</sub> = H, e quando R<sub>3</sub> = OH<sub>ax</sub> ou OAc<sub>ax</sub> (4 a 8 ppm), porém a blindagem em C7 foi diminuída substancialmente quando R<sub>3</sub> = OH<sub>eq</sub> ou OAc<sub>eq</sub> (ca. 1 ppm). A estereoquímica do grupo em C14 foi variada (R<sub>4</sub> = OH, H e AcO, H) e a blindagem pelo epóxido no C14 (efeito γ-*sin*) foi basicamente constante.

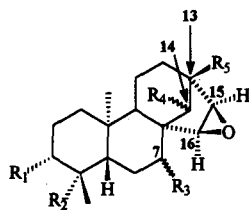


Figura 34

Herz e Hall<sup>102</sup> obtiveram intermediários sintéticos (Figura 35; R = CO<sub>2</sub>Me, R<sub>1</sub> = O, e R<sub>2</sub> e R<sub>3</sub> = alquila) contendo um epóxido α em C8-C9 na síntese do (-)-hibaeno. Na determinação da estrutura destes intermediários, foram sintetizados compostos análogos (R = CO<sub>2</sub>Me, R<sub>1</sub> = α-H, β-H, R<sub>2</sub> e R<sub>3</sub> = alquila e R = CH<sub>2</sub>OAc, R<sub>1</sub> = α-H, β-H, R<sub>2</sub> e R<sub>3</sub> = alquila). Através dos espectros de RMN de <sup>1</sup>H foi observado que H5 em todos os α-epóxidos sofreu uma grande desblindagem. Os autores atribuíram este efeito à proximidade do H5 ao oxigênio do epóxido, assim ajudando a apoiar a atribuição da configuração α ao epóxido. Nos compostos com R = CO<sub>2</sub>Me e R<sub>1</sub> = O, H5 apresentou um sinal em ca. 2,85 ppm, nos com R = CO<sub>2</sub>Me e R<sub>1</sub> = α-H, β-H em ca. 2,45 ppm (menos desblindado, efeito da carbonila no H5 = +0,4 ppm) e quando R = CH<sub>2</sub>OAc e R<sub>1</sub> =

α-H, β-H o sinal do H5 entrou na região do multipeto dos -CH<sub>2</sub>-, permitindo a estimativa de pelo menos +0,5 ppm para o efeito de desblindagem do grupo -CO<sub>2</sub>Me. Herz e Hall não quantificaram o efeito do epóxido sobre o deslocamento químico de H5, porém dados mais recentes provenientes de 8,9α-epóxi-lanostanos análogos indicam que a desblindagem de H5 pelo epóxido é de aproximadamente +0,59 ppm<sup>103</sup>. Os resultados de Herz e Hall demonstraram a complexidade do efeito sofrido por um núcleo próximo a vários grupos funcionais, e a necessidade de variar a substituição para estabelecer a magnitude dos efeitos devidos a grupos substituintes distintos.

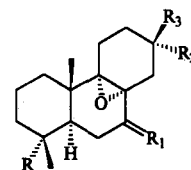


Figura 35

Delmond *et al.*<sup>104</sup> obtiveram espectros de RMN de <sup>13</sup>C de Δ<sup>7,8</sup>, Δ<sup>8,9</sup>, Δ<sup>8,14</sup>-pimaranos e os α- e β-epóxidos correspondentes (Figura 36). Os autores observaram efeitos γ fortes em C5 e C12 (-4 a -9 ppm) para os epóxidos α e efeitos γ fracos para os epóxidos β (vide Figura 42), permitindo assim a identificação da configuração do epóxido pela magnitude do efeito γ.

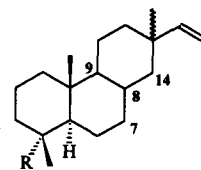


Figura 36

Na síntese de desbromoisoplisina-20 e 13-*epi*-desbromoisoplisina, Imamura e Ruveda<sup>105</sup> obtiveram intermediários sintéticos contendo uma dupla ligação em C12-C13 e os α- e β-epóxidos dos mesmos (Figura 37). Os autores estudaram estes intermediários por RMN de <sup>13</sup>C e determinaram as configurações dos epóxidos através dos efeitos γ destes, aplicando a regra do H<sub>sin-axial</sub> (vide Figura 42).

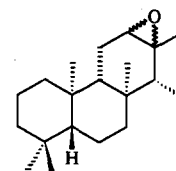


Figura 37

Rojas *et al.*<sup>106</sup> obtiveram os espectros de RMN de <sup>13</sup>C de 4,20-epóxi-taxanos (Figura 38) e observaram que os epóxidos *exo* estudados apresentaram deslocamentos químicos semelhantes aos de *exo*-epóxi-ciclohexanos.

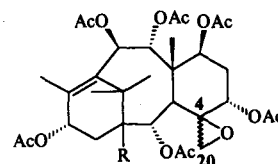


Figura 38

O limonóide na Figura 39 foi isolado de *Evodia rutacarpa* Bentham e sua elucidação estrutural foi efetuada completamente com dados espectroscópicos de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$  CORR de longa distância e espectros de NOE-diferencial<sup>107</sup>.

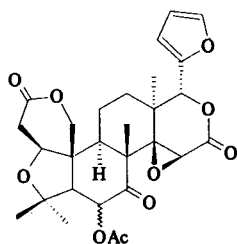


Figura 39

## EPÓXIDOS EM ESTERÓIDES

Uma das primeiras aplicações de RMN de  $^1\text{H}$  para determinar a configuração de epóxidos data de 1961, quando Zürcher<sup>108</sup> efetuou um estudo sobre o deslocamento químico dos prótons do grupo metílico em C10 de diversos esteróides, em função de diferentes grupos funcionais e do posicionamento de cada grupo no esqueleto carbônico. Fatores quantitativos para a influência de epóxidos nas posições C3-C4, C8-C9, C9-C11, C11-C12, C14-C15 e C16-C17 foram incluídos neste estudo. Baseando-se nos dados de Zürcher poder-se-ia determinar a configuração  $\alpha$  ou  $\beta$  de um oxirano em esteróides com estereoquímicas específicas nos carbonos C5 e C14 (três séries foram identificadas no trabalho: esteróides com  $\alpha$ -H5,  $\alpha$ -H14, com  $\beta$ -H5,  $\alpha$ -H14 e com  $\beta$ -H5,  $\beta$ -H14, não havendo exemplos de cada posição acima para todas as séries).

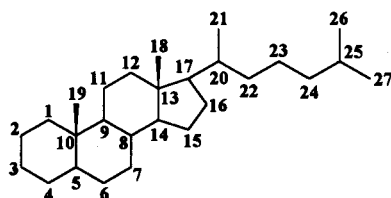


Figura 40

Logo em seguida, Cross<sup>109</sup> comunicou os resultados de um estudo de RMN de  $^1\text{H}$  de esteróides (pregnanos e androstanos) com a função epóxido em C5-C6 (Figura 41). Baseando-se na constante de acoplamento e no deslocamento químico da ressonância do H6 (e em casos limitados no deslocamento químico dos prótons metílicos H19) Cross e mais tarde Fraser<sup>110</sup> definiram a estereoquímica do epóxido em C5-C6.

Tori *et al.*<sup>111</sup> publicaram resultados de um estudo de RMN de  $^1\text{H}$  dos epóxidos  $\alpha$  e  $\beta$  em C2-C3, C5-C6, C9-C11, C11-C12, C14-C15 e C16-C17 de esteróides tipo pregnano, colestanos, androstano e cardenolida. Foi mostrado neste trabalho que os sinais no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  correspondentes aos  $\text{H}_\alpha$  do epóxido servem como uma espécie de "impressão digital" para cada posição e configuração do epóxido no esqueleto esteróide. A comparação de espectros de  $^1\text{H}$  de esteróides com as "impressões" publicadas neste trabalho possibilitava a determinação da configuração e da posição do epóxido.

Uma variedade de epóxidos de esteróides foi estudada por RMN de  $^{13}\text{C}$ <sup>103,112-123</sup>. Em 1977, Blunt e Stothers<sup>112</sup> publicaram dados de RMN de  $^{13}\text{C}$  para 413 esteróides encontrados até então na literatura. Este trabalho incluiu 14 compostos com a função epóxido (exemplos apresentaram o epóxido em C2-C3, C3-C4 e C20-C22).

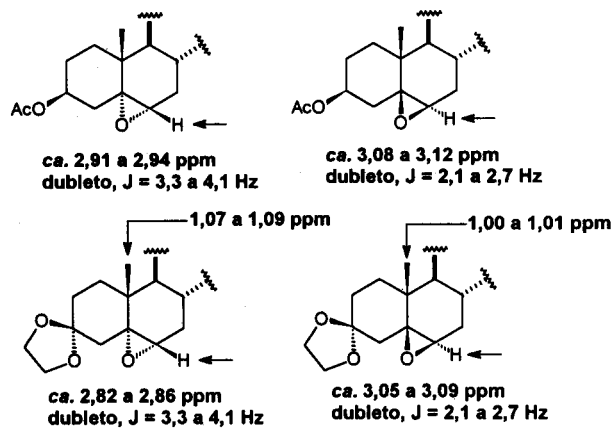


Figura 41

Tori *et al.*<sup>113</sup> demonstraram a utilidade de RMN de  $^{13}\text{C}$  na atribuição da configuração do epóxido nas posições C2-C3 e C3-C4 de esteróides. Os autores estabeleceram uma regra geral para o efeito do epóxido sobre o deslocamento do  $\text{C}_\gamma$  num anel de seis membros (Figura 42). "A Regra do  $\text{H}_{\text{sin-axial}}$ " de Tori *et al.*<sup>113</sup> estabelece que a variação no deslocamento químico do carbono *homo*- $\alpha$ lílico (carbono  $\gamma$  em relação ao oxigênio do epóxido) que contém um  $\text{H}_{\text{axial}}$  é fortemente dependente da configuração do epóxido; assim, quando a relação  $\text{H}_{\text{axial}}$ -epóxido é *cis* (*sin*), há blindagem de 3,5 a 6 ppm (em relação à olefina análoga) no  $\text{C}_\gamma$  ligado ao  $\text{H}_{\text{axial}}$ ; e quando a relação  $\text{H}_{\text{axial}}$ -epóxido é *trans* (*anti*), o deslocamento químico do  $\text{C}_\gamma$  é pouco afetado.

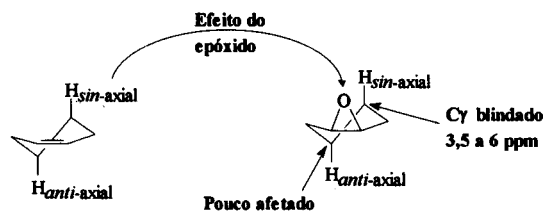


Figura 42. A regra do  $\text{H}_{\text{sin-axial}}$ .

A desblindagem dos  $^1\text{H}$  próximos ao oxigênio do epóxido e a blindagem de  $\text{C}_\gamma$  pelo epóxido foram combinadas numa explicação mecanística da Regra do  $\text{H}_{\text{axial}}$  de Tori *et al.* (Figura 43). Segundo esta explicação, a interação entre o orbital não-ligante do  $\text{O}_{\text{epóxido}}$  e o  $\text{H}_{\text{sin-axial}}$  criaria repulsão estérica. Um alívio parcial desta repulsão seria obtido pelo deslocamento parcial da densidade eletrônica do  $\text{H}_{\text{sin-axial}}$  para o  $\text{C}_\gamma$ , blindando este e desblindando o  $\text{H}_{\gamma\text{-sin}}$ <sup>116</sup>.

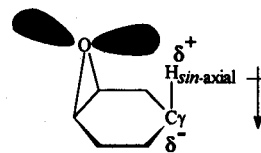


Figura 43

Duddeck *et al.*<sup>121</sup> observaram blindagem forte do carbono  $\gamma$  sem a desproteção do sinal do  $\text{H}_{\text{sin-1,3-diaxial}}$  em esteróides córticos contendo o epóxido no anel de cinco membros (anel D) (Figura 44).

Sangaré *et al.*<sup>114</sup> estudaram os espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  de esteróides com o grupo epóxido  $\alpha$  e  $\beta$  nas posições C1-C2, C2-C3 e C3-C4 e substituídos por um ou mais grupos metílicos no



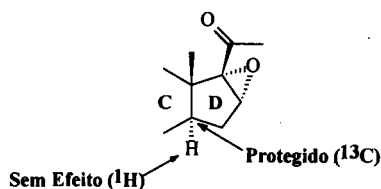


Figura 44

anel A. Os autores relataram que o efeito  $\alpha$  da metila, que normalmente seria de desblindagem, foi de blindagem ou de desblindagem em função da sua posição e estereoquímica relativa ao epóxido.

Holland *et al.*<sup>115</sup> estudaram vários esteróides com o epóxido em C5-C6 por RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 45). Os autores observaram um efeito  $\gamma$  (de blindagem) muito forte nos carbonos C1 e C9 pelos epóxidos  $\alpha$  (onde um dos H1 e o H9 estão em relação *sin*-axial com respeito ao epóxido), e a ausência de tal efeito nos mesmos carbonos pelos epóxidos  $\beta$ . Este resultado confirma a Regra do  $H_{\text{sin-axial}}$ , tanto para os carbonos *homo*-alílicos *endo*-cíclicos (C9) quanto, aparentemente, para os carbonos *homo*-alílicos *exo*-cíclicos (C1). Baseando-se nos resultados de Holland *et al.*, poder-se-ia determinar a configuração dos epóxidos em C5-C6 de estruturas esteróidicas.

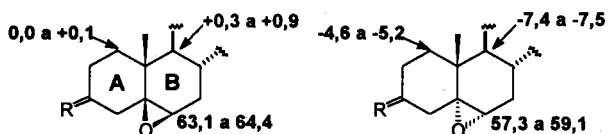


Figura 45. Deslocamentos químicos e efeitos  $\gamma$  em 5,6-epóxi-esteróides (ppm).

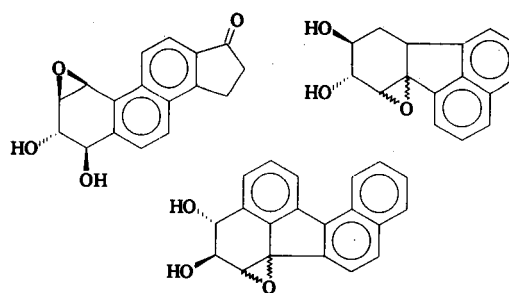
Existe uma variedade de outros estudos e dados em geral para epóxi-esteróides na literatura. Aplica-se a Regra do  $H_{\text{sin-axial}}$  com êxito em muitos exemplos, como os mencionados a seguir: 8,9-epóxi-<sup>103,116</sup> e 9,11-epóxi-lanostanos<sup>116,117</sup>; 9,11-epóxi-ergostatrienos<sup>118</sup>; 5,6-epóxi- e 6,7-epóxi-vitanolidas (*withanolides*)<sup>119</sup>; epóxi 7,8-cardenolidas<sup>120</sup>; esteróides córticos com o epóxido em C16-C17<sup>121</sup>; 5,6 $\beta$ -epóxi-4,4-dimetil-A-homo-colestanos 3,4-dissubstituídos<sup>122</sup>. Também, os espectros de 23,24-epóxi-22-hidróxi-esteróides (cadeia lateral) foram estudados recentemente<sup>123</sup>.

Uma das principais características dos deslocamentos químicos de RMN de  $^{13}\text{C}$  é a aditividade, em muitos casos, dos efeitos individuais de grupos substituintes. Colombo *et al.*<sup>124</sup> compararam os deslocamentos químicos de  $C_{\gamma}$  em epóxidos e calcularam parâmetros para o cálculo semi-empírico dos deslocamentos químicos de  $C_{\gamma}$  de epóxidos em anéis de seis membros em compostos bastante diversos e complexos estruturalmente. Utilizando estes parâmetros novos, Colombo *et al.* puderam calcular os deslocamentos químicos de  $C_{\gamma}$  (em relação ao epóxido em anéis de seis membros) com *ca.* 2 ppm de erro médio.

## OUTROS EPÓXIDOS ESTUDADOS POR RMN

Derivados epóxidos de HAP (Hidrocarbonetos Aromáticos Policíclicos), que são formados no fígado através de ação enzimática nos HAP análogos, têm recebido muita atenção na literatura recente. Os epóxidos na Figura 46 foram sintetizados e caracterizados por RMN<sup>125,126</sup>.

O nor-carotenóide butenolídio todo-*trans*-(9'Z,11'Z)-pirroxantina isolado de dinoflagelados *Ceratium* foi estudado por RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ ,  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY,  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$  COSY (de uma e múltiplas ligações), ROESY (1D e 2D), T-ROESY e TOCSY (1D)<sup>127</sup> (Figura 47).



Epóxidos bay region

Figura 46

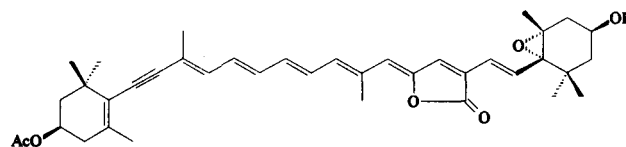


Figura 47

## CONCLUSÃO

Conforme dissemos no início, o objetivo deste trabalho foi o de apresentar uma visão geral, não exaustiva, sobre o que pode ser encontrado na literatura a respeito de RMN de epóxidos, sem entrar em detalhes teóricos nem discutir técnicas mais sofisticadas de ressonância. Entretanto, algumas conclusões podem ser registradas:

- a) a grande maioria dos estudos encontrados, ainda hoje, visa estabelecer a estereoquímica relativa do epóxido através de uma ou mais técnicas de RMN;
- b) de modo geral, as explicações físico-químicas oferecidas para os efeitos do epóxido nos outros núcleos são, ainda, bastante insatisfatórias e/ou incompletas, não permitindo uma boa generalização destes efeitos;
- c) como aconselham Paquette *et al.*<sup>29</sup>, deve-se lembrar que é necessário extremo cuidado na escolha de modelos para determinar a configuração de epóxidos (até mesmo em compostos aparentemente bem semelhantes), devido às possíveis diferenças conformacionais entre modelos e os compostos objetos do estudo;
- d) a estereoquímica relativa do anel oxirano em compostos de estruturas diversas pode ser elucidada pelo efeito  $\gamma$  do epóxido, de acordo com a regra do  $H_{\text{sin-axial}}$ , porém, é importante lembrar que existem classes estruturais para as quais esta regra não funciona, como por exemplo nas decalinas e eudesmanos apresentando a função epóxido em C4-C5.

## AGRADECIMENTOS

Ao CNPq e à FAPESP, pelas bolsas e auxílios financeiros concedidos. Ao assessor 1, cujas correções, críticas e sugestões foram de extrema importância para o aprimoramento deste trabalho.

## REFERÊNCIAS

1. Iwamura, H.; Sugawara, T.; Kawada, Y.; Tori, K.; Mune-yuki, R.; Noyori, R.; *Tetrahedron Lett.* (1979), 3449.
2. Castells, J.; Camps, F.; *Tablas para la Elucidacion de Compuestos Organicos por Metodos Espectroscopicos*, 1ª ed. espanhola, Madrid (1980), p. 116. Ed. original: Pretsch, E.; Clerc, T.; Seibl, J.; Simon, W.; *Tabellen Zur Strukturaufklärung Organischer Verbindungen Mit Spektroskopisch Methoden*, Springer Verlag, Berlin/Heidelberg, (1976).

3. Stothers, J. B.; *Carbon-13 NMR Spectroscopy*, Blomquist, A. T.; Wasserman, H. (ed.); Academic Press, Inc. New York (1972), p. 270.
4. Nguyen, T. T. -T.; Delseth, C.; Kintzinger, J. -P.; Carrupt, P. -A.; Vogel, P.; *Tetrahedron* (1980) **36**, 2793.
5. Hevesi, L.; Nagy, J. B.; Krief, A.; Derouane, E. G.; *Org. Magn. Reson.* (1977) **10**, 14.
6. Sauleau, A.; Sauleau, J.; Monti, J. P.; Faure, R.; *Org. Magn. Reson.* (1983) **21**, 403.
7. Schneider, H. -J.; Agrawal, P. K.; *Magn. Reson. Chem.* (1986) **24**, 718.
8. Lesage, S.; Perlin, A. S.; *Can. J. Chem.* (1978) **56**, 3117.
9. Pettersson, H.; Gogoll, A.; Bäckvall, J. E.; *J. Org. Chem.* (1992) **57**, 6025.
10. Séquin, U.; *Tetrahedron Lett.*; (1979) 1833.
11. Monti, J. P.; Faure, R.; Sauleau, A.; Sauleau, J.; *Magn. Reson. Chem.* (1986) **24**, 15.
12. Paulson, D. R.; Tang, F. Y. N.; Moran, G. F.; Murray, A. S.; Pelka, B. P.; Vasquez, E. M.; *J. Org. Chem.* (1975) **40**, 184.
13. Shapiro, M. J.; *J. Org. Chem.* (1977) **42**, 1434.
14. Spraul, M.; Keul, H.; Pfeffer, B.; Hähnle, J.; Griesbaum, K.; *Magn. Reson. Chem.* (1985) **23**, 524.
15. Langin-Lantéri, M. -T.; Fonbonne, C.; Huet, J.; Petit-Ramel, M.; *Magn. Reson. Chem.* (1987) **25**, 216.
16. Davies, S. G.; Whitham, G. H.; *J. Chem. Soc. Perkin II* (1975) 861.
17. Servis, K. L.; Noe, E. A.; Easton, Jr., N. R.; Anet, F. A. L.; *J. Am. Chem. Soc.* (1974) **96**, 4185.
18. Wright, A.; Coll, J. C.; Price, I. R.; *J. Nat. Prod.* (1990) **53**, 845.
19. Duke, R. K.; Rickards, R. W.; *J. Org. Chem.* (1984) **49**, 1898.
20. Gordon, J.; Tabacchi, R.; *J. Org. Chem.* (1992) **57**, 4728.
21. Hoffmann, R.; Davidson, R. B.; *J. Am. Chem. Soc.* (1971) **93**, 5699.
22. Coulson, C. A.; Goodwin, T. H.; *J. Chem. Soc.* (1962) 2851.
23. Meijere, A. de; *Angew. Chem.* (1979) **18**, 809.
24. Zimmermann, D.; Reisse, J.; Coste, J.; Plénat, F.; Christol, H.; *Org. Magn. Reson.* (1974) **6**, 492.
25. Zefirov, N. S.; Kasyan, L. I.; Gnedenkov, L. Y.; Shashkov, A. S.; Cherepanova, E. G.; *Tetrahedron Lett.* (1979) 949.
26. Tori, K.; Kitahonoki, K.; Takano, Y.; Tonida, H.; Tsuji, T.; *Tetrahedron Lett.* (1964) 559.
27. Tori, K.; Aono, K.; Kitahonoki, K.; Muneyuki, R.; Takano, Y.; Tonida, H.; Tsuji, T.; *Tetrahedron Lett.*, (1966) 2921.
28. Christol, H.; Lafitte, C.; Plénat, F.; Renard, G.; *Org. Magn. Reson.* (1981) **17**, 110.
29. Paquette, L. A.; Fristad, W. E.; Schuman, C. A.; Beno, M. A.; Christoph, G. C.; *J. Am. Chem. Soc.* (1979) **101**, 4645.
30. Christl, M.; Leininger, H.; Brunn, E.; *J. Org. Chem.* (1982) **47**, 661.
31. Paquette, L. A.; Carr, V. C.; Arnold, E.; Clardy, J.; *J. Org. Chem.* (1980) **45**, 4907.
32. Quarroz, D.; Sonney, J. M.; Chollet, A.; Florey, A.; Vogel, P.; *Org. Magn. Reson.* (1977) **9**, 611.
33. Matoba, Y.; Kagayama, T.; Ishii, Y.; Ogawa, M.; *Org. Magn. Reson.* (1981) **17**, 144.
34. Easton, N. R. Jr.; Anet, F. A. L.; Burns, P. A.; Foote, C. S.; *J. Am. Chem. Soc.* (1974) **96**, 3945.
35. Kleinpeter, E.; Kühn, H.; Mühlstadt, M.; *Org. Magn. Chem.* (1977) **9**, 312.
36. Cox, R. H.; McKinney, J. D.; *Org. Magn. Reson.* (1978) **11**, 541.
37. Cheng, A. K.; Stothers, J. B.; *Org. Magn. Reson.* (1977) **9**, 355.
38. Seidl, P. R.; Leal, K. Z.; Costa, V. E. U.; Möllmann, M. E. S.; *Magn. Reson. Chem.* (1993) **31**, 241.
39. Tostes, J. G. R.; Seidl, P. R.; Leal, K. Z.; Bruns, R. E.; *Magn. Reson. Chem.* (1993) **31**, 247.
40. Arbuzov, B. A.; Isaeva, Z. G.; Samitov, Y. Y.; *Proc. Acad. Sci. USSR, Chem. Sect.* (1961) **131**, 296.
41. Laihia, K.; Kolehmainen, E.; Malkavaara, P.; Korvola, J.; Mänttari, P.; Kauppinen, R.; *Magn. Reson. Chem.* (1992) **30**, 754.
42. Arbuzov, B. A.; Samitov, Y. Y.; Isaeva, Z. G.; *Proc. Acad. Sci. USSR, Chem. Sect.* (1963) **150**, 475.
43. Gács-Baitz, E.; Kalas, G.; György, P.; *Org. Magn. Reson.* (1984) **22**, 738.
44. Jacob, J. N.; Nelson, J. A.; Spencer, T. A.; *J. Org. Chem.* (1980) **45**, 1645.
45. Edward, J. T.; Ferland, J. M.; *Can. J. Chem.* (1966) **44**, 1317.
46. Marshall, J. A.; Hochstetler, A. R.; *J. Org. Chem.* (1966) **31**, 1020.
47. Ayer, W. A.; Browne, L. M.; Fung, S.; *Can. J. Chem.* (1976) **54**, 3276.
48. Ayer, W. A.; Browne, L. M.; Fung, S.; Stothers, J. B.; *Org. Magn. Reson.* (1978) **11**, 73.
49. Hansson, L.; Carlson, R.; Sjöberg, A. -L.; *Acta Chem. Scand.* (1990) **44**, 1036.
50. Kuehne, M. E.; Nelson, J. A.; *J. Org. Chem.* (1970) **35**, 161.
51. Clark, G. R.; *Tetrahedron Lett.* (1984) **25**, 2839.
52. Klix, R. C.; Bach, R. D.; *J. Org. Chem.* (1987) **52**, 580.
53. Coxon, J. M.; Simpson, G. W.; Steel, P. J.; Whiteling, S. C.; *Tetrahedron* (1984) **40**, 3503.
54. Bensel, N.; Marschall, H.; Weyerstahl, H.; Zeisberg, R.; *Liebigs Ann. Chem.* (1982) 1781.
55. Adam, W.; Braun, M.; Griesbeck, A.; Lucchini, V.; Staab, E.; Will, B.; *J. Am. Chem. Soc.* (1989) **111**, 203.
56. Crandall, J. K.; Magaha, H. S.; Henderson, M. A.; Widener, R. K.; Tharp, G. A.; *J. Org. Chem.* (1982) **47**, 5372.
57. Garst, M. E.; Arrhenius, P.; *J. Org. Chem.* (1983) **48**, 16.
58. Hirayama, M.; Fukatsu, S.; Ikekawa, N.; *J. Chem. Soc. Perkin I*, (1981) 88.
59. Ferraz, H. M. C.; Tenius, B. S. M.; *An. Acad. brasil. Ciênc.* (1989) **61**, 147.
60. Tenius, B. S. M.; *Sobre a Síntese da (±)-Corimbolona*, Tese de Doutorado, Universidade de São Paulo (1990).
61. Muzzi, R. M.; *Sobre a Síntese de um Eudesmol*, Dissertação de Mestrado, Universidade de São Paulo (1993).
62. Souza, A. J. C. de; Ferraz, H. M. C.; resultados não publicados.
63. Pohlit, A. M.; Severino, E. A.; Cavalheiro, A. J.; Ferraz, H. M. C.; *Estudos de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C-RMN em Epóxidos Derivados do Sistema Decalínico*; 15<sup>ª</sup> Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química (SBQ), Caxambu, Minas Gerais; Resumos QO-106 (1992).
64. Pohlit, A. M.; Severino, E. A.; Ferraz, H. M. C.; *Preparation of Epoxides from Octalones*; 5<sup>th</sup> Brazilian Meeting on Organic Synthesis; Campinas, São Paulo; Abstracts p. 86 (1992).
65. Pohlit, A. M.; *4,5-Epóxi-decalinas: Síntese, Estudo de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C e Análise Conformacional*, Tese de Doutorado, Universidade de São Paulo (1994).
66. Pohlit, A. M.; Ferraz, H. M. C.; *Magn. Reson. Chem.* (1994), **32**, 732.
67. Pohlit, A. M.; Borin, A. C.; Ferraz, H. M. C.; *Accurate 4,5-Epoxy-3-RO-Decalin Conformations through Molecular Dynamics Simulations*, 17<sup>ª</sup> Reunião Anual da SBQ, Caxambu, Minas Gerais; Resumos QO-163 (1994).
68. Carlson, R. G.; Behn, N. S.; *J. Org. Chem.* (1967) **32**, 1363.

69. Leonard, S. F.; Jones, P. -J.; Spero, D. M.; Pitner, T. P.; *Magn. Reson. Chem.* (1993) **31**, 906.
70. Bohlmann, F.; Mahanta, P. K.; Jakupovic, J.; Rastogi, R. C.; Natu, A. A.; *Phytochemistry* (1978) **17**, 1165.
71. Segal, R.; Feuerstein, I.; Duddeck, H.; Kaiser, M.; Danin, A.; *Phytochemistry* (1983) **22**, 129.
72. Garcia-Granados, A.; Molina, A.; Cabrera, E.; *Tetrahedron* (1986) **42** 81.
73. Ulubelen, A.; Öksüz, S.; Gören, N.; Mabry, T. J.; Bohlmann, F.; *Phytochemistry* (1985) **24**, 1105.
74. Maruyama, M.; Karube, A.; Sato, K.; *Phytochemistry* (1983) **22**, 2773.
75. Bhat, U. G.; Puranik, V. G.; Dhaneshwar, N. N.; Tavale, S. S.; Row, T. N. G.; Nagasampagi, B. A.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* (1988) 657.
76. Bernardi, M. De; Mellerio, G.; Vidari, G.; Vita-Finzi, P.; Fronza, G.; *J. Chem. Soc. Perkin I* (1980) 221.
77. Farrell, I. W.; Halsall, T. G.; Thaller, V.; Bradshaw, A. P. W.; Hanson, J. R.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* (1981) 1790.
78. Bradshaw, A. P. W.; Hanson, J. R.; Kirk, D. N.; Scopes, P. M.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* (1981) 1794.
79. Marco, J. A.; Barbera, O.; Lex, J.; Clercq, P. de; Bruyn, A. de; *J. Nat. Prod.* (1989) **52**, 547.
80. Silva, A. J. R. da; Garcia, M.; Baker, P. M.; Rabi, J. A.; *Org. Magn. Reson.* (1981) **16**, 230.
81. Collado, I. G.; Macias, F. A.; Massanet, G. M.; Luis, F. R.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* (1987) 1641.
82. Maçaira, L. A.; Machado, F. W. L.; Garcia, M.; Rabi, J. A.; *Tetrahedron Lett.* (1980) **21**, 773.
83. Ando, M.; Akahane, A.; Yamaoka, H.; Takase, K.; *J. Org. Chem.* (1982) **47**, 3909.
84. Ohno, N.; Gershenzon, J.; Roane, C.; Mabry, T. J.; *Phytochemistry* (1980) **19**, 103.
85. Parodi, F. J.; Fronczek, F. R.; Fischer, N. H.; *J. Nat. Prod.* (1989) **52**, 554.
86. Marco, J. A.; Carda, M.; *Magn. Reson. Chem.* (1987) **25**, 1087.
87. Marco, J. A.; Carda, M.; *Magn. Reson. Chem.* (1987) **25**, 628.
88. González, A. G.; Galindo, A.; Mansilla, H.; Kesternich, V. H.; Palenzuela, J. A.; Lopez, M.; *Tetrahedron* (1988) **44**, 6750.
89. Marco, J. A.; Sanz, J. F.; Falcó, E.; Jakupovic, J.; Lex, J.; *Tetrahedron* (1990) **46**, 7941.
90. Carda, M.; Sanz, J. F.; Marco, J. A.; *J. Org. Chem.* (1992) **57**, 804.
91. Marco, J. A.; Sanz, J. F.; Carda, M.; *Magn. Reson. Chem.* (1992) **30**, 678.
92. Holub, M.; Budesinsky, M.; Smítalová, Z.; Saman, D.; Rychlewska, U.; *Coll. Czech. Chem. Comm.* (1986) **51**, 903.
93. Mata, R.; Delgado, G.; de VÍvar, A. R.; *Phytochemistry* (1984) **23**, 1665.
94. Silva, A. J. R. da; Garcia, M.; Baker, P. M.; Rabi, J. A.; *Org. Magn. Reson.* (1981) **16**, 234.
95. Bohlmann, F.; Tsankova, King, R. M.; Robinson, H.; *Phytochemistry* (1984) **23**, 1099.
96. Nagaki, M.; *Phytochemistry* (1984) **23**, 462.
97. Branch, S. K.; Rowan, M. G.; *Magn. Reson. Chem.* (1992) **30**, 632.
98. Rose, A. F.; *Phytochemistry* (1980) **19**, 2689.
99. Sierra, M. G.; Colombo, M. I.; Zudenigo, M. E.; Rúveda, E. A.; *Phytochemistry* (1984) **23**, 1685.
100. Jefferies, P. R.; Rosich, R. S.; White, D. E.; *Tetrahedron Lett.* (1963) 1853.
101. García-Granados, A.; Martínez, A.; Onorato, M. E.; Santoro, J.; *Magn. Reson. Chem.* (1986) **24**, 853.
102. Herz, W.; Hall, A. L.; *J. Org. Chem.* (1974) **39**, 11.
103. Emmons, G. T.; Wilson, W. K.; Schroeffer, Jr., G. J.; *Magn. Reson. Chem.* (1989) **27**, 1012.
104. Delmond, B.; Papillaud, B.; Valade, J.; Petraud, M.; Barbe, B.; *Org. Magn. Reson.* (1979) **4**, 209.
105. Imamura, P. M.; Rúveda, E. A.; *J. Org. Chem.* (1980) **45**, 510.
106. Rojas, A. C.; Marcano, D. de; Méndez, B.; Méndez de, J.; *Org. Magn. Reson.* (1983) **21**, 257.
107. Sugimoto, T.; Ueno, A.; Kadota, S.; Cui, C.; Kikuchi, T.; *Chem. Pharm. Bull.* (1988) **36**, 1237.
108. Zürcher, R. F.; *Helv. Chim. Acta* (1961) **44**, 1380.
109. Cross, A. D.; *J. Am. Chem. Soc.* (1962) **84**, 3206.
110. Fraser, R. R.; Kaufman, M.; Morand, P.; *Can. J. Chem.* (1969) **47**, 403.
111. Tori, K.; Komeno, T.; Nakagawa, T.; *J. Org. Chem.* (1964) **29**, 1136.
112. Blunt, J. W.; Stothers, J. B.; *Org. Magn. Reson.* (1977) **9**, 439.
113. Tori, K.; Komeno, T.; Sangaré, M.; Septe, B.; Delpech, B.; Ahond, A.; Lukacs, G.; *Tetrahedron Lett.* (1974) 1157.
114. Sangaré, M.; Septe, B.; Béranger, G.; Lukacs, G.; Tori, K.; Komeno, T.; *Tetrahedron Lett.* (1977) 699.
115. Holland, H. L.; Diakow, P. R. P.; Taylor, G. J.; *Can. J. Chem.* (1978) **56**, 3121.
116. Martynow, J.; Paryzek, Z.; *Magn. Reson. Chem.* (1989) **27**, 258.
117. Baddeley, G. V.; Samaan, H. J.; Simes, J. J. H.; Ai, T. H.; *J. Chem. Soc. Perkin I* (1979) 7.
118. Abraham, R. J.; Monasterios, J. R.; *J. Chem. Soc. Perkin II* (1974) 662.
119. Gottlieb, H. E.; Kirson, I.; *Org. Magn. Reson.* (1981) **16**, 20.
120. Cheung, H. T. A.; Watson, T. R.; Seiber, J. N.; Nelson, C.; *J. Chem. Soc. Perkin I* (1980) 2169.
121. Duddeck, H.; Rosenbaum, D.; Hani, M.; Elgamal, A.; Fayez, B. E.; *Magn. Reson. Chem.* (1986) **24**, 999.
122. Velgová, H.; *Coll. Czech. Chem. Commun.* (1986) **51**, 930.
123. Hazra, B. G.; Pore, V. S.; Joshi, P. L.; Padalkar, S. N.; Dedshpande, S. A.; Rajamohanan, P. R.; *Magn. Reson. Chem.* (1993) **31**, 605.
124. Colombo, M. I.; Bustos, D. A.; Gonzalez-Sierra, M.; Olivieri, A. C.; Rúveda, E. A.; *Can. J. Chem.* (1986) **64**, 552.
125. He, Z. -M.; Rice, J. E.; LaVoie, E. J.; *J. Org. Chem.* (1992) **57**, 1784.
126. Woski, S. A.; Koreeda, M.; *J. Org. Chem.* (1992) **57**, 5736.
127. Englert, G.; Aakermann, T.; Liaaen-Jensen, S.; *Magn. Reson. Chem.* (1993) **31**, 910.

Publicação financiada pela FAPESP