



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS  
INSTITUTO DE QUÍMICA**

**MARCO ANTONIO BARBOSA FERREIRA**

**SÍNTESE TOTAL DA (-)-GONIOTRIONINA. ESTUDO TEÓRICO DA  
INFLUÊNCIA ESTEREOELETRÔNICA NA SELETIVIDADE 1,5 EM  
REAÇÕES ALDÓLICAS ENVOLVENDO  $\beta$ -ALCOXI METILCETONAS.**

**TESE DE DOUTORADO APRESENTADA AO  
INSTITUTO DE QUÍMICA DA UNICAMP PARA  
OBTENÇÃO DO TÍTULO DE DOUTOR EM CIÊNCIAS.**

**ORIENTADOR: PROF. DR. LUIZ CARLOS DIAS**

**ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA TESE DEFENDIDA  
POR MARCO ANTONIO BARBOSA FERREIRA E ORIENTADA PELO PROF. DR. LUIZ CARLOS DIAS.**

**Assinatura do Orientador**

**CAMPINAS, 2012**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA POR SIMONE LUCAS - CRB8/8144 -  
BIBLIOTECA DO INSTITUTO DE QUÍMICA DA UNICAMP

F413s Ferreira, Marco Antonio Barbosa (1983-).  
Síntese total da (-)-goniotrionina. Estudo teórico da influência estereoeletrônica na seletividade 1,5 em reações aldólicas envolvendo beta-alcoxi metilcetonas / Marco Antonio Barbosa Ferreira. – Campinas, SP: [s.n.], 2012.

Orientador: Luiz Carlos Dias.

Tese (doutorado) - Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Química.

1. Acetogenina. 2. Reação aldólica. 3. Seletividade 1,5. 4. Síntese assimétrica. 5. Estado de transição.  
I. Dias, Luiz Carlos. II. Universidade Estadual de Campinas. Instituto de Química. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

**Título em inglês:** Total synthesis of (-)-goniotrionin. Theoretical studies of stereoelectronic influence in the 1,5 selectivity of aldol reaction involving beta-alkoxy methylketones

**Palavras-chave em inglês:**

Acetogenin  
Aldol reaction  
1,5 selectivity  
Asymmetric synthesis  
Transition state

**Área de concentração:** Química Orgânica

**Titulação:** Doutor em Ciências

**Banca examinadora:**

Luiz Carlos Dias [Orientador]  
Gilson Rogério Zeni  
José Daniel Figueroa Villar  
Carlos Roque Duarte Correia  
Cláudio Francisco Tormena

**Data de defesa:** 27/07/2012

**Programa de pós-graduação:** Química



I have not failed, I have only discovered 10,000 ways that didn't work.

— Thomas A. Edison

Research is what I am doing when I don't know what I am doing.

— Werner von Braun

Models are to be used, not believed.

— Parafraseado por H. Thiel em "*Principles of Econometrics*"



*Dedico este trabalho a minha esposa  
Alessiana, que esteve comigo durante esta  
longa jornada.*



## Agradecimentos

A Deus, que me amparou e me guiou em todas as etapas deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Luiz Carlos Dias, pela oportunidade de trabalho em seu grupo de pesquisa, pelos ensinamentos valiosos nas várias discussões que tivemos e por toda a paciência e amizade que me foram dispensadas.

A minha amada esposa Alessiana. Sem você eu não teria conseguido concluir este trabalho. Muito obrigado pelos sorrisos e por seu ombro acolhedor que me revigorou nos momentos mais difíceis.

Agradeço especialmente a minha mãe Carmem, por todo amor, carinho, amizade, dedicação e apoio incondicional em todas as minhas decisões.

A todos os meus familiares.

Quero agradecer em especial ao professor Cláudio e sua esposa Cíntia por toda a amizade neste período.

A todos que participaram direta ou indiretamente da minha formação.

Aos amigos e colegas que estão ou estiveram em nosso grupo de pesquisas: Fernanda, Carla, Dessoy, Ellen, Emílio, Suzane, Danilo, Lui, Thiago, Ricardo, Paula, Lucas, Adriano, Ygor, Giovanni, João, Danilo, Leila, Gustavo e Robson. Obrigado pelas boas discussões, risadas e por todo o companheirismo

Agradeço aos colegas do LFQO, Lucas, Mineiro 1, Mineiro 2, Thais, Karen, Denize e todos os outros pela ajuda dispensada e também aos professores Rittner e Cláudio por toda a facilidade computacional.

A todos os colegas e professores do departamento de química orgânica que participaram direta ou indiretamente da minha formação.

Aos funcionários do IQ pelas análises feitas.

A FAPESP e a CNPq pelo apoio financeiro.





## ***Currículum vitae***

**Marco Antonio Barbosa Ferreira**

### **Endereço Acadêmico**

Instituto de Química – Unicamp Caixa Postal 6154 – CEP 13083-790

Laboratório D-366. Email: [marcoantbf@gmail.com](mailto:marcoantbf@gmail.com)

### **Formação Acadêmica**

**2008 – 2012** Instituto de Química – Unicamp – Brasil.

Doutorado em Química Orgânica

Projeto: SÍNTESE TOTAL DA (-)-GONIOTRIONINA. ESTUDO TEÓRICO DA INFLUÊNCIA ESTEREOELETRÔNICA NA SELETIVIDADE 1,5 EM REAÇÕES ALDÓLICAS ENVOLVENDO B-ALCÓXI METILCETONAS.

**2006 – 2008** Instituto de Química – Unicamp – Brasil.

Mestrado em Química Orgânica

Projeto: ADIÇÃO DE ENOLATOS DE BORO DE METILCETONAS A ALDEÍDOS. LIGAÇÕES DE HIDROGÊNIO INTRA E INTERMOLECULARES DE ÉTERES ALQUÍLICOS E DE SILÍCIO: ESTUDO TEÓRICO E EXPERIMENTAL.

2002 – 2005 Departamento de Química – FFCLRP– USP – Brasil.

Bacharelado e Licenciatura em Química

### **Publicações em Periódicos**

1. Dias, L. C.; Ferreira, M. A. B. "Total Synthesis of (-)-Goniotrionin." *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4046.

2. Dias, L. C.; Polo, E. C.; Ferreira, M. A. B.; Tormena, C. F. "1,5-Stereoinduction in Boron-Mediated Aldol Reactions of beta,delta-Bisalkoxy Methylketones Containing Cyclic Protecting Groups." *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 3766.
3. Dias, L. C.; de Lucca, E. C.; Ferreira, M. A. B.; Garcia, D. C.; Tormena, C. F. "The Role of beta-Bulky Substituents in Aldol Reactions of Boron Enolates of Methylketones with Aldehydes: Experimental and Theoretical Studies by DFT Analysis." *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1765.
4. Dias, L. C.; de Lucca, E. C.; Ferreira, M. A. B.; Garcia, D. C.; Tormena, C. F. "Influence of beta-Substituents in Aldol Reactions of Boron Enolates of beta-Alkoxy Methylketones." *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5056.
5. Saidemberg, D. M.; Ferreira, M. A. B.; Takahashi, T. N.; Gomes, P. C.; Cesar-Tognoli, L. M. M.; da Silva-Filho, L. C.; Tormena, C. F.; da Silva, G. V. J.; Palma, M. S. "Monoamine oxidase inhibitory activities of indolylalkaloid toxins from the venom of the colonial spider *Parawixia bistriata*: Functional characterization of PwTX-I." *Toxicon* **2009**, *54*, 717.
6. Dias, L. C.; Pinheiro, S. M.; de Oliveira, V. M.; Ferreira, M. A. B.; Tormena, C. F.; Aguilar, A. M.; Zukerman-Schpector, J.; Tiekink, E. R. T. "Addition of kinetic boron enolates generated from beta-alkoxy methyl ketones to aldehydes. Density functional theory calculations on the transition structures." *Tetrahedron* **2009**, *65*, 8714.
7. Dias, L. C.; de Marchi, A. A.; FERREIRA, M. A. B.; Aguilar, A. M. "1,5-Asymmetric Induction in Boron-Mediated Aldol Reactions of  $\beta$ -Alkoxy Methylketones" *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6299.
8. Dias, L. C.; de Marchi, A. A.; Ferreira, M. A. B.; Aguilar, A. M. "The Influence of a beta-Electron Withdrawing Substituent in Aldol Reactions of Methylketone Boron Enolates." *Organic Letters*, **2007**, *9*, 4869.
9. Dias, L. C.; Ferreira, M. A. B.; Tormena, C. F. "Intra- and Intermolecular Hydrogen Bonds in Alkyl and Silyl Ethers: Experimental and Theoretical Analysis." *Journal of Physical Chemistry. A*, **2007**, *112*, 232.

## Resumo

SÍNTESE TOTAL DA (-)-GONIOTRIONINA: Foi desenvolvida uma rota sintética flexível, em uma abordagem modular, que permitiu a primeira síntese total da estrutura descrita para a goniotrionina (**11**), em 4% de rendimento global e em 17 etapas pela rota linear mais longa, a partir do glicidol quiral (*R*)-**109**. A nossa rota sintética fez uso de epóxidos quirais como blocos de construção, em uma estratégia envolvendo a abertura de epóxidos. As etapas chave incluem ciclização aeróbica de Mukaiyama para formação do anel THF-2,5-*trans* e reação aldólica de Mukaiyama 1,2-*syn* seletiva. Esta mesma abordagem sintética pode permitir a preparação de análogos e outros diastereoisômeros da (-)-goniotrionina (**11**).

ESTUDO TEÓRICO DA INFLUÊNCIA ESTEREOELETRÔNICA NA SELETIVIDADE 1,5 EM REAÇÕES ALDÓLICAS ENVOLVENDO B-ALCOXI METILCETONAS. Nesta segunda parte do trabalho foi possível aprofundar o conhecimento sobre a origem da seletividade 1,5 em reações aldólicas envolvendo enolatos de boro de  $\beta$ -alcóxi metilcetonas, a partir do cálculo das estruturas eletrônicas dos estados de transição. Investigou-se a influência dos estereocentros em  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  e  $\delta$  em reações aldólicas, determinando os fatores decisivos que governam o senso de indução 1,5. Adicionalmente, foi proposto um modelo teórico que permitiu racionalizar a seletividade 1,5 em função das características estereoelétrônicas de cetonas com acentuado volume estéreo na posição beta com relação à carbonila.



## Abstract

TOTAL SYNTHESIS OF (-)-GONIOTRIONIN: We have accomplished the first total synthesis of the reported structure of goniotrionin (**11**) in 4% overall yield over a longest-linear sequence of 17 steps from glycidol (*R*)-**109**. Our synthetic route employed an epoxide-opening strategy, using chiral epoxides as building blocks. Key steps included a Mukaiyama aerobic oxidative cyclization and a 1,2-*syn* selective Mukaiyama aldol reaction. This synthesis employs highly flexible key couplings that allow for the preparation of analogs, including other diastereoisomers of goniotrionin (**11**).

THEORETICAL STUDY OF THE STEREOELECTRONIC INFLUENCE IN 1,5 SELECTIVITY OF ALDOL REACTIONS INVOLVING  $\beta$ -ALKOXY METHYLKETONES: In the second part of this work was extended the knowledge about the origin of 1,5 selectivity in aldol reactions involving boron enolates of  $\beta$ -alkoxy methyl ketones, based on the calculation of electronic structures of the corresponding transition states. We investigated the influence of stereocenters at the  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  and  $\delta$  positions in aldol reactions, determining the key factors that govern the 1,5 induction. Additionally, we propose a theoretical model that rationalize the 1,5 selectivity depending on the stereoelectronic characteristics of  $\beta$ -bulky ketones.



## Índice

Lista de Abreviaturas	xxi
Lista de Tabelas	xxv
Lista de Figuras	xxix
Lista de Esquemas	xxxii
Capítulo 1: Síntese Total da (-)-Goniotrionina.	
1.1. Introdução.....	3
1.1.1. Acetogeninas.....	5
1.1.2. Biossíntese das Acetogeninas.....	7
1.1.3. Atividade biológica das Acetogeninas.....	10
1.1.4. Mecanismos de ação das Acetogeninas.....	14
1.1.5. Relação Estrutura-Atividade de acetogeninas .....	22
1.1.6. Isolamento e caracterização da goniotrionina.....	31
1.2. Objetivos.....	35
1.3. Análise Retrossintética.....	35
1.4. Resultados e Discussão.....	38
1.4.1. Preparação do THF-2,5- <i>trans</i> <b>106</b> .....	38
1.4.1.1. Mecanismo da reação de ciclização oxidativa de Mukaiyama.....	39
1.4.1.2. Preparação do catalisador Co(modp) <sub>2</sub> ( <b>111</b> ).....	43
1.4.2. Acoplamento de Sonogashira visando a união dos fragmentos <b>104</b> e <b>105</b> : Preparação das olefinas ( <i>Z</i> - <b>105</b> e <i>E</i> - <b>105</b> ).....	46
1.4.2.1. Preparação do intermediário <b>102</b> e do álcool <b>136</b> .....	50
1.4.3. Preparação dos enolsilanos <b>100</b> e <b>100'</b> .....	61
1.4.4. Construção do Estereocentro em C-14 e Conclusão da Síntese da goniotrionina ( <b>11</b> ).....	68
1.4.4.1. Estudos da Reação Aldólica de Mukaiyama e Estereoindução 1,3 em Reduções de β-Hidroxi Cetonas.....	68
1.4.4.2. Reação Aldólica de Mukaiyama entre o Enolsilano <b>100</b> e Aldeído <b>101</b> . Conclusão da Síntese da goniotrionina ( <b>11</b> ).....	78



1.4.5. Investigação da estratégia sintética envolvendo o acoplamento dos módulos espaçador e terminação: Acoplamento $sp^3$ - $sp^3$ de Suzuki-Fu.....	93
1.4.6. Preparação de glicidóis quirais: Utilização do D-manitol como <i>pool</i> quiral...98	
1.5. Conclusões e Perspectivas.....	101
1.6. Parte Experimental.....	102
1.6.1. Reagentes e Solventes.....	102
1.6.2. Métodos Cromatográficos.....	103
1.6.3. Métodos Espectroscópicos e Espectrométricos.....	103
1.6.4. Procedimentos experimentais.....	103
 Capítulo 2:    Estudo teórico da influência estereoelétrica na seletividade 1,5 em reações aldólicas envolvendo $\beta$ -alcóxi metilcetonas.	
2.1. Introdução.....	155
2.1.1. Reação aldólica .....	155
2.1.2. Estereosseletividade em reações aldólicas.....	158
2.1.2.1. Indução assimétrica em substratos e reagentes quirais.....	164
2.1.2.2. Indução assimétrica 1,5 envolvendo $\beta$ -alcóxi metilcetonas.....	174
2.1.2.3. Indução 1,5 envolvendo $\beta$ -alcóxi metilcetonas obtidas em nosso grupo de pesquisas.....	179
2.1.2.3.1. Influência do estereocentro $\alpha$ .....	179
2.1.2.3.2. Influência dos estereocentros $\alpha$ , $\beta$ e $\gamma$ de $\beta$ -alcóxi metilcetonas.....	181
2.1.2.3.3. Influência de substituintes volumosos na posição $\beta$ de $\beta$ -alcóxi metilcetonas.....	181
2.1.2.3.4. Influência de grupos protetores volumosos em $\beta$ -alcóxi metilcetonas.....	186
2.1.2.3.5. Estereoindução 1,5 de $\beta,\delta$ -bis-alcóxi metilcetonas.....	187
2.2. Objetivos.....	188
2.3. Fundamentação Teórica.....	189
2.3.1. Mecânica Molecular.....	189
2.3.2. Métodos de estrutura eletrônica.....	190

2.3.2.1. Método de Hartree-Fock.....	192
2.3.2.2. Métodos de correlação eletrônica.....	193
2.3.3. Conjunto de funções de base.....	196
2.3.4. Teoria dos Orbitais Naturais de Ligação (NBO).....	197
2.3.5. Métodos teóricos para incluir o efeito do solvente: Modelo de solvatação contínuo.....	200
2.4. Parte Experimental.....	201
2.4.1. Métodos Computacionais.....	201
2.5. Resultados e discussão.....	204
2.5.1. Influência do estereocentro em $\alpha$ .....	204
2.5.2. Influência dos estereocentros $\alpha$ , $\beta$ e $\gamma$ de $\beta$ -alcóxi metilcetonas.....	215
2.5.3. Influência de substituintes volumosos na posição $\beta$ de $\beta$ -alcóxi metilcetonas.....	230
2.5.3.1. $\beta$ -trihalo metilcetonas.....	232
2.5.3.2. $\beta$ -t-Butyl metilcetonas e $\beta$ -trifenil metilcetonas.....	241
2.5.3.3. $\beta$ -Alquil- $\beta$ -trifenilmetoxi metilcetonas.....	249
2.5.3.4. $\beta$ -Aril- $\beta$ -trifenilmetil-metilcetonas.....	258
2.5.3.5. O papel do oxigênio na seletividade 1,5- <i>syn</i> de metilcetonas volumosas na posição $\beta$ .....	265
2.5.4. Estereoindução 1,5 de $\beta$ , $\gamma$ -bis-alcóxi metilcetonas.....	266
2.5.4.1. Conformação do anel acetonídeo das metilcetonas <b>306-309</b> .....	267
2.5.4.2. Reações aldólicas envolvendo os metilcetonas <b>306-307</b> .....	269
2.5.4.3. Reações aldólicas envolvendo os metilcetonas <b>308-309</b> .....	274
2.6. Conclusões e perspectivas	
2.6.1. Conclusões Gerais.....	279
2.6.2. Conclusões Específicas.....	279
2.6.3. Perspectivas.....	281
Seção de Anexos	283



### Lista de Abreviaturas

- δ**: deslocamento químico em ppm (delta).
- ADP**: difosfato de adenosina
- Ac**: acil
- AGE**: acetogeninas
- ALB**: ácido de Lewis bidentado
- ALM**: ácido de Lewis monodentado
- AMP**: monofosfato de adenosina
- Anti**: descritor de estereoquímica relativa
- Ar**: aril
- ATP**: trifosfato de adenosina
- 9-BBN**: 9-borabicyclo[3.3.1]nonana
- BINOL**: 1,1'-bi-2-naftol
- Bn**: benzil
- t*-Bu**: *terc*-butil
- t*-BuOH**: álcool *terc*-butilico
- TLC**: cromatografia em camada delgada
- CM-I**: complexo mitocondrial I
- CPD**: complexo sub-enzimático piruvato-desidrogenase
- CoA**: coenzima A
- CoQ**: coenzima Q
- COSY**: *correlation spectroscopy*
- Cp**: ciclopentil
- CSA**: ácido (±)-10-canforsulfônico
- Cy**: ciclohexil
- DDQ**: 2,3-dicloro-5,6-Dicianobenzoquinona
- DEAD**: azodicarboxilato de dietila
- DFT**: Teoria do funcional de densidade
- DIBAL-H**: hidreto de di-*i*-butilalumínio
- DIPEA**: di-*i*-propiletilamina
- DMAP**: 4-(*N,N*-dimetilamino)piridina
- DMF**: *N,N*-dimetilformamida
- DMSO**: dimetilsulfóxido
- DNA**: ácido desoxirribonucleico
- dr***: diastereosseletividade
- DTBS**: di-*terc*-butil silila
- E***: *entgegen* – descritor de estereoquímica para alcenos

**ED<sub>50</sub>**: dose efetiva  
**Et**: etila  
**FAD**: dinucleótido de flavina e adenina  
**FDA**: *U.S. food and drug administration*  
**FMN**: flavina mononucleótido  
**GTO**: *Gaussian type orbital*  
**c-Hex**: ciclohexil  
**HF**: Hartree-Fock  
**HOMO**: Orbital ocupado de maior energia  
**HPLC**: *High performance liquid chromatography*  
**HMBC**: *Heteronuclear Multiple Bond Correlation*  
**HMPA**: hexametilfosforamida  
**HRMS**: Espectro de massas de alta resolução  
**HSQC**: *Heteronuclear Single Quantum Coherence*  
**HWE**: Horner-Wadsworth-Emmons  
**IC<sub>50</sub>**: Concentração inibitória de 50%  
**IEF-PCM**: *Polarizable Continuum Model using the integral equation formalism variant*  
**IRC**: *intrinsic reaction coordinate*  
**IV**: infra-vermelho  
**INCA**: Instituto Nacional do Câncer  
**Ipc**: diisopinacafenil  
***i*-Pr**: *i*-propil  
**IV**: infra-vermelho  
**KHMDS**: bis(trimetilsilil)amideto de potássio  
**LDA**: di-*i*-propilamideto de lítio  
**LDA**: *loca-density approximation*  
**LiHMDS**: bis(trimetilsilil)amideto de lítio  
**LP**: *lone pair* – par de elétron não ligante  
**LUMO**: Orbital desocupado de menor energia  
**Me**: metil  
**MO**: *molecular orbital*  
**modp**: (Z)-2-hidroxi-5,5-dimetil-1-morfolino-hex-2-eno-1,4-diona  
**MEM**: β-metoxietoximetil éter  
**MeOH**: álcool metílico  
**MP2**: *Møller–Plesset second order perturbation theory*  
**MTPA**: α-metoxi-α-trifluormetilfenilacetil  
**MOM**: metoximetil  
**NAD**: *nicotinamida adenina dinucleotídeo*

**NaHMDS:** bis(trimetilsilil)amideto de sódio  
**NAO:** *natural atomic orbital*  
**NBO:** *natural bond orbital* – orbital natural de ligação  
**NCI:** *U.S. national cancer institute*  
**NHO:** *natural hybrid orbital*  
**NIS:** N-iodo-succinimida  
**NMO:** N-metil-N-óxidomorfolina  
**NOE:** efeito Overhouser nuclear  
**NSA:** *natural steric analysis*  
***i-Pr:*** i-propil  
***n-Pr:*** n-propil  
**PCM:** *polarizable continuum model*  
**PES:** Superfície de energia portencial  
**Ph:** fenil  
**PKS:** *polyketide synthase*  
**PMB:** *p*-metoxibenzila  
**PMP:** *p*-metoxibenzila  
**Ppm:** partes por milhão  
**QTAIM:** *quantum theory of atoms in molecules*  
**Re:** descritor para faces heterotópicas  
**Red-Al:** hidreto de bis(2-metoxietoxi)alumínio e lítio  
**Rf:** índice de retenção  
**RMN:** ressonância magnética nuclear  
**SAR:** *structure-activity relationship*  
**SMD:** *universal solvation model*  
**Si:** descritor para faces heterotópicas  
**SCRF:** *Self-Consistent Reaction Field*  
**STO:** *Slater type orbital*  
**Syn:** descritor de estereoquímica relativa  
**TMS:** trimetilsilila  
**TBDPS:** *tert*-butildifenilsilila  
**TBS:** *tert*-butildimetilsilila  
**TBSCI:** cloreto de *tert*-butildimetilsilila  
**TES:** trietilsilila  
**TIPS:** tri-isopropilsilila  
**TPS:** trifenilsilila  
***p*-TsOH:** ácido *p*-tolueno sulfônico  
**TfO:** trifluormetanosulfonato

**TfOH:** ácido trifluormetanosulfônico

**Tf<sub>2</sub>O:** anidrido tríflico

**TGI:** *tumor growing inhibition*

**THF:** tetraidrofurano

**THP:** tetraidropirano

**TMS:** trimetilsilil

**TMSCI:** cloreto de trimetilsilila

**Tr:** trifenilmetila

**Ts:** p-toluenosulfonil

**UFF:** *universal force field*

**Z:** *zusammen* – descriptor de estereoquímica para alcenos

### Lista de Tabelas

<b>Tabela 1.1:</b> Linhagem de células cancerosas Humanas (ED <sub>50</sub> em µg/mL).	11
<b>Tabela 1.2:</b> Citotoxicidade dos compostos <b>17</b> , <b>23</b> e <b>24</b> .	24
<b>Tabela 1.3:</b> Inibição do CM-I (IC <sub>50</sub> ) dos compostos <b>17</b> , <b>25-28</b> .	24
<b>Tabela 1.4:</b> Citotoxicidade dos análogos <b>29-40</b> .	25
<b>Tabela 1.5:</b> Inibição do CM-I dos análogos <b>41-48</b> .	26
<b>Tabela 1.6:</b> Inibição do CM-I de híbridos quinona-acetogenina.	27
<b>Tabela 1.7:</b> Inibição do CM-I de híbridos heterociclo-acetogenina.	28
<b>Tabela 1.8:</b> Inibição do CM-I de acetogéninas com diferentes espaçadores alquílicos.	30
<b>Tabela 1.9:</b> Dados espectroscópicos de RMN para a goniotriónina ( <b>11</b> ) δ em ppm.	32
<b>Tabela 1.10:</b> Determinação da estereoquímica 1,3- <i>anti</i> do fragmento diol da goniotriónina.	34
<b>Tabela 1.11:</b> Reação de alquilação entre a lactona de White <b>103</b> e os eletrófilos <b>123</b> e <b>124</b> .	56
<b>Tabela 1.12:</b> Estudo modelo da reação aldólica de Mukaiyama.	71
<b>Tabela 1.13:</b> Reação de hidrogenação empregando o catalisador de Lindlar.	76
<b>Tabela 1.14:</b> Tabela de correlações obtidas a partir dos espectros de RMN de <sup>1</sup> H e COSY dos ésteres de Mosher <b>189a</b> e <b>189b</b> .	85
<b>Tabela 1.15:</b> Deslocamentos químicos de <sup>1</sup> H e <sup>13</sup> C RMN para a goniotriónina ( <b>11</b> ) sintética e natural.	87
<b>Tabela 1.16:</b> Tabela de correlações obtidas a partir dos espectros de RMN 2D COSY, HMBC e HMQC para a goniotriónina ( <b>11</b> ) sintética.	89
<b>Tabela 1.17:</b> Condições de acoplamento cruzado de Suzuki-Fu.	94
<b>Tabela 2.1:</b> Populações a -78 °C para os confôrmeros dos estados de transição competitivos envolvendo enolatos de boro (B3LYP/6-31G(d,p)).	171
<b>Tabela 2.2:</b> Reação aldólica envolvendo enolato de boro de metilcetona <b>253</b> .	173
<b>Tabela 2.3:</b> Estados de transição para a reação aldólica entre o enolato de boro <b>277a</b> e etanal [B3LYP/6-31G(d,p) (Gaussian03)].	206
<b>Tabela 2.4:</b> Estados de transição para a reação aldólica envolvendo o enolato de boro <b>277b</b> e etanal [B3LYP/6-31G(d,p) (Gaussian03)].	208
<b>Tabela 2.5:</b> Energia <i>single-point</i> usando um nível de teoria mais acurado para o enolato de boro <b>277b</b> e etanal.	209
<b>Tabela 2.6:</b> Estados de transição envolvendo enolatos de diciclohexil borana [B3LYP/6-31g(d,p) (Gaussian 03)].	213
<b>Tabela 2.7:</b> Estados de transição para a reação aldólica envolvendo o enolato de boro <b>277c</b> e etanal. Estados de transição calculados em B3LYP/6-31G(d,p)(Gaussian03).	215
<b>Tabela 2.8:</b> Energia <i>single-point</i> usando um nível de teoria mais acurado para o enolato de boro <b>277c</b> e etanal. (Gaussian03).	215
<b>Tabela 2.9:</b> Estados de transição para a reação aldólica envolvendo o enolato de boro <b>279a</b> e etanal [B3LYP/6-31G(d,p) (Gaussian03)].	219



<b>Tabela 2.10:</b> Energia <i>single-point</i> usando um nível de teoria mais acurado para o enolato de boro <b>279a</b> e etanal.	219
<b>Tabela 2.11:</b> Análise conformacional do benzilideno acetal trissubstituído <b>311</b> . Geometrias otimizadas em B3LYP/6-31G(d,p) (Gaussian 03).	221
<b>Tabela 2.12:</b> Análise conformacional do benzilideno acetal trissubstituído <b>311</b> . Energias <i>single-point</i> usando níveis de teoria mais acurados (Gaussian 03).	222
<b>Tabela 2.13:</b> Estados de transição para a reação aldólica envolvendo o enolato de boro <b>280a</b> e etanal [B3LYP/6-31G(d,p) (Gaussian03)].	224
<b>Tabela 2.14:</b> Energia <i>single-point</i> usando um nível de teoria mais acurado para o enolato de boro <b>280a</b> e etanal (Gaussian03).	224
<b>Tabela 2.15:</b> Estados de transição para a reação aldólica envolvendo o enolato de boro <b>281a</b> e etanal. Estados de transição calculados em B3LYP/6-31G(d,p)(Gaussian03).	228
<b>Tabela 2.16:</b> Energia <i>single-point</i> usando um nível de teoria mais acurado para o enolato de boro <b>281a</b> e etanal (Gaussian03).	228
<b>Tabela 2.17.</b> Estados de transição dos modelos <b>283a</b> e <b>285a</b> calculados em B3LYP/6-31g(d,p). SCRf em B3LYP/6-31+g(d,p) usando os métodos de solvatação IEFPCM (UFF radii) ou SMD. Energias de deslocalização e matriz de sobreposição dos NBOs (S) das ligações de hidrogênio estabilizantes.	233
<b>Tabela 2.18:</b> Energias de todos os estados de transição envolvendo o modelo <b>285a</b> calculados em B3LYP/6-31g(d,p). SCRf em B3LYP/6-31+g(d,p) usando os métodos de solvatação IEFPCM (UFF radii) ou SMD.	234
<b>Tabela 2.19:</b> Energias de todos os estados de transição envolvendo o modelo <b>283a</b> calculados em B3LYP/6-31g(d,p). SCRf em B3LYP/6-31+g(d,p) usando os métodos de solvatação IEFPCM (UFF radii) ou SMD.	234
<b>Tabela 2.20:</b> Energia <i>single-point</i> calculado em B3LYP/6-31+g(d,p) (iefpcm, Et <sub>2</sub> O). Análise NBO em B3LYP/6-31g(d,p).	236
<b>Tabela 2.21:</b> Estados de transição dos modelos <b>284a</b> e <b>286a</b> calculados em B3LYP/6-31g(d,p). SCRf em B3LYP/6-31+g(d,p) usando os métodos de solvatação IEFPCM (UFF radii) ou SMD. Energias de deslocalização e matrix de overlap dos NBOs (S) das ligações de hidrogênio estabilizantes.	238
<b>Tabela 2.22:</b> Energias de todos os estados de transição envolvendo o modelo <b>286a</b> calculados em B3LYP/6-31g(d,p). SCRf em B3LYP/6-31+g(d,p) usando os métodos de solvatação IEFPCM (UFF radii) ou SMD.	239
<b>Tabela 2.23:</b> Energias de todos os estados de transição envolvendo o modelo <b>284a</b> calculados em B3LYP/6-31g(d,p). SCRf em B3LYP/6-31+g(d,p) usando os métodos de solvatação IEFPCM (UFF radii) ou SMD.	239
<b>Tabela 2.24:</b> Estados de transição dos modelos <b>295a</b> e <b>296a</b> calculados em B3LYP/6-31g(d,p). SCRf em B3LYP/6-31+g(d,p) usando os métodos de solvatação IEFPCM (UFF radii) ou SMD.	

Energias de deslocalização e matriz de sobreposição dos NBOs (S) das ligações de hidrogênio estabilizantes.	243
<b>Tabela 2.25:</b> Energias de todos os estados de transição envolvendo o modelo <b>295a</b> calculados em B3LYP/6-31g(d,p). SCRf em B3LYP/6-31+g(d,p) usando os métodos de solvatação IEFPCM (UFF radii) ou SMD.	243
<b>Tabela 2.26:</b> Energias de todos os estados de transição envolvendo o modelo <b>296a</b> calculados em B3LYP/6-31g(d,p). SCRf em B3LYP/6-31+g(d,p) usando os métodos de solvatação IEFPCM (UFF radii) ou SMD.	244
<b>Tabela 2.27:</b> Estados de transição do modelo <b>299a</b> calculados em B3LYP/6-31g(d,p). SCRf em B3LYP/6-31+g(d,p) usando os métodos de solvatação IEFPCM (UFF radii) ou SMD. Energias de deslocalização dos NBOs (S) das ligações de hidrogênio estabilizantes.	247
<b>Tabela 2.28:</b> Energias de todos os estados de transição envolvendo o modelo <b>299a</b> calculados em B3LYP/6-31g(d,p). SCRf em B3LYP/6-31+g(d,p) usando os métodos de solvatação IEFPCM (UFF radii) ou SMD.	247
<b>Tabela 2.29:</b> Estados de transição do modelo <b>300a</b> calculados em B3LYP/6-31g(d,p). SCRf em B3LYP/6-31+g(d,p) usando os métodos de solvatação IEFPCM (UFF radii) ou SMD. Energias de deslocalização dos NBOs das ligações de hidrogênio estabilizantes.	251
<b>Tabela 2.30:</b> Energias de todos os estados de transição envolvendo o modelo <b>300a</b> calculados em B3LYP/6-31g(d,p). SCRf em B3LYP/6-31+g(d,p) usando os métodos de solvatação IEFPCM (UFF radii) ou SMD.	251
<b>Tabela 2.31:</b> Energias de todos os estados de transição envolvendo o modelo <b>297a</b> calculados em B3LYP/6-31g(d,p). SCRf em B3LYP/6-31+g(d,p) em IEFPCM (UFF).	254
<b>Tabela 2.32:</b> Energias de todos os estados de transição envolvendo o modelo <b>298a</b> calculados em B3LYP/6-31g(d,p). SCRf em B3LYP/6-31+g(d,p) em IEFPCM (UFF).	255
<b>Tabela 2.33:</b> Energias de todos os estados de transição envolvendo o modelo <b>301a</b> calculados em B3LYP/6-31g(d,p). SCRf em B3LYP/6-31+g(d,p) em IEFPCM (UFF).	257
<b>Tabela 2.34:</b> Energias de todos os estados de transição envolvendo o modelo <b>287a</b> calculados em B3LYP/6-31g(d,p). SCRf em B3LYP/6-31+g(d,p) em IEFPCM (UFF).	260
<b>Tabela 2.35:</b> Energias de todos os estados de transição envolvendo o modelo <b>289a</b> calculados em B3LYP/6-31g(d,p). SCRf em B3LYP/6-31+g(d,p) em IEFPCM (UFF).	261
<b>Tabela 2.36:</b> Energias de todos os estados de transição envolvendo o modelo <b>302a</b> calculados em B3LYP/6-31g(d,p). SCRf em B3LYP/6-31+g(d,p) em IEFPCM (UFF).	263
<b>Tabela 2.37:</b> Energia de deslocalização <sup>a</sup> ( $LP_{O(2)} \rightarrow \sigma^*_{Si-C}$ ), ângulo <sup>b</sup> , distância <sup>c</sup> e análise CMO para os DTBS-cetais <b>314-315</b> .	269
<b>Tabela 2.38:</b> Estados de transição calculados em B3LYP/6-31G(d,p), energias <i>single-point</i> em B3LYP/6-31+G(d,p) e IEFPCM (UFF radii) e energias de deslocalização dos NBOs das ligações de hidrogênio estabilizantes para o modelo <b>307a</b> .	270

- Tabela 2.39:** Energias de todos os estados de transição envolvendo o modelo **307a** calculados em B3LYP/6-31g(d,p). *Single-point* em B3LYP/6-31+g(d,p) e IEFPCM (UFF). 271
- Tabela 2.40:** Estados de transição calculados em B3LYP/6-31G(d,p), energias *single-point* em B3LYP/6-31+G(d,p) e IEFPCM (UFF radii) e energias de deslocalização dos NBOs das ligações de hidrogênio estabilizantes para o modelo **306a**. 272
- Tabela 2.41:** Energias de todos os estados de transição envolvendo o modelo **306a** calculados em B3LYP/6-31g(d,p). *Single-point* em B3LYP/6-31+g(d,p) e IEFPCM (UFF). 273
- Tabela 2.42:** Estados de transição calculados em B3LYP/6-31G(d,p), energias *single-point* em B3LYP/6-31+G(d,p) e IEFPCM (UFF radii) e energias de deslocalização dos NBOs das ligações de hidrogênio estabilizantes para o modelo **309a**. 276
- Tabela 2.43:** Energias de todos os estados de transição envolvendo o modelo **309a** calculados em B3LYP/6-31g(d,p). *Single-point* em B3LYP/6-31+g(d,p) e IEFPCM (UFF). 275
- Tabela 2.44:** Estados de transição calculados em B3LYP/6-31G(d,p), energias *single-point* em B3LYP/6-31+G(d,p) e IEFPCM (UFF radii) e energias de deslocalização dos NBOs das ligações de hidrogênio estabilizantes para o modelo **308a**. 277
- Tabela 2.45:** Energias de todos os estados de transição envolvendo o modelo **308a** calculados em B3LYP/6-31g(d,p). *Single-point* em B3LYP/6-31+g(d,p) e IEFPCM (UFF). 277

### Lista de Figuras

<b>Figura 1.1:</b> Representação esquemática de uma mitocôndria.	16
<b>Figura 1.2:</b> Esquema geral da cadeia de transporte de elétrons e síntese de ATP na mitocôndria.	17
<b>Figura 1.3:</b> Comparação de três estruturas 3D do CM-I obtidas a partir de microscopia eletrônica provenientes de um fungo ( <i>Y. lipolytic</i> ), mamífero ( <i>B. taurus</i> ) e uma bactéria ( <i>A. aeolicus</i> ). <sup>43</sup> Figura reimpressa com permissão da Elsevier (Anexo 172).	18
<b>Figura 1.4:</b> CM-I da <i>T. thermophilus</i> . <sup>44</sup> Figuras reimpressas com permissão da Nature Publishing Group e The American Association for the Advancement of Science. (Anexo 173).	19
<b>Figura 1.5:</b> Modelo proposto de translocação de prótons pelo CM-I. <sup>44</sup> Figura reimpressa com permissão da Nature Publishing Group (Anexo 174).	20
<b>Figura 1.6:</b> Representação esquemática da ligação da [ <sup>125</sup> I]DANA com o CM-I. <sup>47</sup> Figura reimpressa com permissão da Elsevier (Anexo 175).	21
<b>Figura 1.7:</b> Fragmentos da goniotriponina (EI-MS). <sup>91</sup> Figura reimpressa com permissão da Elsevier (Anexo 176).	31
<b>Figura 1.8:</b> Espectros de RMN de <sup>1</sup> H para: <b>a)</b> Fração 1 ( <b>121</b> ); <b>b)</b> Fração 2 ( <b>121</b> ); <b>c)</b> Produto <b>102</b> (250 MHz, CDCl <sub>3</sub> ).	53
<b>Figura 1.9:</b> Expansões da região olefínica referentes aos hidrogênios H-17 e H-18 dos espectros dos compostos <b>Z-144</b> e <b>E-144</b> .	65
<b>Figura 1.10:</b> Espectros de <sup>1</sup> H de RMN (500 MHz) da goniotriponina sintética <b>a)</b> e natural <b>b)</b> . Figura reproduzida com permissão do Prof. Alali (Anexo 177).	88
<b>Figura 1.11:</b> Espectros de <sup>13</sup> C de RMN (125 MHz) da goniotriponina sintética <b>a)</b> e natural <b>b)</b> . Figura reproduzida com permissão do Prof. Alali (Anexo 177).	88
<b>Figura 1.12:</b> Não-linearidade entre concentrações e fração molar de espécies auto-agregadas.	91
<b>Figura 2.1:</b> Variação da seletividade 1,5 em função dos grupos β e P.	185
<b>Figura 2.2:</b> Interações hiperconjugativas σ <sub>i</sub> → σ* <sub>j</sub> .	199
<b>Figura 2.3:</b> Estados de transição para a reação aldólica entre o enolato de boro <b>277a</b> e etanal [B3LYP/6-31G(d,p) (Gaussian03)].	205
<b>Figura 2.4:</b> Estados de transição para a reação aldólica entre o enolato de boro <b>277b</b> e etanal [B3LYP/6-31G(d,p) (Gaussian03)].	207
<b>Figura 2.5:</b> Estados de transição calculados em B3LYP/6-31g(d,p). Energias relativas em MP2/6-31+g(d,p)// B3LYP/6-31g(d,p) (Et <sub>2</sub> O – Gaussian 09).	211
<b>Figura 2.6:</b> IRC referente aos estados de transição de menor energia para <b>277b</b> .	212
<b>Figura 2.7:</b> Geometrias iniciais dos estados de transição envolvendo enolatos de diciclohexil borana [B3LYP/6-31g(d,p) (Gaussian 03)].	213
<b>Figura 2.8:</b> Estados de transição para a reação aldólica entre o enolato de boro <b>277c</b> e etanal, levando aos adutos de aldol 1,5- <i>anti</i> e 1,5- <i>syn</i> . Estados de transição calculados em B3LYP/6-31G(d,p) (Gaussian03).	214

<b>Figura 2.9:</b> Estado de transição <b>IN-SYN</b> substituto no estudo de Paton e Goodman envolvendo sistemas benzilideno acetais. Figura reproduzida com permissão da <i>American Chemical Society</i> (Anexo 183).	216
<b>Figura 2.10:</b> Estados de transição para a reação aldólica entre o enolato de boro <b>279a</b> e etanal, levando aos adutos de aldol 1,5- <i>anti</i> e 1,5- <i>syn</i> . Estados de transição calculados em B3LYP/6-31G(d,p) (Gaussian03).	217
<b>Figura 2.11:</b> O IRC referente aos estados de transição de menor energia para <b>279a</b> .	
<b>Figura 2.12:</b> Geometrias otimizadas em B3LYP/6-31g(d,p).	221
<b>Figura 2.13:</b> Estados de transição para a reação aldólica entre o enolato de boro <b>280a</b> e etanal, levando aos adutos de aldol 1,5- <i>anti</i> e 1,5- <i>syn</i> . Estados de transição calculados em B3LYP/6-31G(d,p) (Gaussian03).	223
<b>Figura 2.14:</b> IRC referente aos estados de transição de menor energia para <b>280a</b> .	225
<b>Figura 2.15:</b> Estados de transição para a reação aldólica entre o enolato de boro <b>280a</b> e etanal, levando aos adutos de aldol 1,5- <i>anti</i> e 1,5- <i>syn</i> . Estados de transição calculados em B3LYP/6-31G(d,p) (Gaussian03).	227
<b>Figura 2.16:</b> IRC referente aos estados de transição de menor energia para <b>281a</b> .	229
<b>Figura 2.17:</b> Estados de transição envolvendo $\beta$ -trihalometil- $\beta$ -trimetilsililoxi cetonas.	232
<b>Figura 2.18:</b> Estados de transição do modelo <b>269a</b> .	236
<b>Figura 2.19:</b> Estados de transição envolvendo $\beta$ -trihalometil- $\beta$ -benziloxi cetonas.	237
<b>Figura 2.20:</b> Estados de transição envolvendo $\beta$ - <i>t</i> -Bu- $\beta$ -alcóxi cetonas.	242
<b>Figura 2.21:</b> Estados de transição do modelo <b>299a</b> .	246
<b>Figura 2.22:</b> Estados de transição do modelo <b>300a</b> .	251
<b>Figura 2.23:</b> Energias relativas dos estados de transição “ <b>OUT</b> ” (IEF-PCM) de $\beta$ - <i>t</i> -Bu metilcetonas.	253
<b>Figura 2.24:</b> Estados de transição do modelo <b>297a</b> .	254
<b>Figura 2.25:</b> Estados de transição do modelo <b>298a</b> .	255
<b>Figura 2.26:</b> Estados de transição do modelo <b>301a</b> .	256
<b>Figura 2.27:</b> Energia dos estados de transição (IEF-PCM) de metilcetonas $\beta$ -Me substituídas.	258
<b>Figura 2.28:</b> Estados de transição do modelo <b>287a</b> .	259
<b>Figura 2.29:</b> Estados de transição do modelo <b>289a</b> .	260
<b>Figura 2.30:</b> Estados de transição do modelo <b>302a</b> .	263
<b>Figura 2.31:</b> Energia dos estados de transição (IEF-PCM) de metilcetonas $\beta$ -Ar substituídas.	264

### Lista de Esquemas

<b>Esquema 1.1:</b> Quimioterápicos antineoplásicos.	4
<b>Esquema 1.2:</b> a) Unidades $\gamma$ -lactonas. b) Alguns exemplos de anéis THF e THP presentes em acetogeninas. c) Exemplos de acetogeninas.	6
<b>Esquema 1.3:</b> Rota biossintética para formação de alguns anéis THF representativos.	8
<b>Esquema 1.4:</b> Processos de síntese e biossíntese de acetogeninas provenientes da <i>Annona muricata</i> .	9
<b>Esquema 1.5:</b> Visão geral do catabolismo envolvido na síntese de ATP.	15
<b>Esquema 1.6:</b> Alguns inibidores do CM-I.	21
<b>Esquema 1.7:</b> Estrutura geral das acetogeninas.	23
<b>Esquema 1.8:</b> Novos análogos das acetogeninas.	29
<b>Esquema 1.9:</b> Análogos de acetogeninas.	29
<b>Esquema 1.10:</b> Estruturas modelo sintetizadas por Fujimoto e col. $\delta^{13}\text{C}$ ( $\delta^1\text{H}$ ) em $\text{CDCl}_3$ .	33
<b>Esquema 1.11:</b> Plano sintético para a goniotriponina ( <b>11</b> ).	36
<b>Esquema 1.12:</b> Abordagem sintética modular na síntese da goniotriponina.	37
<b>Esquema 1.13:</b> Preparação do THF-2,5- <i>trans</i> <b>106</b> .	39
<b>Esquema 1.14:</b> Reações de hidrogenação redox.	40
<b>Esquema 1.15:</b> Relação dos potenciais redox e atividade catalítica para complexos de $\text{Co}^{\text{II}}$ .	41
<b>Esquema 1.16:</b> Mecanismo da ciclização oxidativa proposto por Mukaiyama. <sup>71</sup>	42
<b>Esquema 1.17:</b> Mecanismo alternativo para a ciclização oxidativa aeróbica.	42
<b>Esquema 1.18:</b> Primeira tentativa de preparação do ligante <b>114</b> .	44
<b>Esquema 1.19:</b> Segunda tentativa de preparação do composto <b>114</b> .	44
<b>Esquema 1.20:</b> Terceira tentativa de preparação do composto <b>114</b> e preparação do complexo <b>111</b> .	45
<b>Esquema 1.21:</b> Preparação de $\text{Co}(\text{modp})_2$ ( <b>111</b> ).	46
<b>Esquema 1.22:</b> Acoplamento de Sonogashira $\text{sp}^2$ - $\text{sp}$ .	47
<b>Esquema 1.23:</b> Preparação do iodeto vinílico Z- <b>105</b> .	47
<b>Esquema 1.24:</b> Mecanismo para a reação de Wittig.	48
<b>Esquema 1.25:</b> Preparação do iodeto vinílico E- <b>105</b> .	49
<b>Esquema 1.26:</b> Mecanismo da olefinação de Takai-Utimoto.	50
<b>Esquema 1.27:</b> Preparação do enino <b>120</b> .	51
<b>Esquema 1.28:</b> Ciclo catalítico assumido para o acoplamento cruzado de Sonogashira.	51
<b>Esquema 1.29:</b> Reação de hidrogenação de <b>120</b> .	52
<b>Esquema 1.30:</b> Preparação do álcool <b>122</b> .	53
<b>Esquema 1.31:</b> Hidrogenação/hidrogenólise do composto <b>120</b> .	54
<b>Esquema 1.32:</b> Preparação dos eletrófilos <b>123</b> e <b>124</b> .	55
<b>Esquema 1.33:</b> Preparação da lactona de White <b>103</b> .	55
<b>Esquema 1.34:</b> Metodologias para construção da porção butenolido/HO-C4.	57
<b>Esquema 1.35:</b> Preparação do álcool <b>129</b> .	58
<b>Esquema 1.36:</b> Regiosseletividade na eliminação térmica dos sulfóxidos <b>131</b> e <b>133</b> .	59

<b>Esquema 1.37:</b> Termólise de sulfóxidos.	59
<b>Esquema 1.38:</b> Preparação do álcool <b>136</b> .	60
<b>Esquema 1.39:</b> Preparação do éster <b>Z-140</b> .	61
<b>Esquema 1.40:</b> Mecanismo da reação de HWE.	62
<b>Esquema 1.41:</b> Mecanismo da reação de HWE modificada por Ando.	63
<b>Esquema 1.42:</b> Preparação do enolsilono $\alpha,\beta$ -insaturado <b>100'</b> .	64
<b>Esquema 1.43:</b> Preparação do alcino <b>147</b> .	65
<b>Esquema 1.44:</b> Mecanismo para reação de Seyferth–Gilbert.	66
<b>Esquema 1.45:</b> Reagente de Ohira-Bestmann <b>146</b> .	67
<b>Esquema 1.46:</b> Preparação do enolsilano <b>100</b> .	67
<b>Esquema 1.47:</b> Tentativa de preparação da metilcetona <b>150</b> via olefinação de Corey-Fuchs.	68
<b>Esquema 1.48:</b> Indução 1,2 esperada de reações aldólicas envolvendo $\alpha$ -alcoxi aldeídos.	69
<b>Esquema 1.49:</b> Síntese do (+)-discodermólideo ( <b>155</b> ) e do ácido pterídico A ( <b>159</b> ).	70
<b>Esquema 1.50:</b> Estudo modelo da reação aldólica de Mukaiyama entre <b>100</b> e <b>117</b> .	72
<b>Esquema 1.51:</b> Redução 1,3 do aduto de aldol <b>164</b> .	73
<b>Esquema 1.52:</b> Redução 1,3- <i>anti</i> de <b>167</b> .	73
<b>Esquema 1.53:</b> Determinação da estereoquímica relativa dos dióis <b>170</b> e <b>171</b> .	74
<b>Esquema 1.54:</b> Esquema da análise de RMN de $^{13}\text{C}$ para acetonídeos com relação 1,3 desenvolvida por Rychnovsky.	75
<b>Esquema 1.55:</b> Reação de hidrogenação assimétrica de Noyori.	77
<b>Esquema 1.56:</b> Aplicação da hidrogenação assimétrica na síntese da fostriecina.	77
<b>Esquema 1.57:</b> Preparação do catalisador (S,S)- <b>175</b> .	78
<b>Esquema 1.58:</b> Síntese do diol <b>183</b> (C1-C32).	79
<b>Esquema 1.59:</b> Mecanismo da reação de hidrogenação assimétrica de Noyori.	80
<b>Esquema 1.60:</b> Preparação do acetonídeo <b>184</b> .	81
<b>Esquema 1.61:</b> Metodologia de Mosher usando ésteres MTPA para a determinação da configuração absoluta de alcoóis.	82
<b>Esquema 1.62:</b> Tentativa de preparação dos ésteres de Mosher <b>185a-b</b> .	82
<b>Esquema 1.63:</b> Previsão dos valores $\Delta\delta^{SR}$ de dióis acíclicos 1,3.	83
<b>Esquema 1.64:</b> Comprovação da estereoquímica dos estereocentros C14 e C16.	84
<b>Esquema 1.65:</b> Finalização da síntese da goniotriponina ( <b>11</b> ).	86
<b>Esquema 1.66:</b> Exemplos de sistemas criptoquirais.	92
<b>Esquema 1.67:</b> Mecanismo geral da reação de Suzuki.	93
<b>Esquema 1.68:</b> Aplicação do acoplamento cruzado de Suzuki-Fu.	95
<b>Esquema 1.69:</b> Desconexão envolvendo o acoplamento cruzado de Suzuki-Fu.	96
<b>Esquema 1.70:</b> Preparação do brometo <b>193</b> .	96
<b>Esquema 1.71:</b> Preparação do álcool <b>195</b> .	96
<b>Esquema 1.72:</b> Acoplamento $\text{sp}^3$ - $\text{sp}^3$ entre <b>193</b> e <b>194'</b> .	96

<b>Esquema 1.73:</b> Preparação do glicidol protegido <b>204</b> via d-manitol ( <b>197</b> ).	100
<b>Esquema 1.74:</b> Preparação do glicidol <b>119</b> a partir do d-manitol ( <b>197</b> ).	101
<b>Esquema 1.75:</b> Planejamento para síntese da 10,13,14,16-tetra- <i>epi</i> -goniotrionina ( <b>209</b> ).	102
<b>Esquema 2.1:</b> Policetídeos com atividade farmacológica destacada.	155
<b>Esquema 2.2:</b> Estratégia Novartis-Smith-Paterson na síntese do (+)-discodermolídeo ( <b>215</b> ).	156
<b>Esquema 2.3:</b> Mecanismo geral envolvido em reações aldólicas tradicionais.	157
<b>Esquema 2.4:</b> Reações aldólicas tradicionais e suas limitações.	158
<b>Esquema 2.5:</b> Reação aldólica com enolato de boro pré-formado.	159
<b>Esquema 2.6:</b> Descoberta da reação aldólica mediada por boro por Mukaiyama.	160
<b>Esquema 2.7:</b> Alguns resultados de Mukaiyama e colaboradores.	160
<b>Esquema 2.8:</b> Alguns resultados de Brown e colaboradores.	171
<b>Esquema 2.9:</b> Controle da geometria de enolatos de boro.	162
<b>Esquema 2.10:</b> Modelo de Zimmerman-Traxler.	163
<b>Esquema 2.11:</b> Modelo de Felkin-Anh. Síntese total da (-)-borrelidina ( <b>232</b> ).	165
<b>Esquema 2.12:</b> Reação aldólica entre enolatos <i>Z</i> e aldeídos $\alpha$ -quirais.	166
<b>Esquema 2.13:</b> Reação aldólica entre enolatos <i>E</i> e aldeídos $\alpha$ -quirais.	167
<b>Esquema 2.14:</b> Estereosseletividade de enolatos <i>Z</i> $\alpha$ -quirais.	168
<b>Esquema 2.15:</b> Estereosseletividade de enolatos <i>Z</i> $\alpha$ -quirais.	169
<b>Esquema 2.16:</b> Reação aldólica do enolato <b>250</b> na síntese total do espirangien A ( <b>252</b> ).	170
<b>Esquema 2.17:</b> Reação aldólica envolvendo diisopinacafenilboronatos.	172
<b>Esquema 2.18:</b> Reação aldólica envolvendo auxiliares de Evans.	174
<b>Esquema 2.19:</b> Primeira evidência de indução assimétrica remota 1,5.	175
<b>Esquema 2.20:</b> Seletividades 1,5 em reações aldólicas.	176
<b>Esquema 2.21:</b> Aplicação da aldol 1,5 na síntese total da dermastatina A ( <b>276</b> ).	177
<b>Esquema 2.22:</b> Estereoindução 1,5 em enolatos de boro de metilcetonas $\beta$ -alcóxi substituídas (energias relativas em kcal/mol).	178
<b>Esquema 2.23:</b> Estereoindução 1,4 (energias relativas em kcal/mol).	179
<b>Esquema 2.24:</b> Efeito combinado das estereoinduções 1,4 e 1,5.	180
<b>Esquema 2.25:</b> Influência dos estereocentros $\alpha$ , $\beta$ e $\gamma$ de $\beta$ -alcóxi metilcetonas.	181
<b>Esquema 2.26:</b> Estereoindução 1,5 em enolatos de boro de metilcetonas $\beta$ -alcóxi- substituídas.	182
<b>Esquema 2.27:</b> Reações aldólicas de substratos fluorados.	183
<b>Esquema 2.28:</b> Seletividade 1,5- <i>syn</i> observada por Paterson e colaboradores.	184
<b>Esquema 2.29:</b> Estereoindução 1,5- <i>syn</i> em enolatos de boro de metilcetonas $\beta$ -alcóxi- $\beta$ - <i>t</i> -Bu substituídas.	184
<b>Esquema 2.30:</b> Estereoindução 1,5- <i>syn</i> em enolatos de boro de metilcetonas $\beta$ -alcóxi- $\beta$ -Ph <sub>3</sub> C substituídas.	185
<b>Esquema 2.31:</b> Modelo para indução 1,5 proposto por Goodman e Paton.	186
<b>Esquema 2.32:</b> Efeito do volume no grupo protetor na seletividade 1,5 de reações aldólicas.	186



<b>Esquema 2.33:</b> Estereoindução 1,5 de $\beta,\gamma$ -bis-alcóxi metilcetonas.	188
<b>Esquema 2.34:</b> Geometrias iniciais geradas nos estudos teóricos.	202
<b>Esquema 2.35:</b> Previsão na seletividade para as metilcetonas <b>270</b> e <b>277</b> .	218
<b>Esquema 2.36:</b> Modelo de indução 1,5 para metilcetonas volumosas.	231
<b>Esquema 2.37:</b> Conformações assumidas envolvendo o grupo $-\text{CPh}_3$ .	245
<b>Esquema 2.38:</b> Conformações assumidas envolvendo o grupo $-\text{OCPh}_3$ .	249
<b>Esquema 2.39:</b> Conformações assumidas para os anéis acetonídeos.	267
<b>Esquema 2.40:</b> Influência dos centros assimétricos nas posições $\alpha$ , $\beta$ e $\gamma$ com relação à carbonila na seletividade 1,5.	280
<b>Esquema 2.41:</b> Influência do volume do substituinte $\beta\text{-R}$ e $\beta\text{-OP}$ na seletividade 1,5.	280
<b>Esquema 2.42:</b> Influência da natureza estereoeletrônica de acetais cíclicos em reações aldólicas 1,5.	281

**Capítulo 1:**  
**Síntese Total da (-)-Goniotrionina**



## 1.1. Introdução

A descoberta de novos produtos naturais derivados de plantas tem contribuído significativamente no avanço da medicina, na busca de novas moléculas com potencial atividade farmacológica. Estes compostos têm sido aplicados diretamente no tratamento de doenças, ou mesmo utilizados como compostos líderes para o desenvolvimento racional de novos fármacos.<sup>1</sup> Os vegetais são valiosas fontes de substâncias orgânicas bioativas, devido a diversidade de metabólitos presentes em seus constituintes, sendo que a utilização de plantas no tratamento de doenças no ser humano é provavelmente tão antiga quanto a própria história da humanidade. Atualmente, cerca de 30% dos medicamentos dos medicamentos para a terapêutica geral encontrados no mercado contém princípios ativos isolados de produtos naturais e de semissínteses, ou de origem sintética onde os grupos farmacofóricos são derivados de produtos naturais. Para os quimioterápicos *anti*-neoplásicos, por outro lado, este número de em torno de 60%.<sup>2</sup>

O câncer, ou neoplasia, é caracterizado pelo crescimento desordenado e descontrolado de algumas células. O crescimento destas células leva a necessidade de que novos vasos sanguíneos sejam formados de forma que nutram estas células, em um processo chamado angiogênese. Estas massas celulares (ou tumores) podem adquirir a capacidade de se desprender e migrarem, invadindo tecidos vizinhos, ou disseminando-se por vasos sanguíneos, chegando até órgãos distantes, em um processo chamado metástase.<sup>3</sup> Como as células cancerosas são menos especializadas do que as suas correspondentes normais, os tecidos invadidos vão perdendo a sua função.

Os tipos mais comuns de tratamento para o câncer são: cirurgia para a remoção dos tumores, a radioterapia e a quimioterapia, sendo adotada na maioria dos casos

---

<sup>1</sup> Pettit, G. R.; Mukku, V. J. R. V.; Cragg, G.; Herald, D. L.; Knight, J. C.; Herald, C. L.; Chapuis, J.-C. *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 130.

<sup>2</sup> Brandão, H. N.; David, J. P.; Couto, R. D.; Nascimento, J. A. P.; David, J. M. *Quim. Nova* **2010**, *33*, 1359.

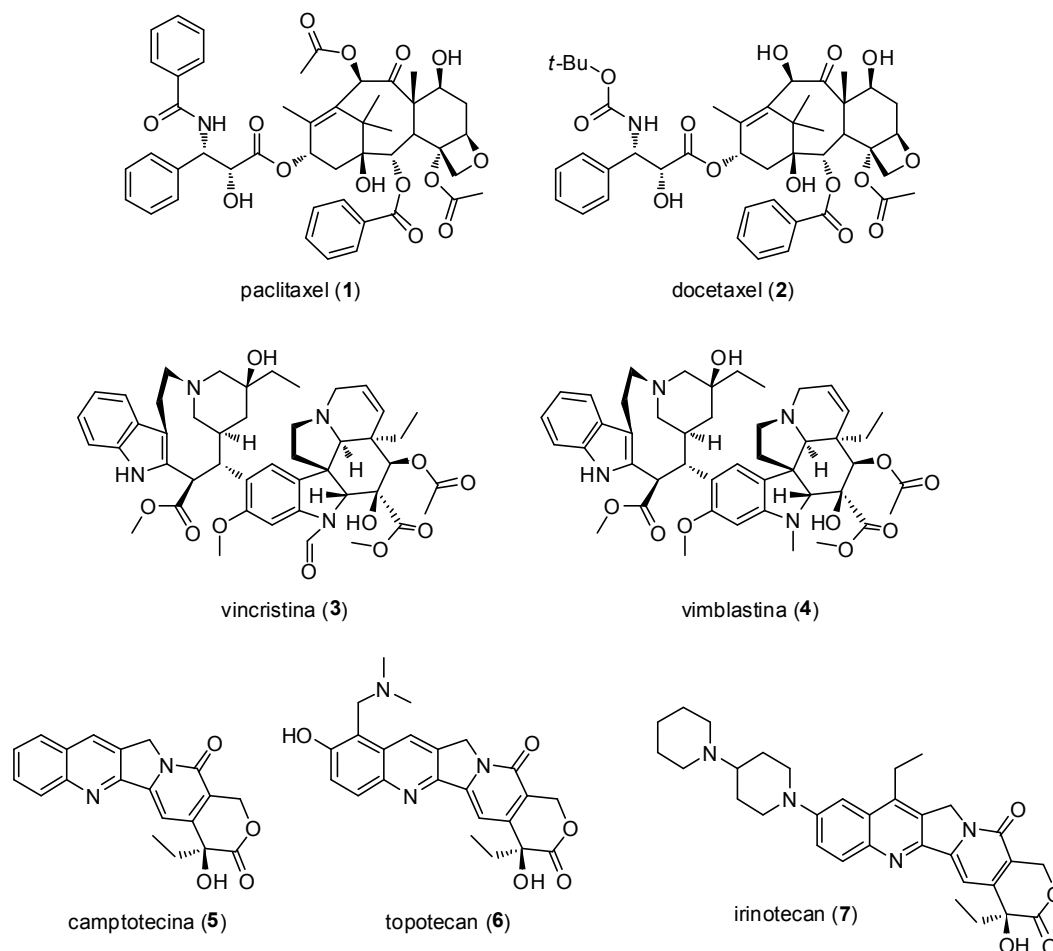
<sup>3</sup> Almeida, V. L.; Leitão, A.; Reina, L. C. B.; Montanari, C. A.; Donnici, C. L.; Lopes, M. T. *Quim. Nova* **2005**, *28*, 118.

uma combinação entre elas. Outras técnicas têm emergido como alternativas, tais como a fotirradiação, utilizando derivados hematoporfirínicos e a imunoterapia.<sup>3</sup>

A quimioterapia busca a destruição seletiva de células neoplásicas, preservando as normais. Porém, a maioria dos agentes quimioterápicos atua de forma não-específica, lesionando também células normais. Neste contexto, medicamentos mais seletivos e efetivos são desejáveis, estimulando a busca por novas moléculas bioativas.

Os atuais fármacos podem atuar a partir de mecanismos específicos sobre o ciclo celular das células cancerosas, desencadeando o mecanismo de apoptose a partir da interação com microtúbulos, na inibição das enzimas DNA topoisomerases ou interação direta com o DNA.<sup>2,3</sup>

Quimioterápicos antineoplásicos derivados de plantas ou desenvolvidos a partir de produtos naturais, desempenham um papel fundamental no tratamento de câncer. Alguns destes são mostrados no esquema 1.1.



**Esquema 1.1:** Quimioterápicos antineoplásicos.

Alguns agentes antimetabólicos são: o taxol (paclitaxel) (**1**), um diterpeno derivado da *Taxus brevifolia*<sup>4</sup> que originou o derivado sintético docetaxel (**2**); a vincristina (**3**) e vimblastina (**4**),<sup>5</sup> alcalóides isolados da *Catharanthus roseus*. Inibidores da DNA-topoisomerase são representados por: camptotecina (**5**), um alcaloide quinolínic isolado da *Camptotheca acuminata*,<sup>6</sup> que foi o ponto de partida para o desenvolvimento dos quimioterápicos topotecan (**6**) e irinotecan (**7**).

### 1.1.1. Acetogeninas

Plantas da família das anonáceas são conhecidas há muitos anos na medicina popular, sendo utilizados seus frutos bem como infusões de suas folhas e cascas na cura de diversas enfermidades humanas. Nas duas últimas décadas, diversos trabalhos têm demonstrado o amplo espectro de atividade biológica tais como antifúngica, citotóxica, bactericida, pesticida e antiparasitária.<sup>7</sup>

Acetogeninas (ou *Annonaceous acetogenins* – AGEs) constituem uma série de policetídeos isolados inicialmente de várias espécies da família *Annonacea*.<sup>8</sup> Estas plantas estão distribuídas principalmente em regiões tropicais e sub-tropicais. O esqueleto comum destas substâncias é caracterizado por uma longa cadeia não ramificada de ácido graxo (32 ou 34 carbonos), com terminação em uma  $\gamma$ -lactona (Esquema 1.2a). Diversas funções oxigenadas, como hidroxilas, cetonas, epóxidos, anéis tetraidrofurano (THF) e tetraidropirano (THP) (Esquema 1.2b), podem estar presentes, bem como ligações duplas e triplas. Alguns exemplos são ilustrados no esquema 1.2c.<sup>9</sup>

<sup>4</sup> Wani, M. C.; Taylor, H. L.; Coggon, P.; McPhail, A. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2325.

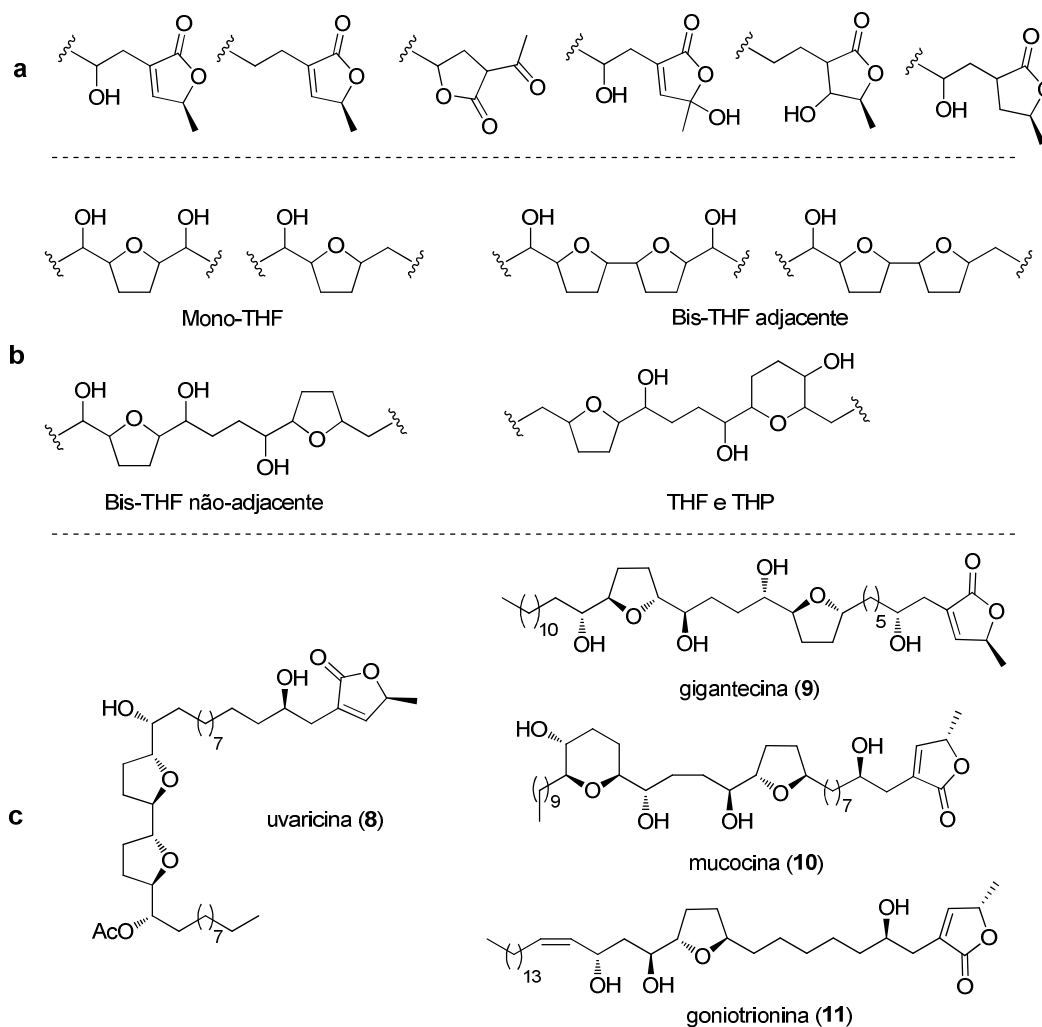
<sup>5</sup> Neuss, N.; Gorman, M.; Hargrove, W.; Cone, N. J.; Biemann, K.; Buechi, G.; Maning, R. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 1440.

<sup>6</sup> Wall, M. E.; Wani, M. C.; Cook, C. E.; Palmer, K. H.; McPhail, A. T., Sim, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 3888.

<sup>7</sup> (a) Leboeuf, M.; Cavé, A.; Bhaumik, P. K.; Mukherjee, B.; Mukherjee, R. *Phytochemistry* **1982**, *21*, 2783. (b) Wu, Y. C. Em *Studies in Natural Products Chemistry*; Atta-ur-Rahman, Ed.; Elsevier Biomedical: Amsterdam, 2006; Vol. 33, pp 957.

<sup>8</sup> Bermejo, A.; Figadère, B.; Zafra-Polo, M.-C.; Barrachina, I.; Estornell, E.; Cortes, D. *Nat. Prod. Rep.* **2005**, *22*, 269.

<sup>9</sup> Gigantecina (**9**): Isolamento: (a) Alkofahi, A.; Rupprecht, J. K.; Liu, Y. M.; Chang, C. J.; Smith, D. L.; McLaughlin, J. L. *Experientia* **1990**, *46*, 539. Síntese Total: (b) Crimmins, M. T.; She, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12790. (c) Hoyer, T. R.; Eklov, B. M.; Jeon, J.; Khoroosi, M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3383.



**Esquema 1.2:** a) Unidades  $\gamma$ -lactonas. b) Alguns exemplos de anéis THF e THP presentes em acetogeninas. c) Exemplos de acetogeninas.

Dado o grande número de acetogeninas isoladas, esta classe de compostos tem sido classificada em 22 grupos que buscam englobar suas características estruturais principais, como por exemplo, a presença da unidade bis-THF, podendo ela ser

Mucocina (**10**): Isolamento: (d) Shi, G.; Alfonso, D.; Fatope, M. O.; Zeng, L.; Gu, Z.-M.; Zhao, G.-X.; He, K.; MacDougal, M.; McLaughlin, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10409. Síntese Total: (e) Neogi, P.; Doundoulakis, T.; Yazbak, A.; Sinha, S. C.; Keinan, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11279. (f) Baurle, S.; Hoppen, S.; Koert, U. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1263. (g) Takahashi, S.; Kubota, A. Nakata, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4751. (h) Evans, P. A.; Cui, J.; Gharpure, S. J.; Polosukhin, A.; Zhang, H.-R. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14702. (i) Crimmins, M. T.; Zhang, Y.; Diaz, F. A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2369. Goniotrionina (**11**): Isolamento: (j) Alali, F. Q.; Rogers, L.; Zhang, Y.; McLaughlin, J. L. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 5833.

adjacente ou não. A seguir, as sub-classes destes compostos: Acetogeninas lineares (Grupo 1); Epoxi-acetogeninas (Grupos 2-4); Acetogeninas mono-THF (Grupos 5-11); Acetogeninas bis-THF (Grupos 12-20); Acetogeninas tri-THF (Grupo 21); Acetogeninas THP (Grupo 22).

Desde o isolamento da uvaricina (**8**) a partir das raízes da *Uvaria accuminata* por Jolad e col. em 1982,<sup>10</sup> que demonstrou extraordinária citotoxicidade, houve um grande interesse nesta família de produtos naturais. Antes de 1990, diversos grupos de pesquisas, com destaque para os grupos de McLaughlin (Purdue, USA), Cavé (CNRS, França), Fujimoto (Tokyo, Japão), Pettit (Arizona, USA) e Sneden (Virginia, USA) iniciaram seus esforços no isolamento e na identificação estrutural destes compostos. Apesar da relativa abundância de plantas da família das Anonáceas, as AGEs estão presentes em pequenas quantidades, geralmente em misturas complexas de isômeros. Para se ter uma idéia, um protocolo típico gera 10–20 mg do material a partir de 15 kg das cascas do caule destas árvores, envolvendo para isso múltiplas etapas de extração e purificação.<sup>11</sup> Além disso, devido à dificuldade na cristalização das acetogeninas (em função das suas grandes cadeias alifáticas), a atribuição das estereoquímicas continua um grande desafio. Atualmente, o uso de ésteres de Mosher aliado à preparação de derivados acetonídeos e a síntese de análogos compõem os métodos mais empregados na determinação da estereoquímica das AGEs.<sup>12</sup>

Atualmente, mais de 500 AGEs já foram isoladas e mais de 60 sínteses totais já foram publicadas.<sup>8</sup>

### 1.1.2. Biossíntese das Acetogeninas

Postula-se que as acetogeninas resultem de uma via sintética policetídic. A biossíntese de policetídeos inicia-se com uma enzima PKS (*polyketide synthase*), um complexo multienzimático formado por diversos domínios de enzimas, sendo agrupadas em módulos responsáveis pelas respectivas etapas de propagação. Elas seriam

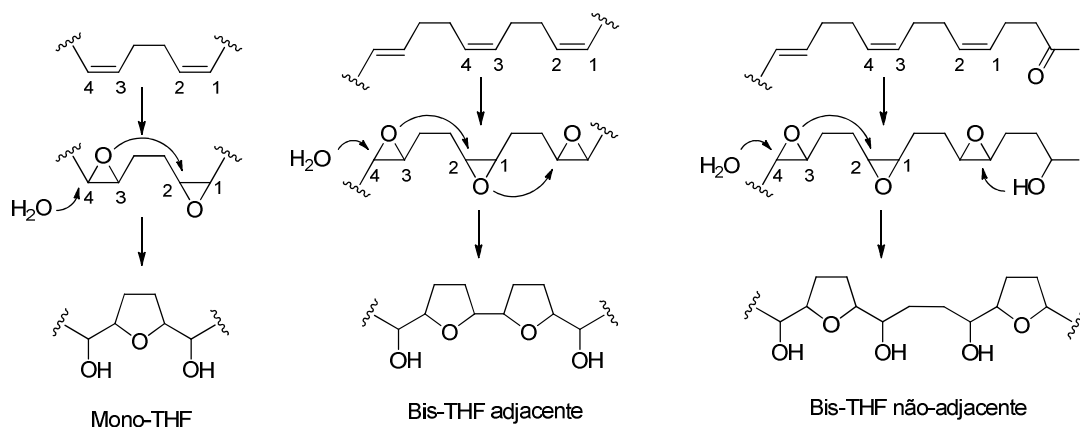
<sup>10</sup> Jolad, S. D.; Hoffmann, J. J.; Schram, K. H.; Cole, J. R.; Tempesta, M. S.; Kriek, G. R.; Bates, R. B. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3151.

<sup>11</sup> Marshall, J. A.; Piettre, A.; Paige, M. A.; Valeriote, F. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1771.

<sup>12</sup> Liaw, C.-C.; Wu, T.-Y.; Chang, F.-R.; Wu, Y.-C. *Plant. Med.* **2010**, *76*, 1390.



responsáveis pela combinação de duas ou três unidades de carbono via acetil-CoA, malonil-CoA e propanoil-CoA, através de várias condensações do tipo Claisen envolvendo tioésteres, seguida de transformações adicionais, formando os precursores dienos, trienos ou cetotrienos (Esquema 1.3). Estes, por sua vez, através de uma série de reações de redução, epoxidação e ciclização, levariam à formação dos anéis THF observados.<sup>13</sup> Acredita-se que a configuração inicial da dupla ligação bem como a face pela qual a dupla sofreria a reação de epoxidação determina a configuração final da hidroxila e do anel THF, envolvendo reações em cascata.<sup>14</sup> De fato, o isolamento em uma mesma planta de acetogeninas com relação diastereoisomérica, caso da rolicina e a isorrolicina, corrobora com esta hipótese de precursores biossintéticos comuns.<sup>15</sup> O esquema 1.3 mostra a formação de alguns destes anéis mono- e bis-THF adjacentes e não adjacentes.



**Esquema 1.3:** Rota biossintética para formação de alguns anéis THF representativos.

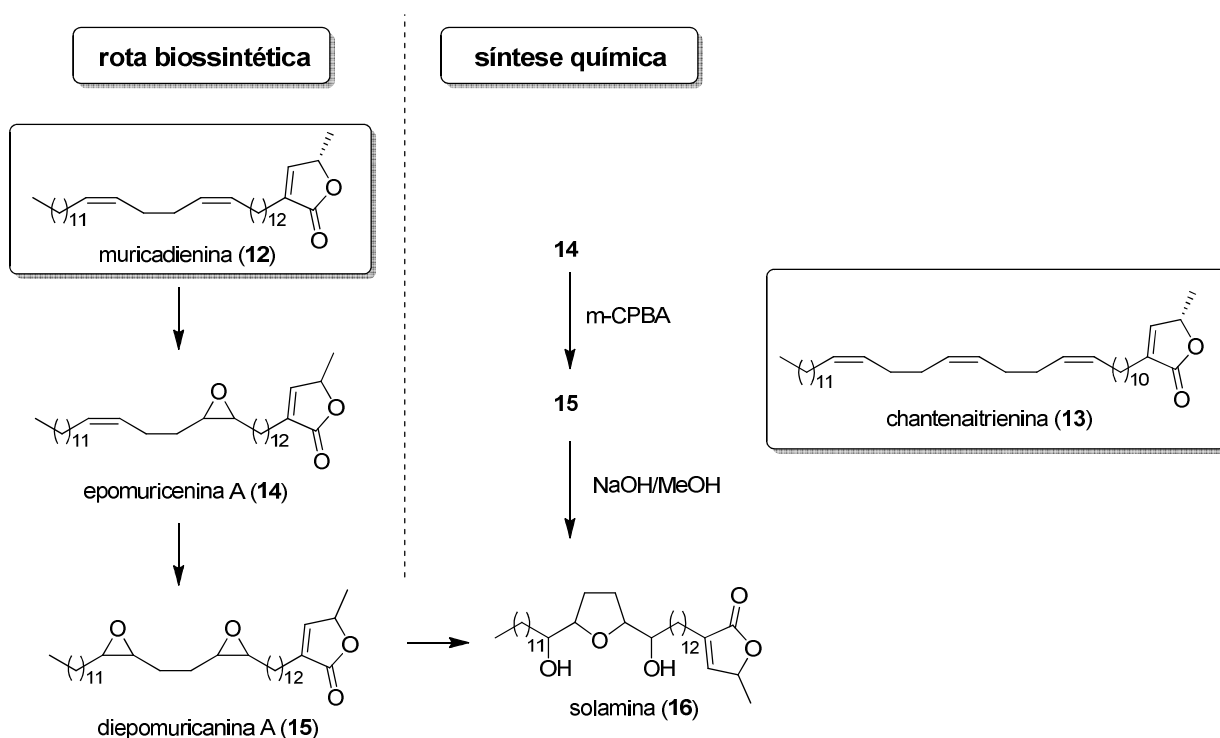
Maiores evidências a respeito da rota biossintética de acetogeninas foram obtidas em 1993 quando Cavé e col. isolaram, pela primeira vez, acetogeninas provenientes da *Annona muricata* sem um anel THF (Esquema 1.4), apresentando uma

<sup>13</sup> (a) Zeng, L.; Ye, Q.; Oberlies, N. H.; Shi, G.; Gu, Z. M.; He, K.; McLaughlin, J. L. *Nat. Prod. Rep.* **1996**, *13*, 275. (b) Gu, Z. M.; Zhao, G. X.; Oberlies, N. H.; Zeng, L.; McLaughlin, J. L. "Recent Advances in Phytochemistry"; Plenum Press: New York, **1995**; Vol. 29, p 249. (c) Rupprecht, J. K.; Hui, Y.-H.; McLaughlin, J. L. *J. Nat. Prod.* **1990**, *53*, 237.

<sup>14</sup> Fang, X. P.; Rieser, M. J.; Gu, G. X.; McLaughlin, J. L. *Phytochem Anal.* **1993**, *4*, 27.

<sup>15</sup> Abreo, M. J.; Sneden, A. T. *J. Nat. Prod.* **1989**, *52*, 822.

dupla ligação e um epóxido como a epomuricenina A (**14**),<sup>16</sup> e diepóxidos como a diepomuricanina (**15**).<sup>17</sup> Postulou-se que **14** e **15** seriam intermediários biossintéticos de acetogeninas mono-THF, tal qual a solamina (**16**). Alguns experimentos sintéticos foram conduzidos, demonstrando a preparação da diepomuricanina (**15**) a partir da epomuricenina A (**14**), utilizando *m*-CPBA, seguido então da reação de ciclização em meio básico fornecendo a solamina (**16**).<sup>14</sup> A existência da muricadienina (**12**) foi postulado como possível intermediário biossintético para **14** e **15**, o qual foi isolado apenas em 1998, juntamente com a chantenaitrienina (**13**),<sup>18</sup> um provável precursor biossintético para algumas acetogeninas bis-THF substituídas.



**Esquema 1.4:** Processos de síntese e biossíntese de acetogeninas provenientes da *Annona muricata*.

<sup>16</sup> Roblot, F.; Laugel, T.; Leboeuf, M.; Cavé, A.; Laprévotte, O. *Phytochemistry* **1993**, *34*, 281.

<sup>17</sup> Laprévotte, O.; Girard, C.; Das, B. C.; Laugel, T.; Roblot, F.; Leboeuf, M.; Cavé, A. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **1992**, *6*, 352.

<sup>18</sup> Gleye, C.; Raynaud, S.; Hocquemiller, R.; Laurens, A.; Fourneau, C.; Serani, L.; Laprévotte, O.; Roblot, F.; Leboeuf, M.; Fournet, A.; Arias, A. R.; Figadère, B.; Cavé, A. *Phytochemistry* **1998**, *47*, 749.

Em 2009, Faber e col. demonstraram a possibilidade de epóxido-hidrolases atuarem como iniciadores das reações de hidrólise/ciclização em cascata, sem a necessidade de uma ciclase, demonstrando que a formação de anéis THF a partir da ciclização via abertura de epóxido seria governada apenas pelas regras de Baldwin, indicando que possivelmente as acetogeninas poderiam ser formadas desta forma.<sup>19</sup> No entanto, em 2012, Kim e col. isolaram a epóxido-hidrolase Lsd19 da *Streptomyces lasaliensis*, e demonstraram que ela é responsável pelo controle da formação de anéis THF (favoráveis – 5-*exo-tet*) e THP (desfavoráveis – 6-*endo-tet*) presentes em produtos naturais a partir de uma reação de ciclização via abertura de epóxido.<sup>20</sup> Com isso, é possível que enzimas como esta pudessem estar presentes em outros organismos vivos. Porém, a participação de epóxido-hidrolases e/ou ciclases no caminho biossintético das acetogeninas em anonáceas, até o momento, não foi comprovada. Frente a estes fatos, o envolvimento de enzimas na formação dos anéis THF e THP das acetogeninas ainda não foi inteiramente compreendido, sendo necessários estudos biossintéticos adicionais.

### 1.1.3. Atividade biológica das Acetogeninas

Acetogeninas tem se destacado como candidatos para a futura geração de drogas na luta contra o câncer. Sua ação se destaca particularmente na inibição da produção de ATP, levando a apoptose de células tumorais,<sup>21</sup> sendo notavelmente seletivas para células tumorais frente a células normais em determinadas concentrações.<sup>22</sup>

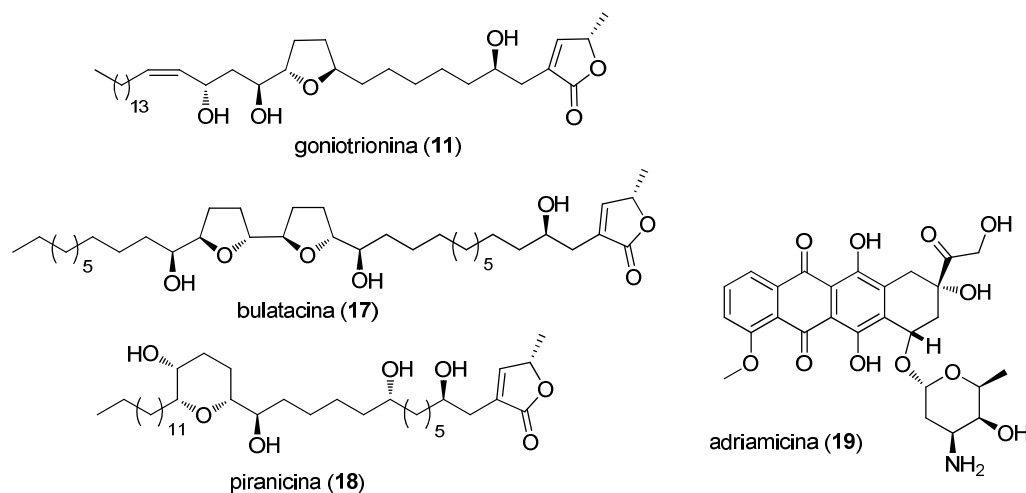
Acetogeninas apresentam alta citotoxicidade *in vitro* frente a linhagem de células tumorais. Alguns exemplos são mostrados na tabela 1.1 a seguir:

<sup>19</sup> Ueberbacher, B. T.; Oberdorfer, G.; Gruber, K.; Faber, K. *ChemBioChem* **2009**, *10*, 1697.

<sup>20</sup> Hotta, K.; Chen, X.; Patton, R. S.; Minami, A.; Li, H.; Swaminathan, K.; Mathews, I. I.; Watanabe, K.; Oikawa, H.; Houk, K. N.; Kim, C.-Y. *Nature* **2012**, *483*, 355.

<sup>21</sup> (a) Chih, H. W.; Chiu, H. F.; Hsian, Y. M.; Tseng, C. H.; Wu, M. J.; Wu, Y. C. *Biochem. Pharm.* **2003**, *65*, 319. (b) Chih, H. W.; Chiu, H. F.; Tang, K. S.; Chang, F. R.; Wu, Y. C. *Life Sci.* **2001**, *69*, 1321. (c) Derbré, S.; Duval, R.; Roué, G.; Garofano, A.; Poupon, E.; Brandt, U.; Susin, S. A.; Hocquemiller, R. *ChemMedChem* **2006**, *1*, 118.

<sup>22</sup> (a) Oberlies, N. H.; Croy, V. L.; Harrison, M. L.; McLaughlin, J. L. *Cancer Lett.* **1997**, *115*, 73. (b) Oberlies, N. H.; Chang, C.-J.; McLaughlin, J. L. *Med. Chem.* **1997**, *40*, 2102.

**Tabela 1.1:** Linhagem de células cancerosas humanas (ED<sub>50</sub> em µg/mL).

	<b>A-549</b>	<b>MCF-7</b>	<b>HT-29</b>	<b>A-498</b>	<b>PC-3</b>	<b>PACA-2</b>	<b>9KB</b>
goniotrionina (11)	$7,7 \times 10^{-3}$	$5,3 \times 10^{-6}$	$3,4 \times 10^{-1}$	$2,0 \times 10^{-3}$	$3,6 \times 10^{-1}$	$5,4 \times 10^{-3}$	-
bulatacina (17)	$1,3 \times 10^{-13}$	-	$>10^{-3}$	-	-	-	$6,2 \times 10^{-14}$
piranicina (18)	$2,8 \times 10^{-3}$	$3,9 \times 10^{-1}$	1,2	$1,8 \times 10^{-1}$	$4,1 \times 10^{-1}$	$1,3 \times 10^{-3}$	-
adriamicina (19)	$7,8 \times 10^{-3}$	$1,2 \times 10^{-1}$	$3,9 \times 10^{-2}$	$6,8 \times 10^{-2}$	$3,6 \times 10^{-1}$	$1,6 \times 10^{-2}$	-

Isolamento e ensaios biológicos: **11** e **18**, ver referência 9j; **17**, ver referência 23. Abreviações: **A-549** = adenocarcinoma humano de células alveolares basais epiteliais; **MCF-7** = adenocarcinoma de mama humano; **HT-29** = adenocarcinoma de cólon humano; **A-498** = carcinoma renal humano; **PC-3** = carcinoma da próstata humano; **PACA-2** = adenocarcinoma pancreático humano; **9KB** = carcinoma da nasofaringe humana.

Como podemos observar na tabela 1.1, as acetogeninas apresentam um extraordinário efeito inibitório nas células tumorais testadas. Destacamos a goniotrionina **11** que apresentou-se mais potente que a adriamicina **19**, um fármaco utilizado para o tratamento deste tipo de câncer.

Com relação a ensaios *in vivo*, a bulatacina (**17**), por exemplo, elevou a expectativa de vida em 38% de ratos com leucemia (L1210) em uma dose diária de 50 µg/kg durante 9 dias, em relação aos não administrados. Além disso, o composto **17** apresentou resultados promissores em ensaios com ratos implantados com carcinoma de ovário humano A2780 a uma dose diária de 50 µg/kg durante 9 dias com um TGI (*tumor growth inhibition*)<sup>24</sup> de 67% e baixa perda de peso, demonstrando uma tolerância

<sup>23</sup> Hui, Y.-H.; Rupprechet, J. K.; Liu, Y.-M.; Andenon, J. E.; Smith, D. L.; Chang, C.-J.; McLaughlin, J. L. *J. Nat. Prod.* **1989**, *52*, 463.

<sup>24</sup> TGI (%) = [100 - (valor médio do grupo tratado/valor médio do grupo de controle)]\*100

favorável a droga, em comparação com a cisplatina (TGI de 78% com 5000 µg/kg).<sup>25</sup> Já a anonacina, que em testes *in vitro* apresentou valores de ED<sub>50</sub> 0,012 µg/mL contra carcinoma de pulmão (LLC), em ensaios *in vivo* com ratos tratados durante 2 semanas com dose de 10 mg/kg apresentou redução na massa tumoral com valor de T/C<sup>26</sup> de 57,9%. Este valor foi comparável com a adriamicina (**19**) (T/C de 54,6% a uma dose de 2 mg/kg). Porém, a anonacina apresentou-se menos tóxica que a adriamicina, conforme verificado pelo ganho de peso dos animais, bem como nenhuma morte observada no grupo administrado.<sup>27</sup>

Vários testes de toxicidade já foram descritos para esta classe de compostos, envolvendo tanto extratos quanto acetogeninas isoladas, tendo sido alguns destes testes realizados por empresas particulares e apresentados em uma revisão por McLaughlin em 2008.<sup>28</sup> A asimicina, por exemplo, apresentou baixa irritação à pele.<sup>29</sup> Com relação a irritabilidade ao olho, um xampu removedor de piolhos comercializado pela Eli Lilly and Company padronizado com 0,5% de extratos de *paw paw* (*Asimona triloba*) passou pelo teste de Draize (MB Labs, Spinnerstown, PA), demonstrando baixa irritação aos olhos.<sup>28</sup> Além disso, obteve-se resultados negativos para mutagenicidade nos ensaios de Ames tanto de extratos de *paw paw* (Sitek Research Laboratories, Rockville, MD),<sup>28</sup> bem como para as acetogeninas purificadas esquamocina e anonacina.<sup>30</sup> As acetogeninas apresentaram um efeito emético significativo, observado por exemplo em porcos, após injeção de 185 µg/kg da bulatacina (**17**) (Asta Laboratories - Germany).<sup>28</sup> Este efeito também é observado em humanos pela ingestão excessiva de frutas de *paw paw*. Extratos de galhos de *paw paw* padronizados também foram administrados em cachorros machos da raça beagle quatro vezes ao dia, em doses crescentes (de 50 a 800 mg), não sendo alcançadas doses letais em função dos efeitos eméticos de acetogeninas (White Eagle Toxicology Laboratories – Doylestown, PA).<sup>28</sup>

<sup>25</sup> Ahammadsahib, K. I.; Hollingworth, R. M.; McGovren, J. P.; Hui, Y.-H.; McLaughlin, J. L. *Life Sci.* **1993**, *53*, 1113.

<sup>26</sup> T/C (%) = (valor médio do grupo tratado/valor médio do grupo de controle)\*100

<sup>27</sup> Wang, L.-Q.; Min, B.-S.; Li, Y.; Nakamura, N.; Quin, G.-W.; Li, C.-J.; Hattori, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 561.

<sup>28</sup> McLaughlin, J. L. *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 1311.

<sup>29</sup> Avalos, J.; Rupprecht, J. K.; McLaughlin, J. L.; Rodriguez, E. *Contact Dermat.* **1993**, *29*, 33.

<sup>30</sup> Guadano, A.; Gutierrez, C.; de la Pena, E.; Cortes, D.; Gonzalez-Coloma, A. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 773.

Provavelmente, o efeito mais controverso das acetogeninas tem sido a atribuição de Parkinsonismo atípico associado a ingestão de frutos e chás de plantas da família das anonáceas nas ilhas de Guadalupe no Caribe,<sup>31</sup> de Guam<sup>32</sup> e Nova Caledônia<sup>33</sup> no Pacífico, e na população afro-caribenha e indiana residente na Inglaterra.<sup>31a</sup> Além disso, estudos mostram o efeito neurodegenerativo da anonacina.<sup>34</sup> Em contrapartida, nunca houve correlação de doenças neurodegenerativas ao aumento de consumo de *paw paw* proveniente da América do Norte. Além disso, argumenta-se que a associação de alcalóides benzilisoquinolínicos presentes em anonáceas, conhecidos por causarem neurotoxicidade, juntamente com acetogeninas, poderiam provocar o Parkinsonismo atípico relatado.<sup>28,35</sup>

Atualmente, uma empresa norte-americana denominada *Nature's Sunshine Products* detêm a patente de extratos padronizados de galhos de *paw paw* comercializados na forma de cápsulas, denominado *Paw Paw Cell-Reg®*, o qual tem sido usado no tratamento em câncer humano. Relatos surpreendentes na literatura demonstram a eficácia destes extratos administrados sozinhos ou como coadjuvantes de quimioterápicos convencionais, em cápsulas de 12,5 mg do extrato 4 vezes ao dia.<sup>28,36</sup> Estes extratos supostamente apresentam majoritariamente as seguintes acetogeninas: asimicina, bulatacina, bulatalicina e trilobacina.<sup>37</sup> A comercialização

<sup>31</sup> (a) Caparros-Lefebvre, D.; Elbaz, A. *Lancet* **1999**, *354*, 281. (b) Caparros-Lefebvre, D.; Sergeant, N.; Lees, A.; Camuzat, A.; Daniel, S.; Lannuzel, A.; Brice, A.; Tolosa, E.; Delacourte, A.; Duyckaerts, C. *Brain* **2002**, *125*, 801. (c) Caparros-Lefebvre, D.; Lees, A. *J. Movement Disord.* **2005**, *20*, 8114.

<sup>32</sup> Caparros-Lefebvre, D.; Steele, J. *Environ.Tox. Pharmacol.* **2005**, *19*, 407.

<sup>33</sup> (a) Angibaud, G.; Gaultier, C.; Rascol, O. *Movement Disord.* **2004**, *19*, 603. (b) Caparros-Lefebvre, D. *Movement Disord.* **2004**, *19*, 603.

<sup>34</sup> (a) Champy, P.; Hoglinger, G. U.; Feger, J.; Gleye, C.; Hocquemiller, R.; Laurens, A.; Guerineau, V.; Laprevote, O.; Medja, F.; Lombes, A.; Michel, P. P.; Lannuzel, A.; Hirsch, E. C.; Ruberg, M. *J. Neurochem.* **2004**, *88*, 63. (b) Lannuzel, A.; Michel, P. P.; Caparros-Lefebvre, D.; Abaul, J.; Hocquemiller, R.; Ruberg, M. *Movement Disord.* **2002**, *17*, 84. (c) Lannuzel, A.; Michel, P. P.; Hoglinger, G. U.; Champy, P.; Jousset, A.; Medja, F.; Lombes, A.; Darios, F.; Gleye, C.; Laurens, A.; Hocquemiller, R.; Hirsch, E. C.; Ruberg, M. *Neuroscience* **2003**, *121*, 287. (d) Escobar-Khondiker, M.; Hollerhage, M.; Muriel, M. P.; Champy, P.; Bach, A.; Depienne, C.; Respondek, G.; Yamada, G. S.; Lannuzel, A.; Yagi, T.; Hirsch, E. C.; Oertel, W. H.; Jacob, R.; Michel, P. P.; Ruberg, M.; Hoglinger, G. U. *J. Neurosci.* **2007**, *27*, 7827.

<sup>35</sup> (a) Kotake, Y.; Yoshida, M.; Ogawa, M.; Tasaki, Y.; Hirobe, M.; Ohta, S. *Neurosci. Lett.* **1996**, *217*, 69. (b) Nagatsu, T. *Neurosci. Res.* **1997**, *29*, 99.

<sup>36</sup> McLaughlin, J. L. Em: "*Botanical Medicine: From Bench to Bedside*", Cooper, R. and Kronenberg, F., Ed., Mary Ann Liebert, Inc.: New Rochelle, **2009**; Capítulo 7.

<sup>37</sup> Recentemente, Zhou e colaboradores isolaram apenas três acetogeninas utilizando cromatografia guiada por bioensaio, a 10-hidroxiglaucanetina, a anonacina e a anonacina A, a partir da extração com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de cápsulas de Paw Paw Cell-Reg®, e nenhuma das supostas acetogeninas majoritárias. Veja

destes extratos é regulamentada pelo FDA nos Estados Unidos apenas como suplemento alimentar e, portanto, não podem ser anunciados oficialmente para o tratamento de câncer. Porém, uma pesquisa utilizando a ferramenta de buscas Google® revela mais de 2 mil resultados para as palavras cancer e "paw paw cell-reg". Os benefícios deste suplemento, conforme discriminado pela empresa, são: "*selective for abnormal cells*", "*Modulates ATP production in specific cells*" e "*Modulates blood supply to specific cells*".<sup>38</sup> Neste mesmo contexto, surgiram produtos similares contendo extratos da graviola com o mesmo poder curativo, dentre os quais foram refutados por McLaughlin por estes apresentarem supostamente concentrações menores de acetogeninas.<sup>28,36</sup>

Evidentemente, novos estudos são necessários para o completo entendimento dos efeitos desta importante classe de compostos. Muitos dos relatos encontrados aparentemente milagrosos carecem em grande parte de um maior rigor científico, já que poucos dos estudos clínicos foram publicados em revistas *peer reviewed*. Além disso, acessos aos bancos de dados do INCA (Instituto Nacional do Câncer), bem como do NCI (National Cancer Institute) não apresentam nenhuma informação a respeito da utilização de acetogeninas no tratamento de câncer. No que se refere ao paradigma das acetogeninas com respeito a sua atividade anticancer versus neurotoxicidade, McLaughlin conclui:

*"Given the choice between dying of cancer and experiencing some symptoms of Parkinsonism after years of effective treatment with acetogenins, most cancer patients would choose the latter."*<sup>28</sup>

#### **1.1.4. Mecanismos de ação das Acetogeninas**

A energia liberada pelos processos catalíticos de degradação nos organismos vivos é conservada por meio da síntese de ATP (trifosfato de adenosina), uma espécie

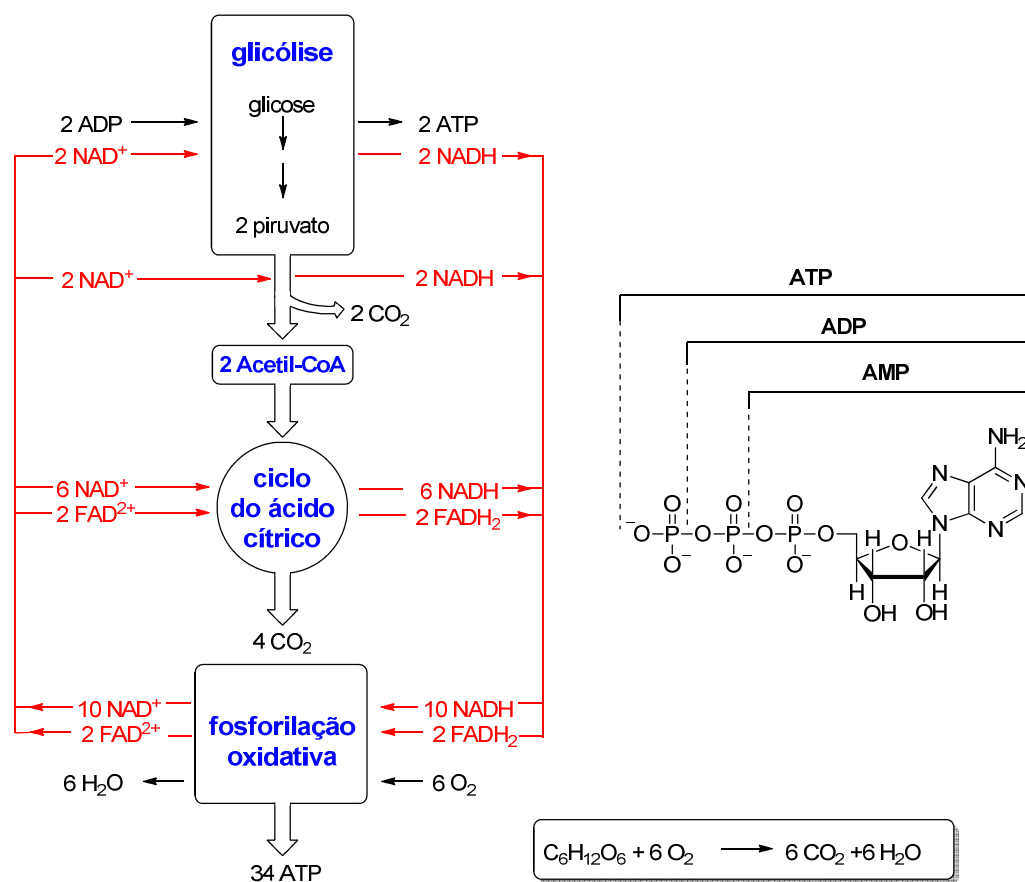
---

em: Coothankandaswamy, V.; Liu, Y.; Mao, S.-C.; Morgan, J. B.; Mahdi, F.; Jekabsons, M. B.; Nagle, D. G.; Zhou, Y.-D. *J. Nat. Prod.* **2010**, 73, 956.

<sup>38</sup> [http://www.naturessunshine.com/us/general/search/?q=cell-reg paw paw extract](http://www.naturessunshine.com/us/general/search/?q=cell-reg+paw+paw+extract) (acessado em 04/06/2012).

de “alta energia”,<sup>39</sup> formada por adenina, ribose e três grupos fosforila ( $-\text{PO}_3^{2-}$ ), sendo esta a principal fonte de energia para as vias metabólicas responsáveis pela manutenção dos organismos vivos. Sendo assim, a energia necessária para grande parte dos processos fisiológicos endergônicos é obtida a partir da hidrólise do ATP em ADP (difosfato de adenosina) ou em AMP (monofosfato de adenosina).

Na maioria dos organismos que respiram, a maior parte de ATP é obtida a partir da fosforilação oxidativa nas mitocôndrias, a partir da oxidação do NADH e  $\text{FADH}_2$  por  $\text{O}_2$ . Na figura 1.5 representamos o catabolismo da glicose, mas o processo catabólico de degradação de proteínas e ácidos graxos também leva a formação da acetil-CoA.

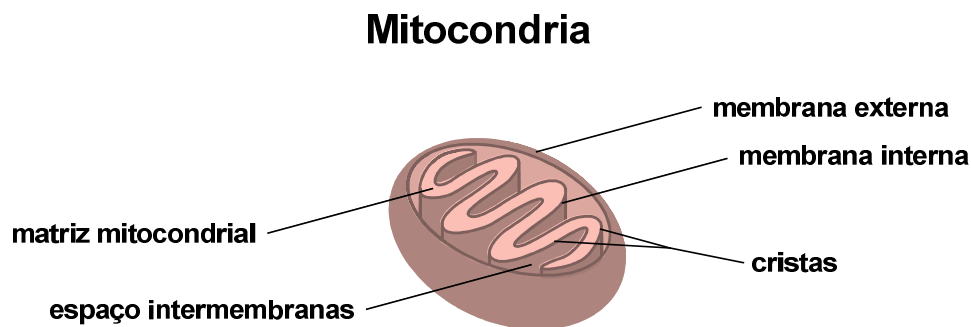


**Esquema 1.5:** Visão geral do catabolismo da glicose envolvido na síntese de ATP.

<sup>39</sup> O termo “alta energia” designa o caráter exergônico envolvido nas reações de transferência do grupo fosforila, em virtude da diferença de estabilidade entre reagentes e produtos. Isso porque a estabilização por ressonância e energias de solvatação envolvendo as ligações fosfoanidro do ATP são menores que os produtos de hidrólise, enquanto as energias de repulsões eletrostáticas são maiores.



As mitocôndrias são organelas formadas por uma membrana externa lisa e uma membrana interna com intensas cristas, que podem variar de acordo com a atividade respiratória da célula (Figura 1.1). São nas cristas que estão presentes as proteínas envolvidas no transporte de elétrons e na fosforilação oxidativa. A matriz mitocondrial é um compartimento onde estão contidas grande parte das enzimas envolvidas no metabolismo oxidativo, tais como enzimas do ciclo do ácido cítrico e o complexo multienzimático piruvato-desidrogenase (CPD).

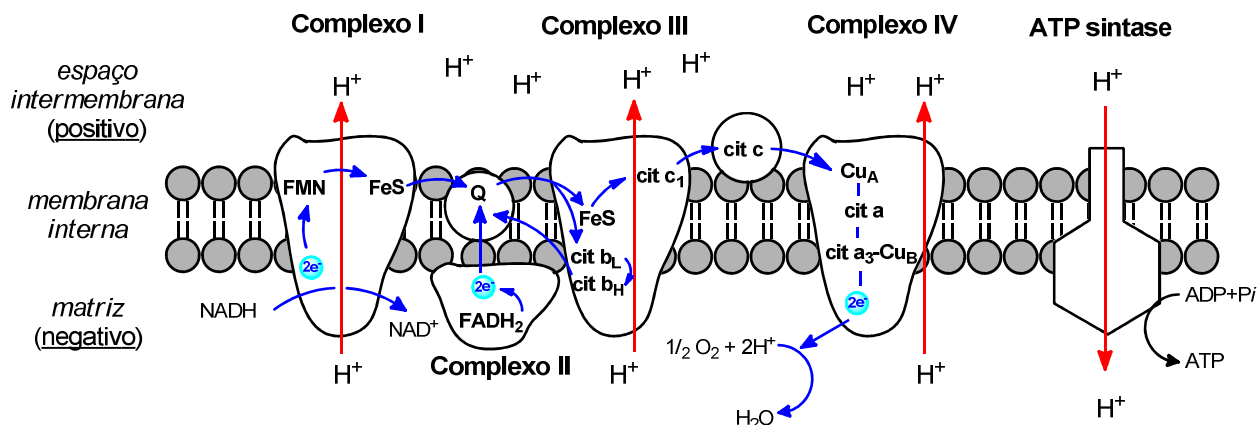


**Figura 1.1:** Representação esquemática de uma mitocôndria.

Na etapa de glicólise, temos a degradação da glicose em duas moléculas de piruvato a partir de 10 etapas catalisadas enzimaticamente. Este processo consome 2 moléculas de ATP como investimento energético, envolvidas na fosforilação da glicose e da frutose-6-fosfato. Estes intermediários fosforilados são então convertidos em compostos com alto poder de transferência de grupos fosfato levando a síntese de 4 moléculas de ATP e 2 de NADH, com rendimento de 2 ATP por glicose, compensando o investimento energético inicial.

A formação da acetil-CoA a partir da descarboxilação oxidativa do piruvato faz uso do  $\text{NAD}^+$ . Esta transformação é feita no CPD e envolve 5 reações. Formam-se 2 NADH. No ciclo do ácido cítrico, temos 8 reações catalisadas enzimaticamente, sendo o grupo acetila da acetil-CoA oxidado em 2 moléculas de  $\text{CO}_2$ , transferindo no total 8 pares de elétrons e utilizados na etapa de redução de  $\text{NAD}^+$  e  $\text{FAD}^{2+}$  formando 6 NADH e 2  $\text{FADH}_2$ . Este FAD está ligado covalentemente a uma das enzimas deste ciclo (succinato-desidrogenase).

Portanto, os elétrons recolhidos da oxidação da glicose, são transferidos para as coenzimas  $\text{NAD}^+$  e  $\text{FAD}^{2+}$  para formar 10  $\text{NADH}$  e 2  $\text{FADH}_2$ .<sup>40</sup> Estes são reoxidados na mitocôndria reduzindo ao final  $\text{O}_2$  a  $\text{H}_2\text{O}$ . Isso ocorre através da passagem destes elétrons por uma cadeia de transporte específica na mitocôndria, formada por quatro complexos protéicos, que estão associados a diversos grupos prostéticos com atividade redox (Figura 1.2). Neste processo, prótons são enviados para o espaço intermembrana da mitocôndria, criando um gradiente de pH resultante entre os dois lados da membrana, sendo este gradiente eletroquímico de  $\text{H}^+$  usado na síntese de ATP via a ATP sintase, por meio da fosforilação oxidativa. Estas proteínas estão dispersas na membrana interna e apresentam mobilidade lateral.

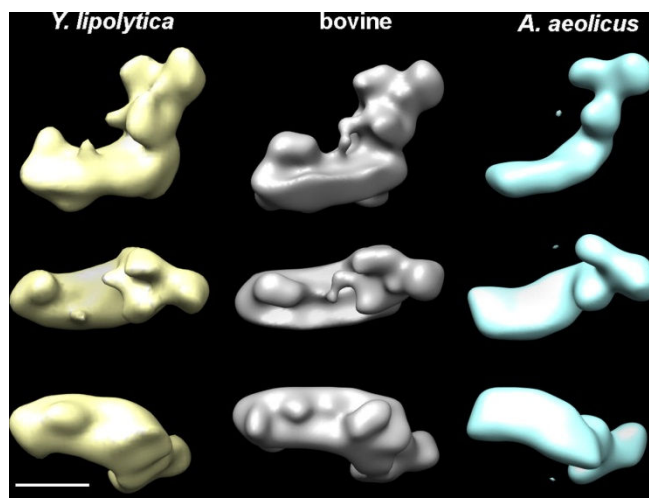


**Figura 1.2:** Esquema geral da cadeia de transporte de elétrons e síntese de ATP na mitocôndria.

NADH:ubiquinona oxirredutase (Complexo mitocondrial I – CM-I), é um dos 4 complexos das multissubunidades de enzimas da cadeia respiratória na mitocôndria dos mamíferos, e apresenta cerca de 1,0 MDa. Ele é formado por cerca de 46 subunidades, em uma estrutura em forma de L, com um domínio hidrofílico voltado para dentro da matriz mitocondrial e outro hidrofóbico, disperso na membrana interna da

<sup>40</sup> A membrana interna da mitocôndria não apresenta uma proteína transportadora para o NADH obtido na etapa de glicólise, sendo este processo feito indiretamente a partir de um mecanismo conhecido como “lançadeira de elétrons”. Neste processo, apenas os elétrons do NADH são transferidos dentro da mitocôndria por meio de reações de oxi-redução mediadas por enzimas, que levam a formação de derivados que apresentam proteínas carregadoras.

mitocondria.<sup>41</sup> Defeitos estruturais e funcionais no CM-I são descritos como sendo a causa principal de muitas doenças, dentre elas doenças degenerativas e o câncer.<sup>42</sup> A mitocondria e enzimas bacterianas contém componentes redox equivalentes, bem como a mesma topologia em L,<sup>43</sup> conforme representado na figura 1.3 a seguir. Sendo assim, o alto grau de conservação na sequência das subunidades do CM-I permite atribuir que estas enzimas bacterianas correspondem a um modelo mínimo do CM-I humano.



**Figura 1.3:** Comparação de três estruturas 3D do CM-I obtidas a partir de microscopia eletrônica provenientes de um fungo (*Y. lipolytica*), mamífero (*B. taurus*) e uma bactéria (*A. aeolicus*).<sup>43</sup> Figura reimpressa com permissão da Elsevier (Anexo 172).

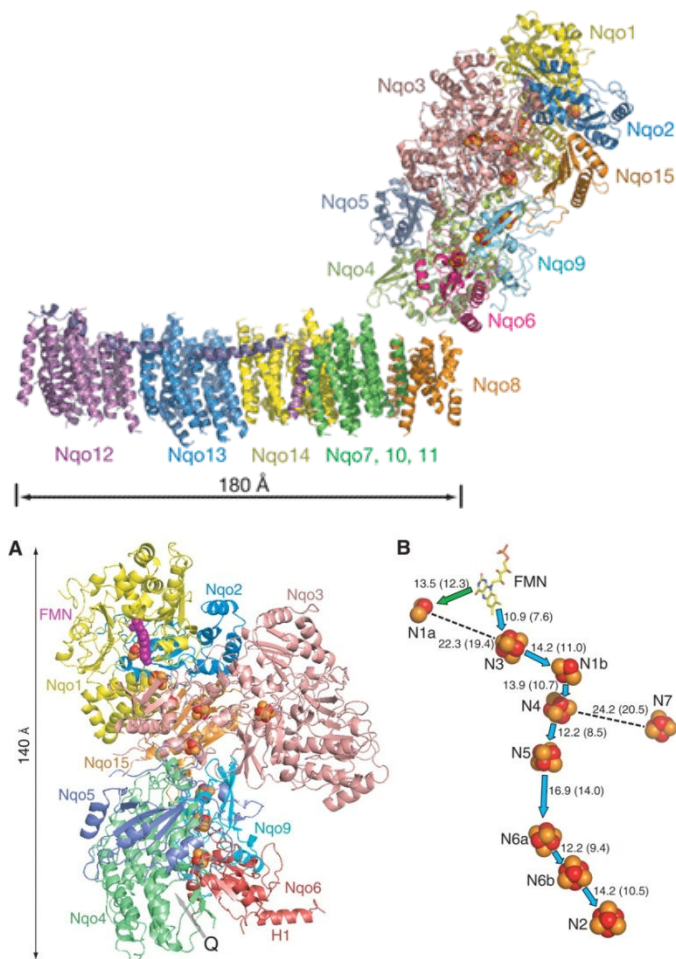
Em 2010, Sazanov e col. obtiveram a primeira estrutura de Raio-X de todo o complexo mitocondrial I da bactéria *T. thermophilus* a uma resolução 4,5 Å (Figura 1.4).<sup>44</sup>

<sup>41</sup> (a) Scheffler, I. E. In *Mitochondria*; Ed.; Wiley-Liss: New York, 1999. (b) Saraste, M. *Science* **1999**, 283, 1488.

<sup>42</sup> Wallace, D. C. *Science* **1999**, 283, 1482.

<sup>43</sup> Clason, T.; Ruiz, T.; Schagger, H.; Peng, G.; Zickermann, V.; Brandt, U.; Michel, H.; Radermacher, M. *J. Struct. Biology* **2010**, 169, 81.

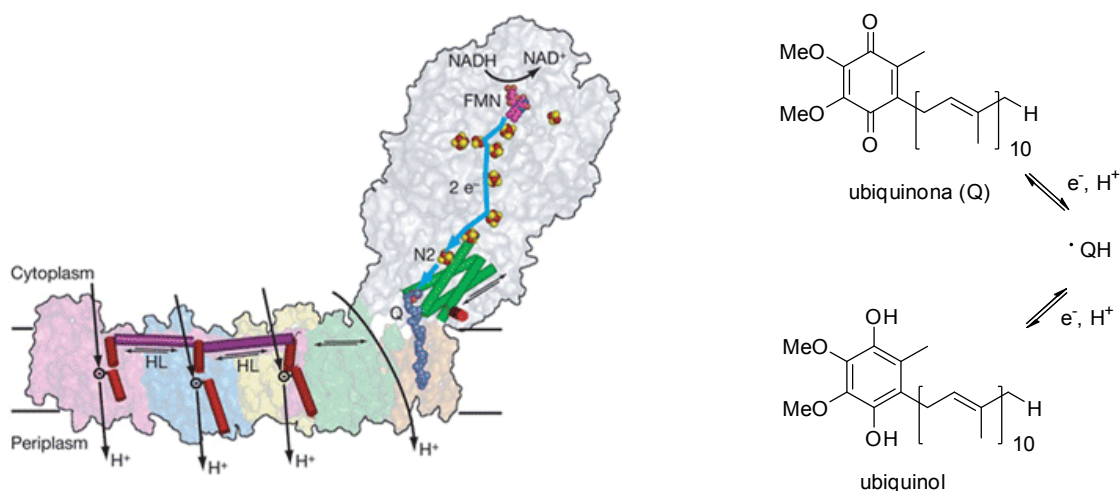
<sup>44</sup> (a) Efremov, R. G.; Baradaran, R.; Sazanov, L. A. *Nature* **2010**, 465, 441. (b) Sazanov, L. A.; Hinchliffe, P. *Science* **2006**, 311, 1430.



**Figura 1.4:** CM-I da *T. thermophilus*.<sup>44</sup> Figuras reimpressas com permissão da Nature Publishing Group e The American Association for the Advancement of Science. (Anexo 173).

A porção hidrofílica voltada na matriz mitocondrial contém a FMN e 8 dos 9 clusteres de ferro-enxofre (N) que estão envolvidos no transporte dos elétrons vindos do NADH (Figura 1.4). A partir da arquitetura do CM-I, foram encontrados elementos estruturais na porção hidrofílica que indicam a possibilidade de ocorrer mudanças conformacionais nesta estrutura durante o processo de oxi-redução da coenzima Q (ubiquinona) (Figura 1.5).<sup>44</sup> Esta mudança conformacional é então transmitida através de longas hélices (HL), paralelas a membrana, presentes no domínio hidrofílico, que estão conectadas a três supostos canais de prótons, produzindo um movimento do tipo pistão ao longo da membrana, mudando a conformação de resíduos ionizáveis. Estes

canais são correspondentes a três subunidades presentes na porção hidrofóbica do CM-I e que apresentam estrutura homóloga a canais de  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  antiporter bacteriano. Os elétrons são transmitidos a coenzima Q (ubiquinona) via  $\text{FMNH}_2$  e os clusters Fe-S, sendo feitos um por vez, levando a formação do ubiquinol e o transporte de mais um  $\text{H}^+$ . A CoQ é extremamente versátil por ser solúvel na membrana e fazer a transferência destes elétrons até o complexo III. Apesar do consenso geral de que quatro prótons são translocados a cada dois elétrons transportados, ainda não existe consenso a respeito do mecanismo específico envolvendo este processo, dado algumas controvérsias: não se sabe se todos os canais antiporter estariam envolvidos no processo e mesmo como o quarto próton seria transportado; alguns modelos propõem um segundo sítio para a ubiquinona.<sup>45</sup>

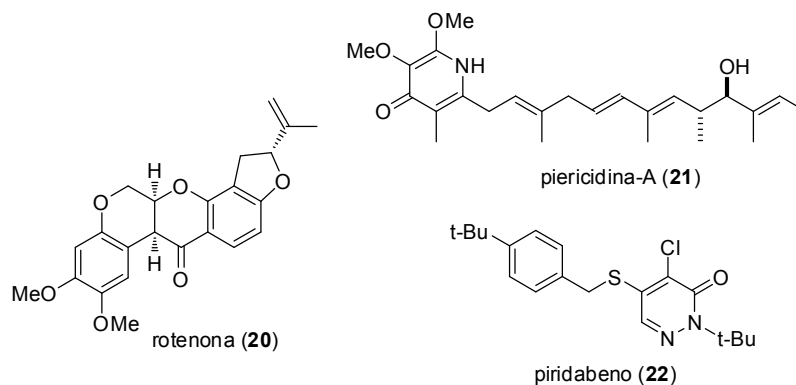


**Figura 1.5:** Modelo proposto de translocação de prótons pelo CM-I.<sup>44</sup> Figura reimpressa com permissão da Nature Publishing Group (Anexo 174).

O modo de ação das ACGs envolve a inibição do CM-I, sendo que as ACGs são consideradas como o grupo de moléculas com o maior efeito de inibição do CM-I.<sup>46</sup> Nota-se poucas similaridades estruturais entre acetogeninas e outros inibidores conhecidos do CM-I, como por exemplo a rotenona (**20**), piericidina-A (**21**) e o piridabeno (**22**) (Esquema 1.6).

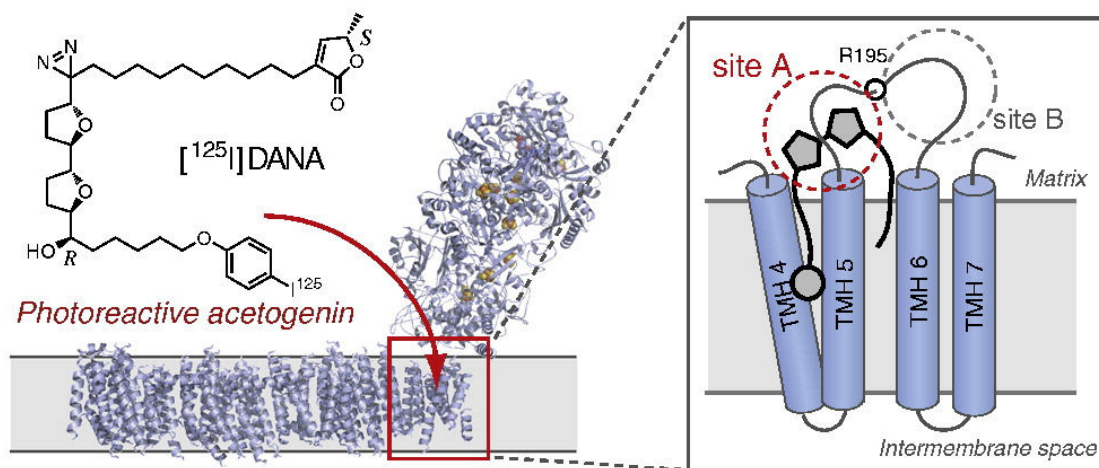
<sup>45</sup> Mourier, A.; Larsson, N.-G. *PLOS Biology* **2011**, *9*, 1.

<sup>46</sup> (a) Londerhausen, M.; Leicht, W.; Lieb, F.; Moeschler, H.; Weiss, H. *Pestic. Sci.* **1991**, *33*, 427. (b) Degli Esposti, M.; Ghelli, A.; Ratta, M.; Cortes, D.; Estornell, E. *Biochem. J.* **1994**, *301*, 161.



**Esquema 1.6:** Alguns inibidores do CM-I.

Miyoshi e col. demonstraram, a partir de estudos de inibição do CM-I com derivados de acetogeninas fotorreativas, a ligação envolvendo o  $[^{125}\text{I}]\text{DANA}$  com a subunidade do CM-I pertencente ao domínio da membrana (Figura 1.6).<sup>47</sup>



**Figura 1.6:** Representação esquemática da ligação da  $[^{125}\text{I}]\text{DANA}$  com o CM-I.<sup>47</sup> Figura reimpressa com permissão da Elsevier (Anexo 175).

Este estudo sugere que a porção polar THF/hidroxilada das acetogeninas estaria localizada na interface entre a membrana interna e a matriz mitocondrial e ancorada

<sup>47</sup> Nakanishi, S.; Abe, M.; Yamamoto, S.; Murai, M.; Miyoshi, H. *Biochem. Biophys. Acta* **2011**, *1807*, 1170.

pelas cadeias alquílicas no CM-I. Estudos envolvendo dinâmica molecular suportam estes resultados, onde acetogeninas teriam sua porção THF localizada na interface de bicamadas lipídicas.<sup>48</sup> Porém, para a determinação de um ou mais sítios de ligação das acetogeninas no CM-I, novos estudos ainda são necessários.

A capacidade de células em gerar ATP é determinada em parte pela oxidação do NADH pelas mitocôndrias. Porém, é possível que NADH oxidases presentes na membrana plasmática de células levem à regeneração de NAD<sup>+</sup>, podendo este ser utilizado na formação de ATP na etapa de glicólise, mesmo em células onde a cadeia transportadora de elétrons na mitocôndria encontra-se deficiente.<sup>49</sup> Neste sentido, células cancerosas apresentam uma alta demanda por ATP e as NADH oxidases, que apresentam-se superexpressas nestas células, desempenham um papel importante na manutenção destas estruturas.<sup>50</sup> Além da inibição do CM-I, as acetogeninas apresentam uma notável inibição de NADH oxidases. Ambos os mecanismos de ação levam a redução na produção de ATP e, conseqüentemente, morte celular via apoptose. Este modo de ação explica, inclusive, a surpreendente inibição de acetogeninas contra certos tipos de tumores resistentes a drogas múltiplas (RDM). Células cancerosas RDM apresentam um aumento na expressão de glicoproteínas presentes na membrana celular, que atuam como bombas que eliminam do interior das células, agentes anticâncer antes que atinjam concentrações letais. A energia utilizada no funcionamento destas glicoproteínas é obtida utilizando diretamente o ATP.<sup>51</sup>

### 1.1.5. Relação Estrutura-Atividade de acetogeninas

Para elucidar a relação estrutura-atividade (SAR – *structure-activity relationship*) e o mecanismo de ação das acetogeninas, a síntese de vários análogos tem sido

---

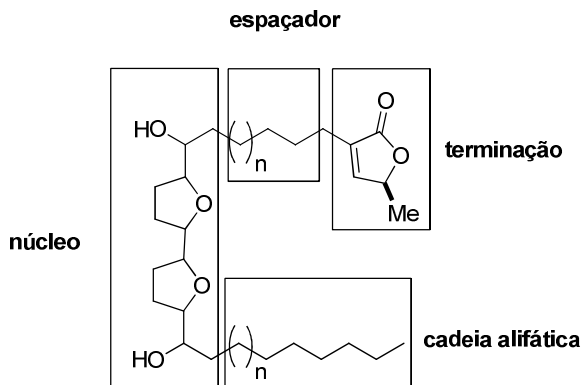
<sup>48</sup> (a) Barrachina, I.; Royo, I.; Baldoni, H. A.; Chaboune, N.; Suvire, F.; DePedro, N.; Zafra-Polo, M. C.; Bermejo, A.; Aouad, N. E.; Cabedo, N.; Saez, J.; Tormo, J. R.; Enriz, R. D.; Cortez, D. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 4369. (b) Bombasaro, J. A.; Masman, L. N.; Santagata, M. L.; Freile, M. L.; Rodriguez, A. M.; Enriz, R. D. *J. Phys. Chem. A* **2008**, *112*, 7426.

<sup>49</sup> Morré, D. M.; Lenaz, G.; Morré, D. J. *J. Exp. Biol.* **2000**, *203*, 1513.

<sup>50</sup> Morré, D. J.; Cabo, R. D.; Farley, C.; Oberlies, N. H.; McLaughlin, L. L. *Life Sci.* **1995**, *56*, 343.

<sup>51</sup> Gottesman, M. M.; Pastan, I. *Annu. Rev. Biochem.* **1993**, *62*, 385.

proposta.<sup>52</sup> De maneira geral, os trabalhos indicam os seguintes pontos em relação às acetogeninas (Esquema 1.7):



**Esquema 1.7:** Estrutura geral das acetogeninas.

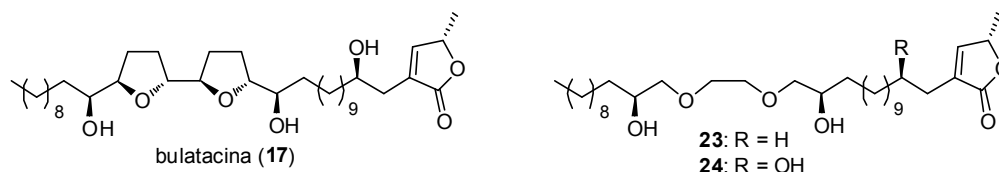
**a) Modificações no núcleo:** A simplificação estrutural do núcleo presente nas acetogeninas é extremamente atraente do ponto de vista de síntese, em vista da dificuldade inerente de obtenção destas unidades. Neste contexto, nota-se que a existência de unidades THF não são absolutamente necessárias para a atividade destas substâncias, bastando a presença de substituintes oxigenados e/ou nitrogenadas como éteres e hidroxilas no núcleo da estrutura, que provavelmente servem como ancoradores nas membranas lipídicas.

Zeng e col. sintetizaram o derivado **23** baseado na estrutura da bulatacina **17**, e avaliaram o  $IC_{50}$  contra células cancerosas (Tabela 1.2).<sup>53</sup> Um aumento no efeito citotóxico em 15x foi observado com a introdução da hidroxila em C4 no derivado **24**, mostrando que este grupo contribui para a atividade biológica destes análogos.

<sup>52</sup> Para uma revisão ver: Kojima, N.; Tanaka, T. *Molecules* **2009**, *14*, 3621.

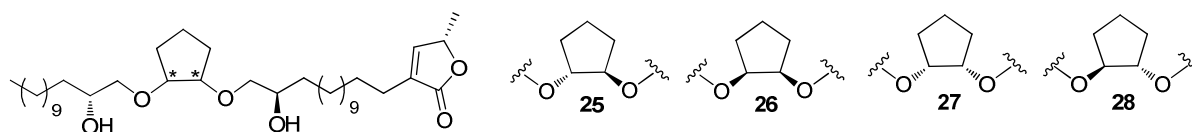
<sup>53</sup> Jiang, S.; Liu, Z.-H.; Sheng, G.; Zeng, B.-B.; Cheng, X.-G.; Wu, Y.-L.; Yao, Z.-J. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3404.



**Tabela 1.2:** Citotoxicidade dos compostos **17**, **23** e **24**.

	IC <sub>50</sub> (µg/mL)			
	HT-29	HCT-8	KB	HELF
<b>23</b>	2,4 x 10 <sup>-2</sup>			
<b>24</b>	1,6 x 10 <sup>-3</sup>	8,0 x 10 <sup>-2</sup>	>10	>10
adriamicina ( <b>19</b> )	6,0 x 10 <sup>-2</sup>	3,6 x 10 <sup>-2</sup>	7,6 x 10 <sup>-2</sup>	1,92

Miyoshi e col. também demonstraram a construção de análogos da bulatacina (**17**) substituindo os anéis bis-THF por unidades bis-éter 1,2-ciclopentadienois (**25-28**). Notadamente, a atividade de inibição dos análogos **25-28** frente o CM-I apresentou equipotência com a bulatacina (**17**) e não dependeu da estereoquímica do núcleo (Tabela 1.3).<sup>54</sup>

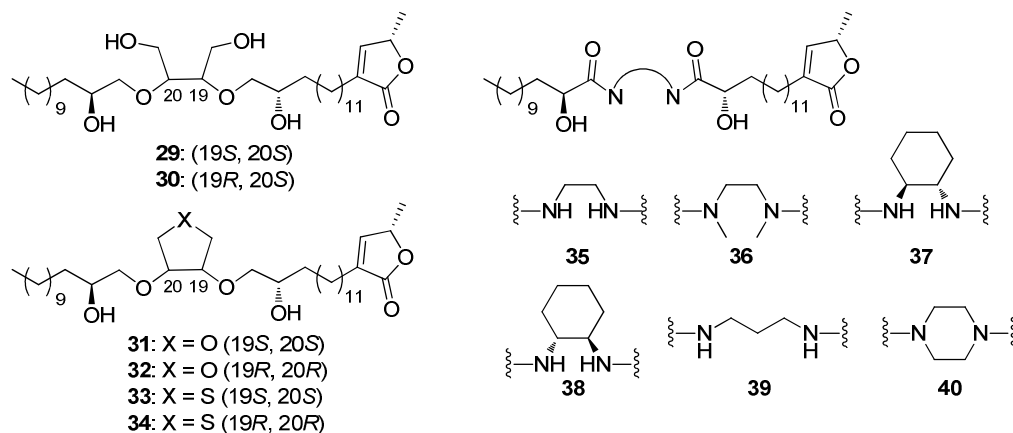
**Tabela 1.3:** Inibição do CM-I (IC<sub>50</sub>) dos compostos **17**, **25-28**.

	IC <sub>50</sub> (nM)
<b>25</b>	0,83
<b>26</b>	1,9
<b>27</b>	1,0
<b>28</b>	0,90
bulatacina ( <b>17</b> )	0,85

Yao e col. demonstraram a alta seletividade de derivados éteres (**29-34**) e bisamida (**34-40**), análogos da bulatacina, frente a células cancerosas humanas de mama (MDA-HB) e células epiteliais mamárias não cancerosas (HMCE).<sup>55</sup>

<sup>54</sup> Fujita, D.; Ichimaru, N.; Abe, M.; Murai, M.; Hamada, T.; Nishioka, T.; Miyoshi, H. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5775.

<sup>55</sup> Liu, H.-X.; Shao, F.; Li, G.-Q.; Xun, G.-L.; Yao, Z.-J. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 8632.

**Tabela 1.4:** Citotoxicidade dos análogos **29-40**.

		IC <sub>50</sub> (μM)					
	MDA-MB-435	MDA-MB-468	HMEC		MDA-MB-435	MDA-MB-468	HMEC
<b>24</b>	>100	5,932	82,11	<b>35</b>	>100	2,953	>100
<b>29</b>	6,467	0,830	14,25	<b>36</b>	3,784	0,218	15,11
<b>30</b>	4,170	1,005	10,89	<b>37</b>	>100	11,81	>100
<b>31</b>	5,500	0,994	13,60	<b>38</b>	>100	61,59	>100
<b>32</b>	11,24	1,630	17,68	<b>39</b>	>100	2,019	>100
<b>33</b>	25,69	2,559	20,63	<b>40</b>	12,61	0,858	70,00
<b>34</b>	18,40	3,007	17,95				

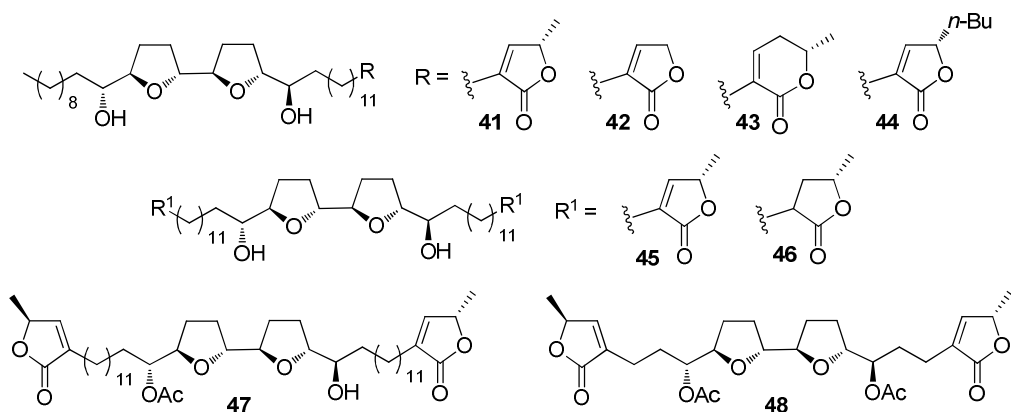
**b) Modificações na terminação:** A lactona terminal presente na maioria das acetogeninas pode ser substituída por outros aceptores de Michael, heterociclos ou mesmo sistemas aromáticos, sem a perda da atividade.

Os análogos **41-44** foram desenhados por Miyoshi e col., (Tabela 1.5).<sup>56</sup> Segundo o autor, dado a equipotência com a bulatacina (**17**) na inibição do CM-I, é possível supor um domínio de ligação do inibidor em forma de uma larga cavidade, devido à pequena influência na inibição frente ao aumento substancial em volume desta porção. Além disso, a preparação dos análogos **45-48** apresentando duas porções γ-

<sup>56</sup> Takeda, M.; Kuwabara, K.; Nakato, H.; Tanaka, A.; Iwamura, H.; Miyoshi, H. *Biochim. Biophys. Acta* **2000**, *1460*, 302.

lactona, ligados nas extremidades das cadeias alquílicas alifáticas não elevaram a potência de inibição do CM-I em comparação as acetogeninas.<sup>57</sup>

**Tabela 1.5:** Inibição do CM-I dos análogos **41-48**.



	IC <sub>50</sub> (nM)		IC <sub>50</sub> (nM)
bulatacina ( <b>17</b> )	1,2	<b>45</b>	1,2
<b>41</b>	1,3	<b>46</b>	1,6
<b>42</b>	1,2	<b>47</b>	2,0
<b>43</b>	1,3	<b>48</b>	18
<b>44</b>	7,5		

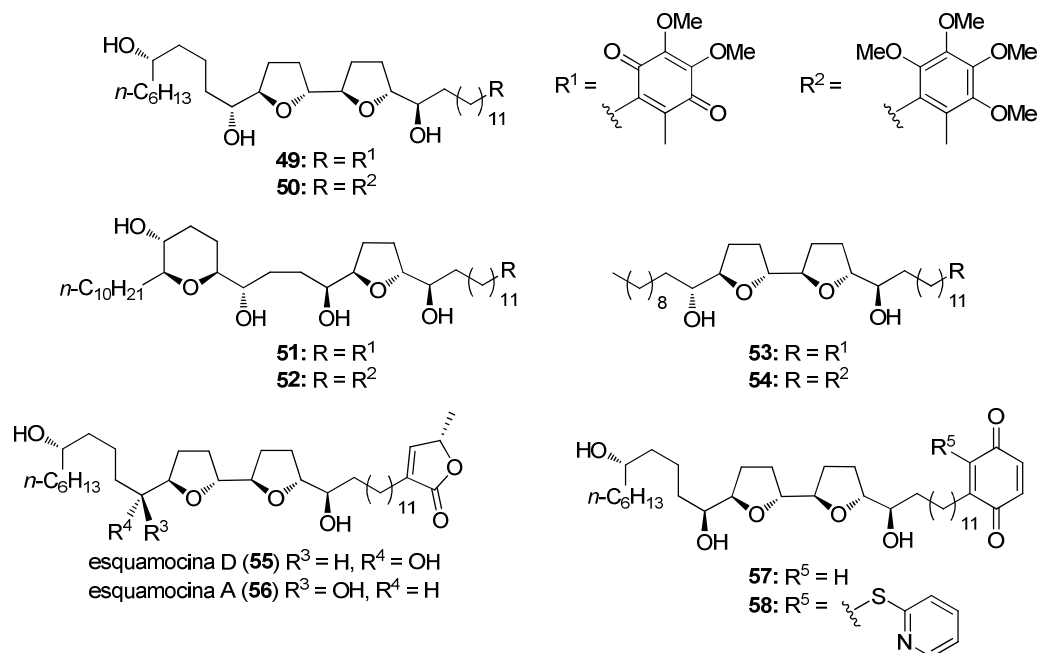
Da mesma forma, Koert e col. substituíram a  $\gamma$ -lactona por uma porção quinona, derivada da ubiquinona, um substrato natural do CM-I (Tabela 1.6).<sup>58</sup> Os análogos apresentaram uma potência maior que os produtos naturais, estando na mesma ordem que a rotenona (**20**), com exceção do composto **52** (Tabela 1.6, entradas 1-6). Miyoshi e col. tiveram resultados semelhantes para derivados **53-54** da bulatacina (**17**) (Tabela 1.6, entradas 7-10). Poupon e col. também descreveram a preparação dos híbridos quinona-esquamocina **57-58**, mas menos potentes que a esquamocina A (**56**).<sup>21c</sup> Estes resultados envolvendo os híbridos quinona-acetogenina sugerem que a porção  $\gamma$ -

<sup>57</sup> Kuwabara, K.; Takada, M.; Iwata, J.; Tatsumoto, K.; Sakamoto, K.; Iwamura, H.; Miyoshi, H.; *Eur. J. Biochem.* **2000**, *267*, 2538.

<sup>58</sup> (a) Hoppen, S.; Emde, U.; Friedrich, T.; Grubert, L.; Koert, U. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2099. (b) Arndt, S.; Emde, U.; Bäurle, S.; Friedrich, T.; Grubert, L.; Koert, U. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 993.

lactona das acetogeninas poderia se ligar no mesmo sítio de ligação da ubiquinona no CM-I.<sup>59</sup>

**Tabela 1.6:** Inibição do CM-I de híbridos quinona-acetogenina.



entrada	composto	IC <sub>50</sub> (nM)	entrada	composto	IC <sub>50</sub> (nM)
1	esquamocina D ( <b>55</b> )	8,7	8	<b>41</b>	0,9
2	<b>49</b>	2,3	9	<b>53</b>	1,2
3	<b>50</b>	6,2	10	<b>54</b>	280
4	mucocina ( <b>10</b> )	45	11	esquamocina A ( <b>56</b> )	1,3
5	<b>51</b>	4,7	12	<b>57</b>	15
6	<b>52</b>	163	13	<b>58</b>	10
7	bulatacina ( <b>17</b> )	0,9	14	rotenona ( <b>20</b> )	1,3 <sup>57</sup> [30] <sup>20c</sup>

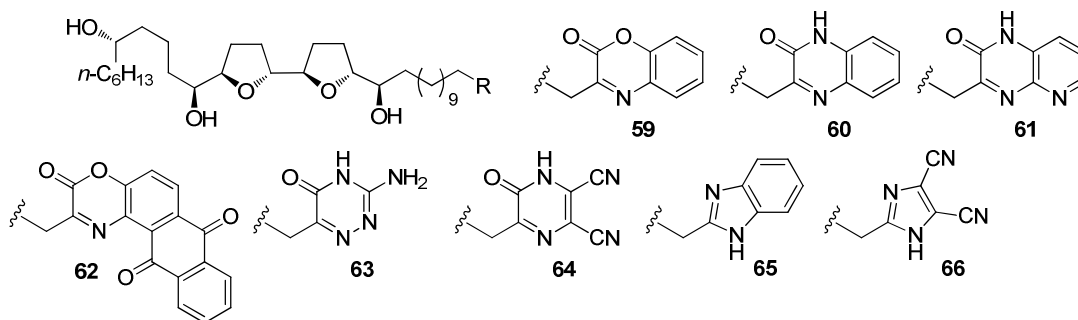
Diversos análogos heterocíclicos da esquamocina A (**56**) foram construídos e sua atividade de inibição ao CM- I avaliadas, demonstrando-se extremamente potentes em nível nanomolar (Tabela 1.7).<sup>60</sup> Estes trabalhos tiveram como objetivo a introdução de

<sup>59</sup> Miyoshi, H.; Ohshima, M.; Shimada, H.; Akagi, T.; Iwamura, H.; McLaughlin, J. L. *Biochim. Biophys. Acta* **1998**, *1365*, 443.

<sup>60</sup> (a) Duval, R.A.; Lewin, G.; Hocquemiller, R. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 3439. (b) Duval, R.; Lewin, G.; Peris, E.; Chahboune, N.; Garofano, A.; Dröse, S.; Cortes, D.; Brandt, U.; Hocquemiller, R. *Biochemistry* **2006**, *45*, 2721. (c) Duval, R. A.; Poupon, E.; Romero, V.; Peris, E.; Lewin, G.; Cortes, D.; Brandt, U.; Hocquemiller, R. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 6248.

grupos farmacofóricos heterocíclicos, análogos de inibidores clássicos do CM-I, como imidazóis, triazóis e benzoimidazóis.

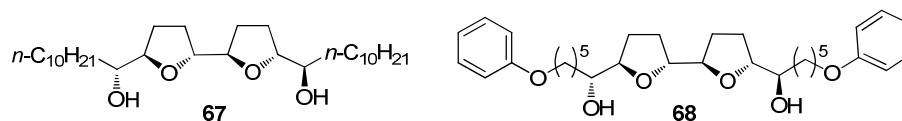
**Tabela 1.7:** Inibição do CM-I de híbridos heterociclo-acetogenina.



	IC <sub>50</sub> (ηM)	
	NADH oxidase	NADH:DB oxirredutase
esquamocina A		
(56)	0,8-0,9	1,3
59	-	8,1
60	2,0	7,9
61	-	17
62	13	-
63	19	-
64	122	-
65	0,9	3,4
66	14	41

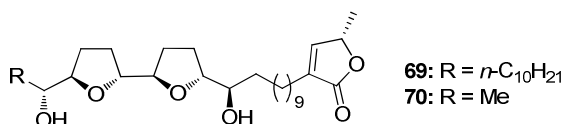
Miyoshi e col. descobriram que análogos contendo duas cadeias alquílicas conforme **67**, bem como uma porção fenol como terminação da cadeia alquílica tal qual **68**, exibem alta inibição do CM-I, com valores de IC<sub>50</sub> de 1,6 e 1,4 ηM, respectivamente (Esquema 1.8).<sup>61</sup> Estes estudos também apontaram que estes novos análogos atuam em um sítio diferente do das acetogeninas e, possivelmente, da ubiquinona.

<sup>61</sup> (a) Ichimaru, N.; Murai, M.; Abe, M.; Hamada, T.; Yamada, Y.; Makino, S.; Nishioka, T.; Makabe, H.; Makino, A.; Kobayashi, T.; Miyoshi, H. *Biochemistry* **2005**, *44*, 816. (b) Ichimaru, N.; Abe, M.; Murai, M.; Senoh, M.; Nishioka, T.; Miyoshi, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 3555.



**Esquema 1.8:** Novos análogos das acetogeninas.

**c) Modificações na cadeia alifática:** O trabalho de Miyoshi e col. demonstrou que a cadeia alquílica presente nas acetogeninas pode não ser essencial para atividade destas moléculas a partir da preparação dos análogos da bulatacina (**17**) representados no esquema 1.9. Os compostos **69** e **70** apresentaram potências equiparáveis de inibição do CM-I, com valores de 0,9 e 3,1  $\eta$ M, respectivamente.<sup>62</sup>

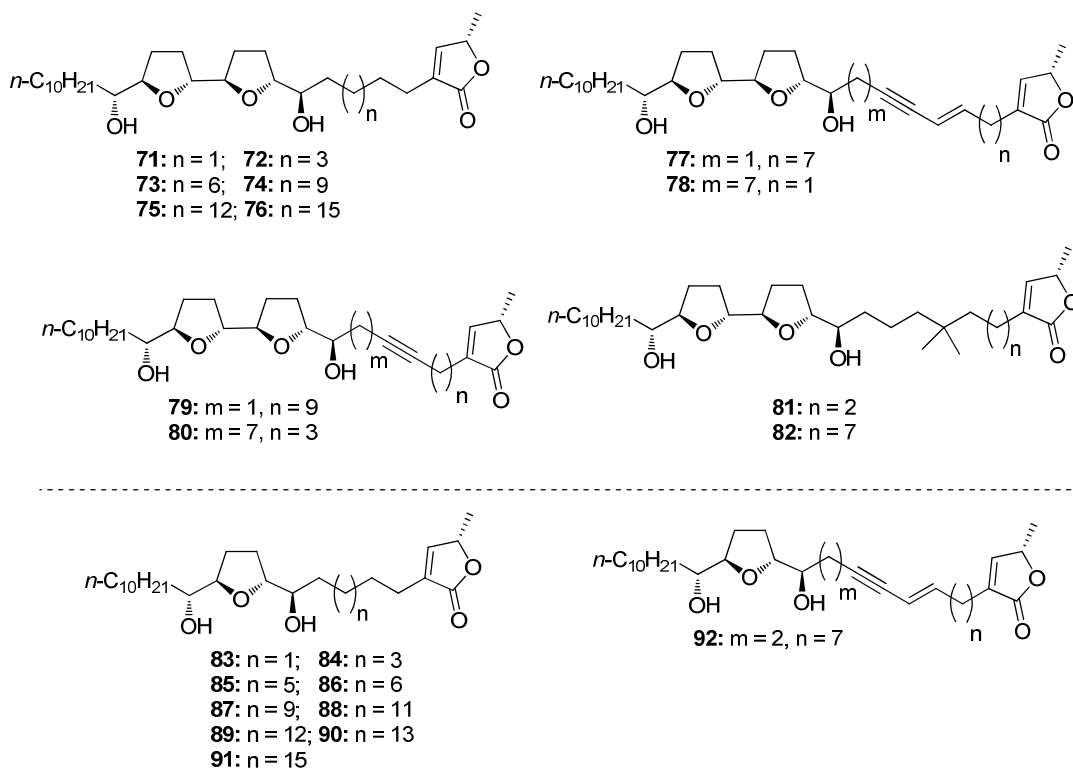


**Esquema 1.9:** Análogos de acetogeninas.

**d) Modificações no espaçador alquílico entre o núcleo e a lactona:** Miyoshi e col. investigaram a função dos espaçadores em acetogeninas.<sup>57,63</sup> O tamanho ótimo para o espaçador alquílico para bis-THF é em torno de 13 carbonos (correspondente ao tamanho apresentado pela bulatacina (**17**)), conforme representado pelo análogo **74** (Tabela 1.8), não sendo influenciada pela flexibilidade local do espaçador (análogos **77** e **78**) ou ramificação (análogos **81** e **82**). Resultados semelhantes foram observados para os análogos mono-THF (**83-92**).

<sup>62</sup> Motoyama, T.; Yabunaka, H.; Miyoshi, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 2089.

<sup>63</sup> (a) Abe, M.; Murai, M.; Ichimaru, N.; Kenmochi, A.; Yoshida, T.; Kubo, A.; Kimura, Y.; Moroda, A.; Makabe, H.; Nishioka, T.; Miyoshi, H. *Biochemistry* **2005**, *44*, 14898. (b) Abe, M.; Kubo, A.; Yamamoto, S.; Hatoh, Y.; Murai, M.; Hattori, Y.; Makabe, H.; Nishioka, T.; Miyoshi, H. *Biochemistry* **2008**, *47*, 6260. (c)

**Tabela 1.8:** Inibição do CM-I de acetogeninas com diferentes espaçadores alquílicos.

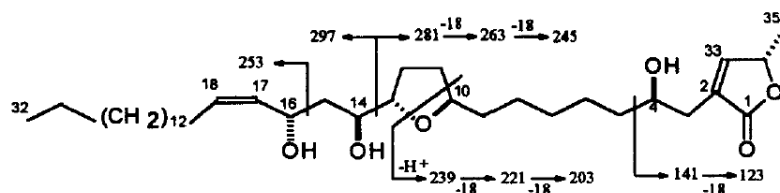
entrada	composto	IC <sub>50</sub> (nM)	entrada	composto	IC <sub>50</sub> (nM)
1	<b>71</b>	14	12	<b>82</b>	1,2
2	<b>72</b>	1,6	13	<b>83</b>	131
3	<b>73</b>	1,2	14	<b>84</b>	11
4	<b>74</b>	0,85	15	<b>85</b>	10
5	<b>75</b>	13	16	<b>86</b>	10
6	<b>76</b>	271	17	<b>87</b>	2,3
7	<b>77</b>	0,92	18	<b>88</b>	16
8	<b>78</b>	1,1	19	<b>89</b>	34
9	<b>79</b>	1,0	20	<b>90</b>	117
10	<b>80</b>	0,85	21	<b>91</b>	1050
11	<b>81</b>	1,3	22	<b>92</b>	5,2

Destes trabalhos, concluiu-se que o espaçador não estaria inserido em nenhum sítio específico do CM-I, e dado a sua hidrofobicidade, estaria possivelmente imerso na membrana da mitocôndria. Além disso, maiores níveis de inibição seriam alcançados apenas quando o núcleo e a porção  $\gamma$ -lactona alcançam os dois supostos sítios no CM-I, que atuariam cooperativamente para este efeito. O espaçador em um tamanho ótimo

permite esta interação, enquanto espaçadores com mais de 13 carbonos levariam a um dobramento da cadeia o que seria entropicamente desfavorável. Adicionalmente, um dos anéis THF de sistemas bis-THF serviriam como um pseudoespaçador, superando o encurtamento do espaçador mais facilmente do que acetogeninas mono-THF, e explicando os maiores níveis de inibição para estes compostos.

### 1.1.6. Isolamento e caracterização da goniotrionina.

A goniotrionina (**11**) foi isolada em pequena quantidade (1,5 mg como um sólido amorfo branco) de uma árvore nativa da Tailândia, do gênero *Goniothalamus giganteus*, a partir 10,7 kg do extrato da casca do caule da planta.<sup>9j</sup> Seu peso molecular foi sugerido a partir do pico do íon molecular  $[MH]^+$  em  $m/z$  579,4597 a partir de HRFABMS (calc. 579,4635), correspondendo a uma fórmula molecular de  $C_{35}H_{62}O_6$ . Na figura 1.7 tem-se a análise obtida dos fragmentos obtidos a partir de EI-MS.



**Figura 1.7:** Fragmentos da goniotrionina (EI-MS).<sup>9j</sup> Figura reimpressa com permissão da Elsevier (Anexo 176).

A presença do fragmento correspondente a  $\gamma$ -lactona  $\alpha,\beta$ -insaturada com 4-OH foi identificada na estrutura a partir de alguns dados espectroscópicos. Por exemplo, avaliando o espectro de IV, uma absorção em torno de  $1740\text{ cm}^{-1}$  correspondente ao grupo carbonila, UV (MeOH)  $\lambda_{\text{max}}$  em 218 nm ( $\log \epsilon$ , 3,46). Além disso os  $\delta$  (ppm) de  $^1\text{H}$  de RMN em 7,19, 5,07, 3,85, 2,54, 2,40 e 1,44, e de  $^{13}\text{C}$  de RMN em 174,6, 151,9, 131,1, 78,0, 69,9 e 19,1 (Tabela 1.9) sugerem a mesma estrutura.

Na tabela 1.9 temos os dados espectroscópicos de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  para a goniotrionina (**11**), bem como a atribuição feita para a estrutura.



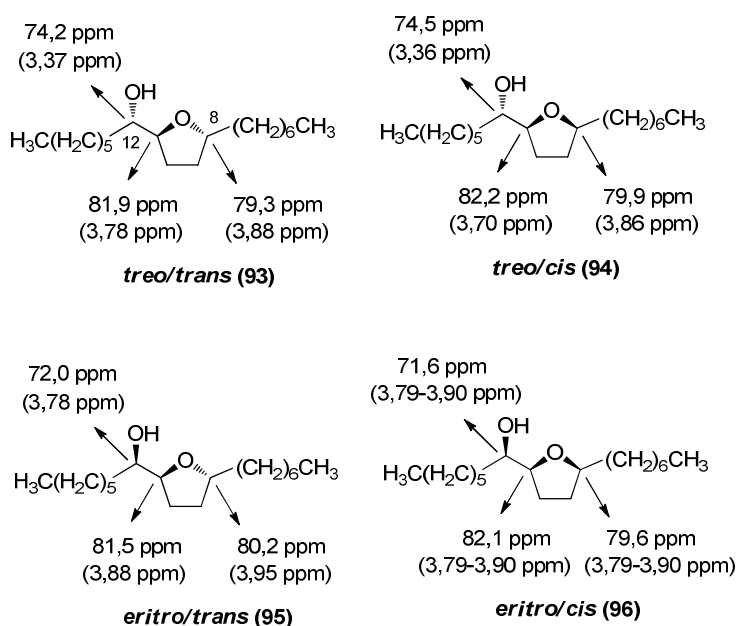
**Tabela 1.9:** Dados espectroscópicos de RMN para a goniotriponina (**11**)  $\delta$  em ppm.

posição C/H	$\delta$ (H)	$\delta$ (C)	multiplicidade H (J em Hz)
1	-	174,6	-
2	-	131,1	-
3a	2,54		ddt (15,5, 3,5 e 1,0)
3b	2,40	33,4	ddt (15,0, 8,0 e 1,0)
4	3,85	69,9	m
5	1,48	37,2	m
6-8	1,18-1,65	25,5-37,2	m
9	1,53-1,64	35,4	m
10	3,89	79,3	m
11	2,03-1,54	32,4	m
12	1,96-1,60	28,2	m
13	3,85	81,8	m
14	3,73	71,5	dt (11,5 e 3,5)
15	1,58	39,6	m
16	4,78	65,0	dt (8,0 e 4,0)
17	5,48	131,6	m
18	5,44	132,2	m
19	2,10 e 2,05	25,5-37,2	m
20-29	1,18-1,65	25,5-37,2	m
30	1,18-1,65	31,9	m
31	1,30	22,7	m
32	0,88	14,1	t (7,0)
33	7,19	151,9	q (1,5)
34	5,07	78,0	qq (7,0 e 1,5)
35	1,44	19,1	d (7,0)

A presença de três grupos OH foi sugerida pela absorção em  $3368\text{ cm}^{-1}$  no espectro de IV e confirmada pela perda sucessiva de três moléculas de  $\text{H}_2\text{O}$  ( $m/z$  18) no espectro de FABMS (Figura 1.7). O espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  também revela três hidroxilas secundárias através do deslocamento químico dos carbonos em  $\delta$  71,5 (C-14), 69,9 (C-4) e 65,0 (C-16). A existência de um anel tipo THF com uma hidroxila flanqueada foi sugerida por experimentos 2D-COSY, entre os picos cruzados em  $\delta$  3,73 (H-14) e 3,85 (H-13). A porção alílica pouco usual foi também identificada por 2D-COSY entre os picos cruzados em  $\delta$  4,78 (H-16) e 5,44 (H-17). Com relação à dupla ligação, a constante de acoplamento entre H-17 e H-18 não pode ser mensurada devido a efeitos de segunda ordem presentes neste sistema. No entanto, foi possível a atribuição da

configuração *Z*, uma vez que alcoóis alílicos de configuração *E* em cadeias longas apresentam em geral, uma diferença nos deslocamentos químicos dos hidrogênios e carbonos da dupla ligação de  $\Delta\delta = 0,18$  e  $5,0$  ppm, respectivamente.<sup>23</sup> No caso da goniotrionina (**11**), observou-se uma diferença de  $0,04$  ppm para H-17 e H-18, e  $0,6$  ppm entre C-17 e C-18.

A estereoquímica relativa do anel tipo THF foi estabelecida com sendo *trans/treo* entre C-10/C-13 e C-13/C-14, respectivamente, através da comparação dos dados espectroscópicos de RMN de  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ , com os compostos modelo sintetizados por Fujimoto e col. (Esquema 1.10).<sup>64</sup>



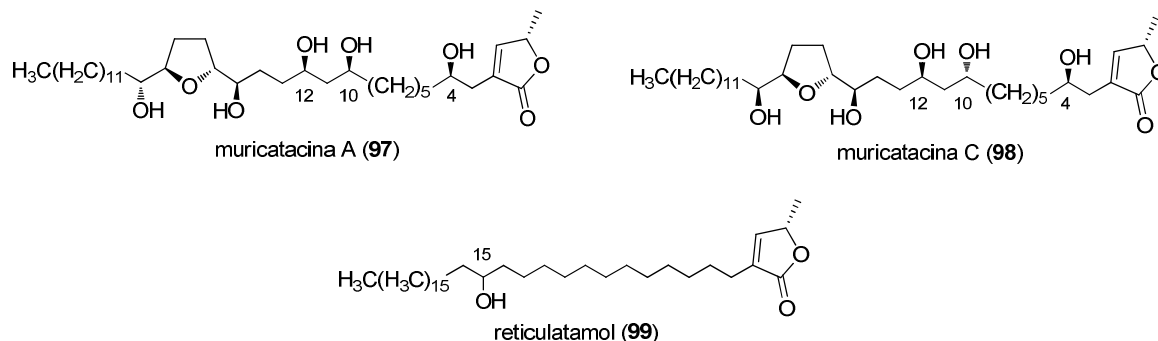
**Esquema 1.10:** Estruturas modelo sintetizadas por Fujimoto e col.  $\delta^{13}\text{C}$  ( $\delta^1\text{H}$ ) em  $\text{CDCl}_3$ .

Porém, os deslocamentos químicos de H-14/C-14, segundo Alali,<sup>9j</sup> desviaram dos sinais equivalentes aos compostos modelo de Fujimoto, devido ao efeito da presença de uma hidroxila adicional, que constitui a porção 1,3-diol. A relação 1,3-*anti* entre H-14 e H-16 da goniotrionina (**11**) foi sugerida a partir de comparação com os

<sup>64</sup> Fujimoto, Y.; Murasaki, C.; Shimada, H.; Nishioka, S.; Kakinuma, K.; Singh, S.; Singh, M.; Gupta, Y. K.; Sahai, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, *42*, 1175.

deslocamentos químicos das muricatocinas A e C (**97** e **98**), que possuem relações 1,3-*syn* e 1,3-*anti*, respectivamente (Tabela 1.10).<sup>65</sup>

**Tabela 1.10:** Determinação da estereoquímica 1,3-*anti* do fragmento diol da goniotrioinina.



	Muricatocina A				Muricatocina C				reticulatamol	
	H-10	C-10	H-12	C-12	H-10	C-10	H-12	C-12	H-15	C-15
	(3,94)	(72,8)	(3,86)	(72,6)	(3,94)	(69,6)	(3,86)	(69,2)	(3,58)	(72,2)
$\Delta\delta$ (muricatocina – reticulatamol)	+0,36	+0,60	+0,28	+0,40	+0,36	-2,6	+0,28	-3,0		
goniotrioinina				H-14	C-14					
				3,73	71,5					
Modelo Fujimoto <i>treol/trans</i> ( <b>93</b> )				H-12	C-12					
				3,37	74,2					
$\Delta\delta$ (goniotrioinina – Fujimoto)				+0,36	-2,7					

A muricatocina C (**98**), que apresenta uma relação para C/H-10 e C/H-12 1,3-*anti*, sofre um efeito de desproteção em média de +0,32 ppm para os hidrogênios carbinólicos e de desproteção em média de -2,8 ppm para os carbonos carbinólicos dos dióis, quando comparado ao diol isolado C/H-15 do reticulatamol (**99**).<sup>66</sup> Os deslocamentos de C/H-14 da goniotrioinina tiveram um efeito semelhante, quando

<sup>65</sup> (a) Wu, F.-E.; Zeng, L.; Gu, Z.-M.; Zhao, G.-X.; Zhang, Y.; Schwedler, J. T.; McLaughlin, J. L. *J. Nat. Prod.* **1995**, *58*, 902. (b) Wu, F.-E.; Zeng, L.; Gu, Z.-M.; Zhao, G.-X.; Zhang, Y.; Schwedler, J. T.; McLaughlin, J. L. *J. Nat. Prod.* **1995**, *58*, 909.

<sup>66</sup> Tam, V. T.; Chaboche, C.; Figadère, B.; Chappe, B.; Hieu, B. C.; Cavé, A. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 883.

comparados ao sinal equivalente C/H-12 do composto modelo **93** de Fujimoto (Esquema 1.10, Tabela 1.10).

## 1.2. Objetivos

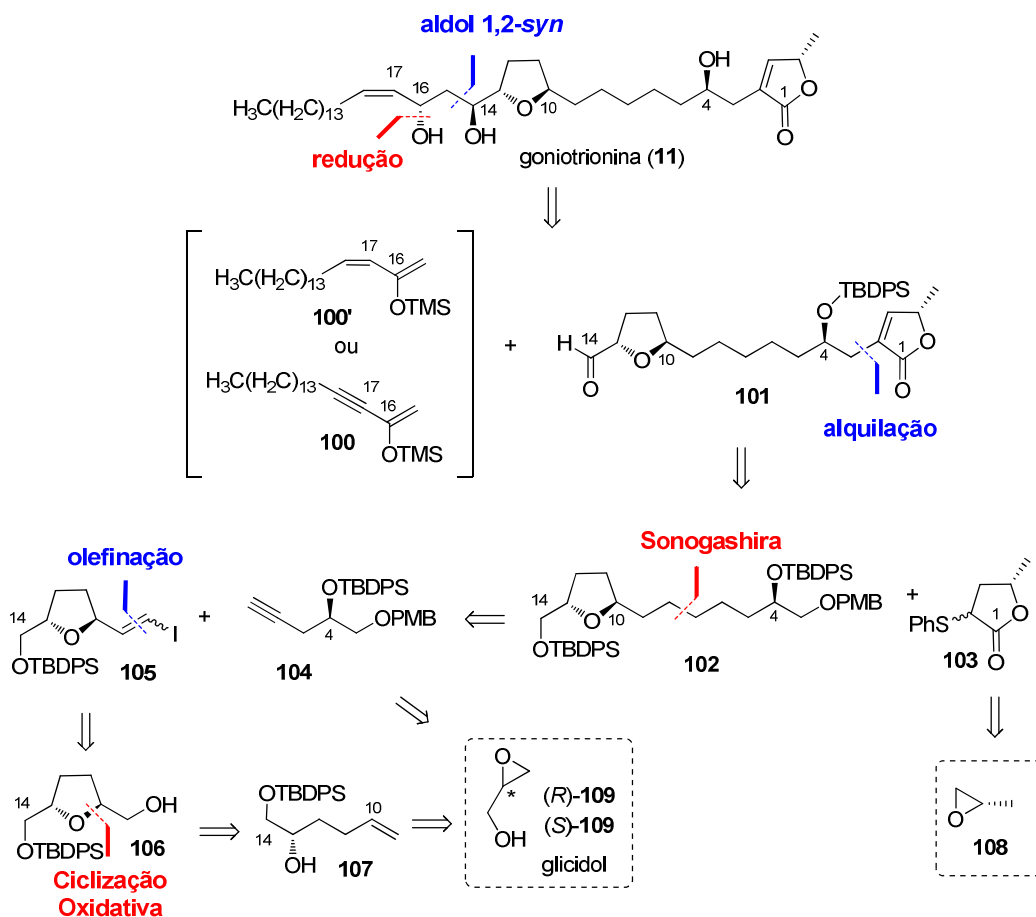
Nesta parte do trabalho, o objetivo principal é o desenvolvimento de uma rota sintética flexível, que permita a obtenção do enantiômero atribuído para a goniotrionina (**11**). Temos como propósito checar o assinalamento estrutural proposto por Alali, McLaughlin e colaboradores,<sup>9j</sup> juntamente com o acesso a novos análogos. Com este alvo, teremos uma grande oportunidade em investigar uma estratégia para a construção dos estereocentros C14, via uma reação aldólica de Mukaiyama 1,2-*syn* seletiva em condições de quelação envolvendo pela primeira vez um centro  $\alpha$ -alcóxi pertencente a um anel THF, bem como a porção alílica C16-C18.

## 1.3. Análise Retrossintética

A goniotrionina (**11**) apresenta características estruturais únicas que a tornam um alvo sintético desafiador. A análise retrossintética proposta para a preparação da goniotrionina (**11**) inicia-se com a construção do centro estereogênico em C14 (Esquema 1.11). Para isso, investigar-se-á o emprego de uma reação aldólica de Mukaiyama 1,2-*syn* envolvendo os enolsilanos **100** e **100'** com o aldeído **101**, ambas sob condições de quelação.<sup>67</sup> As etapas subsequentes necessárias para a construção do álcool alílico Z dependerão da escolha do enolsilano. Se o enolsilano **100** é usado, a etapa seguinte será redução 1,3-*anti* seletiva da carbonila seguida de redução parcial da tripla ligação. No entanto, se o enolsilano **100'** é usado, apenas redução 1,3-*anti* seletiva da carbonila será suficiente uma vez que a dupla ligação já estará construída. A porção butenolido do aldeído **101** poderá ser instalada através de uma reação de alquilação envolvendo um enolato metálico preparado a partir da lactona de White **103** e um eletrófilo apropriado obtido após remoção do grupo PMB presente no intermediário **102**. O intermediário **102**, por sua vez, poderá ser obtido através da

<sup>67</sup> Mahrwald, R. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1095.

reação de acoplamento cruzado de Sonogashira envolvendo os fragmentos **104** e **105**. Planejamos estabelecer a configuração *trans*-THF do iodeto vinílico **105** através de uma reação de ciclização oxidativa de Mukaiyama utilizando o hidroxialqueno **107**, formando o álcool **106**, seguido de reação de olefinação a partir do aldeído proveniente de **106**.



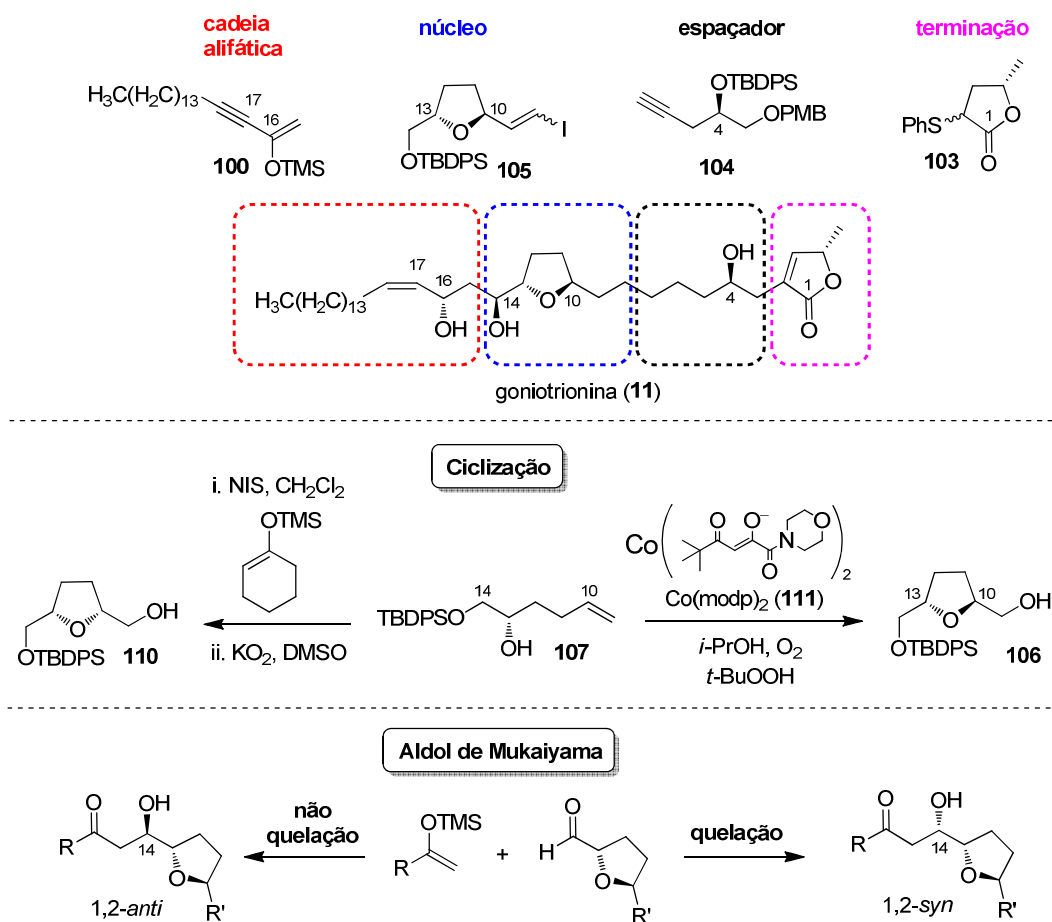
**Esquema 1.11:** Plano sintético para a goniotrioina (**11**).

De acordo com esta proposta, a rota sintética para a goniotrioina (**11**) foi dividida entre os fragmentos quirais **103**, **104** e **107** que poderão ser facilmente preparados a partir dos epóxidos quirais **108** e **109**, disponíveis comercialmente em suas formas enantiomericamente puras, ou alternativamente obtidos a partir da resolução cinética hidrolítica de Jacobsen.<sup>68</sup>

<sup>68</sup> Schaus, S. E.; Brandes, B. D.; Larrow, J. F.; Tokunaga, M.; Hansen, K. B.; Gould, A. E.; Furrow, M. E.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1307.

Os grupos de proteção foram cuidadosamente selecionados tendo em vista as etapas de transformação delineadas em nosso plano sintético. Por exemplo, escolheu-se o grupo de proteção TBDPS para a hidroxila primária em C14 em função da sua estabilidade em condições ácidas, aliado a conveniência de ser seletivamente removido frente a outros grupos de proteção de silício. Visualizou-se a remoção do grupo de proteção TBDPS da hidroxila primária em C14 frente ao grupo de proteção TBDPS na hidroxila secundária em C4. Este último seria cineticamente mais estável em condições reacionais utilizando fluoretos. Já a escolha do grupo de proteção PMB para a hidroxila primária em C3 foi feita devido a possibilidade de sua remoção em condições oxidativas ou redutivas brandas, dentre as quais os grupos TBDPS manter-se-iam intactos.

A abordagem sintética modular proposta para a goniotrionina (**11**) foi resumida no esquema 1.12 a seguir:



**Esquema 1.12:** Abordagem sintética modular na síntese da goniotrionina.

Este tipo de abordagem tem sido aplicado em diversas sínteses totais de acetogeninas,<sup>9c,11,69</sup> e foi escolhida tendo em vista a possibilidade de obtenção de outros diastereoisômeros da goniotrionina, uma vez que nosso trabalho trata de uma primeira síntese e a possibilidade de um assinalamento incorreto da estereoquímica feita pelos pesquisadores responsáveis pelo isolamento do produto natural não poderia ser descartada. Os elementos centrais deste plano sintético envolvem quatro módulos principais: cadeia terminal, núcleo, espaçador e terminação. Portanto, uma síntese modular nos permite, a princípio, o acesso direto aos 64 diastereoisômeros possíveis da goniotrionina. Os estereocentros C4, C13 e C34 teriam seus estereocentros construídos a partir da escolha dos epóxidos quirais **108** e **109**. Dependendo da metodologia de ciclização empregada, a criação do estereocentro C10 poderia ser feita levando a formação de THF-2,5-*cis*<sup>70</sup> ou *trans*<sup>71</sup> dissustituídos. O estereocentro C14 seria eficientemente criado a partir da escolha da condição da reação aldólica de Mukaiyama. E finalmente, o estereocentro C16 seria criado empregando redutores quirais, ou mesmo condições de redução 1,3 seletivas. Vale ressaltar que o sucesso na criação destes estereocentros seria certamente dependente da estereoquímica presente em cada um destes módulos, sendo que todos os isômeros poderiam não ser igualmente acessíveis. Por fim, com esta rota sintética, acreditamos ser possível o acesso de análogos da goniotrionina a partir da alteração estrutural dos módulos principais.

## 1.4. Resultados e Discussão

### 1.4.1. Preparação do THF-2,5-*trans* **106**

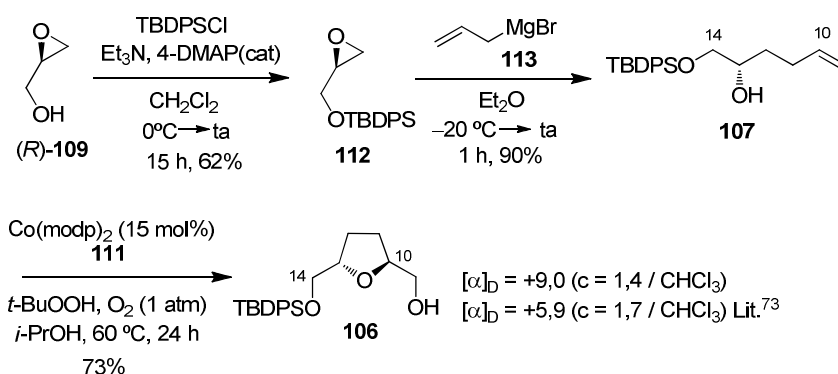
A preparação de **106** iniciou-se com o tratamento do glicidol (*R*)-**109** (obtido comercialmente) com TBDPSCI, Et<sub>3</sub>N e DMAP, fornecendo o glicidol protegido **112** em 62% de rendimento (Esquema 1.13). Em seguida, o epóxido **112** foi tratado com brometo de alilmagnésio (**113**) fornecendo o hidroxialqueno **107** em 90% de

<sup>69</sup> (a) Zhu, L.; Mootoo, D. R. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 2750. (b) Mootoo, D. R.; Zhu, L. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3154.

<sup>70</sup> Fujioka, H.; Maehata, R.; Wakamatsu, S.; Nakahara, K.; Hayashi, T.; Oki, T. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1054.

<sup>71</sup> (a) Inoki, S.; Mukaiyama, T. *Chem Lett.* **1990**, 67. (b) Wang, Z.-M.; Tian, S.-K.; Shi, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 667. (c) Wang, Z.-M.; Tian, S.-K.; Shi, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 349.

rendimento. Subsequentemente, a ciclização oxidativa de Mukaiyama foi realizada tratando-se o hidroxialqueno **107** com o  $\text{Co}(\text{modp})_2$  (15 mol%), levando ao THF-2,5-*trans* **106** em 73% de rendimento e em escala multigrama.<sup>71</sup> Para esta reação, não observou-se a formação do produto de ciclização THF-2,5-*cis*. Esta metodologia tem demonstrado ser uma ferramenta sintética extremamente útil no acesso de anéis THF-2,5-*trans* em síntese total de produtos naturais.<sup>9g-h,71b,72</sup> Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  bem como  $[\alpha]_D$  para THF-2,5-*trans* **106** foram idênticos aos descritos na literatura para o mesmo composto, obtido por uma rota sintética distinta.<sup>73</sup>



**Esquema 1.13:** Preparação do THF-2,5-*trans* **106**.

#### 1.4.1.1. Mecanismo da reação de ciclização oxidativa de Mukaiyama

A química envolvendo complexos de cobalto é extremamente interessante, especialmente em reações envolvendo oxigênio molecular. Uma delas é a reação de hidrogenação redox, que transfere, concomitantemente à olefinas, átomos de hidrogênio e oxigênio, em solventes alcoólicos, levando a formação de misturas de alcoóis, cetonas e um produto de redução, em condições neutras e brandas (Esquema 1.14).<sup>74</sup> Um dos mecanismos propostos para esta transformação envolve a espécie de  $\text{Co}^{\text{III}}$ , obtida após oxidação com oxigênio molecular, levando a formação do

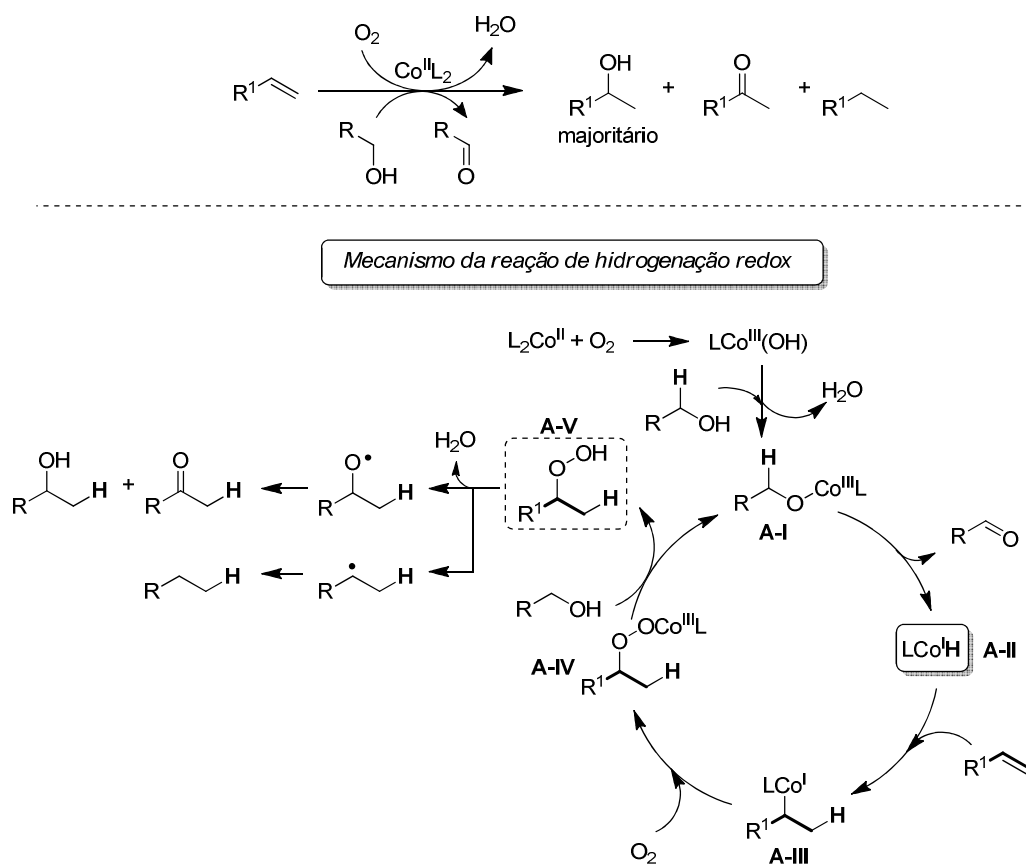
<sup>72</sup> (a) Wang, Z. M.; Tian, S. K.; Shi, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 977. (b) Zhao, H. D.; Gorman, J. S. T.; Pagenkopf, B. L. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4379. (c) Wang, J.; Pagenkopf, B. L. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3703.

<sup>73</sup> Koert, U.; Wagner, H.; Pidun, U. *Chem. Ber.* **1994**, *127*, 1447.

<sup>74</sup> (a) Mukaiyama, T.; Yamada, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, *68*, 17. (b) Mukaiyama, T.; Isayama, S.; Inoki, S.; Kato, K.; Yamada, T.; Takai, T. *Chem. Lett.* **1989**, 449. (c) Inoki, S.; Kato, K.; Takai, T.; Isayama, S.; Yamada, T.; Mukaiyama, T. **1989**, 515.



intermediário **A-I**, que após decomposição térmica, leva a espécie de hidreto **A-II**. Sendo assim, a espécie hidreto **A-II** é inserida na olefina (**A-III**), seguida de uma inserção de oxigênio molecular (**A-IV**), gerando o peróxido **A-V**, precursor dos produtos observados.<sup>75</sup> Em contrapartida, Drago e col. propõem que a espécie hidroperóxido  $\text{LCo}^{\text{III}}\text{OOH}$ , formado na presença de  $\text{O}_2$  e  $\text{L}_2\text{Co}^{\text{II}}$ , poderia estar envolvida diretamente no mecanismo desta reação, sendo o responsável pela formação da espécie **A-V**, que após decomposição do tipo Harber-Weiss levaria a formação dos produtos observados, mais oxigênio molecular.<sup>76</sup> Por este mecanismo, a espécie hidrocobalto não estaria envolvida.



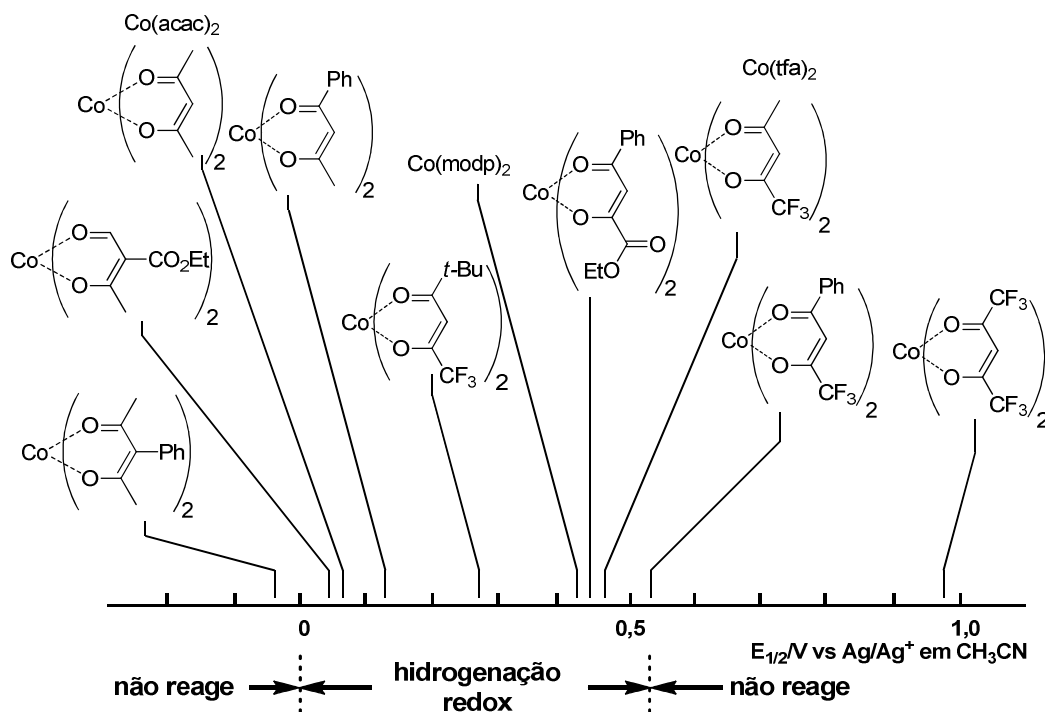
**Esquema 1.14:** Reações de hidrogenação redox.

A natureza eletrônica do ligante nos catalisadores de cobalto é fundamental para a modulação do potencial de oxi-redução do cobalto, conforme demonstrado no

<sup>75</sup> Nishinaga, A.; Yamada, T.; Fujisawa, H.; Ishizaki, K.; Ihara, H.; Matsuura, T. *J. Mol. Cat.* **1988**, *48*, 249.

<sup>76</sup> Hamilton, D. E.; Drago, R. S.; Zombeck, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 374.

trabalho de Yamada e col. (Esquema 1.15).<sup>77</sup> Verifica-se que o cobalto apresenta atividade catalítica apenas em uma estreita faixa do seu potencial redox.

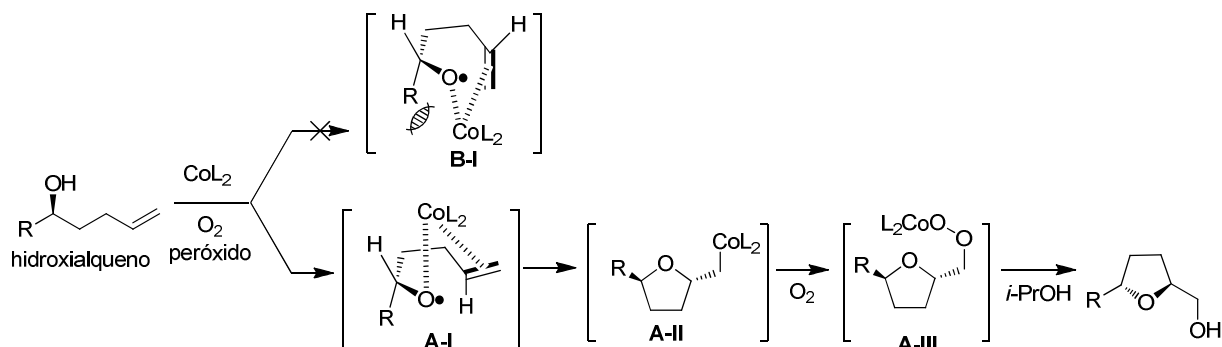


**Esquema 1.15:** Relação dos potenciais redox e atividade catalítica para complexos de  $Co^{II}$ .

O mecanismo proposto para a reação de ciclização oxidativa envolvido na formação seletiva de anéis THF-*trans*, foi primeiramente proposto por Mukaiyama, conforme mostrado no esquema 1.16.<sup>71</sup> Inicialmente, a presença do peróxido levaria a formação de uma espécie radicalar, que na presença do catalisador de cobalto, formaria o intermediário cíclico **A-I**. Após ciclização radicalar, tem-se a formação do intermediário cíclico **A-II** com relação *trans*.<sup>78</sup> Devido as repulsões estéricas em **B-I**, a formação desta espécie não é favorecida. Por fim, após inserção de  $O_2$  na ligação Co-C no intermediário **A-II**, tem-se a formação do peróxido **A-III** com subsequente clivagem redutiva na presença de isopropanol, formando o produto final.

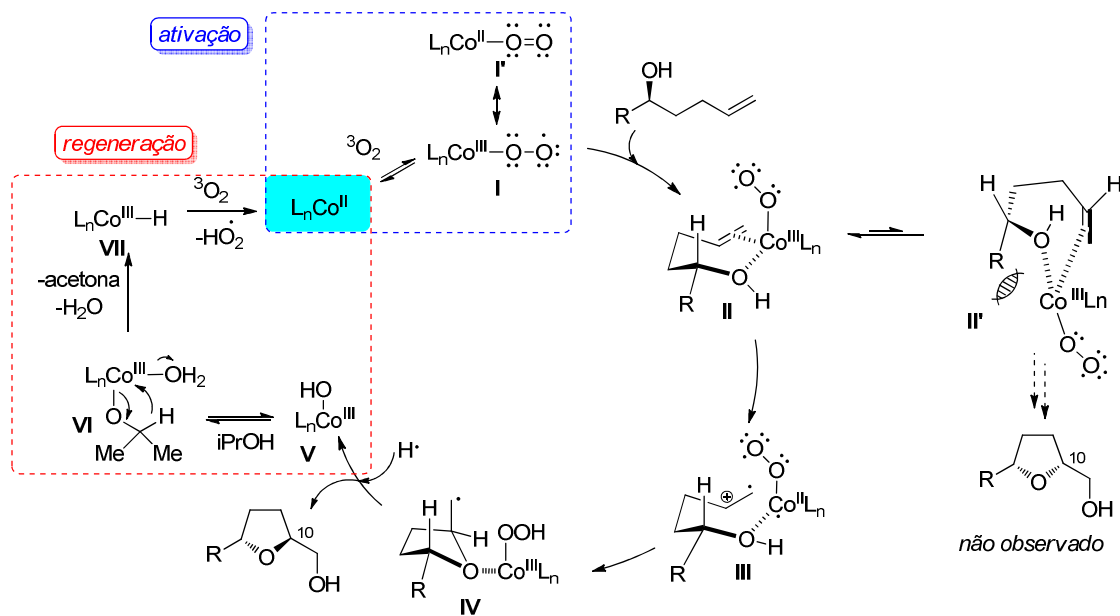
<sup>77</sup> Kato, K.; Yamada, T.; Takai, T.; Inoki, S.; Isayama, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, *63*, 179.

<sup>78</sup> Esta reação também procede sem peróxido, em atmosfera de oxigênio, mantendo os mesmos níveis de seletividade *trans*, mas apresentando rendimentos inferiores aos obtidos na presença de peróxido. Acredita-se que a espécie de peróxido atue efetivamente na formação da espécie de oxigênio radicalar. Veja ref 71a.



**Esquema 1.16:** Mecanismo da ciclização oxidativa proposto por Mukaiyama.<sup>71</sup>

Em 2008, Hartung e col. investigaram com mais detalhes esta transformação e observaram a formação de acetona e água (quando utilizado isopropanol como solvente) em quantidades estequiometricamente equivalentes à formação do produto THF-*trans*.<sup>79</sup> Além disso, hidroxialquenos estericamente impedidos foram utilizados (por exemplo R = *t*-Bu), sendo observado majoritariamente a formação de produtos de hidrogenação redox, demonstrando a participação de espécies hidrocobalto no mecanismo da reação. Um novo mecanismo foi proposto para esta reação, conforme delineado no esquema 1.17.



**Esquema 1.17:** Mecanismo alternativo para a ciclização oxidativa aeróbica.

<sup>79</sup> Pérez, B. M.; Schuch, D.; Hartung, J. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 3532.

O mecanismo inicia-se com a ativação do catalisador de cobalto (representado por  $L_nCo^{II}$  no ciclo catalítico) formando o superóxido reativo **I**, onde o cobalto passa do estado de oxidação +2 para +3 (Esquema 1.17). Esta espécie reativa altamente oxidante complexa-se a hidroxila e leva à formação do complexo **II** (mais estável que **II'**), responsável pela formação do cátion radical **III** após ataque da hidroxila ao cabocátion, formação de oxônio e posterior saída de  $H^+$ . Estudos apontam para a propensão de complexos hidroperóxidos de cobalto similares em converter uma olefina à um cátion radical.<sup>80</sup> Em seguida, o ataque do grupo hidroxila conduz à espécie radicalar **IV**. A conformação do tipo cadeira dos intermediários **II** e **III** dirige à formação da estereoquímica 2,5-*trans*, orientando o grupo R na posição pseudo-equatorial. Por fim, a partir de **IV** e  $H\cdot$ , forma-se o produto 2,5-*trans*, concomitante com a geração do hidroxil-cobalto **V**. A regeneração do catalisador ocorre via migração de hidreto a partir do complexo com isopropanol **VI**. Forma-se acetona, água e a espécie **VII** que se decompõe na presença de oxigênio molecular a peróxido, regenerando o catalisador.

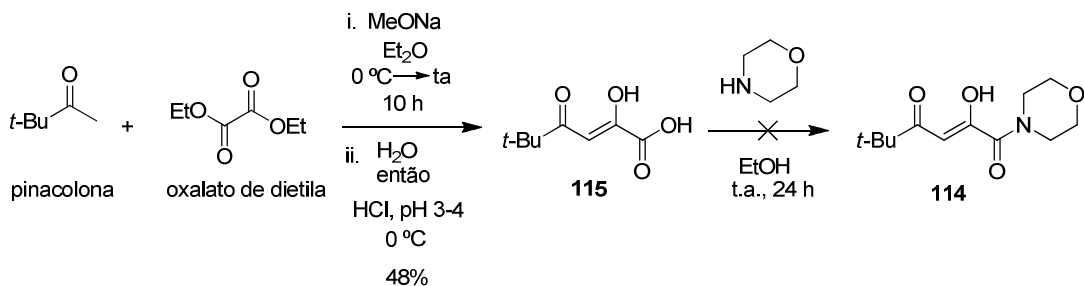
Obviamente, novos estudos são necessários para a racionalização do mecanismo desta reação já que não existe consenso na literatura para esta transformação.

#### 1.4.1.2. Preparação do catalisador $Co(modp)_2$ (**111**)

A primeira tentativa de síntese do ligante **114** utilizado na preparação do catalisador **111** foi feita empregando um procedimento descrito por Bukanova e col.<sup>81</sup> Nesta condição, uma mistura de pinacolona e oxalato de dietila foram tratadas com metóxido de sódio, que após adição de água e acidificação com HCl, forneceu o ácido pivaloilpirúvico **115** em 48% de rendimento (Esquema 1.18). Segundo este procedimento, **115** em solução etanólica forneceria a pivaloilpiruvamida **114** na presença de morfolina. Porém, neste caso, foi obtida apenas uma mistura complexa de produtos.

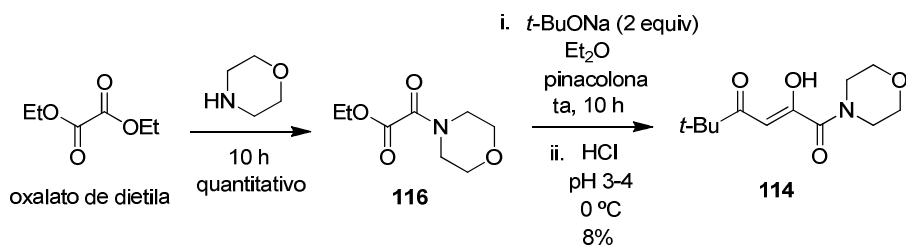
<sup>80</sup> Tang, R. T.; Kochi, J. K. *J. Inorg. Nucl. Chem.* **1985**, *102*, 211.

<sup>81</sup> Berezina, E. S.; Koz'minykh, V. O.; Igidov, N. M.; Shirinkina, S. S.; Koz'minykh, E. N.; Makhmudov, R. R.; Bukanova, E. V. *Russ. J. Org. Chem.* **2001**, *37*, 574.



**Esquema 1.18:** Primeira tentativa de preparação do ligante **114**.

Em uma segunda tentativa, partimos do oxoacetato **116**, preparado a partir do oxalato de dietila e morfolina (Esquema 1.19). Em seguida, **116** foi tratado com *t*-BuONa e pinacolona, fornecendo após a finalização da reação com HCl, o ligante esperado **114**, porém em rendimento de apenas 8%.



**Esquema 1.19:** Segunda tentativa de preparação do composto **114**.

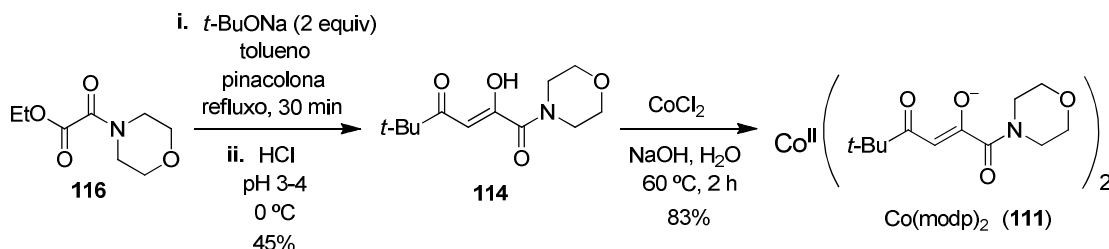
Uma terceira condição empregando o amidoéster **116**, em tolueno, tratado com pinacolona e *t*-BuONa forneceu, após a finalização da reação com HCl, o ligante **114** em um rendimento de apenas 45% (Esquema 1.20).<sup>82</sup> Neste caso, por TLC foi possível verificar claramente a conversão completa dos reagentes e formação apenas do produto **114**. Porém, após a extração, a massa correspondente ao bruto reacional mostrou-se bem inferior ao esperado. Por fim, após tratamento do ligante **114** com NaOH e  $\text{CoCl}_2$  observou-se a formação do catalisador  $\text{Co}(\text{modp})_2$  **111** em 83% de rendimento, em escala de ~5 g, mas que não mostrou-se reprodutível.<sup>83</sup> De acordo com Pagenkopf e col.,<sup>84</sup> em condições alcalinas, tal qual utilizada na reação de complexação

<sup>82</sup> Isayama, S. *Bull. Chem. Soc. Japan*. **1990**, 63, 1305.

<sup>83</sup> Isayama, S.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett*. **1989**, 573.

<sup>84</sup> Wang, J.; Morra, N. A.; Zhao, H.; Gorman, J. S. T.; Lynch, V.; McDonald, R.; Reichwein, J. F.; Pagenkopf, B. L. *Can. J. Chem*. **2009**, 87, 328.

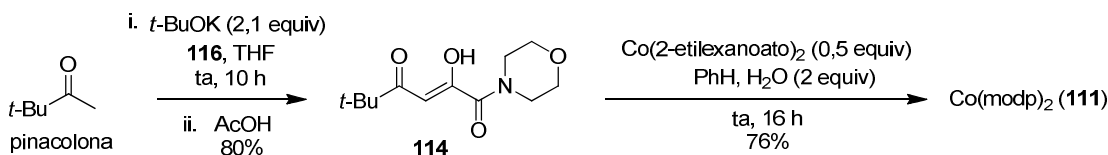
no esquema 1.20, o catalisador  $\text{Co(modp)}_2$  é obtido contaminado com o produto de decomposição do ligante **114**. Acreditamos que este fato explique a não reprodutibilidade desta transformação, em grande parte associada ao isolamento do produto **111** nestas condições.



**Esquema 1.20:** Terceira tentativa de preparação do composto **114** e preparação do complexo **111**.

Em uma quarta tentativa, buscamos um procedimento alternativo para a preparação do ligante **114**. Em 2009, Pagenkopf e col. descreveram a síntese de uma segunda geração de catalisadores de cobalto para a reação de ciclização oxidativa aeróbica.<sup>85</sup> Neste procedimento, a reação foi finalizada com AcOH formando-se o ligante **114**, solúvel em THF, bem como  $\text{AcOK}_{(s)}$ . Desta forma, após simples filtração e evaporação dos solventes orgânicos, foi possível isolar em 80% de rendimento o ligante **114**, em alto grau de pureza, mostrando-se reprodutível a uma escala de preparação de até ~15 g (Esquema 1.21). Engenhosamente, Pagenkopf e col. utilizaram o  $\text{Co(2-ethylxanoato)}$  como precursor na preparação destes complexos de cobalto. Neste caso, o carboxilato atuaria como uma base fraca. Este procedimento mostrou-se reprodutível e a partir dele, obtivemos o  $\text{Co(modp)}_2$  (**111**) em 76% de rendimento, em uma escala de preparação de 12,5 g.

<sup>85</sup> Palmer, C.; Morra, N. A.; Stevens, A. C.; Bajtos, B.; Machin, B. P.; Pagenkopf, B. L. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5614.

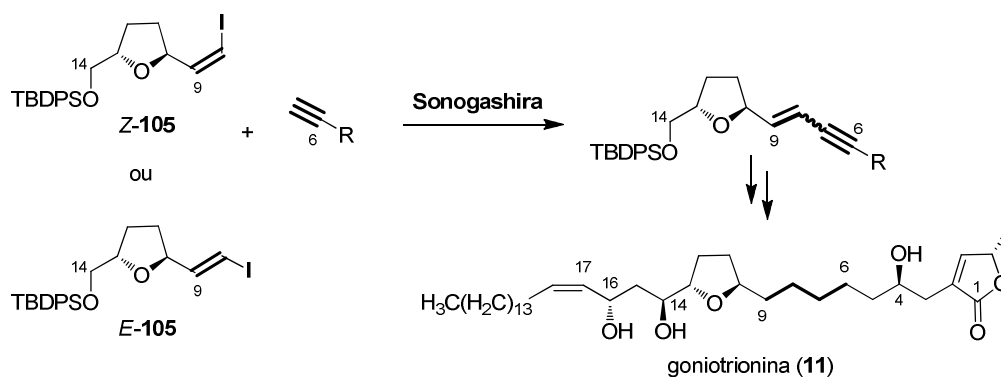


**Esquema 1.21:** Preparação de  $\text{Co(modp)}_2$  (**111**).

## 1.4.2. Acoplamento de Sonogashira visando a união dos fragmentos **104** e **105**: Preparação das olefinas (**Z-105** e **E-105**)

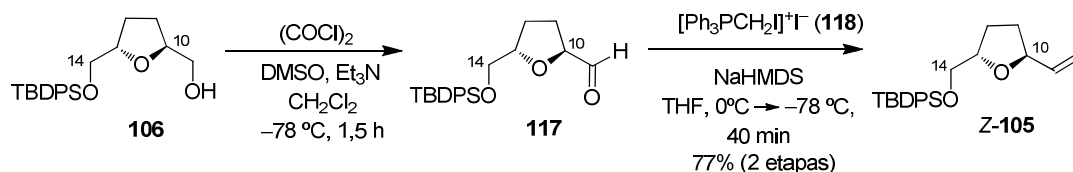
Das várias estratégias sintéticas disponíveis para formação de ligações C-C, o acoplamento de Sonogashira é especialmente interessante frente a outros métodos que utilizam metais de transição como catalisadores. Em particular, o acoplamento  $\text{sp}^2\text{-sp}$  entre iodetos e acetilenos terminais emprega condições muito brandas quando mediadas por espécies de Pd juntamente com Cu como co-catalisador,<sup>86</sup> apresentando grande tolerância a grupos funcionais. Portanto, para uma síntese modular tal qual a proposta para a goniotrionina (**11**) e seus análogos (Esquemas 1.11 e 1.12), o acoplamento de Sonogashira nos pareceu ideal segundo nossas condições de laboratório. No caso particular da síntese da goniotrionina (**11**), a geometria da dupla ligação do iodeto vinílico **105** (Esquema 1.22) ou da porção enino no produto de acoplamento não seria relevante. Isso porque a obtenção da cadeia alquílica insaturada C6-C9 presente no produto natural seria formada via hidrogenação da porção enino. Sendo assim, nesta etapa reacional, poderíamos utilizar tanto o iodeto vinílico **Z-105** quanto **E-105**. Portanto, investigou-se a preparação de ambos os compostos.

<sup>86</sup> Chinchilla, R.; Nájera, C. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 874.



**Esquema 1.22:** Acoplamento de Sonogashira  $sp^2$ - $sp$ .

A preparação do iodeto vinílico **Z-105** foi realizada conforme delineado no esquema 1.23. Oxidação da hidroxila primária no álcool **106** nas condições de Swern, seguida da reação de olefinação de Wittig usando o sal de fosfônio **118**, forneceu o iodeto vinílico **Z-105**, em 77% de rendimento em duas etapas em escala multigrama. Para esta transformação, a temperatura reacional de  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  preveniu eficientemente a epimerização do centro estereogênico na posição  $\alpha$  do aldeído. O sal de fosfônio **118** foi preparado a partir da reação entre o diiodometano e a trifenilfosfina, em 91% de rendimento.<sup>87</sup>



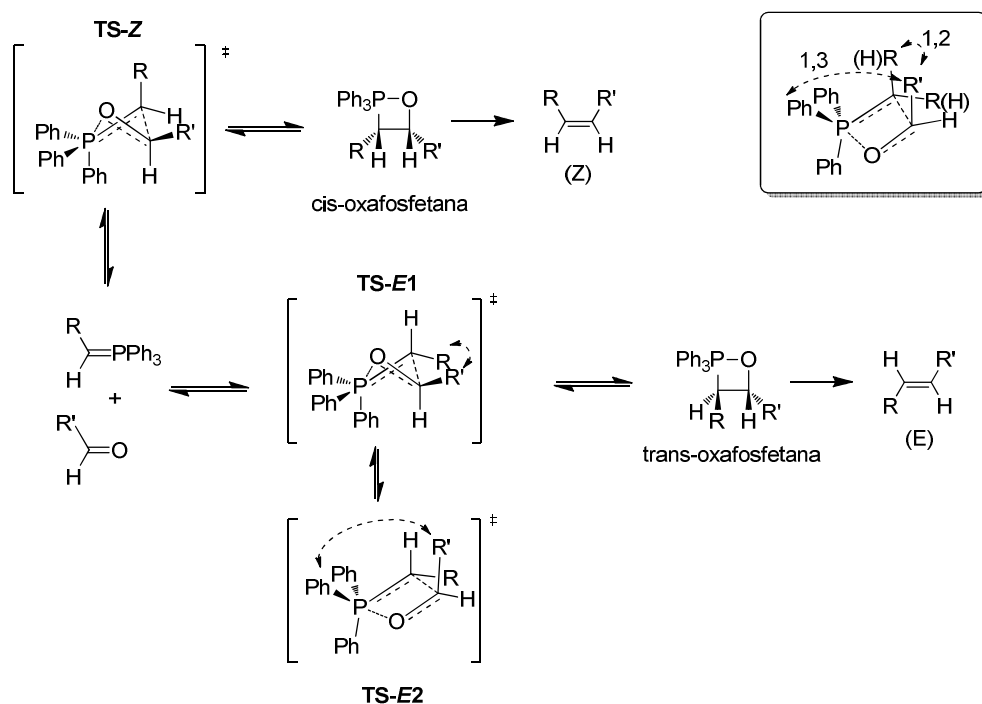
**Esquema 1.23:** Preparação do iodeto vinílico **Z-105**.

A reação de Wittig em condições apróticas empregando ilídas não estabilizadas leva majoritariamente a olefinas com geometria Z, conforme obtivemos anteriormente. O mecanismo atualmente aceito para esta transformação envolve um estado de transição de quatro centros, que corresponde a etapa limitante e que conduz

<sup>87</sup> Seyferth, D.; Heeren, J. K.; Singh, G.; Grim, S. O.; Hughes, W. B. *J. Organomet. Chem.* **1966**, 5, 267.



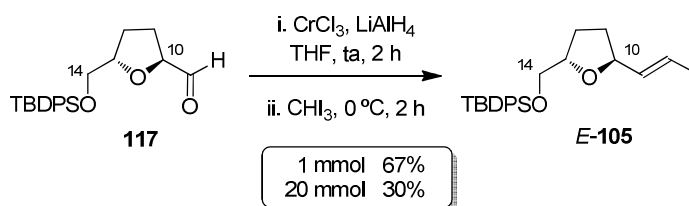
diretamente a oxafosfetana (Esquema 1.24).<sup>88</sup> Admite-se que a betaína, proposta inicialmente como um intermediário para esta reação, apresenta energia muito superior a oxafosfetana ou mesmo aos materiais de partida, não tendo, portanto um tempo de vida significativo. Outro aspecto importante observado por Vedejs<sup>88a-b</sup> é que um estado de transição planar é desestabilizado pelas interações 1,3 ( $R' \leftrightarrow Ph$ ). Assim, especialmente esta ultima interação pode ser reduzida a partir de uma torção no anel no estado de transição, tal qual adotado por **TS-Z** e **TS-E1**. Por outro lado, o trabalho de Harvey e col. demonstrou que **TS-E2** poderia ser de menor energia do que **TS-E1**.<sup>88c</sup> De qualquer forma, **TS-Z** seria favorecido sobre **TS-E1** devido a diminuição das repulsões 1,2 ( $R' \leftrightarrow R$ ), ou mesmo sobre **TS-E2** dado a inexistência de interações 1,3 ( $R' \leftrightarrow Ph$ ). Sendo assim, haveria um favorecimento cinético na formação da *cis*-oxafosfetana.



**Esquema 1.24:** Mecanismo para a reação de Wittig.

<sup>88</sup> (a) Vedejs, E.; Marth, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3905. (b) Vedejs, E.; Peterson, M. J. *Top. Stereochem.* **1994**, *21*, 1-157. (c) Robiette, R.; Richardson, J.; Aggarwal, V. K.; Harvey, J. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2394.

Para a preparação do iodeto vinílico **E-105**, o aldeído **117** foi submetido à condição de olefinação de Takai.<sup>89</sup> Esta condição usualmente emprega  $\text{CrCl}_2$  na presença de  $\text{CHI}_3$ , sendo relativamente branda, o que evita a epimerização do centro assimétrico  $\alpha$  do aldeído. Porém, dado a instabilidade deste reagente às condições de armazenagem e manuseio, optou-se em prepará-lo *in situ* a partir de  $\text{CrCl}_3$  e  $\text{LiAlH}_4$ . A reação foi então conduzida nas condições descritas por Berger e col.,<sup>90</sup> fornecendo unicamente o iodeto vinílico **E-105** em 67% de rendimento (Esquema 1.25). A configuração da dupla ligação foi atribuída a partir da constante de acoplamento entre os hidrogênios olefinicos ( $^3J = 14,4$  Hz).



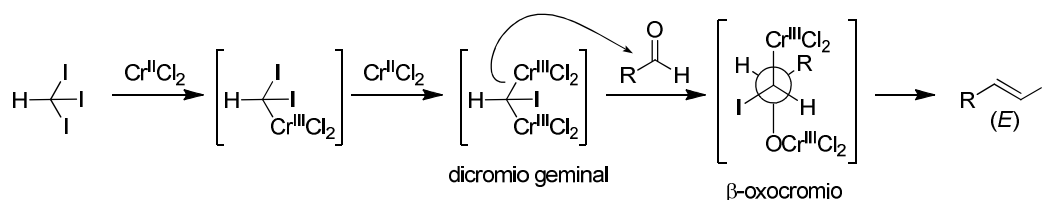
**Esquema 1.25:** Preparação do iodeto vinílico **E-105**.

Porém, ao aumentar-se 20 vezes a escala da reação de Takai modificado por Berger e col.,<sup>90</sup> obteve-se um rendimento de apenas 30%. Neste caso, observamos por TLC a formação do álcool **106**. Além disso, na etapa de hidrólise houve grande desprendimento de gás, possivelmente  $\text{H}_2$ , mostrando que nem todo o  $\text{LiAlH}_4$  havia sido consumido em 2 horas. Vale ressaltar que esta reação deve ser conduzida em condições diluídas ( $\sim 0,01$  M) e um grande excesso de  $\text{CrCl}_3$  deve ser utilizado (17 equiv). A condução deste procedimento em pequena escala, 1 mmol por exemplo, não oferece nenhuma dificuldade experimental. Porém, em escala de 20 mmol utilizou-se cerca de 53 g de  $\text{CrCl}_3$  juntamente com 1,5 L de THF. Para tal condição devem ser adotados uma agitação mecânica eficiente, que não dispúnhamos naquele momento, e um criterioso acompanhamento no processo de redução do crômio. Concluímos que a quantidade de crômio e de THF anidro utilizada impede que este procedimento seja adotado no estágio inicial de nossa rota sintética.

<sup>89</sup> Takai K.; Nitta K.; Utimoto K. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7408.

<sup>90</sup> Mulzer, J.; Berger, M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 891.

Apesar disso, a versão original de Takai, que utiliza diretamente  $\text{CrCl}_2$ , é um dos métodos mais eficientes para obtenção de iodetos vinílicos com configuração *E*. No mecanismo proposto por Takai para essa reação,<sup>89</sup>  $\text{Cr(II)}$  é oxidado para  $\text{Cr(III)}$  formando o intermediário dicromio geminal, nucleofílico, que reage com o aldeído formando uma espécie  $\beta$ -oxocromio (Esquema 1.26). Esta espécie existe em equilíbrio mantendo os grupos volumosos em direções opostas: os substituintes  $\text{Cr(III)}$  e  $\text{OCr(III)}$ , bem como o iodeto e o grupo R em uma relação *anti*. Esta espécie é responsável pela formação do iodeto *E* como produto de eliminação.

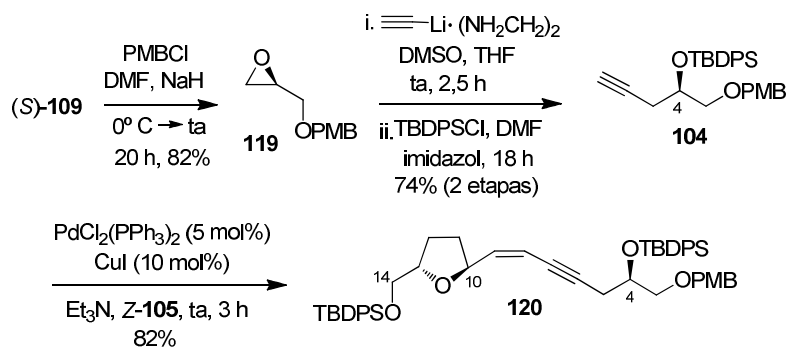


**Esquema 1.26:** Mecanismo da olefinação de Takai-Utimoto.

#### 1.4.2.1. Preparação do intermediário 102 e do álcool 136

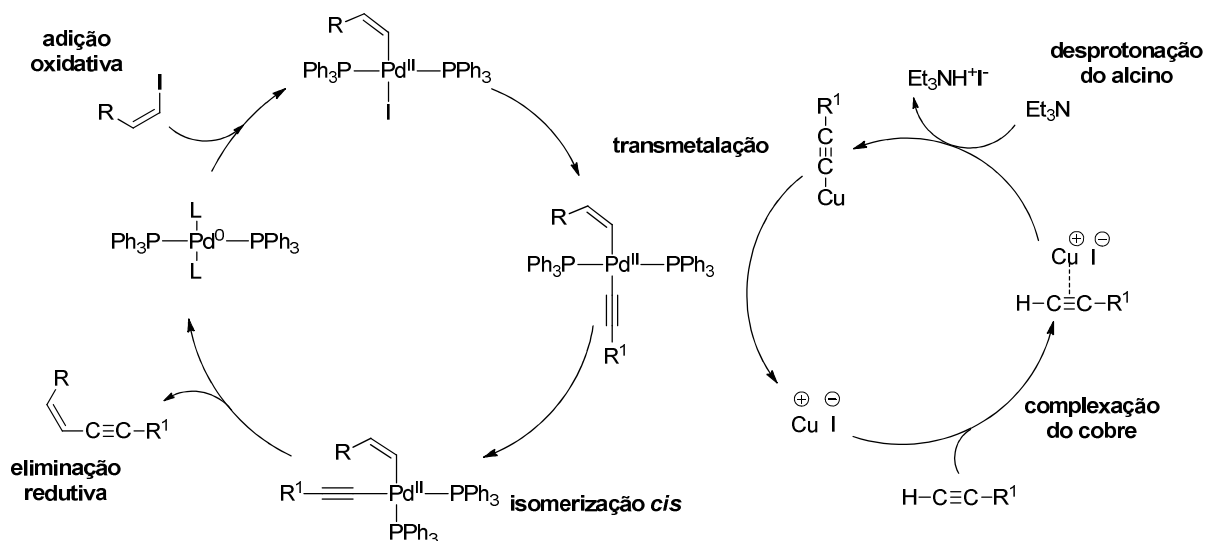
A próxima etapa envolveu a proteção da hidroxila do glicidol (*S*)-**109** com o grupo PMB, utilizando  $\text{PMBCl}$  e  $\text{NaH}$ , em 82% de rendimento (Esquema 1.27).<sup>91</sup> Subsequentemente, a abertura do epóxido **119** formado anteriormente com o complexo acetilato de lítio etilenodiamina, seguido da proteção do álcool secundário com o grupo protetor TBDPS, conduziu ao intermediário **104** em 74% para duas etapas. Finalmente, o acoplamento cruzado de Sonogashira entre o alcino **104** e o iodeto vinílico *Z*-**105** forneceu o enino **120** em 82% de rendimento.<sup>11</sup> Apesar de não estarmos interessados na permanência da porção enino em nosso alvo sintético, é importante ressaltar que esta transformação manteve intacta a geometria da dupla ligação em questão ( $^2J_{\text{H}_9/\text{H}_8} = 10,9 \text{ Hz}$ ).

<sup>91</sup> White, J. D.; Lincoln, C. M.; Yang, J.; Martin, W. H. C.; Chan, D. B. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4139.



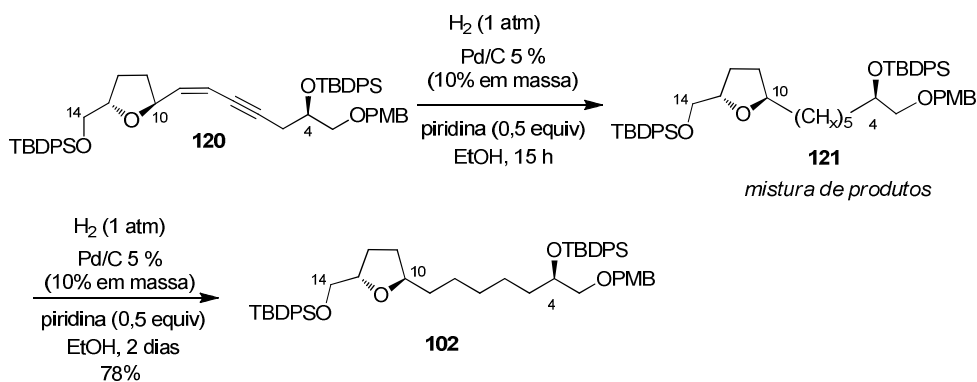
**Esquema 1.27:** Preparação do enino **120**.

O mecanismo provável para o acoplamento cruzado de Sonogashira envolve espécies de Pd(0).<sup>86</sup> Estas espécies podem ser formadas *in situ* a partir da redução de Pd(II) na presença de duplas e triplas ligações. Sendo assim, segue-se uma adição oxidativa entre o iodeto vinílico e Pd(0), com subsequente transmetalção (etapa limitante) do acetileno de cobre (Esquema 1.28). O acetileno de cobre é obtido a partir da formação de um complexo entre o cobre e o alcino, aumentando a acidez do alcino terminal, permitindo a desprotonação deste pela trietilamina. Por fim, uma eliminação redutiva fornece o enino desejado, sendo a espécie Pd(0) restaurada no ciclo catalítico.



**Esquema 1.28:** Ciclo catalítico assumido para o acoplamento cruzado de Sonogashira.

Nosso próximo passo foi a redução da porção enino presente no fragmento **120**. Optou-se, inicialmente, por uma estratégia sintética envolvendo a redução da porção enino em condição básica (evitando a queda do grupo PMB),<sup>92</sup> seguida da remoção do grupo PMB em condição neutra tamponada (Esquema 1.29).<sup>93</sup> Inicialmente, usou-se 10% em massa de Pd/C 5%, e 0,5 equiv de piridina (Esquema 1.29).

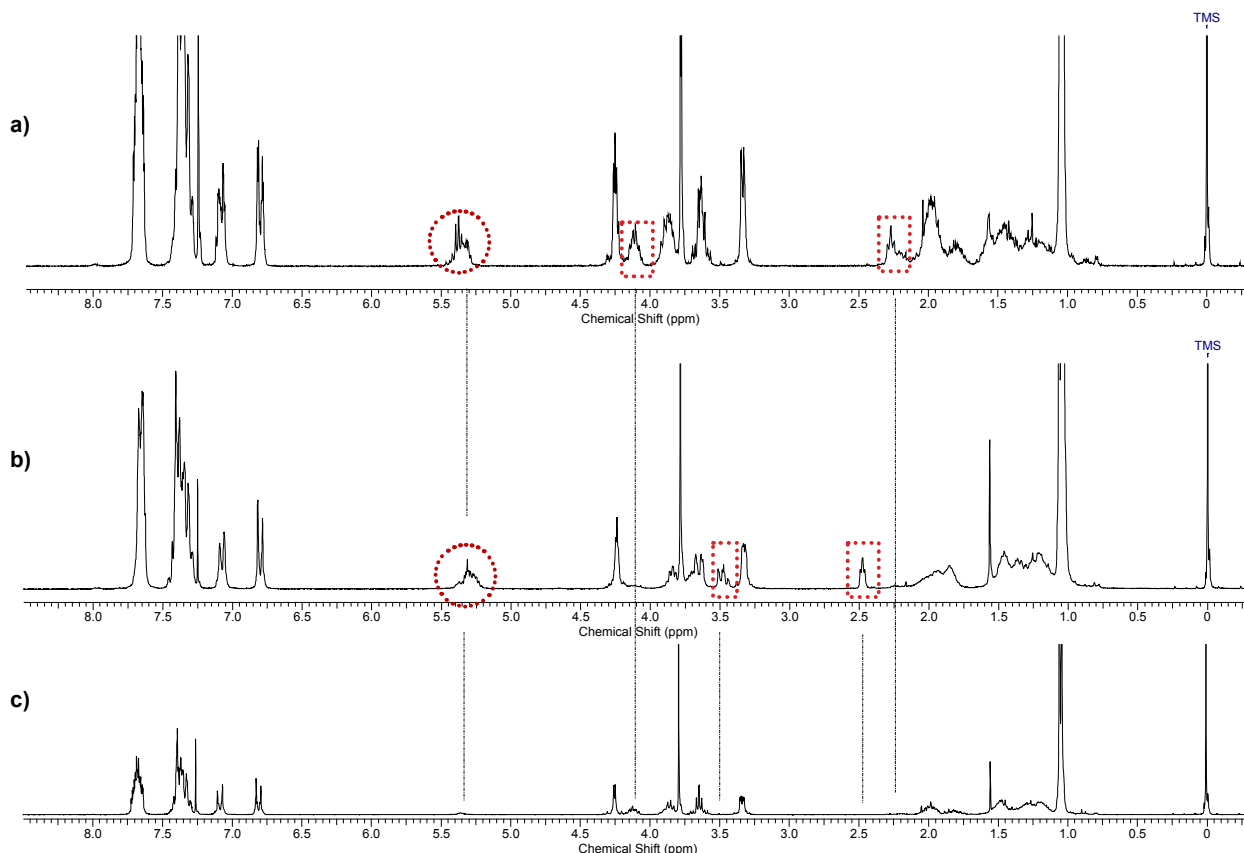


**Esquema 1.29:** Reação de hidrogenação de **120**.

A reação foi realizada a temperatura ambiente, em EtOH e 1 atm de H<sub>2</sub>. Após 15 horas, a reação foi finalizada e após cromatografia isolou-se duas frações distintas das quais a análise de RMN de <sup>1</sup>H revelou serem uma mistura de produtos provenientes de hidrogenação parcial (**121**), evidenciado pela presença de sinais de hidrogênios olefínicos entre  $\delta$  5-6 ppm, bem como hidrogênios alílicos e/ou propargílicos em  $\delta$  ~2,5 ppm (Figuras 1.8a e 1.8b). As frações 1 e 2 foram reunidas e submetidas às mesmas condições de hidrogenação por mais 2 dias, sendo obtida uma única fração correspondente ao produto **102** (Figura 1.8c), em 78% de rendimento. O sistema de solvente MeOH:1,4-dioxano (5:1) também foi testado e forneceu rendimentos similares.

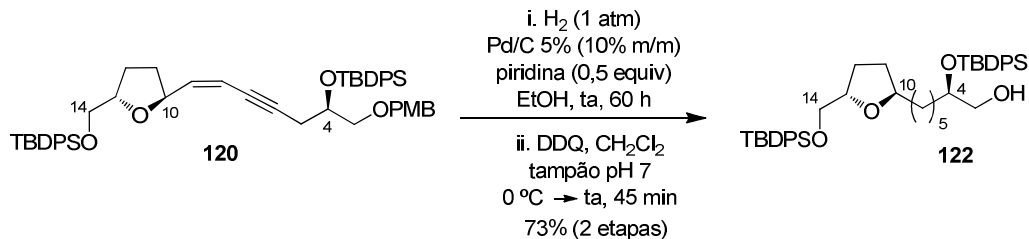
<sup>92</sup> Sajiki, H.; Horita, K. *Chem. Pharm. Bull.* **2003**, *51*, 320.

<sup>93</sup> Para migração de grupos silício em condições ácidas, veja: (a) Paterson, I.; Norcross, R. D.; Ward, R. A.; Romea, P.; Lister, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11287. (b) Williams, D. R.; Myers, B. J.; Mi, L. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 945.



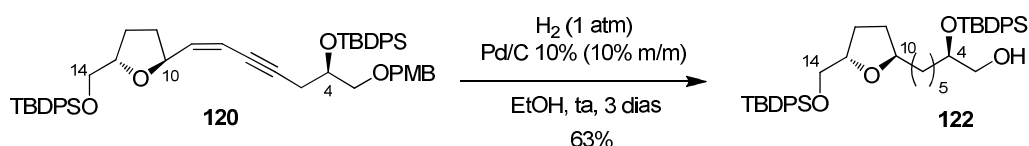
**Figura 1.8:** Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  para: **a)** Fração 1 (**121**); **b)** Fração 2 (**121**); **c)** Produto **102** (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

Com a reação de hidrogenação otimizada, procedemos com o aumento de escala para o enino **120** (3,5 mmol) e obtivemos o composto **122** (~2,4 g) após 60 h de reação. Por RMN de  $^1\text{H}$ , o bruto reacional apresentou pureza suficiente para darmos prosseguimento à reação de desproteção do grupo PMB com DDQ em tampão fosfato (pH 7) e  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , fornecendo, após cromatografia, o intermediário **122** em 73% de rendimento para duas etapas (Esquema 1.30).



**Esquema 1.30:** Preparação do álcool **122**.

A escolha do grupo de proteção PMB foi feita em função da facilidade de sua remoção em condições oxidativas utilizando DDQ e água. Porém, em tese, seria possível a hidrogenação da porção enino conjuntamente à hidrogenólise do grupo PMB em uma mesma etapa reacional e utilizando Pd/C e H<sub>2</sub> sem a presença de uma base. Sendo assim, submetemos a reação em questão. Por TLC averiguou-se o consumo de todo o material de partida, sendo isolado, após cromatografia, apenas o produto esperado **122** em 63% de rendimento (Esquema 1.31), inferior ao obtido em duas etapas (Esquema 1.30). Neste experimento, observou-se por TLC, rápida conversão do sistema enino e lenta remoção do grupo PMB por hidrogenólise. Possivelmente, um grupo Bn conduziria à tempos reacionais menores. Porém, esta hipótese não foi investigada.



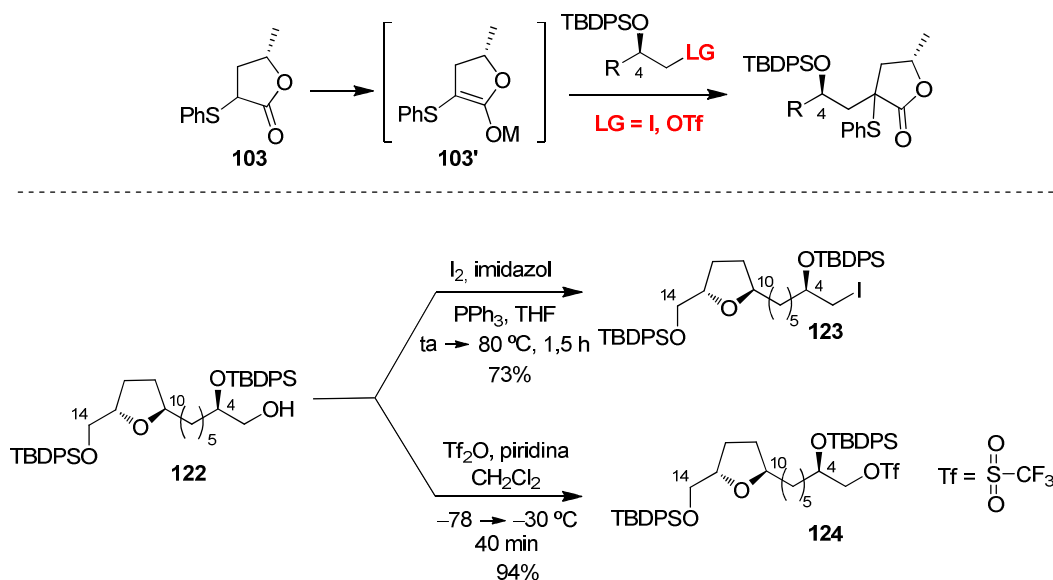
**Esquema 1.31:** Hidrogenação/hidrogenólise do composto **120**.

Com o álcool **122** em mãos, voltamos nossa atenção para a realização da reação de alquilação a fim de inserir a porção butenolido da goniotrionina, usando a lactona de White **103** (Esquema 1.32).<sup>94</sup> Para este propósito, foram investigadas a utilização de eletrófilos como o iodeto **123** e o triflato **124**. Primeiramente, o álcool **122** foi submetido às condições reacionais de Appel fornecendo o iodeto **123** em 71% de rendimento.<sup>95</sup> O triflato **124** foi obtido empregando-se Tf<sub>2</sub>O e piridina em 94% de rendimento.<sup>96</sup>

<sup>94</sup> White, J. D.; Somers, T. C.; Reddy, G. N. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4991.

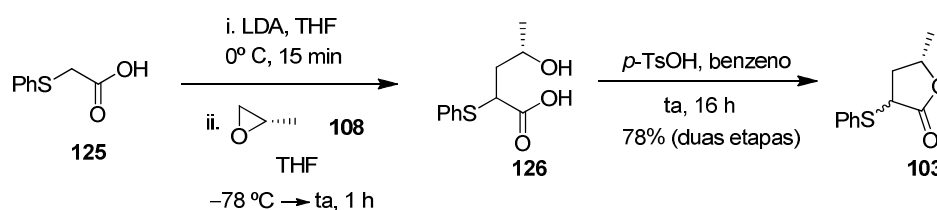
<sup>95</sup> (a) Downie, I.; Holmes, J.; Lee, J. *Chem. Ind.* **1966**, 900. (b) Nickel, A.; Maruyama, T.; Tang, H.; Murphy, P. D.; Greene, B.; Yusuff, N.; Wood, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 16300.

<sup>96</sup> Stang, P. J.; Dueber, T. E. *Org. Synth.* **1988**, *Coll. Vol. 6*, 757.



**Esquema 1.32:** Preparação dos eletrófilos **123** e **124**.

A lactona de White **103** foi preparada conforme procedimento descrito na literatura,<sup>94</sup> a partir da alquilação do di-ânion do ácido (feniltio)acético (**125**) com o (*S*)-oxirano metílico (**108**), ambos obtidos comercialmente, seguido da lactonização do intermediário **126** na presença de ácido *p*-tolueno sulfônico em quantidade catalítica (Esquema 1.33).

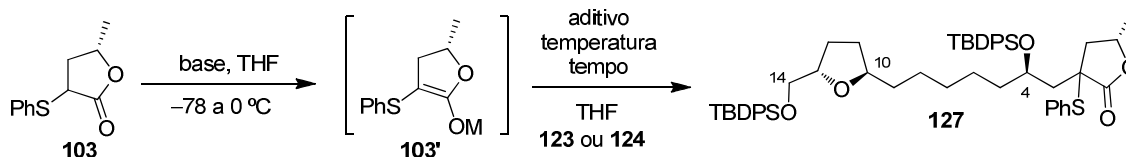


**Esquema 1.33:** Preparação da lactona de White **103**.

A reação de alquilação foi investigada utilizando as diferentes condições descritas na tabela 1.11. Não foi possível obter resultados satisfatórios na reação entre o iodeto **123** e enolatos metálicos **103'** (Tabela 1.11, entradas 1-4).



**Tabela 1.11:** Reação de alquilação entre a lactona de White **103** e os eletrófilos **123** e **124**.



entrada	eletrófilo	base <sup>e</sup>	equiv ( <b>103</b> ) <sup>a</sup>	aditivo (equiv)	T (°C)	tempo	rendimento <sup>c</sup>
1	<b>123</b>	LDA	1,3	-	ta	16 h	NR <sup>b</sup>
2	<b>123</b>	LDA	4	HMPA (4)	ta	16 h	NR <sup>b</sup>
3	<b>123</b>	LiHMDS	4	HMPA (4)	50	16 h	ND <sup>d</sup>
4	<b>123</b>	NaHMDS	4	HMPA (4)	ta	16 h	NR <sup>b</sup>
5	<b>124</b>	LiHMDS	3	-	ta	16 h	NR <sup>b</sup>
6	<b>124</b>	LiHMDS	3	HMPA (2)	ta	16 h	traço
7	<b>124</b>	LiHMDS	3	HMPA (10)	0 à ta	2 h	62%

<sup>a)</sup> O excesso de **103** foi recuperado após cromatografia em sílica gel. <sup>b)</sup> Recuperado apenas material de partida. <sup>c)</sup> Rendimento para produto isolado. <sup>d)</sup> Mistura complexa evidenciada por TLC <sup>e)</sup> 1 : 1.4 (base : **103**), solução 1.0 M da base.

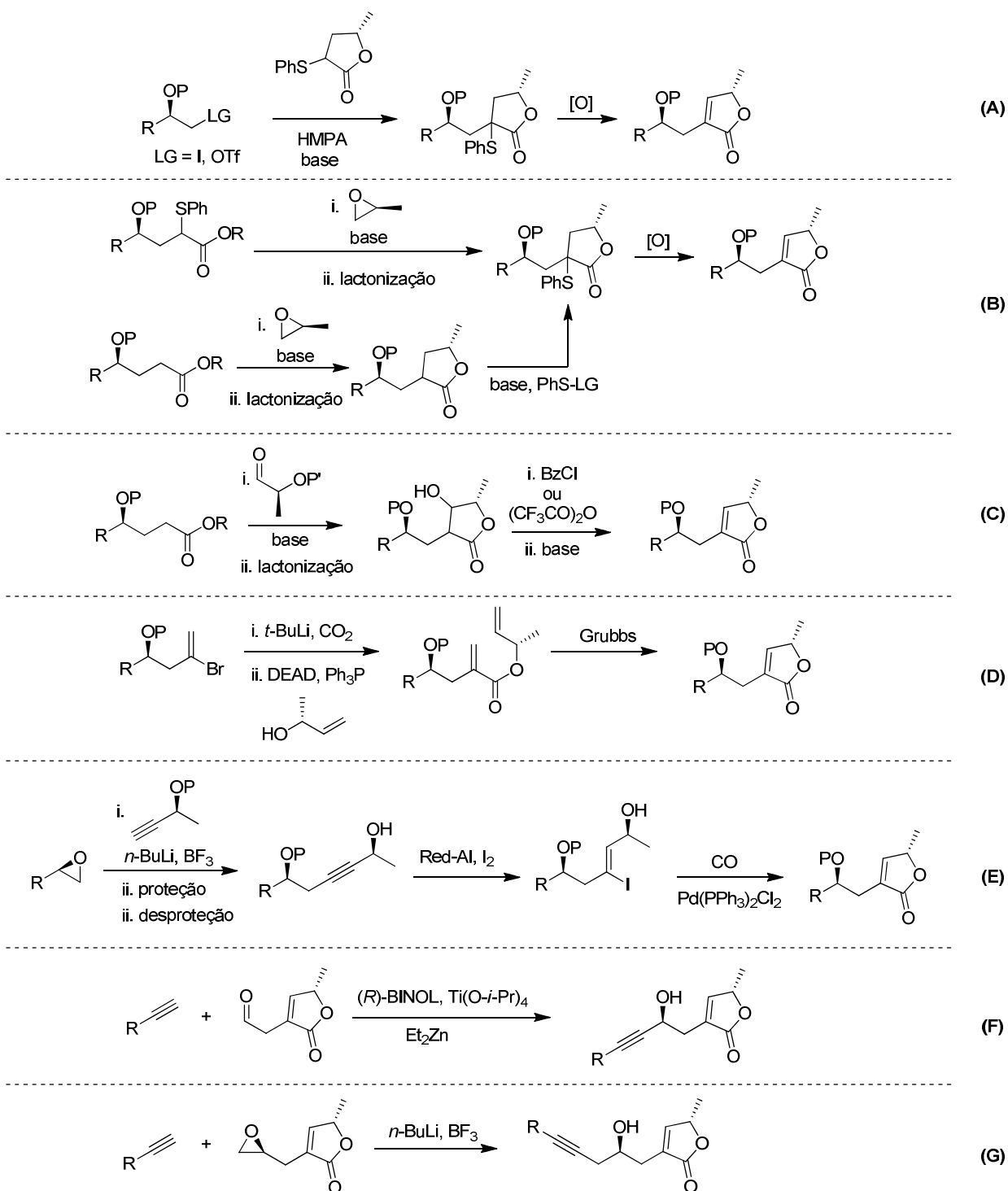
Em contraste, observou-se que o triflato **124** foi eficiente na reação de acoplamento C-C com **103'**, levando ao intermediário **127** em rendimento aceitável (62% de rendimento como uma mistura de diastereoisômeros), mas apenas quando presente como aditivo, 10 equiv de HMPA (Tabela 1.11, entrada 7). Rendimentos entre 50-60% são descritos na literatura para reações de alquilação similares entre **103'** e triflatos.<sup>69b,97</sup> Brown e col., na síntese da *cis*-silvatacina, demonstraram a utilização de uma fosfazana como base, elevando o rendimento desta transformação para 79%.<sup>98</sup>

Existem várias metodologias para inserção da unidade butenolido visando a criação/manutenção de uma hidroxila na posição C-4, sendo algumas delas demonstradas no esquema 1.34.<sup>99</sup> A mais conveniente segundo nossas condições de laboratório foi a condição **A**.

<sup>97</sup> (a) Quinn, K. J.; Isaacs, A. K.; DeChristopher, B. A.; Szklarz, S. C.; Arvary, R. A. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1243. (b) Maezaki, N.; Kojima, N.; Sakamoto, A.; Tominaga, H.; Iwata, C.; Tanaka, T.; Monden, M.; Damdinsuren, B.; Nakamori, S. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 389.

<sup>98</sup> Brown, L. J.; Spurr, I. B.; Kemp, S. C.; Camp, N. P.; Gibson, K. R.; Brown, R. C. D. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2489.

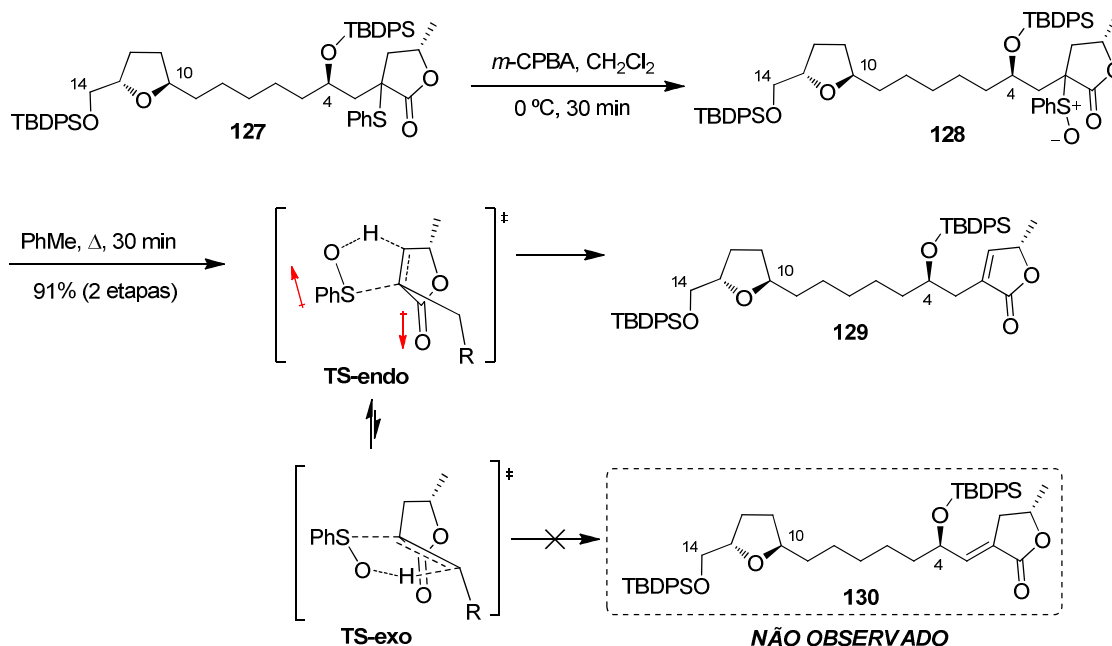
<sup>99</sup> **Condição A:** ver referências 69b,96. **Condições B:** (a) Emde, U.; Koert, U. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1889. (b) Emde, U. Koert, U. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5979. **Condição C:** (c) Naito, H.; Kawahara, E.; Maruta, K.; Maeda, M.; Sasaki, S. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4419. **Condição D:** d) ver referência 9b.



**Esquema 1.34:** Metodologias para construção da porção butenolido/HO-C4.

**Condição E:** (e) ver referência 9c. **Condição F:** (f) ver referência 9h. **Condição G:** (g) Zhao, H. Z.; Gorman, S. T.; Pagenkopf, B. L. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4379.

A próxima etapa envolveu a reação de oxidação do sulfeto **127** para o derivado sulfóxido **128** com *m*-CPBA, seguido de eliminação térmica *syn*, conduzindo ao intermediário **129** via eliminação endocíclica em 91% de rendimento em duas etapas (Esquema 1.35).<sup>100</sup> Não foi observado formação do produto **130** proveniente de eliminação exocíclica.

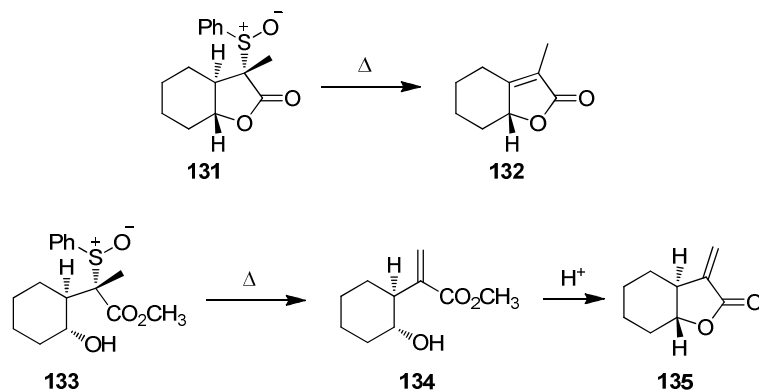


**Esquema 1.35:** Preparação do álcool **129**.

Trost atribuiu a seletividade em sistemas cíclicos rígidos à maior minimização de dipolos entre os grupos carbonila e o grupo sulfinil presente no estado de transição **Ts-endo** (Esquema 1.35).<sup>101</sup> Outro exemplo envolvendo este mesmo controle eletrônico é a obtenção exclusiva da lactona insaturada **132** via eliminação endocíclica (Esquema 1.36). No entanto, na ausência de restrições conformacionais, a eliminação ocorre a partir do hidrogênio menos impedido, caso este representado pelo composto **133**, levando a formação exclusiva do produto **134** em regioseletividade oposta a lactona **131**, mostrando que fatores estéreos estão associados a esta transformação.

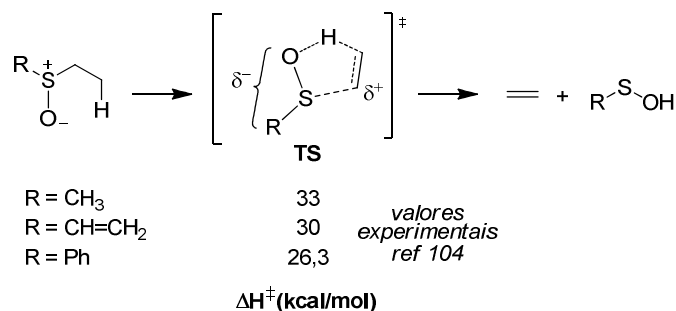
<sup>100</sup> Pattenden, G.; Ashweek, N. J.; Baker-Glenn, C. A. G.; Walker, G. M.; Yee, J. G. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *119*, 4437.

<sup>101</sup> (a) Trost, B. M.; Leung, K. K. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *48*, 4197. (b) Trost, B. M.; Salzmann, T. N.; Hiroi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 4887.



**Esquema 1.36:** Regiosseletividade na eliminação térmica dos sulfóxidos **131** e **133**.

Notadamente, Jenks e col. demonstraram, a partir de resultados teóricos, que o estado de transição desta transformação, apesar de concertado, é assíncrono com a ligação C-S se quebrando antes da ligação C-H.<sup>102</sup> Isso gera uma densidade de carga parcial negativa que é distribuída na porção contendo enxofre. De fato, quando se compara fenil- com alquilssulfóxido, o primeiro sofre eliminação térmica *syn* em temperaturas e tempos reacionais menores, em parte pela habilidade de estabilização desta densidade de carga negativa,<sup>103b</sup> justificando assim as menores energias de entalpia de eliminação (Esquema 1.37).



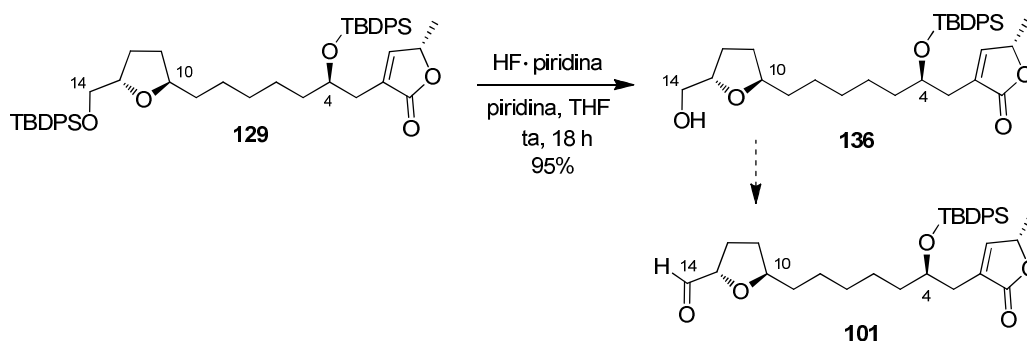
**Esquema 1.37:** Termólise de sulfóxidos.

O desenvolvimento de reações de eliminação envolvendo sulfóxidos para a criação de compostos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados foi pela primeira vez descrito por Trost em 1973 em um trabalho intitulado “*New Synthetic Reactions. Sulfenylation-*

<sup>102</sup> Cubbage, J. W.; Guo, Y.; McCulla, R. D.; Jenks, W. S. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8722.

*Dehydrosulfenylation as a Method for Introduction of Unsaturation*”,<sup>103</sup> quando ainda professor da universidade de Wisconsin. Até aquele momento, o acesso à compostos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados a partir de cetonas ou ésteres saturados eram restritos a reações de halogenação-dehalogenação, bem como dehidrogenação utilizando agentes oxidantes (DDQ,  $\text{SeO}_2$ , etc).<sup>103b</sup> Baseado na química de obtenção de alcenos via eliminação térmica de sulfóxidos, sua contribuição foi a de inserir sulfetos na posição  $\alpha$  de carbonilas, investigando a eliminação térmica dos derivados sulfóxidos. Neste mesmo ano e nesta mesma universidade, Reich, com o mesmo propósito e a partir do mesmo princípio, publicou um trabalho envolvendo a química utilizando selenóxidos intitulado “*Organoselenium Chemistry.  $\alpha$ -Phenylseleno Carbonyl Compounds as Precursors for  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Ketones and Esters*”.<sup>104</sup> Curiosamente, estes trabalhos foram recebidos pela *American Chemical Society* com apenas 18 dias de diferença, sendo o trabalho de Reich e col. pioneiro, e recebido na data de 11 de junho de 1973. Vale ressaltar também que, apesar da química de selênio envolver reações mais brandas de eliminação, a regioseletividade das eliminações endo- e exocíclica são menores do que derivados sulfóxidos.<sup>103b,106</sup>

Dando sequência ao nosso trabalho, a remoção seletiva do grupo TBDPS da hidroxila primária do intermediário **129** usando HF-piridina, forneceu o álcool **136** em 95% de rendimento (Esquema 1.38). O álcool **136** será utilizado para preparação do aldeído **101** desejado.



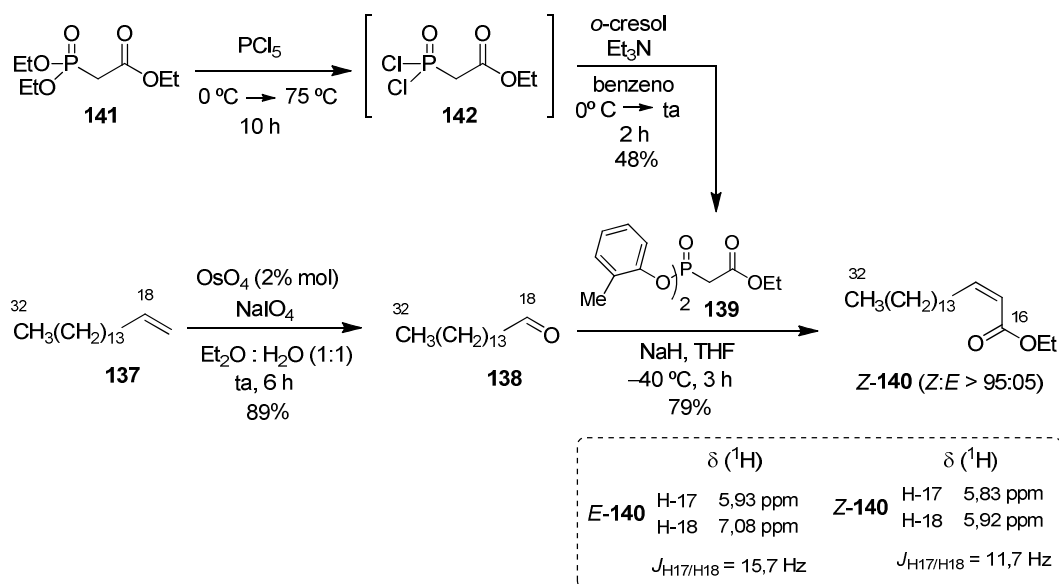
**Esquema 1.38:** Preparação do álcool **136**.

<sup>103</sup> Trost, B. M.; Salzmann, T. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6840.

<sup>104</sup> Reich, H. J.; Reich, I. L.; Renga, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 5813.

### 1.4.3. Preparação dos enolsilanos 100 e 100'

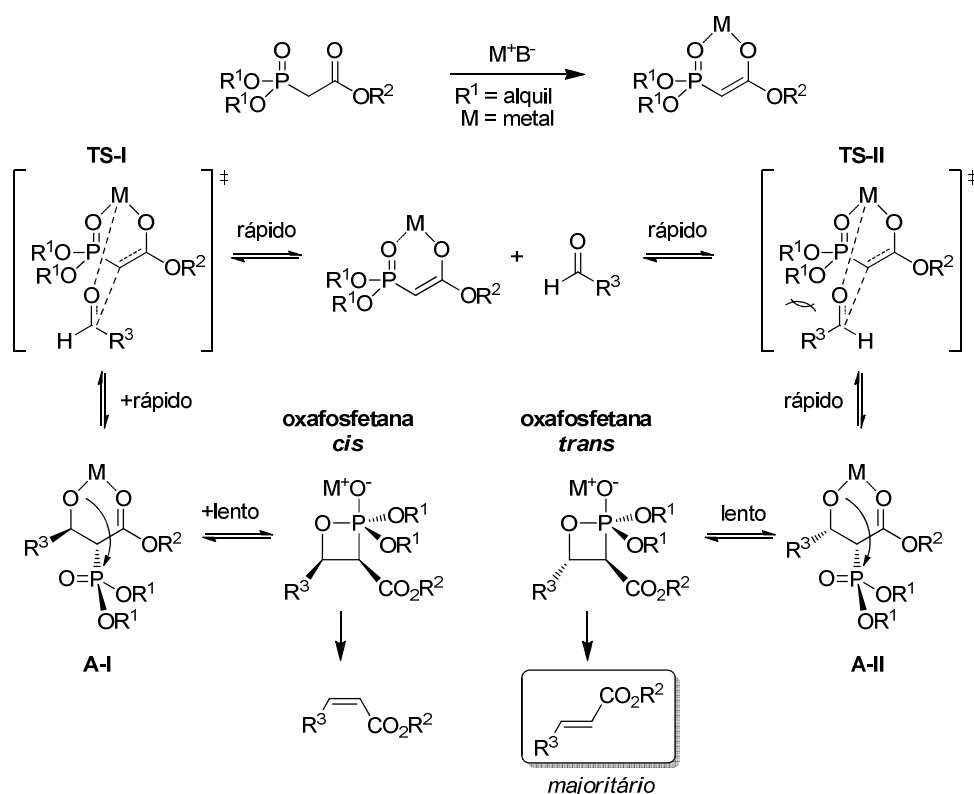
O enolsilano **100'** foi preparado conforme delineado nos esquemas 1.39 e 1.40. O aldeído **138** foi obtido em 89% de rendimento a partir do hexadeceno **137**, na presença de  $\text{NaIO}_4$  e  $\text{OsO}_4$  catalítico (Esquema 1.39). Em seguida, uma olefinação de Horner-Wadsworth-Emmons empregando o protocolo de Ando, a partir do aldeído **138** e o fosfonato **139**, na presença de  $\text{NaH}$  a  $-40^\circ\text{C}$ , conduziu ao éster  $\alpha,\beta$ -insaturado **Z-140**, em 79% de rendimento ( $Z:E > 95:5$ ). Na tentativa de aumentar o rendimento desta reação, reproduziu-se as mesmas condições, mantendo a reação por 3 h a  $-40^\circ\text{C}$  e 10 h a  $-18^\circ\text{C}$ , fornecendo agora uma mistura de ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados **140** ( $Z:E = 87:13$ ), em rendimento inferior (71%). A configuração da dupla ligação foi confirmada a partir da análise das constantes de acoplamento entre os hidrogênios vinílicos, observando-se 11,7 Hz para **Z-140** e de 15,7 Hz para **E-140**. O fosfonato **139** foi preparado a partir do trietil fosfonoacetato **141**, que na presença de  $\text{PCl}_5$  conduz ao intermediário clorado **142**, que após subsequente tratamento com *o*-cresol, forneceu o composto **139** em 48% de rendimento (Esquema 1.39).<sup>105</sup>



Esquema 1.39: Preparação do éster **Z-140**.

<sup>105</sup> (a) Ando, K. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1934; (b) Ando, K. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 8411; (c) Ando, K. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 4745.

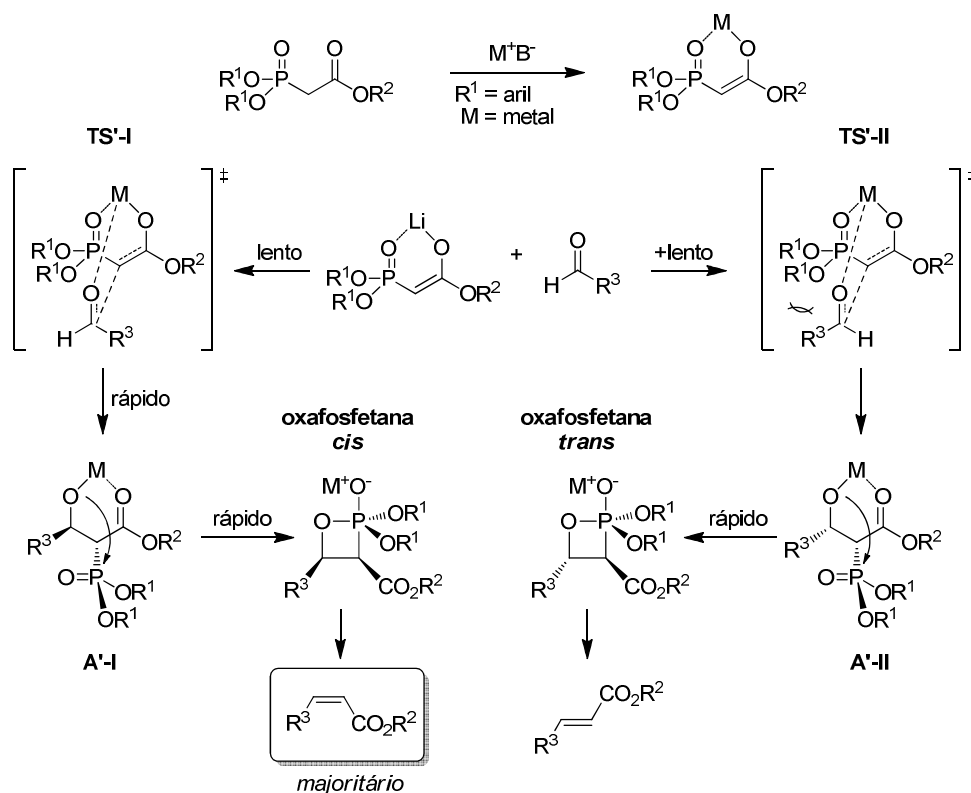
A reação de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) é um método amplamente empregado em síntese orgânica para a preparação de ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados com formação predominante de olefinas com geometria *E* quando dialquilfosfonatos são utilizados.<sup>106</sup> O ânion fosfonato, por ser fortemente nucleofílico, reage rapidamente na etapa de aproximação do carbânion do fosfonato ao aldeído, formando os intermediários **A-I** e **A-II** via os estados de transição **TS-I** e **TS-II**, respectivamente. Em seguida, formam-se as oxafosfetas *cis* e *trans* que se decompõem para as respectivas olefinas *Z* e *E* (Esquema 1.40). A etapa determinante (ou etapa lenta) de velocidade é a etapa de formação das oxafosfetas. Sendo assim, dado a reversibilidade dos adutos intermediários e devido a fatores estéreos, oxafosfetas *trans* são formadas mais rapidamente levando a olefinas *E* preferencialmente.



**Esquema 1.40:** Mecanismo da reação de HWE.

<sup>106</sup> (a) Wadsworth, W. S.; Emmons, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 1733; (b) Rein, T.; Pedersen, T. M. *Synthesis* **2002**, 579; (c) Prunet, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 2826; (d) Brandt, P.; Norrby, P.; Martin, I.; Rein, T. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 1280. (e) Ando, K. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 6815.

Por outro lado, a metodologia proposta por Ando consiste em uma variação da reação de HWE, utilizando diarilfosfonatos, que levam à formação estereosseletiva de ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados Z.<sup>107</sup> O caráter retirador de elétrons de grupos arilóxi (pKa (PhOH) = 10,0 vs pKa (EtOH) = 16), acentua a eletrofilicidade do fósforo em **A'-I** e **A'-II**. Assim, a reatividade destes intermediários é aumentada tornando todas as outras etapas irreversíveis. Consequentemente, a etapa limitante da velocidade torna-se a do ataque do fosfonato ao aldeído via **TS'-I** de menor energia, formando majoritariamente o intermediário **A'-I** que conduz à olefina Z (Esquema 1.41).



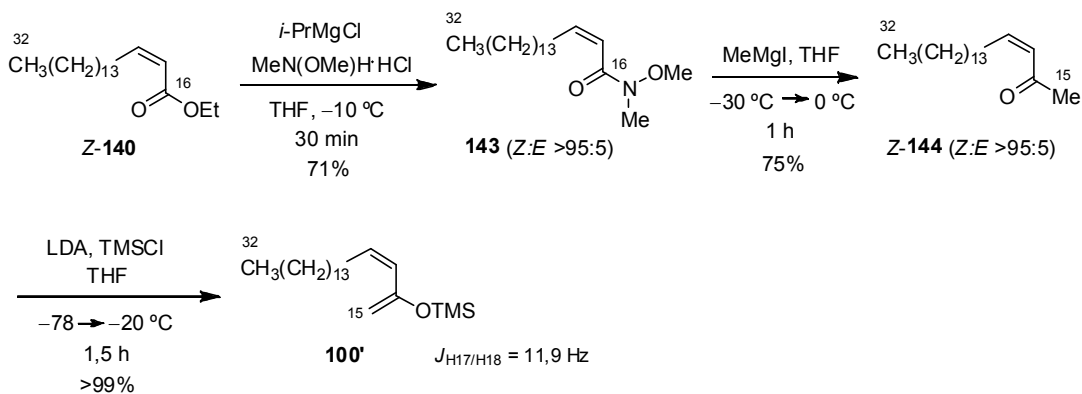
**Esquema 1.41:** Mecanismo da reação de HWE modificada por Ando.

De posse do éster  $\alpha,\beta$ -insaturado **Z-140**, procedemos a preparação da amida de Weinreb **143** utilizando  $\text{MeN}(\text{OMe})\text{H}\cdot\text{HCl}$  e  $i\text{-PrMgCl}$  em 71% de rendimento (Esquema 1.42).<sup>107</sup> A preparação de metilcetonas a partir de amidas de Weinreb é feita

<sup>107</sup> Dias, L. C.; Salles Jr.; A. G. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 5584.



usualmente com MeLi. Porém, em um trabalho recente de Kojima e col., a formação de metilcetonas partindo de amidas de Weinreb Z- $\alpha,\beta$ -insaturadas levou à isomerização da dupla ligação, sendo necessária a utilização do reagente de cério MeLi-CeCl<sub>3</sub>.<sup>108</sup> Recentemente, em nosso grupo de pesquisas, foi obtida uma etilcetona a partir de uma amida de Weinreb Z- $\alpha,\beta$ -insaturada empregando o reagente de Grignard EtMgBr.<sup>109</sup> Desta forma, a amida de Weinreb **143** foi tratada com MeMgI, obtendo-se a metilcetona Z-**144** em 75% de rendimento. Por fim, tratando-se a metilcetona Z-**144** com LDA e TMSCl, obteve-se o enolsilano **100'** em rendimento quantitativo.<sup>109</sup> A configuração da dupla ligação foi confirmada pela constante de acoplamento de 11,9 Hz entre H-17 e H-18.



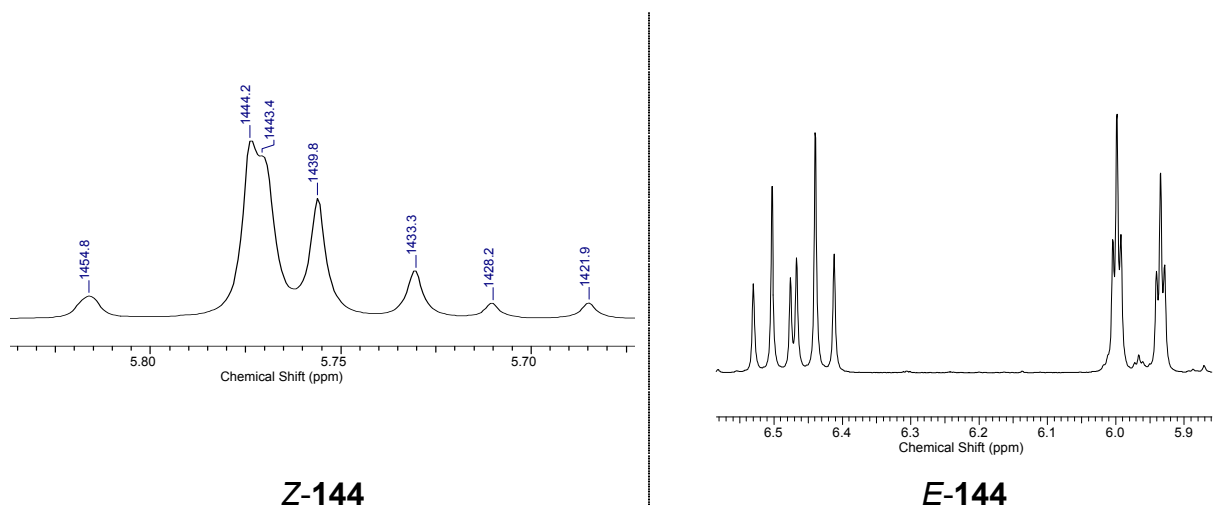
**Esquema 1.42:** Preparação do enolsilano  $\alpha,\beta$ -insaturado **100'**.

Não foi possível mensurar as constantes de acoplamento no espectro de <sup>1</sup>H de Z-**144** devido ao efeito de segunda ordem observado nos sinais H-17 e H-18, conforme mostrado na Figura 1.9. Posteriormente, foi obtido o composto E-**144** como produto de isomerização (Tabela 1.12), permitindo a atribuição inequívoca da configuração de Z-**144**.<sup>110</sup>

<sup>108</sup> Kojima, S.; Hidaka, T.; Yamakawa, A. *Chem. Lett.* **2005**, 34, 470.

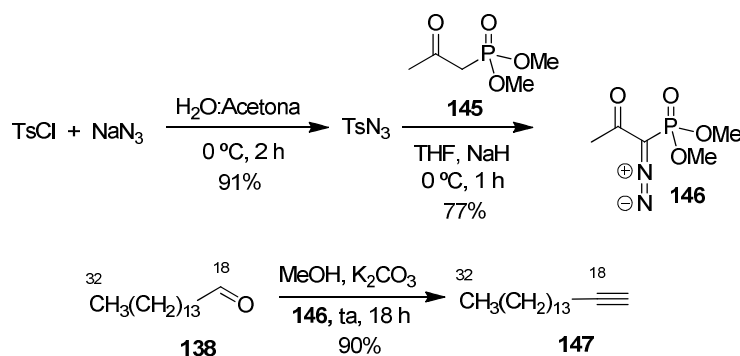
<sup>109</sup> Orden, L. J.; Patterson, B. D.; Rychnovsky, S. D. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 5784.

<sup>110</sup> Os espectros dos compostos E-**144** e Z-**144** estão representados na seção de anexos.



**Figura 1.9:** Expansões da região olefínica referentes aos hidrogênios H-17 e H-18 dos espectros dos compostos **Z-144** e **E-144**.

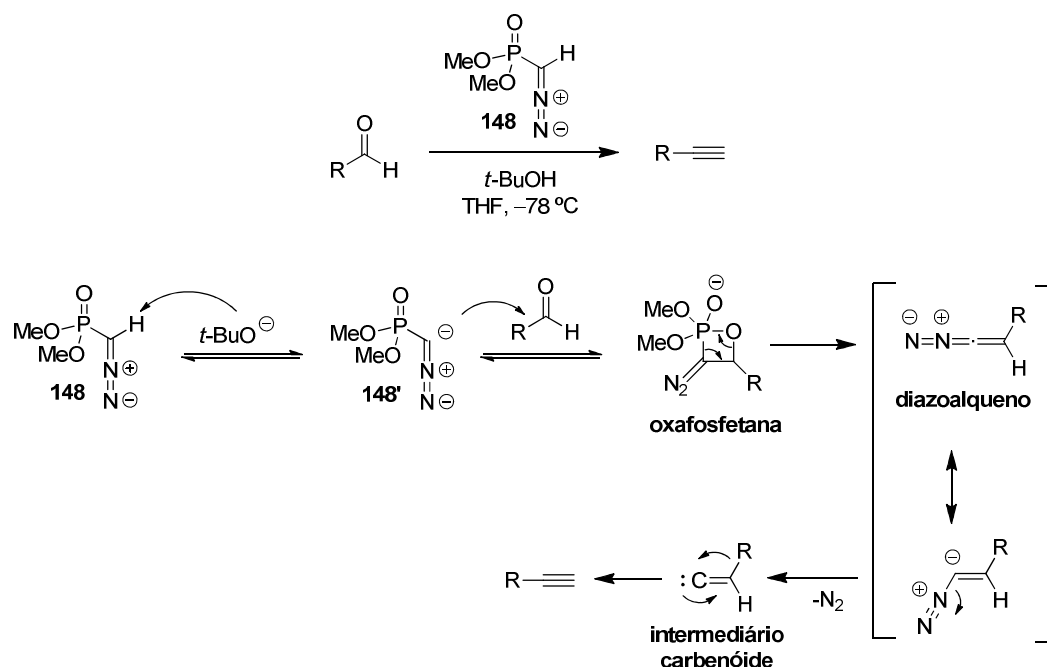
A preparação do enolsilano **100** envolveu, inicialmente, a obtenção do alcino terminal **147** empregando as condições de homologação de Seyferth–Gilbert, com o reagente de Ohira-Bestmann **146** (Esquema 1.43).<sup>111</sup> Para a formação deste reagente, inicialmente obteve-se  $\text{TsN}_3$  pela reação entre  $\text{TsCl}$  e  $\text{NaN}_3$ , em 91% de rendimento (Esquema 1.43). Em seguida, a reação do cetofosfonato **145** com  $\text{NaH}$  e  $\text{TsN}_3$  forneceu, após purificação por cromatografia, o reagente de Ohira-Bestmann **146** em 77% de rendimento. Assim, tratou-se o aldeído **138** com **146**, em  $\text{MeOH}$  e  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , fornecendo o alcino terminal **147** em 90% de rendimento.



**Esquema 1.43:** Preparação do alcino **147**.

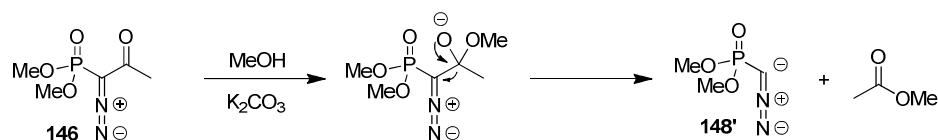
<sup>111</sup> (a) Müller, S.; Liepold, B.; Roth, G.; Bestmann, H. J. *Synlett* **1996**, 521. (b) Roth, G.; Liepold, B.; Müller, S.; Bestmann, H. J. *Synthesis* **2004**, 59.

O reagente desenvolvido inicialmente para a reação de homologação de Seyferth–Gilbert foi o fosfonato **148** (Esquema 1.44). Para sua utilização, é necessário o emprego de uma base para abstração do hidrogênio do fosfonato **148**, que após ataque a uma carbonila, leva a formação da oxafosfetana em uma reação do tipo Wittig. A decomposição da oxafosfetana leva a formação de uma espécie diazoalqueno, instável, que se decompõe liberando  $N_2$  e um intermediário carbenóide, o qual sofre rearranjo e conduz ao alcino terminal.

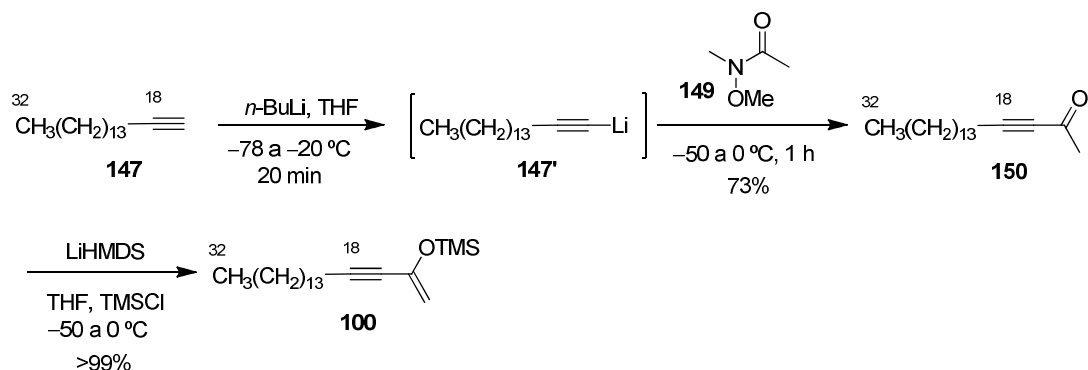


**Esquema 1.44:** Mecanismo para reação de Seyferth–Gilbert.

A necessidade de uma base relativamente forte nesta reação tornou-a impraticável para diversos substratos contendo grupos funcionais sensíveis a condições básicas, inclusive a aldeídos contendo hidrogênios  $\alpha$ -carbonílicos enolizáveis. Com o desenvolvimento do reagente de Ohira-Bestmann **146**, foi possível esta mesma transformação em condições brandas, a temperatura ambiente e sem a necessidade de condições anidras. Nestas condições reacionais, temos a adição de uma molécula de metanol à carbonila do fosfonato, decompondo-se no mesmo intermediário **148'** obtido do reagente original (Esquema 1.45).

Esquema 1.45: Reagente de Ohira-Bestmann **146**.

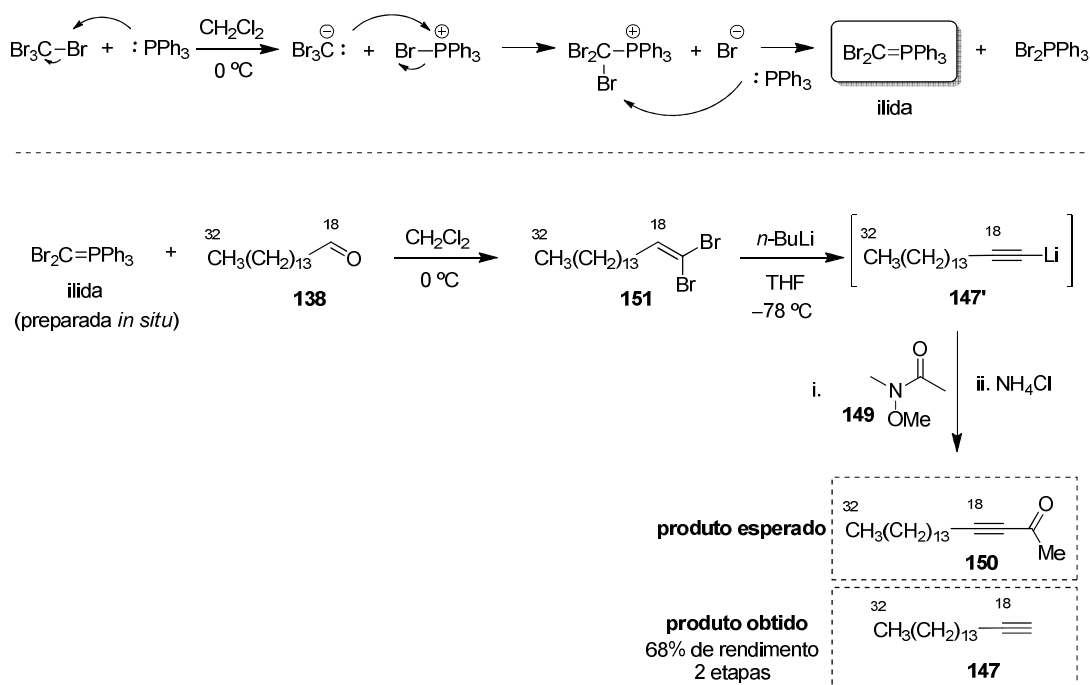
O alcino **147**, por sua vez, quando tratado com *n*-BuLi (formando o acetileno de lítio) seguido da adição do eletrófilo **149**, conduziu a cetona **150** desejada em 73% de rendimento (Esquema 1.46). Com a metilcetona **150** em mãos, procedemos com a preparação do enolsilano **100** empregando TMSCl e LiHMDS, em rendimento quantitativo.

Esquema 1.46: Preparação do enolsilano **100**.

Uma segunda estratégia para a preparação da cetona **150** foi investigada empregando a olefinação de Corey-Fuchs.<sup>112</sup> A reação de Corey-Fuchs é uma metodologia de duas etapas que busca a transformação de um aldeído em um alcino terminal. A primeira etapa leva a preparação *in situ* da ilida dibromada a partir de 2 equivalentes de  $PPh_3$  e 1 equivalente de  $CBr_4$ , que é então usada em uma reação do tipo Wittig. Ao utilizarmos o aldeído **138**, tivemos a formação do intermediário dibromado **151** (Esquema 1.47). Em seguida, utilizando dois equivalentes de *n*-BuLi forma-se o acetileno de lítio **147'**. No mesmo pote reacional foi adicionado a amida **149** buscando a preparação da metilcetona **150**. No entanto, apenas o alcino terminal **147** foi isolado, em 68% de rendimento. A metodologia de Corey-Fuchs almeja a obtenção de

<sup>112</sup> Corey, E. J.; Fuchs, P. L. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 13, 3769.

alcinos terminais. Contudo, diversos exemplos na literatura apontam a utilização de um eletrófilo ao termino da reação, fornecendo alcinos substituídos.<sup>113</sup>



**Esquema 1.47:** Tentativa de preparação da metilcetona **150** via olefinação de Corey-Fuchs.

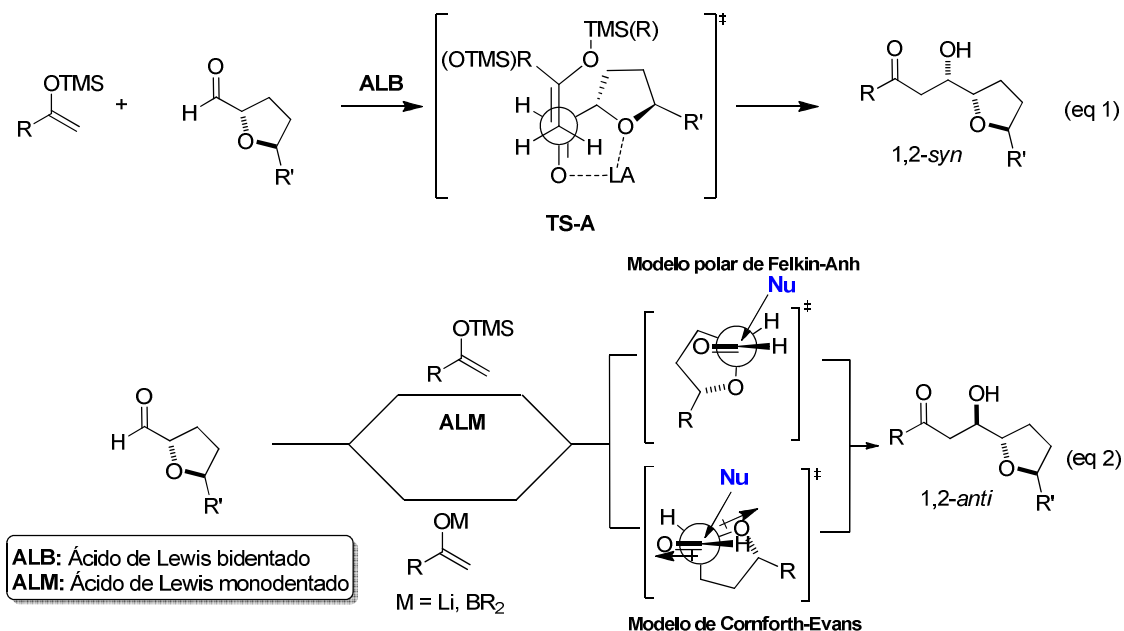
#### 1.4.4. Construção do Estereocentro em C-14 e Conclusão da Síntese da gionotriponina (**11**).

##### 1.4.4.1. Estudos da Reação Aldólica de Mukaiyama e Estereoindução 1,3 em Reduções de $\beta$ -Hidroxi Cetonas

O objetivo nesta parte do trabalho foi o de encontrar uma condição adequada de forma a permitir o ataque de um enolsilano pela face *Si* do  $\alpha$ -alcóxi aldeído **101**, construindo assim, o estereocentro C14 requerido para a gionotriponina (**11**). Para este fim, foi assumido que uma reação aldólica do tipo Mukaiyama em condições de

<sup>113</sup> Kürti, L.; Czako, B. Em: "Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis", Elsevier, Amsterdam, **2005**.

quelação poderia fornecer o estereocentro desejado C14, conforme representado no esquema 1.48 (eq 1).<sup>114</sup>



**Esquema 1.48:** Indução 1,2 esperada de reações aldólicas envolvendo  $\alpha$ -alcoxi aldeídos.

A coordenação do ácido de Lewis (bidentado) com a carbonila e o átomo de oxigênio do THF manteria o substrato em uma conformação rígida, permitindo o ataque do enolsilano pela face menos impedida do aldeído, através do estado de transição **TS-A** segundo o modelo de Cram-quelado, levando à formação do aduto de aldol 1,2-*syn*.<sup>115</sup> Por outro lado, com a utilização de um ácido de Lewis monodentado, em uma reação aldólica do tipo Mukaiyama, bem como uma reação aldólica envolvendo um enolato metálico pré-formado com o  $\alpha$ -alcóxi aldeído **101**, podemos esperar a formação do aduto de aldol 1,2-*anti* (eq 2, esquema 1.48).<sup>116</sup>

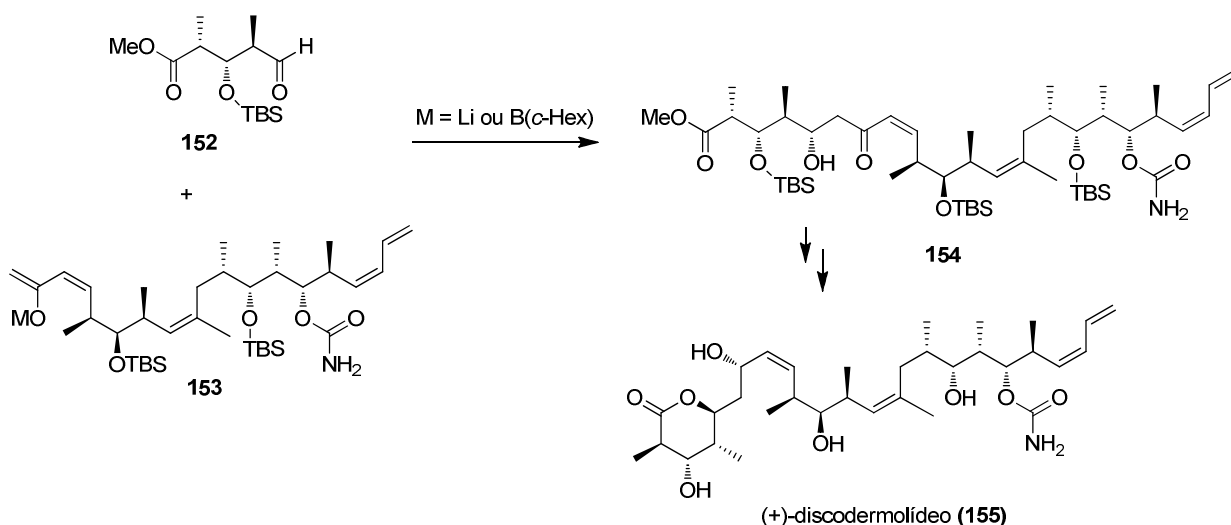
<sup>114</sup> Mengel, A.; Reiser, O. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1191.

<sup>115</sup> Para exemplos de reação aldólica de Mukaiyama envolvendo ativação de carbonila com ácido de Lewis bidentado e  $\alpha$ -alcoxi aldeídos, ver: (a) Heathcock, C. H.; Davidsen, S. K.; Hug, K. T.; Flippin, L. A. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3027. (b) Heathcock, C. H.; Montgomery, S. H. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1001. (c) Reetz, M. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1984**, *23*, 556. (d) Reetz, M. T.; Kessler, K. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5434.

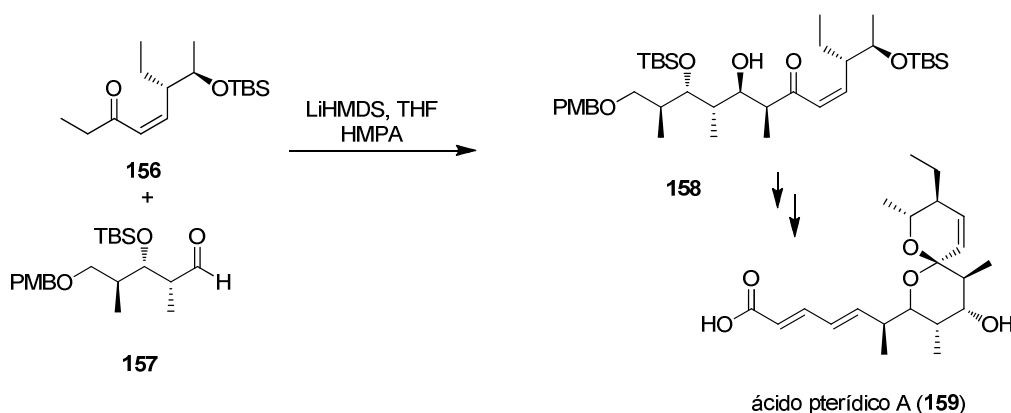
<sup>116</sup> Para exemplos de indução 1,2-*anti* envolvendo  $\alpha$ -alcoxi aldeídos, ver: (a) Cee, V. J.; Cramer, C. J.; Evans, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2920. (b) Evans, D. A.; Siska, S. J.; Cee, V. J. *Angew. Chem.*,

O primeiro enolsilano escolhido foi o **100'**, visto que o aduto de aldol obtido, em tese, apresentaria a dupla ligação com a geometria necessária. A escolha foi baseada em resultados na literatura que mostraram a utilização de enolatos de B/Li de cetonas Z- $\alpha,\beta$ -insaturadas na síntese do (+)-discodermolídeo (**155**),<sup>117</sup> e de lítio na síntese do ácido pterídico A (**159**),<sup>102</sup> sem a perda da geometria da dupla ligação (Esquema 1.49).

(+)-Discodermolídeo (Paterson e col.)<sup>119</sup>



Ácido pterídico A (Dias e Salles Jr.)<sup>109</sup>



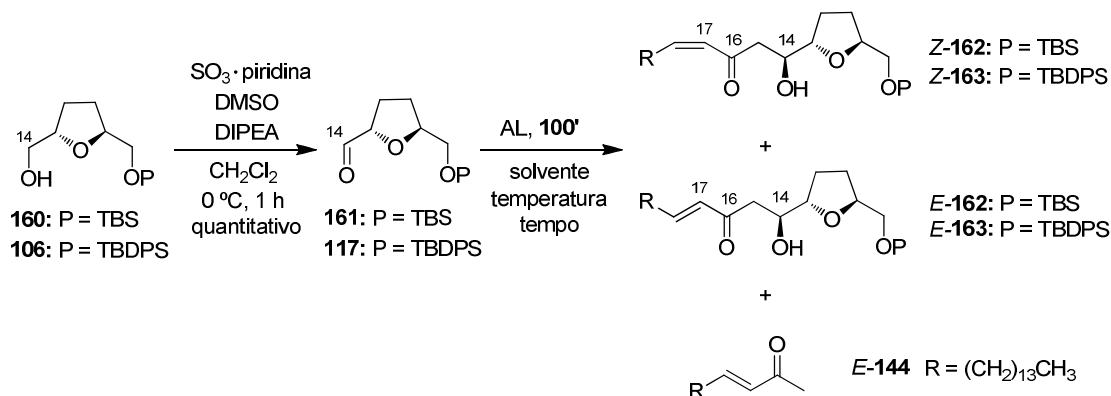
**Esquema 1.49:** Síntese do (+)-discodermolídeo (**155**) e do ácido pterídico A (**159**).

*Int. Ed.* **2003**, *42*, 1761. (c) Evans, D. A.; Cee, V. J.; Siska, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9433. (d) Borg, T.; Danielsson, J.; Somfai, P. *Chem. Comm.* **2010**, *46*, 1281. (e) Borg, T.; Danielsson, K.; Mohiti, M.; Restorp, P.; Somfai, P. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 2022.

<sup>117</sup> Paterson, I.; Delgado, O.; Florence, G. J.; O'Brien, M.; Scott, J. P.; Sereinig, N. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 150.

A diastereosseletividade da reação aldólica de Mukaiyama foi então investigada utilizando os aldeídos **117** e **161** como modelos, antes de expor o aldeído avançado **101** na reação em questão (Tabela 1.12).

**Tabela 1.12:** Estudo modelo da reação aldólica de Mukaiyama.



entrada	P	solvente	T (°C)	AL (equiv)	tempo	rendimento
1	TBS	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-78	MgBr <sub>2</sub> .OEt <sub>2</sub> (3)	4,5 h	6% [Z-162], 55% [E-144]
2	TBS	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-30	MgBr <sub>2</sub> .OEt <sub>2</sub> (3)	4,5 h	38% [Z-162], 22% [E-162], 28% [E-144]
3	TBS	PhMe	-30	MgBr <sub>2</sub> .OEt <sub>2</sub> (3)	4,5 h	apenas E-144 <sup>a</sup>
4	TBDPS	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0	MgBr <sub>2</sub> .OEt <sub>2</sub> (3)	4,5 h	20% [E-163], 21% [E-144]
5	TBDPS	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-78	SnCl <sub>4</sub> (1)	1 h	apenas E-144 <sup>a</sup>
6	TBDPS	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-78	TiCl <sub>4</sub> (1)	1 h	apenas E-144 <sup>a</sup>
7	TBDPS	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-78	Sn(OTf) <sub>2</sub> (1)	1 h	apenas E-144 <sup>a</sup>
8	TBDPS	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-78	Me <sub>2</sub> AlCl (1)	1 h	apenas E-144 <sup>a</sup>
9	TBDPS	Et <sub>2</sub> O	ta	LiClO <sub>4</sub> (5 M)	18 h	apenas E-144 <sup>a</sup>
10	TBDPS	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	ta	LiClO <sub>4</sub> (3 mol%)	4 h	apenas E-144 <sup>a</sup>

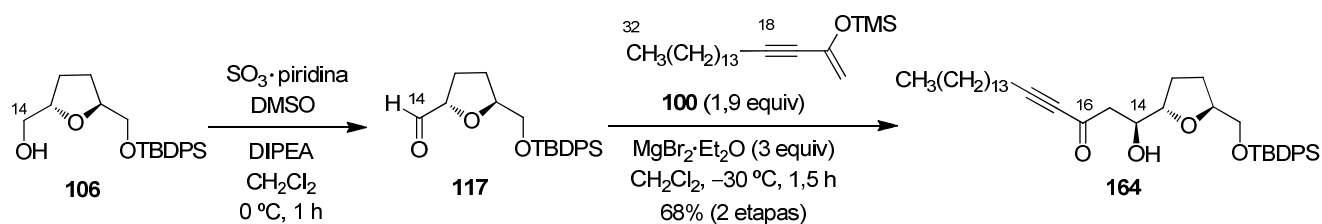
**Condições:** Uma solução 0,2 M de **100'** (1,5 equiv) adicionada a uma solução 0,2 M do aldeído (1 equiv) pré-ativado com o ácido de Lewis (AL) durante 5 min. <sup>a</sup>) Rendimento não quantificado.

Porém, não se obteve resultados satisfatórios com o enolsilano **100'**. A exposição do aldeído **161** com enolsilano **100'** na presença de MgBr<sub>2</sub>.Et<sub>2</sub>O a -78 °C (Tabela 1.12, entrada 1), forneceu o aduto Z-**162** em apenas 6,3% de rendimento, bem como a obtenção de 55% da metilcetona isomerizada E-**144**. Já com a temperatura reacional à -30 °C (Tabela 1.12, entrada 2), foram obtidos a mistura dos adutos Z-**162** e E-**162** em 38 e 22% de rendimento (60% de conversão), além da obtenção de 22% da metilcetona isomerizada E-**144**. Vários exemplos na literatura mostram que SnCl<sub>4</sub> e



TiCl<sub>4</sub> são os ácidos de Lewis com melhor performance em reações aldólicas do tipo Mukaiyama em condições de quelação.<sup>67</sup> Contudo, as reações estudadas evidenciaram apenas a decomposição do enolsilano concomitante com a isomerização da dupla ligação (Tabela 1.12, entradas 5-6). Da mesma forma, Sn(OTf)<sub>2</sub> e Me<sub>2</sub>AlCl (Tabela 1.12, entradas 7-8) apresentaram resultados semelhantes. LiClO<sub>4</sub> também tem sido utilizado como um ácido de Lewis, tanto em altas concentrações (sistema homogêneo em éter etílico, entrada 9),<sup>118</sup> bem como em quantidades catalíticas (sistema heterogêneo em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, entrada 10).<sup>119</sup> Porém, não se observou a formação do produto desejado.

Felizmente, para nossa imensa satisfação, verificou-se que a reação aldólica de Mukaiyama entre o aldeído **117** e o enolsilano **100** utilizando MgBr<sub>2</sub>·Et<sub>2</sub>O forneceu unicamente o aduto de aldol **164** em 68% de rendimento (Esquema 1.50).

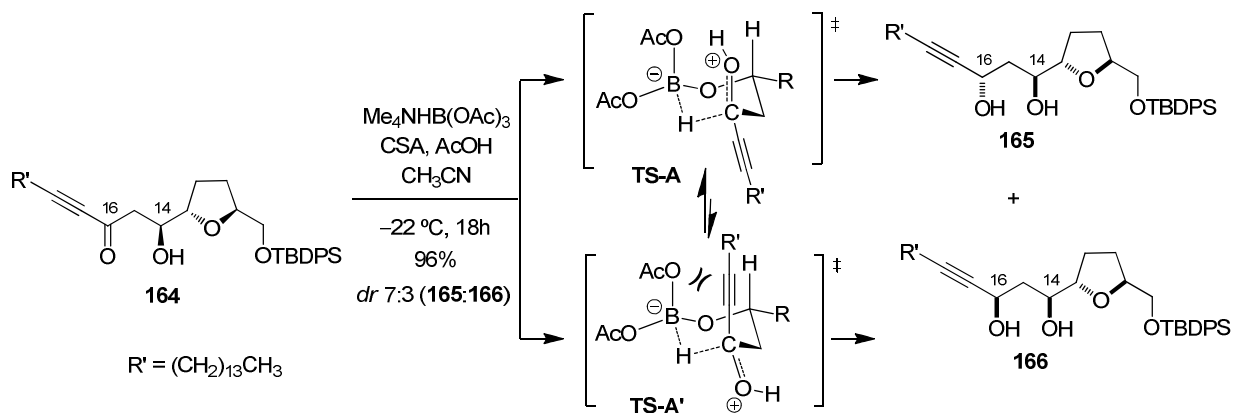


**Esquema 1.50:** Estudo modelo da reação aldólica de Mukaiyama entre **100** e **117**.

Com o aduto de aldol **164** em mãos, foi dado continuidade ao estudo modelo voltado, agora, ao estabelecimento da relação 1,3-*anti* entre os estereocentros C14 e C16 presentes na goniotrionina (**11**). Usando Me<sub>4</sub>NBH(OAc)<sub>3</sub>, em AcOH e MeCN, uma mistura inseparável dos dióis **165** e **166** foi obtida em excelente rendimento, mas em baixa diastereoseletividade (7:3) em favor do diol 1,3-*anti* (Esquema 1.51).

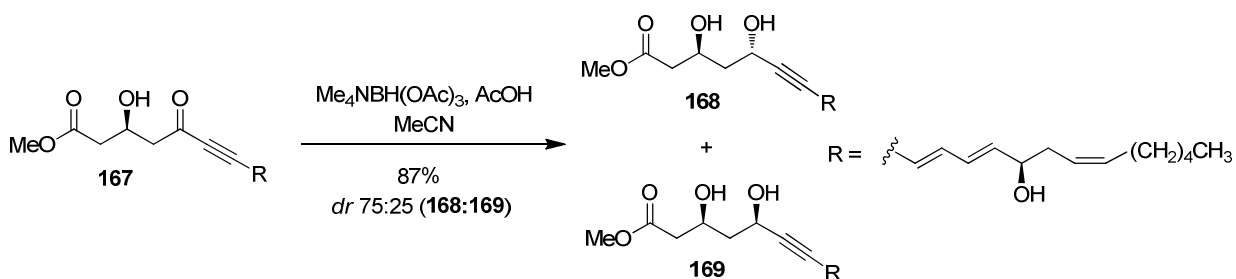
<sup>118</sup> Reetz, M. T.; Raguse, B.; Marth, C. F.; Hügel, H. M.; Bach, T.; Fox, D. N. A. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5731.

<sup>119</sup> Reetz, M. T.; Fox, D. N. A. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1119.



**Esquema 1.51:** Redução 1,3 do aduto de aldol **164**.

De maneira geral, altos níveis de seletividade 1,3-*anti* são obtidas empregando esta metodologia. Em nosso sistema, acreditamos que a tripla ligação da cetona atenua as repulsões 1,3-diaxiais responsáveis pela diastereosseletividade nesta transformação, que estão presentes no estado de transição cíclico **TS-A'** (Esquema 1.51).<sup>120</sup> Trabalhos anteriores também mostraram baixa seletividade 1,3-*anti* envolvendo alquinil cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas (Esquema 1.52).<sup>121</sup>



**Esquema 1.52:** Redução 1,3-*anti* de **167**.

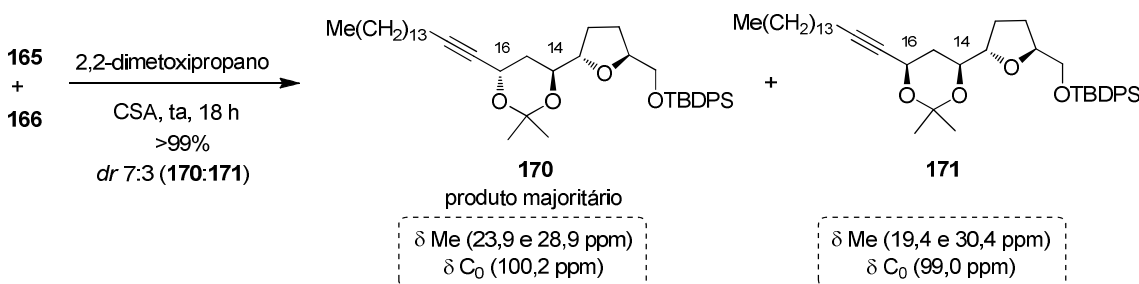
A formação dos acetonídeos **170** e **171** (separáveis por cromatografia) e inspeção dos seus deslocamentos químicos nos espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$ , segundo o método de Rychnovsky,<sup>122</sup> permitiu atribuir a estereoquímica relativa dos dióis **165** e **166** (Esquema 1.53). Observou-se  $\delta$  de 23,9 e 28,9 ppm ( $\Delta\delta \sim 5$  ppm) para as metilas e

<sup>120</sup> Evans, D. A.; Chapman, K. T.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3560.

<sup>121</sup> Chauhan, K.; Bhatt, R. K.; Falck, J. R.; Capdevila, J. H. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1825.

<sup>122</sup> Rychnovsky, S. D.; Rogers, J. B.; Yang, G. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3511.

100,2 ppm para o carbono quaternário do acetonídeo **170** majoritário, consistentes com a configuração relativa 1,3-*anti* de acetonídeos Classe 3 ( $sp^3$ - $sp$ ) (Esquema 1.54). De maneira análoga, a relação 1,3-*syn* para o acetonídeo **171** foi estabelecida, observando-se  $\delta$  de 19,4 e 30,4 ppm ( $\Delta\delta \sim 11$  ppm) para as metilas e 99,0 ppm para o carbono quaternário, consistentes com a configuração relativa 1,3-*syn* de acetonídeos.

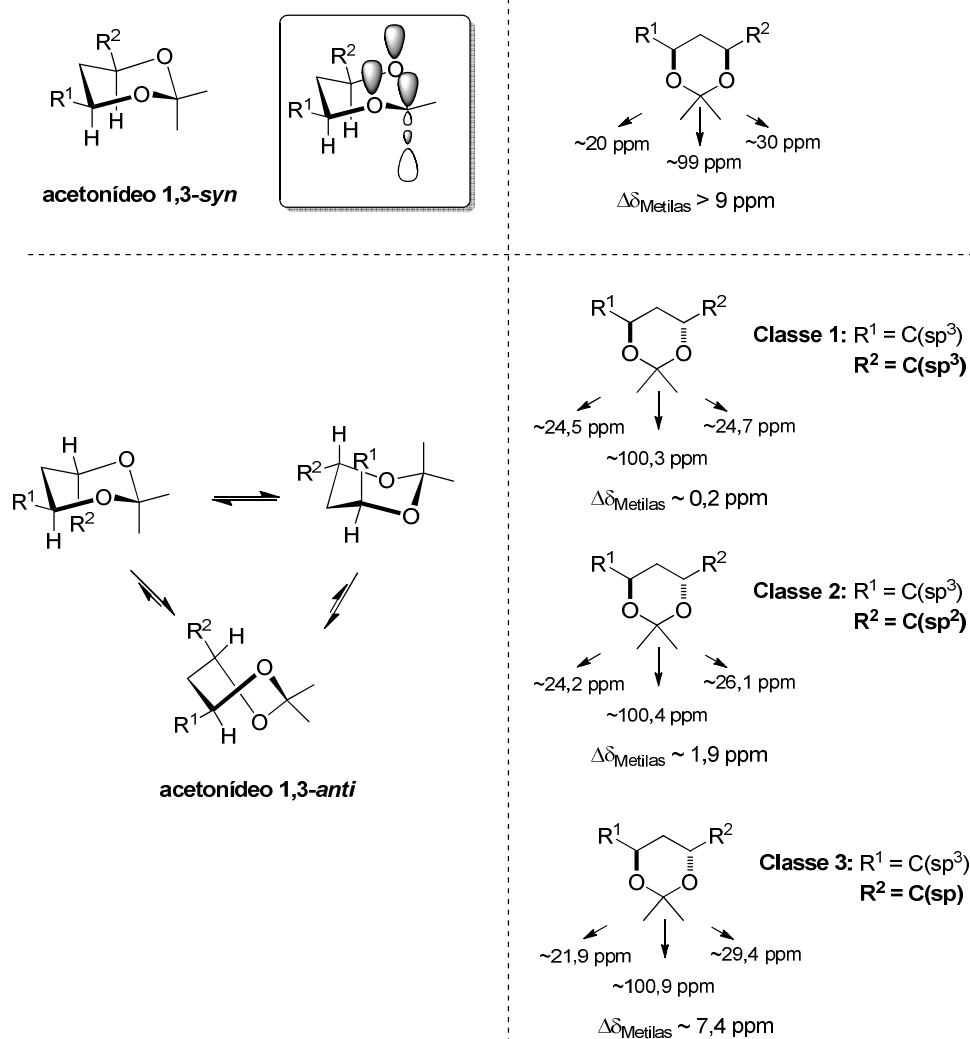


**Esquema 1.53:** Determinação da estereoquímica relativa dos dióis **170** e **171**.

O trabalho de Rychnovsky teve como base a observação experimental de espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  para cerca de 200 moléculas distintas publicadas na literatura.<sup>124</sup> Ele concluiu que acetonídeos derivados de dióis 1,3-*syn* apresentam-se em uma conformação do tipo cadeira, e os deslocamentos químicos das metilas do anel dimetilacetonídeo apresentam  $\Delta\delta_{\text{Metilas}} > 9$  ppm, e o carbono quaternário com deslocamento químico em torno de 99 ppm (Esquema 1.54). Por outro lado, acetonídeos derivados de dióis 1,3-*anti* existem em um equilíbrio entre a conformação do tipo bote torcido (predominante) e cadeira, apresentando deslocamentos químicos para as metilas com  $\Delta\delta_{\text{Metilas}} < 9$  ppm, variando em função da hibridização do substituinte no anel. Verifica-se também que o carbono quaternário do acetonídeo 1,3-*anti* apresenta deslocamento químico em torno de 100,5 ppm. Tormena, Dias e Rittner racionalizaram a origem destes deslocamentos químicos, bem como o equilíbrio conformacional compatível a cada uma das classes categorizadas por Rychnovsky.<sup>123</sup> Na conformação cadeira, é possível uma grande estabilização energética entre os pares de elétrons na posição *axial* ( $LP_{(O)}$ ) dos oxigênios, com o orbital antiligante  $\sigma^*_{\text{C-Me}}$ ,

<sup>123</sup> Tormena, C. F.; Dias, L. C.; Rittner, R. J. *Phys. Chem. A* **2005**, *109*, 6077.

também em *axial*, levando a um aumento na densidade eletrônica no carbono da metila em *axial*, e do carbono C<sub>0</sub>, o que explica o aumento de blindagem observada para acetonídeos *cis*.

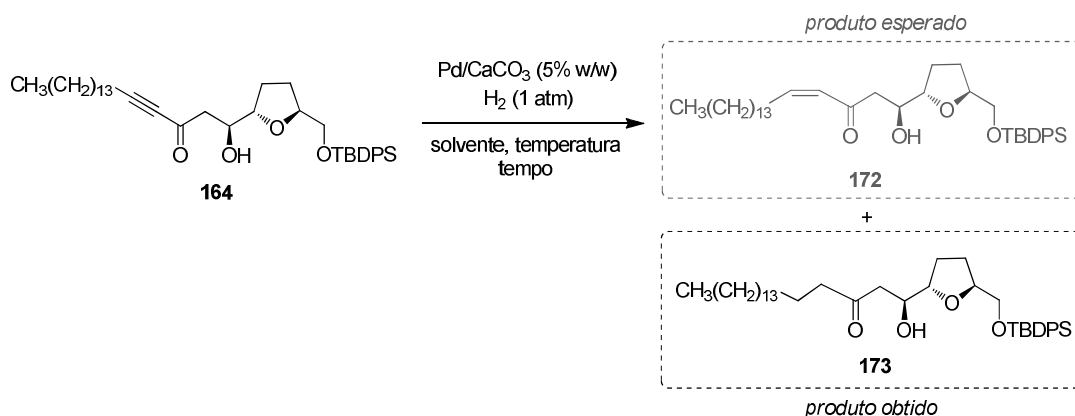


**Esquema 1.54:** Esquema da análise de RMN de <sup>13</sup>C para acetonídeos com relação 1,3 desenvolvida por Rychnovsky.

Neste ponto, demos continuidade ao nosso estudo modelo e tentamos estabelecer a dupla ligação na cetona  $\alpha,\beta$ -acetilênica **164** via reação de hidrogenação parcial para a dupla ligação, com o objetivo de obtermos um derivado **172** contendo uma dupla ligação conforme delineado no tabela 1.13. Esta espécie seria então

submetida as condições de redução 1,3-*anti* anteriores, e possivelmente, forneceria maiores níveis de seletividade em virtude do aumento da natureza estérea do grupo ligado a carbonila. Para esta reação de hidrogenação, nossa primeira escolha foi a condição de Lindlar, que emprega paládio depositado sobre  $\text{CaCO}_3$  ou  $\text{BaSO}_4$  envenenado com chumbo, que inativa parcialmente sua atividade catalítica para hidrogenação. Isso porque, em teoria, a ligação tripla, mais rica em elétrons, apresenta reatividade maior que duplas, permitindo uma reação de hidrogenação parcial. Além disso, é bastante comum utilizar piridina ou quinolina, inativando ainda mais a atividade catalítica do paládio. Porém, para nossa surpresa, em nenhuma condição testada conseguimos interromper a reação sem que todo o produto fosse reduzido, formando o composto saturado **173** (Tabela 1.13, entradas 1-3). Além disso, o substrato, quando submetido a 0 °C, não apresentou reatividade (entrada 4).

**Tabela 1.13:** Reação de hidrogenação empregando o catalisador de Lindlar.

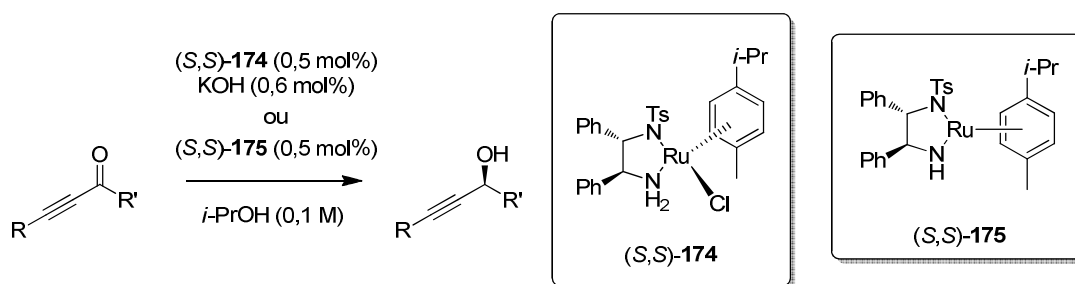


entrada	Solvente	Temp	base (equiv)	Tempo	Rendimento (%) <sup>c</sup>
1	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	t.a.	quinolina (0,5)	30 min	72% [ <b>173</b> ]
2	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	t.a.	quinolina (0,5)	10 min	70% [ <b>173</b> ]
3	tolueno	t.a.	quinolina (0,5)	10 min	ND <sup>b</sup> [ <b>173</b> ]
4	tolueno	0 °C	quinolina (0,5)	12 horas	NR

<sup>a)</sup> Equivalentes em relação ao substrato. <sup>b)</sup> Rendimento não avaliado, sendo a conversão verificada por RMN do bruto da reação. <sup>c)</sup> Após purificação por cromatografia.

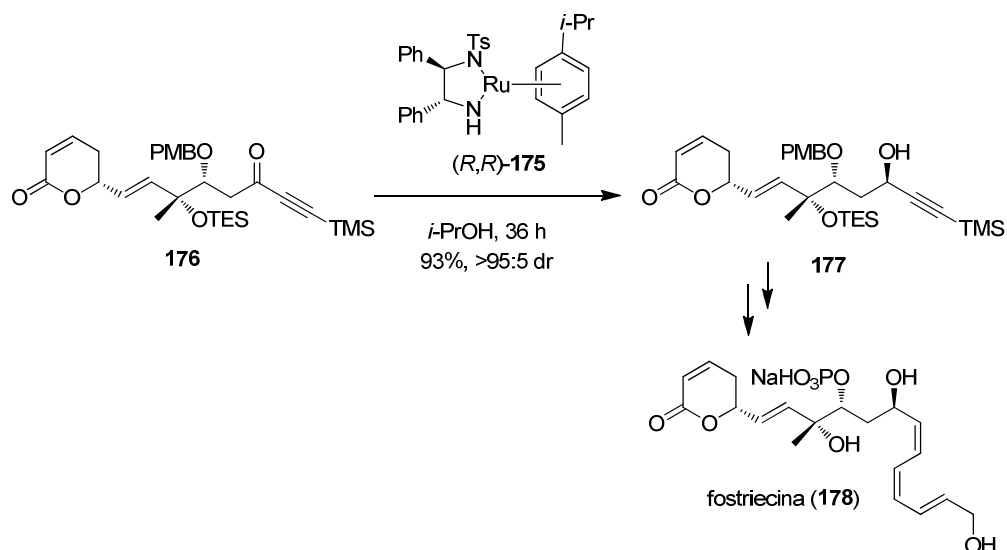
Em vista destes resultados desapontadores, foi visualizada a possibilidade de utilizar catalisadores quirais para a redução assimétrica da carbonila em C16. A

metodologia escolhida para esse propósito foi a hidrogenação assimétrica desenvolvida por Noyori para cetonas  $\alpha,\beta$ -acetilênicas (Esquema 1.55).<sup>124</sup> Neste método, o catalisador (*S,S*)-**174** comercial, por exemplo, pode ser utilizado na presença de KOH em isopropanol. Porém, para substratos mais sensíveis a base, costuma-se utilizar (*S,S*)-**175**, que pode ser facilmente preparado.



**Esquema 1.55:** Reação de hidrogenação assimétrica de Noyori.

Esta reação é extremamente robusta tendo sido utilizada na síntese total de moléculas altamente complexas, como foi o caso da síntese da fostriecina **178**, realizada por Jacobsen e col. em 2001 (Esquema 1.56).<sup>125</sup>

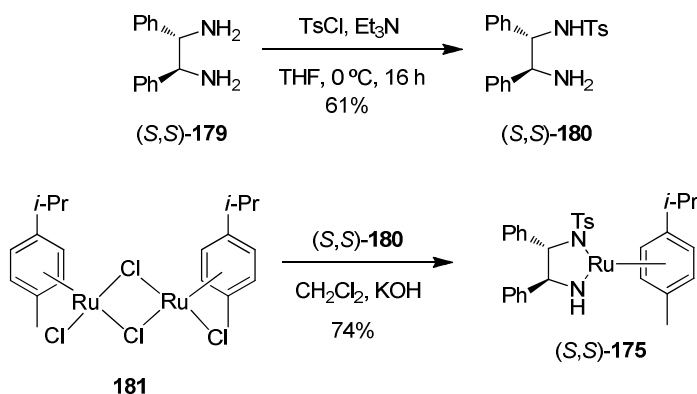


**Esquema 1.56:** Aplicação da hidrogenação assimétrica na síntese da fostriecina.

<sup>124</sup> Matsumura, K.; Hashiguchi, S.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8738.

<sup>125</sup> Chavez, D. E.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3667.

A partir destas considerações, demos início a preparação do catalisador (S,S)-**175**. Inicialmente, foi realizada a monoproteção da diamina (S,S)-**179**, fornecendo o intermediário (S,S)-**180** em 61% de rendimento (Esquema 1.57). Em seguida, tratou-se a espécie dimérica de Rutênio **181** com a diamina (S,S)-**180** e KOH, fornecendo o catalisador (S,S)-**175** em 74% de rendimento. O catalisador em questão foi utilizado diretamente em nosso substrato, conforme discutido na próxima seção.

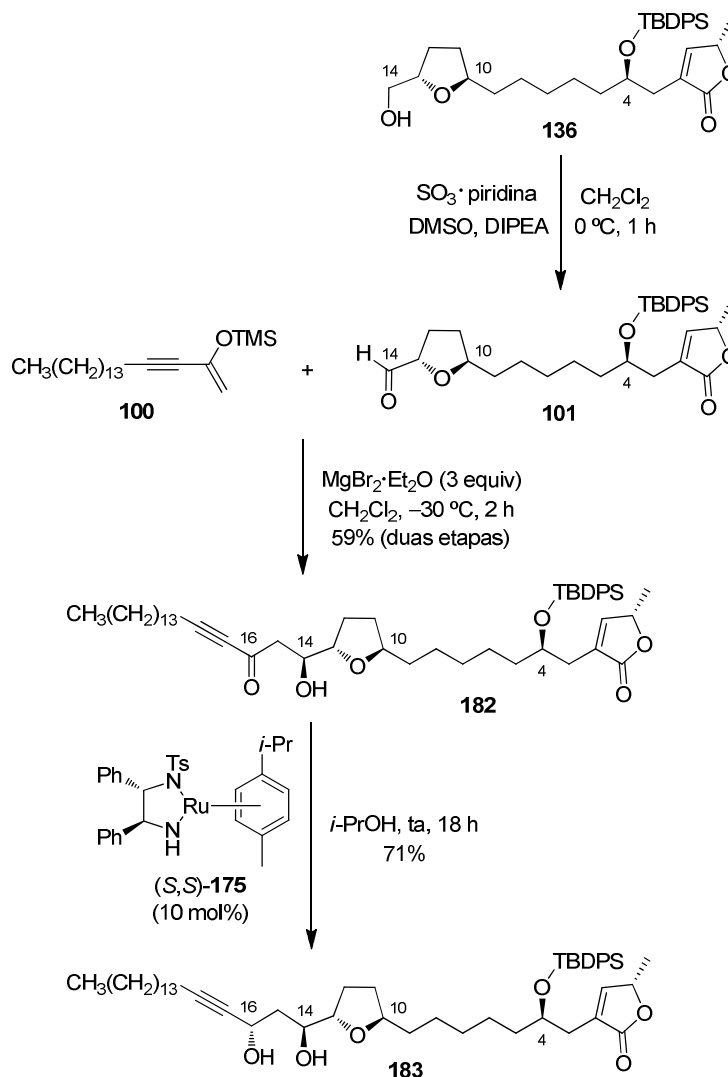


**Esquema 1.57:** Preparação do catalisador (S,S)-**175**.

#### 1.4.4.2. Reação Aldólica de Mukaiyama entre o Enolsilano **100** e Aldeído **101**. Conclusão da Síntese da goniotriponina (**11**)

A conclusão da síntese da goniotriponina (**11**) teve início com a preparação do aldeído **101** nas condições de oxidação de Parikh-Doering (Esquema 1.58). Em seguida, o acoplamento entre os fragmentos avançados **100** (C15-C32) e **101** (C1-C14) utilizando as condições de quelação da reação aldólica de Mukaiyama otimizadas na seção anterior, empregando  $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$  como ácido de Lewis, forneceu o aduto de aldol **182** em 59% de rendimento para duas etapas como único diastereoisômero (Esquema 1.58). Este resultado confirmou o esperado, baseado nos estudos modelo com **117** e **100** (Esquema 1.50). Em seguida, a construção do centro estereogênico em C16 foi feito usando a reação de hidrogenação de Noyori.<sup>126</sup> Quando o aduto de aldol

**182** foi exposto ao catalisador de Noyori (*S,S*)-**175**, observou-se a formação do diol **183** como único diastereoisômero em 71% de rendimento.



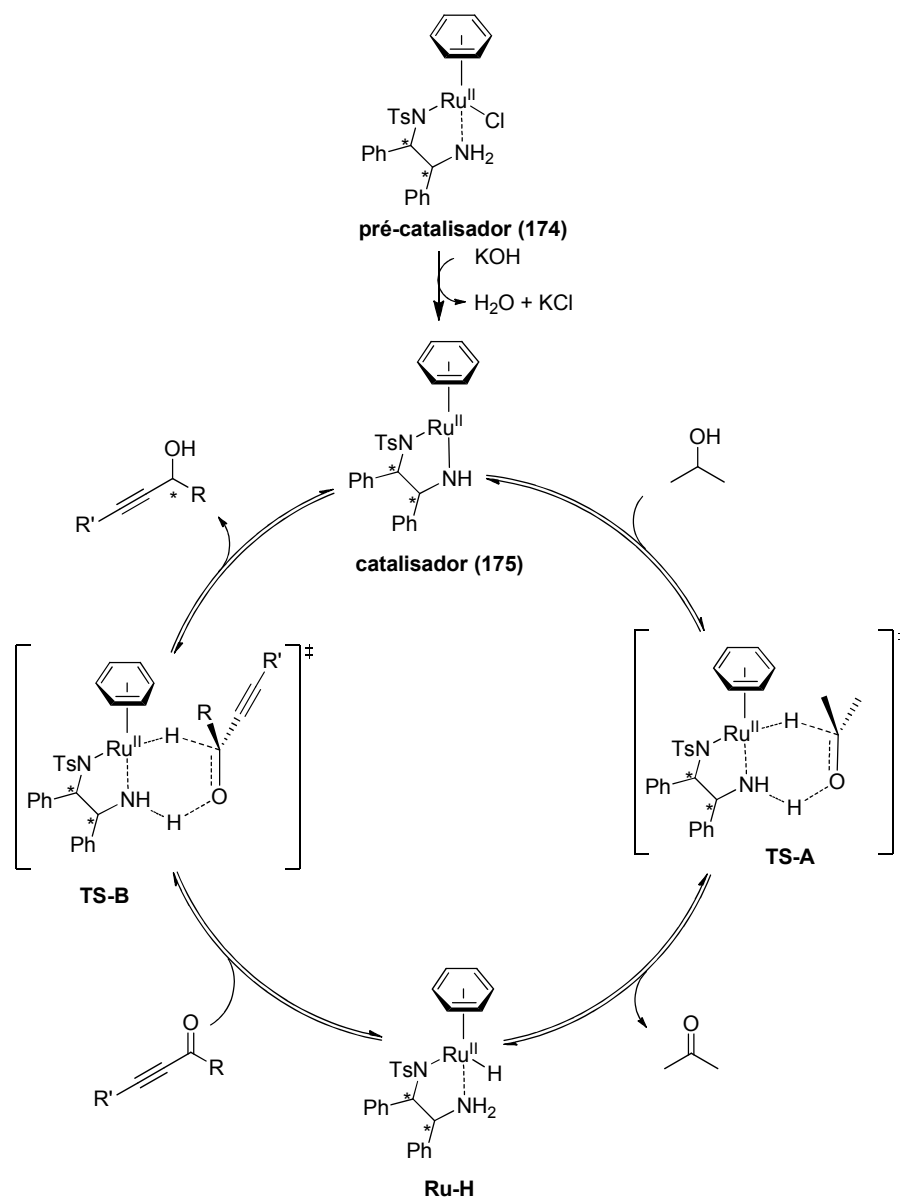
**Esquema 1.58:** Síntese do diol **183** (C1-C32).

A seletividade desta reação de hidrogenação assimétrica é racionalizada a partir do mecanismo proposto por Noyori e colaboradores,<sup>126</sup> conforme delineado no esquema 1.59. O pré-catalisador **174** poderia ser utilizado nesta reação, o qual após exposição na presença de KOH levaria a formação do catalisador **175**. Assim, **175** complexa-se a uma molécula de *i*-PrOH, que fornece o hidreto para a reação de

<sup>126</sup> Noyori, R.; Yamakawa, M.; Hashiguchi, S. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7931.

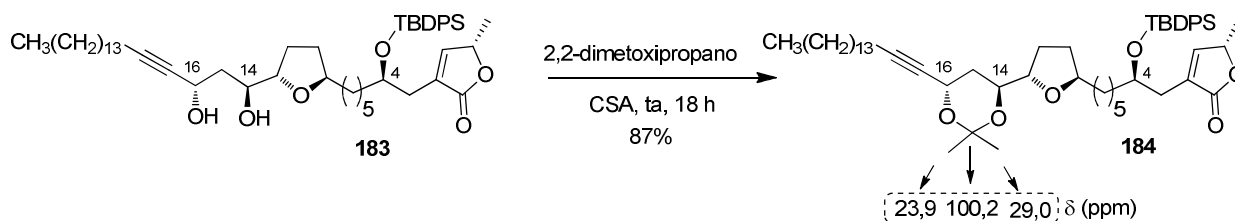


redução, passando pelo estado de transição **TS-A** produzindo a espécie **Ru-H**. Em seguida, após complexação da hidroamina ao oxigênio da carbonila da cetona  $\alpha,\beta$ -acetilênica, ocorre a transferência do hidreto ligado ao rutênio para a carbonila da cetona a partir de **TS-B**. A face preferencial da carbonila será determinada pela configuração dos centros estereogênicos presentes na diamina. Uma importante característica deste mecanismo é a reversibilidade de todos os processos, o que implica na necessidade de utilizar-se condições diluídas (0,05 M), evitando uma possível erosão na seletividade da reação.



**Esquema 1.59:** Mecanismo da reação de hidrogenação assimétrica de Noyori.

A preparação do acetonídeo **184** permitiu a confirmação da estereoquímica relativa 1,3-*anti* do diol **183** via análise do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  através do método de Rychnovsky (Esquema 1.60). Os deslocamentos químicos em 23,9 e 29,0 ppm para as metilas e em 100,2 ppm para o carbono quaternário são compatíveis com a relação 1,3-*trans*.

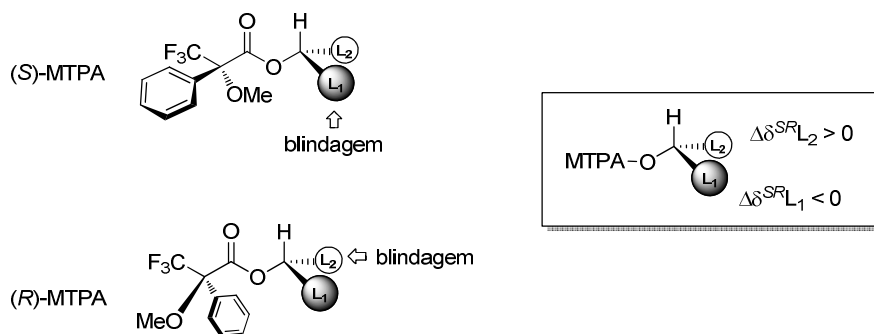


**Esquema 1.60:** Preparação do acetonídeo **184**.

Neste ponto do trabalho, voltamos nossa atenção para a prova inequívoca da configuração absoluta dos novos centros estereogênicos criados em C14 e C16. Para isso, escolhemos a análise de RMN de  $^1\text{H}$  dos derivados dos ácidos de Mosher (MTPA), que tem sido comumente utilizados para a identificação estrutural de acetogeninas naturais contendo anéis mono- e bis-THF.<sup>127</sup> Este método é baseado na blindagem seletiva que o grupo aromático do derivado MTPA exerce sobre os substituintes L1 e L2 (Esquema 1.61). Assim, o substituinte que estiver do mesmo lado do grupo aromático será blindado. Desta forma, para o mesmo substrato, preparam-se os derivados (*S*)- e (*R*)-MTPA e avalia-se a diferença dos deslocamentos químicos de L1 e L2. No caso, estão representados abaixo, os valores das diferenças nos deslocamentos químicos esperados, que seriam  $\Delta\delta^{SR}L_1 < 0$  e  $\Delta\delta^{SR}L_2 > 0$ .<sup>128</sup>

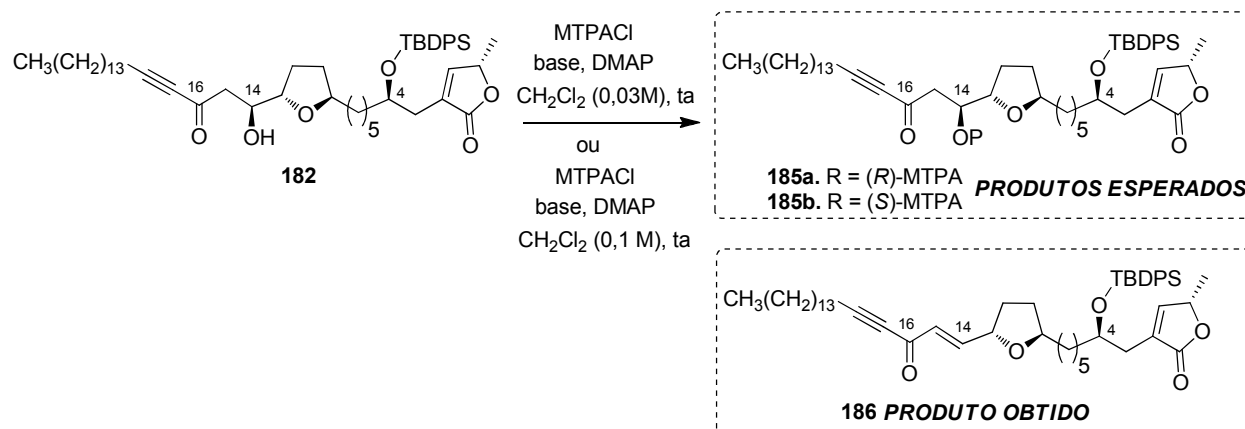
<sup>127</sup> (a) Rieser, M. J.; Hui, Y-H.; Rupprecht, J. K.; Kozlowski, J. F.; Wood, K. V.; McLaughlin, J. L.; Hanson, P. R.; Zhuang, Z.; Hoye, T. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10203. (b) Seco, J. M.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 17.

<sup>128</sup> Seco, J. M.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *Tetrahedron: Asym.* **2000**, *11*, 2781.



**Esquema 1.61:** Metodologia de Mosher usando ésteres MTPA para a determinação da configuração absoluta de alcoóis.

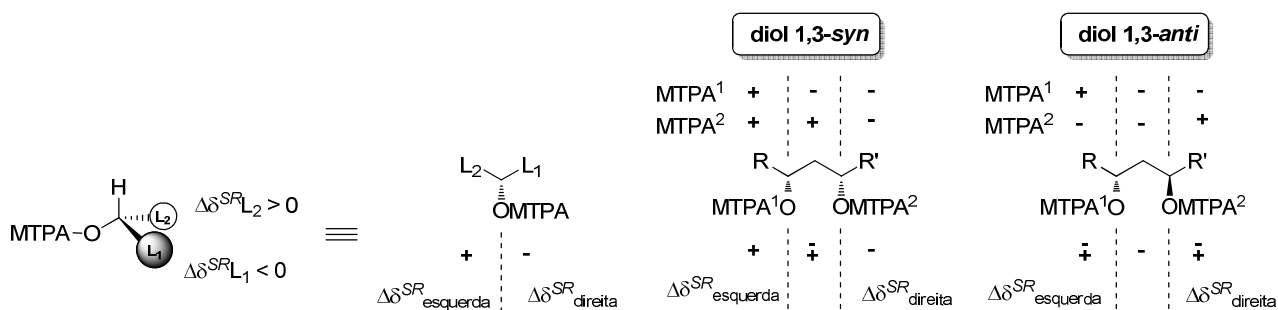
Sendo assim, tentou-se inicialmente a preparação dos ésteres de Mosher **185a-b** a partir do aduto de aldol **182** (Esquema 1.62). Após algumas condições reacionais investigadas, foi isolado apenas o produto de eliminação **186** como produto majoritário.



**Esquema 1.62:** Tentativa de preparação dos ésteres de Mosher **185a-b**.

A utilização do método modificado de Mosher usando derivados de di-MTPAs a partir do diol **183** não foi considerada, uma vez que para dióis acíclicos 1,3-*anti*, os valores de  $\Delta\delta^{SR}_{\text{esquerda}}$  e  $\Delta\delta^{SR}_{\text{direita}}$  apresentam-se irregularmente arranjados, podendo

ser positivos ou negativos, e portanto não previsíveis (Esquema 1.63). No caso, este método pode ser utilizado apenas para dióis 1,3-*syn* (Esquema 1.63).<sup>129</sup>



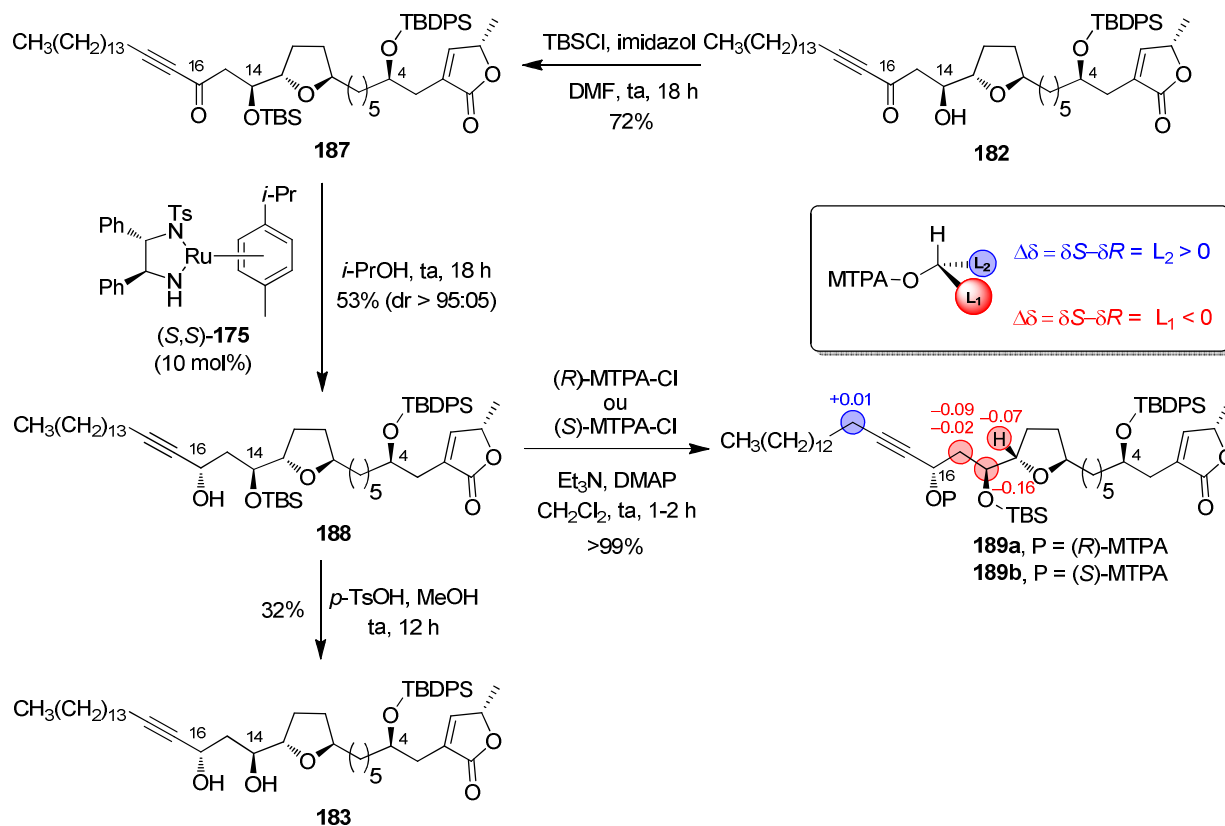
**Esquema 1.63:** Previsão dos valores  $\Delta\delta^{SR}$  de dióis acíclicos 1,3.

Portanto, a aplicação do método de Mosher só seria possível a partir de uma derivatização adicional. Foi visualizada a preparação do diol monoprotetido **188**,<sup>130</sup> conforme delineado no esquema 1.64. Assim, a proteção do aduto de aldol **182** com o grupo TBS, seguido pela redução seletiva da carbonila com o reagente de Noyori (S,S)-**175** forneceu o diol monoprotetido **188**. A monodessilação<sup>131</sup> do diol **188** produziu o composto **183**, o qual apresentou dados espectroscópicos idênticos ao diol **183**, obtido a partir do aduto de aldol **182** (Esquema 1.58), assegurando a mesma configuração da estereoquímica absoluta de ambos os dióis. Por fim, a preparação dos ésteres de Mosher **189a-b**, seguido da cuidadosa subtração dos deslocamentos químicos de <sup>1</sup>H para os pares de ressonância através do método usual ( $\delta_S - \delta_R$ ), confirmou a configuração absoluta para C16 e, indiretamente, para C14 (através do acetônio **184**).

<sup>129</sup> Konno, K.; Fujishima, T.; Liu, Z.; Takayama, H. *Chirality* **2000**, *13*, 72.

<sup>130</sup> Kouda, K.; Ooi, T.; Kusumi, T. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3005.

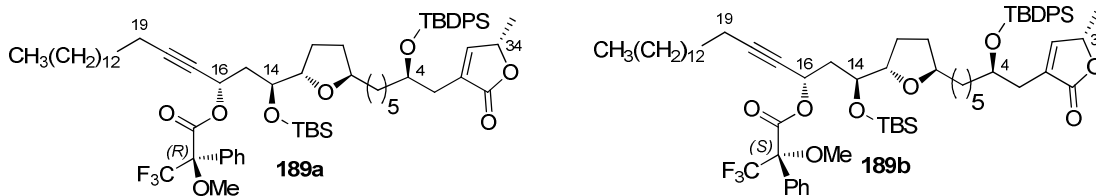
<sup>131</sup> Kozikowski, A. P.; Li, C.-S. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3521.



**Esquema 1.64:** Comprovação da estereoquímica dos estereocentros C14 e C16.

Na tabela 1.14 são apresentados os deslocamentos químicos de  $^1\text{H}$  para os ésteres de Mosher **189a** e **189b** dos núcleos mais relevantes envolvidos na determinação da estereoquímica absoluta dos estereocentros C14 e C16. As atribuições destes núcleos foram feitas a partir dos espectros de COSY e constantes de acoplamento.

**Tabela 1.14:** Tabela de correlações obtidas a partir dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e COSY dos ésteres de Mosher **189a** e **189b**.



189a				189b			
posição	$\delta$ (H) <sup>a</sup>	multip H (J em Hz)	COSY	$\delta$ (H)	multip H (J em Hz)	COSY	
3a	2,47	ddt ( $J = 14,6; 5,9$ e $1,5$ )	H <sub>4</sub> , H <sub>33</sub>	2,47	ddt ( $J = 14,5; 5,9$ e $1,5$ )	H <sub>4</sub> , H <sub>33</sub>	
3b	2,53	ddt ( $J = 14,6; 5,6$ e $1,3$ )	H <sub>4</sub> , H <sub>33</sub>	2,53	ddt ( $J = 14,5; 5,7$ e $1,1$ )	H <sub>4</sub> , H <sub>33</sub>	
4	4,20	quint ( $J = 5,7$ )	H <sub>3a</sub> , H <sub>3b</sub>	4,19	quint ( $J = 5,7$ )	H <sub>3a</sub> , H <sub>3b</sub>	
9	1,10-1,30	m		1,10-1,30	m		
10	3,70	m	H <sub>9</sub> , H <sub>11</sub>	3,66	m	H <sub>9</sub> , H <sub>11</sub>	
11-12	1,60-1,30	m		1,60-1,30	m		
13	3,86	m	H <sub>12</sub>	3,79	m	H <sub>12</sub> , H <sub>14</sub>	
14	3,86	m	H <sub>15a</sub> , H <sub>15b</sub>	3,70	ddd ( $J = 9,2; 7,5$ e $2,4$ )	H <sub>13</sub> , H <sub>15a</sub> , H <sub>15b</sub>	
15a	2,28	ddd ( $J = 13,7; 9,7$ e $2,2$ )	H <sub>14</sub> , H <sub>15b</sub> , H <sub>16</sub>	2,19	ddd ( $J = 14,1; 10,0$ e $2,5$ )	H <sub>14</sub> , H <sub>15b</sub> , H <sub>16</sub>	
15b	1,99	m	H <sub>14</sub> , H <sub>15a</sub> , H <sub>16</sub>	1,97	ddd ( $J = 14,1; 9,1$ e $3,2$ )	H <sub>14</sub> , H <sub>15a</sub> , H <sub>16</sub>	
16	6,17	ddt ( $J = 9,8; 3,6$ e $1,9$ )	H <sub>15a</sub> , H <sub>15b</sub> , H <sub>19</sub>	6,20	m	H <sub>15a</sub> , H <sub>15b</sub> , H <sub>19</sub>	
19	2,00	td ( $J = 7,0$ e $1,9$ )	H <sub>16</sub>	2,01	td ( $J = 7,1$ e $2,0$ )	H <sub>16</sub>	
33	6,29	m	H <sub>3a</sub> , H <sub>3b</sub> , H <sub>34</sub>	6,29	m	H <sub>3a</sub> , H <sub>3b</sub> , H <sub>34</sub>	
34	4,25	m	H <sub>33</sub> , H <sub>35</sub>	4,25	m	H <sub>33</sub> , H <sub>35</sub>	
35	0,81	d ( $J = 6,8$ )	H <sub>34</sub>	0,80	d ( $J = 6,8$ )	H <sub>34</sub>	

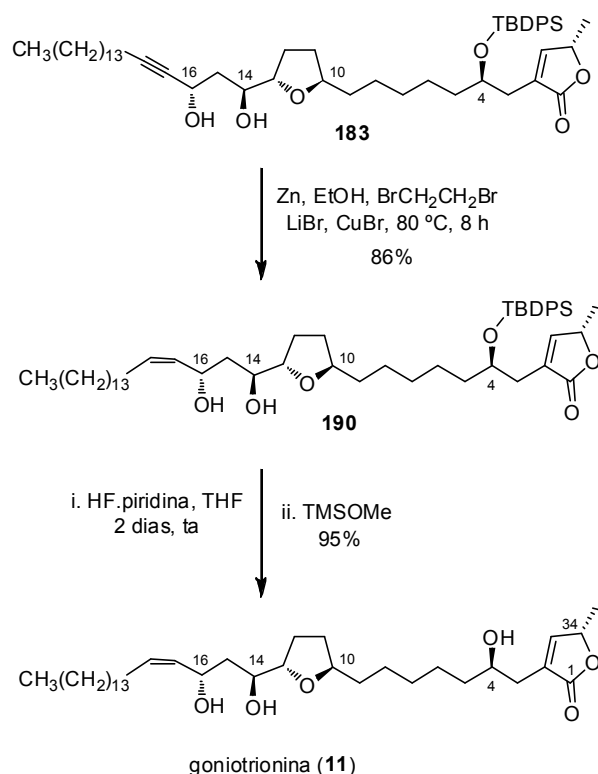
<sup>a</sup>) Tendo em vista a subtração ( $\delta\text{S} - \delta\text{R}$ ), considerou-se o centro dos deslocamentos químicos das regiões dos multipletos de interesse.

Finalmente, visualizou-se a aplicação da metodologia desenvolvida por Brandsma e col. para a redução *cis*-seletiva da tripla ligação presente no intermediário **183**, na presença de zinco, ativado com  $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{Br}$  e  $\text{LiCuBr}_2$  em etanol.<sup>132a</sup> A escolha desta metodologia ao invés da hidrogenação de Lindlar foi feita em função de sua alta seletividade para redução de triplas ligações, em especial quando envolvidos alcoóis propargílicos.<sup>134b</sup> Por outro lado, o protocolo de Lindlar mostra-se substrato-dependente. Em alguns casos, os resultados são excelentes. Em outros casos, o catalisador é inativado ou a reação tem que ser interrompida após o consumo de certa

<sup>132</sup> (a) Aerssens, M. H. P. J.; van der Heiden, R.; Heus, M.; Brandsma, L. *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 3421. (b) Wang, Y.-G.; Takeyama, R.; Kobayashi, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3320.

quantidade de hidrogênio, a fim de evitar não apenas a redução total da tripla ligação, conforme observado para o substrato **164** (Tabela 1.12), mas também a redução de duplas ligações em outras posições da molécula.<sup>133</sup> Portanto, sendo o sistema **183** um fragmento bastante avançado e que possui, inclusive, uma carbonila  $\alpha,\beta$ -insaturada, o procedimento de Brandsma e col. nos pareceu o mais adequado.

Sendo assim, a redução parcial *cis*-seletiva do acetileno **183** levou ao álcool Z-álílico **190** em 86% de rendimento (Esquema 1.65). Remoção do grupo TBDPS na hidroxila em C4 forneceu a goniotrioinina (**11**) em 95% de rendimento.

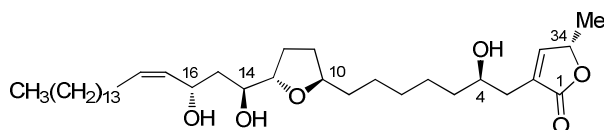


**Esquema 1.65:** Finalização da síntese da goniotrioinina (**11**).

<sup>133</sup> (a) Shin, Y.; Fournier, J.-H.; Brückner, A.; Madiraju, C.; Balachandran, R.; Raccor, B. S.; Edler, M. C.; Hamel, E.; Sikorski, R. P.; Vogt, A.; Day, B. W.; Curran, D. P. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 8537. (b) Ahmad, R.; Weedon, B. C. L. *J. Chem. Soc.* **1953**, 3286. (c) Isler, O.; Guex, W.; Rugg, R.; Ryser, G.; Saucy, G.; Schwieter, U.; Walter, M.; Winterstein, A. *Helv. Chim. Acta* **1959**, *42*, 864; (d) Mead, D.; Asato, A. E.; Denny, M.; Liu, R. S. H.; Hanzawa, Y.; Taguchi, T.; Yamada, A.; Kobayashi, N.; Hosoda, A.; Kobayashi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 259.

Os dados espectroscópicos ( $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  RMN, IV e HRMS) da amostra sintética estão em completo acordo com os descritos para o produto natural (Tabela 1.15).<sup>9j</sup> As figuras 1.10 e 1.11 mostram os espectros do produto natural<sup>134</sup> e do produto sintético.

**Tabela 1.15:** Deslocamentos químicos de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  RMN para a goniotrionina (**11**) sintética e natural.



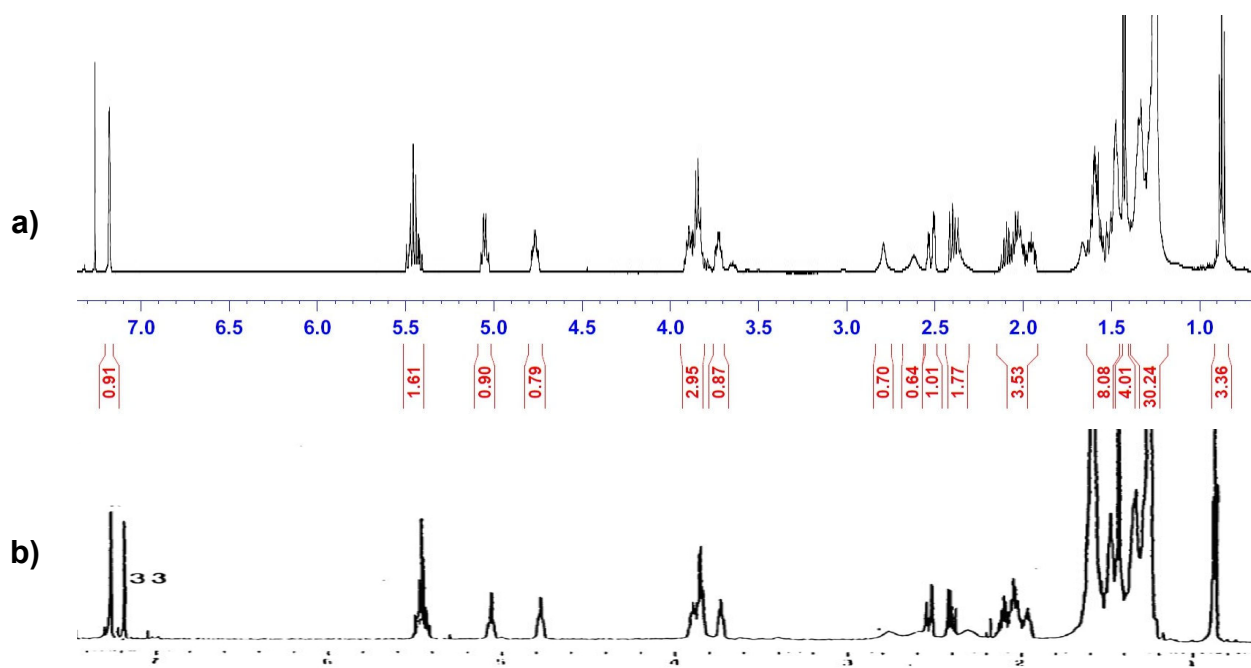
posição	produto natural isolado			produto sintético		
	$\delta$ (H)	$\delta$ (C)	multip H (J em Hz)	$\delta$ (H)	$\delta$ (C)	multip H (J em Hz)
1	-	174,6	-	-	174,6	-
2	-	131,1	-	-	131,1	-
3a	2,54	33,4	ddt (15,5, 3,5, e 1,0)	2,52	33,4	ddt (15,1, 3,2, e 1,5)
3b	2,40		ddt (15,0, 8,0, e 1,0)	2,38		ddt (15,1, 8,3, e 1,2)
4	3,85	69,9	m	3,85	69,9	m
5	1,48	37,2	m	1,48	37,3	m
6-8	1,18-1,65	25,5-37,2 <sup>a</sup>	m	1,18-1,65	25,5-29,7	m
9	1,53-1,64	35,4	m	1,57-1,69	35,4	m
10	3,89	79,3	m	3,89	79,3	m
11	2,03 and 1,54	32,4	m	2,03 e 1,54	32,4	m
12	1,96 and 1,60	28,2	m	1,95 e 1,60	28,2	m
13	3,85	81,8	m	3,85	81,8	m
14	3,73	71,5	dt (11,5 e 3,5)	3,73	71,5	td (7,8 e 3,9)
15	1,58	39,6	m	1,59	39,7	m
16	4,78	65,0	dt (8,0 e 4,0)	4,77	65,0	dt (7,81 e 4,15)
17	5,48	131,6	m	5,47	131,6	m
18	5,44	132,2	m	5,46	132,2	m
19	2,10 e 2,05	25,5-37,2 <sup>a</sup>	m	2,10 e 2,05	27,7	m
20-29	1,18-1,65	25,5-37,2 <sup>a</sup>	m	1,18-1,65	25,5-29,7	m
30	1,18-1,65	31,9	m	1,18-1,65	31,9	m
31	1,30	22,7	m	1,18-1,65	22,7	m
32	0,88	14,1	t (7,0)	0,87	14,1	t (6,8)
33	7,19	151,9	q (1,5)	7,18	151,8	m
34	5,07	78,0	qq (7,0 e 1,5)	5,05	78,0	qq (6,8 e 1,5)
35	1,44	19,1	d (7,0)	1,43	19,1	d (6,7)
OH	nr <sup>b</sup>	-	nr <sup>b</sup>	2,80, 2,63, e 2,36	-	sl

<sup>a)</sup> O valor 37,2 é um erro de digitação por já ter sido atribuído ao carbono C5. <sup>b)</sup> Não reportado.

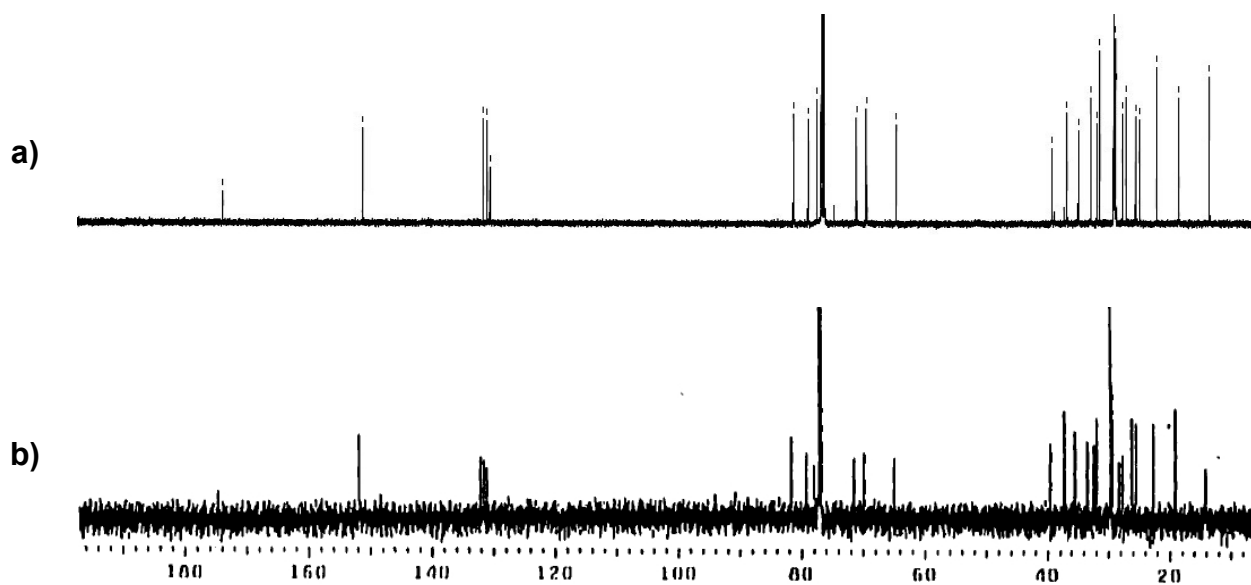
<sup>c)</sup> Assinalamentos baseados nos espectros de COSY, HMBC e HMQC.

<sup>134</sup> Alali, F. Q. E.; "Novel anti-cancer and pesticidal components from *Goniothalamus giganteus* (annonaceae)" Phd Thesis, Purdue University, Indiana, US, **1998**.





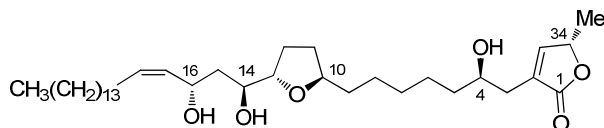
**Figura 1.10:** Espectros de  $^1\text{H}$  de RMN (500 MHz) da goniotricina sintética a) e natural b). Figura reproduzida com permissão do Prof. Alali (Anexo 177).<sup>136</sup>



**Figura 1.11:** Espectros de  $^{13}\text{C}$  de RMN (125 MHz) da goniotricina sintética a) e natural b). Figura reproduzida com permissão do Prof. Alali (Anexo 177).<sup>136</sup>

As atribuições dos deslocamentos químicos dos hidrogênios da goniotrionina foram realizadas a partir da análise dos espectros de RMN 2D de COSY, HMBC e HMQC. As correlações observadas estão descritas na tabela 1.16 a seguir.

**Tabela 1.16:** Tabela de correlações obtidas a partir dos espectros de RMN 2D COSY, HMBC e HMQC para a goniotrionina (**11**) sintética.



posição	$\delta$ (H)	$\delta$ (C)	COSY	HMBC	HMQC
1	-	174,6	-	H <sub>33</sub> , H <sub>3a</sub> , H <sub>3b</sub>	-
2	-	131,1	-	H <sub>33</sub> , H <sub>34</sub> , H <sub>3a</sub> , H <sub>3b</sub>	-
3a	2,52	33,4	H <sub>3b</sub> , H <sub>33</sub> , H <sub>34</sub>	H <sub>33</sub> , H <sub>5</sub>	H <sub>3a</sub>
3b	2,38		H <sub>3a</sub> , H <sub>4</sub> , H <sub>33</sub> , H <sub>34</sub>		H <sub>3b</sub>
4	3,85	69,9	H <sub>3a</sub> , H <sub>3b</sub> , HO <sub>4</sub>	H <sub>3a</sub> , H <sub>3b</sub> , H <sub>5</sub>	H <sub>4</sub>
5	1,48	37,3		H <sub>3a</sub> , H <sub>3b</sub>	H <sub>5</sub>
6-8	1,18-1,65	25,5-29,7			
9	1,57-1,69	35,4			H <sub>9</sub>
10	3,89	79,3	H <sub>9</sub> , H <sub>11</sub>	H <sub>13</sub> , H <sub>12</sub> , H <sub>11</sub>	H <sub>10</sub>
11	2,03 e 1,54	32,4	H <sub>10</sub>	H <sub>12</sub>	H <sub>11</sub>
12	1,95 e 1,60	28,2	H <sub>13</sub>		H <sub>12</sub>
13	3,85	81,8	H <sub>12</sub> , H <sub>14</sub>	H <sub>11</sub> , H <sub>12</sub> , H <sub>14</sub>	H <sub>13</sub>
14	3,73	71,5	H <sub>15</sub> , H <sub>13</sub> , HO <sub>14</sub>	H <sub>5</sub> , H <sub>13</sub> , H <sub>16</sub>	H <sub>14</sub>
15	1,59	39,7	H <sub>14</sub> , H <sub>16</sub>	H <sub>13</sub> , H <sub>14</sub> , H <sub>16</sub> , H <sub>17</sub> , H <sub>18</sub>	H <sub>15</sub>
16	4,77	65,0	H <sub>15</sub> , H <sub>16</sub> , H <sub>17</sub> , H <sub>18</sub>	H <sub>14</sub> , H <sub>15</sub> , H <sub>17</sub> , H <sub>18</sub>	H <sub>16</sub>
17	5,47	131,6	H <sub>16</sub> , H <sub>19</sub>	H <sub>15</sub> , H <sub>19</sub>	H <sub>17</sub>
18	5,46	132,2	H <sub>16</sub> , H <sub>19</sub>	H <sub>15</sub> , H <sub>19</sub>	H <sub>18</sub>
19	2,10 e 2,05	27,7	H <sub>17</sub> , H <sub>18</sub>		H <sub>19</sub>
20-29	1,18-1,65	25,5-29,7			
30	1,18-1,65	31,9		H <sub>32</sub>	
31	1,18-1,65	22,7		H <sub>32</sub>	
32	0,87	14,1			H <sub>32</sub>
33	7,18	151,8	H <sub>3a</sub> , H <sub>3b</sub> , H <sub>34</sub>	H <sub>3a</sub> , H <sub>3b</sub> , H <sub>34</sub> , H <sub>35</sub>	H <sub>33</sub>
34	5,05	78,0	H <sub>3a</sub> , H <sub>3b</sub> , H <sub>33</sub> , H <sub>35</sub>	H <sub>33</sub> , H <sub>35</sub>	H <sub>34</sub>
35	1,43	19,1	H <sub>33</sub> , H <sub>34</sub>	H <sub>34</sub>	H <sub>35</sub>
HO <sub>16</sub>	2,63		H <sub>16</sub>		
HO <sub>14</sub>	2,80		H <sub>14</sub>		
HO <sub>4</sub>	2,36		H <sub>4</sub>		

Concluiu-se, portanto, a primeira síntese total para a estrutura descrita da goniotrionina (**11**).<sup>9j</sup> No entanto, uma vez que o valor da rotação ótica da goniotrionina (**11**) não foi descrito, e devido a indisponibilidade da amostra do produto natural autêntico para comparação com nossa amostra sintética, a configuração absoluta deste produto natural é uma questão não resolvida, sujeita a conjecturas. A amostra sintética apresentou baixos valores de rotação ótica específica, que foram dependentes da concentração da solução:  $[\alpha]_D^{23} = -7$  ( $c = 1,2 / \text{CHCl}_3$ ),  $[\alpha]_D^{23} = -3$  ( $c = 0,12 / \text{CHCl}_3$ ),  $[\alpha]_D^{23} = 0$  ( $c = 0,012 / \text{CHCl}_3$ ). Foi sugerido pelo Prof. Alali<sup>9j</sup> que a goniotrionina (**11**) poderia ser uma das amostras isoladas que não apresentaram rotação ótica devido a baixa massa do composto obtida após o isolamento (1,5 mg).<sup>135</sup> A tendência nos valores de rotação específica observados corroboram para esta hipótese, principalmente porque a  $c = 0,012$  na análise de  $[\alpha]_D$  apresenta-se na mesma ordem de concentração de várias outras acetogeninas isoladas e estruturalmente semelhantes, que apresentam, em módulo, valores de  $[\alpha]_D > 10^\circ$ .

Portanto, supõe-se que este cenário represente um equilíbrio envolvendo espécies auto-agregadas. Supondo uma solução com concentração total final  $[C]_f$  em relação a uma espécie A em equilíbrio com seu dímero B, de constante de equilíbrio K, temos as relações



$$K = [B] / [A]^2 \quad (2)$$

$$[A] + [B] = [C]_f \quad (3)$$

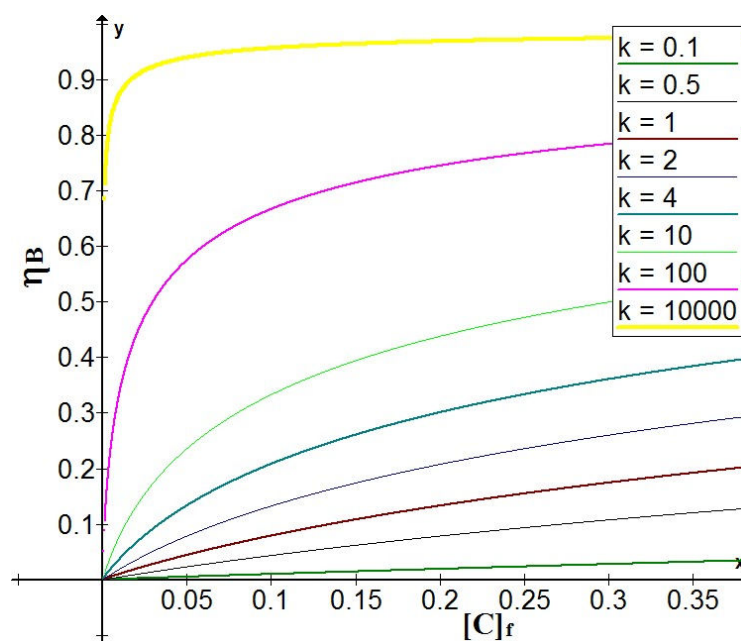
$$\eta_B = [B] / [C]_f \quad (4)$$

e, portanto, podemos expressar a fração molar do dímero B em função da concentração final da solução:

$$(\eta_B \cdot [C]_f / K)^{1/2} + \eta_B \cdot [C]_f = [C]_f \quad (5)$$

<sup>135</sup> Comunicação particular entre o autor desta tese e o Prof. Alali.

Esta relação pode ser visualizada graficamente na figura 1.12. Portanto, verifica-se uma dependência não linear da fração molar da espécie B em relação a concentração total do sistema, em especial a baixas concentrações.



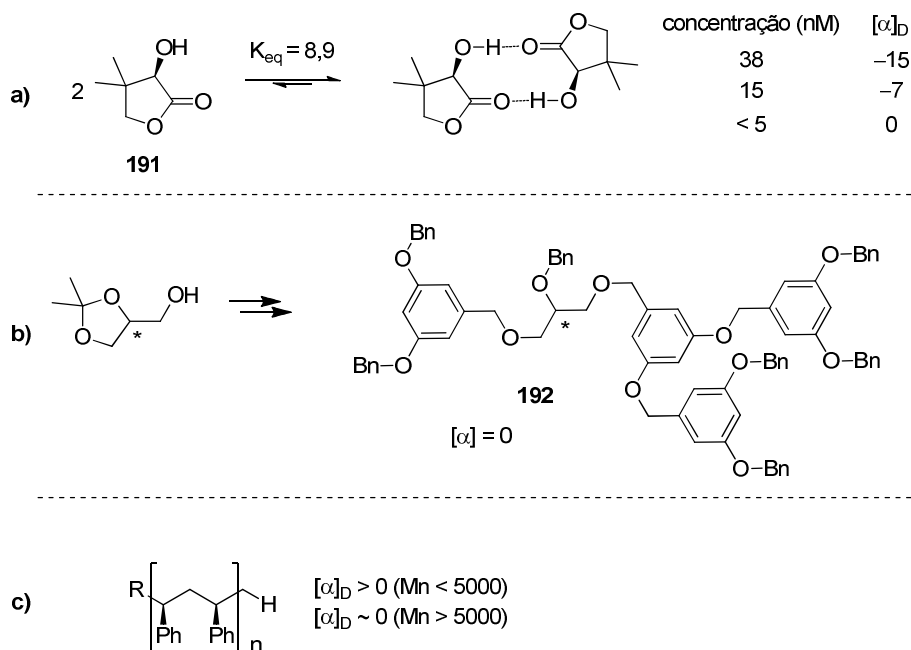
**Figura 1.12:** Não-linearidade entre concentrações e fração molar de espécies auto-agregadas.

Assim, é razoável supor que o equilíbrio da espécie A e seu dímero B, possam apresentar contribuições positivas e negativas no  $[\alpha]_D$ . Com a variação da concentração, e portanto, variação não linear da fração molar, as espécies equilibradas podem cancelar o valor de rotação óptica a baixas concentrações. Nestes casos, apesar da presença de um único diastereoisômero, a solução apresenta um caso de criptoquiralidade acidental, uma vez que esta concentração pode corresponder a um ponto de medida em uma proximidade de mudança de sinal.<sup>136</sup>

<sup>136</sup> Eliel, E. L.; Wilen, S. H Em: "Stereochemistry of Organic Compounds" New York: John Wiley & Sons; 1994.

O conceito de criptoquiralidade foi introduzido por Mislow, sendo caracterizado como um caso especial de quiralidade pelo qual, devido as propriedades eletrônicas do sistema, a rotação específica de uma molécula quiral não pode ser mensurada.<sup>137</sup>

Alguns exemplos de substâncias criptoquirais são mostrados no esquema 1.66. Um estudo teórico e experimental do desvio de rotação ótica da (*R*)-pentalactona **191** e sua espécie autoagregada foi descrito por Wipf, Beratan e col., demonstrando que a solução torna-se criptoquiral em concentrações < 5 mM (Esquema 1.66a).<sup>138</sup> Adicionalmente, os estudos teóricos demonstraram contribuições distintas de cada uma das espécies para o  $[\alpha]_D$  das soluções. Outra substância, como por exemplo o dendrímero **192**, também apresentou criptoquiralidade (Esquema 1.66b).<sup>139</sup> Casos curiosos de polímeros criptoquirais mesmo quando formados por monômeros quirais, são descritos na literatura, sendo esta propriedade dependente do comprimento da cadeia polimérica (Esquema 1.66c).<sup>140</sup>



**Esquema 1.66:** Exemplos de sistemas criptoquirais.

<sup>137</sup> Mislow, K.; Bickart, P. *Isr. J. Chem.* **1977**, *15*, 1.

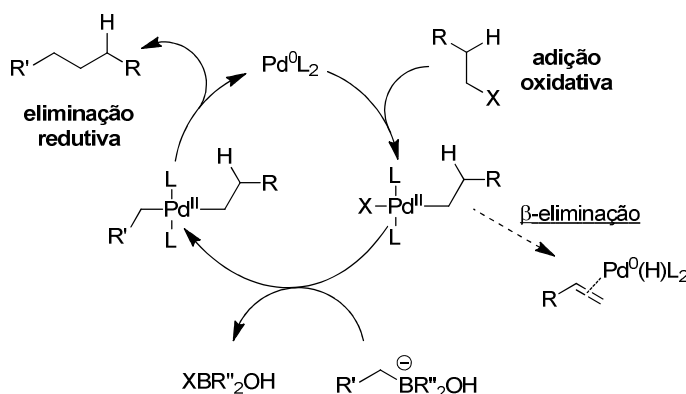
<sup>138</sup> Goldsmith, M.-R.; Jayasuriya, N.; Beratan, D. N.; Wipf, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15696.

<sup>139</sup> Struijk, M. P.; Peerlings, H. W. I.; Meijer, E. W. *Polymer Preprints* **1996**, *37*, 497.

<sup>140</sup> Kawasaki, T.; Hohberger, C.; Araki, Y.; Hatase, K.; Beckerle, K.; Okuda, J.; Soai, K. *Chem. Commun.* **2009**, 5621.

### 1.4.5. Investigação da estratégia sintética envolvendo o acoplamento dos módulos espaçador e terminação: Acoplamento $sp^3-sp^3$ de Suzuki-Fu.

O acoplamento cruzado  $sp^3-sp^3$  envolvendo derivados borônicos foi primeiramente descrito por Suzuki em 1992, envolvendo derivados 9-BBN alquílicos e iodetos de alquila.<sup>141</sup> As condições reacionais empregavam  $Pd(PPh_3)_4/K_3PO_4$ , sendo necessário temperaturas em torno de 60 °C em dioxano como solvente. Na ocasião, observou-se produtos de  $\beta$ -eliminação bem como de dehalogenação. O problema deste tipo de acoplamento cruzado é que após a etapa de adição oxidativa em haletos/triflatos primários ao paládio, é possível a ocorrência da  $\beta$ -eliminação, levando à formação indesejada de um alceno (Esquema 1.67). Neste sentido, a escolha do ligante do catalisador é essencial, pois permitirá uma etapa de adição oxidativa em condições brandas (já que o aquecimento favorece a  $\beta$ -eliminação), bem como deve criar um complexo estável que não siga o caminho da  $\beta$ -eliminação.

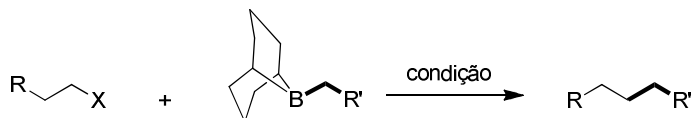


**Esquema 1.67:** Mecanismo geral da reação de Suzuki.

<sup>141</sup> Ishiyama, T.; Abe, S.; Miyura, N.; Suzuki, A. *Chem. Lett.* **1992**, 691.

Fu mostrou que brometos,<sup>142</sup> cloretos<sup>143</sup> e O-triflatos<sup>144</sup> alquílicos poderiam ser bons substratos nesta reação quando empregadas as combinações de catalisador/ligante/base, conforme indicado na tabela 1.17.

**Tabela 1.17:** Condições de acoplamento cruzado de Suzuki-Fu.



X	Catalisador	Ligante	Base	Temperatura
Br	Pd(OAc) <sub>2</sub> (4%)	PCy <sub>3</sub> (8%)	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> ·H <sub>2</sub> O (120%)	ta
Cl	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> (5%)	PCp <sub>3</sub> (20%)	CsOH·H <sub>2</sub> O (110%)	90 °C
OTf	Pd(OAc) <sub>2</sub> (4%)	P( <i>t</i> -Bu) <sub>2</sub> Me (16%)	NaOH (110%)	50 °C

Neste sentido, algumas sínteses totais foram concluídas empregando esta estratégia. Philips utilizou este acoplamento sp<sup>3</sup>-sp<sup>3</sup> na síntese do (+)-espirolaxina metil éter (Esquema 1.68).<sup>145</sup> Da mesma forma, Sinha empregou este acoplamento na síntese de um precursor direto utilizado na síntese das sorangiolidos A e B.<sup>146</sup>

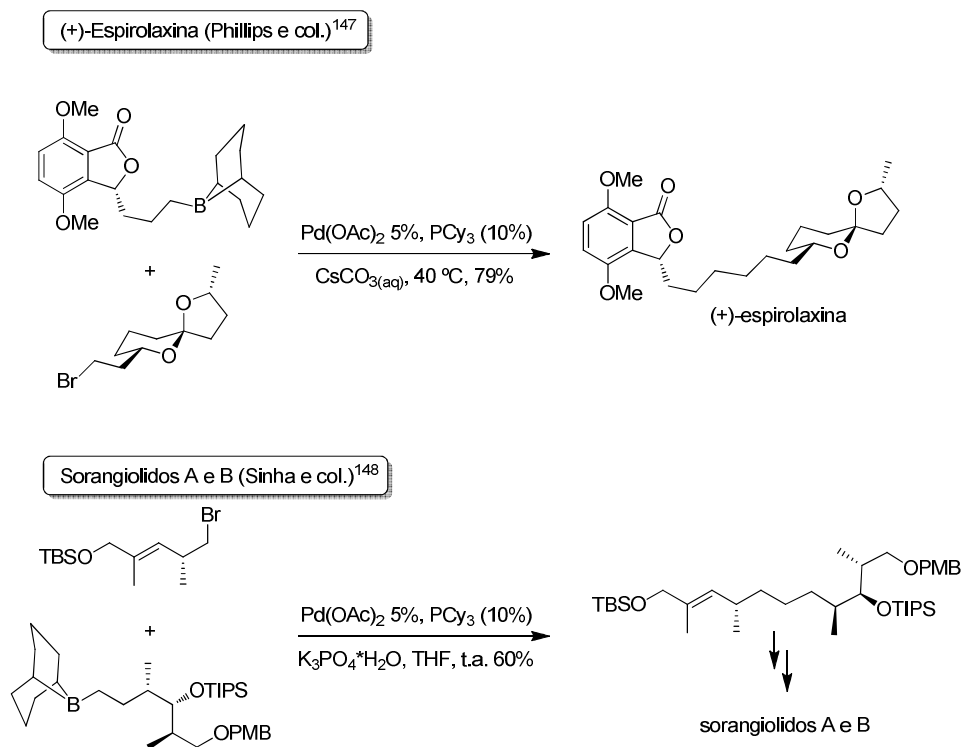
<sup>142</sup> Netherton, M. R.; Dai, C.; Neuschütz, K.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10099.

<sup>143</sup> Kirchhoff, J. H.; Dai, C.; Fu, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1945.

<sup>144</sup> Netherton, M. R.; Fu, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5749.

<sup>145</sup> Keaton, K. A.; Phillips, A. J. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2717.

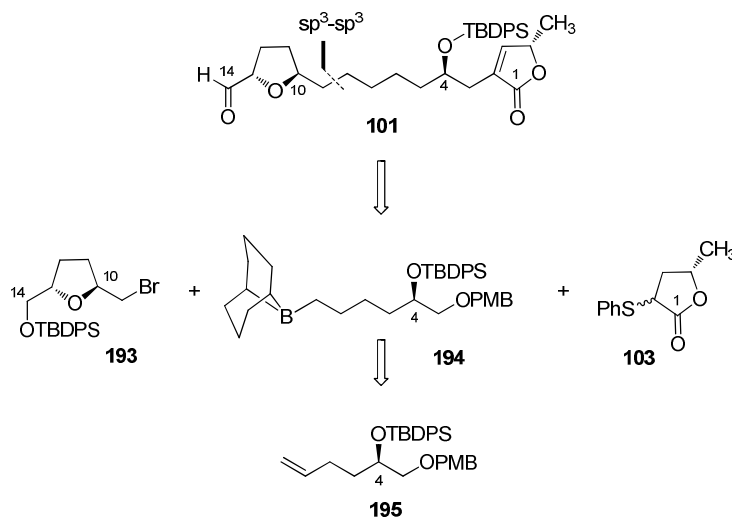
<sup>146</sup> Das, S.; Abraham, S.; Sinha, S. C. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2273.



**Esquema 1.68:** Aplicação do acoplamento cruzado de Suzuki-Fu.

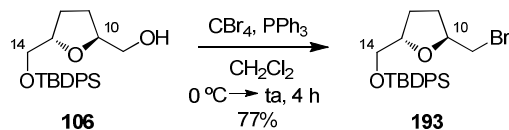
Tendo como base estes trabalhos, propusemos a união dos fragmentos contendo a porção butenolideo com o anel THF da goniotrionina utilizando o acoplamento  $\text{sp}^3\text{-sp}^3$  entre **193** e **194**, conforme mostra o esquema 1.69. Nesta estratégia, teríamos a preparação do derivado 9-BBN (**194**) a partir do alceno **195**. O emprego deste tipo de acoplamento facilitaria a rota sintética no sentido de podermos acoplar dois fragmentos sem a necessidade de subsequente hidrogenação.





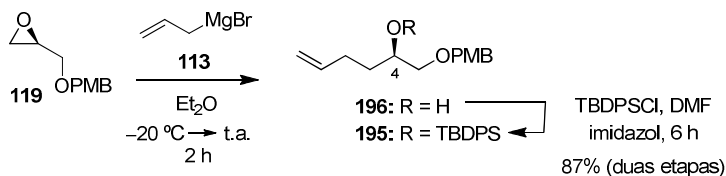
**Esquema 1.69:** Desconexão envolvendo o acoplamento cruzado de Suzuki-Fu.

Assim, a preparação do brometo **193** foi realizada a partir do álcool **106** empregando  $\text{CBr}_4$  e  $\text{PPh}_3$  em um rendimento de 77% (Esquema 1.70).



**Esquema 1.70:** Preparação do brometo **193**.

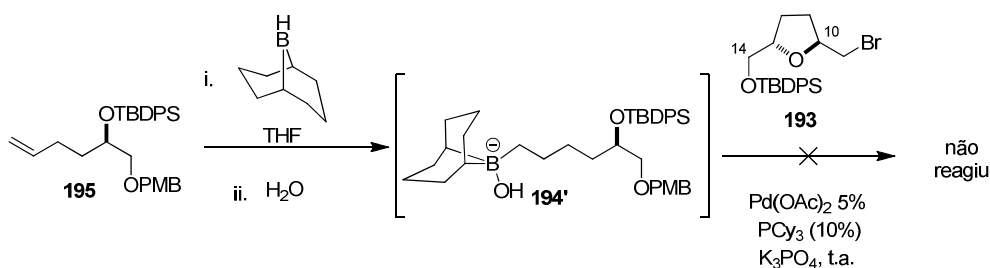
Em seguida, tratamos o epóxido **119** na presença do reagente de Grignard **113**, fornecendo o álcool **196** que foi protegido com o grupo TBDPS na presença de TBDPSCI e imidazol, fornecendo o composto **195** em 87% de rendimento para duas etapas (Esquema 1.71).



**Esquema 1.71:** Preparação do álcool **195**.

Sendo assim, conduzimos os primeiros testes na reação de acoplamento  $sp^3$ - $sp^3$ , empregando para isso, a condição padrão para acoplamento com brometos, conforme indicado na tabela 1.17. A reação em questão é descrita de forma muito simples por Fu, sendo a pesagem do ligante e do catalisador feita sem a necessidade de uma *glovebox*, juntamente com o brometo e a base. Todos estes componentes são então adicionados em um balão, o qual é purgado com Argônio, sendo em seguida adicionado sobre eles uma solução em THF contendo o derivado alquílico da 9-BBN e a reação agitada a temperatura ambiente.

A primeira etapa envolveu a preparação do intermediário 9-BBN **194**. Acompanhando a reação por TLC, verificou-se a necessidade da utilização de 1,5 equivalentes de 9-BBN (segundo título da solução comercial) para o completo consumo do alceno **195** após 4 horas (Esquema 1.72). Com isso, decidimos empregar 10 equivalentes de água<sup>147</sup> na reação de acoplamento a fim de termos todo o excesso de 9-BBN neutralizado. Nas condições padrão desta reação, emprega-se o sólido  $K_3PO_4 \cdot H_2O$ , mas Fu descreve que a reação procede semelhantemente utilizando  $K_3PO_4$  anidro juntamente com 10 equivalentes de água. Assim, neste primeiro teste, adicionamos água sobre a solução e deixamos sob agitação durante 10 min, mas após a transferência da solução contendo o derivado 9-BBN **194**, observou-se formação de paládio “black” e após 18 horas de reação, não observou-se a formação de nenhum produto.



**Esquema 1.72:** Acoplamento  $sp^3$ - $sp^3$  entre **193** e **194'**.

<sup>147</sup> A água utilizada foi degaseificada da seguinte maneira: refluxo durante 30 min sob atmosfera de argônio. Em seguida, resfriou-se com  $N_2$  líquido sendo aplicado alto vácuo (0,5 mmHg), em três ciclos.

A presença de paládio “black” pode ser atribuída à redução do Pd(II) pelo hidreto da 9-BBN em excesso. Resolvemos este problema deixando a mistura contendo o derivado 9-BBN **194'** sob agitação com H<sub>2</sub>O durante 1 h. Porém, novamente não observamos a formação do produto de acoplamento desejado. Esta reação foi repetida sendo aumentado a quantidade em mol do catalisador para 8% e ligante 16%, bem como elevamos a temperatura do sistema para 40 °C, mas também não tivemos sucesso. Também testamos as condições reacionais empregadas por Philips na síntese da (+)-spiroloxina,<sup>145</sup> sendo utilizado como base, 10 equivalentes de uma solução aquosa saturada de CsCO<sub>3</sub>, mas não observamos a formação do produto de acoplamento desejado. Esta reação foi repetida por 2 vezes.

A não reatividade do nosso sistema pode estar relacionada a etapa limitante desta reação, que é a adição oxidativa do brometo ao paládio. Neste ponto, poderíamos ter uma reação mais lenta em função do brometo **193** ser volumoso ou mesmo devido a presença do oxigênio do anel THF. De fato, estudos cinéticos demonstram uma redução de 20 vezes na velocidade da adição oxidativa para brometos β-substituídos, quando comparado a brometos lineares.<sup>148</sup> Neste mesmo trabalho, verifica-se um tempo de meia vida de iodetos alquílicos na adição oxidativa em torno de 2,2 h a -60 °C, sendo de 2,3 h a 0 °C para brometos. Assim, a preparação de derivados iodetos em sistemas impedidos poderia ser uma alternativa para esta transformação. Porém, não foram investigados novas condições reacionais.

#### **1.4.6. Preparação de glicidóis quirais: Utilização do D-manitol como *pool* quiral.**

Dado alguns inconvenientes encontrados durante a aquisição dos glicidóis quirais **109**, investigamos uma rota sintética alternativa e conveniente que pudesse empregar o D-manitol como material de partida, por este ser extremamente barato e amplamente disponível em nosso laboratório (Esquema 1.73). Desta forma, foi realizada a síntese do glicidol **204**, posteriormente utilizado na preparação do aldeído **161**. A estratégia iniciou-se com o tratamento do D-manitol (**197**) com ZnCl<sub>2</sub> e acetona,

<sup>148</sup> Hills, I. D.; Netherton, M. R.; Fu, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5749.

fornecendo o D-manitol diprotelado (**198**) em 69% de rendimento após recristalização em hexano (Esquema 1.73).<sup>149</sup> O composto **198** foi então tratado com periodato de sódio, em solução aquosa de bicarbonato de sódio 5%, fornecendo o gliceraldeído **199**, o qual, após tratamento com boroidreto de sódio e etanol, forneceu o álcool **200** em 87% de rendimento em duas etapas. O álcool **200** foi caracterizado por RMN de <sup>1</sup>H e utilizado na próxima etapa sem prévia purificação. Em seguida, o álcool **200** foi tratado com TsCl recristalizado, na presença de trietilamina e DMAP, fornecendo o produto **201** o qual foi utilizado sem prévia purificação.<sup>150</sup> Este sólido então foi dissolvido em acetona, tratado com HCl 1 N e mantido sob refluxo por 30 min,<sup>151</sup> fornecendo o diol **202** em 96% de rendimento em duas etapas. O diol **202** foi caracterizado por RMN de <sup>1</sup>H e utilizado na próxima etapa também sem prévia purificação. Ao tratarmos o diol **202** com TBSCl e imidazol, foi obtido o álcool monoprotelado **203** na posição da hidroxila primária. O álcool **203** foi utilizado sem prévia purificação, o qual foi dissolvido em uma solução 2:1 de Et<sub>2</sub>O:MeOH e tratado com sódio metálico, obtendo-se, após cromatografia, o glicidol **204** em 65% de rendimento em duas etapas.<sup>152</sup> O glicidol **204** apresentou rotação óptica de  $[\alpha]_D^{25} = +5,14^\circ$  ( $c = 1,98$  / benzeno) (lit.:<sup>154</sup>  $[\alpha]_D^{25} = +4,95^\circ$  ( $c = 1,94$  / benzeno)). Portanto, o glicidol **204** foi obtido a partir do D-manitol (**197**) em 7 etapas, em um rendimento global de 38%, sendo que apenas na última etapa foi realizada purificação por cromatografia em coluna de SiO<sub>2</sub>, em reações de fácil execução e em escala multigramas.<sup>153</sup>

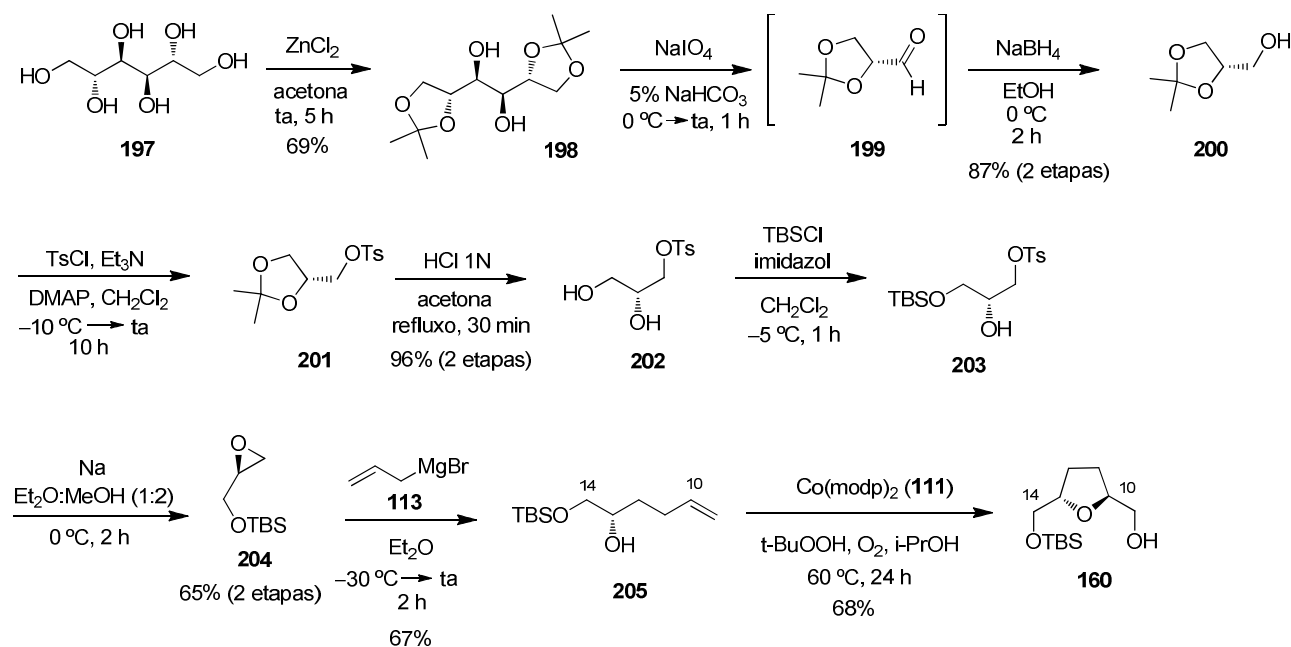
<sup>149</sup> Alvarenga, E. S.; Carneiro, V. M. T.; Silvério, F. O.; Saliba, W. O. *J. Chil. Chem. Soc.* **2006**, *51*, 986.

<sup>150</sup> Cheung, F. K.; Graham, M. A.; Minissi, F.; Wills, M. *Organometallics* **2007**, *26*, 5346.

<sup>151</sup> Baldwin, J. J.; Raab, A. W.; Mensler, K.; Arison, B. H.; McClure, D. E. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 4876.

<sup>152</sup> Kotsuki, H.; Ushio, Y.; Kadota, I.; Ochi, M. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5153.

<sup>153</sup> Esta sequência foi feita utilizando até cerca de 40 g de D-manitol sem variação no rendimento reacional das etapas descritas.



**Esquema 1.73:** Preparação do glicícol protegido **204** via D-manitol (**197**).

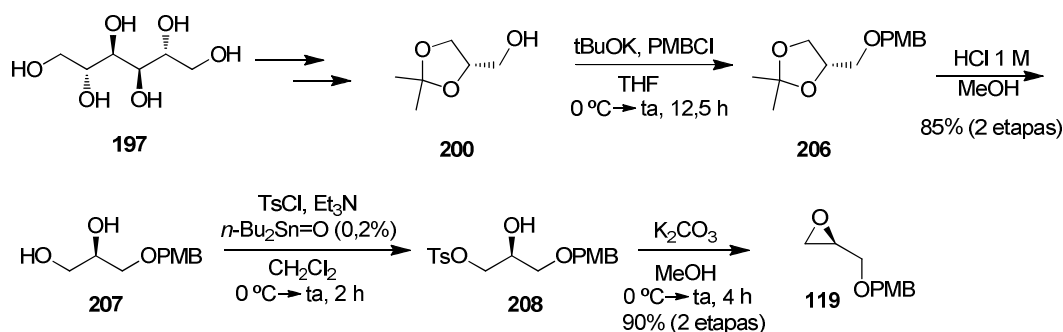
Por fim, **204** foi tratado com brometo de alilmagnésio **113**, fornecendo o hidroxialqueno **205** em 67% de rendimento (Esquema 1.73). A próxima etapa envolveu o tratamento do álcool **205** com  $\text{Co}(\text{modp})_2$  (15 mol%), levando ao anel de THF-*trans* **160** em 68% de rendimento em uma diastereosseletividade >95:5.

Também estudamos a viabilidade sintética de obtenção do glicícol protegido **119** a partir do D-manitol (Esquema 1.74). Tendo então como material de partida o acetonídeo **200**, protegeu-se o álcool primário com protetor de PMB, seguido da remoção do acetonídeo, fornecendo o diol **207** em 85% de rendimento para duas etapas.<sup>154</sup> Em seguida, empregou-se  $n\text{-BuSn}=\text{O}$  catalítico para monoproteção do diol **207** com o grupo tosil,<sup>155</sup> sendo então este tratado com  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , fornecendo o glicícol **119** em 90% de rendimento.<sup>156</sup> Esta se mostrou uma excelente rota na obtenção em escala multigrama de **119**, sendo conduzida em 6 etapas a partir do D-manitol, em 56% de rendimento global.<sup>146</sup>

<sup>154</sup> Manley, P. W.; Tuffin, D. P.; Allanson, N. M.; Buckle, P. E.; Lad, N.; Lai, S. M. F.; Lunt, D. O.; Porter, R. A.; Wade, P. J. *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 1812.

<sup>155</sup> Martinelli, M. J.; Nayyar, N. K.; Moher, E. D.; Dhokte, U. P.; Pawlak, J. M.; Vaidyanathan, R. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 447.

<sup>156</sup> Byun, H.-S.; Bittman, R. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2751.



**Esquema 1.74:** Preparação do glicidol **119** a partir do D-manitol (**197**).

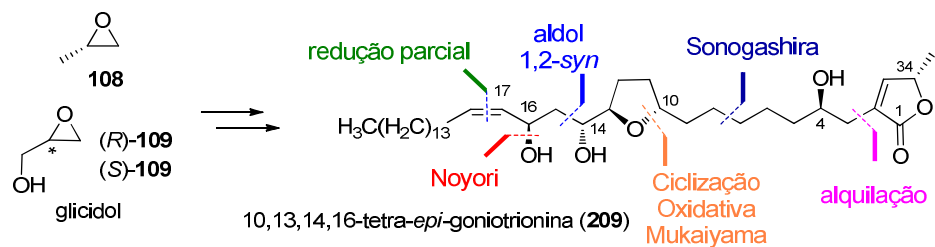
## 1.5. Conclusões e Perspectivas

Concluiu-se a primeira síntese total da (-)-goniotrionina (**11**) em 4% de rendimento global e em 17 etapas pela rota linear mais longa, a partir do epóxido quiral comercial (*R*)-**109**. A rota empregou como etapas chave a abertura de epóxidos, ciclização aeróbica de Mukaiyama para formação do anel THF-2,5-*trans*, e reação aldólica de Mukaiyama 1,2-*syn* seletiva. Esta síntese emprega transformações flexíveis, em uma abordagem sintética modular, que permite a preparação de análogos e outros diastereoisômeros da (-)-goniotrionina (**11**). Parte dos resultados deste trabalho foram publicados no *The Journal of Organic Chemistry* e intitulado como “*Total Synthesis of (-)-Goniotrionin*”<sup>157a</sup> (Top 5 dos artigos mais acessados entre abril/maio). Este trabalho também foi destacada pelo corpo editorial da revista *SYNFACT* no mês de junho/2012.<sup>157b</sup>

Além disso, o valor não descrito da rotação ótica da goniotrionina (**11**) não permitiu a atribuição da configuração absoluta deste produto natural. Pelo mesmo motivo, investigações adicionais a respeito da estereoquímica relativa entre os estereocentros remotos C4/C34 e os associados ao THF-*trans* devem ser feitas. Consequentemente, é possível que os deslocamentos químicos de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  da (-)-goniotrionina (**11**) e um dos diastereoisômeros possíveis sejam quase idênticos simplesmente por coincidência. Portanto, a síntese do diastereoisômero 10,13,14,16-

<sup>157</sup> (a) Dias, L. C.; Ferreira, M. A. B. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4046. (b) Ley, S. V.; Frost, J. R. *Synfacts* **2012**, *8*, 705.

tetra-*epi*-goniotrionina (**209**) em rota sintética análoga à desenvolvida neste trabalho, mantendo assim a mesma estereoquímica relativa nos centros C10, C13, C14 e C16, deve fornecer maiores evidências na confirmação da estereoquímica relativa descrita para a goniotrionina (**11**), também em relação aos centros C4 e C34 (Esquema 1.75).



**Esquema 1.75:** Planejamento para síntese da 10,13,14,16-tetra-*epi*-goniotrionina (**209**).

## 1.6. Parte Experimental

### 1.6.1. Reagentes e Solventes

Os reagentes e solventes disponíveis comercialmente foram previamente purificados e secos conforme procedimentos descritos na literatura.<sup>158</sup> Diclorometano ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), trietilamina ( $\text{Et}_3\text{N}$ ), 2,6-lutidina, diisopropiletilamina (DIPEA), dimetilformamida (DMF), benzeno, piridina e diisopropilamina (DIPA) foram destilados sobre  $\text{CaH}_2$ . Dimetilsulfoxido (DMSO) e hexametilfosforamida (HMPA) foram destilados antes do uso a pressão reduzida sobre  $\text{CaH}_2$  e armazenados em peneira molecular 4 Å. Tetrahydrofurano (THF) e éter dietílico ( $\text{Et}_2\text{O}$ ) foram destilados sobre sódio/benzofenona.  $\text{SnCl}_4$  and  $\text{TiCl}_4$  foram destilados sobre  $\text{CaH}_2$  antes do uso.  $\text{LiClO}_4$  foi ativado em alto vácuo e a  $120\text{ }^\circ\text{C}$  por 24 h antes do uso. Os demais reagentes foram utilizados sem tratamento prévio. As reações foram realizadas sob atmosfera de argônio.

<sup>158</sup> Armarego, W. L. F.; Chai, C. L. L. "Purification of Laboratory Chemical" Elsevier, Cornwall, 5ª ed., 2003.

### 1.6.2. Métodos Cromatográficos

Utilizou-se cromatografia de adsorção em coluna (cromatografia *flash*), cuja fase estacionária foi sílica-gel (200-400 Mesh), para a purificação dos compostos. Os eluentes empregados como fase móvel estão descritos nos procedimentos experimentais. O método utilizado para o acompanhamento das reações foi a cromatografia em camada delgada (TLC), utilizando placas obtidas a partir de cromatofolhas de alumínio impregnadas com sílica gel 60 F<sub>254</sub> (Merck). As placas de TLC foram visualizadas com luz UV e ácido fosfomolibdico seguido de aquecimento.

### 1.6.3. Métodos Espectroscópicos e Espectrométricos

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de <sup>1</sup>H) e de carbono desacoplado (RMN de <sup>13</sup>C) foram obtidos nos aparelhos Varian Inova (500) e Bruker 250, 400 e 600 e os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) foram expressos por partes por milhão (ppm) tendo como referência interna clorofórmio, benzeno ou DMSO deuterados (7,25; 7,16 e 2,49 ppm respectivamente) para os espectros de RMN de <sup>1</sup>H e para os espectros de RMN de <sup>13</sup>C (77,0; 128,0 e 39,50 ppm respectivamente). Os dados de RMN foram descritos como se segue: a multiplicidade das bandas de absorção dos hidrogênios nos espectros de <sup>1</sup>H foram reportados como: s = singleto, sl = singleto largo, d = duplete, ad = aparente duplete, t = tripleto, q = quarteto, aq = aparente quarteto, quint = quintuplete, aquint = aparente quinteto, sext = sexteto, dd = duplo duplete, dt = duplo tripleto, tt = triplo tripleto, ddd = duplo duplo duplete, td = triplo tripleto, qd = quarteto de dubletes, m = multiplete; constante de acoplamento em Hz; integração. Os espectros na região do infravermelho foram obtidos em um aparelho Perkin-Elmer 1600. Os espectros de massas de alta resolução foram realizados utilizando um instrumento q-Tof da Waters (Micromass Foi usado ionização por eletronspray (ESI) ou impacto eletrônico (EI). Os íons parentais foram listados como se segue:  $[M + H]^+$ ,  $[M + Na]^+$ ,  $[M + K]^+$ ,  $[M - OH]^+$  e  $[M - C_6H_5]^+$ . Rotações óticas específicas foram medidas utilizando uma lâmpada de sódio e foram descritos como se segue:  $[\alpha]_D^{25}$  (c = g/100 mL / solvente).



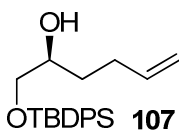
### 1.6.4. Procedimentos experimentais

**(S)-terc-Butil(oxiran-2-ilmetoxi)difenilsilano (112):**<sup>159</sup> A uma solução do glicidol (*R*)-**109** (5,00 g; 66,8 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (170 mL), à 0 °C e sob atmosfera de argônio, foram adicionados TBDPSCI (19,1 mL; 73,5 mmol), Et<sub>3</sub>N (10,8 mL; 77,5 mmol) e 4-DMAP (0,330 g; 2,70 mmol), mantendo-se a reação sob agitação por 15 h a temperatura ambiente. A mistura reacional foi diluída com H<sub>2</sub>O (30 mL) e CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL). A fase aquosa foi extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 30 mL). A fase orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (50 mL), filtrada e evaporada à pressão reduzida e o resíduo purificado por cromatografia (10% EtOAc em Hexano) fornecendo o glicidol protegido **112** em 62% de rendimento (13,0 g; 41,6 mmol) como um óleo incolor. **Rf** 0,58 (10% EtOAc em Hexano). **RMN <sup>1</sup>H (250 MHz; CDCl<sub>3</sub>)** δ 1,08 (s, 9H); 2,63 (dd, *J* = 5,2 e 2,7 Hz, 1H); 2,66 (dd, *J* = 5,2 e 4,1 Hz); 3,10-3,19 (m, 1H); 3,72 (dd, *J* = 11,8 e 4,8 Hz, 1H); 3,88 (dd, *J* = 11,8 e 3,2 Hz, 1H); 7,33-7,50 (m, 6H); 7,65-7,77 (m, 4H). **RMN <sup>13</sup>C (62,9 MHz; CDCl<sub>3</sub>)** δ 19,25 (C); 26,71 (CH<sub>3</sub>); 44,42 (CH<sub>2</sub>); 52,30 (CH); 64,25 (CH<sub>2</sub>); 127,70 (CH); 129,72 (CH); 133,23 (CH); 135,54 (C); 135,59 (CH).  $[\alpha]_D^{23} = -2,3$  (*c* = 10,0 / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Lit.:<sup>159</sup>  $[\alpha]_D^{29} = -2,1$  (*c* = 1,8 / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**Solução ~1 mol/L do brometo de alilmagnésio (113):** Em um balão de duas bocas de 500 mL, equipado com um condensador de refluxo e um funil de adição, flambados previamente e sob atmosfera de argônio, foram adicionados 10 mL de Et<sub>2</sub>O sobre Mg (6,12 g; 0,252 mol) em aparas. Assim adicionou-se com o auxílio de um funil de adição brometo de alila (8,79 mL; 0,102 mol) em 82 mL de éter, durante 5 horas com o auxílio de uma *syringe pump*. Utilizou-se um banho com água para controlar a temperatura da reação. Usa-se um grande excesso de Mg para prevenir a formação do 1,5-hexadieno através do acoplamento de Würtz. A reação inicia-se rapidamente e não necessita de pré-ativação. É necessário manter a temperatura da mistura abaixo do ponto de ebulição do éter.

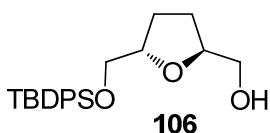
<sup>159</sup> Dixon, D. J.; Ley, S. V.; Reynolds, D. J. *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 1621.

**(S)-1-((*tert*-Butildifenilsilil)oxy)hex-5-en-2-ol (107):** Em um balão previamente



flambado, sob atmosfera de argônio, foi adicionado uma solução de brometo de alílmagnésio **113** (2,1 eq.; 80,0 mL; 80,0 mmol; solução 1 M em Et<sub>2</sub>O). O sistema foi resfriado a -20 °C sendo adicionada a mistura uma solução do epóxido **112** (12,0 g; 38,4 mmol) em 10 mL de Et<sub>2</sub>O, gota a gota. A mistura foi agitada por 10 min à -20 °C e então a temperatura ambiente por 1 hora. A reação foi interrompida cautelosamente pela adição de uma solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl (60 mL) e H<sub>2</sub>O (7 mL), sendo então a fase aquosa extraída com Et<sub>2</sub>O. A combinação das fases orgânicas foi seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrada e concentrada sob vácuo. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia de sílica flash (20% Et<sub>2</sub>O em hexano) fornecendo composto **107** em 90% rendimento (12,3 g; 34,6 mmol) como um óleo incolor. **R<sub>f</sub>** 0,58 (20% Et<sub>2</sub>O em Hexano).  $[\alpha]_D^{23} = -7,2$  (*c* = 2,1 / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Lit.:159  $[\alpha]_D^{29} = -7,8$  (*c* = 1,8 / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). **RMN <sup>1</sup>H (250 MHz; CDCl<sub>3</sub>)** δ 1,09 (s, 9H); 1,38-1,66 (m, 2H); 2,00-2,30 (m, 2H); 2,38 (s, 1H); 3,51 (dd, *J* = 9,9 e 7,5 Hz, 1H); 3,68 (dd, *J* = 9,9 e 3,5 Hz, 1H); 3,71-3,81 (m, 1H); 4,90-5,08 (m, 2H); 5,81 (ddt, *J* = 17,1, 10,3 e 5,8 Hz, 1H); 7,33-7,50 (m, 6H); 7,60-7,76 (m, 4H). **RMN <sup>13</sup>C (62,9 MHz; CDCl<sub>3</sub>)** δ 19,2 (C); 26,8 (CH<sub>3</sub>); 29,7 (CH<sub>2</sub>); 31,9 (CH<sub>2</sub>); 67,9 (CH<sub>2</sub>); 71,3 (CH); 114,7 (CH<sub>2</sub>); 127,8 (CH); 129,8 (CH); 133,1 (C); 135,5 (CH); 138,3 (CH). **IV v<sub>max</sub> (filme)** 3577, 3436, 3072, 2929, 2858, 1959, 1890, 1824, 1739, 1641, 1589, 1473, 1427, 1261, 1112, 912, 823, 740, 702.

**((2S,5S)-5-(((*tert*-Butildifenilsilil)oxi)metil)tetraidrofurano-2-il)metanol (106):**

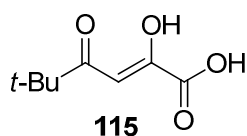


Co(modp)<sub>2</sub> **111** (2,71 g; 5,03 mmol) foi adicionado em uma solução contendo o composto **107** (11,3 g; 33,4 mmol) em *i*-PrOH (500 mL). Em seguida adicionou-se *t*-BuOOH (6,1 mL; 33,4 mmol; 5-6 M em nonano). A mistura foi mantida sob atmosfera de O<sub>2</sub>, a 60 °C sob vigorosa agitação durante 24 horas. Esta solução foi então resfriada a temperatura ambiente e interrompida pela adição de 5 mL de uma solução saturada aquosa de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. O solvente orgânico foi evaporado e o resíduo obtido foi particionado em EtOAc (150 mL) e solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl (50 mL). A fase aquosa foi então extraída com EtOAc (3 x 70 mL). O solvente orgânico foi evaporado, e o óleo obtido purificado por cromatografia em sílica flash (30% Et<sub>2</sub>O em Hexano) fornecendo o composto **106** como um óleo verde

claro em 73% rendimento (8,98 g; 24,2 mmol). **Rf** 0,46 (30% AcOEt em hexano).  $[\alpha]_D^{23} = +9,0$  ( $c = 1,4 / \text{CHCl}_3$ ). Lit.:<sup>73</sup>  $[\alpha]_D^{20} = +5,9$  ( $c = 1,7 / \text{CHCl}_3$ ). **RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$**  1,07 (s, 9H); 1,61-2,10 (m, 4H); 2,23 (sl, 1H); 3,49 (dd,  $J = 11,5$  e  $6,1$  Hz, 1H); 3,60-3,76 (m, 3H); 4,05-4,21 (m, 2H); 7,32-7,49 (m, 6H); 7,64-7,75 (m, 4H). **RMN  $^{13}\text{C}$  (62,9 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$**  19,21 (C); 26,80 ( $\text{CH}_3$ ); 27,35 ( $\text{CH}_2$ ); 28,14 ( $\text{CH}_2$ ); 64,89 ( $\text{CH}_2$ ); 66,40 ( $\text{CH}_2$ ); 79,63 (CH); 79,66 (CH); 127,61 (CH); 129,60 (CH); 133,54 (C); 135,59 (CH). **IV  $v_{\text{max}}$  (filme)** 3456, 3070, 3049, 2948, 2856, 1961, 1892, 1824, 1739, 1589, 1473, 1427, 1242, 1109, 823, 740, 700.

### Preparação do catalisador $\text{Co}(\text{modp})_2$ (111)

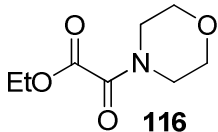
**Ácido 5,5-dimetil-2,4-dioxohexanoico (115):** Em um balão contendo 50 mL de MeOH



anidro, a  $0\text{ }^\circ\text{C}$  sob atmosfera de argônio e vigorosa agitação, foi adicionado Na (3,06 g; 13,3 mmol) em pequenas porções. O metanol foi então evaporado obtendo-se MeONa seco. Sob atmosfera de

argônio, a este sal foi adicionado 50 mL de  $\text{Et}_2\text{O}$  anidro. Em seguida esta suspensão foi resfriada a  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , e uma mistura de oxalato de dietila (9,7 g; 67 mmol) e pinacolona (13,3 g; 0,133 mmol) foi adicionada gota a gota. A solução foi então aquecida lentamente a temperatura ambiente e mantida sob agitação por 10 h. Ao precipitado do enolato de sódio formado foi adicionado sob agitação, 20 mL de uma solução 5% de NaOH a quente, e deixado a mistura sob agitação por um período adicional de 2 horas. A reação foi interrompida pela adição de HCl concentrado, gota a gota, até atingir pH 3-4. Após evaporação do éter, formaram-se duas fases (aquosa e o ácido). A fase contendo o ácido foi então separada e seca sob vácuo, formando um sólido amarelo que foi homogenizado e transferido para um béquer, o qual foi adicionado 300 mL de uma solução tolueno/hexano (1:1). A mistura foi aquecida até refluxo por 5 min, sendo em seguida mantida em repouso até alcançar temperatura ambiente. O precipitado foi filtrado, lavado com solução tolueno/hexano (1:1) e o solvente evaporado a pressão reduzida fornecendo o ácido pivaloilpirúvico **115** em 48% rendimento (5,5 g; 32 mmol) como um sólido branco. **RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$**  1,21 (s, 9H); 5,50-6,50 (sl, 2H); 6,62 (s, 1H). **RMN  $^{13}\text{C}$  (62,9 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$**  26,7; 41,0; 97,5; 165,5; 171,4; 208,2.

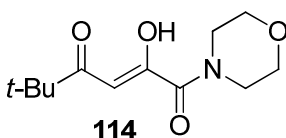
**Etil 2-morfolino-2-oxoacetato (116):** Em um balão de 100 mL contendo oxalato de



dietila (6,33 g; 43,3 mmol) foi adicionado morfolina (1,3 equiv; 5,0 mL; 65 mmol) durante 5 min. A reação foi agitada a temperatura ambiente durante 10 horas. Em seguida a mistura foi concentrada em vácuo

fornecendo o oxalato **116** (8,11 g; 43,3 mmol) como um óleo incolor, o qual foi usado na próxima etapa sem prévia purificação. **R<sub>f</sub>** 0,39 (50% Et<sub>2</sub>O em Hexano). **RMN <sup>1</sup>H (250 MHz; CDCl<sub>3</sub>)** δ 0,88 (t, *J* = 7,1 Hz; 3H); 2,82-3,23 (m, 8H); 3,90 (q, *J* = 7,1 Hz).

**(Z)-2-Hidroxi-5,5-dimetil-1-morfolino-hex-2-eno-1,4-diona (114):**



**Procedimento 1:** A uma solução do ácido pivaloilpirúvico **115** (4,0 g; 23 mmol) em 60 mL EtOH adicionou-se morfolina (2,0 mL; 23 mmol) em 44 mL de EtOH. A mistura foi mantida sob agitação durante 24 horas. A mistura foi seca sob vácuo e o resíduo formado foi diluído com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Separou-se um sólido branco por filtração e a solução orgânica resultante foi evaporada fornecendo um óleo amarelo. O sólido e o óleo foram analisados por RMN, porém, não evidenciaram a formação do produto **114**.

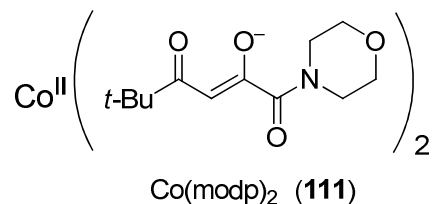
**Procedimento 2:** Em um balão sob atmosfera de argônio, contendo 90 mL de éter e *t*-BuONa (8,82 g; 91,8 mmol) adicionou-se uma mistura de pinacolona e **116** (8,60 g; 45,9 mmol). A mistura foi mantida sob vigorosa agitação por 10 h. A reação foi interrompida pela adição cautelosa de HCl concentrado gota a gota, até atingir pH 7-6 a 0 °C. A fase aquosa foi separada e extraída com Et<sub>2</sub>O. As fases orgânicas foram combinadas e secas sobre MgSO<sub>4</sub> anidro e o solvente orgânico removido a pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em sílica flash (50% AcOEt em hexano) obtendo-se um óleo amarelado em 8% rendimento (1,80 g; 7,46 mmol).

**Procedimento 3:** Em um balão de duas bocas previamente flambado, sob atmosfera de argônio e equipado com um condensador de refluxo, uma suspensão de *t*-BuONa (1,1 equiv; 5,90 g; 61,7 mmol) em tolueno (200 mL) foi mantida sob vigorosa agitação e

sob refluxo enquanto uma mistura de pinacolona (1,2 equiv; 6,74 g; 8,40 mL; 67,3 mmol) e morfolinoglioxalato de etila **116** (1,0 equiv; 10,5 g; 56,1 mmol) em tolueno (20 mL) foi adicionado durante 5 min. A suspensão resultante foi mantida sob vigorosa agitação por cerca de 30 min. A reação foi então levada a 0 °C, sendo interrompida pela adição de solução aquosa HCl 20% (40 mL). A solução foi diluída com éter etílico (50 mL), a fase orgânica separada e a fase aquosa extraída com éter etílico (4 x 50 mL). As fases orgânicas foram combinadas e secas sobre MgSO<sub>4</sub> anidro. O óleo obtido após evaporação do solvente orgânico sob vácuo foi purificado em coluna de sílica gel flash (50% Et<sub>2</sub>O em hexano), fornecendo o composto **114** como um óleo amarelado em 45% de rendimento (6,10 g; 25,3 mmol).

**Procedimento 4:** Uma solução de *t*-BuOK (2,1 equiv; 2,50 g; 22,5 mmol) em THF (19,6 ml) foi adicionado via cânula durante 40 min à uma solução de pinacolona (1 equiv; 1,07 g; 1,34 mL; 10,7 mmol) e **116** (1 equiv; 2,00 g; 10,7 mmol) em THF (4,5 ml) à temperatura ambiente. Depois de 10 h, AcOH (3,6 equiv; 2,20 ml; 38,5 mmol) foi adicionado durante 5 min. A mistura resultante foi então filtrada e o sólido lavado com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. A fase orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (10 mL) e NaCl (10 mL), seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e filtrada. O solvente orgânico foi evaporado a pressão reduzida fornecendo o composto **114** (2,07 g; 8,58 mmol) como um sólido laranja em 80% de rendimento e usado na próxima etapa sem prévia purificação. **R<sub>f</sub>** 0,51 (50% Et<sub>2</sub>O em Hexano). **RMN <sup>1</sup>H (250 MHz; CDCl<sub>3</sub>)** δ 1,12 (s, 9H); 3,50-3,72 (m, 8H); 5,95 (s, 1H). **RMN <sup>13</sup>C (125,7 MHz; CDCl<sub>3</sub>)** δ 27,0; 42,04; 42,07; 46,5; 66,4; 66,7; 95,3; 163,7; 184,5; 201,0.

**Bis[(Z)-5,5-dimetil-1-morfolino-1,4-dioxohex-2-en-2-olato]-cobalto(II) (Co(modp)<sub>2</sub>) (111)**

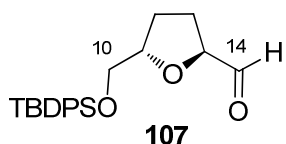


**Procedimento 1:** A uma solução contendo água (120 mL), NaOH (0,980 g; 24,5 mmol) e o composto **114** (5,90 g; 24,5 mmol) adicionou-se lentamente uma solução de  $\text{CoCl}_2$  (1,59 g; 12,2 mmol) em água (24 mL). A mistura foi então mantida sob agitação a 60 °C por 2 horas, formando-se um sólido pulverizado marrom-claro. A suspensão foi então resfriada e temperatura ambiente, o sólido formado separado por filtração, lavado com água e seco sob vácuo, fornecendo o catalisador **111** como um sólido pulverizado marrom-claro em 83% rendimento (5,44 g; 10,1 mmol). **P.F.** 278,1-280,9 °C (decomposição).

**Procedimento 2:** A uma solução do ligante **114** (1 equiv; 14,7 g; 60,9 mmol) em benzeno (30 mL) adicionou-se  $\text{Co}(\text{etilhexanoato})_2$  (0,5 equiv; 16,2 mL; 30,4 mmol; 1,88 M em *mineral spirits*). Depois de 15 min, água (2 equiv; 2,2 mL; 120 mmol) foi adicionada sendo a agitação mantida durante 16 h. Hexano destilado em grau PA (1200 mL) foi adicionado e o sólido marrom separado por filtração, lavado com hexano e seco em vácuo fornecendo o catalisador  $\text{Co}(\text{modp})_2$  (**111**) (12,5 g; 23,1 mmol) como um sólido bege in 76% de rendimento.

### Preparação das olefinas (**Z-105** e **E-105**)

**(2S,5S)-5-(((*tert*-Butildifenilsilil)oxi)metil)tetraidrofuran-2-carbaldeído (**117**):** A uma

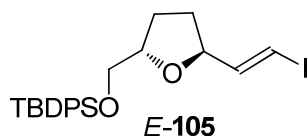


solução de cloreto de oxalila (5,84 mL; 68,0 mmol) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anidro (390 mL), sob atmosfera de argônio e à -78 °C, foi adicionado gota a gota DMSO (6,90 mL; 97,1 mmol). Após 30 min foi adicionada uma solução do álcool **106** (7,20 g; 19,4 mmol) em

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anidro (52 mL), permanecendo sob agitação nestas mesmas condições por 30 min. Em seguida, adicionou-se gota a gota  $\text{Et}_3\text{N}$  (17,7 mL; 126 mmol) sendo a suspensão resultante mantida sob vigorosa agitação por mais 30 min. A reação foi finalizada com solução aquosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (30 mL), seguido de  $\text{H}_2\text{O}$  (20 mL). A fase aquosa foi então extraída com AcOEt (3 x 70 mL). As fases orgânicas foram combinadas e lavadas com  $\text{H}_2\text{O}$  (2 x 70 mL) e solução aquosa saturada de NaCl (70 mL). As fases orgânicas foram combinadas e secas sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtradas e a fase

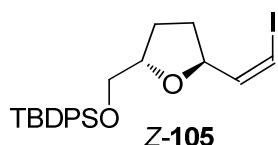
orgânica evaporada a pressão reduzida fornecendo 7,2 g do aldeído **117** o qual foi utilizado na próxima etapa sem prévia purificação. **Rf** 0,65 (30% AcOEt em hexano).

**tert-Butil(((2S,5S)-5-((E)-2-iodovinil)tetrahydrofuran-2-il)metoxi)difenilsilano (E-**



**105):** Uma solução de  $\text{CrCl}_3$  (53,0 g; 0,335 mol) em THF (630 mL), sob atmosfera de argônio, foi tratada com uma solução 1,0 M de  $\text{LiAlH}_4$  em THF (130 mL; 0,130 mol), mantendo-se vigorosa agitação usando agitador magnético por 2 h. A suspensão foi resfriada a 0 °C e uma mistura de  $\text{CHI}_3$  (16,5 g; 41,9 mmol) e o aldeído **117** (7,20 g; ~19,4 mmol) em THF (800 mL) foram adicionados gota a gota. Depois de 2 h, a reação foi finalizada pela adição de  $\text{H}_2\text{O}$  (100 mL). Em seguida a fase orgânica foi evaporada e a fase aquosa extraída com EtOAc (3 x 100 mL). A fase orgânica foi seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrada, evaporada a pressão reduzida e o óleo amarelo obtido foi purificado por cromatografia (10% EtOAc em hexano) fornecendo o iodeto vinílico **E-105** em 30% de rendimento (2,84 g; 5,76 mmol) como um óleo incolor. **Rf** 0,74 (10% EtOAc em hexano).  $[\alpha]_D^{23} = +181^\circ$  ( $c = 0,80 / \text{CHCl}_3$ ). **RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz;  $\text{C}_6\text{D}_6$ )**  $\delta$  1,16 (s, 9H); 1,08-1,19 (m, 1H); 1,40-1,44 (m, 3H); 3,52 (dd,  $J = 10,6$  e 4,6 Hz; 1H); 3,60 (dd,  $J = 10,6$  e 4,4 Hz; 1H); 4,10 (tt,  $J = 6,8$  e 4,4 Hz, 1H); 4,00-4,10 (m, 1H); 6,12 (dd,  $J = 14,3$  e 1,3 Hz, 1H); 6,34 (dd,  $J = 14,3$  e 5,4 Hz, 1H); 7,18-7,26 (m, 6H); 7,75-7,85 (m, 4H). **RMN  $^{13}\text{C}$  (62,9 MHz;  $\text{C}_6\text{D}_6$ )**  $\delta$  19,5 (C); 27,0 ( $\text{CH}_3$ ); 27,5 ( $\text{CH}_2$ ); 31,8 ( $\text{CH}_2$ ); 66,7 ( $\text{CH}_2$ ); 76,5 (CH); 79,5 (CH); 81,1 (CH); 128,5 (CH); 130,0 (CH); 134,0 (CH); 136,0 (CH); 147,3 (CH). **IV  $v_{\text{max}}$  (filme)** 3070, 2958, 2929, 2856, 1959, 1892, 1824, 1614, 1589, 1471, 1427, 1390, 1361, 1269, 1189, 1112, 999, 823, 740, 702, 613.

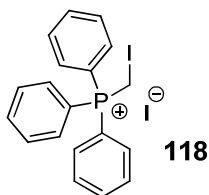
**tert-Butil(((2S,5S)-5-((Z)-2-iodovinil)tetrahydrofuran-2-il)metoxi)difenilsilano (Z-**



**105):** NaHMDS (1,5 equiv; 6,1 mL; 12,2 mmol; 2,0 M em THF) foi adicionado gota a gota a uma suspensão a 0 °C do sal de fosfônio **118** (1,6 equiv; 7,0 g; 13,0 mmol) em THF anidro (240 mL). A mistura foi mantida sob vigorosa agitação a temperatura ambiente durante 10 min. Em seguida, a mistura foi resfriada à -78 °C e uma solução do aldeído **117** (3,01 g; 8,12 mmol) em THF (60 mL) foi adicionada gota a gota. A reação foi

mantida nestas condições até o consumo do aldeído (cerca de 30 minutos). A reação foi interrompida com solução aquosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (50 mL). A fase aquosa foi extraída com  $\text{Et}_2\text{O}$  (2 x 30 mL), a fase orgânica foi seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrada, evaporada a pressão reduzida e o resíduo obtido foi purificado por cromatografia (10%  $\text{EtOAc}$  em Hexano) fornecendo o iodeto vinílico **Z-105** em 77% de rendimento (3,10 g; 6,29 mmol) como um óleo incolor.  $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +60$  ( $c = 0,33 / \text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). **RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  1,09 (s, 9H); 1,54-2,36 (m, 4H); 3,62-3,76 (m, 2H); 4,14-4,27 (m, 1H); 4,69 (dt,  $J = 8,2$  e  $6,0$  Hz, 1H); 6,27-6,39 (m, 2H); 7,32-7,49 (m, 6H); 7,64-7,75 (m, 4H).  **$^{13}\text{C}$  NMR (62,9 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  19,3; 26,9; 28,0; 31,7; 66,4; 79,8; 81,4; 81,8; 127,7; 129,6; 133,54; 133,57; 135,63; 142,3. **IV  $v_{\text{max}}$  (filme)** 3070, 3051, 2958, 2931, 2858, 1471, 1427, 1265, 1112, 1072, 1006, 999, 738, 703. HRMS (ESI-TOF)  $m/z$   $[\text{M}+\text{K}]^+$  para  $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{O}_2\text{SiKI}$  calculado 531,0619, encontrado 531,0645.

**Iodeto de (iodometil)trifenilfosfônio (118):** Uma solução de  $\text{PPh}_3$  (12,02 g; 45,8

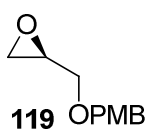


mmol) e diiodometano (4,92 mL; 61,1 mmol) em tolueno (40 mL) sob atmosfera de Ar e protegido de luz foi aquecida a  $100\text{ }^\circ\text{C}$  durante 20 h.

Os cristais brancos foram lavados com tolueno gelado e o sólido filtrado e seco fornecendo o sal **118** em 91% de rendimento (22,1 g; 41,7 mmol). **RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz;  $\text{DMSO-d}_6$ )**  $\delta$  4,93-5,10 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H); 7,65-8,00 (m, 15H). **RMN  $^{13}\text{C}$  (62,9 MHz;  $\text{DMSO-d}_6$ )**  $\delta$  -15,2 (d,  $^1J_{\text{P/C}} = 52$  Hz,  $\text{CH}_2$ ); 118,4 (d,  $^1J_{\text{P/C}} = 88$  Hz, C); 130,2 (d,  $^2J_{\text{P/C}} = 13$  Hz, CH); 133,8 (d,  $^3J_{\text{P/C}} = 10$  Hz, CH); 135,1 (CH).

### Preparação do intermediário 136

**(R)-2-(((4-Metoxibenzil)oxi)metil)oxirano (119):**  $\text{PMBCl}$  (12,7 g; 81,0 mmol) foi



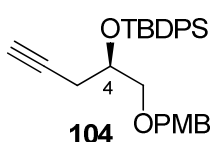
adicionado gota a gota a uma suspensão de  $\text{NaH}$  (3,24 g; 81,0 mmol) em  $\text{DMF}$  (130 mL) à  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , sob atmosfera de argônio. Após 25 min, o glicidol

(S)-**109** (5,0 g; 67,5 mmol) foi adicionado gota a gota durante 45 min. A mistura reacional foi então aquecida a temperatura ambiente. Depois de 20 h a solução foi transferida para um funil de separação contendo solução aquosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (50 mL) e  $\text{AcOEt}$  (125 mL). Após vigorosa agitação, a fase orgânica foi lavada solução



aquosa 10% de NaHCO<sub>3</sub> (50 mL) e H<sub>2</sub>O (75 mL). A fase orgânica foi seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, evaporada a pressão reduzida e purificado por cromatografia (30% AcOEt em Hexano) fornecendo o glicidol **119** em 82% de rendimento (12,9 g; 66,4 mmol) como um óleo incolor. **Rf** 0,55 (30% EtOAc em Hexano).  $[\alpha]_D^{23} = +3,9$  ( $c = 1,6 / \text{CHCl}_3$ ). Lit.:<sup>91</sup>  $[\alpha]_D^{19} = +3,5$  ( $c = 1,0 / \text{CHCl}_3$ ). **RMN <sup>1</sup>H (250 MHz; CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  2,60 (dd,  $J = 5,0$  e 2,9 Hz, 1H); 2,79 (dd,  $J = 5,0$  e 4,2 Hz, 1H); 3,17 (ddt,  $J = 5,84, 4,10$  e 2,9 Hz, 1H); 3,40 (dd,  $J = 11,4$  e 5,85 Hz, 1H); 3,73 (dd,  $J = 11,4$  e 2,9 Hz, 1H); 3,80 (s, 3H); 4,48 (d,  $J = 11,5$  Hz, 1H); 4,54 (d,  $J = 11,5$  Hz, 1H); 6,88 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H); 7,27 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H). **RMN <sup>13</sup>C (62,9 MHz; CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  44,2 (CH<sub>2</sub>); 50,9 (CH); 55,2 (CH<sub>3</sub>); 70,4 (CH<sub>2</sub>); 72,9 (CH<sub>2</sub>); 113,7 (CH); 129,4 (CH); 129,9 (C); 159,2 (C).

**(R)-terc-Butil((1-((4-metoxibenzil)oxi)pent-4-in-2-il)oxi)difenilsilano (104):** A uma

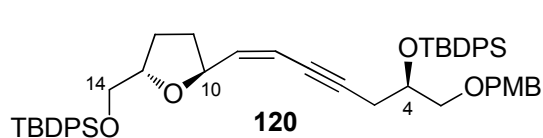


solução do complexo acetilato de lítio etilenodiamina (2,0 equiv; 1,70 g; 15,8 mmol) em DMSO anidro (9 mL), mantida sob vigorosa agitação a temperatura ambiente e atmosfera de argônio, foi adicionado uma

solução do glicidol **119** (1,5 g; 7,9 mmol) em THF (2,6 mL) durante 30 min. A mistura foi então mantida nestas mesmas condições por um período adicional de 2 h e resfriada a 0 °C. Adicionou-se cuidadosamente uma solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl (6 mL) e H<sub>2</sub>O (2 mL). A mistura foi então evaporada à pressão reduzida, retirando assim o THF da mistura reacional. Em seguida, a mistura foi extraída com Et<sub>2</sub>O (3 x 10 mL). A combinação da fase orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de NaCl (10 mL), seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e evaporada a pressão reduzida resultando álcool homopropargílico **104'** (1,78 g) que foi utilizado na próxima etapa sem prévia purificação. Uma pequena alíquota foi purificado por cromatografia (50% AcOEt em hexano). **Rf** 0,73 (50% AcOEt em hexano).  $[\alpha]_D^{23} = +4,5$  ( $c = 1,94 / \text{CHCl}_3$ ). Lit.:<sup>91</sup> composto-*ent*  $[\alpha]_D = -4,4$  ( $c = 1,0 / \text{CHCl}_3$ ). **RMN <sup>1</sup>H (250 MHz; CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  2,02 (t,  $J = 2,7$  Hz, 1H); 2,43 (dd,  $J = 6,3$  e 2,7 Hz, 2H); 2,51 (s, 1H); 3,47 (dd,  $J = 9,6$  e 6,6 Hz, 1H); 3,58 (dd,  $J = 9,6$  e 4,0 Hz, 1H); 3,80 (s, 3H); 3,95 (m, 1H); 4,49 (s, 2H); 6,88 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H); 7,26 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H). **RMN <sup>13</sup>C (62,9 MHz; CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  23,4 (CH<sub>2</sub>); 55,2 (CH<sub>3</sub>); 68,7 (CH); 70,5 (CH); 72,5 (CH<sub>2</sub>); 73,0 (CH<sub>2</sub>); 80,2 (C); 113,8 (CH); 129,4 (CH); 129,8 (C); 159,2 (C).

O álcool homopropargílico **104'** (1,78 g) obtido anteriormente foi dissolvido em DMF anidro (3 mL) a temperatura ambiente e atmosfera de argônio. Imidazol (2,64 g; 38,7 mmol) e TBDPSCI (2,11 mL; 8,13 mmol) foram adicionados a esta mistura e a reação foi mantida sob agitação por um período de 18 h. Após este período, a mistura reacional foi diluída com AcOEt (60 mL) e a fase orgânica lavada com H<sub>2</sub>O (3 x 10 mL), solução aquosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (10 mL) e solução aquosa saturada de NaCl (10 mL). A fase orgânica foi seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada, evaporada a pressão reduzida e o óleo resultante purificado por cromatografia (20% AcOEt em hexano) fornecendo o composto **104** como um óleo incolor em 74% de rendimento (2,68 g; 5,85 mmol) em duas etapas. **Rf** 0,50 (10% EtOAc em Hexano).  $[\alpha]_D^{23} = +6$  ( $c = 1,2 / \text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). **RMN <sup>1</sup>H (250 MHz; CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  1,06 (s, 9H); 1,92 (t,  $J = 2,6$  Hz, 1H); 2,24-2,50 (m, 2H); 3,46 (dd,  $J = 9,7$  e 5,2 Hz, 1H); 3,52 (dd,  $J = 9,7$  e 5,4 Hz, 1H); 3,78 (s, 3H); 3,98 (aquint,  $J = 5,3$  Hz, 1H); 4,27-4,39 (m, 2H); 6,82 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H); 7,14 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H); 7,28-7,45 (m, 6H); 7,64-7,73 (m, 4H). **RMN <sup>13</sup>C (62,9 MHz; CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  19,3 (C); 24,1 (CH<sub>2</sub>); 26,9 (CH<sub>3</sub>); 55,2 (CH<sub>3</sub>); 70,0 (C); 70,4 (CH); 72,4 (CH<sub>2</sub>); 72,8 (CH<sub>2</sub>); 81,0 (C); 113,6 (CH); 127,46 (CH); 127,53 (CH); 129,1 (CH); 129,6 (C); 129,7 (C); 130,4 (C); 133,7 (C); 133,9 (C); 135,8 (CH); 135,9 (CH); 159,0 (C). **IV v<sub>max</sub> (filme)** 3306, 3072, 3051, 2958, 2931, 2858, 1612, 1514, 1463, 1427, 1265, 1248, 1111, 1036, 821, 739, 704. **HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  [M+Na]<sup>+</sup>** para C<sub>29</sub>H<sub>34</sub>O<sub>3</sub>SiNa calculado 481,2175, encontrado 481,2161.

**terc-Butil(((2S,5S)-5-((R,Z)-6-((terc-butildifenilsilil)oxi)-7-((4-metoxibenzil)oxi)hept-1-en-3-in-1-il)tetrahidrofuran-2-il)metoxi)difenilsilano (**120**):** A uma solução do iodeto



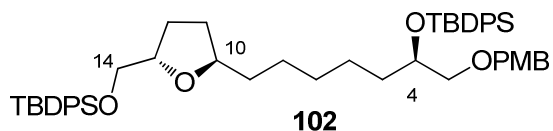
vinílico **Z-105** (3,01 g; 6,11 mmol) em Et<sub>3</sub>N (50 mL), sob atmosfera de argônio, foram adicionados CuI (0,11 g; 0,61 mmol) e

PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0,21 g; 0,31 mmol). A solução resultante foi agitada a temperatura ambiente durante 30 min. A esta solução foi adicionado o alcino **104** (2,80 g; 6,11 mmol) em 30 mL de Et<sub>3</sub>N. A mistura reacional foi agitada por um período adicional de 2 h. A reação foi interrompida pela adição de uma solução aquosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (50 mL). Et<sub>3</sub>N foi removida a pressão reduzida, sendo em seguida a fase aquosa extraída com EtOAc (3 x 50 mL). A combinação das fases orgânicas foram lavadas com solução

aquosa saturada de NaCl, seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e o resíduo foi purificado por cromatografia (15% AcOEt em hexano) fornecendo **120** como um óleo incolor (4,12 g; 5,00 mmol) em 82% de rendimento. **Rf** 0,52 (15% EtOAc em Hexano).  $[\alpha]_D^{23} = +34$  ( $c = 0.25 / \text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). **RMN <sup>1</sup>H (250 MHz; CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  1,08 (s, 9H); 1,09 (s, 9H); 1,52-2,31 (m, 4H); 2,44-2,67 (m, 2H); 3,42-3,57 (m, 2H); 3,64 (dd,  $J = 10,4$  e  $5,4$  Hz, 1H); 3,74 (dd,  $J = 10,4$  e  $4,7$  Hz, 1H); 3,81 (s, 3H); 4,00 (aquint,  $J = 5,5$  Hz, 1H); 4,14-4,26 (m, 1H); 4,28-4,41 (m, 2H); 4,87-4,99 (m, 1H); 5,44-5,53 (m, 1H); 5,88 (dd,  $J = 10,9$  e  $8,1$  Hz, 1H); 6,84 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H); 7,15 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H); 7,30-7,50 (m, 12H); 7,65-7,79 (m, 8H). **RMN <sup>13</sup>C (62,9 MHz; CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  19,2 (C); 19,3 (C); 25,3 (CH<sub>2</sub>); 26,8 (CH<sub>3</sub>); 26,9 (CH<sub>3</sub>); 28,7 (CH<sub>2</sub>); 32,5 (CH<sub>2</sub>); 55,2 (CH<sub>3</sub>); 66,5 (CH<sub>2</sub>); 70,7 (CH); 72,7 (CH<sub>2</sub>); 72,8 (CH<sub>2</sub>); 77,20 (C); 77,25 (CH); 78,2 (C); 79,5 (CH); 92,30 (C); 110,2 (CH); 113,6 (CH); 127,47 (CH); 127,53 (CH); 127,6 (CH); 129,1 (CH); 129,56 (CH); 129,63 (CH); 130,4 (C); 133,6 (C); 133,7 (C); 134,0 (C); 135,6 (CH); 135,8 (CH); 135,9 (CH); 142,8 (CH); 159,0 (CH). **IV**  $\nu_{\text{max}}$  (filme) 3583, 3070, 3049, 2957, 2932, 2858, 1612, 1587, 1514, 1472, 1463, 1427, 1390, 1361, 1302, 1248, 1173, 1113, 1038, 1007, 824, 739, 702. HRMS (ESI-TOF)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  para C<sub>52</sub>H<sub>63</sub>O<sub>5</sub>Si<sub>2</sub> calculado 823,4214, encontrado 823,4245.

**terc-Butil(((2S,5R)-5-((R)-6-((terc-butildifenilsilil)oxi)-7-((4-metoxibenzil)oxi)heptil)**

**tetraidrofuran-2-il)metoxi)difenilsilano (102):** A uma solução do enino **120** (2,91 g;



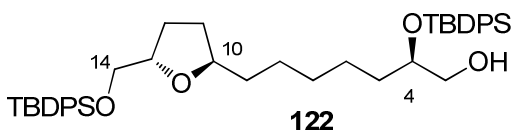
3,53 mmol) em EtOH (o composto **120** foi dissolvido em EtOH por aquecimento com o auxílio de uma pistola térmica e agitação), foi

adicionado Pd/C 5% (0,30 g; 10% em massa). A mistura foi mantida sob vigorosa agitação em atmosfera de H<sub>2</sub> (1 atm) após o sistema ter sido evacuado por três vezes com o auxílio de uma bomba de vácuo. Após 60 h a mistura reacional foi filtrada em um *plug* de sílica gel, e o filtrado concentrado fornecendo o composto **102** (2,41 g). Este material foi utilizado na próxima etapa sem prévia purificação. **Rf** 0,50 (10% EtOAc em Hexano) **RMN <sup>1</sup>H (250 MHz; CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  1,05 (s, 9H); 1,06 (s, 9H); 1,10-2,11 (m, 14H); 3,27-3,41 (m, 2H); 3,62 (dd,  $J = 10,5$  e  $5,3$  Hz, 1H); 3,63 (dd,  $J = 10,5$  e  $4,6$  Hz, 1H); 3,80 (s, 3H); 3,81-3,94 (m, 1H); 4,06-4,18 (m, 1H); 4,20-4,31 (m, 2H); 6,81 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H); 7,09 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H); 7,28-7,46 (m, 12H); 7,62-7,74 (m, 8H). **RMN <sup>13</sup>C (62,9**

**MHz; CDCl<sub>3</sub>**  $\delta$  19,3; 19,4; 24, 8; 26,3; 26,9; 27,0; 28,2; 29,9; 32,0; 34,3; 35,8; 55,2; 66,7; 72,3; 72,7; 73,8; 77,2; 78,8; 79,6; 113,6; 127,3; 127,4; 127,6; 129,2; 129,4; 129,5; 129,6; 130,6; 133,8; 134,2; 134,7; 135,7; 135,9; 136,0; 159,0.

**(R)-2-((*tert*-Butildifenilsilil)oxi)-7-((2R,5S)-5-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)**

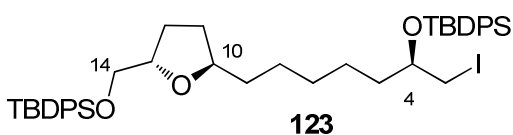
**tetrahidrofuran-2-il)heptan-1-ol (122):** A uma solução do álcool **102** (2,41 g) obtido



anteriormente, em uma mistura de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (32 mL) e tampão fosfato pH 7 (4 mL) a 0 °C, foi adicionado DDQ (1,29 g; 5,42 mmol). A solução

foi agitada durante 10 min nesta temperatura e 35 min a temperatura ambiente. A mistura foi particionada entre água (30 mL) e Et<sub>2</sub>O (100 mL), e então filtrada. A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> (20 mL), seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e o resíduo foi purificado por cromatografia (20% AcOEt em hexano) fornecendo o álcool **122** como um óleo incolor (1,82 g; 2,57 mmol) em 73% de rendimento para duas etapas. **R<sub>f</sub>** 0,59 (20% EtOAc em hexano).  $[\alpha]_D^{23} = -14$  ( $c = 0,55$  / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). **RMN <sup>1</sup>H (500 MHz; C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)**  $\delta$  1,17 (s, 9H); 1,20 (s, 9H); 1,08-1,79 (m, 14H); 3,45 (dd,  $J = 11,0$  e 5,2 Hz; 1H); 3,50 (dd,  $J = 11,0$  e 3,8 Hz; 1H); 3,68 (dd,  $J = 10,5$  e 4,8 Hz, 1H); 3,72 (dd,  $J = 10,5$  e 4,5 Hz, 1H); 3,79-3,88 (m, 2H); 4,14 (dt,  $J = 7,0$  e 4,7 Hz; 1H); 7,19-7,30 (m, 12H); 7,76-7,91 (m, 8H). **RMN <sup>13</sup>C (125,7 MHz; C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)**  $\delta$  19,5 (C); 19,6 (C); 25,4 (CH<sub>2</sub>); 26,7 (CH<sub>2</sub>); 27,1 (CH<sub>3</sub>); 27,3 (CH<sub>3</sub>); 28,4 (CH<sub>2</sub>); 30,1 (CH<sub>2</sub>); 32,4 (CH<sub>2</sub>); 34,0 (CH<sub>2</sub>); 36,3 (CH<sub>2</sub>); 66,2 (CH<sub>2</sub>); 67,2 (CH<sub>2</sub>); 74,7 (CH); 79,1 (CH); 79,5 (CH); 128,3 (C); 129,9 (CH); 130,0 (CH); 134,2 (C); 134,3 (C); 135,5 (C); 134,7 (C); 136,10 (CH); 136,14 (CH); 136,31 (CH). **IV v<sub>max</sub> (filme)** 3584, 3053, 2934, 2860, 1474, 1427, 1265, 1111, 897, 824, 739, 706. HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  [M+K]<sup>+</sup> para C<sub>44</sub>H<sub>60</sub>O<sub>4</sub>Si<sub>2</sub>K calculado 747,3667, encontrado 747,3649.

***tert*-Butil(((2S,5R)-5-((R)-6-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-7-iodoetil)tetrahidrofuran-2-il)metoxi)difenilsilano (123):** A uma solução do álcool **122** (0,133 g; 0,192 mmol) em



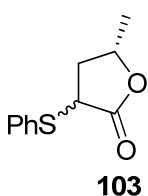
THF (7 mL), foram adicionados I<sub>2</sub> (0,17 g; 0,653 mmol) e PPh<sub>3</sub> (0,076 g; 0,288 mmol), mantendo-se a solução sob vigorosa agitação durante 1

hora em temperatura ambiente. Após este período, adicionou-se novamente  $I_2$  (0,17 g; 0,653 mmol) e  $PPh_3$  (0,076 g; 0,288 mmol) e a mistura foi aquecida a 80 °C durante 30 minutos. Em seguida, a mistura reacional foi diluída com  $Na_2S_2O_3$  e mantida sob agitação por mais 5 min e por fim extraída com AcOEt (3 x 30 mL). A fase orgânica foi seca sobre  $Na_2SO_4$ , filtrada e concentrada a pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia (10% AcOEt em Hexano) fornecendo o iodeto **123** (0,111 g; 0,136 mmol) como um óleo incolor em 73% de rendimento. **Rf** 0,63 (10% EtOAc em Hexano).  $[\alpha]_D^{23} = +2$  ( $c = 0,69 / CH_2Cl_2$ ). **RMN  $^1H$  (250 MHz;  $CDCl_3$ )**  $\delta$  1,07 (s, 9H); 1,09 (s, 9H); 1,14-2,10 (m, 14H); 3,10-3,18 (m, 2H); 3,39-3,50 (m, 1H); 3,63 (dd,  $J = 10,4$  e 5,2 Hz, 1H); 3,69 (dd,  $J = 10,4$  e 4,8 Hz, 1H); 3,82-3,97 (m, 1H); 4,07-4,20 (m, 1H); 7,30-7,56 (m, 12H); 7,62-7,86 (m, 8H). **RMN  $^{13}C$  (62,9 MHz;  $CDCl_3$ )**  $\delta$  14,5 ( $CH_2$ ); 19,3 (C); 19,4 (C); 24,6 ( $CH_2$ ); 26,2 ( $CH_2$ ); 26,9 ( $CH_3$ ); 27,0 ( $CH_3$ ); 28,2 ( $CH_2$ ); 29,5 ( $CH_2$ ); 32,0 ( $CH_2$ ); 35,8 ( $CH_2$ ); 36,7 ( $CH_2$ ); 66,6 ( $CH_2$ ); 71,4 (CH); 78,8 (CH); 79,5 (CH); 127,6 (CH); 129,5 (CH); 129,7 (CH); 129,8 (CH); 133,8 (C); 133,9 (C); 135,6 (CH); 135,85 (CH); 135,89 (CH). **IV  $v_{max}$  (filme)** 3072, 3051, 2959, 2932, 2858, 1962, 1902, 1827, 1776, 1589, 1472, 1463, 1427, 1391, 1361, 1265, 1188, 1113, 1084, 1007, 939, 895, 824, 739, 704. HRMS (ESI-TOF)  $m/z$   $[M+Na]^+$  for  $C_{44}H_{59}IO_3Si_2Na$  calculado 841,2945, encontrado 841,2958.

**Anidrido Trifílico:** Em um balão carregado com  $P_2O_5$  (13,6 g; 0,0960 mol) foi adicionado TfOH (18,2 g; 10,7 mL; 0,121 mol). O frasco foi fechado e mantido a temperatura ambiente por pelo menos 3 horas. Durante este período a mistura reacional tornou-se um sólido. O frasco é então equipado com um sistema de destilação “short-path” e aquecido até a destilação do anidrido trifílico (p.e. 82-115 °C) fornecendo 14,0 g de anidrido.



**(3*RS*,5*S*)-5-metil-3-(feniltio)diidrofuran-2(3*H*)-ona (103):** A uma solução de

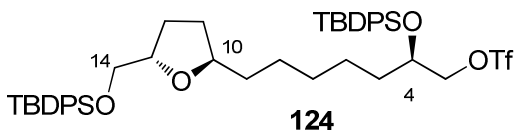


diisopropilamina (7,70 mL; 55,0 mmol) em THF (80 mL), a 0 °C sob atmosfera de argônio, adicionou-se gota a gota *n*-BuLi (34,4 mL; 55,0 mmol; 1,6 M em hexano) durante 15 min. Em seguida, a solução foi resfriada a -78 °C sendo em seguida adicionada uma solução de **125** (4,20

g; 25,0 mmol) em THF (20 mL), gota a gota. A solução foi mantida sob agitação nestas condições durante 1 h. Após este período, o epóxido **108** (1,75 g; 30,0 mmol) foi adicionado em uma porção à mistura, sendo a temperatura da solução resultante aquecida lentamente até a temperatura ambiente e agitada por um período adicional de 18 h. A reação foi interrompida pela adição de uma solução aquosa 2 N NaOH (50 mL) e o THF foi removido por evaporação a pressão reduzida. Em seguida lavou-se a fase aquosa com Et<sub>2</sub>O (100 mL), o qual foi descartada em seguida. A fase aquosa foi então acidificada com HCl 6 M (pH ~ 3) e extraída com Et<sub>2</sub>O (3 x 100 mL). A fase orgânica foi seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e o resíduo dissolvido em 50 mL de benzeno. A esta mistura, adicionou-se ácido *p*-toluenosulfônico (100 mg) o qual mantida sob agitação a temperatura ambiente por 16 h, seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada, evaporada a pressão reduzida e o resíduo purificado por cromatografia (20% AcOEt em Hexano) forneceu a lactona de White **103** como um óleo amarelo claro (4,10 g; 42,9 mmol) em 78% de rendimento. **Rf** 0,34 (20% EtOAc em Hexano). **RMN** <sup>1</sup>H (250 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ 1,29-1,39 (m, 6H); 1,75-1,90 (m, 1H); 2,17-2,42 (m, 2H); 2,66-2,79 (m, 1H); 3,86-4,02 (m, 2H); 4,44-4,61 (m, 2H); 7,27-7,37 (m, 6H); 7,48-7,57 (m, 4H).

**(*R*)-2-((*tert*-Butildifenilsilil)oxi)-7-((2*R*,5*S*)-5-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)**

**tetraidrofuran-2-il)heptil trifluormetanosulfonato (124):** A uma solução de piridina

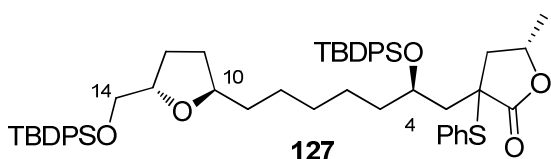


(0,20 mL) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anidro (7 mL), a -78 °C foi adicionado gota a gota Tf<sub>2</sub>O (0,36 mL; 2,14 mmol). A mistura foi mantida nestas condições

durante 15 min. Em seguida, uma solução do álcool **122** (0,68 g; 0,96 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7 mL) foi adicionada gota a gota à mistura reacional anterior e mantida sob vigorosa agitação durante 20 min a -78 °C. A solução resultante foi aquecida a -30 °C e agitada por mais 20 min. A reação foi diluída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 mL) e lavada com solução

saturada de HCl 0,1 M (2 x 10 mL). A fase aquosa foi evaporada a pressão reduzida e o resíduo seco por destilação azeotrópica com benzeno fornecendo o triflato **124** em 94% de rendimento (0,76 g; 0,90 mmol) o qual foi utilizado na próxima etapa sem prévia purificação. **Rf** 0,60 (15% EtOAc em Hexano).

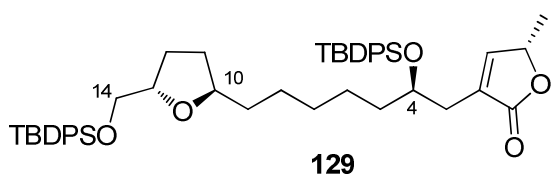
**(3*RS*,5*S*)-3-((*R*)-2-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-7-((2*R*,5*S*)-5-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)tetrahydrofuran-2-il)heptil)-5-metil-3-(feniltio)diidrofuran-2(3*H*)-ona (127):**



A uma solução da lactona **103** (0,54 g; 2,88 mmol) em THF (5 mL), a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  foi adicionado gota a gota uma solução de LiHMDS (2,11 mL; 2,11 mmol; 1 M em THF), sendo a mistura

resultante agitada por 5 min e em seguida aquecida a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  e agitada por mais 30 min. Após este período, HMPA (1,7 mL) foi adicionado gota a gota a mistura. Em seguida, foi adicionado a esta mistura uma solução do triflato **124** (0,76 g; 0,90 mmol) em THF (7 mL), sendo a mistura mantida sob agitação durante 30 min a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Após este período a mistura reacional foi finalizada com uma solução aquosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (15 mL). Diluiu-se a mistura com AcOEt (25 mL) e extraiu-se a fase aquosa com AcOEt (3 x 15 mL). A fase orgânica combinada foi seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrada, evaporada a pressão reduzida e o resíduo purificado por cromatografia (15% AcOEt em Hexano) fornecendo o composto **127** (0,49 g; 0,55 mmol) como um óleo incolor em 62% de rendimento, como uma mistura de diastereoisômeros. Também foi recuperado a lactona **103** (0,33 g). **Rf** 0,55 (15% EtOAc em hexano). **Diastereoisômero majoritário: RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$**  1,05 (s, 9H); 1,06 (s, 9H); 1,16 (d,  $J = 6,1\text{ Hz}$ ; 3H); 0,33-1,53 (m, 12H); 1,69-2,18 (m, 5H); 2,93 (dd,  $J = 13,7\text{ e } 7,2\text{ Hz}$ , 1H); 3,56-3,72 (m, 2H); 3,74-3,91 (m, 1H); 4,03-4,19 (m, 1H); 4,20-4,33 (m, 1H); 4,40 (sext,  $J = 6,8\text{ Hz}$ , 1H); 7,21-7,54 (m, 17H); 7,60-7,83 (m, 8H). **RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$**  19,25 (C); 19,31 (C); 21,1 ( $\text{CH}_3$ ); 24,7 ( $\text{CH}_2$ ); 26,1 ( $\text{CH}_2$ ); 26,8 ( $\text{CH}_3$ ); 27,0 ( $\text{CH}_3$ ); 28,2 ( $\text{CH}_2$ ); 29,3 ( $\text{CH}_2$ ); 31,9 ( $\text{CH}_2$ ); 35,6 ( $\text{CH}_2$ ); 38,1 ( $\text{CH}_2$ ); 39,5 ( $\text{CH}_2$ ); 41,4 ( $\text{CH}_2$ ); 55,5 (C); 66,6 ( $\text{CH}_2$ ); 71,3 (CH); 73,2 (CH); 78,8 (CH); 79,5 (CH); 127,5 (CH); 127,7 (CH); 129,0 (CH); 129,5 (C); 135,6 (CH); 135,86 (CH); 135,88 (CH); 136,6 (CH); 177,5 (C).

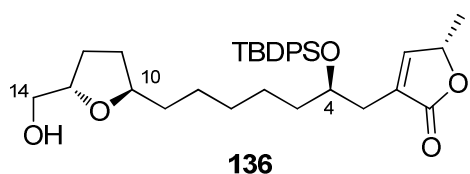
**(S)-3-((R)-2-((*tert*-Butildifenilsilil)oxi)-7-((2R,5S)-5-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil) tetrahydrofuran-2-il)heptil)-5-metilfuran-2(5H)-ona (**129**):**



**127** (0,300 g; 0,355 mmol) em 8 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anidro, a 0 °C, foi adicionado ácido *m*-cloroperbenzoico (0,090 g; 0,37 mmol, 77% em massa), mantendo esta mistura sob agitação durante 30 min. A reação foi finalizada pela adição de uma solução aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>/Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (1:1, 10 mL), aquecida lentamente a temperatura ambiente e agitada por mais 30 min. A fase orgânica foi extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL), seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e evaporada a pressão reduzida e o resíduo obtido foi dissolvido em tolueno (20 mL) sendo então refluxado durante 30 min. O solvente foi evaporado a pressão reduzida e o material obtido purificado por cromatografia (20% AcOEt em hexano) fornecendo a lactona α,β-insaturada **129** (0,254 g; 0,322 mmol) desejada como um óleo incolor em 91% de rendimento para duas etapas. **R<sub>f</sub>** 0,54 (20% EtOAc em hexano).  $[\alpha]_D^{23} = -7$  ( $c = 1.7 / \text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>)** δ 1,03 (s, 9H); 1,05 (s, 9H); 1,30 (d,  $J = 6,8$  Hz; 3H); 1,03-1,52 (m, 11H); 1,74-2,06 (m, 3H); 2,37-2,48 (m, 2H); 3,61 (dd,  $J = 10,5$  e 5,2 Hz, 1H); 3,66 (dd,  $J = 10,5$  e 4,6 Hz, 1H); 3,81-3,90 (m, 1H); 4,02 (quint,  $J = 5,6$  Hz, 1H); 4,11 (tt,  $J = 6,9$  e 4,9 Hz, 1H); 4,82-4,90 (m, 1H); 6,90 (d,  $J = 1,3$  Hz, 1H); 7,32-7,45 (m, 12H); 7,61-7,73 (m, 8H). **RMN <sup>13</sup>C (100,6 MHz; CDCl<sub>3</sub>)** δ 18,9 (CH<sub>3</sub>); 19,3 (C); 19,4 (C); 24,9 (CH<sub>2</sub>); 26,2 (CH<sub>2</sub>); 26,8 (CH<sub>3</sub>); 27,0 (CH<sub>3</sub>); 28,2 (CH<sub>2</sub>); 29,6 (CH<sub>2</sub>); 31,8 (CH<sub>2</sub>); 32,0 (CH<sub>2</sub>); 35,8 (CH<sub>2</sub>); 36,3 (CH<sub>2</sub>); 66,6 (CH<sub>2</sub>); 71,7 (CH); 77,4 (CH); 78,8 (CH); 79,5 (CH); 127,55 (CH); 127,58 (CH); 129,5 (CH); 129,6 (CH); 130,6 (C); 133,74 (C); 133,76 (C); 134,05 (C); 134,09 (C); 135,6 (CH); 135,8 (CH); 135,9 (CH); 151,2 (CH); 174,0 (C). **IV v<sub>max</sub> (filme)** 3071, 3049, 2932, 2858, 1757, 1589, 1472, 1461, 1427, 1388, 1362, 1319, 1265, 1194, 1113, 1080, 1029, 1007, 824, 739, 702, 613. **HRMS (ESI-TOF) *m/z* [M+K]<sup>+</sup>** para C<sub>49</sub>H<sub>64</sub>O<sub>5</sub>Si<sub>2</sub>K calculado 827,3929, encontrado 827,3940.



**(S)-3-((R)-2-((terc-Butildifenilsilil)oxi)-7-((2R,5S)-5-(hidroximetil) tetraidrofuran-2-il)heptil)-5-metilfuran-2(5H)-ona (136):**<sup>100</sup> A uma solução à 0 °C do éter de silício **129**

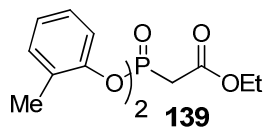


(0,124 g; 0,157 mmol) em THF (4 mL) e piridina (4 mL), adicionou-se gota a gota o complexo HF·py (1 mL). A mistura reacional foi aquecida a temperatura ambiente e agitada por 18 h. A reação foi finalizada

através da adição de uma solução aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (20 mL). NaHCO<sub>3</sub> sólido foi adicionado até o cessamento da evolução de gás da solução. A fase aquosa foi extraída com Et<sub>2</sub>O (3 x 30 mL), as fases orgânicas foram combinadas, o solvente removido a pressão reduzida e o resíduo purificado por cromatografia (20% AcOEt em hexano) fornecendo o álcool primário **136** (0,0818 g; 0,149 mmol) desejado em 95% de rendimento como um óleo incolor. **Rf** 0,73 (15% AcOEt em hexano). [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>23</sup> = -8 (c = 2,0 / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). **RMN** <sup>1</sup>H (250 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1,03 (s, 9H); 1,31 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H); 1,10-1,80 (m, 11H); 1,85-2,13 (m, 3H); 2,36-2,50 (m, 2H); 3,40-3,54 (m, 1H); 3,56-3,68 (m, 1H); 3,78-3,93 (m, 1H); 3,94-4,17 (m, 2H); 4,82-4,94 (m, 1H); 6,91 (s, 1H); 7,29-7,48 (m, 6H); 7,58-7,75 (m, 4H). **RMN** <sup>13</sup>C (62,9 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  18,9 (CH<sub>3</sub>); 19,3 (C); 24,8 (CH<sub>2</sub>); 26,0 (CH<sub>2</sub>); 27,0 (CH<sub>3</sub>); 27,5 (CH<sub>2</sub>); 29,5 (CH<sub>2</sub>); 31,7 (CH<sub>2</sub>); 32,0 (CH<sub>2</sub>); 35,5 (CH<sub>2</sub>); 36,3 (CH<sub>2</sub>); 65,0 (CH<sub>2</sub>); 71,7 (CH); 77,4 (CH); 78,8 (CH); 79,3 (CH); 127,5 (CH); 129,6 (CH); 130,6 (C); 134,0 (C); 134,1 (C); 135,8 (CH); 135,8 (CH); 151,3 (CH); 174,0 (C). **IV v<sub>max</sub>** (filme) 3447, 3071, 3051, 2932, 2858, 1755, 1463, 1427, 1375, 1319, 1267, 1198, 1105, 1078, 1027, 822, 739, 704, 611. HRMS (ESI-TOF) *m/z* [M+H]<sup>+</sup> para C<sub>33</sub>H<sub>47</sub>O<sub>5</sub>Si calculado 551,3193, encontrado 551,3176.

### Preparação dos enolsilanos 100 e 100'

**2-(di-orto-tolilfosforil)acetato de etila (139):** Em um balão contendo PCl<sub>5</sub> (20,8 g; 100



mmol), provido de um condensador de refluxo, sob atmosfera de argônio, mantido a 0 °C, foi adicionado trietilfosfonoacetato **141** (8,97 g; 40,0 mmol). Após a adição, a mistura foi aquecida a 75 °C

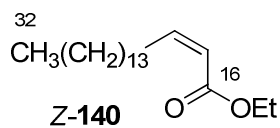
e mantido sob agitação durante 10 horas. Após este período, a mistura reacional foi concentrada sob alto vácuo durante 3 h, eliminando o etanol e o PCl<sub>5</sub> em excesso,

fornecendo o diclorofosfonoacetato de etila **142** como um óleo marrom escuro. Este óleo foi então dissolvido em benzeno (40 mL) e resfriado a 0 °C. Foi então adicionado lentamente a esta mistura uma solução de *o*-cresol (8,60 g; 80,0 mmol) e Et<sub>3</sub>N (14,0 mL; 97,0 mmol) em 13 mL de benzeno. A mistura reacional foi então agitada a temperatura ambiente por 2 horas. Após este período, foram adicionados Et<sub>2</sub>O (20 mL) e a fase orgânica foi lavada com solução aquosa 1N NaOH (3 x 20 mL) e solução aquosa saturada de NaCl (20 mL). A fase orgânica foi então seca sobre MgSO<sub>4</sub> anidro e concentrada a pressão reduzida. O resíduo resultante foi então purificado por cromatografia flash (30% AcOEt em hexano) fornecendo o fosfonato **139** (6,66 g; 19,1 mmol) desejado em 48% de rendimento como um óleo incolor. **R<sub>f</sub>** 0,44 (30% AcOEt em hexano). **RMN <sup>1</sup>H (250 MHz; CDCl<sub>3</sub>)** δ 1,26 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); 2,24 (s, 6H); 3,32 (d, *J* = 21,8 Hz, 2H); 4,21 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H); 7,05-7,21 (m, 6H); 7,27-7,30 (m, 2H).

**Pentadecanal (138):**<sup>160</sup> A uma solução do hexadec-1-eno **137** (2,50 g; 11,1 mmol) em H<sub>2</sub>O/Et<sub>2</sub>O 1:1 (52 mL), a temperatura ambiente e vigorosa agitação, adicionou-se uma solução de OsO<sub>4</sub> 0,2 M em *t*-BuOH (2 mol%; 1,15 mL; 0,230 mmol). Após 30 min de agitação adicionou-se NaIO<sub>4</sub> (9,25 g; 43,3 mmol) em pequenas porções. A solução foi mantida sob vigorosa agitação durante 6 horas. As fases foram separadas, e a fase aquosa extraída com Et<sub>2</sub>O (3 x 25 mL). As fases orgânicas foram combinadas e secas sobre MgSO<sub>4</sub> anidro, o solvente orgânico evaporado sob pressão reduzida e o óleo restante foi aplicado em um plug de sílica flash, e eluído com hexano/AcOEt (9,5:0,5). O solvente orgânico foi então evaporado fornecendo o aldeído **138** (2,24 g; 9,90 mmol) em 89% de rendimento. **R<sub>f</sub>** 0,50 (5% AcOEt em hexano). **RMN <sup>1</sup>H (250 MHz; CDCl<sub>3</sub>)** δ 0,86 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H); 1,17-1,36 (m, 22H); 1,61 (qt, *J* = 7,2 Hz, 2H); 2,40 (dt, *J* = 1,7 e 7,2 Hz, 2H); 9,74 (t, *J* = 1,7 Hz, 1H). **RMN <sup>13</sup>C (62,9 MHz; CDCl<sub>3</sub>)** δ 14,1; 22,1; 22,7; 29,2; 29,3; 29,4; 29,57; 29,63; 29,66; 203,0.

<sup>160</sup> Sbardella, G.; Castellano, S.; Vicidomini, C.; Rotili, D.; Nebbioso, A.; Miceli, M.; Altucci, L.; Mai, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 2788.

**(Z)-Heptadec-2-enoate de etila (Z-140):** A uma suspensão de NaH 60% em óleo



mineral (0,960 g; 24,1 mmol) em THF (71 mL) a 0 °C foi adicionado o fosfonato **139** (6,00 g; 17,2 mmol) gota a gota. Após 15 min a solução foi resfriada a -40 °C e uma solução do aldeído

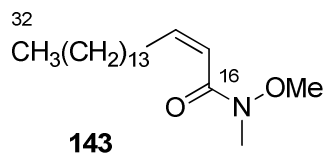
**138** (3,90 g; 17,3 mmol) em THF (18 mL) foi adicionado gota a gota. A solução foi então mantida sob vigorosa agitação por um tempo adicional de 3 h. A reação foi então finalizada pela adição de uma solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl (5 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa extraída com Et<sub>2</sub>O. As fases orgânicas foram combinadas e secas sobre MgSO<sub>4</sub> anidro, o solvente orgânico evaporado sob pressão reduzida e o óleo restante foi purificado por cromatografia flash (5% AcOEt em hexano) fornecendo éster **Z-140** (4,03 g; 13,6 mmol) como um óleo amarelo claro, em 79% de rendimento numa diastereosseletividade >95:5 (*Z*:*E*). **R<sub>f</sub>** 0,62 (5% AcOEt em Hexano). **(Z)-heptadec-2-enoate de etila (Z-140):** **RMN** <sup>1</sup>H (250 MHz; C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ 0,92 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H); 0,97 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); 1,21-1,43 (m, 24H); 2,79 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H); 4,00 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H); 5,83 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H); 5,92 (dt, *J* = 7,0 e 11,7 Hz, 1H). **RMN** <sup>13</sup>C (62,9 MHz; C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ 14,26; 14,34; 23,1; 29,2; 29,4; 29,7; 29,81; 29,84; 30,0; 30,08; 30,11; 30,14; 32,3; 59,6; 120,1; 150,6; 166,0. HRMS (ESI-TOF) *m/z* [M+H]<sup>+</sup> para C<sub>19</sub>H<sub>37</sub>O<sub>2</sub> calculado 297,2794, encontrado 297,2776. **(E)- heptadec-2-enoate de etila (Z-140):** **R<sub>f</sub>**

0,60 (5% AcOEt em Hexano). **RMN** <sup>1</sup>H (250 MHz; C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ 0,92 (t, *J* = 6,1 Hz, 3H); 1,01 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); 1,21-1,39 (m, 24H); 1,84 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H); 4,06 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H); 5,93 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H); 7,08 (dt, *J* = 6,8 e 15,7 Hz, 1H).

**Preparo da solução ~1,7 M de *i*-PrMgCl:** Em um balão de duas bocas previamente flambado, provido de um condensador de refluxo e um funil de adição, sob atmosfera de argônio foram adicionados Mg (0,97 g; 0,040 mol) e 1 cristal de I<sub>2</sub>. O balão foi então aquecido com o auxílio de uma pistola térmica até a sublimação completa do iodo. Após o balão atingir temperatura ambiente, foram adicionados 8 mL de THF sobre o Mg. No funil de adição foram adicionados *i*-PrCl (1,82 mL; 0,020 mol) e 2 mL THF. Desta solução, foram adicionados 0,2 mL sobre o Mg. Com o auxílio da pistola térmica, aqueceu-se esta mistura cautelosamente até o início da reação indicada pela mudança de coloração de amarelo para incolor, seguido da adição do restante da solução

presente no funil de adição, por um período de 15 min. Ao fim da adição, a mistura reacional foi agitada vigorosamente por 2 horas, fornecendo uma solução cinza escura.

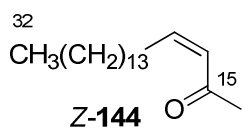
**(Z)-N-metoxi-N-metilheptadec-2-enamida (143):** A uma solução do éster Z-140 (1,00



g; 3,37 mL) e hidrocloreto de N,O-dimetilhidroxilamina (0,654 g; 6,74 mmol) em THF (7,5 mL), a  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  e sob atmosfera de argônio, foi adicionados lentamente uma solução de *i*-PrMgCl (8,70 mL; 14,8 mmol; 1,7 M em THF) preparada antes do uso. A mistura foi agitada por 30 min sob estas condições. A reação foi então interrompida pela adição de uma solução saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa extraída com  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 15 mL). As fases orgânicas foram combinadas e secas sobre  $\text{MgSO}_4$  anidro, o solvente orgânico evaporado sob pressão reduzida e o óleo restante foi purificado por cromatografia flash (10% AcOEt em hexano) fornecendo unicamente a amida de Weinreb **143** em 71% de rendimento (0,745 g; 2,39 mmol) como um óleo incolor. **Rf** 0,19 (5% AcOEt em hexano). **RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz;  $\text{C}_6\text{D}_6$ )**  $\delta$  0,92 (t,  $J = 6,8$  Hz, 3H); 1,20-1,52 (m, 24H); 2,91 (qd,  $J = 7,7$  e 1,6 Hz, 2H); 2,91 (s, 3H); 3,08 (s, 3H); 5,99 (dt,  $J = 11,5$  e 7,7 Hz, 1H); 6,30 (dt,  $J = 11,5$  e 1,6 Hz, 1H). **RMN  $^{13}\text{C}$  (62,9 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  14,3; 23,1; 29,4; 29,75; 29,77; 29,79; 29,9; 30,05; 30,10; 30,14; 31,9; 32,3; 60,8; 118,7; 147,6; 167,5. **IV  $v_{\text{max}}$  (filme)** 2957, 2926, 2854, 1659, 1634, 1464, 1441, 1348, 1265, 1178, 1097, 1001, 795, 739, 704. HRMS (ESI-TOF)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  para  $\text{C}_{19}\text{H}_{38}\text{NO}_2$  calculado 312,2903, encontrado 312,2928.

**Preparo da solução ~1 M de MeMgI:** Em um balão de duas bocas previamente flambado, provido de um condensador de refluxo e um funil de adição, sob atmosfera de argônio foi adicionado Mg (0,14 g; 5,8 mmol). Foram adicionados então 0,4 mL de  $\text{Et}_2\text{O}$  sobre o Mg. No funil de adição foram adicionados MeI (0,25 mL; 4,0 mmol) e 3,5 mL  $\text{Et}_2\text{O}$ . Desta solução, foram adicionados 0,2 mL sobre o Mg. Com o auxílio da pistola térmica, aqueceu-se esta mistura cautelosamente até o início da reação, dando início a adição do restante da solução presente no funil de adição, por um período de 15 min. Ao fim da adição, a mistura reacional foi agitada vigorosamente por 30 min, fornecendo uma solução cinza escura.

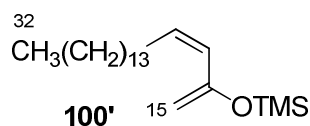
**(Z)-Octadec-3-en-2-one (Z-144):** A uma solução da amida de Weinreb **143** (0,500 g;



1,61 mmol) em THF (7 mL) à  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ , foi adicionado MeMgI (3,22 mL; 3,22 mmol; 1 M em  $\text{Et}_2\text{O}$ ), preparado antes do uso. A mistura reacional foi elevada a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  e mantida sob agitação por um período

adicional de 30 min. A reação foi interrompida pela adição de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (2 mL). As fases foram separadas, sendo a fase orgânica extraída com  $\text{Et}_2\text{O}/\text{AcOEt}$  (1:1). As fases orgânicas foram combinadas e secas sobre  $\text{MgSO}_4$  anidro, o solvente orgânico evaporado sob pressão reduzida e o óleo restante foi purificado por cromatografia flash (10%  $\text{AcOEt}$  em hexano) fornecendo unicamente a metil cetona **Z-144** em 75% de rendimento (0,320 g; 1,20 mmol) como um óleo incolor ( $Z:E > 95:5$ ). **Rf** 0,71 (10%  $\text{AcOEt}$  em Hexano). **RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz;  $\text{C}_6\text{D}_6$ )**  $\delta$  0,92 (t,  $J = 6,8$  Hz, 3H); 1,21-1,42 (m, 24H); 1,80 (s, 3H); 2,71 (q,  $J = 6,3$  Hz, 2H); 5,68-5,83 (m, 2H). **RMN  $^{13}\text{C}$  (62,9 MHz;  $\text{C}_6\text{D}_6$ )**  $\delta$  14,34; 23,08; 29,56; 29,69; 29,80; 29,86; 30,01; 30,10; 30,14; 31,18; 32,31; 127,20; 147,79; 197,45. **IV  $v_{\text{max}}$  (filme)** 2926, 2854, 1691, 1612, 1465, 1421, 1356, 1265, 1180, 741, 706. HRMS (ESI-TOF)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  para  $\text{C}_{18}\text{H}_{35}\text{O}$  calculado 267,2688, encontrada 267,2666.

**(Z)-Trimetil(octadeca-1,3-dien-2-iloxi)silano (100'):** Uma solução de DIPA (2,0 equiv;

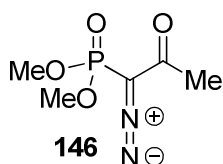


0,32 mL; 2,2 mmol) em THF anidro (5,7 mL), sob atmosfera de argônio e vigorosa agitação, foi resfriada a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  e  $n\text{-BuLi}$  (2,5 equiv; 2,0 mL; 2,8 mmol; 1,4 M em hexano) foi adicionado gota a

gota. A solução resultante foi agitada sob estas condições por 10 min. Adicionou-se então a metil cetona **Z-144** (0,300 g; 1,12 mmol) em THF (4 mL) a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Depois de 20 min, adicionou-se então  $\text{TMSCl}$  (3,0 equiv; 0,43 mL; 3,4 mmol) gota a gota e a solução resultante foi agitada por um período adicional de 5 min. Em seguida, elevou-se a temperatura para  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Após 1 hora, a mistura foi diluída com hexano (5 mL) e a fase orgânica lavada com solução saturada aquosa de  $\text{NaHCO}_3$  (3 x 5 mL) e  $\text{NaCl}$  (5 mL). A fase orgânica foi então seca sobre  $\text{MgSO}_4$  anidro e concentrado sob vácuo. O óleo incolor resultante forneceu o enolsiléter **100'** em rendimento quantitativo (0,39 g) que foi utilizado na próxima etapa sem prévia purificação. **RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz;  $\text{C}_6\text{D}_6$ )**  $\delta$  0,21 (s,

9H); 0,92 (t,  $J = 6,8$  Hz, 3H); 1,26-1,35 (m, 24H); 2,58 (dt,  $J = 7,5$  e 1,6 Hz, 2H); 4,34 (s, 1H); 4,37 (s, 1H); 5,44 (dt,  $J = 11,9$  e 7,5 Hz, 1H); 5,84 (dt,  $J = 11,9$  e 1,6 Hz, 1H).

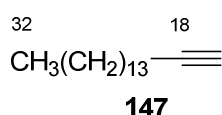
**dimetil (1-diazo-2-oxopropil)phosphonate (146):**<sup>113</sup> Uma solução de TsCl (4,00 g;



21,0 mmol) e NaN<sub>3</sub> (1,36 g; 21,0 mmol) em acetona (60 mL) e H<sub>2</sub>O (60 mL) foi agitada vigorosamente a 0 °C durante 2 horas. A acetona foi evaporada e a fase aquosa extraída com Et<sub>2</sub>O (3 x 100 mL). As fases orgânicas foram combinadas e secas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrada

sob vácuo fornecendo TsN<sub>3</sub> que foi utilizado sem prévia purificação (3,74 g). Uma solução de NaH (60% em óleo mineral; 0,50 g; 20,8 mmol) em THF (50 mL) foi resfriado a 0 °C. O fosfonato **145** (3,13 g; 18,9 mmol) em THF (50 mL) foi adicionado gota a gota à solução, sendo a mistura mantida sob agitação durante 1 hora a 0 °C. TsN<sub>3</sub> (3,74 g) em THF (10 mL) foi então adicionado em uma porção e a mistura resultante mantida sob agitação por 10 minutos a esta mesma temperatura. A mistura reacional foi então filtrada com celite, o solvente evaporado a pressão reduzida e o óleo resultante purificado por cromatografia flash (AcOEt) fornecendo o reagente de Ohira-Bestmann **146** (2,55 g; 13,3 mmol) como um óleo amarelo em 77% de rendimento. **RMN <sup>1</sup>H (250 MHz; CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  2,22 (s, 3H); 3,80 (d,  $J = 10$  Hz, 6H).

**Hexadec-1-ino (147):**<sup>161</sup> Em uma solução contendo o aldeído **138** (1,71 g; 7,57 mmol) e



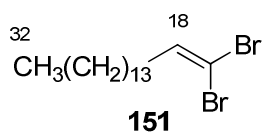
o reagente de Ohira-Bestmann **146** (1,89 g; 9,84 mmol) em MeOH (177 mL) foi adicionado em uma porção K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,77 g). A mistura reacional foi vigorosamente agitada a temperatura ambiente durante

18 horas e interrompida pela adição de uma solução aquosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl. A mistura foi evaporada a pressão reduzida. A fase aquosa foi extraída com EtOAc (3 x 50 mL). As fases orgânicas foram combinadas e secas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, concentrada sob vácuo e o óleo restante foi purificado por cromatografia flash (5% AcOEt em hexano) fornecendo o alcino **147** em 90% de rendimento (1,52 g; 6,83 mmol). **Rf** 0,93 (5% EtOAc em hexano). **RMN <sup>1</sup>H (250 MHz; CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  0,87 (t,  $J = 6,8$  Hz; 3H); 1,18-1,44 (m,

<sup>161</sup> Mun, J.-Y.; Onorato, A.; Nichols, F. C.; Morton, M. D.; Saleh, A. I.; Welzel, M.; Smith, M. B. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 3826.

22H); 1,45-1,60 (m, 2H); 1,91 (t,  $J = 2,7$  Hz; 1H); 2,17 (td,  $J = 7,1$  e 2,7 Hz, 2H). **RMN  $^{13}\text{C}$  (62,9 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$**  14,09 ( $\text{CH}_3$ ); 18,40 ( $\text{CH}_2$ ); 22,68 ( $\text{CH}_2$ ); 28,51 ( $\text{CH}_2$ ); 28,77 ( $\text{CH}_2$ ); 29,11 ( $\text{CH}_2$ ); 29,36 ( $\text{CH}_2$ ); 29,50 ( $\text{CH}_2$ ); 29,65 ( $\text{CH}_2$ ); 68,00 (CH); 84,77 (CH).

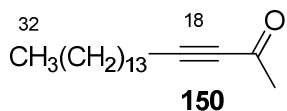
**1,1-dibromohexadec-1-eno (151):** A uma solução de  $\text{CBr}_4$  (5,84 g; 17,6 mmol) em 30



mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a 0 °C foi adicionado  $\text{PPh}_3$  (9,23 g; 35,2 mmol) em 30 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  com o auxílio de um funil de adição, gota a gota.

Após a adição, a mistura foi mantida nestas mesmas condições e agitada durante 10 min. Em seguida, uma solução do aldeído **138** (2,01 g; 8,80 mmol) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL) foi adicionado gota a gota via cânula durante 5 min. A solução foi mantida sob agitação durante 1 hora a 0 °C. A reação foi finalizada com  $\text{H}_2\text{O}$  (35 mL), a fase aquosa extraída com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e o solvente foi evaporado. Diluí-se o resíduo com  $\text{Et}_2\text{O}$  (50 mL) e a mistura heterogênea foi filtrada. O resíduo obtido após filtração foi aplicado em um *plug* de sílica flash utilizando como eluente hexano. O resíduo obtido foi utilizado na próxima etapa sem prévia purificação.

**Octadec-3-in-2-ona (150):**



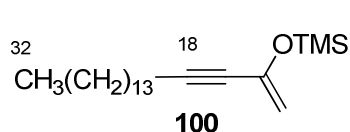
**Procedimento 1:** Um balão contendo o alcino **147** (1,4 g; 6,3 mmol) em THF anidro (46 mL) foi resfriado a -78 °C, e então adicionado *n*-BuLi (3,9 mL; 6,3 mmol; 1,6 M em hexano) gota a gota. A solução foi mantida sob vigorosa agitação a esta temperatura durante 20 minutos. Em seguida, aqueceu-se a mistura a -20 °C,<sup>162</sup> mantida sob vigorosa agitação durante 10 min, sendo em seguida a mistura resfriada a -50 °C e então adicionado a amida **149** (0,61 mL; 6,3 mmol) gota a gota. Após a adição, a mistura foi aquecida a 0 °C e mantida sob agitação durante 1h, sendo em seguida adicionada solução saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 mL) e a fase aquosa extraída com  $\text{Et}_2\text{O}$  (2 x 30 mL). As fases orgânicas foram combinadas e secas sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , concentrada sob vácuo e o óleo restante foi purificado por cromatografia flash (5% AcOEt em hexano)

<sup>162</sup> Aquecemos a mistura a -20 °C, pois a temperatura de -78 °C a solução do alcino **147** apresentou-se heterogênea possivelmente devido a não solubilidade do referido composto.

fornecendo a metilcetona **150** em 73% de rendimento para duas etapas (1,2 g; 4,61 mmol). **Rf** 0,44 (5% EtOAc em Hexano). **RMN <sup>1</sup>H (250 MHz; CDCl<sub>3</sub>)** δ 0,86 (t, *J* = 7,0 Hz; 3H); 1,19-1,45 (m, 22H); 1,48-1,61 (m, 2H); 2,29 (s, 3H); 2,33 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H). **RMN <sup>13</sup>C (62,9 MHz; CDCl<sub>3</sub>)** δ 14,1; 18,9; 22,7; 27,7; 28,8; 29,0; 29,3; 29,4; 29,55; 29,62; 31,9; 32,7; 81,4; 94,1; 184,9. **IV v<sub>max</sub> (filme)** 2926, 2854, 2210, 1680, 1466, 1423, 1229, 962. HRMS (ESI-TOF) *m/z* [M+H]<sup>+</sup> para C<sub>18</sub>H<sub>33</sub>O calculado 265,2531, encontrado 265,2508.

**Procedimento 2:** Em um balão contendo o dibrometo vinílico **151** (2,62 g) em THF anidro (40 mL) foi resfriado a -78 °C, e então adicionado *n*-BuLi (10,7 mL; 17,2 mmol; 1,6 M em hexano) gota a gota. A solução foi mantida sob vigorosa agitação a esta temperatura durante 30 minutos. Em seguida, a amida **149** (0,73 mL; 6,86 mmol) foi adicionado gota a gota. Após a adição, a mistura foi aquecida a 0 °C e mantido agitação durante 1h, sendo em seguida adicionado solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl (10 mL). A mistura foi diluída com Et<sub>2</sub>O (50 mL) e a fase aquosa extraída com Et<sub>2</sub>O (2 x 30 mL). As fases orgânicas foram combinadas e secas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrado sob vácuo e o óleo restante foi purificado por cromatografia flash (5% AcOEt em Hexano) fornecendo o alcino **147** em 72% de rendimento para duas etapas (1,4 g; 6,3 mmol).

**Trimetil(octadec-1-en-3-in-2-iloxi)silano (100):** Em uma solução contendo a cetona



**150** (0,40 g; 1,51 mmol) em THF anidro (13,3 mL), sob atmosfera de argônio, a -50 °C, foi adicionado uma solução de LiHMDS (1,6 equiv; 2,4 mL; 2,4 mmol; solução 1 M em THF) gota a gota. Depois de 20 min, TMSCl (0,23 mL) foi adicionado gota a gota e a solução aquecida a 0 °C, sendo mantida sob agitação por um período adicional de 30 minutos. A reação foi finalizada com solução aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (5 mL), o solvente evaporado e a fase aquosa extraída com pentano (60 mL). A fase orgânica foi lavada com H<sub>2</sub>O (20 mL), solução aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (20 mL), seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrada sob vácuo fornecendo o enolsilano **100** (0,501 g; 1,50 mmol) que foi utilizado na próxima etapa sem prévia purificação. **Rf** 0,95 (hexano). **RMN <sup>1</sup>H (250 MHz; CDCl<sub>3</sub>)** δ 0,27 (s, 9H); 0,92 (t, *J* = 6,8 Hz; 3H); 1,12-1,45 (m, 24H); 2,08 (t, *J* = 2,1 Hz; 2H); 4,77 (s, 1H); 4,79 (s, 1H). **RMN <sup>13</sup>C (62,9 MHz; CDCl<sub>3</sub>)** δ 0,3 (CH<sub>3</sub>); 14,3

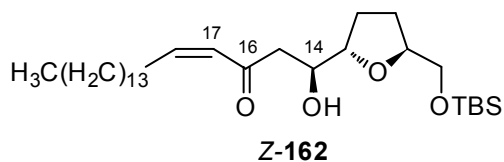
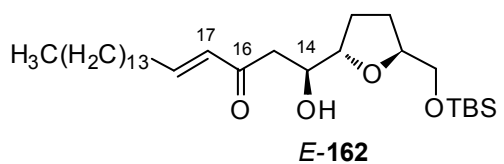
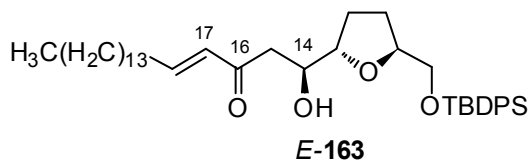


(CH<sub>3</sub>); 19,2 (CH<sub>2</sub>); 23,1 (CH<sub>2</sub>); 28,7 (CH<sub>2</sub>); 29,2 (CH<sub>2</sub>); 29,5 (CH<sub>2</sub>); 29,8 (CH<sub>2</sub>); 29,9 (CH<sub>2</sub>); 30,0 (CH<sub>2</sub>); 30,10 (CH<sub>2</sub>); 30,14 (CH<sub>2</sub>); 32,3 (CH<sub>2</sub>); 79,2 (C); 89,0 (C); 101,2 (CH<sub>2</sub>); 140,3 (C).

### **Estudos da Reação Aldólica de Mukaiyama e Estereoindução 1,3 em Reduções de $\beta$ -Hidroxi Cetonas**

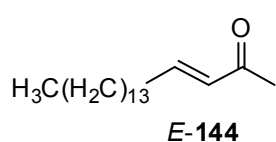
**Procedimento geral para preparação dos aldeídos 117 ou 161:** Uma solução do álcool **106** ou **160** (1 equiv; 0,895 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (11 mL) foi resfriado a 0 °C. DMSO (10 equiv; 0,63 mL; 8,95 mmol) e DIPEA (5 eq.; 0,73 mL; 4,5 mmol) foram adicionados e a mistura agitada por 5 min. SO<sub>3</sub>.py (3 equiv; 0,43 g; 2,7 mmol) foi então adicionado em 1 porção, sendo a mistura reacional agitada sob estas condições durante 1 h a 0 °C. A reação foi interrompida pela adição de solução aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (5 mL), aquecida a temperatura ambiente, a fase aquosa foi separada e extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10 mL). O combinado das fases orgânicas foi seco sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrado e concentrado sob vácuo fornecendo o aldeído correspondente que foi submetido a secagem azeotrópica com benzeno (2 x 3 mL) e usado na próxima etapa sem purificação prévia.

**Procedimento geral para reação aldólica entre o enolsilano 100' e os aldeídos 117 ou 161:** A uma solução do aldeído **117** ou **161** (1 equiv; 0,409 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) foi adicionado o ácido de Lewis na temperatura indicada na tabela 1.12. Após 5 min, adicionou-se gota a gota uma solução do enolsilano **100'** (1,5 equiv) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL). A reação foi acompanhada por TLC sendo interrompida, após o tempo indicado na tabela 1.12, pela adição de uma solução aquosa 10% de NaHCO<sub>3</sub> (5 mL). A mistura foi aquecida a temperatura ambiente e a fase aquosa foi extraída com Et<sub>2</sub>O (3 x 5 mL). As fases orgânicas foram combinadas e secas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, concentrada sob vácuo e o óleo restante foi purificado por cromatografia flash (10% AcOEt em hexano).

**(S,Z)-1-((2S,5S)-5-((*tert*-Butildimetilsililoxi)metil)tetrahidrofuran-2-il)-1-****hidroxinonadec-4-en-3-ona (Z-162):** Rf 0,36 (15% AcOEt em hexano).  $[\alpha]_D^{23} = -8$  ( $c =$ 1,1 / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). **RMN <sup>1</sup>H (250 MHz; C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)**  $\delta$  0,07 (s, 6H); 0,92 (t,  $J = 6,8$  Hz, 3H); 0,98 (s, 9H); 1,22-1,43 (m, 24H); 1,51-1,80 (m, 4H); 2,36 (dd,  $J =$ 16,3 e 4,0 Hz, 1H); 2,68 (dd,  $J = 16,3$  e 8,4 Hz, 1H); 2,68-2,85 (m, 3H); 3,41-3,53 (m, 2H); 3,81 (td,  $J = 6,8$  e 4,4 Hz, 1H); 3,91-4,06 (m, 2H); 5,79 (dt,  $J = 11,4$  e 7,3 Hz, 1H); 5,95 (dt,  $J = 11,4$  e 1,4 Hz, 1H). **RMN <sup>13</sup>C (62,9 MHz; C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)**  $\delta$  -5,2; 14,3; 18,5; 23,1; 26,1; 27,8; 28,5; 29,5; 29,7; 29,8; 29,9; 30,0; 30,10; 30,14; 32,3; 48,1; 66,1; 70,4; 80,3; 82,1; 127,4; 148,6; 200,1. **IV v<sub>max</sub> (filme)** 3449, 3053, 2955, 2928, 2856, 1734, 1688, 1614, 1464, 1444, 1420, 1388, 1362, 1265, 1082, 1005, 939, 837, 777, 740, 704. HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> para C<sub>30</sub>H<sub>59</sub>O<sub>4</sub>Si calculado 511,4183, encontrado 511,4159.**(S,E)-1-((2S,5S)-5-((*tert*-Butildimetilsililoxi)metil)tetrahidrofuran-2-il)-1-****hidroxinonadec-4-en-3-ona (E-162):**  $[\alpha]_D^{23} = -25$  ( $c = 1,5$  / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). **RMN <sup>1</sup>H (250 MHz;****C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)**  $\delta$  0,07 (s, 6H); 0,94 (t,  $J = 6,2$  Hz, 3H); 0,98 (s, 9H); 1,10-1,38 (m, 24H); 1,60-1,91 (m, 6H); 2,48 (dd,  $J = 16,3$  e 3,8 Hz, 1H); 2,85 (dd,  $J = 16,3$  e 8,5 Hz, 1H); 2,96 (d,  $J = 3,0$  Hz, 1H); 3,50-3,55 (m,2H); 3,96 (td,  $J = 6,3$  e 4,3 Hz, 1H); 4,04-4,14 (m, 2H); 6,06 (dt,  $J = 16,0$  e 1,4 Hz, 1H); 6,70 (dt,  $J = 16,0$  e 6,8 Hz, 1H). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> para C<sub>30</sub>H<sub>59</sub>O<sub>4</sub>Si calculado 511,4183, encontrado 511,4171.**(S,E)-1-((2S,5S)-5-((*tert*-Butildifenilsililoxi)metil)tetrahidrofuran-2-il)-1-****hidroxinonadec-4-en-3-ona (E-163):** Rf 0,44 (20% EtOAc em hexano).  $[\alpha]_D^{23} = -3$  ( $c =$ 1,8 / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). **RMN <sup>1</sup>H (250 MHz; C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)**  $\delta$  0,92 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H); 1,18 (s, 9H); 1,22-1,40 (m, 24H); 1,49-1,91 (m, 6H); 2,47 (dd,  $J = 16,0$  e 3,9 Hz, 1H); 2,84 (dd,  $J = 16,0$  e 8,6 Hz, 1H); 2,86 (d,  $J =$ 4,3 Hz, 1H); 3,56-3,70 (m, 2H); 3,85 (td,  $J = 6,6$  e 4,3 Hz, 1H); 4,00-4,14 (m, 2H); 6,07

(ad,  $J = 16,0$  Hz, 1H); 6,72 (dt,  $J = 16,0$  e 6,6 Hz, 1H); 7,20-7,30 (m, 6H); 7,73-7,89 (m, 4H). **RMN  $^{13}\text{C}$  (62,9MHz;  $\text{C}_6\text{D}_6$ )** 14,3 (CH<sub>3</sub>); 19,5 (C); 23,1 (CH<sub>2</sub>); 27,1 (CH<sub>3</sub>); 27,9 (CH<sub>2</sub>); 28,3 (CH<sub>2</sub>); 28,5 (CH<sub>2</sub>); 29,5 (CH<sub>2</sub>); 29,8 (CH<sub>2</sub>); 30,0 (CH<sub>2</sub>); 30,10 (CH<sub>2</sub>); 30,14 (CH<sub>2</sub>); 32,30 (CH<sub>2</sub>); 32,6 (CH<sub>2</sub>); 44,2 (CH<sub>2</sub>); 67,0 (CH<sub>2</sub>); 70,3 (CH); 80,3 (CH); 82,1 (CH); 129,9 (CH); 131,2 (CH); 134,1 (C); 134,2 (C); 136,04 (CH); 136,08 (CH); 147,4 (CH); 198,9 (C). **IV  $\nu_{\text{max}}$  (filme)** 3470, 3071, 3049, 2955, 2926, 2854, 1697, 1668, 1626, 1464, 1427, 1361, 1113, 1082, 1007, 1001, 824, 741, 702, 613. HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  [M+Na]<sup>+</sup> para C<sub>40</sub>H<sub>62</sub>O<sub>4</sub>SiNa calculado 657,4315, encontrado 657,4329.

**(E)-Octadec-3-en-2-one (E-144):** Rf 0,69 (10% AcOEt em Hexano). **RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz;**

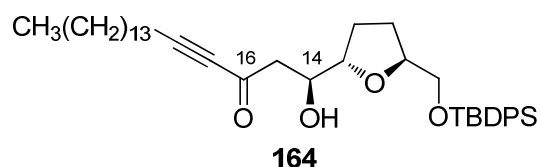


**$\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$**  0,92 (t,  $J = 6,8$  Hz, 3H); 1,10-1,41 (m, 24H); 1,84 (qd,  $J = 6,6$  e 1,6 Hz, 2H); 1,89 (s, 3H); 5,96 (dt,  $J = 16,0$  e 1,6 Hz, 1H); 6,47 (dt,  $J = 16,0$  e 6,8 Hz, 1H). **RMN  $^{13}\text{C}$  (62,9 MHz;  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$**  14,3;

23,1; 26,7; 28,4; 29,5; 29,8; 30,0; 30,1; 30,2; 32,3; 32,5; 131,6; 146,9; 196,4. **IV  $\nu_{\text{max}}$  (filme)** 2955, 2926, 2854, 1697, 1676, 1628, 1466, 1362, 1265, 1256, 980, 741, 704. HRMS (EI-TOF)  $m/z$  [M]<sup>+</sup> para C<sub>18</sub>H<sub>34</sub>O calculado 266,2610, encontrado 266,2636.

**(S)-1-((2S,5S)-5-(((terc-Butildifensilil)oxi)metil)tetrahidrofuran-2-il)-1-**

**hidroxinonadec-4-in-3-ona (164):** A uma solução do aldeído **117** (1 equiv; 0,29 g; 0,79

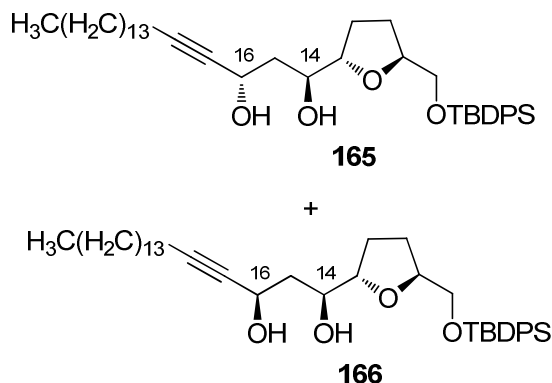


mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3,6 mL) foi adicionado rapidamente MgBr<sub>2</sub>.Et<sub>2</sub>O (3 equiv; 0,66 g; 2,37 mmol) em uma porção, sendo a reação mantida sob vigorosa agitação por -30 °C. Após 5 min,

adicionou-se gota a gota uma solução do enolsilano **100** (1,9 equiv; 0,501 g; 1,50 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3,6 mL). A reação foi acompanhada por TLC sendo interrompida após 1,5 horas, pela adição de uma solução aquosa 10% de NaHCO<sub>3</sub> (5 mL). A mistura foi aquecida a temperatura ambiente e a fase aquosa foi separada e extraída com Et<sub>2</sub>O (3 x 10 mL). As fases orgânicas foram combinadas e secas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, concentrada sob vácuo e o óleo restante foi purificado por cromatografia flash (5% AcOEt em hexano) fornecendo o aduto de aldol **164** (0,34 g; 54 mmol) em 68% de rendimento como um óleo incolor. Rf 0,53 (20% EtOAc em hexano).  $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +1$  ( $c = 0,84$  / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz;  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$**  0,92 (t,  $J = 6,8$  Hz; 3H); 1,16 (s, 9H); 1,16-1,37 (m, 26H); 1,45-1,75 (m, 4H); 1,93 (t,  $J = 6,8$  Hz; 2H); 2,48 (d,  $J = 5,7$  Hz, 1H); 2,54 (dd,  $J = 16,3$  e 4,1 Hz; 1H); 2,89 (dd,  $J = 16,3$  e 8,7 Hz, 1H); 3,50-3,66 (m, 2H); 3,67-3,80 (m, 1H); 3,90-4,03 (m, 1H); 4,05-4,19 (m, 1H); 7,20-7,34 (m, 6H); 7,72-7,88 (m, 4H). **RMN  $^{13}\text{C}$  (62,9 MHz;  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$**  14,3 ( $\text{CH}_3$ ); 18,9 ( $\text{CH}_2$ ); 19,5 (C); 23,1 ( $\text{CH}_2$ ); 27,1 ( $\text{CH}_2$ ); 27,9 ( $\text{CH}_2$ ); 28,0 ( $\text{CH}_2$ ); 28,4 ( $\text{CH}_2$ ); 29,1 ( $\text{CH}_2$ ); 29,4 ( $\text{CH}_2$ ); 29,79 ( $\text{CH}_2$ ); 29,81 ( $\text{CH}_2$ ); 30,02 ( $\text{CH}_2$ ); 30,08 ( $\text{CH}_2$ ); 30,13 ( $\text{CH}_2$ ); 32,3 ( $\text{CH}_2$ ); 50,3 ( $\text{CH}_2$ ); 66,8 ( $\text{CH}_2$ ); 69,9 (CH); 80,2 (CH); 81,9 (CH); 82,0 (C); 93,8 (C); 128,0 (CH); 128,5 (CH); 130,0 (CH); 134,05 (C); 134,10 (C); 136,0 (CH); 136,1 (CH); 185,5 (C). **IV  $v_{\text{max}}$  (filme)** 3483, 3070, 3049, 2926, 2854, 2212, 1672, 1466, 1427, 1389, 1362, 1240, 1157, 1113, 1072, 1007, 999, 824, 741, 702, 613. **HRMS (ESI-TOF)  $m/z$   $[\text{M} - \text{C}_6\text{H}_5]^+$**  para  $\text{C}_{34}\text{H}_{55}\text{O}_4\text{Si}$  calculado 555,3870, encontrado 555,3836.

**(1S,3S)-1-((2S,5S)-5-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)tetrahydrofuran-2-il)nonadec-4-ino-1,3-diol (165)** e **(1S,3R)-1-((2S,5S)-5-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)tetrahydrofuran-2-il)nonadec-4-ino-1,3-diol (166)**: Ácido acético (1 mL) foi adicionado

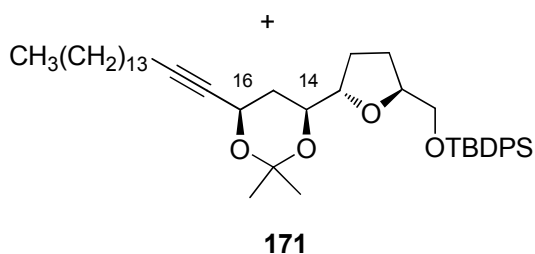
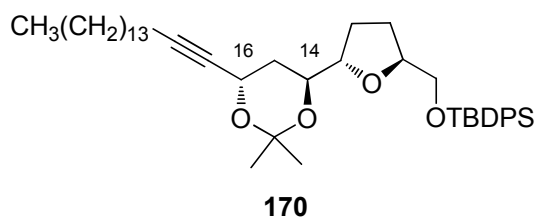


a uma suspensão sob agitação de  $\text{Me}_4\text{NBH}(\text{OAc})_3$  (0,29 g; 1,1 mmol) em  $\text{CH}_3\text{CN}$  (1 mL). A mistura foi agitada a temperatura ambiente por 30 min e então resfriada a  $-40$  °C. Em seguida, uma solução do aduto de aldol **164** (0,068 g; 0,107 mmol) em  $\text{CH}_3\text{CN}$  (1 mL) foi adicionada gota a gota a solução. CSA (2 mg) foi adicionado e a mistura foi agitada

durante 36 horas a  $-20$  °C. A reação foi interrompida pela adição de uma solução aquosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (10 mL). A essa mistura adicionou-se uma solução aquosa saturada de tartarato de sódio/potássio (10 mL) e  $\text{Et}_2\text{O}$  (50 mL). A mistura foi agitada vigorosamente durante 8 horas. A fase orgânica foi separada e seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , concentrada sob vácuo e o óleo restante foi purificado por cromatografia flash (5% AcOEt em hexano) fornecendo uma mistura inseparável dos dióis **165** e **166** (0,065 g; 0,102 mmol) em 96% de rendimento e uma diastereosseletividade de 7:3 (**165:166**).

Rf 0,34 (20% EtOAc em hexano). **(1S,3S)-1-((2S,5S)-5-(((*tert*-Butildifenilsilil)oxi)metil) tetrahydrofuran-2-il)nonadec-4-ino-1,3-diol (165):** RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,87 (t,  $J = 6,8$  Hz; 3H); 1,05 (s, 9H); 1,18-1,58 (m, 24H); 1,58-2,09 (m, 6H); 2,13-2,26 (m, 2H); 2,75 (sl, 1H); 3,31 (sl, 1H); 3,59-3,72 (m, 2H); 3,78-3,99 (m, 2H); 4,06-4,21 (m, 1H); 4,60-4,74 (m, 1H); 7,32-7,47 (m, 6H); 7,63-7,74 (m, 4H). RMN  $^{13}\text{C}$  (62,9 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14,1 ( $\text{CH}_3$ ); 18,7 ( $\text{CH}_2$ ); 19,2 (C); 22,7 ( $\text{CH}_2$ ); 26,8 ( $\text{CH}_3$ ); 28,1 ( $\text{CH}_2$ ); 28,2 ( $\text{CH}_2$ ); 28,7 ( $\text{CH}_2$ ); 28,9 ( $\text{CH}_2$ ); 29,1 ( $\text{CH}_2$ ); 29,3 ( $\text{CH}_2$ ); 29,5 ( $\text{CH}_2$ ); 29,6 ( $\text{CH}_2$ ); 29,7 ( $\text{CH}_2$ ); 31,9 ( $\text{CH}_2$ ); 40,2 ( $\text{CH}_2$ ); 60,6 (CH); 66,3 ( $\text{CH}_2$ ); 71,7 (CH); 79,7 (CH); 80,8 (C); 82,3 (CH); 85,6 (C); 127,6 (CH); 129,6 (CH); 133,5 (C); 133,6 (C); 135,57 (CH); 135,62 (CH). **(1S,3R)-1-((2S,5S)-5-(((*tert*-Butildifenilsilil)oxi)metil) tetrahydrofuran-2-il)nonadec-4-ino-1,3-diol (166):** RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,87 (t,  $J = 6,8$  Hz; 3H); 1,05 (s, 9H); 1,18-1,58 (m, 24H); 1,58-2,09 (m, 6H); 2,13-2,26 (m, 2H); 2,78 (sl, 1H); 3,11 (sl, 1H); 3,59-3,72 (m, 2H); 3,78-3,99 (m, 2H); 4,06-4,21 (m, 1H); 4,60-4,74 (m, 1H); 7,32-7,47 (m, 6H); 7,63-7,74 (m, 4H). RMN  $^{13}\text{C}$  (62,9 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14,1 ( $\text{CH}_3$ ); 18,7 ( $\text{CH}_2$ ); 19,2 (C); 22,7 ( $\text{CH}_2$ ); 26,8 ( $\text{CH}_3$ ); 28,0 ( $\text{CH}_2$ ); 28,2 ( $\text{CH}_2$ ); 28,6 ( $\text{CH}_2$ ); 28,9 ( $\text{CH}_2$ ); 29,1 ( $\text{CH}_2$ ); 29,3 ( $\text{CH}_2$ ); 29,5 ( $\text{CH}_2$ ); 29,64 ( $\text{CH}_2$ ); 29,66 ( $\text{CH}_2$ ); 31,9 ( $\text{CH}_2$ ); 41,4 ( $\text{CH}_2$ ); 61,8 (CH); 66,3 ( $\text{CH}_2$ ); 73,4 (CH); 79,7 (CH); 80,7 (C); 82,3 (CH); 85,5 (C); 127,6 (CH); 129,6 (CH); 133,5 (C); 133,6 (C); 135,57 (CH); 135,62 (CH).

***tert*-butil(((2S,5S)-5-((4S,6S)-6-(hexadec-1-in-1-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il) tetrahydrofuran-2-il)metoxi)difenilsilano (170) e *tert*-butil(((2S,5S)-5-((4S,6R)-6-(hexadec-1-in-1-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il) tetrahydrofuran-2-il)metoxi)**

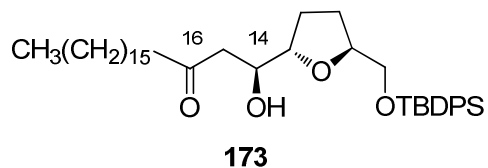


**difenilsilano (171):** Em um balão contendo a mistura dos dióis **165** e **166** (0,053 g; 0,083 mmol) foram adicionados 2,2-dimetoxipropano (5 mL) e CSA (2 mg). A solução foi mantida sob agitação durante 18 h a temperatura ambiente. A reação foi então finalizada pela adição de uma solução saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (10 mL) e diluída com  $\text{Et}_2\text{O}$  (15 mL). A fase orgânica foi seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e concentrado

sob vácuo e o óleo restante foi purificado por cromatografia flash (5% AcOEt em hexano) fornecendo as acetonídeos **170** (0,037 g; 0,055 mmol) e **171** (0,020 g; 0,029) em >99% de rendimento e uma diastereosseletividade de 7:3, respectivamente. **terc-**

**Butil(((2S,5S)-5-((4S,6S)-6-(hexadec-1-in-1-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)**

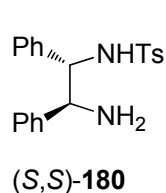
**tetrahydrofuran-2-il)metoxi) difenilsilano (170):** Rf 0,46 (5% EtOAc em hexano).  $[\alpha]_D^{23} = +2$  ( $c = 0,93 / \text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). **RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz;  $\text{C}_6\text{D}_6$ )**  $\delta$  0,92 (t,  $J = 6,8$  Hz; 3H); 1,18 (s, 9H); 1,19-1,45 (m, 24H); 1,45 (s, 3H); 1,59-1,83 (m, 5H); 1,69 (s, 3H); 2,05-2,21 (m, 3H); 3,60-3,73 (m, 2H); 3,87-3,98 (m, 1H); 4,06-4,22 (m, 2H); 4,83-4,92 (m, 1H); 7,20-7,32 (m, 6H); 7,77-7,89 (m, 4H). **RMN  $^{13}\text{C}$  (62,9 MHz;  $\text{C}_6\text{D}_6$ )**  $\delta$  14,3 (CH<sub>3</sub>); 19,1 (CH<sub>2</sub>); 19,5 (C); 23,1 (CH<sub>2</sub>); 23,9 (CH<sub>3</sub>); 27,1 (CH<sub>3</sub>); 27,5 (CH<sub>2</sub>); 28,3 (CH<sub>2</sub>); 28,93 (CH<sub>3</sub>); 28,94 (CH<sub>2</sub>); 29,2 (CH<sub>2</sub>); 29,5 (CH<sub>2</sub>); 29,8 (CH<sub>2</sub>); 29,9 (CH<sub>2</sub>); 30,04 (CH<sub>2</sub>); 30,08 (CH<sub>2</sub>); 30,12 (CH<sub>2</sub>); 32,3 (CH<sub>2</sub>); 33,9 (CH<sub>2</sub>); 60,1 (CH); 67,0 (CH<sub>2</sub>); 68,8 (CH); 80,2 (CH); 81,1 (CH); 81,7 (C); 85,9 (CH); 100,2 (C); 128,0 (CH); 128,3 (CH); 129,9 (CH); 134,17 (C); 134,23 (C); 136,1 (CH). **IV  $v_{\text{max}}$  (filme)** 3070, 3049, 2955, 2928, 2854, 1464, 1427, 1379, 1362, 1263, 1246, 1223, 1200, 1178, 1161, 1138, 1113, 1086, 999, 978, 947, 874, 824, 739, 702, 613. **HRMS (ESI-TOF)  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$**  para  $\text{C}_{43}\text{H}_{66}\text{O}_4\text{SiNa}$  calculado 697,4628, encontrado 697,4624. **terc-Butil(((2S,5S)-5-((4S,6R)-6-(hexadec-1-in-1-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il) tetrahydrofuran-2-il)metoxi) difenilsilano (171):** Rf 0,31 (5% EtOAc em hexano).  $[\alpha]_D^{23} = +8$  ( $c = 0,92 / \text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). **RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz;  $\text{C}_6\text{D}_6$ )**  $\delta$  0,92 (t,  $J = 6,8$  Hz; 3H); 1,18 (s, 9H); 1,16-1,37 (m, 21H); 1,21 (s, 3H); 1,37-1,81 (m, 8H); 1,51 (s, 3H); 1,97-2,18 (m, 3H); 3,52-3,72 (m, 3H); 3,84-3,96 (m, 1H); 4,07-4,19 (m, 1H); 4,54-4,64 (m, 1H); 7,20-7,32 (m, 6H); 7,77-7,89 (m, 4H). **RMN  $^{13}\text{C}$  (62,9 MHz;  $\text{C}_6\text{D}_6$ )**  $\delta$  14,3 (CH<sub>3</sub>); 19,0 (CH<sub>2</sub>); 19,4 (CH<sub>3</sub>); 19,5 (C); 23,1 (CH<sub>2</sub>); 27,1 (CH<sub>3</sub>); 27,3 (CH<sub>2</sub>); 28,2 (CH<sub>2</sub>); 29,1 (CH<sub>2</sub>); 29,2 (CH<sub>2</sub>); 29,5 (CH<sub>2</sub>); 29,8 (CH<sub>2</sub>); 29,9 (CH<sub>2</sub>); 30,07 (CH<sub>2</sub>); 30,10 (CH<sub>2</sub>); 30,14 (CH<sub>2</sub>); 30,4 (CH<sub>3</sub>); 32,3 (CH<sub>2</sub>); 34,0 (CH<sub>2</sub>); 60,9 (CH); 67,0 (CH<sub>2</sub>); 71,5 (CH); 80,1 (CH); 80,4 (C); 81,1 (CH); 84,8 (C); 99,0 (C); 128,0 (CH); 128,3 (CH); 129,9 (CH); 134,2 (C); 136,1 (CH). **IV  $v_{\text{max}}$  (filme)** 3070, 3049, 2955, 2926, 2854, 1464, 1427, 1379, 1362, 1258, 1199, 1178, 1163, 1113, 1090, 1065, 999, 968, 866, 824, 740, 702, 613. **HRMS (ESI-TOF)  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$**  para  $\text{C}_{43}\text{H}_{66}\text{O}_4\text{SiNa}$  calculado 697,4628, encontrado 697,4648.

**(S)-1-((2S,5S)-5-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)tetrahidrofuran-2-il)-1-****hidroxinonadecan-3-ona (173): Procedimento representativo:** Uma suspensão

contendo o catalisador de Lindlar [Pd/CaCO<sub>3</sub> (5%); 7 mg], o aduto de aldol **164** (1 equiv; 0,075 g; 0,119 mmol), na presença de base e solvente conforme indicado na tabela 1.13 foi mantida sob atmosfera

de H<sub>2</sub> (1 atm). A mistura foi agitada na temperatura e no tempo conforme indicado na tabela 1.13. A mistura foi filtrada em um *plug* de sílica flash (AcOEt), o solvente evaporado e o resíduo purificado por cromatografia flash (5% AcOEt em hexano). **Rf** 0,53 (20% EtOAc em hexano).  $[\alpha]_D^{23} = -2$  ( $c = 0,68$  / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). **RMN <sup>1</sup>H (250 MHz; C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)**  $\delta$  0,92 (t,  $J = 6,8$  Hz; 3H); 1,19 (s, 9H); 1,20-1,41 (m, 28H); 1,51-1,80 (m, 4H); 2,13-2,24 (m, 3H); 2,53 (dd,  $J = 16,0$  e 8,5 Hz; 1H); 2,69 (d,  $J = 0,85$  Hz, 1H); 3,55-3,69 (m, 2H); 3,72-3,82 (m, 1H); 3,86-4,09 (m, 2H); 7,21-7,30 (m, 6H); 7,76-7,89 (m, 4H).

**RMN <sup>13</sup>C (62,9 MHz; C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)**  $\delta$  14,3 (CH<sub>3</sub>); 19,5 (C); 23,1 (CH<sub>2</sub>); 23,8 (CH<sub>2</sub>); 27,1 (CH<sub>3</sub>); 27,9 (CH<sub>2</sub>); 28,5 (CH<sub>2</sub>); 29,6 (CH<sub>2</sub>); 29,8 (CH<sub>2</sub>); 29,9 (CH<sub>2</sub>); 30,0 (CH<sub>2</sub>); 30,1 (CH<sub>2</sub>); 30,2 (CH<sub>2</sub>); 43,9 (CH<sub>2</sub>); 46,5 (CH<sub>2</sub>); 66,9 (CH<sub>2</sub>); 70,5 (CH); 80,2 (CH); 82,1 (CH); 130,0 (CH); 134,1 (C); 136,0 (CH); 209,2 (C).

**N-((1S,2S)-2-Amino-1,2-difeniletil)-4-metilbenzenosulfonamida ((S,S)-180):** Et<sub>3</sub>N

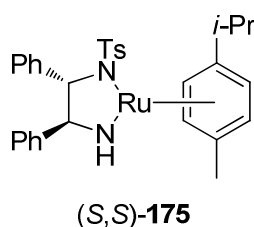
(0,49 mL) foi adicionado em uma solução de (S,S)-**179** (0,974 g; 4,59 mmol) em THF (40 mL) a 0 °C. *p*-TsCl (0,96 g; 5,1 mmol) em THF (10 mL) foi adicionado durante 1 hora a esta solução. A mistura manteve-se sob agitação durante 16 horas a 0 °C. O solvente foi removido a vácuo e uma

solução aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (40 mL) foi adicionado. A fase aquosa foi extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 40 mL). As fases orgânicas foram combinadas, secas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrada sob vácuo e o óleo restante foi purificado por cromatografia flash (AcOEt) fornecendo (S,S)-**180** (1,03 g; 2,82 mmol) em 61% de rendimento como um sólido branco. **Rf** 0,52 (EtOAc).  $[\alpha]_D^{23} = +37$  ( $c = 1,3$  / CHCl<sub>3</sub>). Lit.: <sup>163</sup> (*R,R*)-**180**  $[\alpha]_D^{20} = -36,7$  ( $c = 1,0$  / CHCl<sub>3</sub>). **RMN <sup>1</sup>H (250 MHz; CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  2,33 (s, 3H); 4,14 (d,  $J = 5,2$  Hz; 1H);

<sup>163</sup> Giuffredi, G. T.; Purser, S.; Sawicki, M.; Thompson, A. L.; Gouverneur, V. *Tetrahedron: Asymm.* **2009**, *20*, 910.

4,39 (d,  $J = 5,2$  Hz, 1H); 6,98 (d,  $J = 8,1$  Hz, 2H); 7,09–7,25 (m, 10H); 7,32 (d,  $J = 8,1$  Hz; 2H).

**(1*S*,2*S*)-(-)-N-Tosil-1,2-difeniletano-1,2-diamino[ $\eta^6$ -1-isopropil-4-metilbenzo)-rutenio(II)] (S,S)-175:** A uma mistura do dímero **181** (0,93 g; 1,44 mmol) e (S,S)-**180**

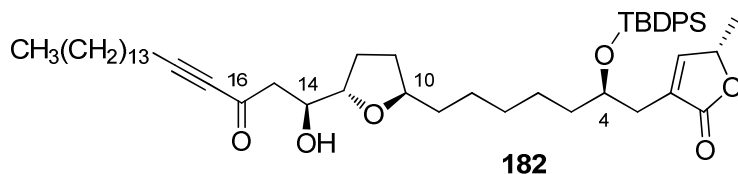


(1,03 g; 2,82 mmol) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL) foi adicionado KOH (1,2 g; 21,1 mmol) triturado, sendo a mistura agitada por 10 minutos a temperatura ambiente.  $\text{H}_2\text{O}$  (15 mL) foi adicionado à mistura a qual foi mantida sob vigorosa agitação até que sua coloração tornou-se púrpura. A fase orgânica foi lavada com  $\text{H}_2\text{O}$ , e seca sobre  $\text{CaH}_2$ . A

fase orgânica foi filtrada e concentrado sob vácuo fornecendo (S,S)-**175** (1,25 g; 2,08 mmol) em 74% de rendimento como um sólido púrpura.

### Conclusão da síntese da goniotrionina (11)

**(S)-3-((R)-2-((terc-Butildifenilsilil)oxi)-7-((2*R*,5*S*)-5-((S)-1-hidroxi-3-oxononadec-4-**



álcool **136** (0,0387 g; 0,0703 mmol) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL) a 0 °C, foram adicionados em uma porção DMSO (0,05 mL; 0,70

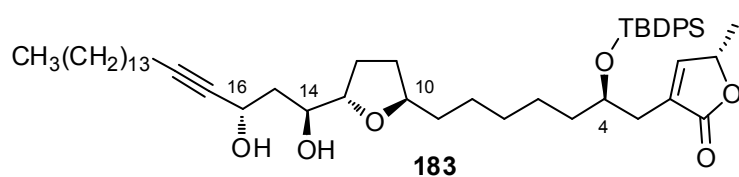
mmol) e DIPEA (0,06 mL; 0,34 mmol). A mistura foi mantida sob agitação durante 5 min quanto então adicionou-se em uma porção  $\text{SO}_3 \cdot \text{py}$  (0,033 g; 0,21 mmol). A solução resultante foi agitada durante 1 hora a 0 °C. Finalizou-se a reação através da adição de solução aquosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (5 mL). Extraiu-se a fase aquosa com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL). A fase orgânica foi lavada com  $\text{H}_2\text{O}$  (5 mL), solução aquosa saturada de  $\text{NaCl}$  (5 mL), seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , concentrada sob vácuo e o óleo restante, correspondente ao aldeído **101** (0,038 g), foi submetido a secagem azeotrópica utilizando benzeno (2 x 3 mL) e utilizado na próxima etapa sem prévia purificação.

A uma solução do aldeído **101** (0,038 g) obtido anteriormente, em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 mL), à -30 °C, foi adicionado  $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$  (3 equiv; 0,054 g; 0,21 mmol). A suspensão foi mantida



sob agitação durante 5 min. Em seguida, adicionou-se gota a gota uma solução do enolsilano **100** (4 equiv; 0,094 g; 0,28 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL). A mistura foi mantida sob vigorosa agitação e à -30 °C durante 1,5 horas. A reação foi interrompida pela adição de solução aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (5 mL) e a fase aquosa extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10 mL). A fase orgânica foi seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, concentrado sob vácuo e o óleo restante foi purificado por cromatografia flash (25% AcOEt em hexano), fornecendo o aduto de aldol **182** (0,034 g; 0,041 mmol) em 59% de rendimento. **Rf** 0,43 (25% AcOEt em hexano).  $[\alpha]_D^{23} = -8$  ( $c = 0,30$  / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz; C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)**  $\delta$  0,83 (d,  $J = 6,9$  Hz; 3H); 0,92 (t,  $J = 7,0$  Hz; 3H); 1,04-1,40 (m, 32H); 1,17 (s, 9H); 1,14-1,79 (m, 6H); 1,92 (t,  $J = 7,0$  Hz; 2H); 2,48-2,53 (m, 2H); 2,55 (dd,  $J = 16,1$  e 4,0 Hz; 1H); 2,61 (d,  $J = 4,8$  Hz; 1H); 2,90 (dd,  $J = 16,1$  e 8,8 Hz; 1H); 3,67-3,76 (m, 2H); 4,14 (dq,  $J = 8,3$  e 4,0 Hz; 1H); 4,20 (quint,  $J = 5,8$  Hz; 1H); 4,24-4,31 (m; 1H); 6,31 (ad,  $J = 1,3$  Hz; 1H); 7,20-7,33 (m, 6H); 7,74-7,86 (m, 4H). **RMN <sup>13</sup>C (62,9 MHz; CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  14,3 (CH<sub>3</sub>); 18,8 (CH<sub>3</sub>); 18,9 (CH<sub>2</sub>); 19,6 (C); 23,1 (CH<sub>2</sub>); 25,1 (CH<sub>2</sub>); 26,4 (CH<sub>2</sub>); 27,3 (CH<sub>3</sub>); 28,0 (CH<sub>2</sub>); 29,1 (CH<sub>2</sub>); 29,4 (CH<sub>2</sub>); 29,8 (CH<sub>2</sub>); 30,01 (CH<sub>2</sub>); 30,08 (CH<sub>2</sub>); 30,13 (CH<sub>2</sub>); 32,3 (CH<sub>2</sub>); 32,6 (CH<sub>2</sub>); 36,0 (CH<sub>2</sub>); 36,7 (CH<sub>2</sub>); 50,1 (CH<sub>2</sub>); 70,4 (CH); 72,1 (CH); 76,8 (CH); 79,8 (CH); 81,1 (CH); 82,1 (C); 93,8 (C); 128,3 (CH); 130,1 (CH); 131,0 (C); 134,5 (C); 134,7 (C); 136,2 (CH); 150,8 (CH); 173,2 (C); 185,5 (C). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  [M+Na]<sup>+</sup> para C<sub>51</sub>H<sub>76</sub>O<sub>6</sub>SiNa calculado 835,5309, encontrado 835,5320.

**(S)-3-((R)-2-((terc-Butildifenilsilil)oxi)-7-((2R,5S)-5-((1S,3S)-1,3-diidroxi nonadec-4-in-1-il)tetrahydrofuran-2-il)heptil)-5-metilfuran-2(5H)-ona (183):** A uma solução do

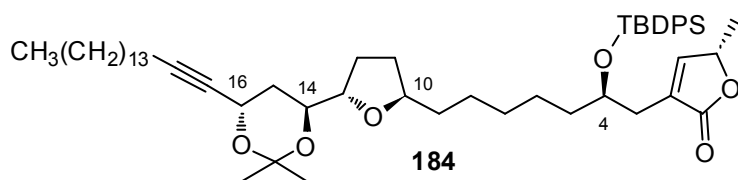


aduto de aldol **182** (0,137 g; 0,170 mmol) em *i*-PrOH (4 mL) foi adicionado o catalisador de Noyori (*S,S*)-**175** (10 mol%; 10

mg; 0,085 mmol). A mistura reacional foi agitada a temperatura ambiente durante 18 h. O solvente orgânico foi removido sob vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia flash (20% AcOEt em hexano) fornecendo o diol **183** (0,10 g; 0,12 mmol) desejado em 71% de rendimento como um óleo marrom. **Rf** 0,68 (40% AcOEt em hexano).  $[\alpha]_D^{23} = -17$  ( $c = 0,97$  / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). **RMN <sup>1</sup>H (250 MHz; CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  0,88 (t,  $J = 6,8$  Hz, 3H); 1,03 (s,

9H); 1,32 (d,  $J = 6,9$  Hz, 3H); 1,07-1,57 (m, 36H); 1,72 (ddd,  $J = 14,5; 6,3$  e  $2,3$  Hz, 1H); 1,84 (ddd,  $J = 14,5; 9,3$  e  $3,5$  Hz, 1H); 1,90-2,07 (m, 2H); 2,21 (td,  $J = 6,9$  e  $1,6$  Hz, 2H); 2,39-2,50 (m, 2H); 2,79 (d,  $J = 3,3$  Hz, 1H); 3,32 (d,  $J = 7,2$  Hz); 3,75-3,96 (m, 3H); 4,01 (quint,  $J = 5,6$  Hz, 1H); 4,59-4,73 (m, 1H); 4,82-4,96 (m, 1H); 6,91 (sl, 1H); 7,32-7,48 (m, 6H); 7,58-7,71 (m, 4H). **RMN  $^{13}\text{C}$  (62,9 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  14,1 ( $\text{CH}_3$ ); 18,7 ( $\text{CH}_2$ ); 18,9 ( $\text{CH}_3$ ); 19,3 (C); 22,7 ( $\text{CH}_2$ ); 24,8 ( $\text{CH}_2$ ); 26,0 ( $\text{CH}_2$ ); 27,0 ( $\text{CH}_3$ ); 28,2 ( $\text{CH}_2$ ); 28,7 ( $\text{CH}_2$ ); 28,9 ( $\text{CH}_2$ ); 29,1 ( $\text{CH}_2$ ); 29,3 ( $\text{CH}_2$ ); 29,45 ( $\text{CH}_2$ ); 29,53 ( $\text{CH}_2$ ); 29,63 ( $\text{CH}_2$ ); 29,66 ( $\text{CH}_2$ ); 31,8 ( $\text{CH}_2$ ); 31,9 ( $\text{CH}_2$ ); 32,3 ( $\text{CH}_2$ ); 35,4 ( $\text{CH}_2$ ); 36,3 ( $\text{CH}_2$ ); 39,8 ( $\text{CH}_2$ ); 60,6 (CH); 71,7 (CH); 71,9 (CH); 77,4 (CH); 79,4 (CH); 80,9 (C); 81,5 (CH); 85,6 (C); 127,6 (CH); 129,7 (CH); 130,6 (C); 134,0 (C); 134,1 (C); 135,80 (CH); 135,84 (CH); 151,3 (CH); 173,9 (C). **IV  $v_{\text{max}}$  (filme)** 3427, 2928, 2854, 1759, 1464, 1427, 1375, 1319, 1198, 1111, 1072, 1028, 822, 739, 704, 611. HRMS (ESI-TOF)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  para  $\text{C}_{51}\text{H}_{79}\text{O}_6\text{Si}$  calculado 815,5646, encontrado 815,5667.

**(S)-3-((R)-2-((terc-Butildifenilsilil)oxi)-7-((2R,5S)-5-((4S,6S)-6-(hexadec-1-in-1-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il)tetrahydrofuran-2-il)heptil)-5-metilfuran-2(5H)-ona (184):** A



uma solução do diol **183** (0,011 g; 0,014 mmol) em 2,2-dimetoxipropano (1,5 mL), foi adicionado CSA (1 mg). A solução

foi agitada durante 3 h a temperatura ambiente. A reação foi finalizada com uma solução aquosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (5 mL) e diluída com  $\text{Et}_2\text{O}$  (15 mL). A fase orgânica foi seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , o solvente orgânico removido sob vácuo e o resíduo obtido purificado por cromatografia flash (20% AcOEt em hexano) fornecendo o acetnídeo **184** (0,010 g; 0,012 mmol) em 87% de rendimento como um óleo incolor. **R<sub>f</sub>** 0,48 (20% AcOEt in hexano).  $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -5$  ( $c = 0,9 / \text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). **RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz;  $\text{C}_6\text{D}_6$ )**  $\delta$  0,82 (d,  $J = 6,9$  Hz, 3H); 0,90 (d,  $J = 6,8$  Hz, 3H); 1,16 (s, 9H); 1,25-2,75 (m, 40H); 1,45 (s, 3H); 1,70 (s, 3H); 2,09 (td,  $J = 6,8$  e  $1,9$  Hz, 2H); 2,38-2,59 (m, 2H); 3,83-4,03 (m, 2H); 4,08-4,33 (m, 3H); 4,83-4,94 (m, 1H); 6,29 (s, 1H); 7,19-7,33 (m, 6H); 7,70-7,85 (m, 4H). **RMN  $^{13}\text{C}$  (62,9 MHz;  $\text{C}_6\text{D}_6$ )**  $\delta$  14,3 ( $\text{CH}_3$ ); 18,8 ( $\text{CH}_3$ ); 19,1 ( $\text{CH}_2$ ); 19,6 (C); 23,1 ( $\text{CH}_2$ ); 23,9 ( $\text{CH}_3$ ); 25,1 ( $\text{CH}_2$ ); 26,4 ( $\text{CH}_2$ ); 27,3 ( $\text{CH}_3$ ); 27,5 ( $\text{CH}_2$ ); 28,96 ( $\text{CH}_2$ ); 29,00

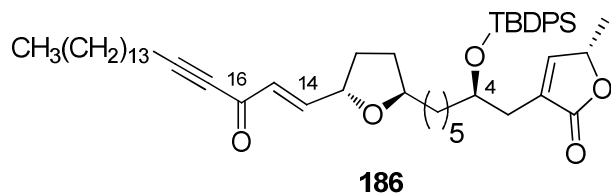
(CH<sub>3</sub>); 29,2 (CH<sub>2</sub>); 29,5 (CH<sub>2</sub>); 29,8 (CH<sub>2</sub>); 29,9 (CH<sub>2</sub>); 30,05 (CH<sub>2</sub>); 30,10 (CH<sub>2</sub>); 30,14 (CH<sub>2</sub>); 32,3 (CH<sub>2</sub>); 32,6 (CH<sub>2</sub>); 33,9 (CH<sub>2</sub>); 36,2 (CH<sub>2</sub>); 36,8 (CH<sub>2</sub>); 60,1 (CH); 68,9 (CH); 72,1 (CH); 76,7 (CH); 79,8 (CH); 80,2 (CH); 81,8 (C); 85,9 (C); 100,2 (C); 128,3 (CH); 130,0 (CH); 131,1 (C); 134,5 (C); 134,7 (C); 136,3 (CH); 150,5 (CH); 173,1 (C). **IV v<sub>max</sub> (filme)** 2928, 2854, 1759, 1462, 1427, 1379, 1317, 1200, 1111, 1094, 1078, 1028, 822, 741, 704, 611. HRMS (ESI-TOF) *m/z* [M+Na]<sup>+</sup> para C<sub>54</sub>H<sub>82</sub>O<sub>6</sub>SiNa calculado 877,5778, encontrado 877,5747.

### Tentativa de preparação dos ésteres de Mosher 185a-b:

**Primeira tentativa:** A uma solução do aduto de aldol **182** (0,015 g; 0,018 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,5 mL) foi adicionado base (Et<sub>3</sub>N ou piridina) (0,02 mL), DMPA (3 mg) e (*R*)-MTPACI (5 μL). A mistura foi agitada a temperatura ambiente e após 15 minutos, a mistura foi aplicada diretamente em uma coluna cromatográfica de sílica flash e purificada (10% AcOEt em Hexano) fornecendo o produto de eliminação **186**.

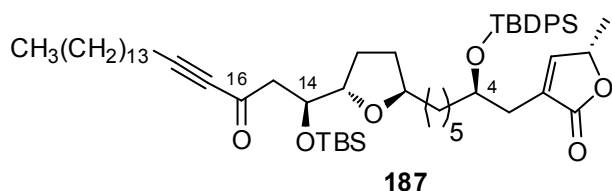
**Segunda tentativa:** A uma solução do álcool **182** (0,008 g; 0,011 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,1 mL) foi adicionado base (Et<sub>3</sub>N ou piridina) (0,01 mL), DMAP (1,3 mg) e (*R*)-MTPACI (2,2 μL). A mistura foi agitada a temperatura ambiente e após 15 minutos, a mistura foi aplicada diretamente em uma coluna cromatográfica de sílica flash e purificada (10% AcOEt em hexano) fornecendo o produto de eliminação **186**.

### (*S*)-3-((*R*)-2-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-7-((2*R*,5*S*)-5-((*E*)-3-oxononadec-1-en-4-in-1-il)tetrahydrofuran-2-il)heptil)-5-metilfuran-2(5H)-one (**125**):



**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz; C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ** 0,82 (d, *J* = 6,7 Hz; 3H); 0,92 (t, *J* = 7,1 Hz; 3H); 1,05-1,38 (m, 34H); 1,17 (s, 9H); 1,40-1,73 (m, 4H); 1,94 (t, *J* = 7,1 Hz; 2H); 2,51 (qd, *J* = 14,3 e 5,7 Hz; 2H); 3,72-3,79 (m, 1H); 4,21 (quint, *J* = 5,6 Hz; 1H); 4,24-4,31 (m, 1H); 4,31-4,37 (m; 1H); 6,31 (sl, 1H); 6,56 (dd, *J* = 15,6 e 1,6 Hz; 1H); 7,17 (dd, *J* = 15,6 e 4,6 Hz, 1H); 7,21-7,30 (m, 6H); 7,74-7,83 (m, 4H).

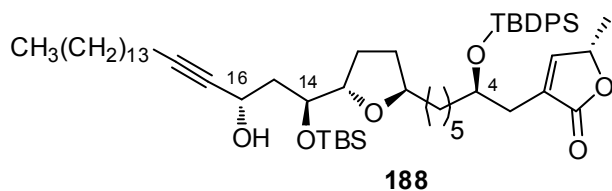
**(S)-3-((R)-7-((2R,5S)-5-((S)-1-((terc-Butildimetilsilil)oxi)-3-oxonadec-4-in-1-il)tetrahydrofuran-2-il)-2-((terc-butildifenilsilil)oxi)heptil)-5-metilfuran-2(5H)-one (187):**



A uma solução do aduto de aldol **182** (0,035 g; 0,043 mmol), em DMF anidro (0,5 mL), sob atmosfera de argônio e a temperatura ambiente, imidazol (0,020 g;

0,32 mmol) e TBDPSCI (0,020 g; 0,073 mmol) foram adicionados. A mistura reacional foi agitada por 18 h, diluída com AcOEt (10 mL) e a fase orgânica lavada com solução aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (5 mL). A fase orgânica foi seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e o solvente orgânico removido sob vácuo. O resíduo foi então purificado por cromatografia flash (20% AcOEt em hexano) fornecendo **187** (0,029 g; 0,031 mmol) como um óleo incolor em 72% de rendimento. *R<sub>f</sub>* 0,65 (20% AcOEt em hexano).  $[\alpha]_D^{23} = -9$  (*c* = 2,9 / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). **RMN <sup>1</sup>H (250 MHz; C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)** δ 0,26 (sl, 6H); 0,83 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H); 0,88-0,97 (m, 3H); 1,05 (s, 9H); 1,18 (s, 9H); 1,10-1,74 (m, 38H); 1,96 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H); 2,41-2,60 (m, 2H); 2,69 (dd, *J* = 15,3 e 4,4 Hz, 1H); 2,79 (dd, *J* = 15,3 e 7,9 Hz, 1H); 3,68-3,82 (m, 1H); 3,92-4,04 (m, 1H); 4,14-4,39 (m, 2H); 4,50 (ddd, *J* = 7,7; 6,0 e 4,4 Hz, 1H); 6,31 (s, 1H); 7,20-7,31 (m, 6H); 7,73-7,87 (m, 4H). **RMN <sup>13</sup>C (62,9 MHz; C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)** δ -4,6; -4,1; 14,3; 18,5; 18,8; 18,9; 19,6; 23,1; 25,1; 26,3; 26,5; 27,3; 27,9; 28,0; 29,1; 29,4; 29,80; 29,84; 29,95; 30,03; 30,10; 30,14; 32,3; 32,5; 32,6; 36,2; 36,8; 49,8; 72,1; 72,2; 76,8; 79,7; 81,4; 82,4; 93,4; 130,0; 131,0; 134,5; 134,7; 136,3; 150,6; 173,1; 184,9. HRMS (ESI-TOF) *m/z* [M+H]<sup>+</sup> para C<sub>57</sub>H<sub>91</sub>O<sub>6</sub>Si<sub>2</sub> calculado 927,6354, encontrado 927,6360.

**(S)-3-((R)-7-((2R,5S)-5-((1S,3S)-1-((terc-Butildimetilsilil)oxi)-3-hidroxinadec-4-in-1-il)tetrahydrofuran-2-il)-2-((terc-butildifenilsilil)oxi)heptil)-5-metilfuran-2(5H)-ona (188):**

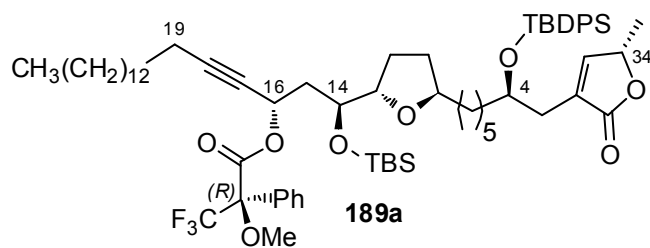


A uma solução do composto **187** (0,020 g; 0,022 mmol) em *i*-PrOH (3 mL) foi adicionado o catalisador de Noyori (S,S)-**175** (10 mol%; 0,0013 g; 0,011 mmol). A mistura reacional foi agitada durante 18 h a temperatura ambiente. Após esse período,

o solvente orgânico foi removido sob vácuo e o resíduo purificado por cromatografia flash (20% AcOEt em hexano) fornecendo o produto **188** (0,012 g; 0,011 mmol) em 53% de rendimento como um óleo marrom. **Rf** 0,68 (40% AcOEt em hexano).  $[\alpha]_D^{23} = -6$  ( $c = 0,5 / \text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). **RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz;  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$**  0,24 (s, 3H); 0,27 (s, 3H); 0,82 (d,  $J = 6,8$  Hz, 3H); 0,92 (t,  $J = 6,9$  Hz, 3H); 1,05 (s, 9H); 1,18 (s, 9H); 1,20-1,72 (m, 38H); 1,88 (ddd,  $J = 14,0; 8,6$  e  $3,6$  Hz, 1H); 2,00 (ddd,  $J = 14,0; 9,2$  e  $3,6$  Hz, 1H); 2,14 (td,  $J = 6,9$  e  $1,7$  Hz, 2H); 2,40-2,61 (m, 2H); 3,64-3,78 (m, 1H); 3,85-3,98 (m, 1H); 3,99-4,11 (m, 1H); 4,14-4,32 (m, 2H); 4,80-4,91 (m, 1H); 6,30 (sl, 1H); 7,19-7,32 (m, 6H); 7,71-7,86 (m, 4H). **RMN  $^{13}\text{C}$  (62,9 MHz;  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$**  -4,6; -3,8; 14,3; 18,6; 18,8; 19,1; 19,6; 23,1; 25,2; 26,4; 26,6; 27,3; 28,4; 29,2; 29,3; 29,6; 29,8; 30,0; 30,11; 30,14; 32,3; 32,6; 36,2; 36,8; 41,8; 59,6; 72,1; 73,2; 76,8; 79,4; 81,9; 82,9; 84,7; 130,0; 131,0; 134,5; 134,7; 136,3; 150,6; 173,1. HRMS (ESI-TOF)  $m/z$   $[\text{M} - \text{OH}]^+$  para  $\text{C}_{57}\text{H}_{91}\text{O}_5\text{Si}_2$  calculado 911,6405, encontrado 911,6433.

**Procedimento de monodessililação: (S)-3-((R)-2-((terc-Butildifenilsilil)oxi)-7-((2R,5S)-5-((1S,3S)-1,3-diidroxinonadec-4-in-1-il)tetrahydrofuran-2-il)heptil)-5-metilfuran-2(5H)-ona (183):** A uma solução do álcool **188** (0,020 g; 0,022 mmol) em MeOH (6 mL), foi adicionado ácido *p*-toluenossulfônico monohidrato (0,004 g; 0,002 mmol). A mistura racional foi agitada por 12 h e neutralizada com solução aquosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (1 mL). O solvente orgânico foi removido sob vácuo e o resíduo purificado por cromatografia flash (40% AcOEt em hexano) fornecendo o diol **183** (0,006 g; 0,007 mmol) em 32% de rendimento.

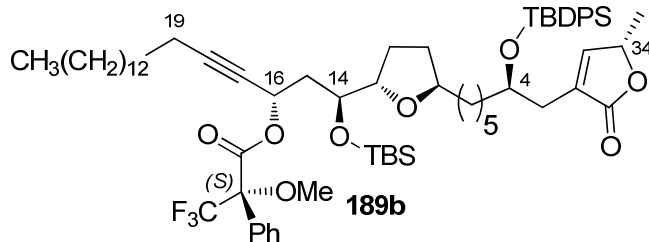
**(R)-(1S,3S)-1-((terc-Butildimetilsilil)oxi)-1-((2S,5R)-5-((R)-6-((terc-butildifenilsilil)oxi)-7-((S)-5-metil-2-oxo-2,5-diidrofuran-3-il)heptil) tetrahydrofuran-2-il)nonadec-4-in-3-il 3,3,3-trifluor-2-metoxi-2-fenilpropanoato (189a):** A uma solução do álcool **188**



(0,006 g; 0,007 mmol) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,3 mL) foram adicionados 1 cristal de DMAP, (S)-MTPACI (2,2  $\mu\text{L}$ ) e  $\text{Et}_3\text{N}$  (10  $\mu\text{L}$ ). Depois de 2 h de agitação a temperatura ambiente, a mistura

reacional foi aplicada diretamente em uma coluna de sílica gel (20% AcOEt em hexano) fornecendo o éster de Mosher **189a** (0,007 g; 0,007 mmol) desejado em >99% de rendimento. **Rf** 0,64 (20% AcOEt em hexano).  $[\alpha]_D^{23} = +8$  ( $c = 0,45 / \text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). **RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz;  $\text{C}_6\text{D}_6$ )**  $\delta$  0,22 (s, 3H); 0,26 (s, 3H); 0,81 (d,  $J = 6,8$  Hz, 3H); 0,91 (t,  $J = 6,9$  Hz, 3H); 1,04 (s, 9H); 1,17 (s, 9H); 1,10-1,67 (m, 38H); 1,99 (m, 1H); 2,00 (td,  $J = 7,0$  e 1,9 Hz, 2H); 2,28 (ddd,  $J = 13,7$ ; 9,7 e 2,2 Hz, 1H); 2,47 (ddt,  $J = 14,6$ ; 5,9 e 1,5 Hz, 1H); 2,53 (ddt,  $J = 14,6$ ; 5,6 e 1,3 Hz, 1H); 3,56 (s, 3H); 3,70 (m, 1H); 3,86 (m, 2H); 4,20 (quint,  $J = 5,7$  Hz, 1H); 4,25 (m, 1H); 6,17 (ddt,  $J = 9,8$ ; 3,6 e 1,9 Hz, 1H); 6,29 (m, 1H); 7,00-7,28 (m, 11H); 7,72-7,83 (m, 4H). **IV  $\nu_{\text{max}}$  (filme)** 2928, 2856, 1757, 1655, 1572, 1464, 1452, 1362, 1258, 1188, 1170, 1110, 1080, 1018, 837, 779, 719, 704, 611. HRMS (ESI-TOF)  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  for  $\text{C}_{67}\text{H}_{99}\text{F}_3\text{O}_8\text{Si}_2\text{Na}$  calculado 1167,6729, encontrado 1167,6713.

**(S)-(1S,3S)-1-((terc-Butildimetilsilil)oxi)-1-((2S,5R)-5-((R)-6-((terc-butildifenilsilil)oxi)-7-((S)-5-metil-2-oxo-2,5-diidrofuran-3-il)heptil) tetrahidrofuran-2-il)nonadec-4-in-3-il 3,3,3-trifluor-2-metoxi-2-fenilpropanoato (189b):** A uma solução do álcool **188**

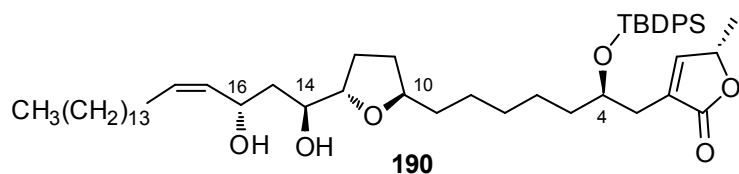


(0,005 g; 0,005 mmol) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,3 mL) foram adicionados 1 cristal de DMAP, (*R*)-MTPACI (2,2  $\mu\text{L}$ ) e  $\text{Et}_3\text{N}$  (10  $\mu\text{L}$ ). Depois de 2 h de agitação a temperatura ambiente, a mistura

reacional foi aplicada diretamente uma coluna de sílica gel (20% AcOEt em hexano) fornecendo o éster de Mosher **189b** (0,006 g; 0,005 mmol) desejado em >99% de rendimento. **Rf** 0,65 (20% AcOEt em hexano).  $[\alpha]_D^{23} = -17$  ( $c = 0,55 / \text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).  **$^1\text{H}$  NMR (500 MHz;  $\text{C}_6\text{D}_6$ )**  $\delta$  0,23 (s, 3H); 0,29 (s, 3H); 0,80 (d,  $J = 6,8$  Hz, 3H); 0,87 (t,  $J = 6,9$  Hz, 3H); 1,06 (s, 9H); 1,17 (s, 9H); 1,10-1,61 (m, 38H); 1,97 (ddd,  $J = 14,1$ ; 9,1 e 3,2 Hz, 1H); 2,01 (td,  $J = 7,1$  e 2,0 Hz, 2H); 2,19 (ddd,  $J = 14,1$ ; 10,0 e 2,5 Hz, 1H); 2,47 (ddt,  $J = 14,5$ ; 5,9 e 1,5 Hz, 1H); 2,53 (ddt,  $J = 14,5$ ; 5,7 e 1,1 Hz, 1H); 3,60 (s, 3H); 3,66 (m, 1H); 3,70 (ddd,  $J = 9,2$ ; 7,5 e 2,4 Hz, 1H); 3,79 (m, 1H); 4,19 (quint,  $J = 5,7$  Hz, 1H); 4,25 (m, 1H); 6,20 (m, 1H); 6,29 (m, 1H); 6,95-7,30 (m, 11H); 7,73-7,89 (m, 4H). **IV  $\nu_{\text{max}}$  (filme)** 2928, 2856, 1759, 1471, 1464, 1452, 1427, 1373, 1254, 1232, 1186, 1171, 1111,

1080, 991, 837, 779, 739, 718, 702, 611. HRMS (ESI-TOF)  $m/z$   $[M+Na]^+$  para  $C_{67}H_{99}F_3O_8Si_2Na$  calculado 1167,6729, encontrado 1167,6731.

**(S)-3-((R)-2-((terc-Butildifenilsilil)oxi)-7-((2R,5S)-5-((1S,3S,Z)-1,3-diidroxinonadec-4-en-1-il)tetrahydrofuran-2-il)heptil)-5-metilfuran-2(5H)-ona (190):** A uma suspensão de

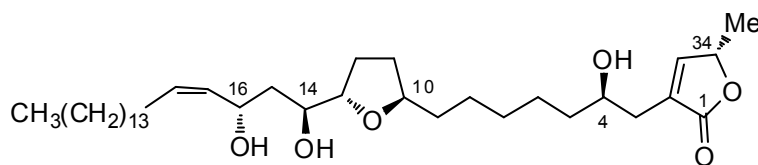


Zn em pó (0,40 g; 6,12 mmol) em EtOH (4 mL) à 80 °C, foi adicionado 1,2-dibromoetano (0,030 mL; 0,34 mmol). Depois do

fim da evolução de gás da suspensão, uma quantidade adicional de 1,2-dibromoetano (0,030 mL; 0,34 mmol) foi adicionado. A mistura reacional foi agitada a 80 °C por um período adicional de 15 min e então resfriada para 50 °C, sendo então adicionado gota a gota uma solução de LiBr (0,15 g; 1,73 mmol) e CuBr (0,10 g; 0,70 mmol) em THF (0,9 mL) mantendo uma vigorosa agitação. Em seguida, uma solução de **183** (0,035 g; 0,043 mmol) em EtOH (1 mL) e THF (1 mL) foi adicionada a mistura. A suspensão resultante foi aquecida a 80 °C e agitada por um período adicional de 8 h. A suspensão foi filtrada em um *plug* de silica gel flash eluindo com AcOEt. O solvente orgânico foi removido sobre vácuo e o resíduo purificado por cromatografia flash (40% AcOEt em hexano) fornecendo o álcool alílico **190** (0,030 g; 0,037 mmol) desejado em 86% de rendimento como um óleo incolor. **R<sub>f</sub>** 0,52 (40% AcOEt em hexano).  $[\alpha]_D^{23} = -17$  ( $c = 2,3$  /  $CDCl_3$ ). **RMN <sup>1</sup>H (500 MHz; CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  0,89 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H); 1,05 (s, 9H); 1,34 (d,  $J = 6,9$  Hz, 3H); 1,18-1,70 (m, 38H); 1,95-2,17 (m, 4H); 2,40-2,50 (m, 2H); 3,80-3,85 (m, 1H); 3,91-3,99 (m, 2H); 4,03 (quint,  $J = 5,6$  Hz, 1H); 4,81-4,82 (m, 1H); 4,89-4,95 (m, 1H); 5,44-5,55 (m, 2H); 6,90-6,97 (m, 1H); 7,36-7,47 (m, 6H); 7,63-7,71 (m, 4H). **RMN <sup>13</sup>C (125 MHz; CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  14,1 (CH<sub>3</sub>); 18,9 (CH<sub>3</sub>); 19,3 (C); 22,7 (CH<sub>2</sub>); 24,7 (CH<sub>2</sub>); 25,8 (CH<sub>2</sub>); 27,0 (CH<sub>3</sub>); 27,7 (CH<sub>2</sub>); 28,1 (CH<sub>2</sub>); 29,30 (CH<sub>2</sub>); 29,33 (CH<sub>2</sub>); 29,38 (CH<sub>2</sub>); 29,5 (CH<sub>2</sub>); 29,59 (CH<sub>2</sub>); 29,61 (CH<sub>2</sub>); 29,63 (CH<sub>2</sub>); 29,64 (CH<sub>2</sub>); 29,66 (CH<sub>2</sub>); 29,67 (CH<sub>2</sub>); 31,72 (CH<sub>2</sub>); 31,9 (CH<sub>2</sub>); 32,1 (CH<sub>2</sub>); 35,2 (CH<sub>2</sub>); 36,2 (CH<sub>2</sub>); 39,0 (CH<sub>2</sub>); 65,3 (CH); 71,7 (CH); 72,0 (CH); 77,5 (CH); 79,9 (CH); 81,7 (CH); 127,6 (CH); 129,65 (CH); 129,66 (CH); 130,5 (C); 131,6 (CH); 132,1 (CH); 134,0 (C); 134,19 (C); 135,77 (CH); 135,80 (CH); 135,82 (CH); 135,84 (CH); 151,4 (C); 174,1 (C). **IV v<sub>max</sub> (filme)** 3447, 3015, 2928,

2856, 1751, 1464, 1427, 1375, 1319, 1215, 1111, 1076, 821, 758, 704, 667. HRMS (ESI-TOF)  $m/z$   $[M+Na]^+$  para  $C_{51}H_{80}O_6SiNa$  calculado 839,5622, encontrado 839,5616.

**(-)-Goniotrionin (11):** A uma solução do complexo HF·piridina (1,3 mL) em THF (1,9



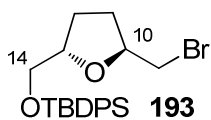
mL) a 0° C, foi adicionado gota a gota uma solução do éter de silício **190** (0,023 g; 0,028 mmol) em THF (1,9 mL) e piridina (0,5 mL) durante 5 min. A mistura reacional foi então aquecida a temperatura ambiente e agitada durante 2 dias. Após este período, a reação foi resfriada a 0 °C sendo finalizada através da adição de MeOTMS (13 mL) gota a gota.

Após a adição, o solvente orgânico foi removido sob vácuo e o resíduo purificado por cromatografia flash EtOAc/hexano/MeOH (1:1:0,05) fornecendo a (-)-goniotrionina **11** (0,015 g; 0,027 mmol) em 95% de rendimento como uma graxa branca. **R<sub>f</sub>** 0,34 (AcOEt/hexano/MeOH 1:1:0,05).  $[\alpha]_D^{23} = -7$  ( $c = 1,2 / CHCl_3$ ).  $[\alpha]_D^{23} = -3$  ( $c = 0,12 / CHCl_3$ ).  $[\alpha]_D^{23} \approx 0$  ( $c = 0,012 / CHCl_3$ ). **RMN <sup>1</sup>H (500 MHz; CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  0,87 (t,  $J = 6,8$  Hz, 3H); 1,18-1,39 (m, 30H); 1,43 (d,  $J = 6,7$  Hz, 3H); 1,48 (m, 2H); 1,54 (m, 1H); 1,59 (m, 2H); 1,60 (m, 1H); 1,57-1,69 (m, 2H); 1,95 (m, 1H); 2,03 (m, 1H); 2,05 (m, 1H); 2,10 (m, 1H); 2,36 (sl, 1H); 2,38 (ddt,  $J = 15,1; 8,3$  e  $1,2$  Hz, 1H); 2,52 (ddt,  $J = 15,1; 3,2$  e  $1,5$  Hz, 1H); 2,63 (sl, 1H); 3,73 (td,  $J = 7,8$  e  $3,9$  Hz, 1H); 2,80 (sl, 1H); 3,85 (m, 2H); 3,89 (m, 1H); 4,77 (dt,  $J = 7,8$  e  $4,2$  Hz, 1H); 5,05 (qq,  $J = 6,8$  e  $1,5$  Hz, 1H); 5,46 (m, 1H); 5,47 (m, 1H); 7,18 (m, 1H). **RMN <sup>13</sup>C (125 MHz; CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  14,1 (CH<sub>3</sub>); 19,1 (CH<sub>3</sub>); 22,7 (CH<sub>2</sub>); 25,5 (CH<sub>2</sub>); 26,1 (CH<sub>2</sub>); 27,7 (CH<sub>2</sub>); 28,2 (CH<sub>2</sub>); 29,30 (CH<sub>2</sub>); 29,34 (CH<sub>2</sub>); 29,50 (CH<sub>2</sub>); 29,51 (CH<sub>2</sub>); 29,60 (CH<sub>2</sub>); 29,64 (CH<sub>2</sub>); 29,65 (CH<sub>2</sub>); 29,66 (CH<sub>2</sub>); 29,67 (CH<sub>2</sub>); 29,68 (CH<sub>2</sub>); 31,9 (CH<sub>2</sub>); 32,4 (CH<sub>2</sub>); 33,4 (CH<sub>2</sub>); 35,4 (CH<sub>2</sub>); 37,3 (CH<sub>2</sub>); 39,7 (CH<sub>2</sub>); 65,0 (CH); 69,9 (CH); 71,5 (CH); 78,0 (CH); 79,3 (CH); 81,8 (CH); 131,1 (C); 131,6 (CH); 132,2 (CH); 151,8 (CH); 174,6 (C). **IV v<sub>max</sub> (filme)** 3531, 3371, 2955, 2918, 2874, 2851, 1740, 1722, 1499, 1468, 1329, 1205, 1121, 1086, 1059, 1030, 843, 719, 652. HRMS (ESI-TOF)  $m/z$   $[M+Na]^+$  para  $C_{35}H_{62}O_6Na$  calculado 601,4444, encontrado 601,4433.



### Acoplamento $sp^3$ - $sp^3$ de Suzuki-Fu.

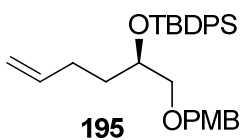
**(((2S,5S)-5-(Bromometil)tetraidrofurano-2-il)metoxi)(terc-butil)difenilsilano (193):** A



uma solução do álcool **106** (1,00 g; 2,70 mmol) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL), a 0 °C, sob atmosfera de argônio, foram adicionados  $\text{CBr}_4$  (0,980 g; 2,96 mmol) e  $\text{PPh}_3$  (0,780 g; 2,99 mmol). Após a adição da fosfina, a reação

foi mantida por 1 h e monitorada por TLC e após 3 horas foram adicionados mais 0,55 equiv de  $\text{CBr}_4$  e  $\text{PPh}_3$ . Após 1 h, a reação foi finalizada com solução aquosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (5 mL) e a fase aquosa extraída com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 10 mL). A fase orgânica foi seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrada e evaporada a pressão reduzida, e o resíduo obtido foi purificado por cromatografia (10% AcOEt em hexano) fornecendo o composto **193** (0,901 g; 2,08 mmol) como um óleo incolor em 77% de rendimento.  $[\alpha]_D^{23} = -13^\circ$  ( $c = 2,18 / \text{CHCl}_3$ ). **RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  0,98 (s, 9H); 1,59-2,17 (m, 4H); 3,27 (dd,  $J = 10,1$  e 6,4 Hz, 1H); 3,35 (dd,  $J = 10,1$  e 5,2 Hz, 1H); 3,55-3,61 (m, 2H); 4,07-4,23 (m, 2H); 7,23-7,39 (m, 6H); 7,55-7,66 (m, 4H). **RMN  $^{13}\text{C}$  (62,9 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  19,2 (C); 26,8 ( $\text{CH}_3$ ); 27,9 ( $\text{CH}_2$ ); 30,7 ( $\text{CH}_2$ ); 35,9 ( $\text{CH}_2$ ); 66,2 ( $\text{CH}_2$ ); 78,6 (CH); 80,2 (CH); 127,6 (CH); 129,6 (CH); 133,50 (C); 133,54 (C); 135,6 (CH). **IV  $v_{\text{max}}$  (filme)** 3070, 2958, 2929, 2856, 1961, 1895, 1824, 1589, 1471, 1427, 1390, 1361, 1112, 1081, 1006, 823, 740, 702.

**(R)-terc-Butil((1-((4-metoxibenzil)oxi)hex-5-en-2-il)oxi)difenilsilano (195):** Em um



balão previamente flambado, sob atmosfera de argônio, foi adicionada uma solução de brometo de alilmagnésio (2,1 equiv; 20,0 mL; 20,0 mmol; 1 M em  $\text{Et}_2\text{O}$ ). O sistema foi resfriado a  $-20^\circ\text{C}$

sendo adicionado gota a gota uma solução do epóxido **119** (1,63 g; 8,39 mmol) em  $\text{Et}_2\text{O}$  (5 mL). A mistura foi agitada por 10 min a  $-20^\circ\text{C}$ , aquecido a temperatura ambiente e agitado por mais 1 hora. A reação foi interrompida cuidadosamente pela adição de uma solução saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 mL) e  $\text{H}_2\text{O}$  (1 mL), sendo então a fase aquosa extraída com  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 30 mL). A combinação das fases orgânicas foram secas sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, e concentrada sob vácuo fornecendo o composto **196** que foi utilizado na próxima etapa sem prévia purificação. Assim, foi preparada uma solução do composto anterior em DMF anidro (2 mL), mantida sob vigorosa agitação a temperatura ambiente

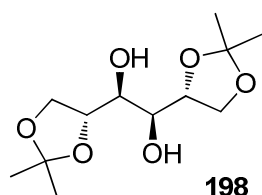
e atmosfera de argônio, sendo então adicionados imidazol (1,40 g; 20,6 mmol) e TBDPSCI (2,15 mL; 8,39 mmol). A mistura foi então mantida nestas mesmas condições por um período de 6 h. A mistura reacional foi diluída com AcOEt (30 mL) e a fase orgânica lavada com H<sub>2</sub>O (3 x 20 mL), solução aquosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (20 mL) e solução aquosa saturada de NaCl (20 mL). A fase orgânica foi seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada, evaporada sob pressão reduzida e o óleo resultante purificado por cromatografia (10% AcOEt em hexano) fornecendo o composto **195** (3,46 g; 7,30 mmol) como um óleo incolor em 87% de rendimento em duas etapas. **Rf** 0,78 (10% AcOEt em hexano). **RMN <sup>1</sup>H (250 MHz; CDCl<sub>3</sub>)** δ 1,06 (s, 9H); 1,52-1,68 (m, 2H); 2,00-2,14 (m, 2H); 3,33 (dd, *J* = 9,7 e 5,5 Hz, 1H); 3,38 (dd, *J* = 9,7 e 5,1 Hz, 1H); 3,81 (s, 3H); 3,90 (aquint, *J* = 5,5 Hz, 1H); 4,23 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H); 4,29 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H); 4,84-4,97 (m, 2H); 5,70 (ddt, *J* = 17,0 e 10,2 e 6,7 Hz, 1H); 6,83 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 7,10 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 7,30-7,48 (m, 6H); 7,64-7,73 (m, 4H). **RMN <sup>13</sup>C (69,7 MHz; CDCl<sub>3</sub>)** δ 19,4 (C); 27,0 (CH<sub>3</sub>); 29,1 (CH<sub>2</sub>); 33,6 (CH<sub>2</sub>); 55,2 (CH<sub>3</sub>); 71,7 (CH); 72,6 (CH<sub>2</sub>); 73,5 (CH<sub>2</sub>); 113,6 (CH); 114,2 (CH<sub>2</sub>); 127,4 (CH); 127,5 (CH); 129,2 (CH); 129,4 (CH); 129,5 (CH); 130,5 (C); 134,1 (C); 134,5 (C); 136,0 (CH); 138,7 (CH); 138,9 (CH); 159,0 (C).

### Utilização do D-manitol como *pool* quiral

**TRATAMENTO DOS REAGENTES:** Um balão contendo ZnCl<sub>2</sub> (40 g, 294 mmol) foi aquecido com o auxílio de uma manta de aquecimento, sob vácuo, até a fusão do cloreto de zinco, removendo a água residual. Este processo foi repetido duas vezes.

Acetona comercial foi refluxada por 2 h na presença de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> anidro, destilada e usada em seguida.

**(1S,2S)-1,2-bis((R)-2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etano-1,2-diol (198):** Em um balão

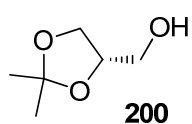


**198**

contendo o ZnCl<sub>2</sub> previamente tratado foram adicionados 400 mL de acetona anidra, sendo agitada a mistura vigorosamente até a sua completa dissolução. Após a solução ser resfriada a temperatura ambiente D-manitol **197** (20,0 g; 110 mmol) foi rapidamente transferido a solução e agitado vigorosamente por 5 h até a solução tornar-

se límpida. Em um béquer, dissolveu-se 45 g de  $K_2CO_3$  em 50 mL de água, deixado a mistura resfriar a temperatura ambiente. A esta solução, mantida sobre vigorosa agitação, foi adicionado a mistura reacional. Esta nova mistura foi vigorosamente agitada por 10 min. O carbonato de zinco foi filtrado e lavado com acetona. O filtrado foi concentrado e o sólido branco formado foi dissolvido em  $Et_2O$  (~100 mL) e transferido a um funil de separação. A fase orgânica foi separada e a fase aquosa extraída com  $Et_2O$  (3 x 50 mL). As fases orgânicas foram combinadas e secas sobre  $MgSO_4$  anidro. O solvente foi removido sob vácuo fornecendo um sólido branco ao qual foi adicionado hexano (100 mL), mantendo a mistura heterogênea sob vigorosa agitação durante 20 min a temperatura ambiente. Esta mistura foi mantida por 1 h a  $-15\text{ }^\circ\text{C}$  e por 1 h a  $8\text{ }^\circ\text{C}$ . O sólido branco foi filtrado sob vácuo e levado com hexano gelado ( $-15\text{ }^\circ\text{C}$ ), sendo posteriormente seco sob vácuo fornecendo o D-manitol di-protetido **198** (19,8 g; 75,5 mmol) em 69% rendimento. **Rf** 0,34 (40% AcOEt em hexano). **RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz;  $CDCl_3$ )  $\delta$**  1,34 (s, 3H); 1,40 (s, 3H); 2,51 (s, 2H); 3,70-3,75 (m, 2H); 3,92-3,99 (m, 2H); 4,06-4,21 (m, 6H).

**(S)-(2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il)methanol (200):** A uma suspensão do D-manitol di-

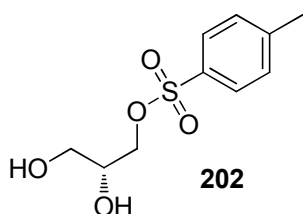


protetido **198** (10,0 g; 38,1 mmol) em 100 mL de uma solução aquosa de bicarbonato de sódio 5%, sob agitação a  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , foi adicionado uma solução de periodato de sódio (9,80 g; 45,8 mmol) em água (30 mL),

gota a gota. A agitação foi mantida durante 1 h a temperatura ambiente. Em seguida, foi adicionado 300 mL de etanol, sendo a solução em seguida filtrada, e o sólido formado lavado com etanol. O filtrado contendo o (*R*)-gliceraldeído **199** foi resfriado a  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , tratado com  $NaBH_4$  (2,84 g; 75,1 mmol) e mantido sob agitação durante 2 horas a esta mesma temperatura. A mistura reacional foi filtrada e o filtrado foi concentrado a um volume de aproximadamente 150 mL. Adicionou-se clorofórmio (200 mL), e ácido acético foi adicionado cautelosamente, a  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , até pH 8. Após 10 min, a mistura foi extraída com clorofórmio (6 x 70 mL). Os extratos orgânicos foram reunidos e tratados com  $MgSO_4$  anidro, o solvente evaporado sob vácuo, fornecendo o álcool **200** como um óleo verde claro em 87% de rendimento (8,80 g; 33,3 mmol). O álcool **200** foi utilizado na próxima etapa sem prévia. **Rf** 0,42 (40% AcOEt em hexano). **RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz;**

$C_6D_6$ )  $\delta$  1,25 (s, 3H); 1,34 (s, 3H); 1,49 (t,  $J = 6,0$  Hz, 1H); 3,19-3,42 (m, 2H); 3,55 (dd,  $J = 6,6$  e  $8,1$  Hz, 1H); 3,63 (dd,  $J = 6,3$  e  $8,1$  Hz, 1H); 3,78-3,89 (m, 1H).

**(R)-2,3-Diidroxipropil 4-metilbenzenosulfonato (202):** A uma solução do álcool **200**



(2,00 g; 15,1 mmol) em  $Et_3N$  (10 equiv; 20,9 mL; 151 mmol) e  $CH_2Cl_2$  (50 mL), a  $-10$  °C e sob atmosfera de argônio, foi adicionado TsCl (1,1 eq.; 3,17 g; 16,6 mmol) recristalizado e 4-DMAP (0,20 g; 1,6 mmol). A mistura reacional foi aquecida a

temperatura ambiente e agitada por 10 horas. A mistura foi então diluída com  $CH_2Cl_2$  (50 mL), lavada com solução aquosa saturada de  $NH_4Cl$  (15 mL) e solução aquosa 0,1 M HCl (10 mL). A fase orgânica foi seca sobre  $MgSO_4$  anidro e o solvente evaporado sob pressão reduzida. Foi obtido ~4,50 g de um sólido pardo correspondente ao álcool protegido **201** que foi então tratado com acetona (5 mL) e HCl 1 N (5 mL), sendo a mistura mantida sob refluxo por 30 min. A mistura foi seca sob vácuo fornecendo um resíduo que foi aplicado em um plug de sílica flash fornecendo o diol **202** em 96% de rendimento (3,63 g; 14,7 mmol) em duas etapas. O diol **202** foi utilizado na próxima etapa sem prévia purificação. **Rf** 0,13 (40% EtOAc em Hexano). **RMN  $^1H$  (250 MHz;  $CDCl_3$ )**  $\delta$  2,45 (s, 3H); 3,19 (s, 2H); 3,53-3,76 (m, 2H); 3,88-4,13 (m, 3H); 7,36 (d,  $J = 8,2$  Hz, 2H); 7,79 (d,  $J = 8,2$  Hz, 2H).

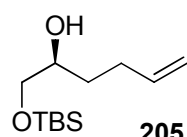
**(S)-terc-Butildimetil(oxiran-2-ilmetoxi)silano (204):** A uma solução do diol **202** (3,63



g; 14,7 mmol) em  $CH_2Cl_2$  (147 mL), à  $-5$  °C, foi adicionado TBSCl (1,05 equiv; 2,32 g; 15,4 mmol) e imidazol (1,3 equiv; 1,30 g; 19,1 mmol), sob atmosfera de argônio, mantendo-se a reação sob agitação por 1 h. A mistura reacional foi filtrada, diluída com  $CH_2Cl_2$  (50 mL) e a água mãe lavada com solução aquosa saturada de NaCl (50 mL). A fase orgânica foi evaporada a pressão reduzida fornecendo um sólido pardo correspondente ao álcool monoprotetido **203**, que foi utilizado na próxima etapa sem purificação prévia. **Rf** 0,85 (40% AcOEt em hexano). A este sólido foram adicionados MeOH (15 mL) e  $Et_2O$  (7,5 mL) anidros, sob atmosfera de argônio a 0 °C, mantido sob agitação vigorosa, sendo então adicionado em pequenas porções Na (0,36 g; 15,7 mmol) durante 1 h. A agitação foi mantida por um período

adicional de 1 h. A mistura foi então diluída com Et<sub>2</sub>O e o sólido filtrado. O filtrado foi então evaporado a pressão reduzida e o óleo resultante foi purificado por cromatografia de sílica gel flash (20% Et<sub>2</sub>O em hexano), fornecendo o epóxido **204** em 65% de rendimento (1,8 g ; 9,56 mmol) como um óleo incolor. **Rf** 0,63 (20% Et<sub>2</sub>O em hexano).  $[\alpha]_D^{23} = +5,14^\circ$  (*c* = 1,98 / benzeno). Lit.:<sup>154</sup>  $[\alpha]_D^{19} = +4,95^\circ$  (*c* = 1,94 / benzeno). **RMN <sup>1</sup>H (250 MHz; C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)**  $\delta$  0,04 (s, 3H); 0,06 (s, 3H); 0,95 (s, 6H); 2,24 (dd, *J* = 2,5 e 5,4 Hz, 1H); 2,30 (dd, *J* = 4,0 e 5,4 Hz, 1H); 2,73-2,82 (m, 1H); 3,35 (dd, *J* = 4,9 e 11,9 Hz, 1H); 3,60 (dd, *J* = 3,0 e 11,9 Hz, 1H). **RMN <sup>13</sup>C (62,9 MHz; C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)**  $\delta$  -5,3; -5,2; 18,5; 26,0; 43,7; 52,1; 64,2.

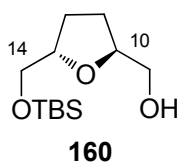
**(S)-1-((terc-Butildimetilsilil)oxi)hex-5-en-2-ol (205):** A uma solução sob agitação e



atmosfera de argônio do epóxido **204** (2,70 g; 14,3 mmol) em 21 mL de Et<sub>2</sub>O, a -30 °C, foi adicionado brometo de alilmagnésio (2,1 equiv; 30,0 mL; 30,0 mmol; solução 1 M em Et<sub>2</sub>O). A mistura foi agitada por 30 min a

-30 °C e então a temperatura ambiente por 2 horas. A reação foi interrompida cautelosamente pela adição de uma solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl, sendo então a fase aquosa extraída com Et<sub>2</sub>O. A combinação das fases orgânicas foram secas sobre MgSO<sub>4</sub> anidro, e concentrado sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica flash (Hexano : Et<sub>2</sub>O / 8 : 2) fornecendo composto **205** em 67% rendimento (2,20 g; 9,55 mmol) como um óleo incolor. **Rf** 0,49 (20% Et<sub>2</sub>O em hexano). **RMN <sup>1</sup>H (250 MHz; C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)**  $\delta$  0,00 (s, 6H); 0,90 (s, 9H); 1,30-1,59 (m, 2H); 2,04-2,35 (m, 2H); 2,17 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H); 3,29 (dd, *J* = 7,1 e 9,8 Hz, 1H); 3,42 (dd, *J* = 3,6 e 9,8 Hz, 1H); 3,46-3,52 (m, 1H); 4,98 (ddt, *J* = 1,2 e 2,1 e 10,1 Hz, 1H); 5,06 (ddt, *J* = 1,7 e 2,1 e 17,2 Hz, 1H); 5,80 (ddt, *J* = 6,6 e 10,1 e 17,1 Hz, 1H). **RMN <sup>13</sup>C (62,9 MHz; CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  -5,42; -5,36; 18,3; 25,9; 29,8; 32,0; 67,2; 71,2; 114,7; 138,9.

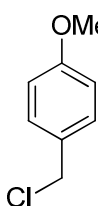
**((2S,5S)-5-((terc-butildimetilsililoxi)metil)-tetrahidrofuran-2-il)metanol (160):**



Co(modp)<sub>2</sub> **111** (0,250 g; 0,463 mmol) foi adicionado em uma solução contendo *i*-PrOH (63 mL) e o composto **205** (1,00 g; 4,34 mmol). Em seguida adicionou-se *t*-BuOOH (0,80 mL; 4,4 mmol; 5-6 M em nonano). A mistura foi mantida sob atmosfera de O<sub>2</sub>, a 60 °C, sob agitação, durante

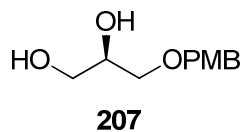
24 horas. Esta solução foi então resfriada a temperatura ambiente e interrompida pela adição de 5 mL de uma solução saturada aquosa de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ . O solvente orgânico foi evaporado e o resíduo obtido foi particionado em AcOEt (30 mL) e solução aquosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 mL). A fase aquosa foi então extraída com AcOEt (3 x 20 mL) e as fases orgânicas concentradas e secas sobre  $\text{MgSO}_4$  anidro. O solvente orgânico foi evaporado e o óleo obtido purificado por cromatografia em sílica flash (30%  $\text{Et}_2\text{O}$  em hexano) fornecendo o composto **160** como um óleo verde em 68% rendimento (0,73 g; 2,95 mmol). **Rf** 0,32 (30%  $\text{Et}_2\text{O}$  em hexano). **RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz;  $\text{C}_6\text{D}_6$ )**  $\delta$  0,07 (s, 6H); 0,98 (s, 9H); 1,32-1,73 (m, 4H); 1,82 (sl, 1H); 3,30 (dd,  $J = 5,7$  e  $11,4$  Hz, 1H); 3,47 (dd,  $J = 3,6$  e  $11,4$  Hz, 1H); 3,50 (dd,  $J = 4,9$  e  $10,7$  Hz, 1H); 3,54 (dd,  $J = 4,6$  e  $10,7$  Hz, 1H); 3,88-4,00 (m, 2H). **RMN  $^{13}\text{C}$  (62,9 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  -5,2; 18,5; 26,1; 27,6; 28,5; 65,0; 66,1; 79,9; 80,1.

**Cloreto de 4-metoxibenzila:** Em um balão de 1 L equipado com agitador magnético, foi adicionado *p*-anisaldeído (34 g; 0,25 mol) e uma solução THF :  $\text{H}_2\text{O}$  (750 mL : 25 mL). Em seguida,  $\text{NaBH}_4$  (4,37 g; 0,125 mol) foi adicionado em uma porção. Após 1,5 h a mistura foi diluída com 500 mL de água, sendo mantida sob agitação por um período adicional de 10 min. Após este período, o volume da mistura reacional foi reduzido a metade e em seguida extraída com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 400 mL). A fase orgânica foi seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrada e evaporada a pressão reduzida fornecendo o álcool 4-metoxibenzílico como um óleo amarelo que foi utilizado na próxima etapa sem prévia purificação. Em um balão de 500 mL foi adicionado o álcool 4-metoxibenzílico obtido anteriormente (33,4 g; 0,242 mol) seguido de HCl concentrado (70 mL). A mistura heterogênea tornou-se branca, sendo mantida sob agitação vigorosa durante 15 min. Em seguida, adicionou-se 100 mL de  $\text{Et}_2\text{O}$ , sendo mantida sob agitação vigorosa por um período adicional de 15 min. A fase orgânica foi separada e a fase aquosa extraída com mais 100 mL de  $\text{Et}_2\text{O}$ . As fases orgânicas foram combinadas e secas sobre  $\text{CaCl}_2$  anidro, filtrada e evaporada a pressão reduzida fornecendo o cloreto de 4-metoxibenzila, o qual foi purificado por destilação a pressão reduzida (117-118 °C a 1 mm de Hg) obtido como um óleo em 85% de rendimento para duas etapas (33,3 g;



0,210 mol). **RMN <sup>1</sup>H (250 MHz; CDCl<sub>3</sub>)** δ 3,79 (s, 3H); 4,56 (s, 2H); 6,87 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H); 7,30 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H).

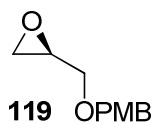
**(R)-3-((4-Metoxibenzil)oxi)propano-1,2-diol (207)**: Uma solução do álcool **200** (26,2 g;



197 mmol) em THF anidro (35 mL) foi adicionado gota a gota a uma suspensão de *t*-BuOK (24,6 g; 220 mmol) em THF anidro (60 mL), a 0 °C sob atmosfera de argônio. A mistura resultante foi agitada por

30 min sendo formada uma solução laranja escura e completa dissolução do precipitado. A esta mistura foi adicionado PMBCl (34,4 g; 30,4 mL; 220 mmol), sendo a solução resultante agitada por mais 12 h a temperatura ambiente. O solvente foi evaporado fornecendo um resíduo o qual foi tratado com H<sub>2</sub>O (80 mL) e extraído com Et<sub>2</sub>O (3 x 50 mL). A fase orgânica foi seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e evaporada a pressão reduzida fornecendo **206** como um óleo amarelo que foi utilizado na próxima etapa sem prévia purificação. O bruto da reação anterior foi dissolvido em MeOH (60 mL) e tratado com HCl 1 M (45 mL) e agitado durante 1 h a temperatura ambiente. O solvente foi evaporado e o resíduo foi purificado por cromatografia (50% AcOEt em Hexano → 90% AcOEt em Hexano) fornecendo o diol **207** como um sólido amarelo (35,5 g; 0,167 mol) em 85% de rendimento para duas etapas. **R<sub>f</sub>** 0,33 (90% EtOAc em hexano). **RMN <sup>1</sup>H (250 MHz; CDCl<sub>3</sub>)** δ 2,42 (s, 2H); 3,50 (dd, *J* = 9,7 e 6,1 Hz, 1H); 3,55 (dd, *J* = 9,7 e 4,1 Hz, 1H); 3,61 (dd, *J* = 11,5 e 5,5 Hz, 1H); 3,69 (dd, *J* = 11,5 e 3,9 Hz, 1H); 3,80 (s, 3H); 3,82-3,92 (m, 1H); 4,48 (s, 2H); 6,88 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H); 7,25 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H).

**(R)-2-(((4-Metoxibenzil)oxi)metil)oxirano (119)**: A uma solução do diol **207** (16,6 g;



0,0782 mol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anidro (160 mL), sob atmosfera de argônio, a 0 °C, foram adicionados *n*-Bu<sub>2</sub>Sn=O (0,39 g; 0,00156 mol), TsCl recristalizado (14,9 g; 0,0782 mol) e Et<sub>3</sub>N (16,3 mL; 0,117 mol). A mistura

reacional foi lentamente aquecida durante 2 h até atingir a temperatura ambiente. A reação foi finalizada através da adição de uma solução aquosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (50 mL). A fase orgânica foi separada e evaporada a pressão reduzida fornecendo o tosilato **208** (27 g) como um óleo amarelo, o qual foi utilizado na próxima etapa sem prévia

purificação. A uma solução do tosilato **208** (27 g), em MeOH (316 mL) a 0 °C, foi adicionado em uma porção K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (13,2 g), mantendo a mistura sob vigorosa agitação nestas condições durante 2 h. A solução foi então aquecida a temperatura ambiente e agitada por um período adicional de 2 h. A mistura reacional foi diluída com 150 mL de Et<sub>2</sub>O e filtrada em um *plug* de sílica gel. O *plug* foi lavado com uma porção adicional de 100 mL de Et<sub>2</sub>O, as fases orgânicas foram combinadas e o solvente foi evaporado a pressão reduzida. O resíduo obtido foi então diluída novamente com 150 mL de Et<sub>2</sub>O, filtrada em um *plug* de sílica gel e este lavado com uma porção adicional de 100 mL de Et<sub>2</sub>O. As fases orgânicas foram combinadas e o solvente foi evaporado a pressão reduzida, fornecendo um óleo amarelo o qual foi purificado por cromatografia (30% AcOEt em hexano) fornecendo o glicidol **119** em 90% de rendimento (13,7 g; 0,0704 mol) como um óleo incolor. **Rf** 0,55 (30% EtOAc em Hexano).  $[\alpha]_D^{23} = +3,7^\circ$  ( $c = 1,4 / \text{CHCl}_3$ ). **RMN <sup>1</sup>H (250 MHz; CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  2,60 (dd,  $J = 5,0$  e  $2,9$  Hz, 1H); 2,79 (dd,  $J = 5,0$  e  $4,2$  Hz, 1H); 3,17 (ddt,  $J = 5,84$ ,  $4,10$  e  $2,9$  Hz, 1H); 3,40 (dd,  $J = 11,4$  e  $5,9$  Hz, 1H); 3,73 (dd,  $J = 11,4$  e  $2,9$  Hz, 1H); 3,80 (s, 3H); 4,48 (d,  $J = 11,5$  Hz, 1H); 4,54 (d,  $J = 11,5$  Hz, 1H); 6,88 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H); 7,27 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H).





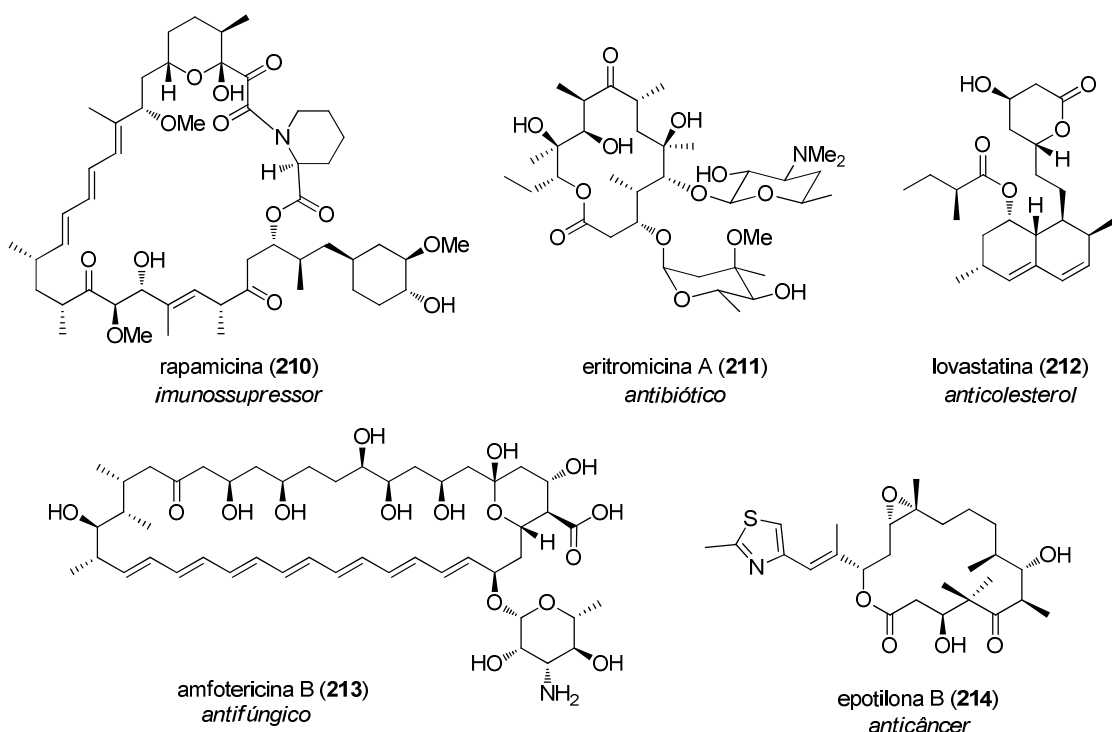
**Capítulo 2:**  
**Estudo teórico da influência estereoeletrônica na seletividade 1,5 em reações aldólicas envolvendo  $\beta$ -alcoxi metilcetonas.**



## 2.1. Introdução

### 2.1.1. Reação aldólica

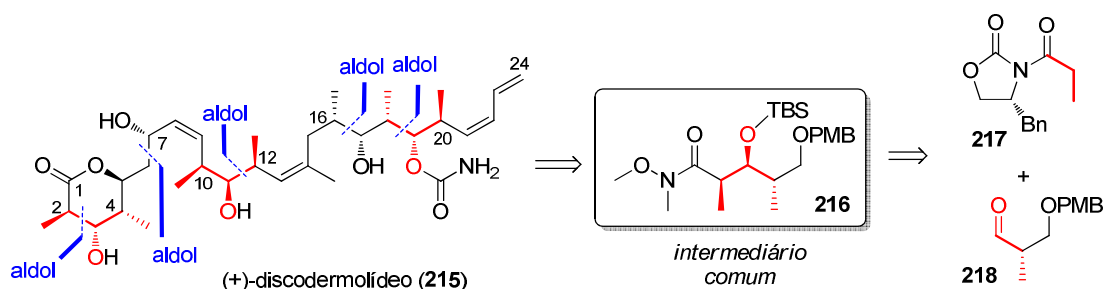
Historicamente, o estímulo para o desenvolvimento de novas reações orgânicas apresenta-se intimamente relacionado com o interesse específico de construir esqueletos moleculares presentes em determinadas classes de produtos naturais. Em particular, os policetídeos são uma notável e abrangente classe de produtos naturais isolados de bactérias, fungos, plantas e animais. Eles são classificados como metabólitos secundários, uma vez que não estão envolvidos nas vias bioquímicas essenciais que envolvem o crescimento e reprodução dos organismos. Apesar disso, estas substâncias exibem uma surpreendente gama de complexidade e diversidade estrutural,<sup>164</sup> sendo biologicamente e medicinalmente importantes em função de suas atividades biológicas que incluem: antibiótica, antifúngica, antiparasitária, anticancerígena, propriedades cardiovasculares e imunossupressores (Esquema 2.1).



**Esquema 2.1:** Policetídeos com atividade farmacológica destacada.

<sup>164</sup> Cox, R. J. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 2010.

Estes e muitos outros compostos têm movimentado o mercado farmacêutico mundial tanto em pesquisas básicas quanto aplicadas. É dentro deste contexto que a reação aldólica encontrou seu maior estímulo para o desenvolvimento de transformações estereosseletivas, sendo em grande parte associada à química de policetídeos. Um exemplo notável da utilidade desta poderosa reação pode ser apreciado na síntese do agente anticâncer (+)-discodermolídeo (**215**) (Esquema 2.2). Este trabalho foi realizado por um grupo de 43 químicos da Novartis, sob a liderança de Stuart Mickel, concluindo um dos trabalhos mais notáveis em síntese orgânica pela indústria.<sup>165</sup> Tendo em vista a necessidade de quantidades apreciáveis desta molécula para ensaios pré-clínicos, utilizou-se uma abordagem híbrida desenvolvida pela Novartis, Smith III<sup>166</sup> e Paterson,<sup>167</sup> sendo obtidos extraordinários 60 g do (+)-discodermolídeo (**215**) sintetizados ao longo de 20 meses. Nesta metodologia, foi possível a utilização do intermediário comum **216**, que provê os estereocentros C2-C4, C10-C12 e C18-C20. Os estereocentros C7 e C16/C17 também foram construídos a partir de outras duas reações aldólicas. No total, 9 dos 13 estereocentros foram obtidos a partir desta classe de reação.



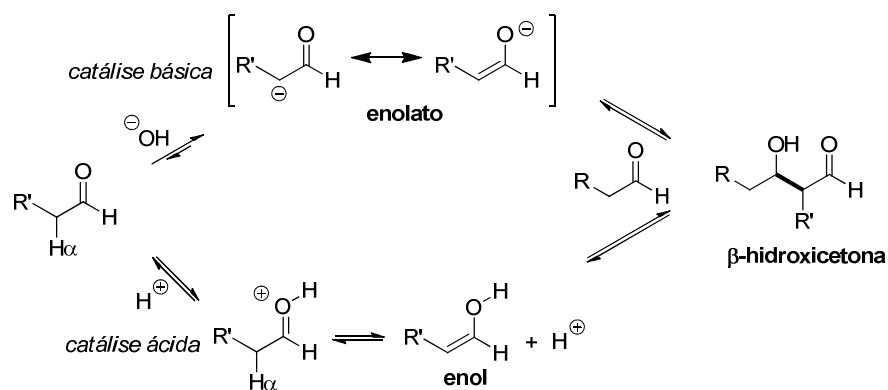
**Esquema 2.2:** Estratégia Novartis-Smith-Paterson na síntese do (+)-discodermolídeo (**215**).

<sup>165</sup> (a) Smith III, A. B.; Qiu, Y.; Jones, D. R.; Kobayashi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 12011. (b) Smith III, A. B.; Kaufman, M. D.; Beauchamp, T. J.; LaMarche, M. J.; Arimoto, H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1823.

<sup>166</sup> (a) Paterson, I.; Florence, G. J.; Gerlach, K.; Scott, J. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 377. (b) Paterson, I.; Delgado, O.; Florence, G. J.; Lyothier, I.; Scott, J. P.; Sereining, N. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 35.

<sup>167</sup> (a) Mickel, S. J.; Sedelmeier, G. H.; Niederer, D.; Daeffler, R.; Osmani, A. Schreiner, K.; Seeger-Weibel, M.; Bérod, B.; Schaer, K.; Gamboni, R.; Chen, S.; Chen, W.; Jagoe, C. T.; Kinder, F. R. Jr.; Loo, M.; Prasad, K.; Repič, O.; Shieh, W.-C.; Wang, R.-M.; Waykole, L.; Xu, D. D.; Xue, S. *Org. Proc. Res. Dev.* **2004**, *8*, 92-100.

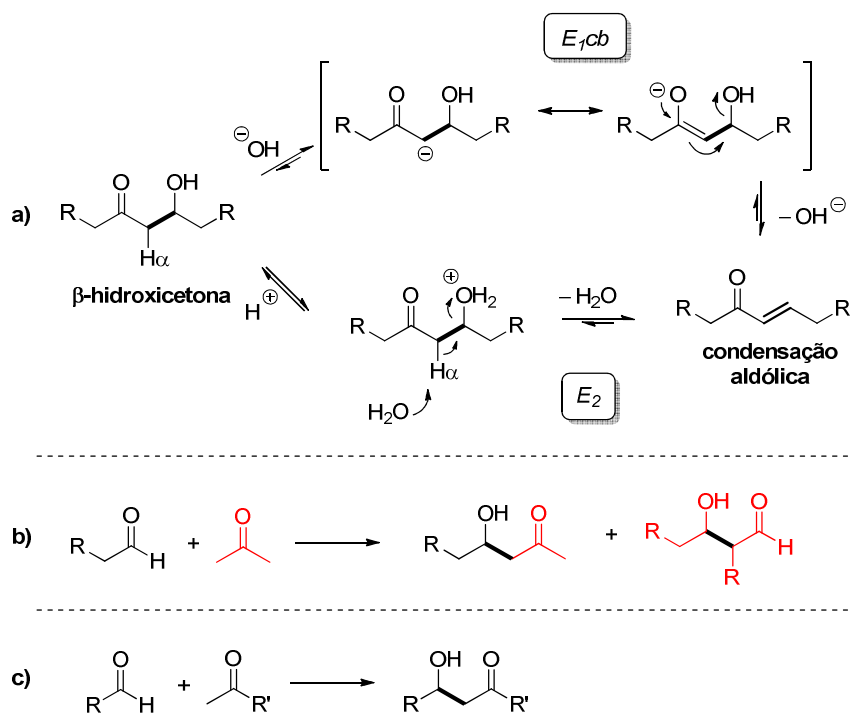
Em termos gerais, a reação aldólica pode ser definida como a adição nucleofílica entre um enol (ou enolato) e uma carbonila (aldeído ou cetona), levando a formação de um composto β-hidroxicarbonílico. Várias condições reacionais são conhecidas para esta transformação. Em suas versões “tradicionais”, a reação pode ser catalisada tanto por ácido quanto por base (Esquema 2.3).<sup>168</sup> Nestas condições, a reação apresenta-se reversível. Notadamente, na catálise ácida, o enol é responsável pela etapa de adição nucleofílica, sendo este um nucleófilo mais fraco que o enolato formado através da catálise básica.



**Esquema 2.3:** Mecanismo geral envolvido em reações aldólicas tradicionais.

Alguns inconvenientes são observados nas reações aldólicas tradicionais. Em primeiro lugar, é bastante comum a formação irreversível de produtos de condensação aldólica, formados a partir da desidratação do aduto de aldol (Esquema 2.4a). Em segundo lugar, a tentativa de formação de um aduto de aldol via acoplamento cruzado entre diferentes aldeídos ou cetonas, usualmente leva a mistura de produtos (Esquema 2.4b). Uma alternativa para evitar a auto-condensação é a utilização de uma cetona enolizável e um aldeído não enolizável (Esquema 2.4c). Porém, para aldeídos aromáticos, o produto de condensação é enormemente favorecido, tendo em vista a conjugação adicional presente após eliminação.

<sup>168</sup> Costa, P. R. R.; Pilli, R. A.; Pinheiro, S.; Vasconcellos, M. L. A. A. Em: “Substâncias carbonílicas e derivados” Ed. Bookman: Porto Alegre, **2003**.



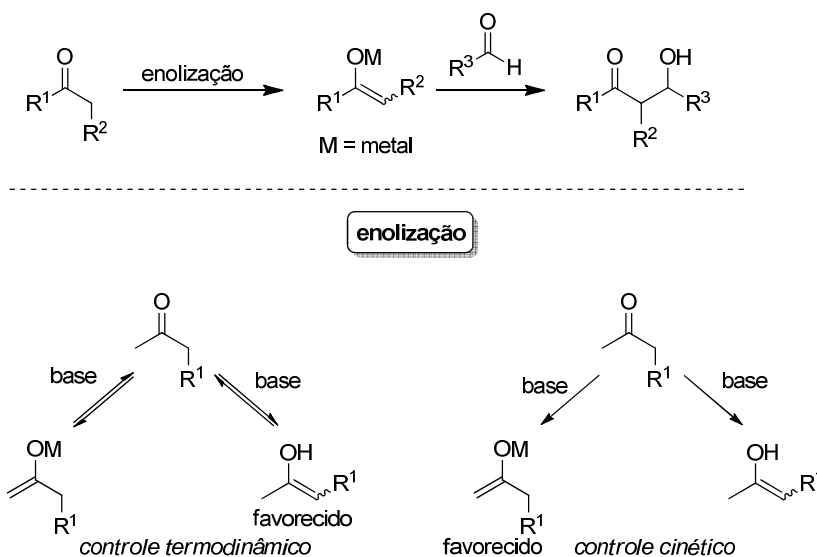
**Esquema 2.4:** Reações aldólicas tradicionais e suas limitações.

### 2.1.2. Estereosseletividade em reações aldólicas

Para que a reação aldólica cruzada tenha toda a sua potencialidade sintética aplicada, é fundamental que haja um controle rígido na formação do enolato. Para esse controle, utilizam-se enolatos pré-formados da substância carbonílica que agirá como nucleófilo, seguido da adição da substância carbonilada que agirá como eletrófilo (Esquema 2.5). Caso a substância carbonilada apresente mais de um hidrogênio  $\alpha$ -carbonílico, é possível, através da escolha adequada das condições reacionais, obter preferencialmente um dos régio-isômeros.<sup>169</sup> Quando os enolatos encontram-se em um rápido equilíbrio de interconversão, tem-se um controle termodinâmico, cuja composição refletirá a estabilidade termodinâmica dos enolatos. Por outro lado, o controle cinético é alcançado quando a desprotonação ocorre de maneira rápida, quantitativa e irreversível, sendo a composição refletida pela velocidade relativa de

<sup>169</sup> Carey, F. A.; Sundberg, R. J. Em: "Advanced Organic Chemistry. Part B: Reactions and Synthesis" 5ª Ed.; Plenum Press: New York, 2001.

abstração dos hidrogênios correspondentes. Neste caso, são formados preferencialmente enolatos menos substituídos por questões estereas.



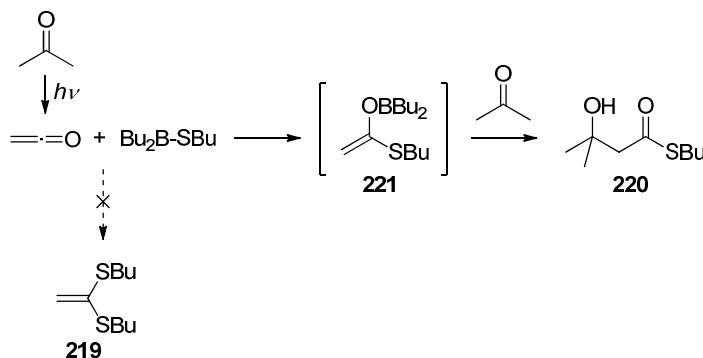
**Esquema 2.5:** Reação aldólica com enolato de boro pré-formado.

Conforme discutiremos a seguir, a química envolvendo enolatos de boro pré-formados é particularmente útil para este propósito. Em 1971, Teruaki Mukaiyama descobriu acidentalmente que enolatos de boro poderiam mediar a formação de adutos de aldol. Esperando obter o ceteno tioacetil **219**, através da adição do complexo Bu<sub>2</sub>B-SBu ao ceteno, Mukaiyama observou a formação inesperada do composto **220** (Esquema 2.6).<sup>170</sup> Posteriormente, a investigação do mecanismo desta reação revelou ser a viniloxibora **221** o intermediário chave deste processo, uma vez que acetona poderia estar presente no meio reacional.<sup>171</sup>

<sup>170</sup> Mukaiyama, T.; Inomata, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 3215.

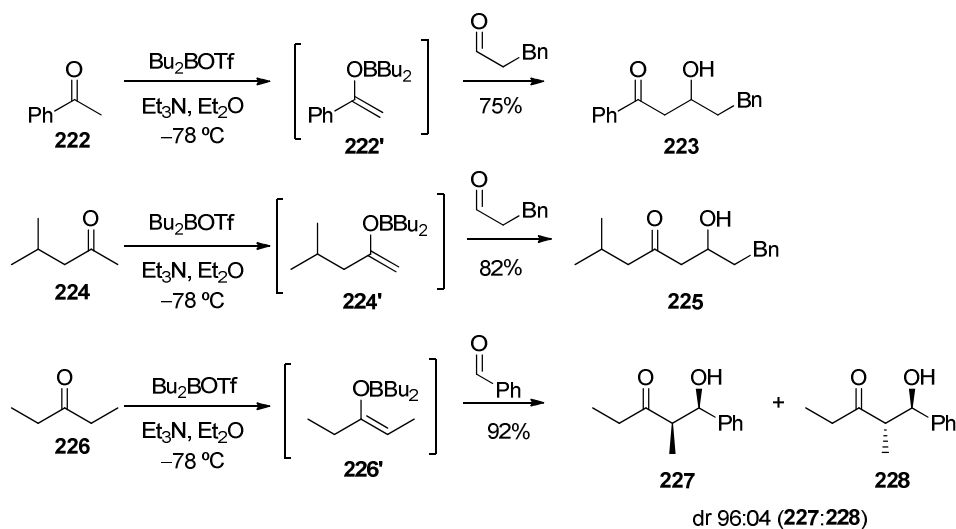
<sup>171</sup> (a) Mukaiyama, T.; Inomata, K.; Muraki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 967. (b) Inomata, K.; Muraki, M.; Mukaiyama, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1973**, *46*, 1807.





**Esquema 2.6:** Descoberta da reação aldólica mediada por boro por Mukaiyama.

Partindo desta descoberta, Mukaiyama desenvolveu um método extremamente eficiente para preparação de enolatos de boro pré-formados, utilizando  $\text{Bu}_2\text{BOTf}$  como ácido de Lewis e uma base terciária fraca como  $\text{Et}_3\text{N}$  para a abstração do hidrogênio  $\alpha$  carbonílico (Esquema 2.7).<sup>172</sup> A partir desta metodologia, alcançou-se alta regioseletividade na enolização (**224'**) e formação seletiva de enolatos Z (**226'**).

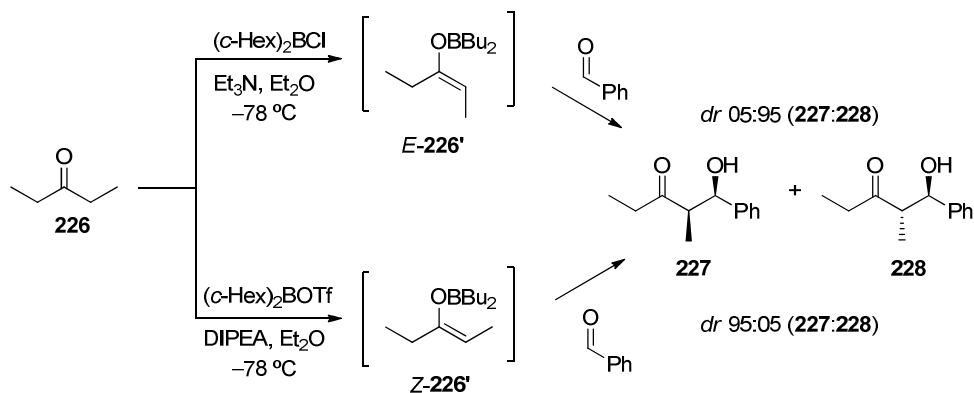


**Esquema 2.7:** Alguns resultados de Mukaiyama e colaboradores.

Posteriormente, Brown e col. demonstraram a formação seletiva de enolatos *E* com o emprego de ligantes mais volumosos (*c*-Hex), o cloro como grupo de saída na

<sup>172</sup> (a) Mukaiyama, T.; Inoue, T. *Chem. Lett.* **1976**, 5, 559. (b) Mukaiyama, T.; Inoue, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, 53, 174.

borana e  $\text{Et}_3\text{N}$  (trietilamina) como base (Esquema 2.8).<sup>173</sup> Por outro lado, a combinação da borana  $(c\text{-Hex})_2\text{BOTf}$  com DIPEA fornece enolatos *Z*.

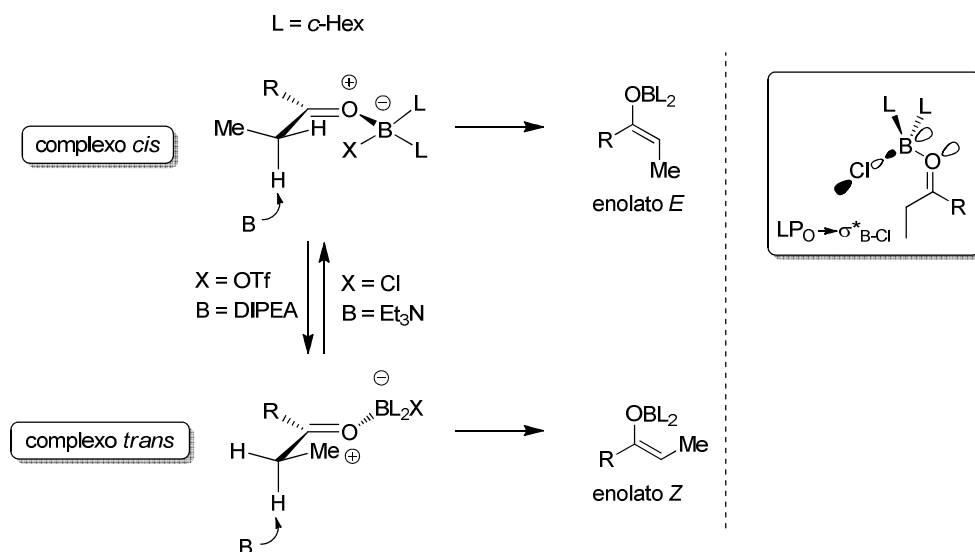


**Esquema 2.8:** Alguns resultados de Brown e colaboradores.

Goodman e, posteriormente Marco, demonstraram a partir de cálculos teóricos, que reagentes de boro  $\text{L}_2\text{BCl}$  quando complexados na carbonila apresentam forte tendência em manter a ligação B-Cl no mesmo plano da carbonila, maximizando as interações hiperconjugativas  $\text{LP}_\text{O} \rightarrow \sigma^*_{\text{B-Cl}}$  (Esquema 2.9).<sup>174</sup> Além disso, como requisito estereoeletrônico, o hidrogênio  $\alpha$ -carbonílico que será abstraído pela base mantêm-se paralelo ao orbital  $\pi^*_{(\text{C}=\text{O})}$ . Desta forma, o cloro, que se volta para a posição menos impedida, obriga o grupo Me da cetona a se aproximar do grupo R, levando a formação do enolato *E*, quando utilizada uma base menos volumosa como a  $\text{Et}_3\text{N}$ . Já para reagentes de boro do tipo  $\text{L}_2\text{BOTf}$ , o efeito eletrônico seria menos importante e as formas complexadas *cis* e *trans* poderiam coexistir. Portanto, o uso de uma base volumosa como a DIPEA, insere fortes repulsões no complexo *cis* ( $\text{DIPEA} \leftrightarrow \text{B}(\text{OTf})\text{L}_2$ ), favorecendo a forma *trans*, levando a formação do enolato *Z*. O efeito do volume da base é verdadeiro em ambos os casos, já que a combinação  $\text{L}_2\text{BCl}/\text{DIPEA}$  ou  $\text{L}_2\text{BCl}/\text{Et}_3\text{N}$  conduz a formação 1:1 dos produtos **227:228**.<sup>173</sup>

<sup>173</sup> Brown, H. C.; Dhar, R. K.; Bakshi, R. K.; Pandiarajan, P. K.; Singaram, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3441.

<sup>174</sup> (a) Goodman, J. M.; Paterson, I. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *47*, 7223. (b) Murga, J.; Falomir, E.; Carda, M.; Marco, J. A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6239.



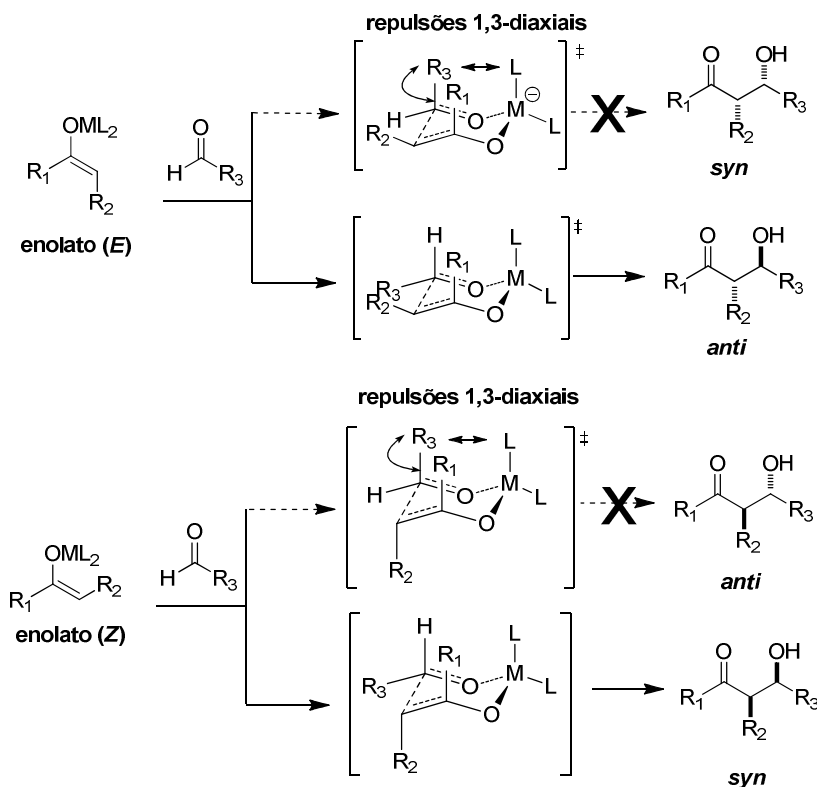
O controle da estereosseletividade das reações aldólicas envolvendo enolatos metálicos está fortemente relacionado a alguns fatores fundamentais, tais como: a natureza do ácido de Lewis utilizado (B, Li, Zn, Ti, Mg, etc), a geometria da dupla ligação do enolato preparado (*Z* ou *E*), a presença de centros estereogênicos nos substratos e reagentes, bem como a natureza de seus substituintes e as condições reacionais.

Assume-se que reações aldólicas envolvendo enolatos metálicos passem por um estado de transição cíclico de seis membros após a complexação do aldeído com o metal. Enolatos com geometria *E* levam a adutos de aldol com seletividade 1,2-*anti*, ao passo que enolatos *Z* levam a adutos de aldol com seletividade 1,2-*syn*.<sup>175</sup> O modelo proposto por Zimmerman e Traxler (que leva seus nomes) permite a racionalização da seletividade da reação em função da geometria do enolato metálico formado.<sup>176</sup> As diastereosseletividades podem ser racionalizadas em termos da minimização das repulsões 1,3-diaxiais entre os substituintes  $R_1$ ,  $R_3$  e um dos ligantes do ácido de Lewis (Esquema 2.10). Com isso, o grupo  $R_3$  do aldeído ocupa uma posição *pseudo*-

<sup>175</sup> Para enolatos de boro, veja: (a) Evans, D. A.; Vogel, E.; Nelson, J. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 6120. (b) Evans, D. A.; Nelson, J. V.; Vogel, E.; Taber, T. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3099. Para enolatos de titânio veja: (c) Evans, D. A.; Rieger, D. L.; Bilodeau, M. T.; Urpi, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1047.

<sup>176</sup> Zimmerman, H. E.; Traxler, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1920.

equatorial, minimizando assim as repulsões 1,3-diaxiais. Enolatos de boro apresentam características marcantes frente a outros enolatos metálicos. Nestas espécies, os comprimentos das ligações M-O e M-C são de 1,4-1,5 Å<sup>177</sup> e 1,5-1,6 Å,<sup>178</sup> respectivamente, enquanto que para outros metais, estes valores estão na ordem de 1,9-2,2 Å.<sup>179</sup> Com isso, o estado de transição assume uma conformação mais rígida e compacta, acentuando as repulsões 1,3-diaxiais do sistema, levando a reações mais seletivas.



**Esquema 2.10:** Modelo de Zimmerman-Traxler.

<sup>177</sup> Zacharuaesen, W. H. *Acta Crystallogr.* **1963**, 16, 385.

<sup>178</sup> (a) Groves, D.; Rhine, W.; Stucky, G. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 1553 (b) Bartell, L. S.; Carroll, B. L. *J. Chem. Phys.* **1965**, 42, 3076.

<sup>179</sup> (a) Thomas, J. O.; Tellgren, R.; Almiöf, J. *Acta Crystallogr., Sect. B.* **1975**, 31, 1946. (b) Johansson, G. B.; Lindqvist, O. *Acta Crystallogr., Sect. B* **1976**, 32, 412. (c) de With, G.; Harkema, S.; van Hummel, G. H. *Acta Crystallogr., Sect. B.* **1976**, 32, 1980. (d) Vranka, R. G.; Amma, E. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 3121. (e) Gerteis, R. L.; Dickerson, R. E.; Brown, T. L. *Inorg. Chem.* **1964**, 3, 872. (f) Weiss, E. *J. Organomet. Chem.* **1964**, 2, 314.

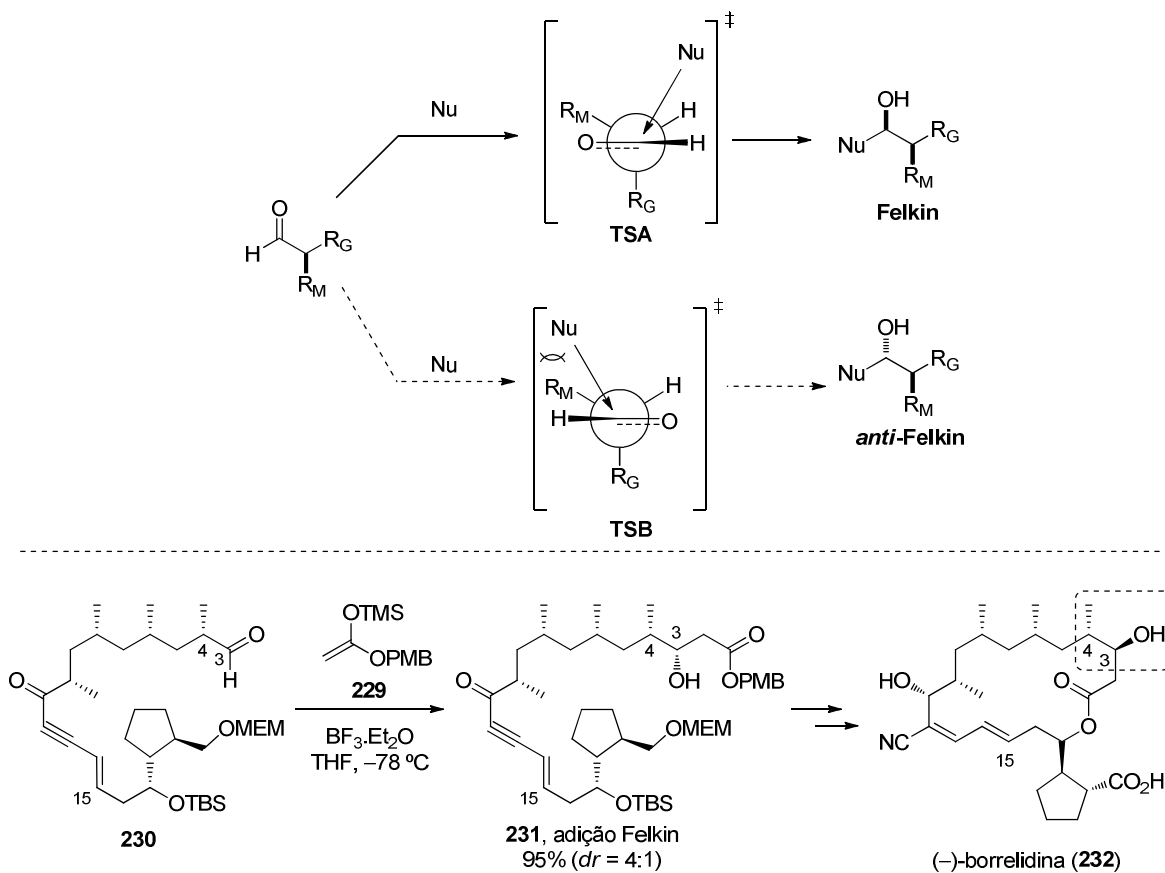
### 2.1.2.1. Indução assimétrica em substratos e reagentes quirais.

A inserção de uma unidade estereogênica em reagentes ou substratos pode fazer com que ocorra a indução assimétrica na formação dos adutos de aldol a partir da preferência por uma das faces do aldeído. Por exemplo, adutos de aldol com alta discriminação facial  $\pi$  podem ser obtidos utilizando aldeídos quirais. Nos casos onde o aldeído apresenta um centro assimétrico na posição  $\alpha$ , o modelo de Felkin-Anh é usualmente invocado para previsão da seletividade destas reações, em condições de não quelação (Esquema 2.11).<sup>180</sup> Por este modelo, uma conformação preferencial em estrela é adotada e o ataque a carbonila será na direção oposta ao grupo mais volumoso ( $R_G$ ) via **TSA**. Desta forma, o nucleófilo assumirá uma trajetória em um ângulo próximo a  $107^\circ$ , como previsto por Bürgi e Dunitz,<sup>181</sup> ficando mais distante do grupo médio ( $R_M$ ). No trabalho de Theodorakis e col., a reação aldólica do tipo Mukaiyama entre o enolsilano **229** e o aldeído **230** levou a formação do aduto **231**, segundo o modelo de Felkin, utilizado na síntese da (-)-borrelidina (**232**).<sup>182</sup>

<sup>180</sup> (a) Chérest, M.; Felkin, H.; Prudent, N. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *18*, 2199. (b) Anh, N. T. *Top. Curr. Chem.* **1980**, *88*, 146. (c) Anh, N. T.; Eisenstein, O. *Nouv. J. Chim.* **1977**, *1*, 61. (d) Anh, N. T.; Eisenstein, O. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *3*, 155. (e) Eisenstein, O.; Hoffmann, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6148. (f) Anh, N. T.; Eisenstein, O.; Lefour, J.-M.; Dâu, M.-E. T. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6146.

<sup>181</sup> (a) Bürgi, H. B.; Dunitz, J. D.; Shefter, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 5065. (b) Bürgi, H. B.; Dunitz, J. D.; Lehn, J. M.; Wipff, G. *Tetrahedron* **1974**, *30*, 1563. (c) Bürgi, H. B.; Dunitz, J. D. *Acc. Chem. Res.* **1983**, *16*, 153.

<sup>182</sup> Vong, B. G.; Kim, S. H.; Abraham, S.; Theodorakis, E. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3947.

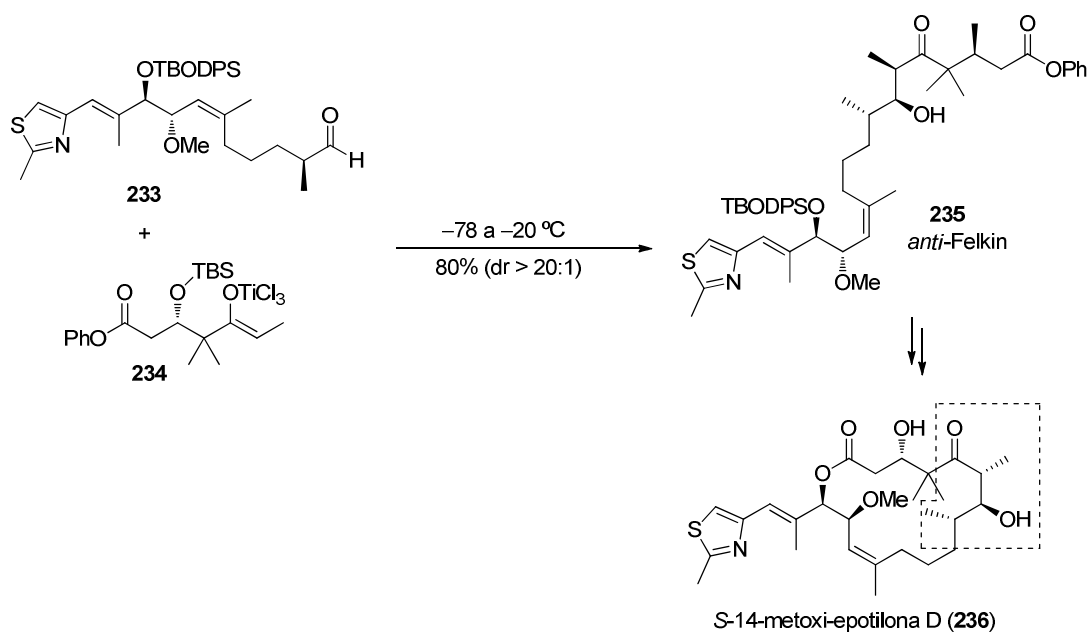
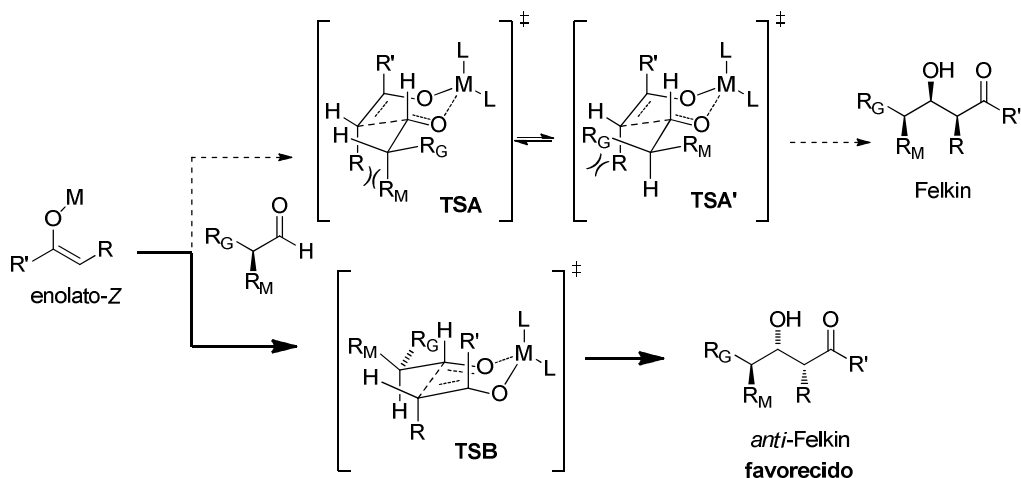


**Esquema 2.11:** Modelo de Felkin-Anh. Síntese total da (-)-borrelidina (232).

No entanto, na reação aldólica entre enolatos metálicos pré-formados com aldeídos α-quirais, a racionalização do estado de estado de transição em questão leva em conta o uso combinado do modelo de Zimmerman-Traxler e das regras de Felkin-Anh, conforme descrito de forma independente por Roush<sup>183a</sup> e Gennari e col..<sup>183b</sup> O estado de transição do tipo Felkin para enolatos Z não é favorecido em função das interações 1,3-*syn*-pentano (entre R ⇔ R<sub>M</sub> no **TSA**) bem como gauche (entre R ⇔ R<sub>L</sub> no **TSA'**) (Esquema 2.12). Portanto, enolatos Z fornecem adutos de aldol *syn* com adição *anti*-Felkin via **TSB**. Altas seletividades *anti*-Felkin são observadas para esta reação, conforme descrito no trabalho de Taylor e col. na síntese total do análogo da epotilona (236).<sup>184</sup>

<sup>183</sup> (a) Roush, W. R. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4151. (b) Gennari, C.; Vieth, S.; Comotti, A.; Vulpetti, A.; Goodman, J. M. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 4439.

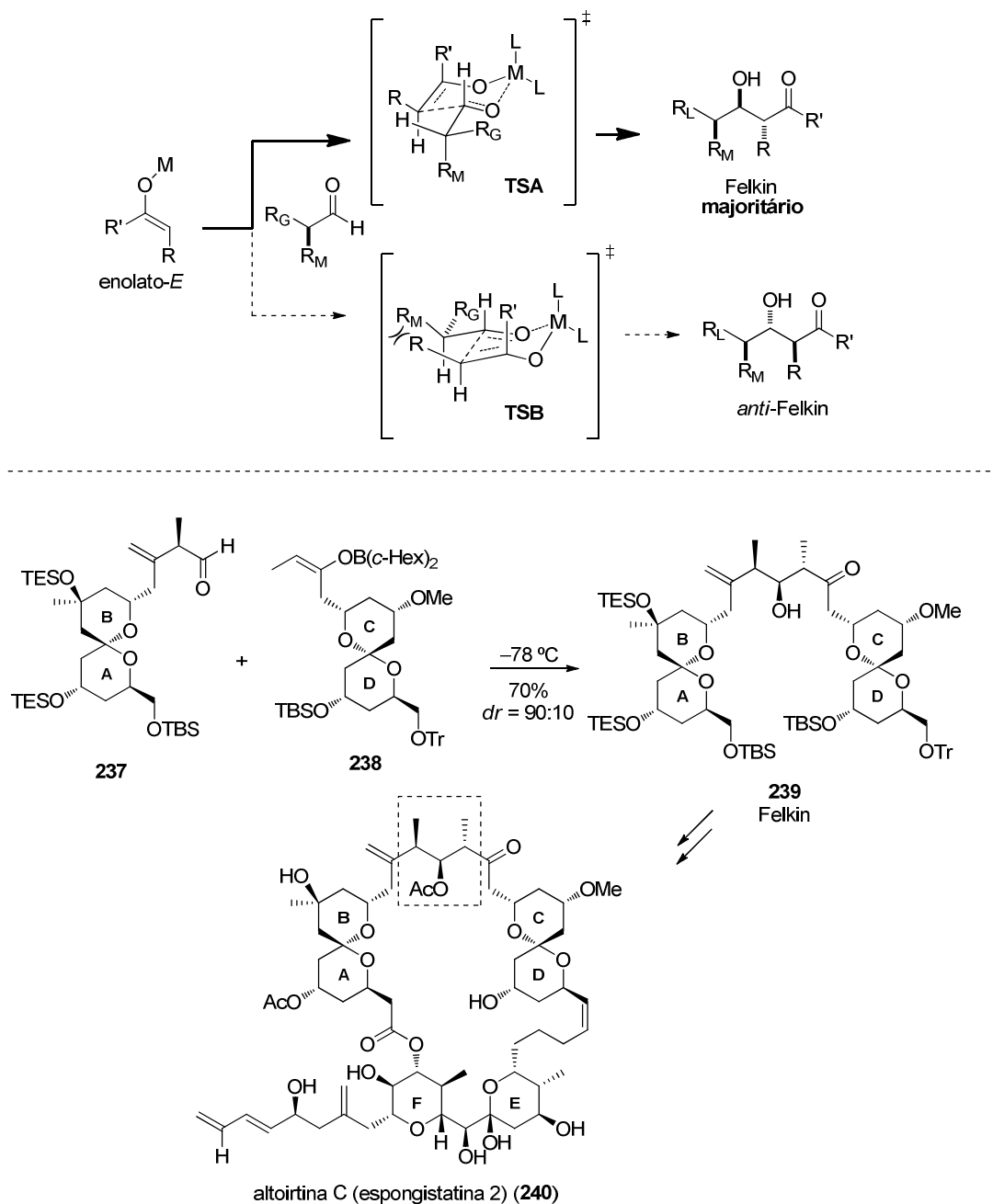
<sup>184</sup> Frein, J. D.; Taylor, R. E.; Sackett, D. L. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3186.



**Esquema 2.12:** Reação aldólica entre enolatos *Z* e aldeídos  $\alpha$ -quirais.

Por outro lado, enolatos *E* levam a formação predominante de adutos de aldol *anti* com adição Felkin via **TSA**, evitando interações 1,3-*syn*-pentano entre  $R \leftrightarrow R_M$ , conforme apresentado no **TSB** (Esquema 2.13). Evans e col. demonstraram na síntese da altoirtina C (espongistatina 2) a reação entre o enolato *E* **238** e o aldeído **237** fornecendo o aduto de aldol **239** em adição Felkin, (*dr* = 90:10, 70% rendimento).<sup>185</sup>

<sup>185</sup> (a) Evans, D. A.; Coleman, P. J.; Dias, L. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, 36, 2738. (b) Evans, D. A.; Trotter, B. W.; Côté B.; Coleman, P. J.; Dias, L. C.; Tyler, A. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, 36, 2744. (c)

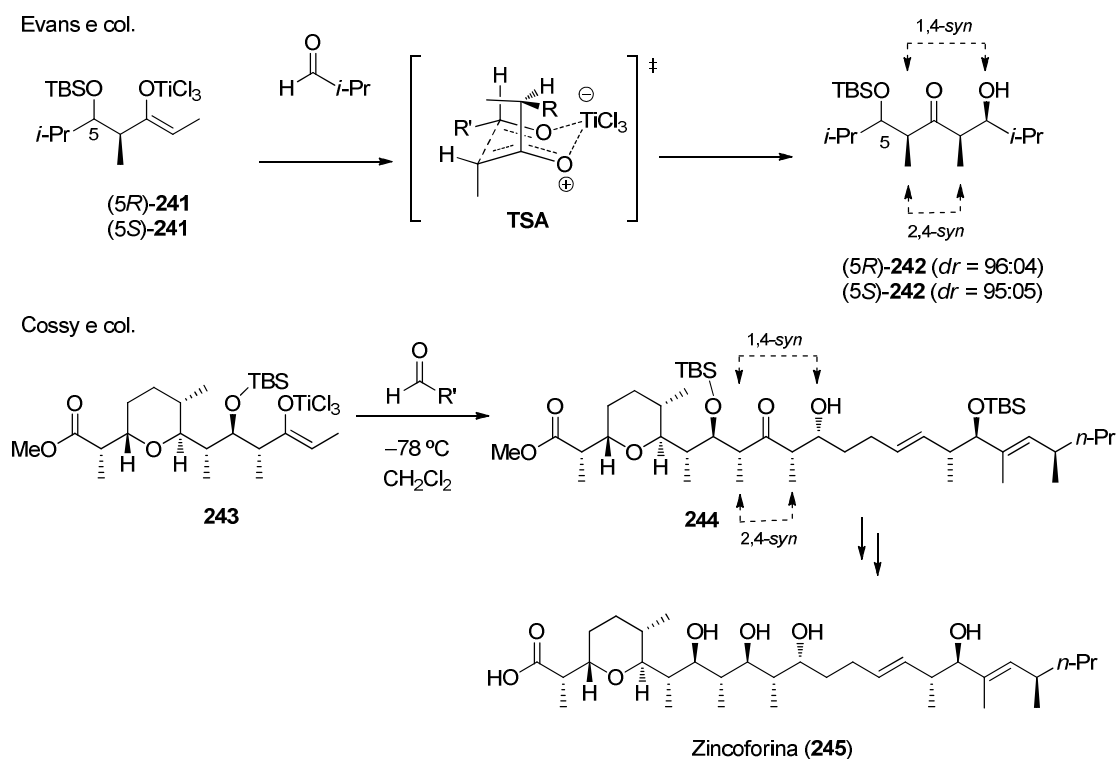


**Esquema 2.13:** Reação aldólica entre enolatos *E* e aldeídos  $\alpha$ -quirais.

Cetonas quirais também apresentam um forte senso de indução quando utilizadas na química de enolatos metálicos pré-formados. Em um trabalho de Evans e



col.,<sup>175c</sup> por exemplo, em relação ao centro  $\beta$ -alcóxi, o estereocentro  $\alpha$ -Me dos enolatos **Z-241** parece exercer um efeito majoritário na indução assimétrica desta reação, levando a adutos de aldol **242** com uma diastereosseletividade *2,4-syn-1,4-syn* via o estado de transição do tipo Zimmerman-Traxler **TSA**. Neste caso, o grupo volumoso R ocupa uma posição fora do anel e *anti*-periplanar com relação a ligação sendo formada (Esquema 2.14). Já o grupo  $\alpha$ -Me é orientado de forma a se distanciar dos ligantes do metal. Esta química foi aplicada na síntese da zincoforina **245** por Cossy e col.<sup>186</sup>

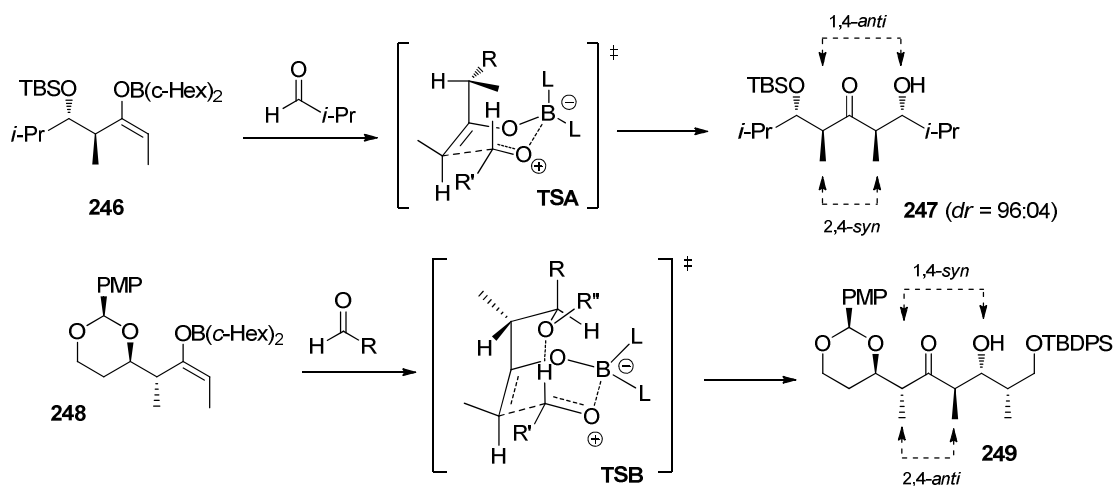


**Esquema 2.14:** Estereosseletividade de enolatos *Z*  $\alpha$ -quirais.

Curiosamente, a estereosseletividade envolvendo enolatos metálicos com geometria *E* parece ser dependente do grupo protetor do oxigênio na posição  $\beta$ . Protetores de silício, tal qual representado na cetona **246** levam a formação do aduto de aldol **247** em alta seletividade *2,4-syn-1,4-anti* (Esquema 2.15) via o estado de transição

<sup>186</sup> Defosseux, M.; Blanchard, N.; Meyer, C.; Cossy, J. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4626. (b) Defosseux, M.; Blanchard, N.; Meyer, C.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4037.

**TSA**, onde o grupo R ocupa uma posição fora do anel e *anti*-periplanar a ligação sendo formada, com o grupo α-Me afastado do substituinte Me do enolato da dupla ligação.<sup>187</sup> No entanto, enolatos *E* com acetônio, por exemplo, na posição β-alcóxi como **248** apresentam indução 2,4-*anti*-1,4-*syn*.<sup>188</sup> Neste caso, assumiu-se que um estado de transição cadeira **TSB** dirige o oxigênio da posição beta formando uma ligação de hidrogênio estabilizante (Esquema 2.15).



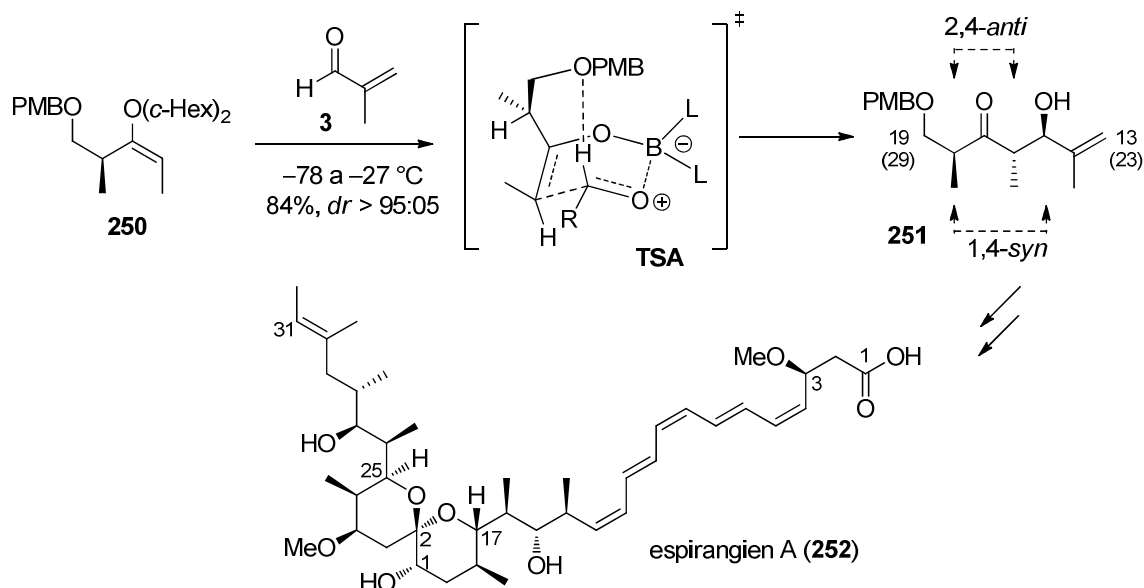
**Esquema 2.15:** Estereosseletividade de enolatos *Z* α-quirais.

Notadamente, a mesma indução 2,4-*anti*-1,4-*syn* foi observada quando empregado o enolato *E* **250** (Esquema 2.16), que não apresenta um centro assimétrico na posição β. O estado de transição **TSA** é assumido como o responsável pela seletividade de reação e também envolve uma conformação do tipo bote e uma ligação de hidrogênio estabilizante. O aduto de aldol **251** foi utilizado na síntese total do espirangien A (**252**) por Paterson e col.<sup>189</sup>

<sup>187</sup> Evans, D. A.; Ng, H. P.; Clark, J. S.; Rieger, D. L. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 2127.

<sup>188</sup> (a) Arikan, F.; Li, J.; Menche, D. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3521. (b) Li, P.; Li, J.; Arikan, F.; Ahlbrech, W.; Dieckmann, M.; Menche, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11678. (c) Li, P.; Li, J.; Arikan, F.; Ahlbrech, W.; Dieckmann, M.; Menche, D. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2429.

<sup>189</sup> Paterson, I.; Findlay, A. D.; Noti, C. *Chem. Asian. J.* **2009**, *4*, 594.



**Esquema 2.16:** Reação aldólica do enolato **250** na síntese total do espirangien A (**252**).

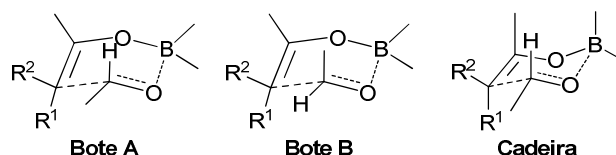
O estado de transição envolvendo enolatos *E* assumindo uma conformação do tipo bote foi recentemente proposto nos trabalhos teóricos de Goodman e Paton.<sup>190</sup> Além disso, a hipótese da ligação de hidrogênio estabilizante C-H formil teve sua origem a partir de um tipo particular de indução ( $1,5$ -*anti*) que será discutido posteriormente na seção 2.1.2.2.

Conforme discutimos anteriormente, a geometria do enolato é fundamental na seletividade de reações aldólicas envolvendo enolatos pré-formados. No caso de enolatos de boro, Goodman e Paton demonstraram a partir de cálculos teóricos de reações aldólicas, que dependendo da geometria e do grau de substituição do enolatos de boro, tem-se um tipo de conformação nos estados de transição. Para o enolborinato *Z*, a geometria de menor energia foi de fato a conformação cadeira, com uma população de aproximadamente 97% a  $-78$  °C (Tabela 2.1). Em contraste, o enolborinato *E* apresentou uma competição entre seus confôrmeros sendo aproximadamente 70% com geometria bote A e apenas 17% como geometria cadeira.

<sup>190</sup> (a) Paton, R. S.; Goodman, J. M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4299. (b) Goodman, J. M.; Paton, R. S. *Chem. Commun.* **2007**, 2124. (c) Paton, R. S.; Goodman, J. M. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1253.

O mesmo foi observado para o enolborinato sem substituição derivado de metilcetona, com população em torno de 90% para bote A.

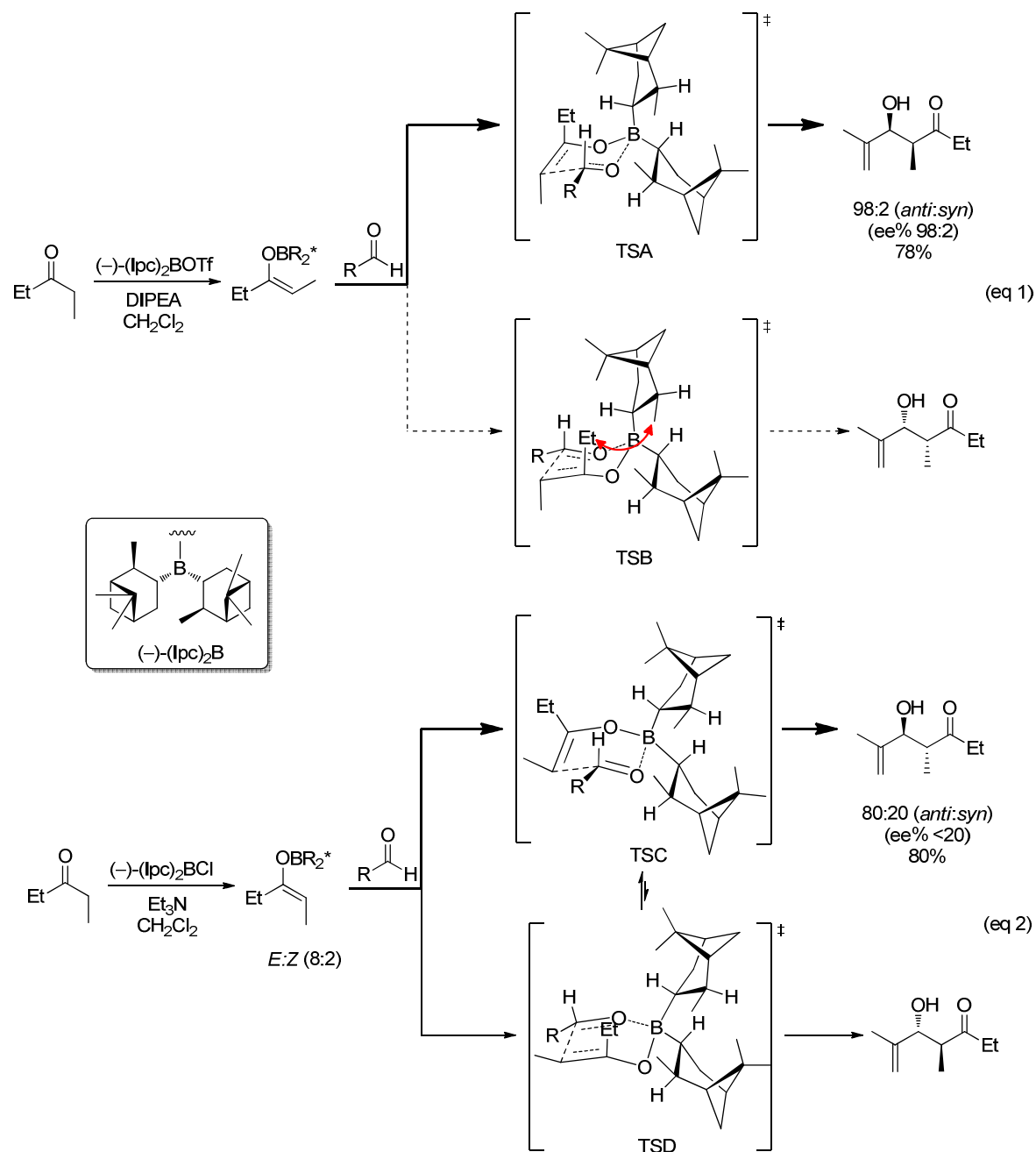
**Tabela 2.1:** Populações a -78 °C para os confôrmeros dos estados de transição competitivos envolvendo enolatos de boro (B3LYP/6-31G(d,p)).



	enolborinato <i>Z</i> R <sup>1</sup> = Me, R <sup>2</sup> = H	enolborinato <i>E</i> R <sup>1</sup> = H, R <sup>2</sup> = Me	enolborinato sem substituição R <sup>1</sup> = H, R <sup>2</sup> = H
Bote A	3,4%	70,4%	89,7%
Bote B	0,0%	12,6%	8,1%
Cadeira	96,6%	17,0%	2,1%

Estes resultados são extremamente relevantes no que diz respeito ao modelo de Zimmerman-Traxler. Conforme discutido anteriormente, neste modelo, as repulsões 1,3-diaxiais dirigem a seletividade nos estados de transição. Porém, uma conformação do tipo bote alivia estas interações, mudando os substituintes de axial para *pseudo*-equatorial. Este parece ser um dos motivos para a baixa seletividade obtida para enolatos *E* de etilcetonas (Esquema 2.17). O reagente de boro quiral ((-)-Ipc)<sub>2</sub>BX (X = Cl, OTf) permite a discriminação facial de seus respectivos enolatos de boro, mas com níveis de indução dependentes da natureza do enolato de boro. Enquanto para o enolato *Z* obtém-se majoritariamente adutos de aldol *syn* com alta enantiosseletividade (eq 1), o aduto de aldol *anti* obtido via enolato *E* é formado em baixa enantiosseletividade (eq 2).<sup>191</sup> Cálculos teóricos indicam que a diminuição das repulsões 1,3-diaxiais entre o grupo Et do enolato e o (-)-Ipc, em virtude da conformação bote preferencial, leva a um equilíbrio entre **TSC** e **TSD**, explicando a drástica redução na seletividade.<sup>190b</sup>

<sup>191</sup> Paterson, I.; Goodman, J. M.; Lister, M. A.; Scumann, R. C.; McClure, C. K.; Norcross, R. D. *Tetrahedron* **1990**, 46, 4663.

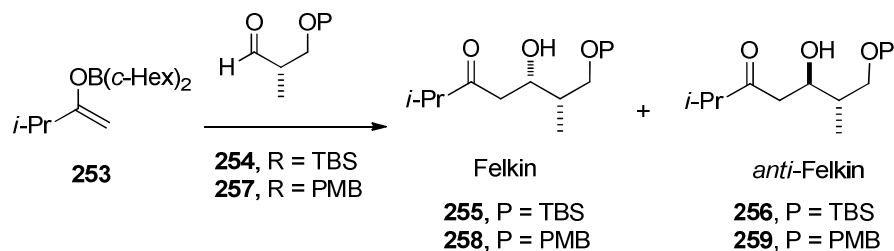


**Esquema 2.17:** Reação aldólica envolvendo diisopinacafenilboronatos.

Outro ponto importante a ser destacado diz respeito às reações aldólicas envolvendo enolborinatos derivados de metilcetonas. Em geral, a transferência de quiralidade destas espécies é menor que seu congêneres propionato. Por exemplo, enquanto reações entre aldeídos  $\alpha$ -Me quirais e etilcetonas apresentam um senso de

indução bastante elevado (Esquemas 2.12 e 2.13), o enolato de boro da metilcetona quiral **253** praticamente não discrimina a face π do aldeído (Tabela 2.2). Possivelmente, a conformação do tipo bote reduz as repulsões 1,3-*syn*-pentano responsáveis pela diastereosseletividade destas reações.<sup>183</sup>

**Tabela 2.2:** Reação aldólica envolvendo enolato de boro de metilcetona **253**.

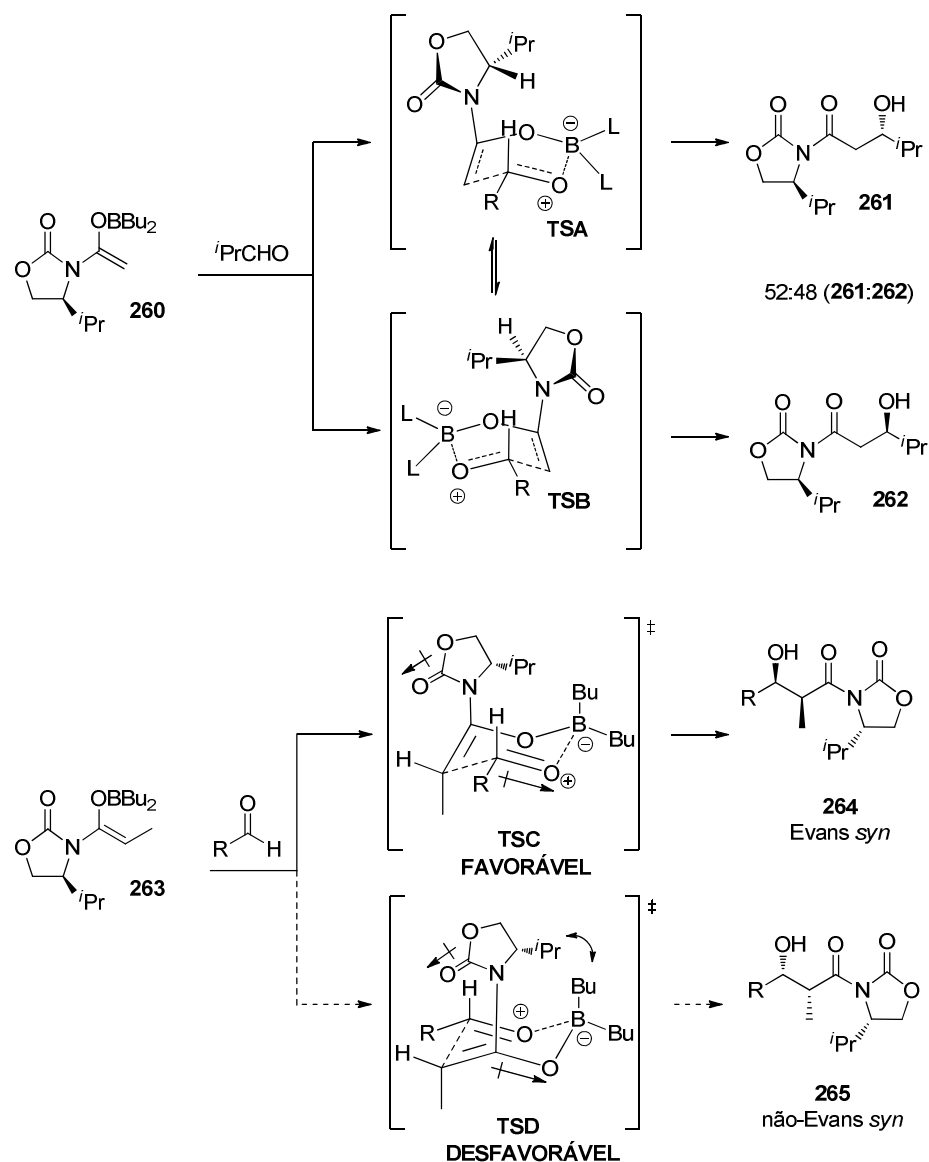


	aldeído	Felkin: <i>anti</i> -Felkin (yield, %)
1	<b>254</b>	48:52 (83%)
2	<b>257</b>	26:74 (85%)

Outro caso curioso envolve as reações aldólicas do tipo acetato a partir do auxiliar quiral de Evans **260** que, nesta forma, não apresenta indução assimétrica (Esquema 2.18).<sup>192</sup> Enquanto a popular oxazolidinona **263** leva a altos níveis de indução via o **TSC** de menor energia,<sup>193</sup> o auxiliar **260**, por ter conformação do tipo bote, apresenta as repulsões entre um dos ligantes da borana e o grupo Bn da oxazolidinona atenuados e, portanto, **TSA** e **TSB** em equilíbrio.

<sup>192</sup> Evans D. A., Bender S. L., Morris J. J. *Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2506.

<sup>193</sup> (a) Evans, D. A.; Bartroli, J.; Shih, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2127. (b) Evans, D. A. *Aldrichimica Acta* **1982**, *15*, 23.



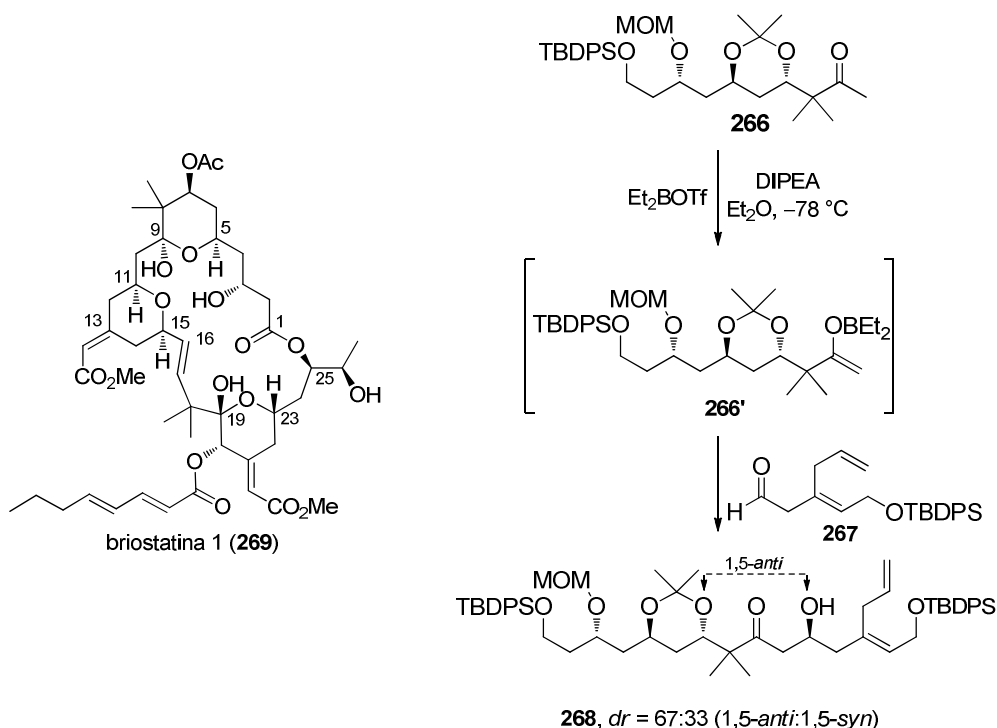
**Esquema 2.18:** Reação aldólica envolvendo auxiliares de Evans.

### 2.1.2.2. Indução assimétrica 1,5 envolvendo $\beta$ -alcóxi metilcetonas

A estereoindução assimétrica remota 1,5 foi observada pela primeira vez em 1989 por Masamune e col., na síntese do fragmento C1-C16 da briostatina (Esquema 2.19).<sup>194</sup> Observou-se a formação do aduto de aldol **268** em uma mistura dos

<sup>194</sup> Blanchette, M. A.; Malamas, M. S.; Nantz, M. H.; Roberts, J. C.; Somfai, P.; Whritenour, D. C.; Masamune, S.; Kageyama, M.; Tamura, T. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2817.

diastereoisômeros 1,5-*anti*:1,5-*syn* (66:33), sendo atribuída a diastereosseleção ao enolato de boro quiral.



**Esquema 2.19:** Primeira evidência de indução assimétrica remota 1,5.

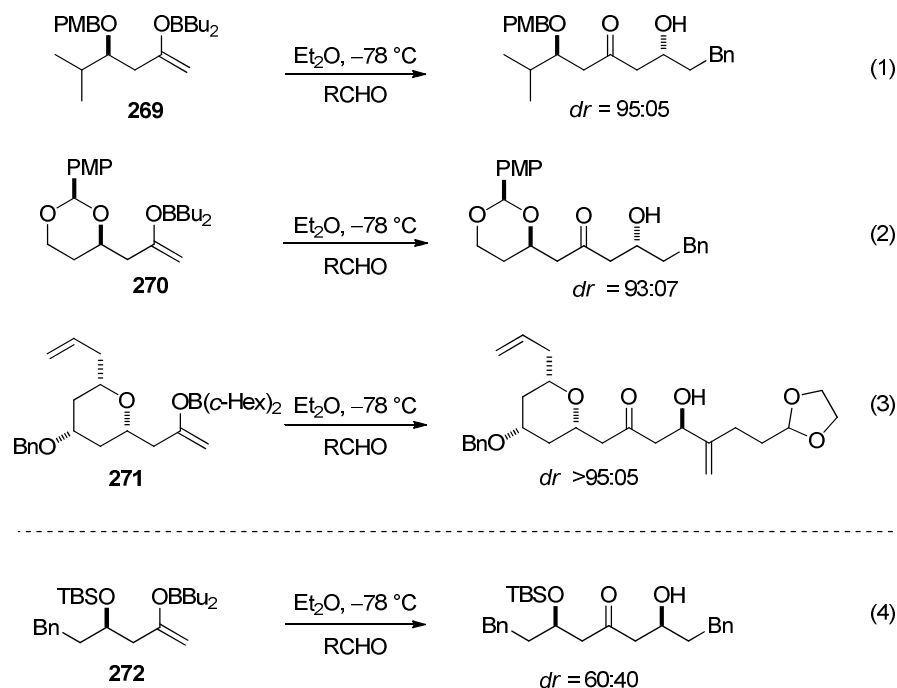
As contribuições iniciais de Paterson<sup>195</sup> e Evans,<sup>196</sup> que independentemente, desenvolveram a reação aldólica 1,5-*anti* envolvendo β-alcóxi metilcetonas, transformaram a descoberta inicial de Masamune em uma poderosa e útil metodologia sintética, a qual foi e tem sido utilizada na síntese total de policetídeos. Destes estudos, excelentes diastereosseletividades (frequentemente >20:1) podem ser obtidas utilizando β-alcóxi metilcetonas protegidas com grupos alquílicos (Esquema 20, eq 1-3).

<sup>195</sup> (a) Paterson, I.; Oballa, R. M.; Norcross, R. D. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 8581. (b) Paterson, I.; Gibson, K. R.; Oballa, R. M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 8585. (c) Paterson, I.; Collet, L. A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 1187. (d) Paterson, I.; Di Francesco, M. E.; Kuhn, T. *Org. Lett.* **2003**, 5, 599. (e) Paterson, I.; Tudge, M. *Tetrahedron* **2003**, 59, 6833.

<sup>196</sup> (a) Evans, D. A.; Gage, J. R. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 6129. (b) Evans, D. A.; Coleman, P. J.; Côté, B. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 788. (c) Evans, D. A.; Côté, B.; Coleman, P. J.; Connell, B. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 10893. (d) Evans, D. A.; Connell, B. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 10899. (e) Evans, D. A.; Nagorny, P.; McRae, K. J.; Sonntag, L.-S.; Reynolds, D. J.; Vounatsos, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 545. (f) Evans, D. A.; Welch, D. E.; Speed, A. W. H.; Moniz, G. A.; Reichelt, A.; Ho, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 3840.



Em contraste,  $\beta$ -alcóxi metilcetonas protegidas com grupos protetores de silício não apresentam seletividade, indicando que a natureza estereoeletrônica do grupo protetor apresenta uma grande influência no caminho reacional desta reação (Esquema 20, eq 4).



**Esquema 2.20:** Seletividades 1,5 em reações aldólicas.

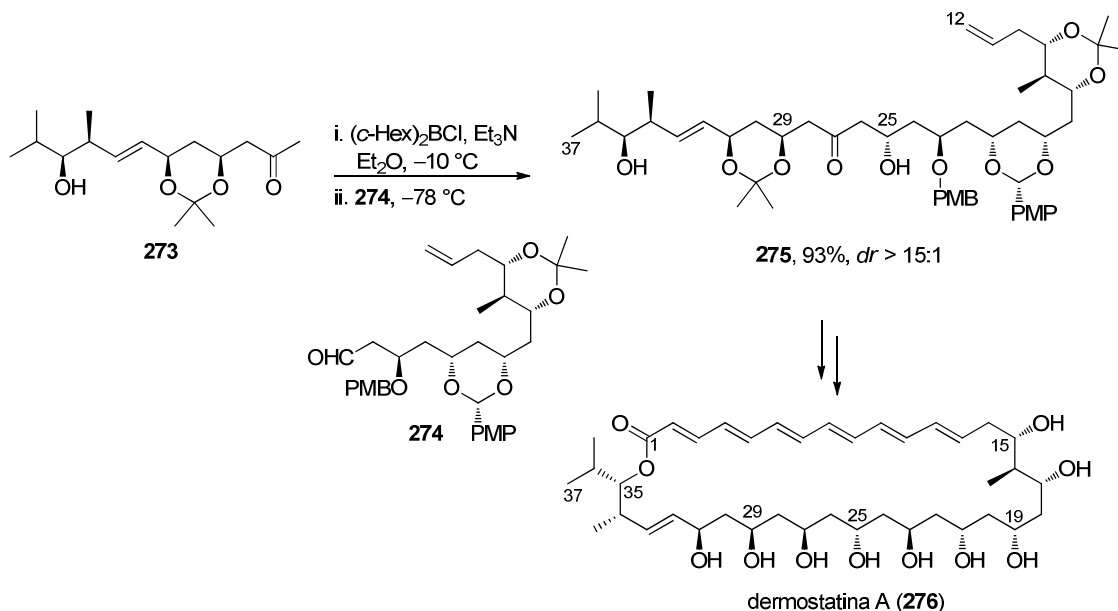
Esta metodologia tem sido aplicada na síntese total de diversos policetídeos incluindo: leucascandrolido A,<sup>195b,197</sup> clavosolido A,<sup>198</sup> pelorusido A,<sup>196f</sup> dolabelido D,<sup>199</sup> oasomicina A,<sup>196e</sup> dentre outros. Em 2011, Sammakia e col. descreveram a síntese total do macrolídeo dermostatina A (**276**) (Esquema 2.21).<sup>200</sup> Nesta síntese, o aduto de aldol **275** foi obtido em excelente rendimento e seletividade, fornecendo a relação 1,5-*anti* entre os estereocentros C25/C29 do produto natural.

<sup>197</sup> Fettes, A.; Carreira, E. M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9274.

<sup>198</sup> Son, J. B.; Kim, S. N.; Kim, N. Y.; Lee, D. H. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 661.

<sup>199</sup> Park, P. K.; O'Malley, S. J.; Schmidt, D. R.; Leighton, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2796.

<sup>200</sup> Zhang, Y.; Arpin, C. C.; Cullen, A. J.; Mitton-Fry, M. J.; Sammakia, T. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 7641.

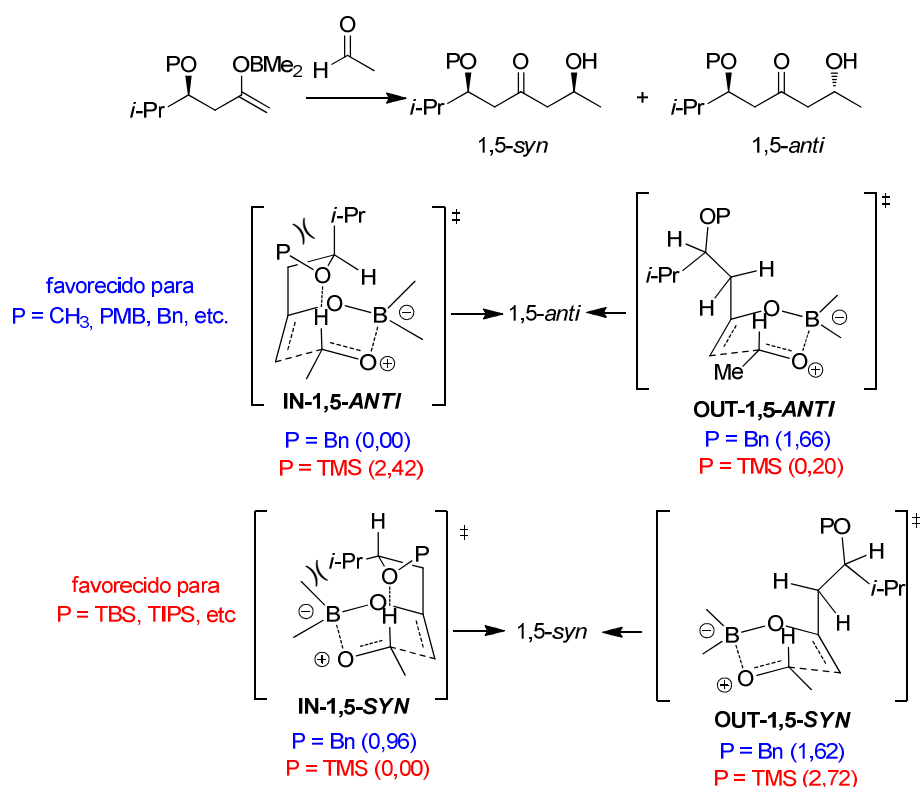


**Esquema 2.21:** Aplicação da aldol 1,5 na síntese total da demostatina A (**276**).

Por muitos anos, não houve consenso quanto à origem da seletividade 1,5. Foi então que entre 2006 e 2008, Paton e Goodman apresentaram um modelo teórico que explicou em parte a origem desta seletividade (Esquema 2.22).<sup>190</sup> A partir de uma série de cálculos computacionais, os autores mostraram que reações aldólicas envolvendo enolatos de boro de metilcetonas passam por um estado de transição cíclico de 6 membros, em consonância com os resultados de Houk e Bernardi,<sup>201</sup> uma vez que esta conformação reduz as interações 1,3-diaxiais entre os ligantes da borana e os substituintes do anel. Além disso, eles mostraram que para grupos protetores alquílicos, o grupo  $\beta$ -alcóxi do enolato de boro encontra-se voltado para dentro do anel de seis membros e participa de uma ligação de hidrogênio com o grupo C-H formil do aldeído (energias entre 2 e 4 kcal/mol), levando à uma estabilização energética adicional do estado de transição **IN** (substituinte  $\beta$  voltado para dentro do anel), em relação ao **OUT** (substituinte  $\beta$  voltado para fora do anel). Nesta proposta, a energia de repulsão, ocasionada pelo direcionamento dos substituintes envolvidos nesta ligação de

<sup>201</sup> (a) Li, Y.; Paddon-Row, M. N.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3684. (b) Li, Y.; Paddon-Row, M. N.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 481. (c) Bernardi, A.; Capelli, A. M.; Gennari, C.; Goodman, J. M.; Paterson, I. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3576.

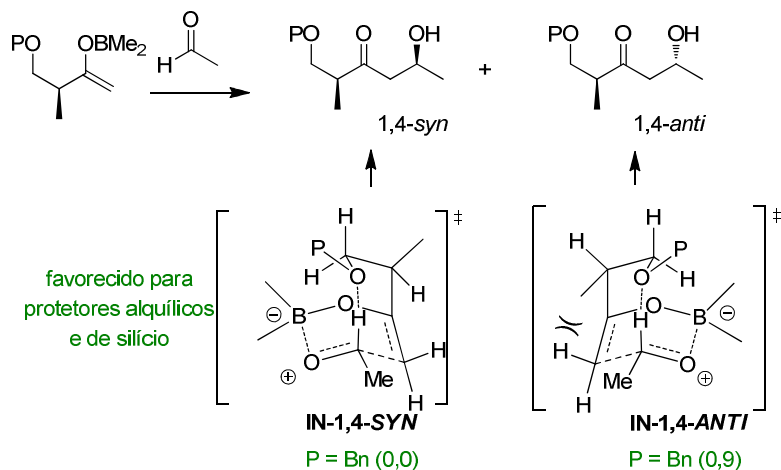
hidrogênio com o anel, no estado de transição, seria mais do que compensada em função desta estabilização. A preferência pelo estado de transição **IN-1,5-ANTI**, em comparação ao **IN-1,5-SYN**, se deve à diminuição das repulsões entre o substituinte  $\beta$  (*i*-Pr neste caso), e um dos ligantes da borana. Por este modelo, grupos mais volumosos deveriam favorecer a formação dos adutos de aldol 1,5-*anti*. Por outro lado, com o uso de protetores de silício na posição  $\beta$ , o estado de transição **IN-1,5-SYN** apresenta apenas uma pequena preferência energética em relação ao estado de transição **OUT-1,5-ANTI**, e como resultado, baixa seletividade.



**Esquema 2.22:** Estereoindução 1,5 em enolatos de boro de metilcetonas  $\beta$ -alcóxi substituídas (energias relativas em kcal/mol).

Este modelo também ajudou a compreender um tipo particular de indução observada para  $\beta$ -alcóxi metilcetonas contendo um centro assimétrico na posição  $\alpha$ . Moderados níveis de seletividade 1,4-*syn* (~9:1; 1,4-*syn*:1,4-*anti*) são observados nestes sistemas. Assim, postulou-se que a preferência pelo estado de transição **IN-1,4-**

**SYN** se dá devido à minimização da interação alílica 1,3 entre o grupo  $\alpha$ -Me e o hidrogênio vinílico do enolato (Esquema 2.23).



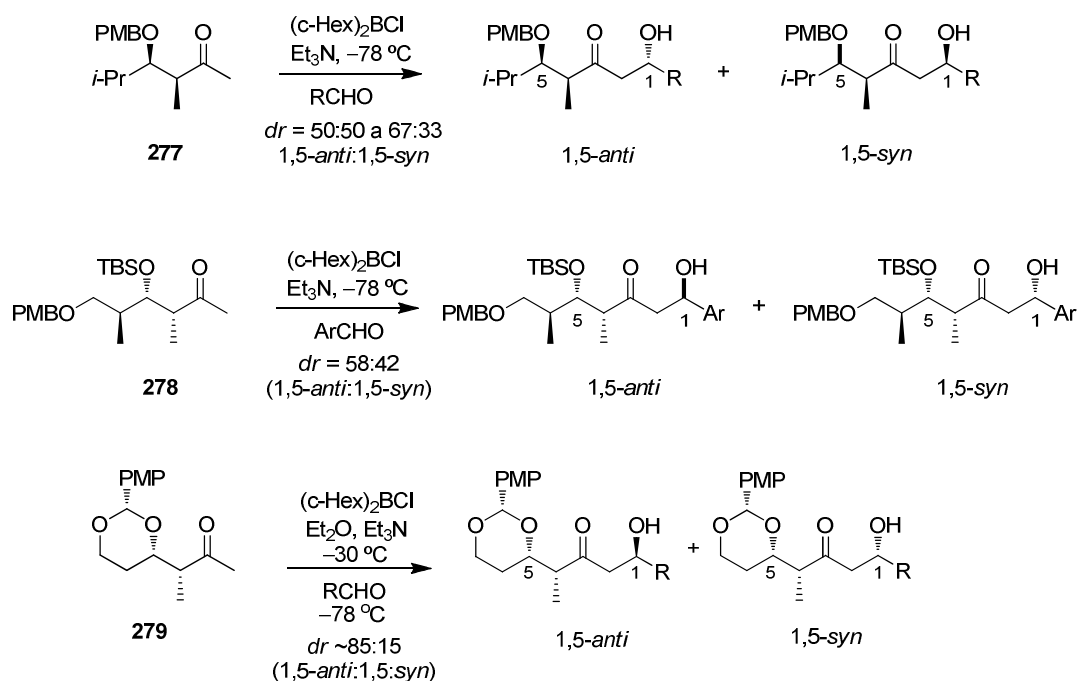
**Esquema 2.23:** Estereoindução 1,4 (energias relativas em kcal/mol).

### 2.1.2.3. Indução 1,5 envolvendo $\beta$ -alcóxi metilcetonas obtidas em nosso grupo de pesquisas

Desde 2002, nosso grupo de pesquisas tem concentrado um enorme esforço na tentativa de compreender como a natureza estereoeletrônica dos substituintes em  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  e  $\delta$  de  $\beta$ -alcóxi metilcetonas influenciam o senso de indução 1,5 em reações aldólicas mediadas por boro. A seguir, discutiremos alguns dos resultados mais relevantes.

**2.1.2.3.1. Influência do estereocentro  $\alpha$ :** Um dos primeiros trabalhos de nosso grupo de pesquisas nesta área envolveu o estudo do efeito combinado das estereoinduções 1,4 e 1,5.  $\beta$ -Alcóxi metilcetonas contendo grupos protetores de PMB e substituídas com o grupo *i*-Pr, levam a altas seletividades em favor do aduto de aldol 1,5-*anti* (eq 1, esquema 2.20). Porém, a inserção de um centro assimétrico na posição alfa a carbonila, em uma relação *syn*, levou a uma drástica redução na seletividade 1,5-*anti*,

como foi o caso da metilcetona **277**.<sup>202</sup> Da mesma forma, observou-se que a metilcetona **278** contendo o grupo  $\beta$ -OTBS, conduziu a uma mistura de baixa proporção diastereoisomérica.<sup>203</sup> A mesma tendência não foi observada quando empregou-se o benzilidenoacetal **279**, onde o estereocentro  $\alpha$ -Me apresentou claramente uma influência secundária mas não desprezível, sendo o centro  $\beta$ , o responsável como diretor da estereosseletividade do sistema. Comparando as seletividades experimentais obtidas para **279** (Esquema 2.24) com as obtidas pelo enolato da metilcetona análoga **270** (eq 2, esquema 20), nota-se um decréscimo na seletividade desta reação pela inserção do estereocentro em  $\alpha$ .



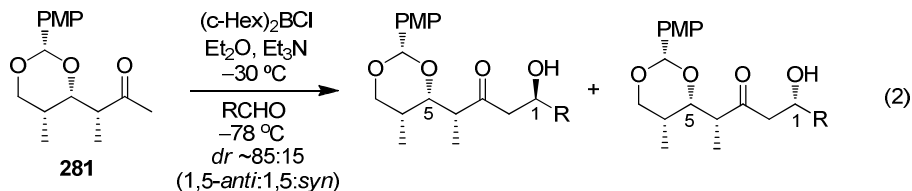
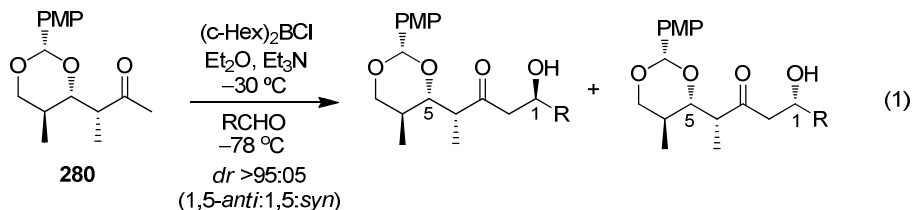
**Esquema 2.24:** Efeito combinado das estereoinduções 1,4 e 1,5.

Nestes casos, assumiu-se que uma competição entre as estereoinduções exercidas pelos estereocentros  $\alpha$  (1,4-*syn*) e  $\beta$  (1,5-*anti*), levou a uma redução nas seletividades das reações apresentadas, sendo a magnitude desta influência dependente do grupo protetor utilizado.

<sup>202</sup> Dias, L. C.; Pinheiro, S. M.; Oliveira, V. M.; Ferreira, M. A. B.; Tormena, C. F.; Aguiar, A. M.; Zukerman-Schpector, J.; Tiekink, E. R. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 8714.

<sup>203</sup> (a) Dias, L. C.; Baú, R. Z.; de Souza, M. A.; Zukerman-Schpector J. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4325. (b) Dias, L. C.; Aguiar, A. M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4629.

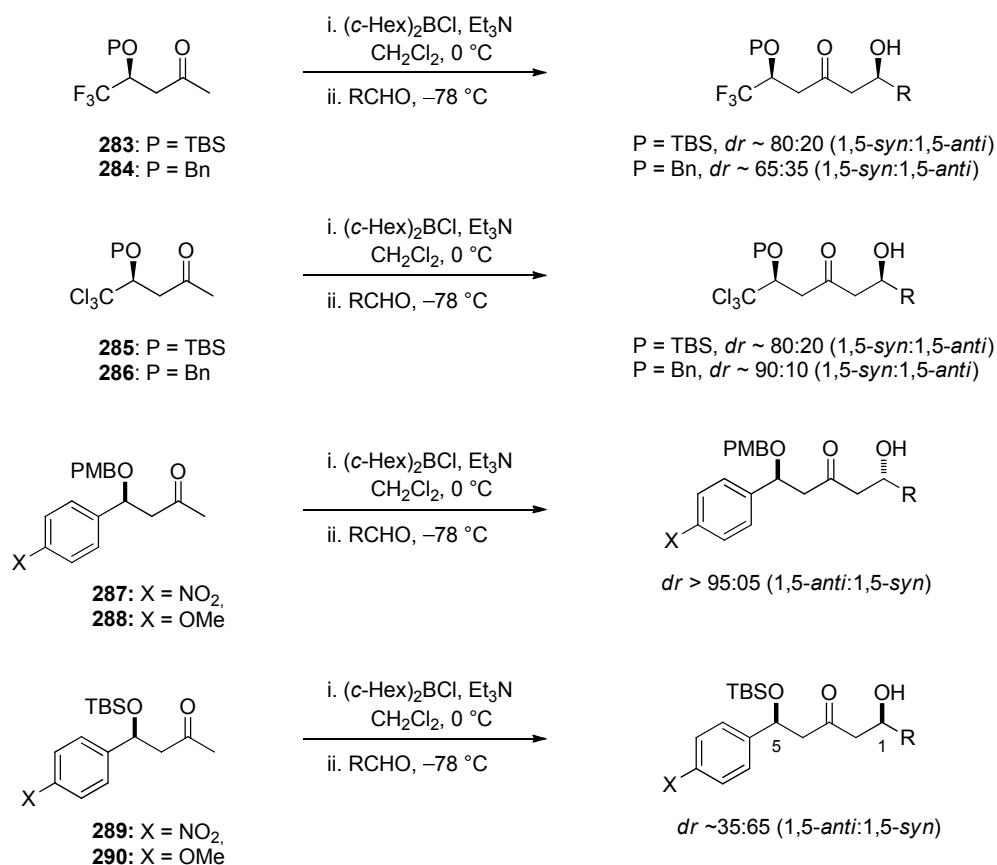
**2.1.2.3.2. Influência dos estereocentros α, β e γ de β-alcóxi metilcetonas:** Em um segundo momento, a metilcetona **280** com relação β,γ-*anti* foi construída a partir da inserção de um novo centro estereogênico na posição γ, pertencente ao anel benzilideno acetal. Neste caso, houve um incremento significativo na diastereosseletividade obtida, alcançando-se unicamente adutos de aldol com estereoquímica relativa 1,5-*anti*, conforme mostra a eq 1 do esquema 2.25. Surpreendentemente, no caso da metilcetona **281** com relação β,γ-*syn*, observou-se um sensível decréscimo na seletividade (eq 2) mostrando que o centro em γ exerce uma influência significativa na seletividade em reações aldólicas envolvendo os sistemas benzilideno acetais estudados.



**Esquema 2.25:** Influência dos estereocentros α, β e γ de β-alcóxi metilcetonas.

**2.1.2.3.3. Influência de substituintes volumosos na posição β de β-alcóxi metilcetonas:** Procurando entender melhor como a natureza eletrônica de substituintes na posição β de enolatos de boro de metilcetonas poderia influenciar o senso de indução 1,5 em reações aldólicas, em 2006, iniciou-se o estudo envolvendo as β-trihalocetonas **283-286** e β-Ar cetonas **287-290** (Esquema 2.26). Neste momento, imaginamos que a natureza eletrônica dos substituintes na posição em β afetaria a ligação de hidrogênio no estado de transição, responsável pela seletividade 1,5 de β-alcóxi metilcetonas. Para as metilcetonas tri-halo substituídas, foi demonstrada a

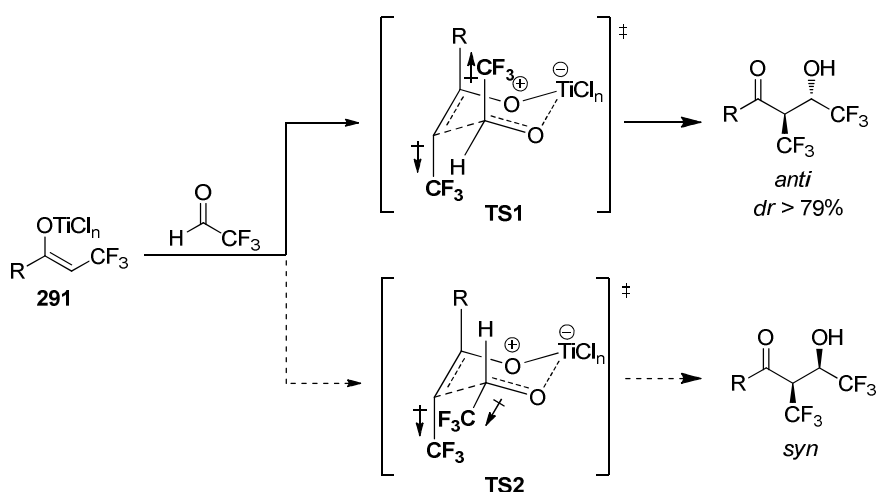
possibilidade de obter-se de modestos a bons níveis de seletividade em favor de adutos de aldol 1,5-*syn*, independentemente da natureza do grupo protetor utilizado. Isso significa que tanto com grupos protetores benzílicos (que tradicionalmente levam a altas diastereosseletividades 1,5-*anti*), como com protetores de silício (que usualmente não conduzem a bons níveis de seletividades), observaram-se boas diastereosseletividades 1,5-*syn*.<sup>204</sup> Em contrapartida, a natureza dos grupos aromáticos (com substituintes *p*-NO<sub>2</sub> fortemente retirador e *p*-MeO doador) na posição beta das metilcetonas não afetou as seletividades das reações aldólicas estudadas, estando a seletividade regida segundo o modelo proposto por Goodman.



**Esquema 2.26:** Estereoindução 1,5 em enolatos de boro de metilcetonas β-alcóxi-substituídas.

<sup>204</sup> (a) Dias, L. C.; de Marchi, A. A.; Ferreira, M. A. B.; Aguilar, A. M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4869. (b) Dias, L. C.; de Marchi, A. A.; Ferreira, M. A. B.; Aguilar, A. M. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6299.

Os resultados envolvendo as cetonas tri-halo substituídas foram a princípio perturbadores, pois durante algum tempo, não conseguimos racionalizar os dados obtidos. Inicialmente, imaginamos que uma possível minimização de dipolos envolvendo os grupos polares -CX<sub>3</sub> poderiam exercer um controle na seletividade do sistema. Porém, nenhum modelo convincente foi racionalizado. Efeitos de minimização de dipolo ditando a seletividade de reações aldólicas são conhecidos na literatura. Um exemplo já discutido envolve os auxiliares de Evans **263** (Esquema 2.18). Outro exemplo, descrito por Mikami e col.,<sup>205</sup> mostra enolatos de titânio Z **291** levando ao aduto de aldol *anti* via **TS1**, em uma diastereosseletividade regida não pelas repulsões 1,3-diaxiais, mas sim governada pela minimização dos momentos de dipolo da molécula, onde os grupos -CF<sub>3</sub> manteriam-se em posição axial (Esquema 2.27).



**Esquema 2.27:** Reações aldólicas de substratos fluorados.

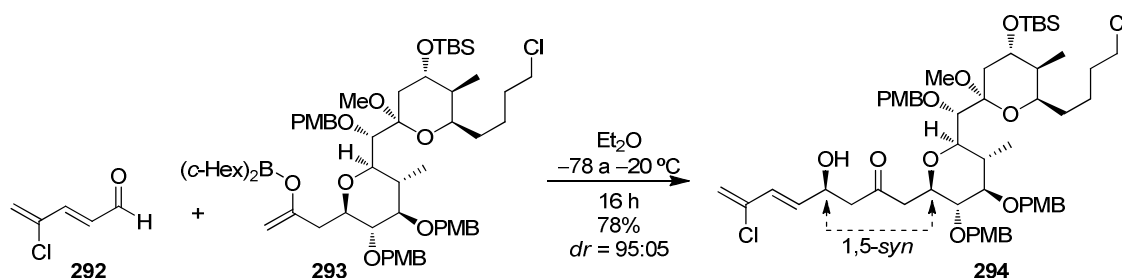
Outro exemplo notável de estereoindução 1,5-*syn* (na verdade, o primeiro exemplo onde a indução 1,5-*syn* foi obtida em excelente nível de seletividade) foi descrito por Paterson e col. em 2005 na síntese da altoirtina A.<sup>206</sup> Neste estudo, o enolato **293** anulou a estereoindução 1,5-*anti* tipicamente observada para reações aldólicas de β-alcóxi metilcetonas, fornecendo o aduto aldol **294** com extraordinário

<sup>205</sup> Itoh, Y.; Yamanaka, M.; Mikami, K. *Org. Lett.* **2003**, 5, 4807.

<sup>206</sup> Paterson, I.; Coster, M. J.; Chen, D. Y.-K.; Aceña, J. L.; Bach, J.; Keown, L. E.; Trieselmann, T. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 2420.

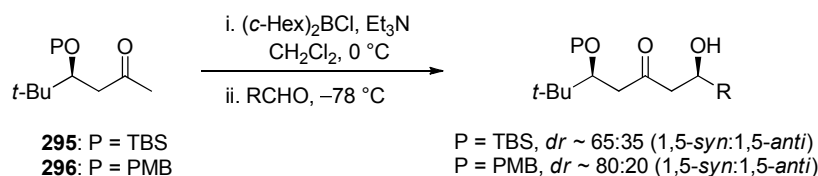


nível de diastereosseletividade 1,5-*syn* (Esquema 2.28). Atribuiu-se que os estereocentros remotos do enolato seriam responsáveis pela seletividade desta reação.



**Esquema 2.28:** Seletividade 1,5-*syn* observada por Paterson e colaboradores.

À revelia destes resultados, iniciamos a investigação das cetonas **295-296** possuindo um grupo *t*-Bu na posição  $\beta$ . Para nossa surpresa, a seletividade observada foi em favor dos adutos 1,5-*syn*, independente do grupo protetor utilizado (Esquema 2.29), em níveis muito próximos aos observados para as cetonas **285-286** (-CCl<sub>3</sub>) (Esquema 2.26).<sup>207</sup>

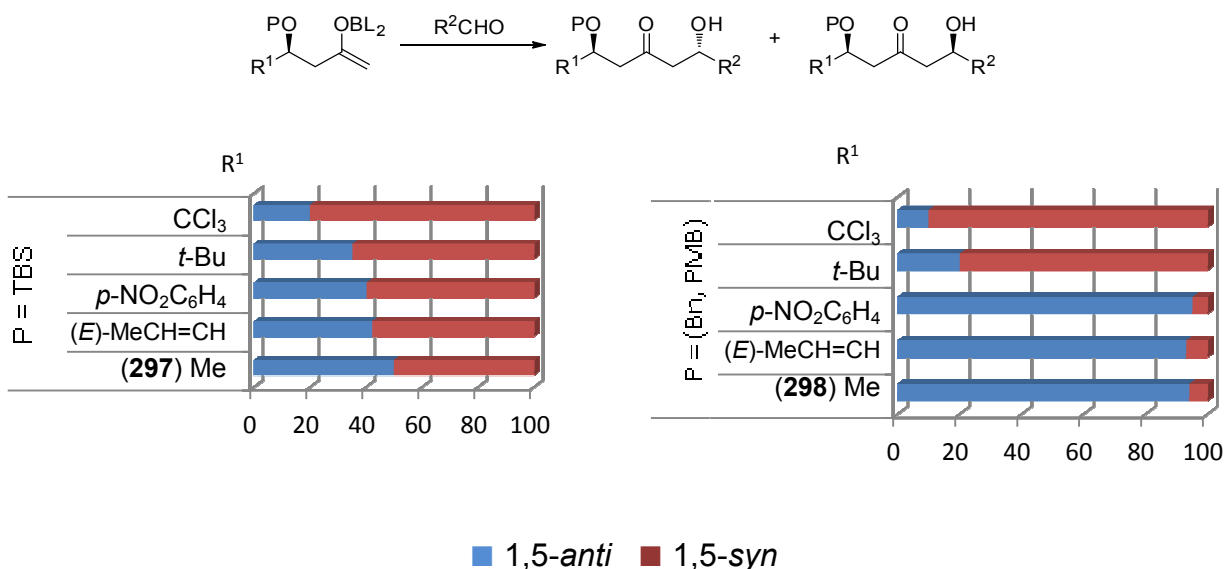


**Esquema 2.29:** Estereoindução 1,5-*syn* em enolatos de boro de metilcetonas  $\beta$ -alcóxi- $\beta$ -*t*-Bu substituídas.

Baseado nestes resultados, nossa hipótese foi de que a maior contribuição para o senso de indução 1,5-*syn* nas reações aldólicas em questão seria resultado direto do efeito estéreo dos substituintes volumosos ocupando a posição  $\beta$ , tais como (*t*-Bu, -CF<sub>3</sub> e -CCl<sub>3</sub>). Analisando o gráfico da figura 2.1, vemos que o aumento na seletividade 1,5-

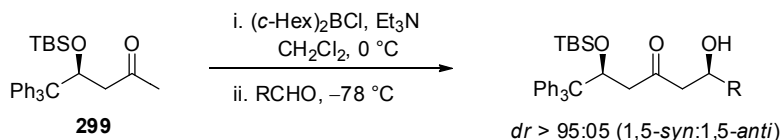
<sup>207</sup> (a) Dias, L. C.; Lucca Jr., E. C.; Ferreira, M. A. B.; Garcia, D. C.; Tormena, C. F. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5056. b) Dias, L. C.; Lucca Jr., E. C.; Ferreira, M. A. B.; Garcia, D. C.; Tormena, C. F. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1765.

*syn* de metilcetonas protegidas com grupos de silício (TBS) está diretamente relacionada com o aumento do volume do substituinte na posição  $\beta$  ( $R^1$ ). Por outro lado, observa-se uma inversão acentuada na seletividade 1,5 para protetores alquílicos (PMB, Bn).



**Figura 2.1:** Variação da seletividade 1,5 em função dos grupos  $\beta$  e P.

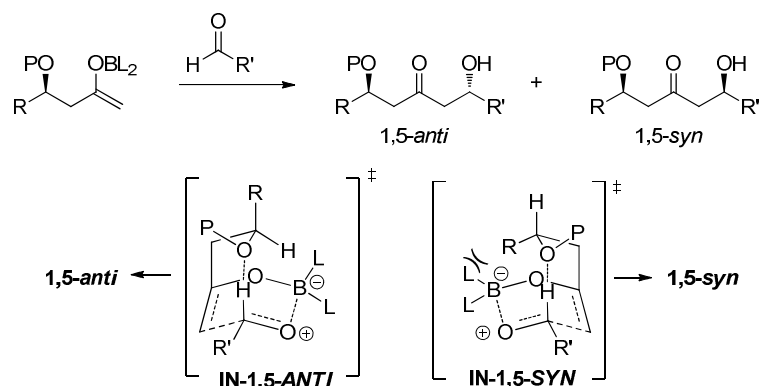
Por fim, um incremento ao volume no grupo R ( $R = Ph_3C$ ), representado pela cetona **299**, levou à formação exclusiva do aduto de aldol 1,5-*syn*, com protetor de silício no oxigênio em  $\beta$  (Esquema 2.30).



**Esquema 2.30:** Estereoindução 1,5-*syn* em enolatos de boro de metilcetonas  $\beta$ -alcóxi- $\beta$ - $Ph_3C$  substituídas.

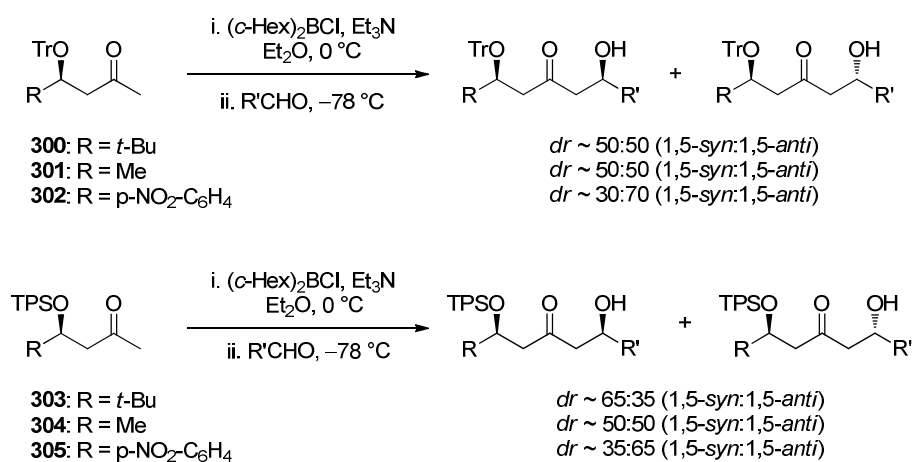
Baseado em nossos resultados experimentais, concluímos que o modelo proposto por Goodman e Paton funciona apenas para metilcetonas que apresentem

substituintes  $\beta$  com volumes pequenos ou médios, tais como -Me, -CH<sub>2</sub>R, -*i*-Pr, Ar, etc. Por este modelo, um aumento no volume no grupo R reforçaria as interações repulsivas R  $\leftrightarrow$  L presentes no estado de transição **IN-1,5-SYN**, supostamente de maior energia (Esquema 2.31). Com isso, era esperado que para grupos protetores alquílicos, ao aumentar o volume estéreo de R, maiores índices de seletividade 1,5-*anti* deveriam ser obtidos, fato este não observado em nenhum dos resultados obtidos em nosso grupo.



**Esquema 2.31:** Modelo para indução 1,5 proposto por Goodman e Paton.

**2.1.2.3.4. Influência de grupos protetores volumosos em  $\beta$ -alcóxi metilcetonas:** O caminho lógico da nossa pesquisa seguiu então rumo à investigação da influência de grupos protetores volumosos na seletividade 1,5. Para isso, escolheram-se cetonas com natureza estérea variada conforme representado no esquema 2.32 a seguir:



**Esquema 2.32:** Efeito do volume no grupo protetor na seletividade 1,5 de reações aldólicas.

Conforme observado no esquema 2.32, houve uma clara redução no senso de indução 1,5-*syn* na presença dos grupos protetores Tr (CPh<sub>3</sub>) e TPS (SiPh<sub>3</sub>) (R= *t*-Bu, cetonas **300** e **303**). Além disso, nenhuma seletividade foi observada para as reações envolvendo as cetonas substituídas com um grupo Me na posição  $\beta$  (**301** e **304**), demonstrando a não existência de um senso de indução intrínseco à natureza estérea do grupo OP.

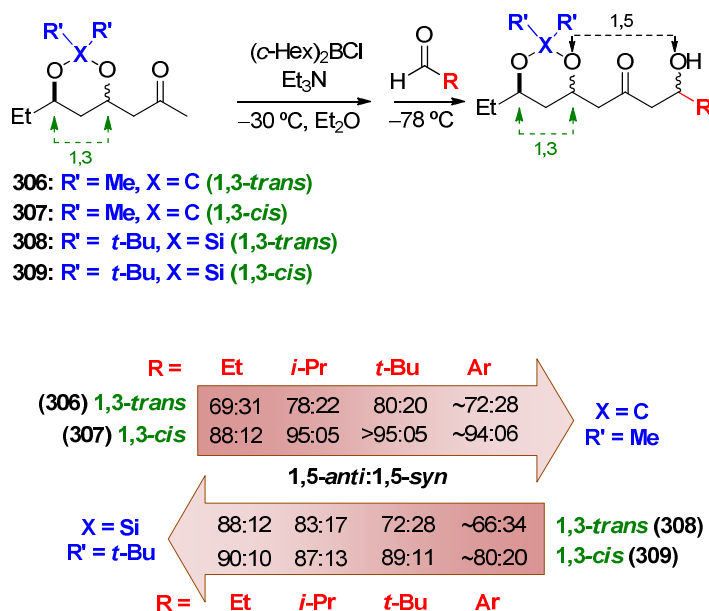
Talvez o resultado mais inesperado, nesta parte do estudo, foi o senso de indução 1,5-*anti* observado para as cetonas **302** (P = Tr, R = *p*-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>) e **305** (P = TPS, R = *p*-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>) (Esquema 2.32). Isso porque a reação aldólica envolvendo a cetona **287** (P = PMB, R = *p*-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>) levou a adutos de aldol com alta seletividade 1,5-*anti*, enquanto o uso de protetores de volume moderado no oxigênio em  $\beta$ , como foi o caso da metilcetona **289** (P = TBS, R = *p*-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), conduziu a baixa seletividade 1,5-*syn* (Esquema 2.26).

Todos estes resultados sugeriram uma relação mais complicada entre o aumento do volume do grupo protetor e o tamanho dos grupos alquílicos na indução remota 1,5.

**2.1.2.3.5. Estereoidução 1,5 de  $\beta,\gamma$ -bis-alcóxi metilcetonas:** Contextualmente, a primeira reação aldólica, descrita por Masamune (Esquema 2.19), envolveu um grupo protetor acetonídeo, sendo na ocasião obtida uma baixa seletividade 1,5-*anti*. Apesar dos vários resultados presentes na literatura demonstrando altas seletividades 1,5-*anti* em reações aldólicas envolvendo metilcetonas ciclo  $\beta$ -oxigenada substituídas (Esquema 2.20 e 2.21), a generalidade em induções envolvendo protetores cíclicos do tipo acetonídeo ainda não havia sido estudada. Até aquele momento, apenas quatro exemplos haviam sido descritos para a classe de protetores do tipo acetonídeo. Esta situação nos motivou a uma investigação mais profunda, buscando avaliar a influência no senso de indução 1,5 com relação à estereoquímica relativa (*cis* e *trans*) entre os centros das unidades 1,3-diol quirais, assim como a natureza estérea e eletrônica de grupos protetores cíclicos do tipo acetonídeo e di-*terc*-butilsilil (DTBS) acetais, sendo escolhidas as cetonas **306-309** (Esquema 2.33).<sup>208</sup>

---

<sup>208</sup> Dias, L. C.; Polo, E. C.; Ferreira, M. A. B.; Tormena, C. F. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 3766.



**Esquema 2.33:** Estereoindução 1,5 de  $\beta,\gamma$ -bis-alcóxi metilcetonas.

As reações aldólicas envolvendo a metilcetona **306** (acetônio *trans*) levaram à formação de adutos de aldol com moderados níveis de seletividade (67:33 a 80:20 1,5-*anti*:1,5-*syn*), enquanto que a metilcetona **307** (acetônio *cis*) forneceu excelentes níveis de seletividades (88:12 a > 95:05 1,5-*anti*:1,5-*syn*). Por outro lado, os DTBS-acetais *trans* (**308**) e *cis* (**309**) conduziram a adutos de aldol com seletividades 1,5-*anti* moderadas, com melhores resultados quando empregados aldeídos com pequeno volume estéreo. Além disso, maiores seletividades foram observadas para a metilcetona **307** que possui estereoquímica relativa *cis*.

A partir destes resultados foi demonstrado que o estereocentro em  $\delta$  exerce um efeito moderado na diastereosseletividade destas reações aldólicas, sendo que anéis 1,3-*cis* apresentaram maiores níveis de seletividade que anéis 1,3-*trans*.

## 2.2. Objetivos

Esta parte do trabalho teve como objetivo principal realizar um extenso estudo teórico a fim de investigar como os efeitos estéreo e eletrônicos exercidos pelos estereocentros em  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  e  $\delta$  de  $\beta$ -alcóxi metilcetonas influenciam o senso de indução

1,5 em reações aldólicas mediadas por boro. Toda a nossa investigação restringiu-se aos resultados experimentais obtidos em nosso grupo de pesquisas.<sup>209</sup>

## 2.3. Fundamentação Teórica

A união da química teórica e a química computacional têm sido amplamente utilizada no estudo do mecanismo de reações químicas, permitindo a compreensão da reatividade em diversos sistemas.<sup>210</sup> Em particular, o desenvolvimento de programas de fácil execução e o avanço computacional de equipamentos, alavanca o crescimento da química teórica.

Da reprodução de dados experimentais a cálculos preditivos em sistemas complexos, os resultados qualitativos/quantitativos são dependentes de aproximações matemáticas utilizadas e, portanto, não são numericamente exatos. Outro ponto importante a ser considerado é como será feita a descrição dos sistemas de estudo. Algumas das abordagens adotadas neste trabalho serão apresentadas na sequência.

### 2.3.1. Mecânica Molecular

É possível, por exemplo, investigar sistemas moleculares empregando a mecânica molecular (MM), que utiliza as leis da física clássica para prever estruturas e propriedades da molécula. Dado as aproximações envolvidas na MM, este modelo apresenta um custo computacional muito baixo, sendo ideal para sistemas contendo muitos átomos, podendo ser aliado a técnicas de amostragem do espaço configuracional, tal qual Monte Carlo (MC) e Dinâmica Molecular (MD), utilizados na simulação de sistemas físico-químicos. Porém, a MM não trata explicitamente os elétrons no sistema molecular, sendo os efeitos eletrônicos incluídos implicitamente na parametrização dos campos de força. A limitação intrínseca desta aproximação é que problemas tratados por este método trazem bons resultados apenas para sistemas

---

<sup>209</sup> Dissertações de mestrado envolvendo os alunos: Vanda Maria de Oliveira, Marco Antonio Barbosa Ferreira, Anderson Aparecido de Marchi, Ellen Christine Polo e Emílio Carlos de Lucca JR. Tese de doutorado envolvendo o aluno: Sávio Moita Pinheiro.

<sup>210</sup> Jensen., F. Em: *“Introduction to Computational Chemistry”*, John Wiley & Sons Inc., **2003**.

moleculares que apresentam suas propriedades parametrizadas. Sendo assim, ele não descreve adequadamente processos que envolvem quebra e formação de ligações químicas, por exemplo, visto que nestes processos o efeito eletrônico é predominante.

### 2.3.2. Métodos de estrutura eletrônica<sup>210,211</sup>

Os métodos de estrutura eletrônica, por outro lado, usam como base as leis da química quântica buscando, de forma também aproximada, a resolução da equação de Schrödinger (eq 1).

$$\hat{H}\Psi = E\Psi \quad (1)$$

As propriedades de um sistema molecular, como a energia, são obtidas através da resolução desta equação. Porém, em sistemas multi-eletrônicos, a solução exata da equação de Schrödinger não é computacionalmente praticável, sendo necessária a utilização de diversas aproximações. Existem três classes principais de métodos de estrutura eletrônica molecular, sendo: semi-empíricos, *ab initio* e teoria do funcional de densidade (DFT).

Quando as soluções desta equação são encontradas utilizando parâmetros ajustados que reproduzem propriedades moleculares de um sistema e determinadas experimentalmente, dizemos se tratar de um método semi-empírico. Nestes casos, apenas uma descrição qualitativa do sistema molecular é obtida. Em nosso trabalho, não foram utilizadas metodologias semi-empíricas.

Por outro lado, se as soluções forem encontradas sem nenhuma referência experimental, define-se como método *ab initio* (do início), sendo obtidas em muitos casos, excelentes previsões quantitativas.

---

<sup>211</sup> (a) Foresman, J. B.; Frisch, A. E., Em: “*Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods.*” 2 ed.; Gaussian, Inc.: Pittsburgh, **1996**. (b) Levine, I. N., Em: “*Quantum Chemistry*” 4 ed.; Prentice-Hall International, Inc.: New York, **1991**. (c) Young, D., Em: “*Computational Chemistry*” John Wiley & Sons: New York, **2001**. (d) Custódio, R.; Politi, J. R. S.; Segala, M.; Haiduke, R. L. A.; Cyrillo, M. *Quím. Nova* **2002**, 25, 159. (e) Freitas, L. C. G. *Quím. Nova* **1999**, 22, 293. (f) Pontes, R. M. Dissertação de Mestrado. Universidade Estadual de Maringá, Maringá, **1995**.

Em um sistema multinuclear, a função de onda ( $\Psi$ ) da eq 1 depende das coordenadas eletrônicas ( $r$ ) e nucleares ( $R$ ) de todas as partículas que compõem o sistema. A resolução de Schrödinger independente do tempo (eq 2), portanto, significa encontrar  $\Psi$  que satisfaça seus autovalores de energia.

$$\hat{H}\Psi(r, R) = E\Psi(r, R) \quad (2)$$

Atuando sobre núcleos e elétrons, o operador Hamiltoniano é formado pelos operadores energia cinética  $\hat{T}$ , contemplando energia cinética dos núcleos ( $n$ ) e elétrons ( $e$ ), e operador energia potencial  $\hat{V}$ , envolvendo a atração núcleo-elétron ( $ne$ ) e repulsões intereletrônica ( $e$ ) e internuclear ( $n$ ), onde

$$\hat{H} = \hat{T}^e + \hat{T}^n + \hat{V}^{ne} + \hat{V}^e + \hat{V}^n \quad (3)$$

Uma vez que as velocidades de movimentação dos elétrons são muito superiores a dos núcleos, adota-se a aproximação de Born-Oppenheimer, que trata os núcleos como fixos. Sendo assim, é excluído o termo energia cinética do núcleo  $\hat{T}^n$  e considerado constante o termo  $\hat{V}^n$ . Desta forma, separa-se a equação de Schrödinger em duas partes, relacionadas a parte eletrônica e nuclear. Sendo assim, o Hamiltoniano total  $\hat{H}_T$  e Hamiltoniano eletrônico  $\hat{H}_{ele}$  são dados por

$$\hat{H}_T = \hat{T}^e + \hat{V}^{ne} + \hat{V}^e + \hat{V}^n = \hat{H}_{ele} + \hat{V}^n \quad (4)$$

Para resolver um sistema com vários elétrons, é necessário incluir os termos repulsivos elétron-elétron, inviabilizando a aplicação do processo de separação de variáveis, tal qual utilizado para resolução exata da equação no átomo de hidrogênio. Para resolver este problema, vários métodos foram desenvolvidos.



### 2.3.2.1. Método de Hartree-Fock<sup>210,211</sup>

O método Hartree-Fock (HF) tem sido utilizado com bastante sucesso na determinação aproximada da função de onda e energia de sistemas quânticos multieletrônicos. Ele assume que o elétron se movimenta em um campo médio produzido pelos outros elétrons, e pode ser descrito por uma função independente do movimento instantâneo dos outros elétrons. Neste caso, o termo de interação intereletrônica é substituído por um termo de campo médio, resultante da presença dos demais elétrons. Matematicamente, uma função de onda  $\Psi(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2, \dots, \mathbf{r}_n)$ , que dependente das coordenadas de  $n$  elétrons, é reescrita na forma produtos de funções mais simples  $\varphi_i(\mathbf{r}_i)$ , dependentes da coordenada de apenas um elétron na forma de um determinante de Slater, garantindo a *anti*-simetria e indistinguibilidade dos elétrons.

A equação de Fock é definida por

$$f(i)\varphi_a(i) = \varepsilon_a\varphi_a(i) \quad (5)$$

na qual  $\varepsilon_a$  é a energia do orbital  $\varphi(i)$ ,  $f(i)$  é um operador de um elétron denominado “Operador de Fock”

$$f(i) = -1/2\nabla_i^2 - \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{r_{iA}} + v^{HF}(i) \quad (6)$$

e  $v_i^{HF}$  é o potencial médio observado pelos elétrons  $i$  em virtude da presença dos outros elétrons. A energia total do sistema ( $E_{HF}$ ) pode ser representada por

$$E^{HF} = 2\sum_a^{N/2} \varepsilon_a - \sum_a^{N/2} \sum_b^{N/2} (2J_{ab} - K_{ab}) + V^{NN} \quad (7)$$

onde  $J_{ab}$  é a integral de Coulomb com relação a repulsão elétron-elétron,  $K_{ab}$  a integral de troca originada do requerimento da natureza *anti*-simétrica da função de onda com relação a permutação ou troca das coordenadas dos dois elétrons,  $V^{NN}$  a energia

potencial de interação núcleo-núcleo.  $J_{ab}$  e  $K_{ab}$  são definidos sobre todas as coordenadas espaciais dos elétrons “a” e “b”.

Para a resolução da equação de Fock, é necessário conhecer a forma dos orbitais moleculares. Roothaan e Hall reformularam as equações de Hartree e Fock, propondo que os orbitais moleculares  $\varphi_a$  fossem representados a partir da combinação linear dos orbitais atômicos  $\varphi_u$  (LCAO - “*Linear combination of atomic orbitals*”), sendo denominada série de Roothaan, dada pela relação

$$\varphi_a = \sum_{u=1}^k c_{ua} \varphi_u \quad (8)$$

onde  $c_{ua}$  é compreendido como a contribuição do orbital atômico “u” para a formação do orbital molecular “a”, a serem determinados. As funções  $\varphi_u$  utilizadas na construção dos orbitais moleculares são, por conveniência matemática, gaussianas do tipo  $e^{-ax^2}$ , e compõem as “funções de base”.

### 2.3.2.2. Métodos de correlação eletrônica<sup>210,211,212</sup>

O fato do método de HF não levar em conta a correlação instantânea eletrônica entre os elétrons, temos que a energia eletrônica  $E_{HF}$  é diferente da energia exata  $E_{exata}$  obtida da solução da equação de Schrödinger. Temos então que a  $E_{corr}$  é dada por

$$E_{corr} = E_{exata} - E_{HF} \quad (9)$$

e portanto,  $E_{HF} > E_{exata}$ . Em termos práticos, a obtenção de propriedades em sistemas onde a correlação eletrônica é determinante nem sempre são precisos via método HF. Sendo assim, a inclusão da  $E_{corr}$  pode ser feita a partir de vários métodos pós-HF. Entre eles, citamos o de Interação de Configuração (CI), a Teoria de perturbação Møller-Plesset (MP2, MP3, MP4, etc.), Coupled-cluster (CC) e Campo multiconfiguracional auto-consistente (MCSCF).

---

<sup>212</sup> Raghavachari, K.; Anderson, J. B. *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 12960.

Como exemplo, temos o método de perturbação MP que insere a correlação eletrônica via perturbação da função de onda de HF. A equação de Schrödinger para um estado perturbado  $\Psi$  é

$$(\hat{H}^0 + \lambda\hat{V})(\sum_{i=0} \lambda^i \Psi^{(i)}) = (\sum_{i=0} \lambda^i E^{(i)})(\sum_{i=0} \lambda^i \Psi^{(i)}) \quad (10)$$

onde  $\hat{V}$  é denotado como a perturbação do Hamiltoniano não-perturbado  $\hat{H}^{(0)}$  e  $\lambda$  é um parâmetro arbitrário. Sendo assim, é possível expandir  $\Psi$  e  $E$  em uma série de Taylor, sendo  $i = 2$  para MP2, por exemplo, dado por

$$(\hat{H}^0 + \lambda\hat{V})(\Psi^{(0)} + \lambda\Psi^{(1)} + \lambda^2\Psi^{(2)}) = (E^{(0)} + \lambda E^{(1)} + \lambda^2 E^{(2)})(\Psi^{(0)} + \lambda\Psi^{(1)} + \lambda^2\Psi^{(2)}) \quad (11)$$

onde  $E^{(0)}$  e  $\Psi^{(0)}$  representam, respectivamente,  $E_{\text{HF}}$  e  $\Psi_{\text{HF}}$ , sendo  $E^{(i)}$  e  $\Psi^{(i)}$  para  $i > 0$  suas respectivas correções.

Entre os métodos perturbativos pós-HF, o método MP2 é talvez o mais comumente utilizado, pois apresenta um custo computacional de médio porte e resultados bastante satisfatórios. Maiores precisões podem ser obtidas com modelos de correções de ordens superiores (MP3, MP4), entretanto, de utilidade limitada ao tamanho do sistema molecular de estudo devido aos altos custos computacionais associados.

Como alternativa aos métodos perturbativos pós-HF, a Teoria do Funcional de Densidade (DFT – *Density functional theory*) tem sido amplamente utilizada para o cálculo de propriedades eletrônicas de sistemas moleculares. Esta é uma teoria que descreve, segundo a mecânica quântica, sistemas atômicos e moleculares em função da densidade eletrônica  $\rho(\mathbf{r})$  do sistema. Na formulação de Kohn-Sham da DFT, a energia eletrônica total do sistema pode ser descrita como

$$E[\rho] = E^T[\rho] + E^V[\rho] + E^J[\rho] + E^{\text{XC}}[\rho] \quad (12)$$

onde  $E^T$  é a energia cinética,  $E^V$  são as atrações elétron-núcleo e repulsões elétron-elétron,  $E^J$  são as repulsões elétron-elétron. O termo  $E^{\text{XC}}$  é denominado termo de troca-

correlação formado pelo funcional de troca  $E^X[\rho]$  e pelo funcional de correlação  $E^C[\rho]$ , dado por:

$$E^{XC}[\rho] = E^X[\rho] + E^C[\rho] \quad (13)$$

O termo de troca  $E^X[\rho]$  está relacionado a natureza *anti*-simétrica das funções de onda para os elétrons, e o termo de correlação  $E^C[\rho]$  representa a influência de um elétron sobre os demais. Para o cálculo destes termos, uma vez que a forma analítica do funcional de troca-correlação não é conhecido, são usadas diversas aproximações, dentre elas a *local-density approximation* (LDA), *local spin-density approximation* (LSDA), *generalized gradient approximation* (GGA) e meta-GGA.

Uma evolução destes funcionais envolveu a criação de funcionais híbridos, que utilizam em sua fórmula parte do termo de troca “exato” do método de HF. Por exemplo, o funcional B3LYP,<sup>213</sup> um dos mais utilizados atualmente no cálculo de geometria e propriedades moleculares, é representado como

$$E_{XC}^{B3LYP} = (1 - a_0 - a_x) E_X^{LSD} + a_0 E_X^{HF} + a_x E_X^{B88} + (1 - a_c) E_c^{VWN} + a_c E_c^{LYP} \quad (14)$$

sendo  $a_0 = 0,20$ ,  $a_x = 0,72$  e  $a_c = 0,81$ . Os três fatores de escala foram derivados por meio de ajuste dos parâmetros para um conjunto de dados termoquímicos (G1). Além disso, utilizou-se os funcionais GGA de troca B88 e de correlação não-local LYP, e o funcional LDA de correlação local VWN.

A grande vantagem da DFT, em relação aos métodos perturbativos pós-HF, está no ganho em velocidade computacional para a inserção da correlação eletrônica, tornando este método bastante popular, permitindo sua utilização em sistemas complexos onde a correlação eletrônica é importante. Em geral, são obtidas geometrias e propriedades moleculares melhores que o método HF e, para alguns funcionais, compatíveis com métodos pós-HF.

---

<sup>213</sup> (a) Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B* **1988**, 37, 785. (b) Becke, A. D. *Phys. Rev. A* **1988**, 38, 3098. (c) Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, 98, 5648.

### 2.3.3. Conjunto de funções de base<sup>210,211,212</sup>

Um conjunto de funções de base é definido como o conjunto de funções atômicas utilizadas na criação dos orbitais moleculares. A precisão de cálculos de propriedades físicas e químicas de sistemas moleculares é fundamentalmente dependente da escolha correta deste conjunto de funções de base.

A solução exata para o átomo de hidrogênio fornece orbitais com distribuição radial, podendo ser utilizadas funções do tipo Slater (“*Slater Type Orbitals*”, STO). Porém, sua forma matemática implica em uma grande dificuldade na resolução das integrais envolvidas. Por este motivo, as funções Gaussianas (“*Gaussian Type Orbitals*”, GTO) são usualmente escolhidas em substituição às STOs. Como uma única gaussiana não é capaz de reproduzir uma STO, combinam-se linearmente várias funções gaussianas primitivas GTOs, originando novas funções contraídas (CGTO).

Temos uma *função de base mínima* quando seleciona-se uma função de base para cada orbital atômico necessário para descrever um átomo. Assim, a base mínima do átomo de carbono é formada por 1 orbital 1s, 1 orbital 2s e 3 orbitais 3p. Já para o metano, seriam 5 orbitais 1s (4 para os hidrogênio e 1 para o carbono), 1 orbital 2s e 3 orbitais 3p. Funções de base mínimas do tipo STO-nG, concebidas por Pople, correspondem a combinação linear de “n” GTOs.

A fim de melhorar a flexibilidade das bases e permitir a contração/expansão de orbitais atômicos, utilizam-se funções de base de “valência estendida”, como por exemplo as bases de Pople. Nas bases *double-zeta*, cada orbital de valência é descrito por duas funções de base CGTO e o orbital interno por apenas uma função de base CGTO. Novamente para o metano, a base 6-31G, por exemplo, representa os orbitais atômicos da camada interna por 1 função CGTO (formada por 6 GTOs) e os orbitais de valência estendida por 2 funções CGTOs (uma formada por 3 GTOs e outra apenas 1 GTO). Bases *triple-zeta* como a 6-311G representa os orbitais atômicos da camada interna por 1 função CGTO (formada por 6 GTOs) e os orbitais de valência estendida por 3 funções CGTOs (uma formada por 3 GTOs e outras duas formadas cada uma por 1 GTO).

Funções adicionais de polarização podem ser aplicadas auxiliando nas distorções da nuvem eletrônica e, conseqüentemente, na correta descrição eletrônica do sistema. Para este propósito, adiciona-se uma função CGTO com número quântico  $l$  maior que o do máximo da camada de valência no estado fundamental do átomo. Por exemplo, a base de Pople 6-31G pode ser modificada adicionando funções de polarização, sendo representada entre parênteses tal como 6-31G(d,p). Neste caso, adiciona-se 3 funções de polarização “p” em cada átomo de hidrogênio e 5 cinco funções “d” nos demais átomos.

Finalmente, para a correta descrição de regiões distantes do núcleo, tal qual de ânions ou de átomos com pares de elétrons não ligantes, adicionam-se funções gaussianas difusas, identificadas pelo símbolo “+”. Por exemplo, na base 6-31+G, são aplicadas funções difusas nos átomos diferentes de hidrogênio. Por outro lado, o símbolo “+” adicional na função 6-31++G indica que em todos os átomos do sistema, inclusive os de hidrogênio, serão aplicados funções difusas.

Vale ressaltar que a combinação de um método (HF, DFT, MP2, etc) com um conjunto de funções de base compõe um *nível de teoria* e pode ser representado, por exemplo, como B3LYP/6-31G(d,p).

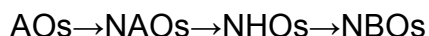
### 2.3.4. Teoria dos Orbitais Naturais de Ligação (NBO)<sup>214</sup>

Orbitais naturais de ligação (“*Natural Bond Orbitals*”, NBO) são orbitais localizados que se aproximam do conceito de ligação química tal qual proposto por Lewis, sendo amplamente utilizados na investigação de sistemas químicos. “Orbitais naturais” foram propostos inicialmente por Löwdin em busca da “melhor descrição possível” da densidade eletrônica molecular  $\rho(\mathbf{r})$  associada a  $\Psi$ . A partir destes “orbitais naturais”, Foster e Weinhold construíram procedimentos matemáticos que levaram a construção dos Orbitais Naturais Atômicos (“*Natural Atomic Orbitals*”, NAO), a partir de orbitais atômicos (“*Atomic Orbital*”, AO). Destes, são construídos os Orbitais Naturais

---

<sup>214</sup> (a) Badenhop, J. K.; Weinhold, F. *J. Chem. Phys.* **1997**, *107*, 5406. (b) Carpenter, J. E.; Weinhold, F. *J. Mol. Struct. (Theochem)* **1988**, *169*, 41. (c) Foster, J. P.; Weinhold, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7211. (d) Reed, A. E.; Curtiss, L. A.; Weinhold, F. *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 899. (e) Reed, A. E.; Weinhold, F. *Isr. J. Chem.* **1991**, *31*, 227. (f) Reed, A. E.; Weinhold, F. *J. Chem. Phys.* **1983**, *78*, 4066. (g) Weinhold, F. *J. Chem. Educ.* **1999**, *76*, 1141.

Híbridos (“*Natural Hybrid Orbital*”, NHO), que são conceitualmente semelhantes aos orbitais hibridizados obtidos a partir da teoria de ligação de valência ( $sp^3$ ,  $sp^2$ ,  $sp\dots$ ), que quando combinados, formam os NBOs.



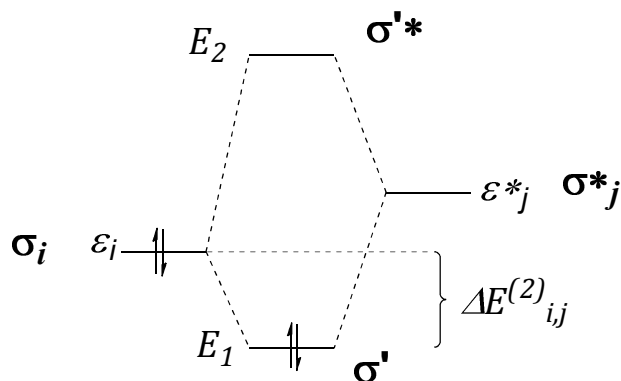
Portanto, o NBO  $\sigma_{AB}$  é formado, de acordo com o conceito de ligação simples, por dois NHOs  $h_A$ ,  $h_B$  centrados nos átomos A e B, com os correspondentes coeficientes de polarização  $c_A$  e  $c_B$ ,

$$\sigma_{AB} = c_A h_A + c_B h_B \quad (15)$$

que variam em função da natureza da ligação: entre covalente ( $c_A \approx c_B$ ) à iônica ( $c_A \gg c_B$ ). Adicionalmente, forma-se o orbital *anti*-ligante  $\sigma^*_{AB}$  correspondente, vazio, representando por:

$$\sigma^*_{AB} = c_A h_A - c_B h_B \quad (16)$$

Os orbitais doadores  $\sigma_{AB}$  e aceptores  $\sigma^*_{AB}$  formados podem ser analisados, assim como as implicações energéticas envolvidas nas interações hiperconjugativas do sistema. Por exemplo, sendo um orbital ligante  $\sigma_i$  de energia  $\varepsilon_i$  interagindo com um orbital *anti*-ligante  $\sigma^*_j$  de energia  $\varepsilon^*_j$ , temos a formação de dois novos orbitais  $\sigma'$  e  $\sigma'^*$  com energias  $E_1$  e  $E_2$ , sendo a energia de estabilização  $\Delta E^{(2)}_{ij}$  diretamente associada às interações hiperconjugativas em questão, conforme representado graficamente na figura 2.2 a seguir:



**Figura 2.2:** Interações hiperconjugativas  $\sigma_i \rightarrow \sigma^*_j$ .

As energias de estabilização  $\Delta E^{(2)}_{ij}$  podem ser estimadas através da teoria de perturbação de segunda ordem, sendo expressas pela equação

$$\Delta E^{(2)}_{ij} = q_i \frac{F(i,j)^2}{\varepsilon_j - \varepsilon_i} \quad (17)$$

onde  $q_i$  é a ocupação do orbital doador,  $\varepsilon_i$  e  $\varepsilon_j$  são as energias dos orbitais  $i$  e  $j$  e  $F(i,j)$  é o elemento fora da diagonal da matriz de Fock.

Adicionalmente a esta análise, é possível a obtenção da matriz de sobreposição  $S_{\langle i \rightarrow j \rangle} = \langle \sigma_{AB} | \sigma^*_{AB} \rangle$  entre os orbitais  $i$  e  $j$ , que, em termos práticos, fornece o grau de sobreposição entre os dois orbitais envolvidos na interação hiperconjugativa.

Outra ferramenta muito útil é a análise dos orbitais moleculares canônicos (“*Canonical Molecular Orbital analysis*”, CMO). Esta análise permite de forma qualitativa obter-se a contribuição  $t_{ai}$  de cada orbital NBO  $\Omega_a$  na formação de um MO  $\Psi_i$ . Cada  $\Psi_i$  é então expresso como:

$$\Psi_i \approx \sum_a^{NBOS} t_{ai} \Omega_a \quad (18)$$



### 2.3.5. Métodos teóricos para incluir o efeito do solvente: Modelo de solvatação contínuo<sup>211a,215</sup>

Grande parte dos processos químicos ocorre em solução. Portanto, a rigor, a inclusão do efeito do solvente nos cálculos de estruturas eletrônicas é fundamental para a obtenção de resultados satisfatórios. Por exemplo, o deslocamento químico nos espectros de RMN em moléculas orgânicas é dependente do tipo de solvente utilizado. Da mesma forma, determinados tipos de solvente podem afetar a cinética e a termodinâmica de diversas reações químicas.

Para isso, existem metodologias onde o solvente pode ser definido explicitamente ou implicitamente. Métodos de solvatação implícitos são amplamente utilizados em química teórica, conseguindo reproduzir o efeito do solvente de maneira satisfatória. Nesta metodologia, o solvente é representado como um meio contínuo.

No modelo de solvatação atual de Onsager, um dos mais simples para este propósito, o campo elétrico gerado pelo momento dipolar do soluto interage com o meio dielétrico contínuo. A resultante dessa polarização gera um campo elétrico no solvente que, por sua vez, provoca nova polarização no soluto. Em seguida, polarizações sucessivas são geradas até que não haja mais modificações no campo de reação. Além disso, o efeito do campo elétrico sobre o soluto é incluído no Hamiltoniano eletrônico para o cálculo de energia eletrônica, participando do processo SCF e, portanto, denominando este procedimento de campo de reação auto-consistente (“self-consistent reaction field”, SCRF). Porém, para o campo de reação, considera-se uma cavidade de simetria esférica, a qual não é uma aproximação razoável para solutos de simetria não-esférica. Além disso, o contínuo caracteriza-se apenas pela sua constante dielétrica.

Outro modelo bastante popular, conhecido como modelo do contínuo polarizável (“*Polarizable Continuum Model*”, PCM), constrói a cavidade por meio de esferas sobrepostas, uma para cada átomo, com raios que dependem da natureza do átomo. De maneira geral, para este modelo, é feito o cálculo de cargas pontuais do soluto localizadas nas fronteiras da cavidade, que polarizam o contínuo e que novamente

<sup>215</sup> (a) Miertuš, S.; Srocco, E.; Tomasi, J. *Chem. Phys.* **1981**, *55*, 117. (b) Miertuš, S.; Tomasi, J. *Chem. Phys.* **1982**, *65*, 239. (c) Tomasi, J.; Persico, M. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2017. (d) Wong, M. W.; Wiberg, K. B.; Frish, M. J. *J. Chem. Phys.* **1991**, *95*, 8991. (e) Onsager, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1936**, *58*, 1486.

induzem novas cargas sobre a superfície que envolve a cavidade do soluto. Estas cargas são introduzidas no Hamiltoniano em forma de um potencial eletrostático.

## 2.4. Parte Experimental

Todas as reações aldólicas envolvendo enolatos de boro pré-formados foram conduzidas experimentalmente sob condições de controle cinético. Além disso, a etapa limitante destas reações aldólicas é a formação do novo estereocentro do aduto de aldol obtido. Portanto, a comparação das energias relativas dos estados de transição respectivos é suficiente para investigarmos a influência exercida pelos substituintes  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  e  $\delta$  em questão. Vale ressaltar que nosso trabalho teve como objetivo principal uma avaliação qualitativa dos resultados experimentais obtidos, não tendo a pretensão de obter exatidão nestas energias ou seletividades previstas.

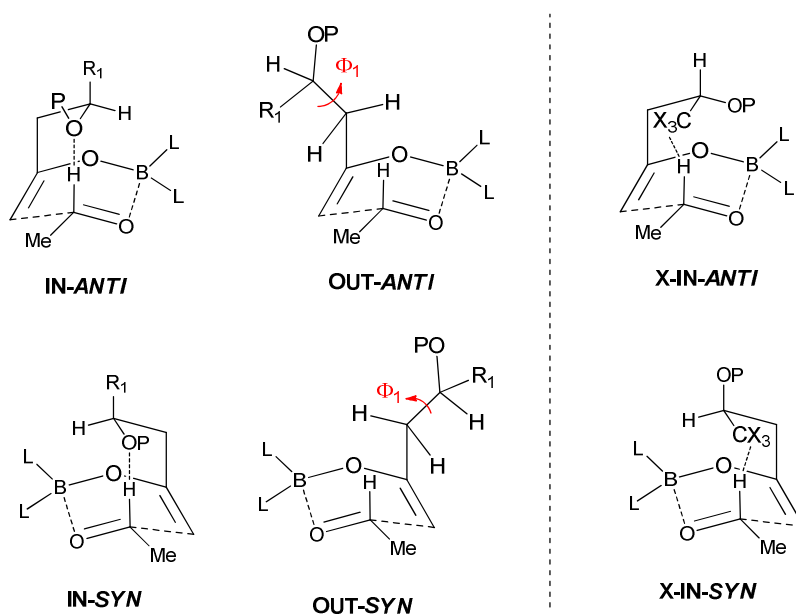
### 2.4.1. Métodos Computacionais

Para os cálculos das estruturas eletrônicas dos estados de transição das reações aldólicas foram utilizados os programas Gaussian03 ou Gaussian09.<sup>216</sup> Os estados de transição foram caracterizados por meio da opção “opt=(ts,noeingtest,calcfc)” juntamente com a opção “nosymm”. Além dos estados de transição **IN**, as geometrias iniciais dos estados de transição diastereoisoméricos foram geradas através da rotação do ângulo diedro  $\varphi_1$  nos confôrmeros **OUT**, conforme representado no esquema 2.34. Adicionalmente, para  $\beta$ -trihalo metilcetonas, também foram geradas geometrias correspondentes aos estados de transição representados por **X-IN**. Nos estudos modelo

---

<sup>216</sup> Gaussian 09, Revision B.1, Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, Jr., J. A.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, N. J.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, Ö.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.

das reações, a fim de facilitarmos os cálculos teóricos, os substituintes PMB e TBS foram substituídos por Bn e TMS, respectivamente. Trabalhos teóricos anteriores demonstraram que esta substituição não influencia na previsão da seletividade destas reações.<sup>190</sup> Para todas as reações, foi utilizado o acetaldeído (etanal). Confôrmeros das geometrias iniciais assumindo uma geometria do tipo bote foram adotados, tal qual indicados por Paton e Goodman, como os mais favoráveis para esta classe de reações. O estado de transição do tipo bote minimiza as interações 1,3-diaxiais que ocorrem em estados de transição similares com geometria cadeira.<sup>190</sup>



**Esquema 2.34:** Geometrias iniciais geradas nos estudos teóricos.

Todas as geometrias geradas foram otimizadas sem restrição e em vácuo, utilizando o funcional híbrido B3LYP<sup>214</sup> e a função de base 6-31G(d,p). Trabalhos anteriores demonstraram que este nível de teoria foi suficiente para a descrição de reações aldólicas envolvendo enolatos de boro.<sup>190</sup> As geometrias dos estados de transição otimizadas foram submetidas a cálculos de frequência assegurando que estes pontos estacionários representam um máximo na curva na superfície de energia potencial (“*Potencial Energy Surface*”, PES) e os autovetores inspecionados para confirmar as coordenadas esperadas da reação aldólica. Adicionalmente, a cada grupo de confôrmeros (*anti* e *syn*) escolheu-se 1 representante de menor energia e realizou-

se a análise da coordenada intrínseca da reação (“*Intrinsic Reaction Coordinate*”, IRC). As coordenadas cartesianas de todas as geometrias dos estados de transição caracterizados neste trabalho estão descritas descritas na seções suplementares das referências 202, 207 e 208.

As geometrias otimizadas foram então submetidas a um cálculo de ponto único (*single-point*) em Et<sub>2</sub>O ou CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para a obtenção das energias dos estados de transição. Escolheu-se esta estratégia tendo como base os trabalhos de Paton e Goodman, visto que as geometrias obtidas a partir da otimização dos estados de transição de enolatos de boro de metilcetonas utilizando o efeito do solvente e em vácuo foram praticamente idênticas. Da mesma forma, comparou-se as energias relativas destas estruturas totalmente otimizadas utilizando o efeito do solvente com as obtidas apenas com o *single-point* a partir das geometrias otimizadas em vácuo, concluindo não haver diferença entre elas.<sup>190</sup> Isso ocorre devido a natureza apolar destes estados de transição cíclicos. No entanto, a inclusão do efeito do solvente leva em consideração a interação entre os grupos polares do sistema com o contínuo e a sua omissão poderia exagerar as interações eletrostáticas intramoleculares do sistema. Sendo assim, utilizou-se o método de solvatação implícito PCM a partir das variantes IEF-PCM<sup>217</sup> e o SMD.<sup>218</sup> Para fins de comparação, em alguns casos, nos cálculos de *single-point* utilizou-se o funcional B3LYP em combinação com as funções de base 6-31G(d,p), 6-31+G(d,p) e 6-311++G(d,p), assim como a teoria de perturbação MP2, em combinação com a função de base 6-31+G(d,p). A inclusão de funções difusas nesta etapa buscou a representação da natureza dos pares de elétrons não ligantes do oxigênio que participam da ligação de hidrogênio estabilizante nos estados de transição “IN”. Considerou-se apenas a energia eletrônica do sistema.

Com respeito ao método de solvatação IEF-PCM, o pacote Gaussian nas versões 03 e 09 tiveram, segundo a própria empresa, uma considerável mudança, apresentando este último uma melhora considerável no cômputo das energias de solvatação.<sup>219</sup> Sendo assim, o método predefinido IEF-PCM no Gaussian03 constrói a cavidade molecular utilizando os raios atômicos segundo a topologia UA0 (“*United Atom*

---

<sup>217</sup> Scalmani, G.; Frisch, M. J. *J. Chem. Phys.* **2010**, *132*, 13110.

<sup>218</sup> Marenich, A. V.; Cramer, C. J.; Truhlar, D. G. *J. Chem. Phys. B* **2009**, *113*, 6378.

<sup>219</sup> Rayne, S.; Forest, K. *Nature Precedings* <<http://dx.doi.org/10.1038/npre.2010.4864.1>> (**2010**)

*Topological Model*”), construída a partir dos raios atômicos parametrizados do campo de força UFF (“Universal Force Field”), mas estando os hidrogênios delimitados dentro da esfera do átomo a que estão ligados. Já o método predefinido IEF-PCM no Gaussian09, constrói a cavidade molecular utilizando os raios atômicos obtidos segundo o campo de força UFF escalonado por 1,1 e, neste caso, cada hidrogênio possui sua esfera individual. Em todos os cálculos deste trabalho, utilizamos os respectivos métodos em seus modos pré-definidos.

A análise dos orbitais naturais de ligação foi realizada utilizando o programa NBO 5.0<sup>220</sup> conforme implementado nos programas Gaussian03 e Gaussian 09, utilizando o nível de teoria B3LYP/6-31G(d,p). As energias de deslocalização foram calculadas a partir da teoria de perturbação de segunda ordem utilizando as opções “pop=nboread” e “\$nbo E2PERT=0,05 \$end”. A análise da matriz de sobreposição  $S_{\langle i-j \rangle}$  na análise SPNBO foi realizada utilizando as opções “pop=nboread” e “\$nbo SPNBO \$end”. A análise CMO foi realizada utilizando as opções “pop=nboread” e “\$nbo cmo \$end”.

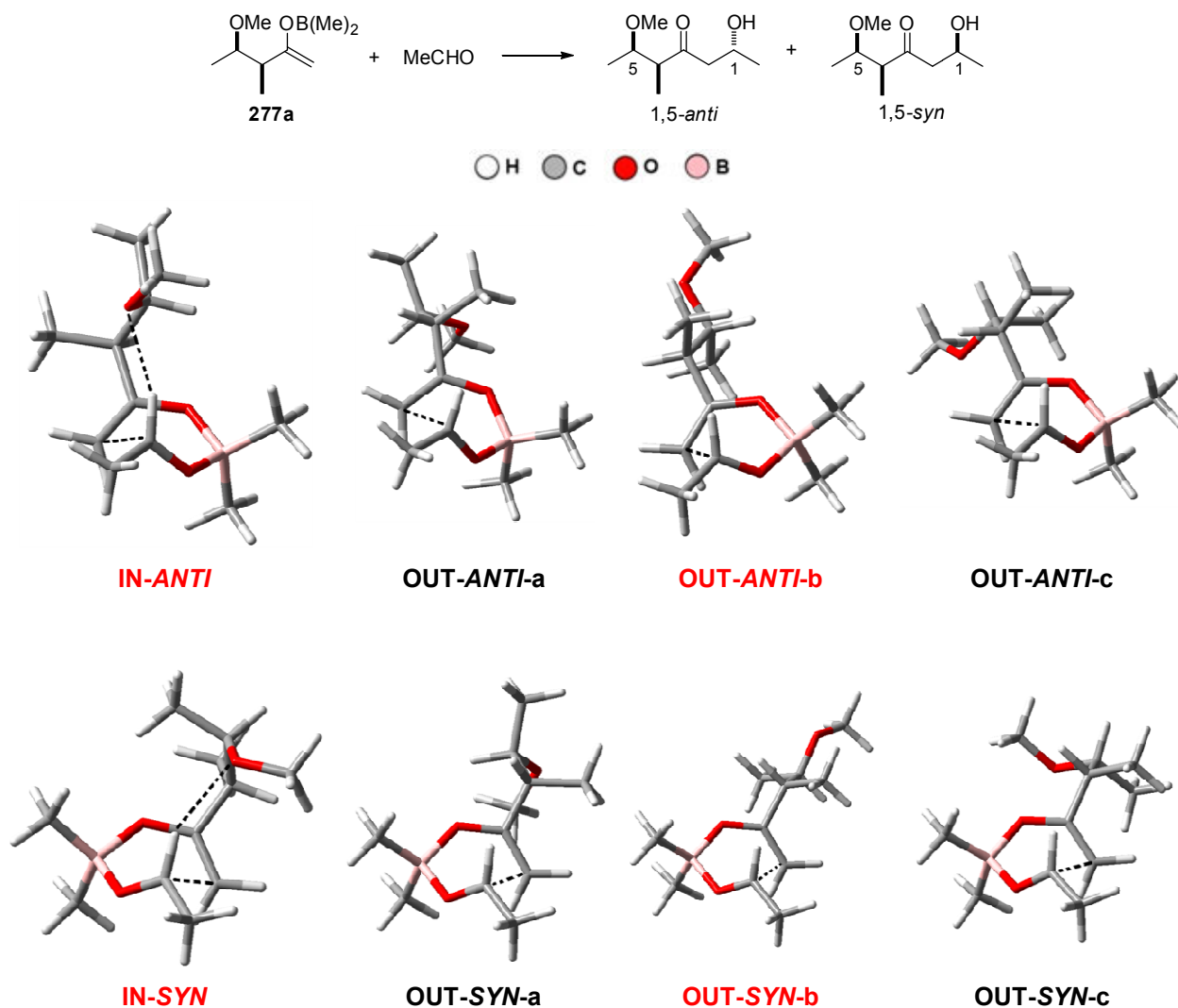
## 2.5. Resultados e discussão

### 2.5.1. Influência do estereocentro em $\alpha$

Nós ficamos intrigados com o fato da metilcetona 1,2-*syn* **277** contendo um grupo protetor PMB conduzir a baixos níveis de seletividade (Esquema 2.24). Conforme discutido anteriormente, possivelmente, uma competição entre as estereoiduções exercidas pelos estereocentros  $\alpha$  (1,4-*syn*) e  $\beta$  (1,5-*anti*), levou a uma redução nos níveis de seletividade para estas reações, já que a cetona **269** (Esquema 2.20), que não apresenta o centro em  $\alpha$ , conduziu a excelentes seletividades 1,5-*anti*.

Baseado nestes resultados, nós realizamos cálculos teóricos dos estados de transição competitivos levando a ambos os adutos de aldol 1,5-*anti* e 1,5-*syn*. Inicialmente, a reação aldólica envolvendo o modelo **277a** (relativo à metilcetona **277** no esquema 2.24) foi investigada, substituindo os grupos: do enolato,  $\beta$ -*i*-Pr por  $\beta$ -Me e  $\beta$ -OPMB por  $\beta$ -OMe, da borana *c*-Hex por Me (Figura 2.3).

<sup>220</sup> Glendening, E. D.; Badenhoop, J. K.; Reed, A. E.; Carpenter, J. E.; Bohmann, J. A.; Morales, C. M.; Weinhold F. (Theoretical Chemistry Institute, University of Wisconsin, Madison, WI, 2009); <http://www.chem.wisc.edu/~nbo5>.



**Figura 2.3:** Estados de transição para a reação aldólica entre o enolato de boro **277a** e etanal [B3LYP/6-31G(d,p) (Gaussian03)].

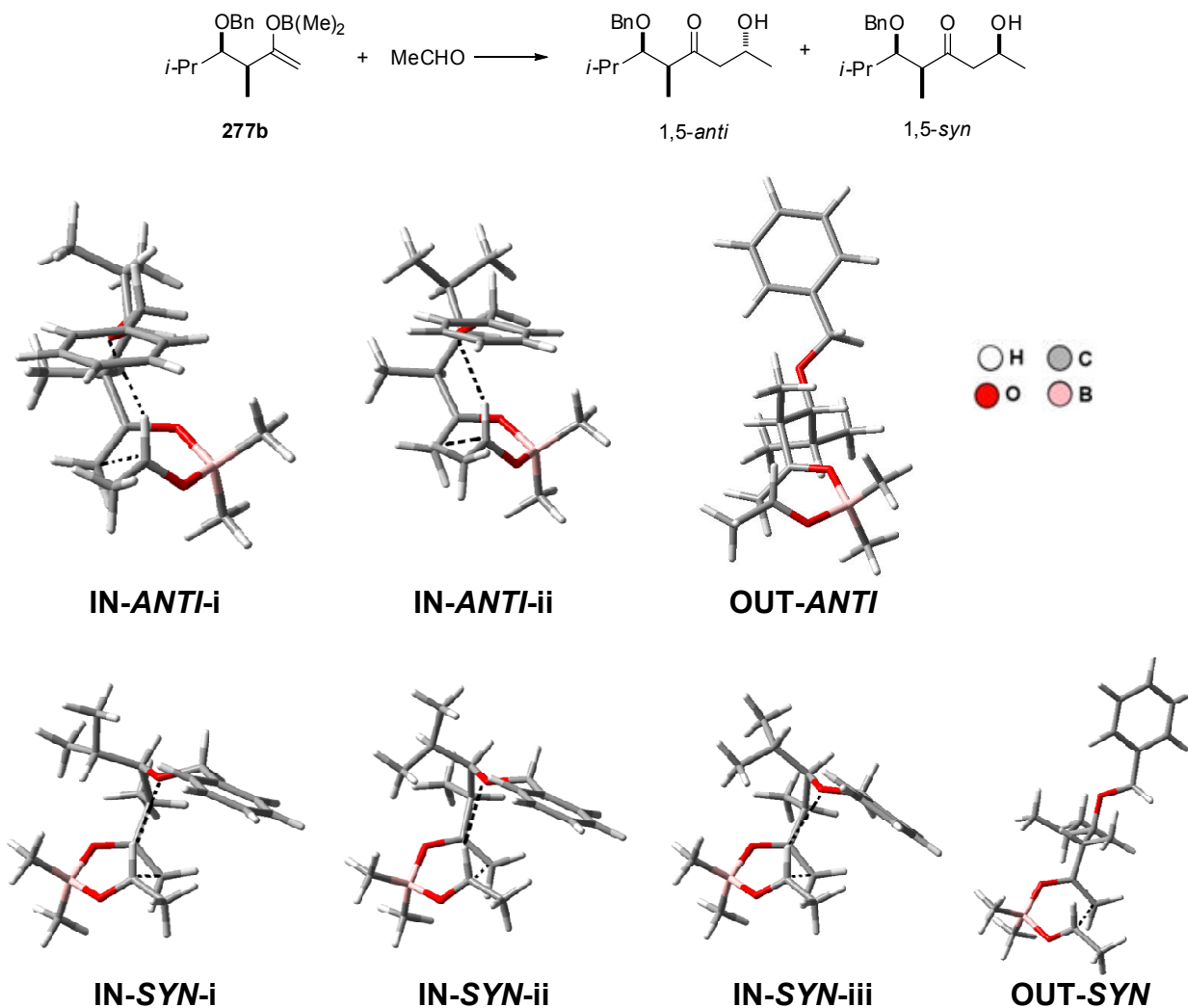
Os resultados apresentados na tabela 2.3 correspondem as energias encontradas neste estudo. A análise das energias relativas revelou uma preferência energética para os conformêros “**IN**”, que apresentam uma ligação de hidrogênio C-H formil, com energias de 3,1 e 2,9 kcal/mol para **IN-ANTI** (2,354 Å) e **IN-SYN** (2,372 Å), respectivamente, em comparação aos conformêros “**OUT**”. O estado de transição **IN-ANTI**, que leva à formação do isômero 1,5-*anti*, é apenas 0,5 kcal/mol mais estável que o estado de transição **IN-SYN** de maior energia relativa, o que indica uma baixa diastereodiferenciação. Estes resultados estão em acordo com os resultados

experimentais (Esquema 2.24) e com nossas expectativas mecanísticas. Acreditamos que a interação repulsiva do tipo  $A_{1,3}$  entre o grupo  $\alpha$ -Me e a dupla ligação do enolato desestabilize o estado de transição **IN-ANTI**. Obviamente, o confômero **IN-SYN** é ainda de maior energia dado a existência, neste caso, das interações  $\beta$ -Me  $\leftrightarrow$  Me(borana), conforme previsto pelo modelo de Goodman.

**Tabela 2.3:** Estados de transição para a reação aldólica entre o enolato de boro **277a** e etanal [B3LYP/6-31G(d,p) (Gaussian03)].

ET	Energia absoluta fase gasosa (Hartrees)	Energia relativa (kcal/mol)	Frequência imaginária ( $cm^{-1}$ )	Ligação de hidrogênio $r(O-HC)$ (Å)	E (NBO) (kcal/mol)	Energia <i>single-point</i> (Et <sub>2</sub> O) (Hartree)	Energia relativa (Et <sub>2</sub> O) kcal/mol)
<b>IN-ANTI</b>	<b>-683,5936941</b>	<b>0,0</b>	<b>-189,44</b>	<b>2,354</b>	<b>3,1</b>	<b>-683,5975906</b>	<b>0,0</b>
OUT-ANTI-a	-683,5881172	3,5	-148,04	-	-	-683,5926600	3,1
<b>OUT-ANTI-b</b>	<b>-683,5927500</b>	<b>0,6</b>	<b>-206,34</b>	-	-	<b>-683,5967465</b>	<b>0,5</b>
OUT-ANTI-c	-683,5896996	2,5	-147,25	-	-	-683,5936451	2,5
<b>IN-SYN</b>	<b>-683,5930295</b>	<b>0,4</b>	<b>-229,55</b>	<b>2,372</b>	<b>2,9</b>	<b>-683,5967945</b>	<b>0,5</b>
IN-SYN-a	-683,5893468	2,7	-186,64	-	-	-683,5936762	2,5
<b>IN-SYN-b</b>	<b>-683,5899547</b>	<b>2,3</b>	<b>-183,87</b>	-	-	<b>-683,5945179</b>	<b>1,9</b>
IN-SYN-c	-683,5874775	3,9	-178,53	-	-	-683,5920957	3,4

Em seguida, o modelo **277b** que se aproxima mais com o sistema experimental de estudo (relativo à metilcetona **277** no esquema 2.24) foi também investigado. Os estados de transição de menor energia são mostrados na figura 2.4. Para este estudo, partiu-se das geometrias de menor energia “**IN**” e “**OUT**” referentes ao modelo **277a**. Além disso, 3 geometrias adicionais para os dois estados de transição “**IN**”, envolvendo a rotação da ligação do grupo  $\beta$ -*i*-Pr (i-iii), foram consideradas.



**Figura 2.4:** Estados de transição para a reação aldólica entre o enolato de boro **277b** e etanal [B3LYP/6-31G(d,p) (Gaussian03)].

A análise das energias descritas na tabela 2.4 mostrou que o funcional B3LYP forneceu, curiosamente, energias relativas menores para os estados de transição competitivos “OUT”. O estado de transição **OUT-ANTI**, que leva a formação do aduto 1,5-*anti*, apresentou menor energia relativa e em larga diferença quando comparado ao estado de transição competitivo **OUT-SYN** (1,3 kcal/mol). Assim, apesar do senso de indução estar correto, esta energia nos indica a formação exclusiva do produto 1,5-*anti*, em desacordo com nossos resultados experimentais. Além disso, o senso de indução



1,5-*anti* via um estado de transição “**OUT**”, e, portanto, sem ser conduzido pela ligação de hidrogênio proposta no modelo de Goodman, conforme apontada anteriormente pelo nosso sistema modelo **227a** (Figura 2.3 e Tabela 2.3), nos pareceu improvável e indicou uma possível limitação no nível de teoria empregado para descrição deste sistema.

Sendo assim, um novo nível de teoria foi empregado (B3LYP/6-311++G(d,p)) para o cálculo das energias *single-point*, mas que não acarretou em mudanças significativas das energias relativas, conforme indicado na tabela 2.5. Por outro lado, usando o nível de teoria MP2/6-31+G(d,p) observou-se uma preferência energética para os confômeros **IN-ANTI-i** e **IN-SYN-i**, que apresentam uma ligação de hidrogênio C-H formil, com energias de 2,2 e 2,4 kcal/mol para **IN-ANTI-i** (2,389 Å) e **IN-SYN** (2,404 Å), respectivamente. O confômero **IN-ANTI-i** apresentou-se 0,9 kcal/mol mais estável que **IN-SYN-i**. A análise qualitativa destes resultados nos leva as mesmas conclusões anteriores a respeito da influência do centro  $\alpha$ -Me na redução da seletividade 1,5.

**Tabela 2.4:** Estados de transição para a reação aldólica envolvendo o enolato de boro **277b** e etanal [B3LYP/6-31G(d,p) (Gaussian03)].

ET	Energia absoluta fase gasosa (Hartrees)	Energia relativa (kcal/mol)	Frequência imaginária ( $cm^{-1}$ )	Ligação de hidrogênio r(O--HC) (Å)	E (NBO) (kcal/mol)	Energia <i>single-point</i> (Et <sub>2</sub> O) (Hartree)	Energia relativa (Et <sub>2</sub> O) (kcal/mol)
<b>IN-ANTI-i</b>	-993,2805977	1,0	-207,35	2,389	2,2	-993,2859410	1,2
IN-ANTI-ii	-993,2796127	1,6	-216,62	2,415	2,0	-993,2852473	1,7
IN-ANTI-iii				não encontrado			
<b>OUT-ANTI</b>	-993,2822343	0,0	-204,13	-	-	-993,2878867	0,0
<b>IN-SYN-i</b>	-993,2797259	1,6	-217,18	2,404	2,4	-993,2848969	1,9
IN-SYN-ii	-993,2780376	2,6	-264,14	2,483	1,75	-993,2838575	2,5
IN-SYN-iii	-993,2733120	5,6	-260,16	2,472	1,83	-993,2791595	5,5
<b>OUT-SYN</b>	-993,2796201	1,6	-178,63	-	-	-993,2857633	1,3

**Tabela 2.5:** Energia *single-point* usando um nível de teoria mais acurado para o enolato de boro **277b** e etanal.

TS	B3LYP/6-311++G(d,p) // B3LYP/6-31G(d,p)		MP2/6-31+G(d,p) // B3LYP/6-31G(d,p)	
	Energia <i>Single-Point</i> (Et <sub>2</sub> O) (Hartree) <sup>a</sup>	Energia relativa (Et <sub>2</sub> O) (kcal/mol)	Energia <i>Single-Point</i> (Et <sub>2</sub> O) (Hartree) <sup>b</sup>	Energia relativa (Et <sub>2</sub> O) (kcal/mol)
IN-ANTI-i	-993,5165643	1,8	-990,2227918	0,0
IN-ANTI-ii	-993,5157667	2,3	-990,2220441	0,5
OUT-ANTI	-993,5194858	0,0	-990,2190796	2,3
IN-SYN-i	-993,5151759	2,7	-990,2215061	0,8
IN-SYN-ii	-993,5132506	3,9	-990,2198605	1,8
IN-SYN-iii	-993,5086417	6,8	-990,2143324	5,3
OUT-SYN	-993,5174799	1,3	-990,2160666	4,2

<sup>a)</sup> Cálculos realizados no Gaussian03. <sup>b)</sup> Cálculos realizados no Gaussian09.

Com relação aos resultados controversos empregando a DFT, uma possível explicação reside na própria natureza destes funcionais. Trabalhos recentes demonstram que para sistemas estericamente impedidos, o funcional B3LYP leva a geometrias de boa qualidade, mas energias relativas, nestes casos, insatisfatórias.<sup>221</sup> De maneira geral, a DFT é deficiente na descrição de interações não covalentes, que incluem as forças de van der Waals, ligações de hidrogênio, interações  $\pi$ -stacking, etc. Portanto, a análise de estados de transição competitivos envolvendo pequenas diferenças nas energias relativas, pode fornecer resultados discrepantes quando utilizada a DFT. Uma das soluções, conforme apontado por Schreiner e col.<sup>221a</sup> seria o emprego do cálculo *single-point* utilizando métodos perturbativos, por exemplo MP2, a partir de geometrias DFT, conforme realizado em nosso trabalho.

Outra forma de solucionar as deficiências dos funcionais DFT tem sido através da inclusão de novas funções no termo de correlação-troca com o propósito de descrever corretamente as propriedades de interesse. Para esta finalidade, vários

<sup>221</sup> (a) Schreiner, P. R.; Folkin, A. A.; Pascal, R. A.; Meijere, A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3635. (b) Grimme, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4460. (c) Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5753. (d) Wodrich, M. D.; Corminboeuf, C.; Schreiner, P. R.; Fokin, A. A.; Schleyer, P. v. R. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1851. (e) Schreiner, P. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4217. (f) Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 157.

funcionais são descritos na literatura.<sup>222</sup> O único problema é que nem sempre um funcional que descreve bem interações não-covalentes fornecerá boas energias de reação e/ou propriedades básicas (energias de atomização, ionização, etc), como mostram vários “*benchmarks*”.<sup>222,223</sup>

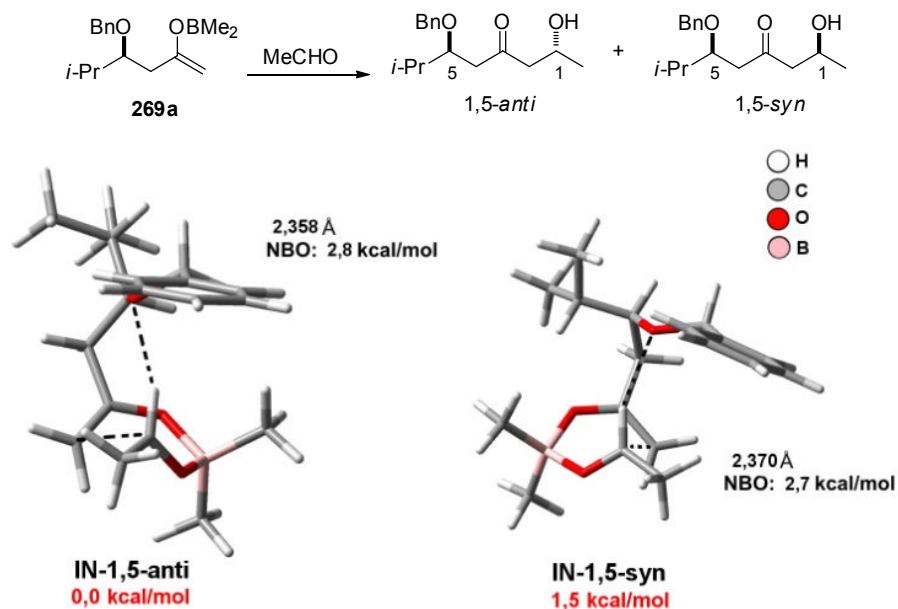
Apesar disso, de maneira geral, as energias relativas para diversos sistemas são descritas razoavelmente bem utilizando DFT, já que os erros implícitos do funcional empregado são sistemáticos. Assim, o balanço entre “tempo de cálculo”/“precisão de análise” nos fez continuar com o funcional B3LYP em especial dado a sua razoável performance no estudo de estados de transição conforme mostra o trabalho de Simón e Goodman.<sup>224</sup>

A fins de comparação, tomamos as geometrias já publicadas na literatura envolvendo os estados de transição competitivos do modelo **269a**, referente a cetona **269** no esquema 2.20.<sup>190c</sup> Com estas geometrias, calculamos as energias de *single-point*, sendo estes resultados apresentados na figura 2.5. Comparando os confôrmeros mais estáveis **IN-ANTI** e **IN-SYN** dos modelos **269a** e **277b**, figura 2.5 e tabela 2.5, respectivamente, nota-se uma redução em torno de 0,6 kcal/mol nas energias relativas, em MP2, com a inserção do estereocentro em  $\alpha$ . Este resultado, possivelmente se deva ao aumento da energia estérea oriunda da repulsão  $A_{1,3}$  presente no confôrmero **IN-ANTI**, o que na prática representa uma redução na seletividade desta reação tal qual observado experimentalmente.

<sup>222</sup> Goerigk, L.; Grimme, S. *Phys. Chem. Phys.* **2011**, *13*, 6670.

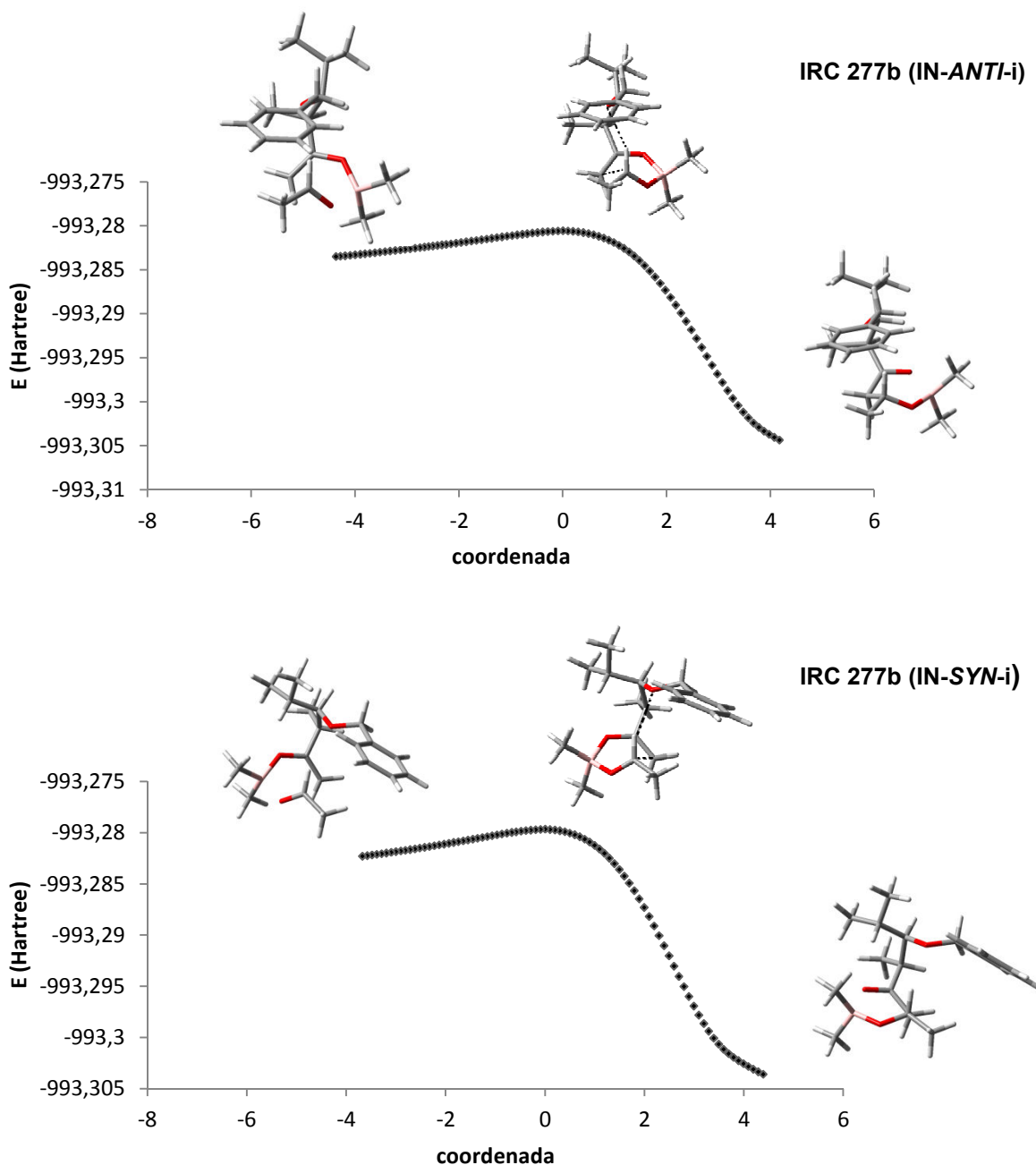
<sup>223</sup> (a) Wheeler, S. E.; Moran, A.; Pieniazek, S. N.; Houk, K. N. *J. Phys. Chem. A* **2009**, *113*, 10376. (b) Lynch, B. J.; Truhlar, D. G. *J. Phys. Chem. A* **2003**, *107*, 8996. (c) Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110*, 10478. (d) Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *J. Chem. Theor. Comput.* **2005**, *1*, 415. (e) Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *J. Phys. Chem. C* **2008**, *112*, 6860. (f) Zhao, Y.; Lynch, B. J.; Truhlar, D. G. *J. Phys. Chem. A*, **2004**, *108*, 2715. (g) Zhao, Y.; González-García, N.; Truhlar, D. G. *J. Phys. Chem. A*, **2005**, *109*, 2012. (h) Zhao, Y.; Tishchenko, O.; Gour, J. R.; Li, W.; Lutz, J. J.; Piecuch, P.; Truhlar, D. *J. Phys. Chem. A* **2009**, *113*, 5786. (i) Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *Theor. Chem. Acc.* **2008**, *120*, 215. (j) Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *J. Chem. Theor. Comput.* **2009**, *5*, 324. (k) Jurečka, P.; Sponer, J.; Cerny, J.; Hobza, P. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2006**, *8*, 1985. (l) Takatani, T.; Hohenstein, E. G.; Malagoli, M.; Marshall, M. S.; Sherrill, C. D. *J. Chem. Phys.* **2010**, *132*, 144104. (m) Podeszwa, R.; Patkowski, K.; Szalewicz, K. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2010**, *12*, 5974. (n) Grimme, S.; Steinmetz, M.; Korth, M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2118. (o) Korth, M.; Grimme, S. *J. Chem. Theor. Comput.* **2009**, *5*, 993. (p) Goerigk, L.; Grimme, S. *J. Chem. Theor. Comput.* **2010**, *6*, 107. (q) Goerigk, L.; Grimme, S. *J. Chem. Theor. Comput.* **2011**, *7*, 291.

<sup>224</sup> Simón, L.; Goodman, J. M. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 689.



**Figura 2.5:** Estados de transição calculados em B3LYP/6-31g(d,p). Energias relativas em MP2/6-31+g(d,p)// B3LYP/6-31g(d,p) (Et<sub>2</sub>O – Gaussian 09).

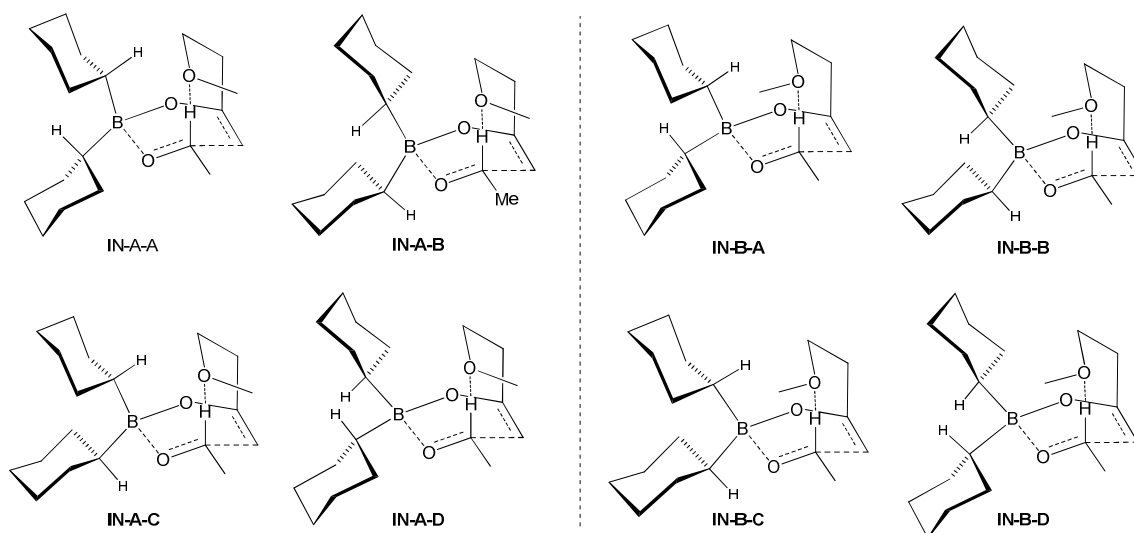
Para confirmar a natureza dos estados de transição de menor energia para **277b**, os IRCs destas estruturas foram computados e representados na figura 2.6 a seguir. Podemos observar claramente a partir dos estados de transição **IN-ANTI-i** e **IN-SYN-i** a formação dos reagentes e respectivos produtos.



**Figura 2.6:** IRC referente aos estados de transição de menor energia para **277b**.

Nosso próximo passo foi investigar o comportamento destas reações na presença do substituinte ciclohexil (*c*-Hex) na borana. Até este momento, o grupo Me havia sido usado em substituição ao grupo *c*-Hex. Em primeiro lugar, arbitrariamente, assumiu-se que a conformação de menor energia para o anel *c*-Hex seria cadeira. Em segundo lugar, foram geradas as geometrias representadas na figura 2.7, a partir da

rotação da ligação B-(c-Hex) e do diedro  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_3$ . Todos estes estados de transição foram calculados sem restrição, sendo que muitos deles não convergiram para um ponto de máximo na curva de energia potencial. Aos que convergiram, verificou-se que a conformação **IN-B-A** foi a de menor energia. As energias relativas destas estruturas estão representadas na tabela 2.6.

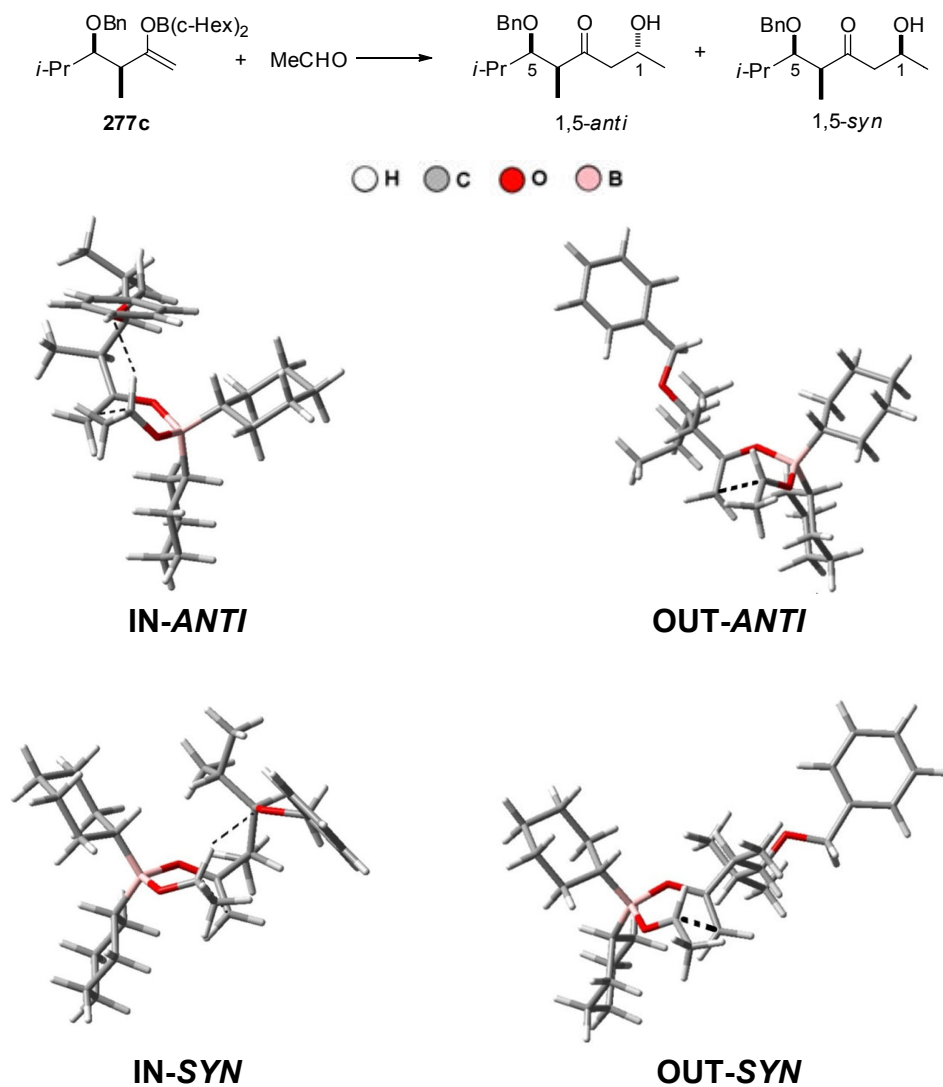


**Figura 2.7:** Geometrias iniciais dos estados de transição envolvendo enolatos de dicalclohexil borana [B3LYP/6-31g(d,p) (Gaussian 03)].

**Tabela 2.6:** Estados de transição envolvendo enolatos de dicalclohexil borana [B3LYP/6-31g(d,p) (Gaussian 03)].

TS	Energia absoluta fase gasosa (Hartrees)	Energia relativa (kcal/mol)	Frequência imaginária ( $\text{cm}^{-1}$ )	Energia Single-Point ( $\text{Et}_2\text{O}$ ) (Hartree)	Energia Relativa ( $\text{Et}_2\text{O}$ ) (kcal/mol)
IN-A-A	-995,695019	1,5	-173,65	-995,699097	1,2
IN-A-B	-995,695612	1,2	-218,96	-995,699347	1,1
IN-A-C			não encontrado		
IN-A-D	-995,695503	1,2	-162,11	-995,699661	0,9
IN-B-A	-995,697473	0	-125,55	-995,701076	0,0
IN-B-B			não encontrado		
IN-B-C			não encontrado		
IN-B-D			não encontrado		

Tendo a conformação preferencial do grupo *c*-Hex, examinamos a influência deste substituinte nos enolatos de boro no modelo **277c** (relativo à metilcetona **277** no esquema 2.24). As geometrias iniciais foram geradas a partir dos estados de transição de menor energia do modelo **277b**, substituindo o grupo Me da borana pelo grupo *c*-Hex, na configuração **IN-B-A** (Figura 2.7). Após otimização sem restrição destas geometrias, foram obtidas as estruturas representadas na figura 2.8.



**Figura 2.8:** Estados de transição para a reação aldólica entre o enolato de boro **277c** e etanal, levando aos adutos de aldol 1,5-*anti* e 1,5-*syn*. Estados de transição calculados em B3LYP/6-31G(d,p) (Gaussian03).

As tabelas 2.7 e 2.8 resumizam as energias relativas obtidas para **277c**. Comparando **277b** e **277c**, observa-se que os grupos *c*-Hex inseridos não levaram a mudanças significativas nas geometrias ou mesmo nas energias relativas destes estados de transição, independente do nível de teoria utilizado. Conclui-se destes resultados, que o grupo *c*-Hex não participa do processo de diastereodiferenciação e, possivelmente, apenas mantém o anel em uma conformação rígida, do tipo bote, evitando assim repulsões 1,3-diaxiais.

**Tabela 2.7:** Estados de transição para a reação aldólica envolvendo o enolato de boro **277c** e etanal. Estados de transição calculados em B3LYP/6-31G(d,p) (Gaussian03).

ET	Energia absoluta fase gasosa (Hartrees)	Energia relativa (kcal/mol)	Frequência imaginária ( $\text{cm}^{-1}$ )	Ligação de hidrogênio r(O--HC) (Å)	E (NBO) (kcal/mol)	Energia <i>single-point</i> (Et <sub>2</sub> O) (Hartree)	Energia relativa (Et <sub>2</sub> O) (kcal/mol)
IN-ANTI	-1384,0162486	0,5	-182,27	2,353	2,6	-1384,0205867	1,2
OUT-ANTI	-1384,0170605	0,0	-149,45	-	-	-1384,0225313	0,0
IN-SYN	-1384,0141049	1,9	-199,87	2,403	2,4	-1384,0188222	2,3
OUT-SYN	-1384,0144222	1,7	-124,07	-	-	-1384,0202221	1,4

**Tabela 2.8:** Energia *single-point* usando um nível de teoria mais acurado para o enolato de boro **277c** e etanal. (Gaussian03).

TS	B3LYP/6-311++G(d,p) // B3LYP/6-31G(d,p)		MP2/6-31+G(d,p) // B3LYP/6-31G(d,p)	
	Energia <i>Single-Point</i> (Et <sub>2</sub> O) (Hartree)	Energia relativa (Et <sub>2</sub> O) (kcal/mol)	Energia <i>Single-Point</i> (Et <sub>2</sub> O) (Hartree)	Energia relativa (Et <sub>2</sub> O) (kcal/mol)
IN-ANTI	-1384,3230172	2,1	-1379,6960035	0,0
OUT-ANTI	-1384,3263071	0,0	-1379,6918886	2,6
IN-SYN	-1384,3214941	3,0	-1379,6948084	0,7
OUT-SYN	-1384,3243607	1,2	-1379,6882474	4,9

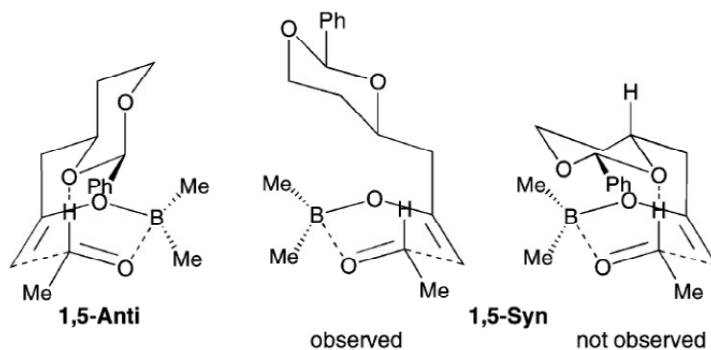
### 2.5.2. Influência dos estereocentros $\alpha$ , $\beta$ e $\gamma$ de $\beta$ -alcoxi metilcetonas

Conforme demonstrado no esquema 2.24, altos níveis de seletividade 1,5-*anti* foram obtidos utilizando a cetona **279** possuindo um protetor cíclico, indicando que o estereocentro  $\alpha$ -Me exerce influência secundária, mas não desprezível. Além disso,



demonstrou-se que o estereocentro  $\gamma$ -Me exerce uma influência significativa na seletividade de reações aldólicas envolvendo os sistemas benzilideno acetais **280** e **281** estudados (Esquema 2.25).

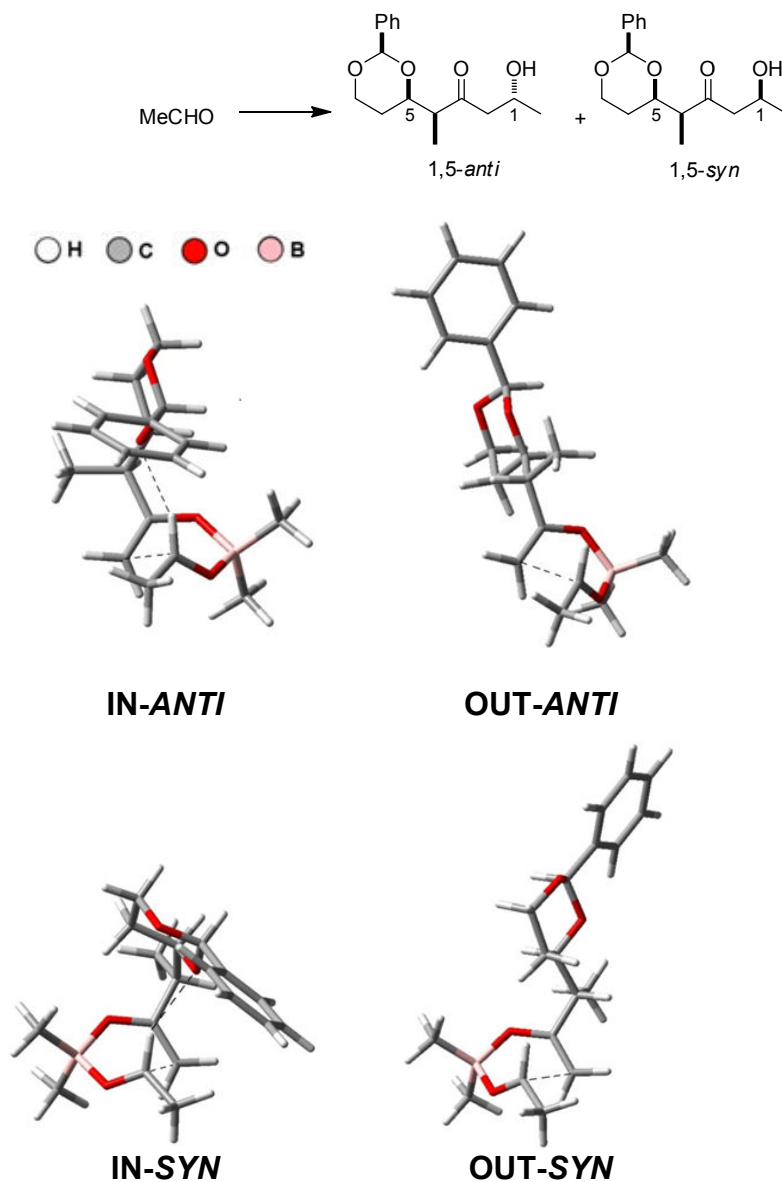
Deve-se ressaltar que o estudo dos estados de transição do sistema **280** foi inicialmente feito por Paton e Goodman em 2008.<sup>190c</sup> Um grande equívoco encontrado neste trabalho, segundo o nosso entendimento, é que os pesquisadores omitiram o estereocentro  $\gamma$ -Me do sistema modelo, o que, como demonstramos experimentalmente, exerceu um papel importante na seletividade, sendo necessário para o entendimento do caminho da reação aldólica em questão. Outro grande problema deste mesmo estudo foi que, segundo estes pesquisadores, curiosamente, não foi possível caracterizar estados de transição **IN-SYN** em nenhum dos modelos estudados devido, segundo os autores, “...an extreme steric interaction between the acetal ring and one of the ligands”.<sup>190c</sup> A figura 2.9 mostra, por exemplo, a conformação “substituta” incluída no estudo modelo da cetona **270** e que também foi utilizada como geometria inicial para o sistema **280** (Esquema 2.20).



**Figura 2.9:** Estado de transição **IN-SYN** substituto no estudo de Paton e Goodman envolvendo sistemas benzilideno acetais. Figura reproduzida com permissão da *American Chemical Society* (Anexo 183).

Sendo assim, partindo destas mesmas geometrias, foi feito nosso próprio estudo buscando uma maior compreensão das reações aldólicas dos sistemas **279-281**.

Os cálculos teóricos envolvendo o modelo **279a** (referente a cetona **279**, esquema 2.24) são mostrados na figura 2.10. Definiu-se a conformação do benzilideno acetal como cadeira, por manter os substituintes na posição equatorial.



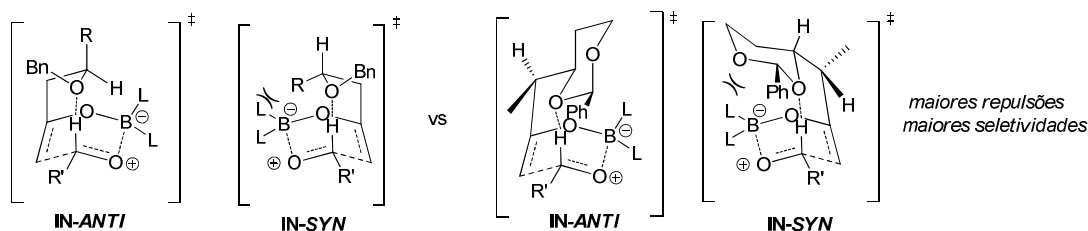
**Figura 2.10:** Estados de transição para a reação aldólica entre o enolato de boro **279a** e etanal, levando aos adutos de aldol 1,5-*anti* e 1,5-*syn*. Estados de transição calculados em B3LYP/6-31G(d,p) (Gaussian03).

Conforme observado na figura 2.10, foi possível caracterizar o estado de transição **IN-SYN** sem nenhuma dificuldade, assim como os outros estados de transição

referentes para esta estrutura. A análise das energias relativas deste sistema, descritas nas tabelas 2.9 e 2.10, revelou diferentes resultados em função do nível de teoria empregado. Usando o nível de teoria B3LYP/6-31G(d,p) (Tabela 2.9), o estado de transição **IN-SYN**, que leva ao aduto de aldol 1,5-*syn*, foi o de menor energia, diferente do observado experimentalmente. Vale aqui um comentário de que este seria o mesmo resultado obtido por Paton e Goodman, caso eles tivessem caracterizado o estado de transição **IN-SYN**.

Por outro lado, aplicando o nível de teoria B3LYP/6-311++G(d,p), os estados de transição de menor energia foram “**OUT**”, sendo o **OUT-ANTI** o de menor energia relativa (Tabela 2.10). Finalmente, empregando um nível de teoria mais acurado, no caso MP2/6-31+G(d,p), os estados de transição “**IN**” apresentaram menor energia, sendo o conformero **IN-ANTI**, que leva ao aduto 1,5-*anti*, apenas 0,2 kcal/mol mais estável que **IN-SYN**, em concordância com o modelo de Goodman. As ligações de hidrogênio estabilizantes nestes sistemas apresentaram valores de 3,3 e 2,3 kcal/mol para **IN-ANTI** (2,333 Å) e **IN-SYN** (2,383 Å), respectivamente. É certo que esta energia relativa não refletiu a real estereodiferenciação experimental. Porém, de forma qualitativa, temos indicado o caminho reacional mais provável desta reação.

Comparando as metilcetonas **279** (Esquema 2.24) e a metilcetona **270** (esquema 2.20), observou-se experimentalmente que o grupo benzilideno acetal promove uma maior seletividade (já que ambos apresentam a mesma relação entre os estereocentros), possivelmente, devido as repulsões estéreas mais intensas do grupo benzilideno acetal, no estado de transição **IN-SYN**, segundo o modelo de Goodman (Esquema 2.35). Este foi um exemplo onde grupos protetores de mesma natureza eletrônica promovem diferentes seletividades em função da natureza estérea distinta de cada caso.



**Esquema 2.35:** Previsão na seletividade para as metilcetonas **270** e **277**.

**Tabela 2.9:** Estados de transição para a reação aldólica envolvendo o enolato de boro **279a** e etanal [B3LYP/6-31G(d,p) (Gaussian03)].

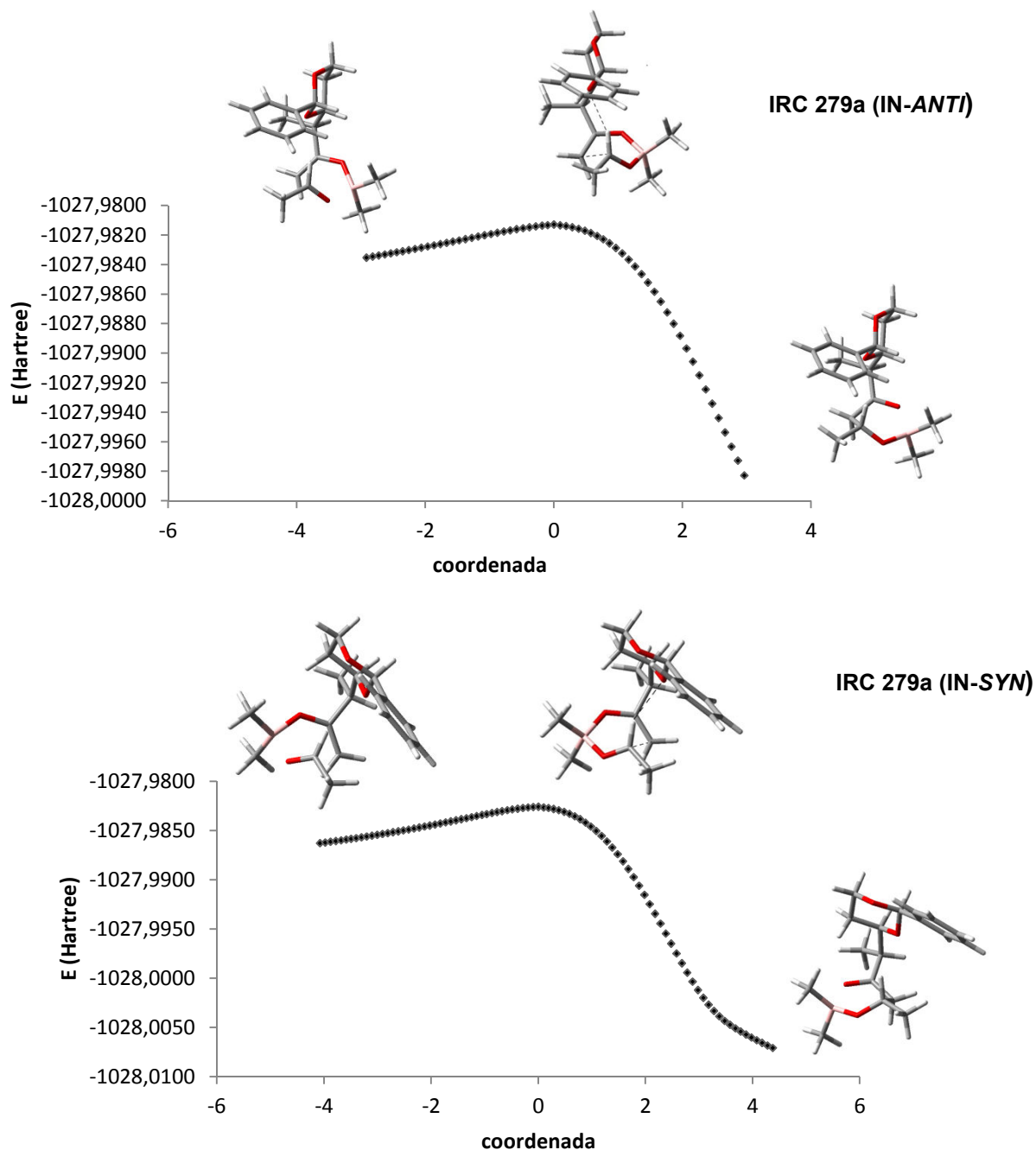
ET	Energia absoluta fase gasosa (Hartrees)	Energia relativa (kcal/mol)	Frequência imaginária ( $cm^{-1}$ )	Ligação de hidrogênio r(O--HC) (Å)	E (NBO) (kcal/mol)	Energia <i>single-point</i> (Et <sub>2</sub> O) (Hartree)	Energia relativa (Et <sub>2</sub> O) kcal/mol)
<b>IN-ANTI</b>	-1027,9812760	0,8	-215,00	2,332	3,3	-1027,9888193	0,2
<b>OUT-ANTI</b>	-1027,9794495	2,0	-219,23	-	-	-1027,9876935	0,9
<b>IN-SYN</b>	-1027,9825765	0,0	-239,96	2,383	2,3	-1027,9891995	0,0
<b>OUT-SYN</b>	-1027,9778936	2,9	-172,21	-	-	-1027,9859138	2,1

**Tabela 2.10:** Energia *single-point* usando um nível de teoria mais acurado para o enolato de boro **279a** e etanal.

TS	B3LYP/6-311++G(d,p) // B3LYP/6-31G(d,p)		MP2/6-31+G(d,p) // B3LYP/6-31G(d,p)	
	Energia <i>Single-Point</i> (Et <sub>2</sub> O) (Hartree) <sup>a</sup>	Energia relativa (Et <sub>2</sub> O) (kcal/mol) <sup>a</sup>	Energia <i>Single-Point</i> (Et <sub>2</sub> O) (Hartree) <sup>b</sup>	Energia relativa (Et <sub>2</sub> O) (kcal/mol) <sup>b</sup>
<b>IN-ANTI</b>	-1028,2357621	0,2	-1024,8993320	0,0
<b>OUT-ANTI</b>	-1028,2360619	0,0	-1024,8944566	3,1
<b>IN-SYN</b>	-1028,2349331	0,7	-1024,8990551	0,2
<b>OUT-SYN</b>	-1028,2339195	1,3	-1024,8916866	4,8

<sup>a)</sup> Cálculos realizados no Gaussian03. <sup>b)</sup> Cálculos realizados no Gaussian09.

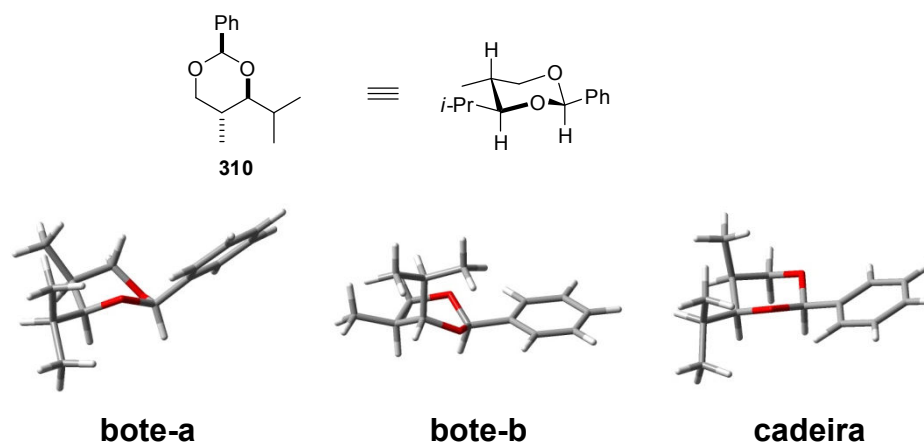
Os IRCs referentes aos estados de transição de menor energia para **279a** são representados na figura 2.11 a seguir. Podemos observar claramente a partir dos estados de transição **IN-ANTI** e **IN-SYN** a formação dos reagentes e produtos respectivos.



**Figura 2.11:** O IRC referente aos estados de transição de menor energia para **279a**.

Para os cálculos envolvendo os modelos **280a** e **281a** (referentes as cetonas **280** e **281**, esquema 2.25), inicialmente definiu-se a conformação dos benzilideno acetais trissubstituídos envolvidos. No caso do anel com substituição  $\beta,\gamma$ -*anti* presente na metilcetona **280**, adotou-se a conformação cadeira do anel, por esta manter todos os

substituintes na posição equatorial, reduzindo assim as repulsões 1,3-diaxiais do sistema (conforme representado para a conformação cadeira da estrutura **310** na figura 2.12). Por outro lado, para a relação  $\beta,\gamma$ -*syn* do benzilideno acetal trissubstituído da metilcetona **281**, a análise conformacional do sistema modelo **311** indicou a conformação cadeira como mais estável, mantendo o grupo metila na posição axial (Figura 2.12), independente do nível de teoria utilizado (Tabelas 2.11 e 2.12). Esta conformação foi adotada nos estudos posteriores com o modelo **281a** que apresenta substituição  $\beta,\gamma$ -*syn*.



**Figura 2.12:** Geometrias otimizadas em B3LYP/6-31g(d,p).

**Tabela 2.11:** Análise conformacional do benzilideno acetal trissubstituído **311**. Geometrias otimizadas em B3LYP/6-31G(d,p) (Gaussian 03).

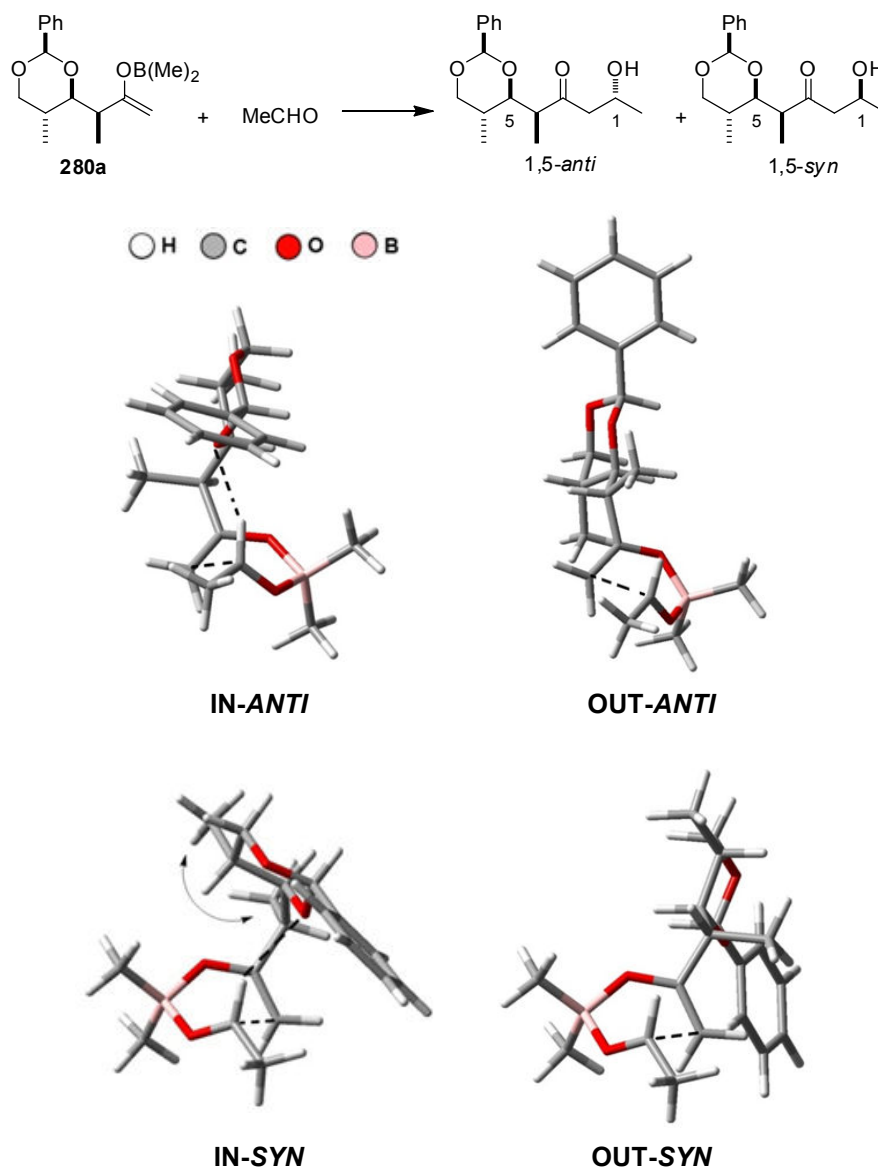
TS	Energia absoluta fase gasosa (Hartrees)	Energia relativa (kcal/mol)	Energia <i>single-point</i> (Et <sub>2</sub> O) (Hartree)	Energia relativa (Et <sub>2</sub> O) (kcal/mol)
<b>bote-a</b>	-695,9982579	4,5	-696,0030579	4,6
<b>bote-b</b>	-695,9951173	6,5	-696,0006601	6,1
<b>cadeira</b>	-696,0054720	0,0	-696,0104434	0,0

**Tabela 2.12:** Análise conformacional do benzilideno acetal trissubstituído **311**. Energias *single-point* usando níveis de teoria mais acurados (Gaussian 03).

TS	B3LYP/6-311++g(d,p) // B3LYP/6-31G(d,p)		MP2/6-31+g(d,p) // B3LYP/6-31G(d,p)	
	Energia <i>single-point</i> (Et <sub>2</sub> O) (Hartree)	Energia relativa (Et <sub>2</sub> O) (kcal/mol)	Energia <i>single-point</i> (Et <sub>2</sub> O) (Hartree)	Energia relativa (Et <sub>2</sub> O) (kcal/mol)
bote-a	-696,1643487	4,7	-693,8807654	4,4
boteb-b	-696,1614083	6,6	-693,8780534	6,1
cadeira	-696,1718883	0,0	-693,8878061	0,0

Para o modelo **280a** (referente a cetona **280**, esquema 2.25), as geometrias e energias obtidas para os estados de transição são mostradas na figura 2.13 e tabelas 2.13 e 2.14. Observou-se a preferência para os estados de transição “**IN**” independente do nível de teoria empregado, sendo o confôrmero **IN-ANTI** mais estável que **IN-SYN**. A alta diferenciação energética observada sugeriu formação exclusiva do aduto de aldol 1,5-*anti*, em acordo com os resultados experimentais e com o modelo de indução de Goodman. Nota-se aqui que o centro  $\gamma$ -Me, inserido em uma relação *anti* ao centro em  $\beta$ , suprime completamente o senso de indução competitivo 1,4-*syn* exercido via  $\alpha$ -Me. Uma possível explicação tem origem nas repulsões estéreas entre os substituintes  $\alpha$ -Me  $\leftrightarrow$   $\gamma$ -Me (que estão em posições equatoriais) presentes na conformação **IN-SYN**, sendo, provavelmente, o fator responsável pela alta diferenciação energética dos dois confôrmeros.

A ligação de hidrogênio apresentou-se significativamente mais curta para **IN-ANTI** (2,332 Å) quando comparada com **IN-SYN** (2,457 Å), resultando nas energias de deslocalização de 3,3 e 1,7 kcal/mol, respectivamente.



**Figura 2.13:** Estados de transição para a reação aldólica entre o enolato de boro **280a** e etanal, levando aos adutos de aldol 1,5-*anti* e 1,5-*syn*. Estados de transição calculados em B3LYP/6-31G(d,p) (Gaussian03).



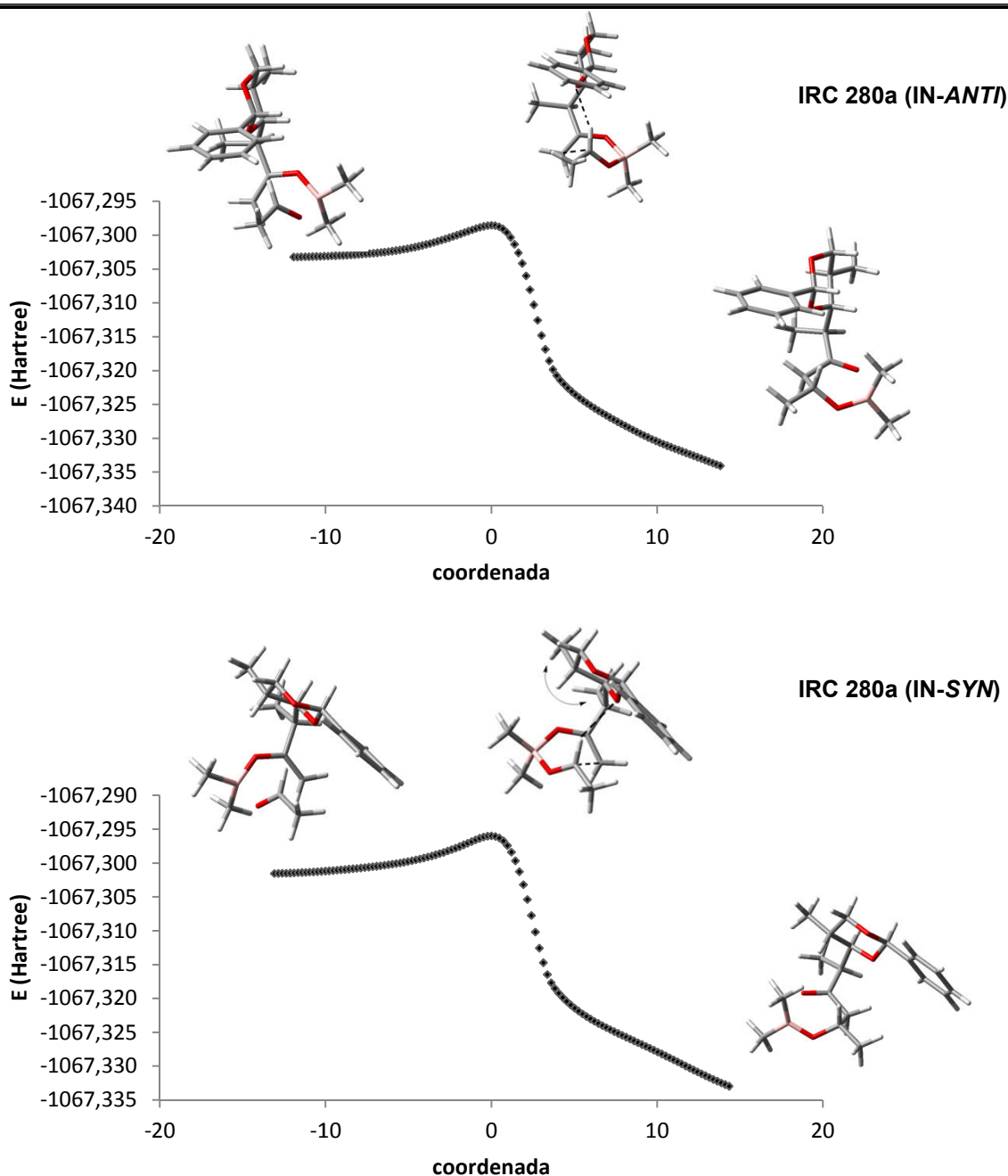
**Tabela 2.13:** Estados de transição para a reação aldólica envolvendo o enolato de boro **280a** e etanal [B3LYP/6-31G(d,p) (Gaussian03)].

ET	Energia absoluta fase gasosa (Hartrees)	Energia relativa (kcal/mol)	Frequência imaginária ( $cm^{-1}$ )	Ligação de hidrogênio $r(O-HC)$ (Å)	E (NBO) (kcal/mol)	Energia <i>single-point</i> (Et <sub>2</sub> O) (Hartree)	Energia relativa (Et <sub>2</sub> O) kcal/mol
IN-ANTI	-1067,2984992	0,0	-211,07	2,322	3,3	-1067,3056005	0,0
OUT-ANTI	-1067,2934210	3,2	-203,51	-	-	-1067,3014600	2,6
IN-SYN	-1067,2959555	1,6	-234,61	2,457	1,7	-1067,3025776	1,9
OUT-SYN	-1067,2942978	2,6	-191,94	-	-	-1067,3021561	2,2

**Tabela 2.14:** Energia *single-point* usando um nível de teoria mais acurado para o enolato de boro **280a** e etanal (Gaussian03).

TS	B3LYP/6-311++G(d,p) // B3LYP/6-31G(d,p)		MP2/6-31+G(d,p) // B3LYP/6-31G(d,p)	
	Energia <i>Single-Point</i> (Et <sub>2</sub> O) (Hartree)	Energia relativa (Et <sub>2</sub> O) (kcal/mol)	Energia <i>Single-Point</i> (Et <sub>2</sub> O) (Hartree)	Energia relativa (Et <sub>2</sub> O) (kcal/mol)
IN-ANTI	-1067,5598938	0,0	-1064,0884435	0,0
OUT-ANTI	-1067,5565828	2,1	-1064,0805458	5,0
IN-SYN	-1067,5555411	2,7	-1064,0847173	2,3
OUT-SYN	-1067,5572837	1,6	-1064,0797157	5,5

Os IRCs referentes aos estados de transição de menor energia para **280a** estão representados na figura 2.14 a seguir. Observa-se claramente a partir dos estados de transição **IN-ANTI** e **IN-SYN** a formação dos respectivos reagentes e produtos.



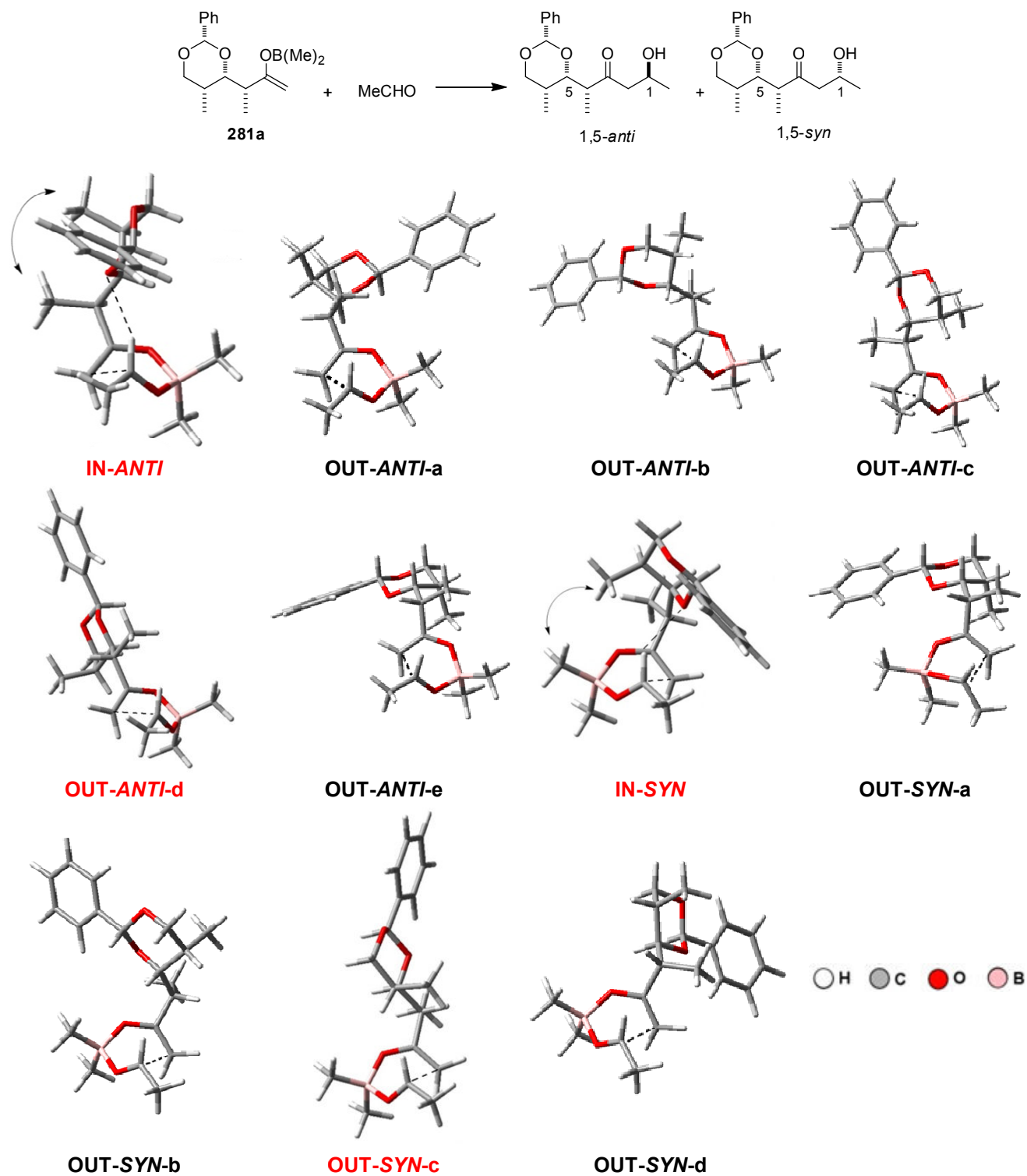
**Figura 2.14:** IRC referente aos estados de transição de menor energia para **280a**.

Dando continuidade ao nosso estudo, o modelo **281a**, (relativo a cetona **280**, esquema 2.25) foi investigado, fornecendo as geometrias e energias representadas na figura 2.15 e nas tabelas 2.15 e 2.16. Observou-se, para nossa surpresa, que os estados de transição **OUT** tiveram energia relativa menor que os **IN** (apesar de

apresentarem ligações de hidrogênio estabilizantes), independente do nível de teoria utilizado. Este resultado foge completamente do modelo proposto por Goodman.

Nota-se que o grupo  $\gamma$ -metil em posição axial insere severas repulsões tanto no estado de transição **IN-ANTI** ( $\alpha$ -Me  $\leftrightarrow$   $\gamma$ -Me) quanto **IN-SYN** ( $\gamma$ -Me  $\leftrightarrow$  Me-B) (Figura 2.15). Provavelmente, este é o motivo pelo qual os confôrmeros “**IN**” tornam-se mais energéticos. Estas repulsões são também refletidas nos maiores comprimentos e menores energias das ligações de hidrogênio para estes dois estados de transição. As ligações de hidrogênio para **IN-ANTI** (2,483 Å) e **IN-SYN** (2,502 Å), apresentaram energias de deslocalização de 1,8 e 1,4 kcal/mol, respectivamente.

Finalmente, a baixa diferença energética (0,6 kcal/mol para MP2/6-31+G(d,p)) entre os estados de transição **OUT** mais estáveis denota uma competição na formação dos adutos 1,5-*anti* e 1,5-*syn* obtidos, com preferência para o estado de transição **OUT-ANTI**, em acordo com nossos resultados experimentais. Neste confôrmero em particular, o grupo  $\alpha$ -Me está voltado para dentro do anel em posição alternada com a dupla ligação do enolato. Já no estado de transição **OUT-SYN** é o substituinte correspondente ao benzilideno acetal que encontra-se voltado para dentro do anel, que é mais volumoso do que o grupo metila e que, por sua vez, torna este confôrmero de maior energia, justificando assim a preferência ao aduto de aldol 1,5-*anti*.



**Figura 2.15:** Estados de transição para a reação aldólica entre o enolato de boro **280a** e etanal, levando aos adutos de aldol **1,5-anti** e **1,5-syn**. Estados de transição calculados em B3LYP/6-31G(d,p) (Gaussian03).

**Tabela 2.15:** Estados de transição para a reação aldólica envolvendo o enolato de boro **281a** e etanal. Estados de transição calculados em B3LYP/6-31G(d,p) (Gaussian03).

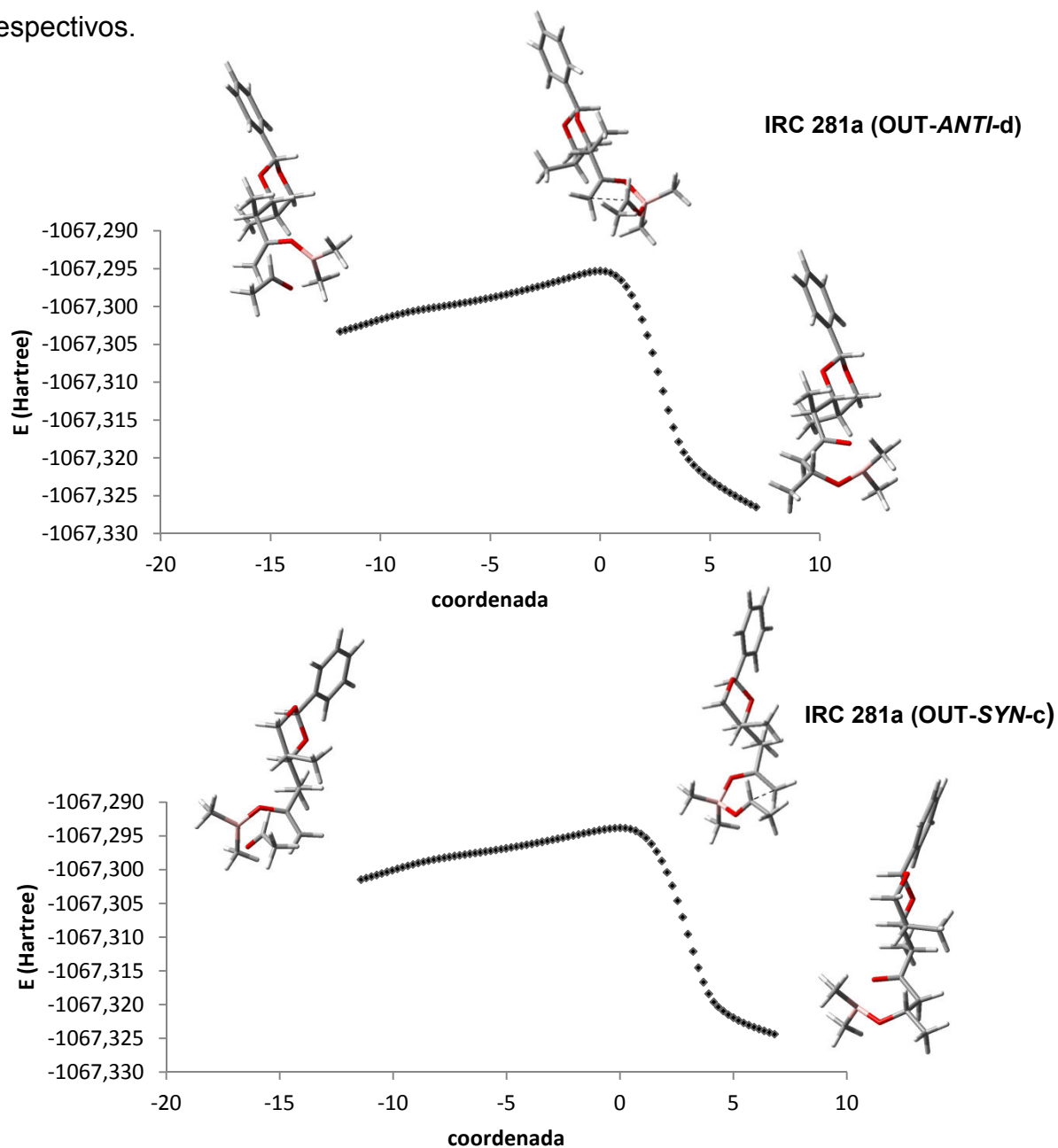
ET	Energia absoluta fase gasosa (Hartrees)	Energia relativa (kcal/mol)	Frequência imaginária ( $cm^{-1}$ )	Ligação de hidrogênio r(O...HC) (Å)	E (NBO) (kcal/mol)	Energia <i>single-point</i> (Et <sub>2</sub> O) (Hartree)	Energia relativa (Et <sub>2</sub> O) kcal/mol)
IN-ANTI	-1067,2910554	2,7	-184,04	2,483	1,8	-1067,2987074	2,3
OUT-ANTI-a	-1067,2888604	4,0	-210,10	-	-	-1067,2962172	3,9
OUT-ANTI-b	-1067,2874860	4,9	-187,14	-	-	-1067,2953909	4,4
OUT-ANTI-c	-1067,2900323	3,3	-208,12	-	-	-1067,2971131	3,3
OUT-ANTI-d	-1067,2952915	0,0	-218,04	-	-	-1067,3023974	0,0
OUT-ANTI-e	-1067,2886953	4,1	-117,02	-	-	-1067,2965222	3,7
IN-SYN	-1067,2903150	3,1	-249,24	2,502	1,4	-1067,2972452	3,2
OUT-SYN-a	-1067,2756886	12,3	-177,48	-	-	-1067,2844008	11,3
OUT-SYN-b	-1067,2882776	4,4	-179,21	-	-	-1067,2957549	4,2
OUT-SYN-c	-1067,2937560	1,0	-187,93	-	-	-1067,3008469	1,0
OUT-SYN-d	-1067,2891309	3,9	-206,27	-	-	-1067,2966368	3,6

**Tabela 2.16:** Energia *single-point* usando um nível de teoria mais acurado para o enolato de boro **281a** e etanal (Gaussian03).

TS	B3LYP/6-311++G(d,p) // B3LYP/6-31G(d,p)		MP2/6-31+G(d,p) // B3LYP/6-31G(d,p)	
	Energia <i>Single-Point</i> (Et <sub>2</sub> O) (Hartree)	Energia relativa (Et <sub>2</sub> O) (kcal/mol)	Energia <i>Single-Point</i> (Et <sub>2</sub> O) (Hartree)	Energia relativa (Et <sub>2</sub> O) (kcal/mol)
IN-ANTI	-1067,5526991	2,4	-1064,0803739	0,5
OUT-ANTI-a	-1067,5506796	3,7	*	*
OUT-ANTI-b	-1067,5502091	4,0	*	*
OUT-ANTI-c	-1067,5508567	3,6	*	*
OUT-ANTI-d	-1067,5565262	0,0	-1064,0812031	0,0
OUT-ANTI-e	-1067,5502273	4,0	*	*
IN-SYN	-1067,5498266	4,2	-1064,0798654	0,8
OUT-SYN-a	-1067,5388236	11,1	*	*
OUT-SYN-b	-1067,5501673	4,0	*	*
OUT-SYN-c	-1067,5550551	0,9	-1064,0802575	0,6
OUT-SYN-d	-1067,5517088	3,0	*	*

\* Energias não calculadas.

Os IRCs calculados referentes aos estados de transição de menor energia para **281a** foram representados na figura 2.16 a seguir. Observa-se claramente a partir dos estados de transição **OUT-ANTI-d** e **IN-SYN-c** a formação dos reagentes e produtos respectivos.



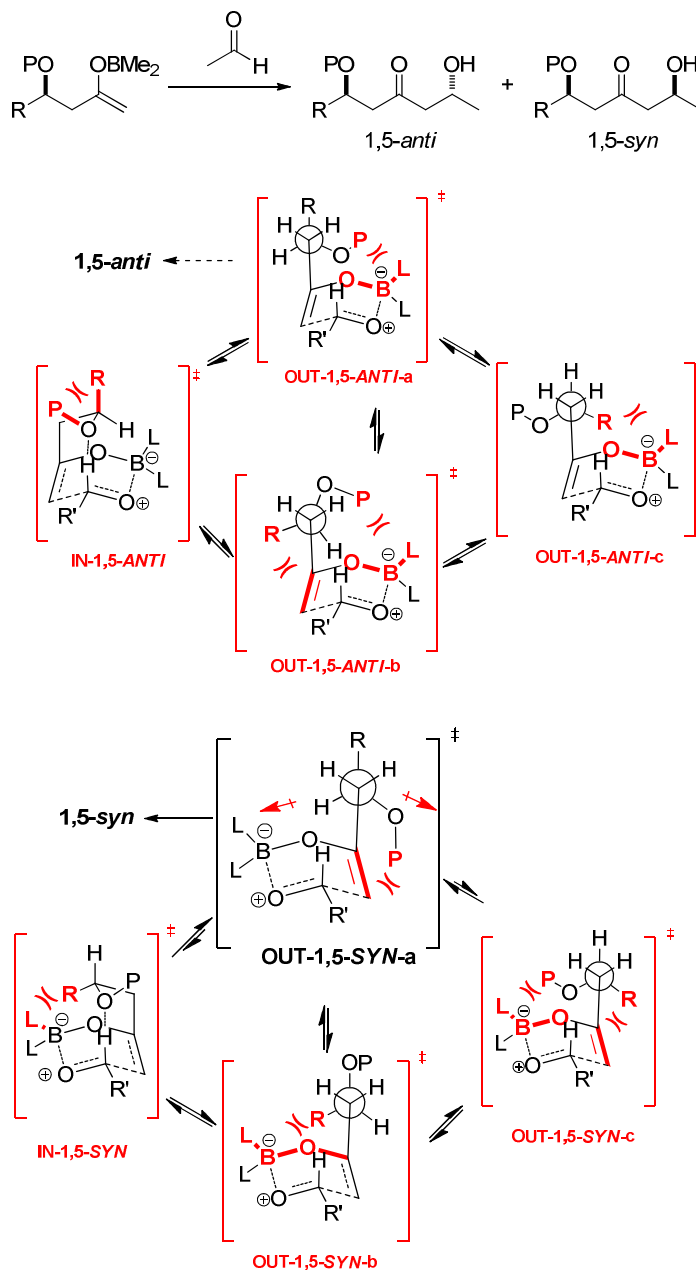
**Figura 2.16:** IRC referente aos estados de transição de menor energia para **281a**.

### 2.5.3. Influência de substituintes volumosos na posição $\beta$ de $\beta$ -alcóxi metilcetonas

Foi demonstrada a possibilidade de obter-se de modestos a bons níveis de seletividade em favor de adutos de aldol 1,5-*syn* (Esquemas 2.26 e 2.29) quando utilizados substituintes volumosos na posição  $\beta$ , tais como  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CCl}_3$  e  $-t\text{-Bu}$ , independente da natureza do grupo protetor utilizado. Além disso, um incremento ao volume no grupo R (R =  $\text{Ph}_3\text{C}$ ) levou à formação exclusiva do aduto de aldol 1,5-*syn*. Baseados em nossos resultados experimentais, concluímos que o modelo proposto por Goodman e Paton funciona apenas para metilcetonas que apresentam substituintes  $\beta$  com volumes pequenos ou médios, tais como  $-\text{Me}$ ,  $-\text{CH}_2\text{R}$ ,  $-i\text{-Pr}$ , Ar, etc.

Sendo assim, a partir de uma série de cálculos teóricos, propusemos um modelo de indução complementar, incluindo o efeito do volume no substituinte R na posição  $\beta$  e no grupo protetor (P), em  $\beta$ -alcóxi metilcetonas. Em linhas gerais, observou-se que metilcetonas com grupos R volumosos ( $-t\text{Bu}$ ,  $-\text{CX}_3$  e  $-\text{CPh}_3$ ) e com grupos protetores com volume intermediário, tais como protetores benzílicos (P = PMB e Bn) e de silício (P = TBS), os estados de transição “IN” envolvendo as ligações de hidrogênio O--HC apresentaram energias relativas superiores em virtude das repulsões OP  $\leftrightarrow$  R em **ET-IN-1,5-ANTI** e L  $\leftrightarrow$  R em **ET-IN-1,5-SYN**.

Desta forma, o estado de transição de menor energia mantém o substituinte  $\beta$  (R) o mais afastado possível do anel e dos ligantes da borana. Os estados de transição competitivos **ET-OUT-1,5-ANTI-a** e **ET-OUT-1,5-SYN-a** assumem esta conformação, conforme representado no esquema 2.36. No entanto, o estado de transição **ET-OUT-1,5-ANTI-a** orienta o grupo  $-\text{OP}$  próximo aos ligantes da borana e do oxigênio do enolato, gerando maiores repulsões estéreas. Sendo assim, a estereoindução 1,5-*syn* é originária do estado de transição **ET-OUT-1,5-SYN-a**, de menor energia, que orienta o grupo  $-\text{OP}$  em sentido contrário ao oxigênio do enolato que, por sua vez, reduz parcialmente as repulsões estéreas e os momentos de dipolo do sistema.



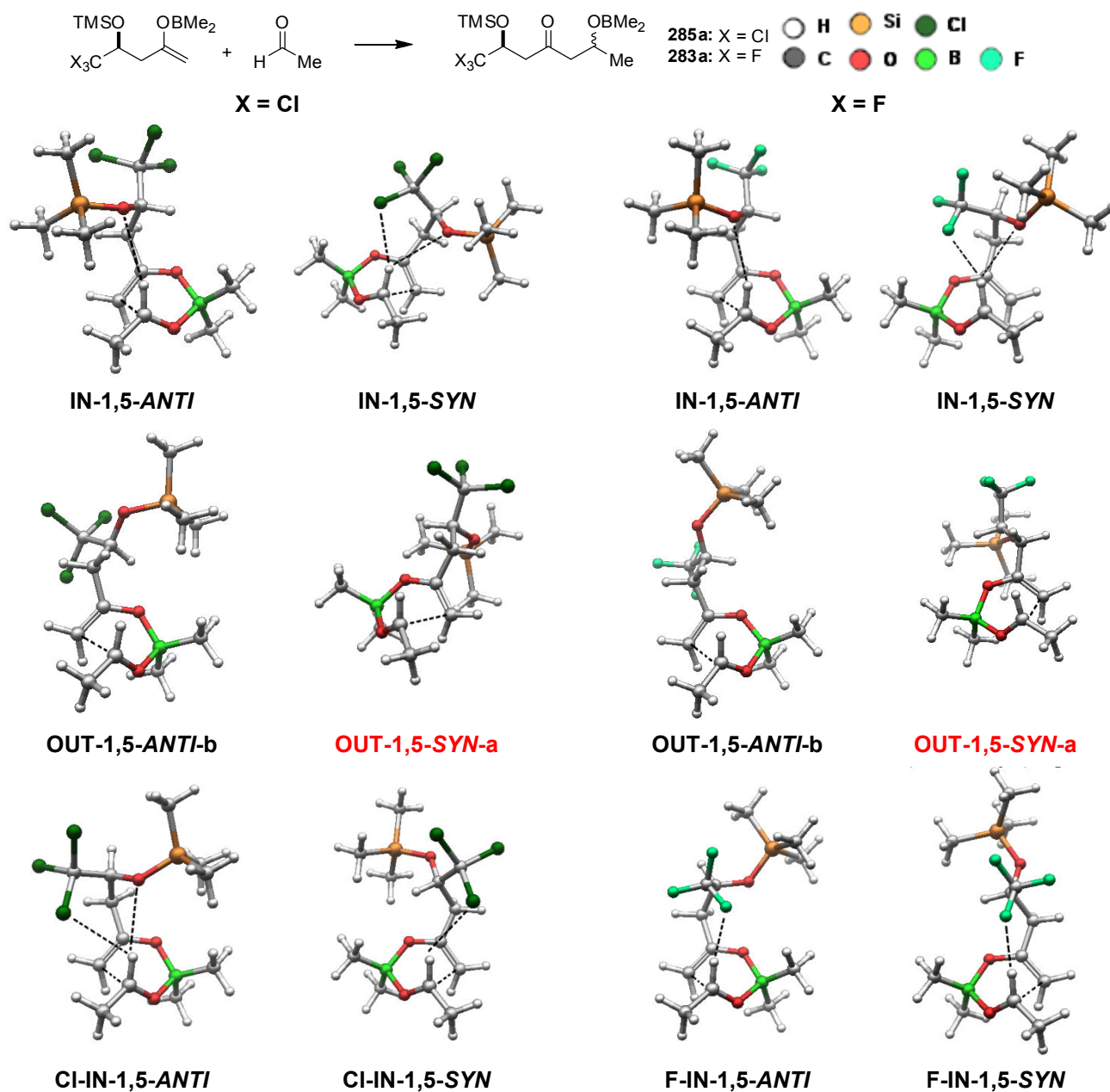
**Esquema 2.36:** Modelo de indução 1,5 para metilcetonas volumosas.

Porém, este senso de indução é perdido quando emprega-se grupos protetores muito volumosos, tais como Tr (-CPh<sub>3</sub>) e TPS (-SiPh<sub>3</sub>). Nestes casos, novas interações repulsivas são inseridas no sistema, reduzindo a diferença das energias relativas dos estados de transição competitivos.

Com o objetivo de darmos suporte às conclusões apresentadas, nas subseções seguintes serão apresentados detalhadamente os cálculos teóricos realizados.



**2.5.3.1.  $\beta$ -trihalo metilcetonas:** Inicialmente, investigou-se os estados de transição para as metilcetonas **285** ( $R = \text{CCl}_3$ ,  $P = \text{TBS}$ ) e **283** ( $R = \text{CF}_3$ ,  $P = \text{TBS}$ ) empregando os modelos **285a** e **283a** (Figura 2.17). As geometrias e energias dos estados de transição mais relevantes são mostradas na figura 2.17 e tabela 2.17. Nas tabelas 2.18 e 2.19 apresentamos as energias de todas as estruturas geradas.



**Figura 2.17:** Estados de transição envolvendo  $\beta$ -trihalometil- $\beta$ -trimetilsililoxi cetonas.

**Tabela 2.17.** Estados de transição dos modelos **283a** e **285a** calculados em B3LYP/6-31g(d,p). SCRF em B3LYP/6-31+g(d,p) usando os métodos de solvatação IEFPCM (UFF radii) ou SMD. Energias de deslocalização e matriz de sobreposição dos NBOs (S) das ligações de hidrogênio estabilizantes.

TS	IEF-PCM E <sub>rel</sub> (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ) (kcal/mol)	SMD E <sub>rel</sub> (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ) (kcal/mol)	r (Å)	E <sub>NBO</sub> (kcal/mol)	ΣE <sub>NBO</sub> (kcal/mol)	S <X-H...C>
IN-1,5-ANTI	4,4	4,6	r <sub>O-HC</sub> = 2,85	LP <sub>O2</sub> = 0,26	0,26	0,061
			r <sub>O-HC</sub> = 2,90	LP <sub>O1</sub> = 0,27		0,060
CI-IN-1,5-ANTI	6,6	7,0	r <sub>Cl-HC</sub> = 2,90	LP <sub>Cl2</sub> = 0,49 LP <sub>Cl3</sub> = 0,07	0,83	0,067 0,023
OUT-1,5-ANTI-b	1,9	1,6	-	-	-	-
X = Cl IN-1,5-SYN	6,4	6,8	r <sub>O-HC</sub> = 2,94	LP <sub>O1</sub> = 0,18	2,4	0,049
			r <sub>Cl-HC</sub> = 2,79	LP <sub>Cl1</sub> = 0,21 LP <sub>Cl2</sub> = 2,02		0,047 0,13
CI-IN-1,5-SYN	1,9	2,1	r <sub>Cl-HC</sub> = 2,91	LP <sub>Cl1</sub> = 0,14 LP <sub>Cl2</sub> = 0,87 LP <sub>Cl3</sub> = 0,55	1,6	0,038 0,083 0,063
OUT-1,5-SYN-a	0,0	0,0	-	-	-	-
IN-1,5-ANTI	3,2	3,6	r <sub>O-HC</sub> = 2,61	LP <sub>O1</sub> = 0,47 LP <sub>O2</sub> = 0,52	0,99	0,075 0,070
F-IN-1,5-ANTI	5,7	5,9	r <sub>F-HC</sub> = 2,21	LP <sub>F1</sub> = 0,14 LP <sub>F2</sub> = 0,87 LP <sub>F3</sub> = 0,55	1,6	0,096 0,019 0,10
OUT-1,5-ANTI-b	0,8	0,6	-	-	-	-
X = F IN-1,5-SYN	3,8	4,1	r <sub>O-HC</sub> = 2,76	LP <sub>O1</sub> = 0,29 LP <sub>O2</sub> = 0,13	1,4	0,06 -0,035
			r <sub>F-HC</sub> = 2,37	LP <sub>F1</sub> = 0,14 LP <sub>F2</sub> = 0,87		0,069 0,079
F-IN-1,5-SYN	1,9	2,2	r <sub>F-HC</sub> = 2,20	LP <sub>F1</sub> = 1,90 LP <sub>F2</sub> = 0,55 LP <sub>F3</sub> = 0,99	3,4	0,11 0,051 0,066
OUT-1,5-SYN-a	0,0	0,0	-	-	-	-

**Tabela 2.18:** Energias de todos os estados de transição envolvendo o modelo **285a** calculados em B3LYP/6-31g(d,p). SCRF em B3LYP/6-31+g(d,p) usando os métodos de solvatação IEFPCM (UFF radii) ou SMD.

TS	Energia absoluta em fase gasosa (Hartrees)	Frequência imaginária ( $cm^{-1}$ )	IEFPCM		SMD	
			Energia <i>single-point</i> ( $CH_2Cl_2$ ) (Hartree)	Energia relativa ( $CH_2Cl_2$ ) (kcal/mol)	Energia <i>single-point</i> ( $CH_2Cl_2$ ) (Hartree)	Energia relativa ( $CH_2Cl_2$ ) (kcal/mol)
<b>IN-1,5-ANTI</b>	<b>-2392,4525115</b>	<b>-229,49</b>	<b>-2392,4849686</b>	<b>4,4</b>	<b>-2392,49660191</b>	<b>4,6</b>
CI-IN-1,5-ANTI	-2392,4502395	-271,30	-2392,4814807	6,6	-2392,49277766	7,0
OUT-1,5-ANTI-a	-2392,4556142	-183,59	-2392,4889489	1,9	-2392,50125826	1,7
<b>OUT-1,5-ANTI-b</b>	<b>-2392,4556777</b>	<b>-211,11</b>	<b>-2392,4889732</b>	<b>1,9</b>	<b>-2392,50141456</b>	<b>1,6</b>
OUT-1,5-ANTI-c	-2392,4492052	-165,47	-2392,4849910	4,4	-2392,49741736	4,1
<b>IN-1,5-SYN</b>	<b>-2392,4477863</b>	<b>-251,62</b>	<b>-2392,4818004</b>	<b>6,4</b>	<b>-2392,49303724</b>	<b>6,8</b>
CI-IN-1,5-SYN	-2392,4572646	-205,67	-2392,4889527	1,9	-2392,50061951	2,1
<b>OUT-1,5-SYN-a</b>	<b>-2392,4589653</b>	<b>-207,64</b>	<b>-2392,4920550</b>	<b>0,0</b>	<b>-2392,50394189</b>	<b>0,0</b>
OUT-1,5-SYN-b	-2392,4505145	-172,99	-2392,4868614	3,3	-2392,49955620	2,8
OUT-1,5-SYN-c	-2392,4508602	-168,68	-2392,4847161	4,6	-2392,49733117	4,1

**Tabela 2.19:** Energias de todos os estados de transição envolvendo o modelo **283a** calculados em B3LYP/6-31g(d,p). SCRF em B3LYP/6-31+g(d,p) usando os métodos de solvatação IEFPCM (UFF radii) ou SMD.

TS	Energia absoluta em fase gasosa (Hartrees)	Frequência imaginária ( $cm^{-1}$ )	IEF-PCM		SMD	
			Energia <i>single-point</i> ( $CH_2Cl_2$ ) (Hartree)	Energia relativa ( $CH_2Cl_2$ ) (kcal/mol)	Energia <i>single-point</i> ( $CH_2Cl_2$ ) (Hartree)	Energia relativa ( $CH_2Cl_2$ ) (kcal/mol)
<b>IN-1,5-ANTI</b>	<b>-1311,4174322</b>	<b>-228,07</b>	<b>-1311,4663455</b>	<b>3,2</b>	<b>-1311,47460186</b>	<b>3,6</b>
F-IN-1,5-ANTI	-1311,4129936	-212,55	-1311,4623540	5,7	-1311,47078454	5,9
OUT-1,5-ANTI-a	-1311,4158025	-186,30	-1311,4687986	1,7	-1311,47751474	1,7
<b>OUT-1,5-ANTI-b</b>	<b>-1311,4166451</b>	<b>-202,16</b>	<b>-1311,4701533</b>	<b>0,8</b>	<b>-1311,47933911</b>	<b>0,6</b>
OUT-1,5-ANTI-c	-1311,4123165	-181,30	-1311,4663934	3,2	-1311,47564085	2,9
<b>IN-1,5-SYN</b>	<b>-1311,4170183</b>	<b>-241,84</b>	<b>-1311,4654461</b>	<b>3,8</b>	<b>-1311,47373350</b>	<b>4,1</b>
<b>F-IN-1,5-SYN</b>	<b>-1311,4193453</b>	<b>-188,02</b>	<b>-1311,4683635</b>	<b>1,9</b>	<b>-1311,47670126</b>	<b>2,2</b>
<b>OUT-1,5-SYN-a</b>	<b>-1311,4195048</b>	<b>-208,96</b>	<b>-1311,4714605</b>	<b>0,0</b>	<b>-1311,48026109</b>	<b>0,0</b>
OUT-1,5-SYN-b	-1311,4144366	-192,70	-1311,4668387	2,9	-1311,47581961	2,8
OUT-1,5-SYN-c	-1311,4131132	-165,90	-1311,4652656	3,9	-1311,47417483	3,8

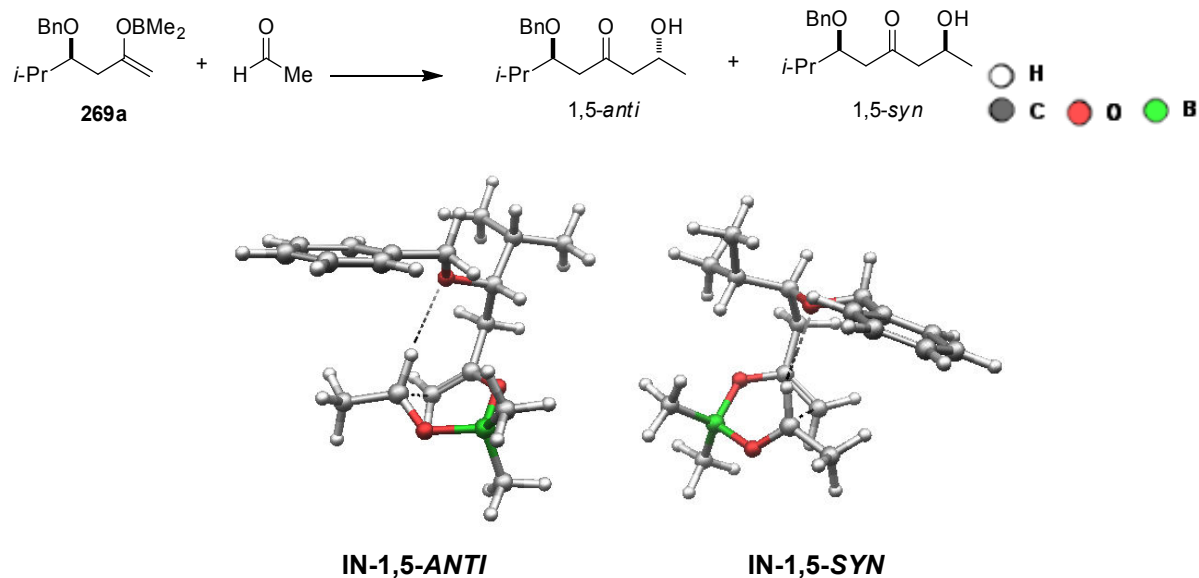
Durante todo o estudo envolvendo trihalometilcetonas, utilizamos não apenas o modelo de solvatação IEF-PCM, mas também o modelo SMD desenvolvido por Truhlar e col.,<sup>218</sup> que apresenta uma performance superior no que diz respeito a previsão de energias de solvatação em sistemas, inclusive em sistemas polihalogenados.<sup>228</sup>

Sendo assim, a análise das energias relativas dos estados de transição dos modelos referentes as metilcetonas **285** (R = CCl<sub>3</sub>, P = TBS) e **283** (R = CF<sub>3</sub>, P = TBS) indicou o confômero **OUT-1,5-SYN-a** (0,0 kcal/mol) como mais estável e em energias relativas similares para os dois modelos de solvatação empregados. Este resultado prediz qualitativamente a formação preferencial do aduto de aldol 1,5-*syn*, em acordo com nossos resultados experimentais. Acreditamos que a menor energia relativa para **OUT-1,5-SYN-a** se dê em virtude do direcionamento dos substituintes  $\beta$ -CX<sub>3</sub> e OTMS o mais afastado possível do anel.

Todos os estados de transição “**IN**” tiveram energias relativas maiores que **OUT-1,5-SYN-a**. A análise NBO revelou que as energias das ligação de hidrogênio entre os *Lone Pairs* do oxigênio em  $\beta$  (LP<sub>O1</sub> e LP<sub>O2</sub>) e o orbital *anti*-ligante da ligação C-H formil ( $\sigma^*_{C-H}$ ) do aldeído, nos estados de transição “**IN**”, apresentaram em todos os casos valores abaixo de 1 kcal/mol. Estes valores estão associados às restrições conformacionais impostas pelas severas repulsões dos grupos OP  $\leftrightarrow$  R e L  $\leftrightarrow$  R presentes em **IN-1,5-ANTI** e **IN-1,5-SYN**, respectivamente. Esta situação se traduz nas grandes distâncias ( $r_{O-HC}$ ) de 2,6 a 2,8 Å e baixos valores da matriz de sobreposição S  $\langle O-H-C \rangle$  nas ligações de hidrogênio, em função da baixa sobreposição entre os LP<sub>O</sub> do oxigênio e a ligação  $\sigma^*_{C-H}$  (Como referência, incluímos na figura 2.18 e tabela 2.20, os valores de  $r_{O-HC}$  e S  $\langle O-H-C \rangle$  referentes ao estados de transição do modelo **269a**, calculado anteriormente em outro nível de teoria). Surpreendentemente, nestes estados de transição “**IN-SYN**”, as energias de ligação de hidrogênio entre LP<sub>X</sub> (X = Cl e F) e  $\sigma^*_{C-H}$  ficam na faixa de 1-2 kcal/mol, estando acima dos valores apresentados quando envolvido o oxigênio em  $\beta$ . No entanto, esta estabilização adicional não foi suficiente para anular as severas repulsões CX<sub>3</sub>  $\leftrightarrow$  B-L responsáveis pela alta energia destes confômeros.

---

<sup>228</sup> (a) Wang, S. C.; Beal, P. A.; Tantillo, D. J. *J. Comp. Chem.* **2010**, *31*, 721. (b) Bond, D. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7313.



**Figura 2.18:** Estados de transição do modelo **269a**.

**Tabela 2.20:** Energia *single-point* calculado em B3LYP/6-31+g(d,p) (iefpcm, Et<sub>2</sub>O). Análise NBO em B3LYP/6-31g(d,p).

TS	Single Point Energy (Et <sub>2</sub> O) (Hartrees)	E <sub>rel</sub> (Et <sub>2</sub> O) (kcal/mol)	r (Å)	E <sub>NBO</sub> (kcal/mol)	ΣE <sub>NBO</sub> (kcal/mol)	S <sub>&lt;O-H-C&gt;</sub>
<b>in-1,5-anti</b>	<b>-954,0063920</b>	<b>0,0</b>	r <sub>O-HC</sub> = 2,36	LP <sub>O1</sub> = 0,81 LP <sub>O2</sub> = 2,04	2,9	0,098 0,13
<b>out-1,5-anti</b>	<b>-954,0045089</b>	<b>1,2</b>	-	-	-	-
<b>in-1,5-syn</b>	<b>-954,0032095</b>	<b>2,0</b>	r <sub>O-HC</sub> = 2,37	LP <sub>O1</sub> = 1,54 LP <sub>O2</sub> = 1,26	2,8	0,13 0,093
<b>out-1,5-syn</b>	<b>-954,0049139</b>	<b>0,9</b>	-	-	-	-

Também foi possível caracterizar os estados de transição “**X-IN**”. Nestes casos, apesar da estabilização proveniente das ligações de hidrogênio X-HC, (na faixa de 1,6 a 3,4 kcal/mol), os grupos -CX<sub>3</sub>, orientados sobre o anel, elevaram a energia relativa destes confôrmeros.

A análise dos IRCs para os estados de transição de menor energia envolvendo os modelos **283a** e **285a** estão nos anexos 184 e 185.



**Tabela 2.21:** Estados de transição dos modelos **284a** e **286a** calculados em B3LYP/6-31g(d,p). SCRF em B3LYP/6-31+g(d,p) usando os métodos de solvatação IEFPCM (UFF radii) ou SMD. Energias de deslocalização e matrix de overlap dos NBOs (S) das ligações de hidrogênio estabilizantes.

TS	IEF-PCM $E_{rel}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$ (kcal/mol)	SMD $E_{rel}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$ (kcal/mol)	r (Å)	$E_{NBO}$ (kcal/mol)	$\Sigma E_{NBO}$ (kcal/mol)	$S_{<X-H-C>}$
X = Cl	IN-1,5-ANTI-b	0,9	1,6	$r_{O-HC} = 2,71$	LP <sub>O1</sub> = 0,07 LP <sub>O2</sub> = 0,78	0,85 0,041 0,075
	CI-IN-1,5-ANTI	7,6	8,1	$r_{Cl-HC} = 2,59$	LP <sub>Cl1</sub> = 0,69 LP <sub>Cl2</sub> = 0,35 LP <sub>Cl3</sub> = 3,50	4,5 0,082 0,053 0,16
	OUT-1,5-ANTI-a	2,0	2,0	-	-	-
	IN-1,5-SYN	6,4	7,1	$r_{O-HC} = 2,46$ $r_{Cl-HC} = 3,34$	LP <sub>O1</sub> = 1,42 LP <sub>O2</sub> = 0,08 LP <sub>Cl2</sub> = 0,18	1,7 -0,12 0,023 -0,045
	CI-IN-1,5-SYN	3,6	2,2	$r_{Cl-HC} = 3,00$	LP <sub>Cl1</sub> = 0,09 LP <sub>Cl2</sub> = 0,82 LP <sub>Cl3</sub> = 0,27	1,2 -0,031 -0,081 -0,044
	OUT-1,5-SYN-a	0,0	0,0	-	-	-
X = F	IN-1,5-ANTI-b	0,0	0,4	$r_{O-HC} = 2,48$	LP <sub>O1</sub> = 0,44 LP <sub>O2</sub> = 1,36	1,8 -0,075 -0,11
	F-IN-1,5-ANTI	6,3	6,3	$r_{F-HC} = 2,20$	LP <sub>F1</sub> = 1,41 LP <sub>F2</sub> = 0,09 LP <sub>F3</sub> = 2,15	3,7 0,10 0,022 0,10
	OUT-1,5-ANTI-b	2,1	1,7	-	-	-
	IN-1,5-SYN	4,7	4,8	$r_{O-HC} = 2,60$ $r_{F-HC} = 2,37$	LP <sub>O1</sub> = 0,50 LP <sub>O2</sub> = 0,28 LP <sub>F1</sub> = 0,59 LP <sub>F2</sub> = 1,22 LP <sub>F3</sub> = 0,11	2,7 0,075 0,044 0,067 0,078 0,021
	F-IN-1,5-SYN	2,4	2,3	$r_{F-HC} = 2,22$	LP <sub>F1</sub> = 1,63 LP <sub>F2</sub> = 0,37 LP <sub>F3</sub> = 1,28	3,3 0,11 0,042 0,075
	OUT-1,5-SYN-a	0,3	0,0	-	-	-

**Tabela 2.22:** Energias de todos os estados de transição envolvendo o modelo **286a** calculados em B3LYP/6-31g(d,p). SCRF em B3LYP/6-31+g(d,p) usando os métodos de solvatação IEFPCM (UFF radii) ou SMD.

TS	Energia absoluta em fase gasosa (Hartrees)	Frequência imaginária ( $cm^{-1}$ )	IEF-PCM		SMD	
			Energia <i>single-point</i> ( $CH_2Cl_2$ ) (Hartree)	Energia relativa ( $CH_2Cl_2$ ) (kcal/mol)	Energia <i>single-point</i> ( $CH_2Cl_2$ ) (Hartree)	Energia relativa ( $CH_2Cl_2$ ) (kcal/mol)
IN-1,5-ANTI	-2254,0920192	-260,68	-2254,1292390	3,0	-2254,14654843	3,8
CI-IN-1,5-ANTI	<b>-2254,0954843</b>	<b>-235,68</b>	<b>-2254,1325247</b>	<b>0,9</b>	<b>-2254,15005139</b>	<b>1,6</b>
OUT-1,5-ANTI-a	-2254,0817581	-231,10	-2254,1218888	7,6	-2254,13956339	8,1
OUT-1,5-ANTI-b	-2254,0903880	-224,60	-2254,1307289	2,0	-2254,14929248	2,0
OUT-1,5-ANTI-c			converge para <b>OUT-1,5-ANTI-a</b>			
IN-1,5-SYN	-2254,0831680	-166,91	-2254,1257463	5,2	-2254,14421093	5,2
CI-IN-1,5-SYN	-2254,0854467	-268,94	-2254,1237744	6,4	-2254,14120925	7,1
OUT-1,5-SYN-a	-2254,0914490	-204,22	-2254,1282033	3,6	-2254,14894372	2,2
OUT-1,5-SYN-b	-2254,0933880	-226,91	-2254,1339773	0,0	-2254,15252834	0,0
OUT-1,5-SYN-c	-2254,0854470	-181,91	-2254,1306373	2,1	-2254,14728729	3,3
IN-1,5-ANTI	-2254,0855039	-193,15	-2254,1262534	4,8	-2254,14474378	4,9

**Tabela 2.23:** Energias de todos os estados de transição envolvendo o modelo **284a** calculados em B3LYP/6-31g(d,p). SCRF em B3LYP/6-31+g(d,p) usando os métodos de solvatação IEFPCM (UFF radii) ou SMD.

TS	Energia absoluta em fase gasosa (Hartrees)	Frequência imaginária ( $cm^{-1}$ )	IEF-PCM		SMD	
			Energia <i>single-point</i> ( $CH_2Cl_2$ ) (Hartree)	Energia relativa ( $CH_2Cl_2$ ) (kcal/mol)	Energia <i>single-point</i> ( $CH_2Cl_2$ ) (Hartree)	Energia relativa ( $CH_2Cl_2$ ) (kcal/mol)
IN-1,5-ANTI	-1173,05351356	-259,20	-1173,10959793	2,8	-1173,12365160	3,1
IN-1,5-ANTI-b	<b>-1173,05719795</b>	<b>-229,73</b>	<b>-1173,11410490</b>	<b>0,0</b>	<b>-1173,12794727</b>	<b>0,4</b>
F-IN-1,5-ANTI	-1173,04727436	-218,49	-1173,10402031	6,3	-1173,11858124	6,3
OUT-1,5-ANTI-a	-1173,05026996	-192,99	-1173,11054562	2,2	-1173,12531873	2,1
OUT-1,5-ANTI-b	-1173,05008733	-207,09	-1173,11077291	2,1	-1173,12590923	1,7
OUT-1,5-ANTI-c	-1173,04699943	-181,66	-1173,10710081	4,4	-1173,12205489	4,1
IN-1,5-SYN	-1173,05174362	-245,89	-1173,10660023	4,7	-1173,12092903	4,8
F-IN-1,5-SYN	-1173,05353973	-193,51	-1173,11025871	2,4	-1173,12498185	2,3
OUT-1,5-SYN-a	-1173,05309302	-220,98	-1173,11363888	0,3	-1173,12859363	0,0
OUT-1,5-SYN-b	-1173,04788779	-195,50	-1173,10856365	3,5	-1173,12370161	3,1
OUT-1,5-SYN-c	-1173,04743562	-177,77	-1173,10732823	4,3	-1173,12248363	3,8



A análise das energias relativas dos estados de transição do modelo **286a** referente a metilcetona **286** (R = CCl<sub>3</sub>, P = Bn), indicou que o confômero **OUT-1,5-SYN-A** apresentou menor energia relativa (0,0 kcal/mol), independente do modelo de solvatação empregado. Neste cenário, a formação do aduto de aldol 1,5-*syn* é preferencial, em acordo com nossos resultados experimentais.

Para o caso da metilcetona **284** (R = CF<sub>3</sub>, P = Bn), obteve-se experimentalmente diastereosseletividades em torno de 65:35 (1,5-*syn*:1,5-*anti*) (Esquema 2.26). Por este motivo, espera-se estados de transição competitivos com energias relativas muito próximas. Conforme representado na tabela 2.21 (X = F), com o método de solvatação IEF-PCM, as energias relativas obtidas para os estados de transição competitivos **IN-1,5-ANTI-b** (0,0 kcal/mol) e **OUT-1,5-SYN-a** (0,3 kcal/mol), sugerem formação preferencial do aduto de aldol 1,5-*anti*, em desacordo com nossos resultados experimentais. Acreditamos que esta discrepância esteja associada a deficiência do modelo IEF-PCM na previsão teórica da energia de solvatação de moléculas polifluoradas.<sup>228</sup> Por outro lado, quando o modelo de solvatação desenvolvido por Truhlar (SMD) foi aplicado, uma inversão na estabilidade relativa entre estes estados de transição foi observada. Este modelo melhorou significativamente as energias de solvatação do sistema, tornando o estado de transição **OUT-1,5-SYN-a** (0,0 kcal/mol) mais estável que **IN-1,5-ANTI-b** (0,4 kcal/mol), em acordo com nossos resultados experimentais.

Portanto, os resultados descritos na tabela 2.21 corroboram com o nosso modelo (Esquema 2.36). Além disso, similarmente as metilcetonas **283** e **285** (P = TMS), os estados de transição “**IN**” para **284** e **286** (P = Bn) apresentaram energias relativas maiores que **OUT-1,5-SYN-a**, bem como baixas energias de ligação de hidrogênio (O--HC), em uma faixa de 0,78 a 1,8 kcal/mol. Este é um resultado intrigante considerando que metilcetonas β-OBn sempre estiveram associadas a altas seletividades 1,5-*anti* oriundas justamente destas ligações de hidrogênio estabilizantes. Porém, em nosso sistema, as severas repulsões entre os grupos OBn ⇌ -CX<sub>3</sub> e L ⇌ -CX<sub>3</sub> para **IN-1,5-ANTI** e **IN-1,5-SYN**, respectivamente, provocam restrições conformacionais que impedem a aproximação dos átomos envolvidos nas ligações de hidrogênio (r<sub>O--HC</sub>) e que, por sua vez, mantêm-se à grandes distâncias, na faixa de 2,5 a 2,7 Å e baixos

valores da matriz de overlap  $S_{\langle O-H-C \rangle}$ . Outro fato importante é que foram caracterizadas, nos estados de transição “**X-IN**”, ligações de hidrogênio (X--HC) com energias de estabilização relativamente altas (entre 1,2 a 4,5 kcal/mol). Apesar disso, a orientação do grupo  $\beta$ -CX<sub>3</sub> sobre o anel é energeticamente desfavorável em virtude das repulsões associadas entre estas unidades.

A análise dos IRCs para os estados de transição de menor energia envolvendo os modelos **284a** e **286a** estão nos anexos 186 e 187.

**2.5.3.2.  $\beta$ -t-Butyl metilcetonas e  $\beta$ -trifenil metilcetonas:** A hipótese de que a seletividade 1,5-*syn* seria oriunda do efeito estéreo exercido pelos substituintes  $\beta$ -volumosos foi postulada após os resultados obtidos com as metilcetonas **295** (R = *t*-Bu, P = TBS) e **296** (R = *t*-Bu, P = PMB) (Esquema 2.29), conduzindo a seletividades semelhantes às obtidas com as metilcetonas **285** (R = CCl<sub>3</sub>, P = TBS) e **286** (R = CCl<sub>3</sub>, P = PMB). Sendo assim, prosseguimos com nosso estudo teórico empregando os modelos **295a** e **296a**. As geometrias e energias dos estados de transição mais relevantes foram representadas na figura 2.20 e tabela 2.24. Nas tabelas 2.25 e 2.26 encontram-se descritas as energias relativas de todos os estados de transição caracterizados.

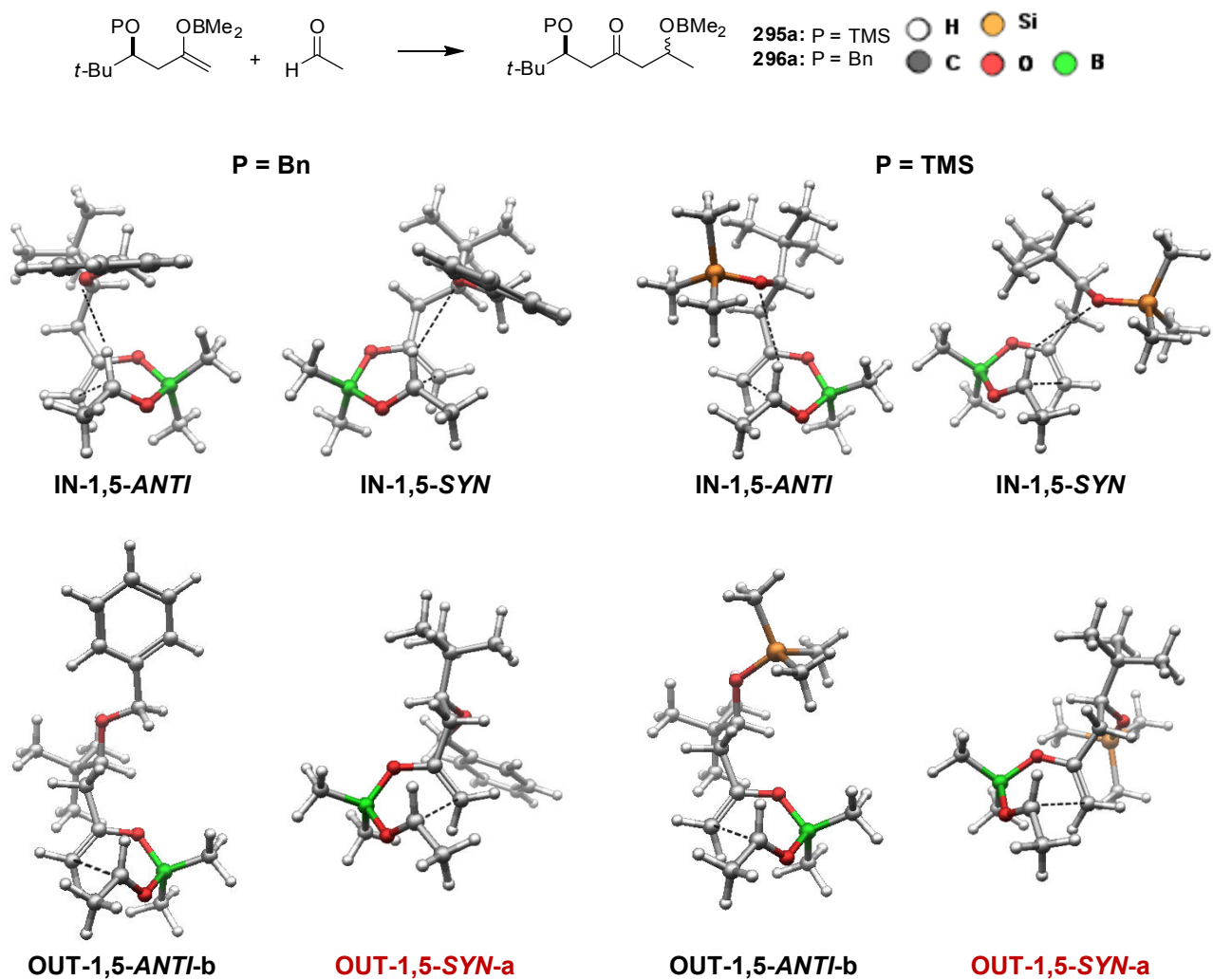


Figura 2.20: Estados de transição envolvendo  $\beta$ -*t*-Bu- $\beta$ -alcóxi cetonas.

**Tabela 2.24:** Estados de transição dos modelos **295a** e **296a** calculados em B3LYP/6-31g(d,p). SCRF em B3LYP/6-31+g(d,p) usando os métodos de solvatação IEFPCM (UFF radii) ou SMD. Energias de deslocalização e matriz de sobreposição dos NBOs (S) das ligações de hidrogênio estabilizantes.

TS	IEF-PCM	SMD	r (Å)	$E_{\text{NBO}}$ (kcal/mol)	$\Sigma E_{\text{NBO}}$ (kcal/mol)	S $\langle X-H \cdots O \rangle$
	$E_{\text{rel}}$ (Et <sub>2</sub> O) (kcal/mol)	$E_{\text{rel}}$ (Et <sub>2</sub> O) (kcal/mol)				
P = Bn	IN-1,5-ANTI	0,8	1,4	$r_{\text{O-HC}} = 2,71$ LP <sub>O1</sub> = 0,07 LP <sub>O2</sub> = 0,47	0,54	0,046 0,055
	OUT-1,5-ANTI-b	0,9	0,9	-	-	-
	IN-1,5-SYN	2,9	3,2	$r_{\text{O-HC}} = 2,98$ LP <sub>O1</sub> = 0,03 LP <sub>O2</sub> = 0,16	0,19	0,027 0,038
	OUT-1,5-SYN-a	0,0	0,0	-	-	-
P = TMS	IN-1,5-ANTI	4,7	4,8	$r_{\text{O-HC}} = 2,87$ LP <sub>O1</sub> = 0,08 LP <sub>O2</sub> = 0,21	0,29	0,039 0,051
	OUT-1,5-ANTI-b	1,0	0,9	-	-	-
	IN-1,5-SYN	5,0	5,5	$r_{\text{O-HC}} = 2,95$ LP <sub>O1</sub> = 0,16	0,16	0,048
	OUT-1,5-SYN-a	0,0	0,0	-	-	-

**Tabela 2.25:** Energias de todos os estados de transição envolvendo o modelo **295a** calculados em B3LYP/6-31g(d,p). SCRF em B3LYP/6-31+g(d,p) usando os métodos de solvatação IEFPCM (UFF radii) ou SMD.

TS	IEF-PCM			SMD		
	Energia absoluta em fase gasosa (Hartrees)	Frequência imaginária (cm <sup>-1</sup> )	Energia single-point (Et <sub>2</sub> O) (Hartree)	Energia relativa (Et <sub>2</sub> O) (kcal/mol)	Energia single-point (Et <sub>2</sub> O) (Hartree)	Energia relativa (Et <sub>2</sub> O) (kcal/mol)
IN-1,5-ANTI	-1131,6384466	-210,77	-1131,6686439	4,7	-1131,67834695	4,8
OUT-1,5-ANTI-a	-1131,6427872	-146,34	-1131,68118909	1,8	-1131,68289105	1,9
OUT-1,5-ANTI-b	-1131,6444872	-184,32	-1131,6745479	1,0	-1131,68449138	0,9
OUT-1,5-ANTI-c	-1131,6409701	-136,07	-1131,6713941	3,0	-1131,68118909	3,0
IN-1,5-SYN	-1131,6391965	-245,04	-1131,6681344	5,0	-1131,67714481	5,5
OUT-1,5-SYN-a	-1131,6458063	-173,94	-1131,6761191	0,0	-1131,68592617	0,0
OUT-1,5-SYN-b	-1131,6416761	-162,07	-1131,6726526	2,2	-1131,68278879	2,0
OUT-1,5-SYN-c	-1131,6399814	-167,77	-1131,6697425	4,0	-1131,67937558	4,1

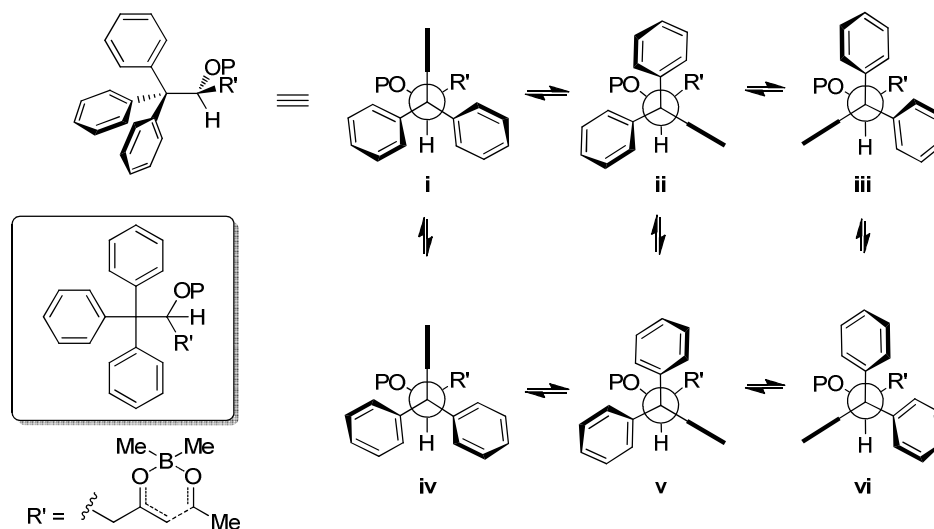
**Tabela 2.26:** Energias de todos os estados de transição envolvendo o modelo **296a** calculados em B3LYP/6-31g(d,p). SCRF em B3LYP/6-31+g(d,p) usando os métodos de solvatação IEFPCM (UFF radii) ou SMD.

TS	Energia absoluta em fase gasosa (Hartrees)	Frequência imaginária ( $cm^{-1}$ )	IEF-PCM		SMD	
			Energia <i>single-point</i> (Et <sub>2</sub> O) (Hartree)	Energia relativa (Et <sub>2</sub> O) (kcal/mol)	Energia <i>single-point</i> (Et <sub>2</sub> O) (Hartree)	Energia relativa (Et <sub>2</sub> O) (kcal/mol)
<b>IN-1,5-ANTI</b>	<b>-993,2833956</b>	<b>-215,56</b>	<b>-993,3181337</b>	<b>0,8</b>	<b>-993,332439798</b>	<b>1,4</b>
OUT-1,5-ANTI-a	-993,2802784	-168,97	-993,3170595	1,5	-993,331710608	1,9
<b>OUT-1,5-ANTI-b</b>	<b>-993,2812086</b>	<b>-180,67</b>	<b>-993,3179608</b>	<b>0,9</b>	<b>-993,333290100</b>	<b>0,9</b>
OUT-1,5-ANTI-c	-993,2787339	-144,48	-993,3145798	3,0	-993,329414235	3,3
<b>IN-1,5-SYN</b>	<b>-993,2787609</b>	<b>-235,74</b>	<b>-993,3148724</b>	<b>2,9</b>	<b>-993,329612631</b>	<b>3,2</b>
<b>OUT-1,5-SYN-a</b>	<b>-993,2821620</b>	<b>-190,85</b>	<b>-993,3194328</b>	<b>0,0</b>	<b>-993,334662559</b>	<b>0,0</b>
OUT-1,5-SYN-b	-993,2791106	-171,77	-993,3160649	2,1	-993,331148637	2,2
OUT-1,5-SYN-c	-993,2778593	-165,49	-993,3135539	3,7	-993,327922468	4,2

Analisando as tabelas acima, observou-se que para os dois modelos estudados, o confômero **OUT-1,5-SYN-a** apresentou a menor energia relativa, predizendo a seletividade do aduto de aldol 1,5-syn. Estes resultados estão em acordo com nossos resultados experimentais e com nosso modelo de indução (Esquema 2.36). A menor energia referente ao confômero **OUT-1,5-SYN-a** se dá através do distanciamento dos grupos  $\beta$ -*t*-Bu e  $\beta$ -OP e o anel, diminuindo as repulsões estéricas entres estes grupos com o anel e os ligantes da borana. As altas energias nos estados de transição “IN” originam-se das severas repulsões entre os grupos OP  $\leftrightarrow$  *t*-Bu e L  $\leftrightarrow$  *t*-Bu para **IN-1,5-ANTI** e **IN-1,5-SYN**, respectivamente, levando às ligações de hidrogênio alongadas ( $r_{O-HC}$ ) (na faixa de 2,7 a 3,0 Å) e baixos valores na matriz de sobreposição  $S_{<O-HC>}$ , justificando as baixas energias de estabilização (que variam entre 0,16 a 0,54 kcal/mol).

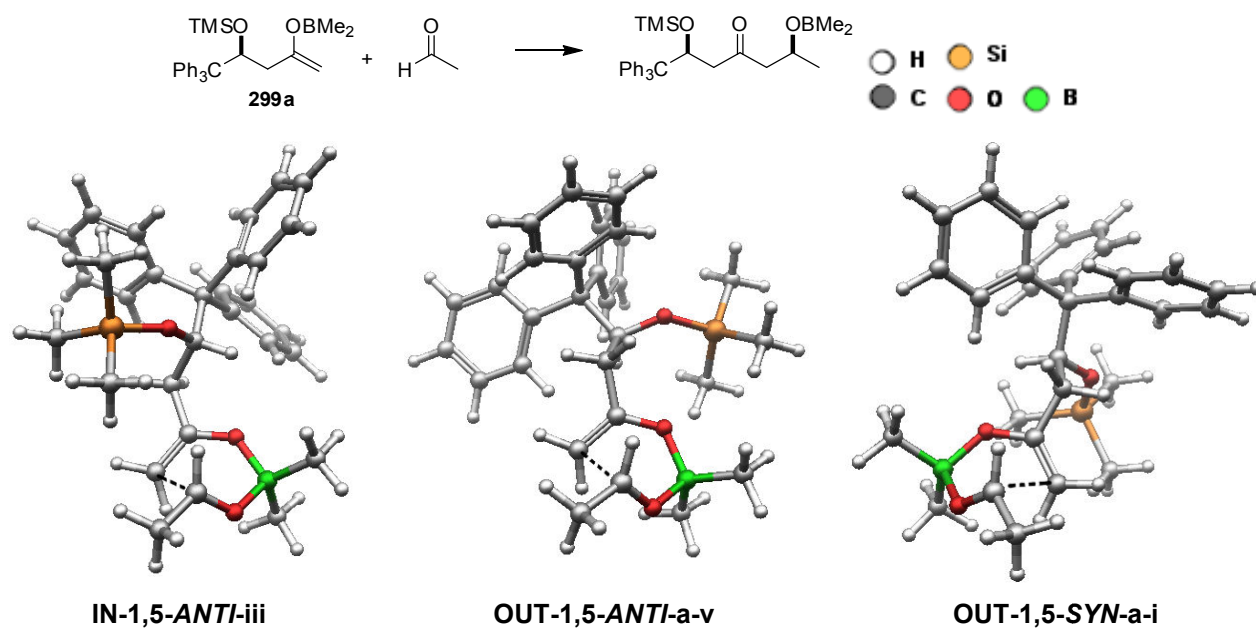
Por fim, para o estudo da seletividade da metilcetona **299** (R = CPh<sub>3</sub>, P = TBS), foram considerados todos os 6 confômeros referentes as rotações das ligações sigma C-Ph e C-C, conforme representado no esquema 2.37. A princípio, estas ligações apresentam livre rotação e, portanto, possibilitam o acesso a todos os confômeros propostos. Uma análise conformacional a partir de um sistema modelo não foi considerada, já que repulsões estéricas presentes apenas no estado de transição (em

especial, envolvendo o anel e os ligantes da borana) poderiam ser preponderantes na discriminação energética conduzindo a conclusões equivocadas. Sendo assim, assumiu-se as referidas 6 conformações possíveis (denotadas por i-vi) para cada uma das geometrias iniciais do modelo **299a**, representadas no esquema 2.34.



**Esquema 2.37:** Conformações assumidas envolvendo o grupo  $-CPh_3$ .

O alto volume estéreo imposto pelo grupo Tritil ( $-CPh_3$ ) fez com diferentes geometrias iniciais convergissem, em alguns casos, para conformações idênticas, ou seja, diferentes às definidas inicialmente. As estruturas de menor energia, bem como as energias relativas do modelo **299a** foram representadas na figura 2.21 e tabela 2.27. A tabela 2.28 contempla as energias de todas as estruturas caracterizadas, assim como as respectivas conformações obtida ao término da otimização do estado de transição.



**Figura 2.21:** Estados de transição do modelo **299a**.

**Tabela 2.27:** Estados de transição do modelo **299a** calculados em B3LYP/6-31g(d,p). SCRF em B3LYP/6-31+g(d,p) usando os métodos de solvatação IEFPCM (UFF radii) ou SMD. Energias de deslocalização dos NBOs (S) das ligações de hidrogênio estabilizantes.

TS	IEF-PCM $E_{\text{rel}}(\text{Et}_2\text{O})$ (kcal/mol)	SMD $E_{\text{rel}}(\text{Et}_2\text{O})$ (kcal/mol)	$r$ (Å)	$\Sigma E_{\text{NBO}}$ (kcal/mol)
IN-1,5-ANTI-iii	6,3	6,5	$r_{\text{O-HC}} = 3,45$	0,0
OUT-1,5-ANTI-a-v	3,4	3,6	-	-
IN-1,5-SYN	<i>não encontrado</i>			
OUT-1,5-SYN-a-i	0,0	0,0	-	-

**Tabela 2.28:** Energias de todos os estados de transição envolvendo o modelo **299a** calculados em B3LYP/6-31g(d,p). SCRF em B3LYP/6-31+g(d,p) usando os métodos de solvatação IEFPCM (UFF radii) ou SMD.

Ts	Geometria final	Energia absoluta em fase gasosa (Hartrees)	Frequência imaginária ( $cm^{-1}$ )	IEF-PCM		SMD	
				Energia <i>single-point</i> ( $Et_2O$ ) (Hartree)	Energia relativa ( $Et_2O$ ) (kcal/mol)	Energia <i>single-point</i> ( $Et_2O$ ) (Hartree)	Energia relativa ( $Et_2O$ ) (kcal/mol)
<b>IN-1,5-ANTI-1</b>	<b>IN-1,5-ANTI-iii</b>	<b>-1706,836078</b>	<b>-227,14</b>	<b>-1706,887444</b>	<b>6,3</b>	<b>-1706,907151</b>	<b>6,5</b>
IN-1,5-ANTI-2	IN-1,5-ANTI-iii	-1706,836021	-226,02	-1706,887328	6,4	-1706,907055	6,5
IN-1,5-ANTI-3	IN-1,5-ANTI-iii	-1706,835925	-233,66	-1706,887162	6,5	-1706,906812	6,7
IN-1,5-ANTI-4	IN-1,5-ANTI-iii	-1706,836038	-225,99	-1706,887384	6,3	-1706,907083	6,5
IN-1,5-ANTI-5	IN-1,5-ANTI-iii	-1706,835997	-222,68	-1706,887338	6,4	-1706,907048	6,5
IN-1,5-ANTI-6	IN-1,5-ANTI-iii	-1706,836019	-224,70	-1706,887385	6,3	-1706,907072	6,5
<b>OUT-1,5-ANTI-a-1</b>	<b>OUT-1,5-ANTI-a-v</b>	<b>-1706,840806</b>	<b>-184,73</b>	<b>-1706,892090</b>	<b>3,4</b>	<b>-1706,911650</b>	<b>3,6</b>
OUT-1,5-ANTI-a-2	OUT-1,5-ANTI-a-i	-1706,837128	-158,14	-1706,888733	5,5	-1706,909118	5,2
OUT-1,5-ANTI-a-3	OUT-1,5-ANTI-a-iv	-1706,836975	-139,26	-1706,889108	5,2	-1706,909135	5,2
OUT-1,5-ANTI-a-4	OUT-1,5-ANTI-a-i	-1706,837255	-156,14	-1706,888758	5,5	-1706,909242	5,2
OUT-1,5-ANTI-a-5	OUT-1,5-ANTI-a-vi	-1706,837047	-142,79	-1706,889079	5,3	-1706,909090	5,3
OUT-1,5-ANTI-a-6	OUT-1,5-ANTI-a-v	-1706,840761	-191,52	-1706,891990	3,4	-1706,911560	3,7
OUT-1,5-ANTI-b-1	OUT-1,5-ANTI-a-v	-1706,840856	-189,03	-1706,892087	3,4	-1706,911773	3,6
OUT-1,5-ANTI-b-2	OUT-1,5-ANTI-a-v	-1706,840888	-196,00	-1706,892091	3,4	-1706,911740	3,6
OUT-1,5-ANTI-b-3	OUT-1,5-ANTI-a-v	-1706,840773	-195,66	-1706,891970	3,4	-1706,911591	3,7
OUT-1,5-ANTI-b-4	OUT-1,5-ANTI-b-i	-1706,839939	-173,72	-1706,890807	4,2	-1706,910513	4,4
OUT-1,5-ANTI-b-5	OUT-1,5-ANTI-a-iv	-1706,837158	-146,15	-1706,889029	5,3	-1706,909263	5,1
OUT-1,5-ANTI-b-6	OUT-1,5-ANTI-b-i	-1706,839978	-172,35	-1706,890912	4,1	-1706,910600	4,3
OUT-1,5-ANTI-c-1	OUT-1,5-ANTI-c-v	-1706,830925	-106,47	-1706,884397	8,2	-1706,905022	7,8
OUT-1,5-ANTI-c-2				não encontrado			
OUT-1,5-ANTI-c-3	OUT-1,5-ANTI-c-iv	-1706,831835	-117,93	-1706,883663	8,7	-1706,903111	9,0
OUT-1,5-ANTI-c-4	OUT-1,5-ANTI-c-ii	-1706,825630	-128,41	-1706,878729	11,8	-1706,898768	11,7
OUT-1,5-ANTI-c-5	OUT-1,5-ANTI-c-v	-1706,830866	-109,48	-1706,884334	8,2	-1706,904913	7,9
OUT-1,5-ANTI-c-6	OUT-1,5-ANTI-c-i	-1706,830718	-145,57	-1706,882437	9,4	-1706,902297	9,5
IN-1,5-SYN	OUT-1,5-SYN-a-v	-1706,846177	-191,73	-1706,897309	0,1	-1706,917152	0,2
OUT-1,5-SYN-a-1	OUT-1,5-SYN-a-iv	-1706,839567	-172,63	-1706,891278	3,9	-1706,911099	4,0
OUT-1,5-SYN-a-2	OUT-1,5-SYN-a-v	-1706,846199	-188,02	-1706,897291	0,1	-1706,917181	0,2
OUT-1,5-SYN-a-3	OUT-1,5-SYN-a-iv	-1706,839528	-175,47	-1706,891245	3,9	-1706,910994	4,1
OUT-1,5-SYN-a-4	OUT-1,5-SYN-a-iv	-1706,839585	-171,20	-1706,891288	3,9	-1706,910891	4,1
OUT-1,5-SYN-a-5	OUT-1,5-SYN-a-iv	-1706,839599	-168,98	-1706,891330	3,8	-1706,911090	4,0
OUT-1,5-SYN-a-6	OUT-1,5-SYN-a-iv	-1706,839595	-174,31	-1706,891276	3,9	-1706,910822	4,2
OUT-1,5-SYN-b-1	OUT-1,5-SYN-b-iv	-1706,833720	-162,52	-1706,887072	6,5	-1706,907314	6,4
OUT-1,5-SYN-b-2	OUT-1,5-SYN-b-i	-1706,834473	-131,51	-1706,887646	6,2	-1706,907806	6,1



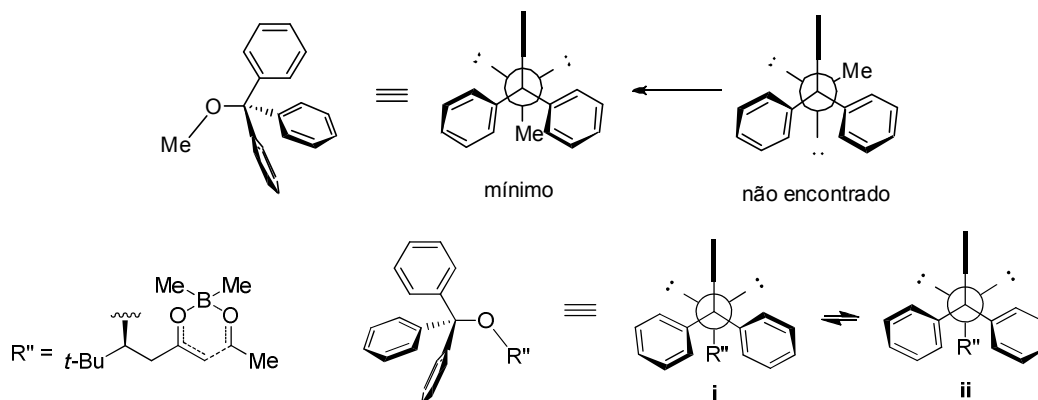
		não encontrado					
OUT-1,5-SYN-b-3							
OUT-1,5-SYN-b-4	OUT-1,5-SYN-b-v	-1706,834414	-185,00	-1706,887468	6,3	-1706,907926	6,0
OUT-1,5-SYN-b-5	OUT-1,5-SYN-a-v	-1706,836884	-209,38	-1706,889889	4,7	-1706,909862	4,8
OUT-1,5-SYN-b-6	OUT-1,5-SYN-b-i	-1706,833725	-165,44	-1706,886884	6,6	-1706,907297	6,4
OUT-1,5-SYN-c-1	OUT-1,5-SYN-c-iv	-1706,829684	-122,72	-1706,880945	10,4	-1706,900642	10,6
OUT-1,5-SYN-c-2	OUT-1,5-SYN-c-iii	-1706,833810	-133,44	-1706,884730	8,0	-1706,904462	8,2
OUT-1,5-SYN-c-3	OUT-1,5-SYN-c-v	-1706,830715	-112,60	-1706,881873	9,8	-1706,901402	10,1
<b>OUT-1,5-SYN-c-4</b>	<b>OUT-1,5-SYN-a-i</b>	<b>-1706,846266</b>	<b>-189,40</b>	<b>-1706,897458</b>	<b>0,0</b>	<b>-1706,917462</b>	<b>0,0</b>
OUT-1,5-SYN-c-5	OUT-1,5-SYN-c-v	-1706,832793	-118,56	-1706,884209	8,3	-1706,903853	8,5
OUT-1,5-SYN-c-6	OUT-1,5-SYN-c-iv	-1706,833779	-131,87	-1706,884656	8,0	-1706,904380	8,2

Conforme é mostrado na tabela 2.27, a grande diferença entre as energias relativas dos estados de transição competitivos **OUT-1,5-SYN-a-i** (0,0 kcal/mol) e **OUT-1,5-ANTI-a-v** (3,4 ou 3,6 kcal/mol com IEF-PCM ou SMD, respectivamente), sugere a formação exclusiva do aduto de aldol 1,5-*syn*, condizente com a diastereosseletividade experimental obtida >95:05 (1,5-*syn*:1,5-*anti*). Vale ressaltar que as diferenças energéticas observadas dos estados de transição competitivos de menor energia para todas as outras reações aldólicas estudadas neste trabalho estão em uma faixa de 0,4 a 1,7 kcal/mol. A esta faixa, estão associadas de baixas a moderadas seletividades 1,5-*syn* experimentais. Com isso, o modelo de indução complementar proposto (Esquema 2.36) permite explicar a alta seletividade 1,5-*syn* obtida ocorrendo via o confômero de menor energia **OUT-1,5-SYN-a-i**, o qual minimiza as repulsões estéricas entre os grupos  $\beta$ -CPh<sub>3</sub> e  $\beta$ -OTMS, com o anel e os ligantes da borana. Além disso, o grande volume estérico do grupo  $\beta$ -CPh<sub>3</sub> interferiu contundentemente nos estados de transição “IN” através das severas repulsões entre os grupos OP  $\Leftrightarrow$   $\beta$ -CPh<sub>3</sub> uma vez que o estado de transição **IN-1,5-ANTI-iii** (~6 kcal/mol mais energético que **OUT-1,5-SYN-a-i**) não apresentou ligação de hidrogênio, sendo a distância  $r_{O-HC}$  de 3,45 Å. Além disso, as severas repulsões entre os grupos L  $\Leftrightarrow$   $\beta$ -CPh<sub>3</sub>, possivelmente impediram a formação do estado de transição **IN-1,5-SYN**, que neste caso não foi possível ser caracterizado.

A análise dos IRCs para os estados de transição de menor energia envolvendo os modelos **295a**, **296a** e **299a** estão nos anexos 188, 189 e 190.

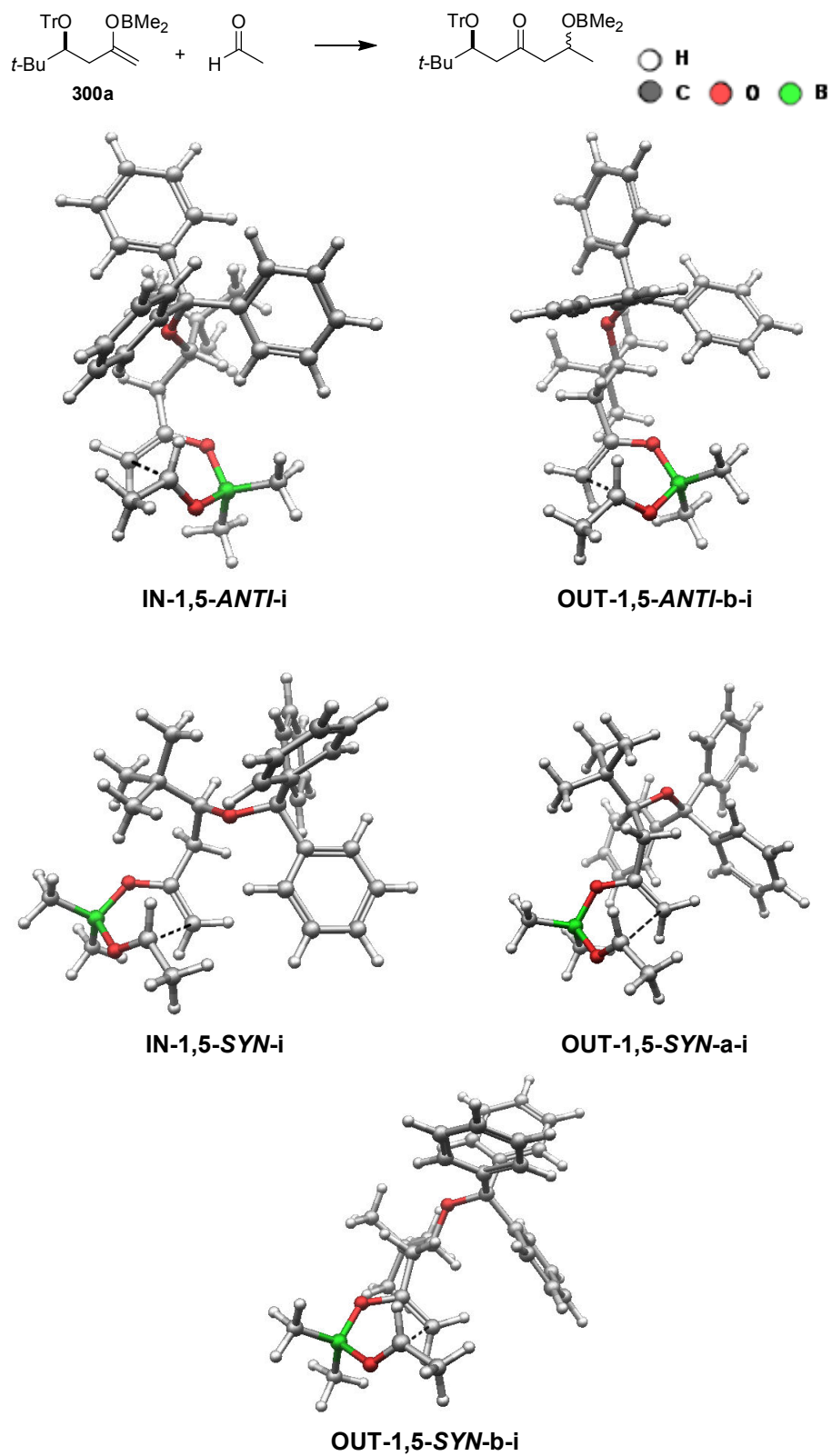
**2.5.3.3.  $\beta$ -Alquil- $\beta$ -trifenilmetoxi metilcetonas:** De acordo com os dados apresentados no esquema 2.32, demonstramos que o senso de indução 1,5-*syn*, presente em metilcetonas  $\beta$  volumosas, é totalmente perdido ao utilizar-se um grupo protetor altamente volumoso, como é o caso dos grupos Tr (-CPh<sub>3</sub>) e TPS (-SiPh<sub>3</sub>), nas metilcetona **300** (P = Tr, R = *t*-Bu) e **303** (P = TPS, R = *t*-Bu), respectivamente. Além disso, não foi observada seletividade 1,5 para a metilcetona **301** (P = Tr, R = Me) e **304** (P = TPS R = Me), mostrando que ao volume estereo do substituinte  $\beta$ -OP (P = Tr ou TPS) não pode ser conferido nenhum senso de indução.

Sendo assim, inicialmente, averiguou-se o efeito do volume do grupo protetor nas metilcetonas  $\beta$  volumosas. Sendo a natureza estereo dos grupos Tr e TPS relativamente iguais e o senso de indução experimental praticamente idêntico nos casos estudados, escolhemos o primeiro para efetuarmos os estudos teóricos. Cálculos dos estados de transição foram, portanto, realizados para o modelo **300a**. Inicialmente, foi feita a análise conformacional do metoxitriphenilmetano, que revelou a existência de apenas uma geometria de menor energia, como indicado no esquema 2.38. Sendo assim, considerou-se 2 dos confôrmeros referentes as rotações das ligações sigma C-Ph (i e ii) para cada uma das geometrias iniciais.



**Esquema 2.38:** Conformações assumidas envolvendo o grupo -OCPh<sub>3</sub>.

As geometrias e energias mais relevantes referentes ao modelo **300a** foram representadas na figura 2.22 e tabela 2.29. A tabela 2.30 contempla as energias relativas para todas as estruturas caracterizadas.



**Figura 2.22:** Estados de transição do modelo **300a**.

**Tabela 2.29:** Estados de transição do modelo **300a** calculados em B3LYP/6-31g(d,p). SCRF em B3LYP/6-31+g(d,p) usando os métodos de solvatação IEFPCM (UFF radii) ou SMD. Energias de deslocalização dos NBOs das ligações de hidrogênio estabilizantes.

TS	IEF-PCM $E_{rel}(\text{Et}_2\text{O})$ (kcal/mol)	SMD $E_{rel}(\text{Et}_2\text{O})$ (kcal/mol)	r (Å)	$\Sigma E_{\text{NBO}}$ (kcal/mol)
IN-1,5-ANTI-i	14,1	14,1	$r_{\text{O-HC}} = 3,55$	0,0
<b>OUT-1,5-ANTI-b-i</b>	<b>0,0</b>	<b>0,0</b>	-	-
IN-1,5-SYN-i	6,8	7,3	$r_{\text{O-HC}} = 3,54$	0,0
OUT-1,5-SYN-a-i	1,2	1,4	-	-
<b>OUT-1,5-SYN-b-i</b>	<b>0,3</b>	<b>0,2</b>	-	-

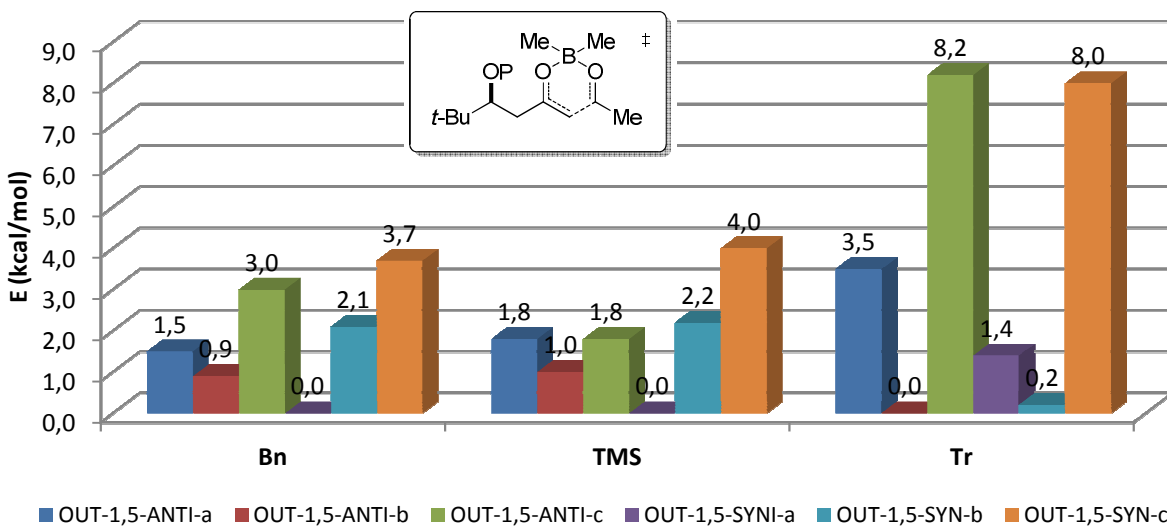
**Tabela 2.30:** Energias de todos os estados de transição envolvendo o modelo **300a** calculados em B3LYP/6-31g(d,p). SCRF em B3LYP/6-31+g(d,p) usando os métodos de solvatação IEFPCM (UFF radii) ou SMD.

Ts	Geometria final	Energia absoluta em fase gasosa (Hartrees)	Frequência imaginária ( $\text{cm}^{-1}$ )	IEF-PCM		SMD	
				Energia <i>single-point</i> ( $\text{Et}_2\text{O}$ ) (Hartree)	Energia relativa ( $\text{Et}_2\text{O}$ ) (kcal/mol)	Energia <i>single-point</i> ( $\text{Et}_2\text{O}$ ) (Hartree)	Energia relativa ( $\text{Et}_2\text{O}$ ) (kcal/mol)
<b>IN-1,5-ANTI-1</b>	<b>IN-1,5-ANTI-i</b>	<b>-1455,357741</b>	<b>-234,06</b>	<b>-1455,406124</b>	<b>14,1</b>	<b>-1455,426886</b>	<b>14,3</b>
<b>IN-1,5-ANTI-2</b>	<b>OUT-1,5-ANTI-b-i</b>	<b>-1455,379553</b>	<b>-170,36</b>	<b>-1455,428465</b>	<b>0,0</b>	<b>-1455,449732</b>	<b>0,0</b>
OUT-1,5-ANTI-a-1	OUT-1,5-ANTI-a-i	-1455,373803	-135,11	-1455,423412	3,2	-1455,444095	3,5
OUT-1,5-ANTI-a-2	OUT-1,5-ANTI-a-ii	-1455,368750	-184,29	-1455,419889	5,4	-1455,441455	5,2
OUT-1,5-ANTI-b-1	OUT-1,5-ANTI-b-i	-1455,379550	-177,16	-1455,428515	0,0	-1455,449702	0,0
OUT-1,5-ANTI-b-2			não encontrado				
OUT-1,5-ANTI-c-1	OUT-1,5-ANTI-c-i	-1455,373423	-141,22	-1455,422194	4,0	-1455,443293	4,0
OUT-1,5-ANTI-c-2	OUT-1,5-ANTI-c-i	-1455,373498	-147,44	-1455,422226	3,9	-1455,443259	4,1
<b>IN-1,5-SYN-1</b>	<b>IN-1,5-SYN-i*</b>	<b>-1455,369761</b>	<b>-246,10</b>	<b>-1455,417659</b>	<b>6,8</b>	<b>-1455,438024</b>	<b>7,3</b>
IN-1,5-SYN-2	IN-1,5-SYN-i*	-1455,369802	-244,65	-1455,417745	6,8	-1455,438171	7,3
<b>OUT-1,5-SYN-a-1</b>	<b>OUT-1,5-SYN-a-i</b>	<b>-1455,377746</b>	<b>-175,58</b>	<b>-1455,426575</b>	<b>1,2</b>	<b>-1455,447577</b>	<b>1,4</b>
OUT-1,5-SYN-a-2	IN-1,5-SYN-i*	-1455,377119	-180,70	-1455,425548	1,9	-1455,446264	2,2
OUT-1,5-SYN-b-1	OUT-1,5-SYN-b-i	-1455,377948	-142,18	-1455,427921	0,4	-1455,449281	0,3
<b>OUT-1,5-SYN-b-2</b>	<b>OUT-1,5-SYN-b-i</b>	<b>-1455,378014</b>	<b>-147,79</b>	<b>-1455,428013</b>	<b>0,3</b>	<b>-1455,449362</b>	<b>0,2</b>
OUT-1,5-SYN-c-1	OUT-1,5-SYN-c-ii	-1455,370502	-128,45	-1455,418969	6,0	-1455,439518	6,4
OUT-1,5-SYN-c-2	OUT-1,5-SYN-c-i	-1455,374146	-187,46	-1455,422841	3,6	-1455,443760	3,7

\* "IN" nestes casos referem-se a orientação do grupo *t*-Bu em direção ao anel.

A análise das energias relativas dos estados de transição do modelo **300a**, apresentadas na tabela 2.29, mostrou que os estados de transição competitivos **OUT-1,5-ANTI-b-i** (0,0 kcal/mol) e **OUT-1,5-SYN-b-i** (0,3 e 0,2 kcal/mol para IEF-PCM e SMD, respectivamente) possuem energias relativas muito próximas, indicando baixa seletividade 1,5. De fato, experimentalmente não foi observada seletividade para esta reação (*dr* 50:50 para 1,5-*syn*:1,5-*anti*) o que reforça o efeito do volume do grupo  $\beta$ -OTr na erosão da seletividade 1,5. Além disso, o exacerbado volume do grupo  $\beta$ -OTr inseriu severas repulsões estéreas que impediram a formação de ligação de hidrogênio (O–HC) nos estados de transição altamente energéticos “IN”.

O efeito do grupo protetor torna-se mais evidente analisando o perfil das energias relativas dos estados de transição “OUT” competitivos para as metilcetonas  $\beta$ -*t*-Bu substituídas. Nota-se, considerando a figura 2.23, perfis energéticos muito semelhantes entre as metilcetonas substituídas com Bn e TMS. Porém, com o protetor Tr, claramente ocorre uma drástica diminuição das energias relativas dos estados de transição **OUT-1,5-ANTI-b** e **OUT-1,5-SYN-b**.

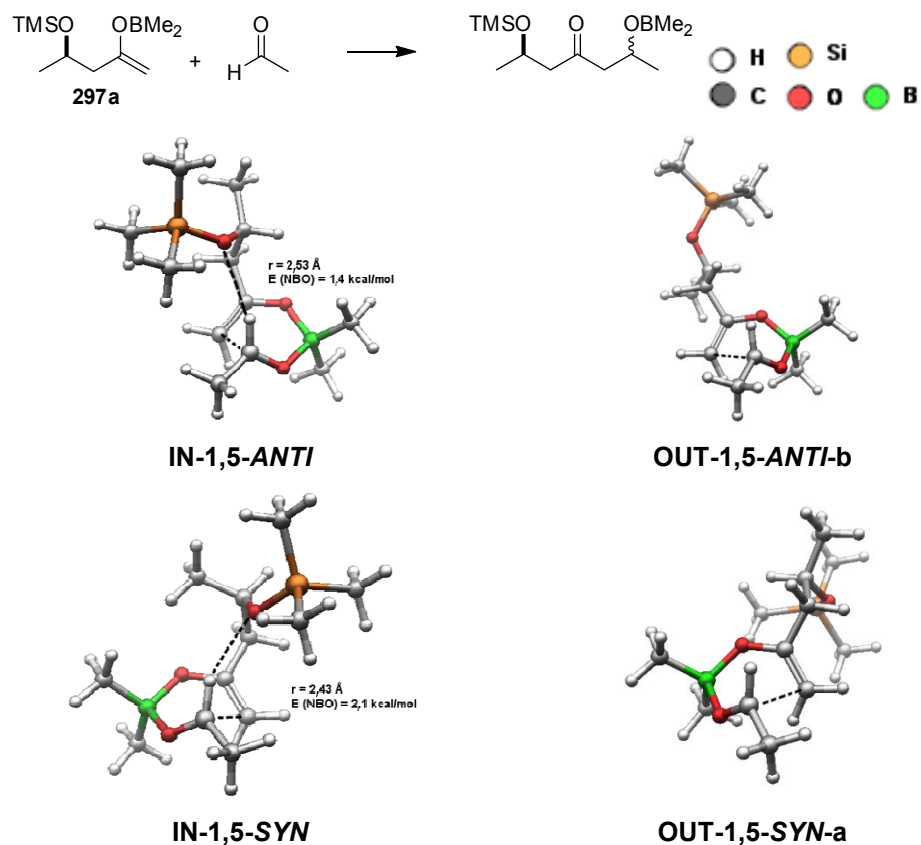


**Figura 2.23:** Energias relativas dos estados de transição “OUT” (IEF-PCM) de  $\beta$ -*t*-Bu metilcetonas.

À luz destes resultados, é razoável supor que a perda de seletividade 1,5-*syn* da metilcetona **300** reside no fato de que novas interações repulsivas provenientes do

grupo protetor são inseridas no sistema. Analisando as geometrias da figura 2.22, verifica-se que o grupo Tr, que é mais volumoso que *t*-Bu, justifica a estabilidade de 1 kcal/mol da conformação **OUT-1,5-SYN-b-i** sobre **OUT-1,5-SYN-a-i** (Tabela 2.29). Porém, no estado de transição **OUT-1,5-SYN-b-i** o direcionamento do grupo  $\beta$ -OTr em posição afastada ao anel, acaba mantendo o grupo  $\beta$ -*t*-Bu na mesma direção do anel e dos ligantes da borana. Situação semelhante ocorre com o confôrmero **OUT-1,5-ANTI-b-i** que ao mesmo tempo em que mantém o grupo  $\beta$ -OTr distante do anel, direciona o grupo  $\beta$ -*t*-Bu junto ao sistema  $\pi$  do enolato. Desta forma, os estados de transição **OUT-1,5-SYN-b-i** e **OUT-1,5-ANTI-b-i** apresentam menor energia relativa, mas não se discriminam energeticamente em virtude das repulsões estéreas desfavoráveis envolvendo a unidade  $\beta$ -*t*-Bu.

Para fins de comparação, os estados de transição envolvendo as metilcetonas  $\beta$ -metil  $\beta$ -alcóxi-substituídas **297** (R = Me, P = TBS), **298** (R = Me, P = Bn) e **301** (R = Me, P = Tr) foram investigados. As geometrias mais relevantes e as energias dos estados de transição dos modelos estudados foram representadas da seguinte forma: para **297a**, figura 2.24 e tabela 2.31; para **298a**, figura 2.25 e tabela 2.32; para **301a**, figura 2.26 e tabela 2.33.



**Figura 2.24:** Estados de transição do modelo **297a**.

**Tabela 2.31:** Energias de todos os estados de transição envolvendo o modelo **297a** calculados em B3LYP/6-31g(d,p). SCRF em B3LYP/6-31+g(d,p) em IEFPCM (UFF).

TS	Energia absoluta em fase gasosa (Hartrees)	Frequência imaginária ( $\text{cm}^{-1}$ )	Energia <i>single-point</i> ( $\text{Et}_2\text{O}$ ) (Hartree)	Energia relativa ( $\text{Et}_2\text{O}$ ) (kcal/mol)
<b>IN-1,5-ANTI</b>	-1013,6990983	-216,5629	-1013,72883635	1,8
OUT-1,5-ANTI-a	-1013,6976282	-156,3028	-1013,72966952	1,3
<b>OUT-1,5-ANTI-b</b>	-1013,7001788	-199,9914	-1013,73177977	0,0
OUT-1,5-ANTI-c	-1013,6974775	-159,7291	-1013,72916600	1,6
<b>IN-1,5-SYN</b>	-1013,7004354	-214,7273	-1013,72977138	1,3
<b>OUT-1,5-SYN-a</b>	-1013,7004014	-176,0077	-1013,73177352	0,0
OUT-1,5-SYN-b	-1013,6988318	-183,0382	-1013,73051671	0,8
OUT-1,5-SYN-c	-1013,6968036	-165,1075	-1013,72740870	2,7

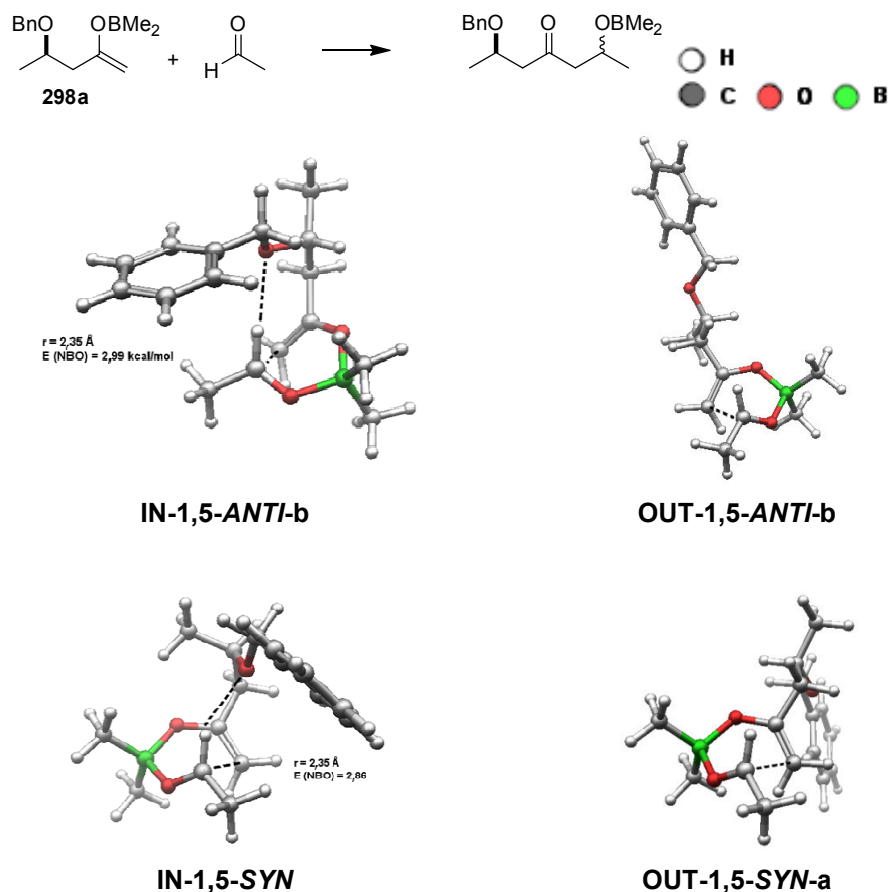
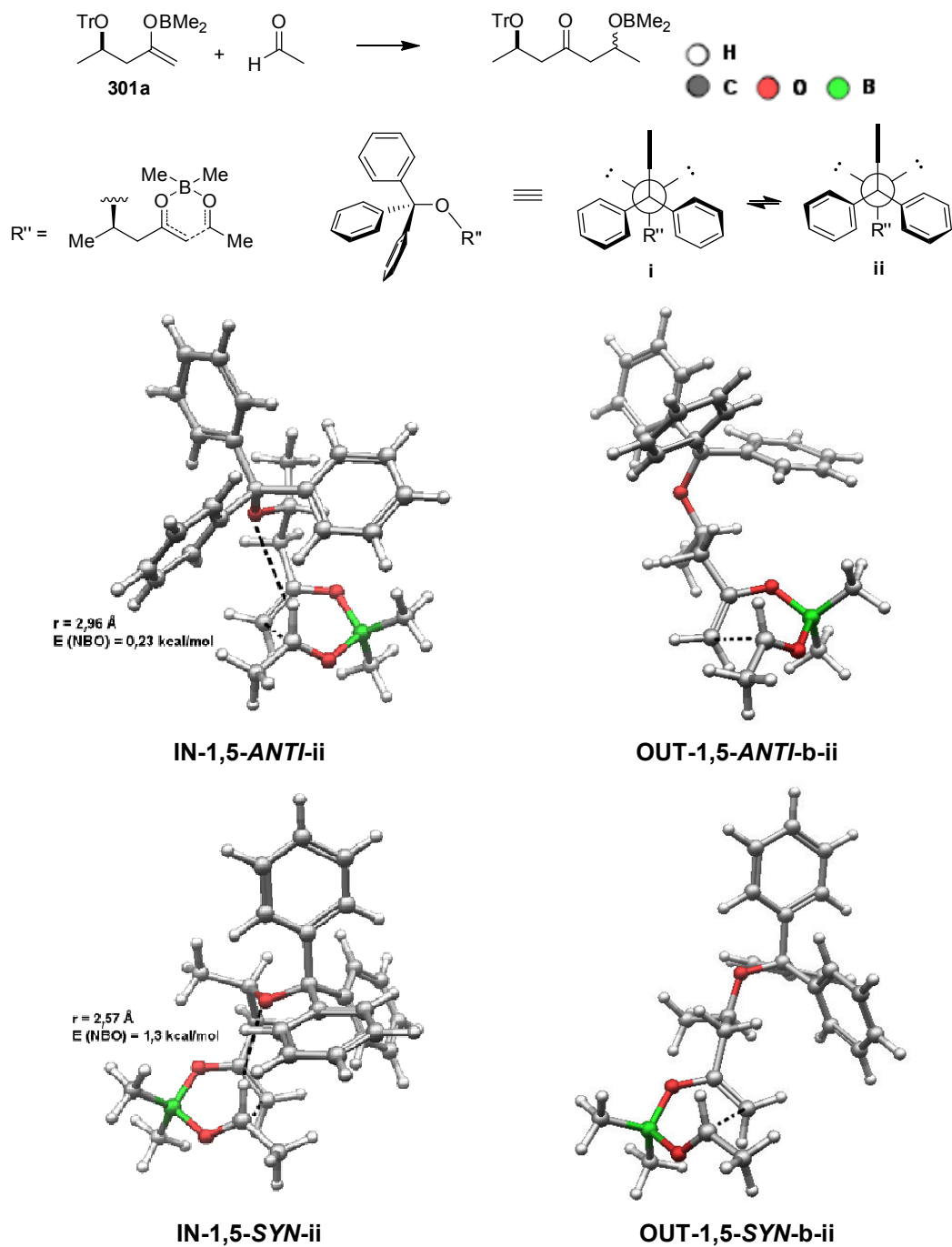

 Figura 2.25: Estados de transição do modelo **298a**.

 Tabela 2.32: Energias de todos os estados de transição envolvendo o modelo **298a** calculados em B3LYP/6-31g(d,p). SCRF em B3LYP/6-31+g(d,p) em IEFPCM (UFF).

TS	Energia absoluta em fase gasosa (Hartrees)	Frequência imaginária ( $\text{cm}^{-1}$ )	Energia <i>single-point</i> ( $\text{Et}_2\text{O}$ ) (Hartree)	Energia relativa ( $\text{Et}_2\text{O}$ ) (kcal/mol)
IN-1,5-ANTI	-875,3379938	-249,21	-875,373174676	2,2
<b>IN-1,5-ANTI-b</b>	<b>-875,3411503</b>	<b>-215,60</b>	<b>-875,376728308</b>	<b>0,0</b>
OUT-1,5-ANTI-a	-875,3338826	-158,38	-875,372918766	2,4
<b>OUT-1,5-ANTI-b</b>	<b>-875,3361380</b>	<b>-201,75</b>	<b>-875,374682667</b>	<b>1,3</b>
OUT-1,5-ANTI-c	-875,3341345	-161,53	-875,372056899	2,9
<b>IN-1,5-SYN</b>	<b>-875,3384839</b>	<b>-231,06</b>	<b>-875,372979073</b>	<b>2,4</b>
<b>OUT-1,5-SYN-a</b>	<b>-875,3364642</b>	<b>-194,12</b>	<b>-875,375390315</b>	<b>0,8</b>
OUT-1,5-SYN-b	-875,3347523	-185,07	-875,372943491	2,4
OUT-1,5-SYN-c	-875,3337278	-189,38	-875,371797717	3,1





**Figura 2.26:** Estados de transição do modelo **301a**.

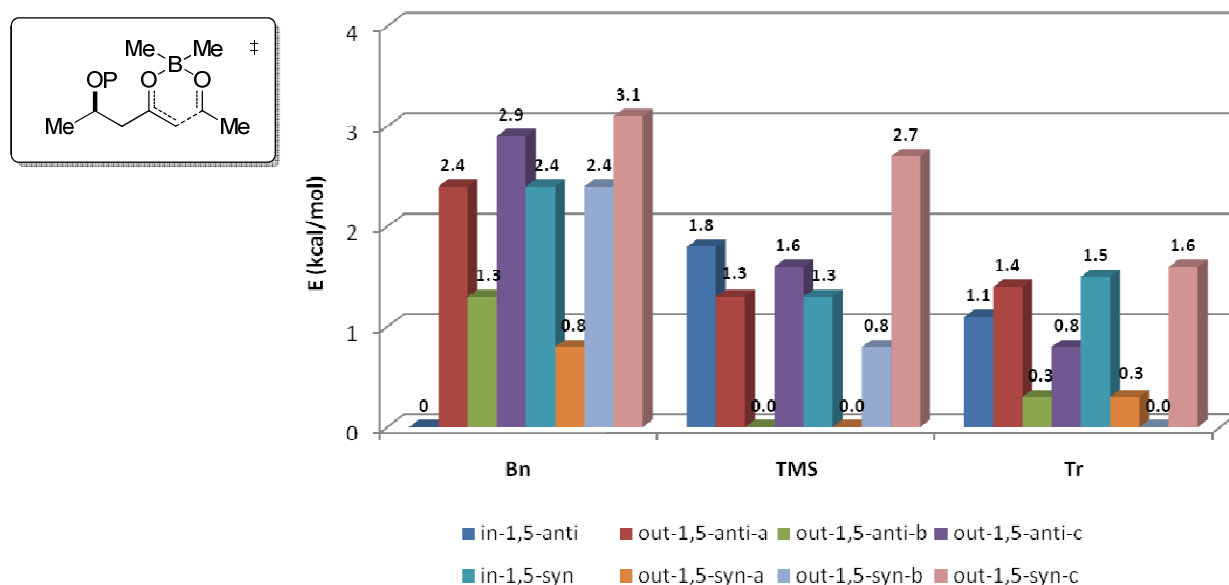
**Tabela 2.33:** Energias de todos os estados de transição envolvendo o modelo **301a** calculados em B3LYP/6-31g(d,p). SCRF em B3LYP/6-31+g(d,p) em IEFPCM (UFF).

TS	Geometria final	Energia absoluta em fase gasosa (Hartrees)	Frequência imaginária ( $cm^{-1}$ )	Energia <i>single-point</i> (Et <sub>2</sub> O) (Hartree)	Energia relativa (Et <sub>2</sub> O) (kcal/mol)
<b>IN-1,5-ANTI-1</b>	<b>IN-1,5-ANTI-ii</b>	<b>-1337,437302</b>	<b>-238,1154</b>	<b>-1337,484690</b>	<b>1,1</b>
IN-1,5-ANTI-2	IN-1,5-ANTI-ii	-1337,437408	-232,3734	-1337,484533	1,2
OUT-1,5-ANTI-a-1	OUT-1,5-ANTI-a-i	-1337,432101	-156,6887	-1337,481534	3,1
OUT-1,5-ANTI-a-2	OUT-1,5-ANTI-a-ii	-1337,435154	-155,4732	-1337,484215	1,4
OUT-1,5-ANTI-b-1		<i>não encontrado</i>			
<b>OUT-1,5-ANTI-b-2</b>	<b>OUT-1,5-ANTI-b-i</b>	<b>-1337,437053</b>	<b>-194,5308</b>	<b>-1337,485944</b>	<b>0,3</b>
OUT-1,5-ANTI-c-1	OUT-1,5-ANTI-c-i	-1337,435373	-167,6777	-1337,484452	1,3
OUT-1,5-ANTI-c-2	OUT-1,5-ANTI-c-ii	-1337,436500	-162,3274	-1337,485169	0,8
IN-1,5-SYN-1	IN-1,5-SYN-i	-1337,437526	-230,4368	-1337,483711	1,7
<b>IN-1,5-SYN-2</b>	<b>IN-1,5-SYN-ii</b>	<b>-1337,437525</b>	<b>-202,8353</b>	<b>-1337,484096</b>	<b>1,5</b>
OUT-1,5-SYN-a-1	OUT-1,5-SYN-a-ii	-1337,436869	-180,4278	-1337,485993	0,3
OUT-1,5-SYN-a-2		<i>não encontrado</i>			
OUT-1,5-SYN-b-1	OUT-1,5-SYN-b-i	-1337,436253	-174,0537	-1337,485978	0,3
<b>OUT-1,5-SYN-b-2</b>	<b>OUT-1,5-SYN-b-ii</b>	<b>-1337,437539</b>	<b>-172,9554</b>	<b>-1337,486458</b>	<b>0,0</b>
OUT-1,5-SYN-c-1	OUT-1,5-SYN-c-ii	-1337,435084	-176,5027	-1337,483224	2,0
OUT-1,5-SYN-c-2	OUT-1,5-SYN-c-i	-1337,435848	-164,5651	-1337,483915	1,6

Apresentamos graficamente as energias relativas dos TS destes sistemas na figura 2.27. Conforme esperado, o modelo **298a** contendo o grupo  $\beta$ -Me e um grupo protetor Bn comporta-se segundo o modelo original de Goodman, predizendo altas seletividades 1,5-*anti*, com a conformação de menor energia **IN-1,5-ANTI** apresentando uma ligação de hidrogênio estabilizante ( $r_{O-HC} = 2,35 \text{ \AA}$  e  $E(NBO) = 3,0 \text{ kcal/mol}$ ). O estado transição competitivo **OUT-1,5-SYN-a** é 0,8 kcal/mol mais energético que **IN-1,5-ANTI**. Experimentalmente, obteve-se adutos 1,5-*anti* em altas seletividades (dr > 95:05),<sup>204</sup> estando em conformidade com os resultados teóricos obtidos.

Já as metilcetonas  $\beta$ -Me substituídas com os grupos protetores TBS (**297**), Tr (**301**) e TPS (**304**), levaram a misturas equimolares dos adutos 1,5-*anti* e 1,5-*syn*. Este cenário foi descrito teoricamente, inicialmente, segundo o modelo **297a** ( $\beta$ -OTMS), visto que os estados de transição de menor energia **OUT-1,5-ANTI-b** e **OUT-1,5-SYN-a** apresentaram energias relativas de 0 kcal/mol. De forma semelhante, o modelo **301a**

( $\beta$ -OTr) também apresentou energias relativas muito próximas para **OUT-1,5-SYN-b-ii** (0 kcal/mol) e **OUT-1,5-ANTI-b-ii** (0,3 kcal/mol), em acordo com os resultados experimentais. Vale ressaltar que estes estados de transição representam as conformação onde o substituinte  $\beta$ -OTr está o mais afastado possível do anel. Porém, não houve discriminação energética entre estes confôrmeros competitivos. Neste caso, as interações repulsivas envolvendo o grupo  $\beta$ -Me e o anel nos estados de transição em questão são de certa forma idênticas, justificando o resultado obtido. Esta situação é semelhante a observada para o modelo **300a** (P = Tr, R = *t*-Bu).



**Figura 2.27:** Energia dos estados de transição (IEF-PCM) de metilcetonas  $\beta$ -Me substituídas.

A análise dos IRCs para os estados de transição de menor energia envolvendo os modelos **297a**, **298a**, **300a** e **301a** estão nos anexos 192, 193 e 194.

**2.5.3.4.  $\beta$ -Aрил- $\beta$ -trifenilmetil-metilcetonas:** As reações aldólicas envolvendo as metilcetonas **302** (P = Tr, R = *p*-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>) e **305** (P = TPS, R = *p*-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>) apresentaram indução 1,5-*anti*. Estes resultados foram inesperados considerando-se que  $\beta$ -alcóxi- $\beta$ -Ar metilcetonas conduzem a altas seletividades 1,5-*anti* com protetores benzílicos e pobres seletividades 1,5-*syn* para protetores volumosos, tal qual TBS e *t*-

Bu. Além disso,  $\beta$ -alquil- $\beta$ -trifenilmetoxi metilcetonas (**300** e **301**) não apresentam senso de indução 1,5.

Cálculos teóricos foram então realizados com o objetivo de investigarmos o efeito dos grupos protetores Bn, TMS e Tr em metilcetonas  $\beta$ -Ar substituídas. Seguindo a mesma estratégia anterior, a fins de comparação, foram investigados todos os estados de transição envolvendo as metilcetonas  $\beta$ -Ar- $\beta$ -alcóxi-substituídas **287** (R = *p*-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, P = Bn), **289** (R = *p*-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, P = TBS) e **302** (R = *p*-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, P = Tr). As geometrias mais relevantes e as energias dos estados de transição para os modelos estudados foram representadas da seguinte forma: para **287a**, figura 2.28 e tabela 2.34; para **289a**, figura 2.29 e tabela 2.35; para **302a**, figura 2.30 e tabela 2.36.

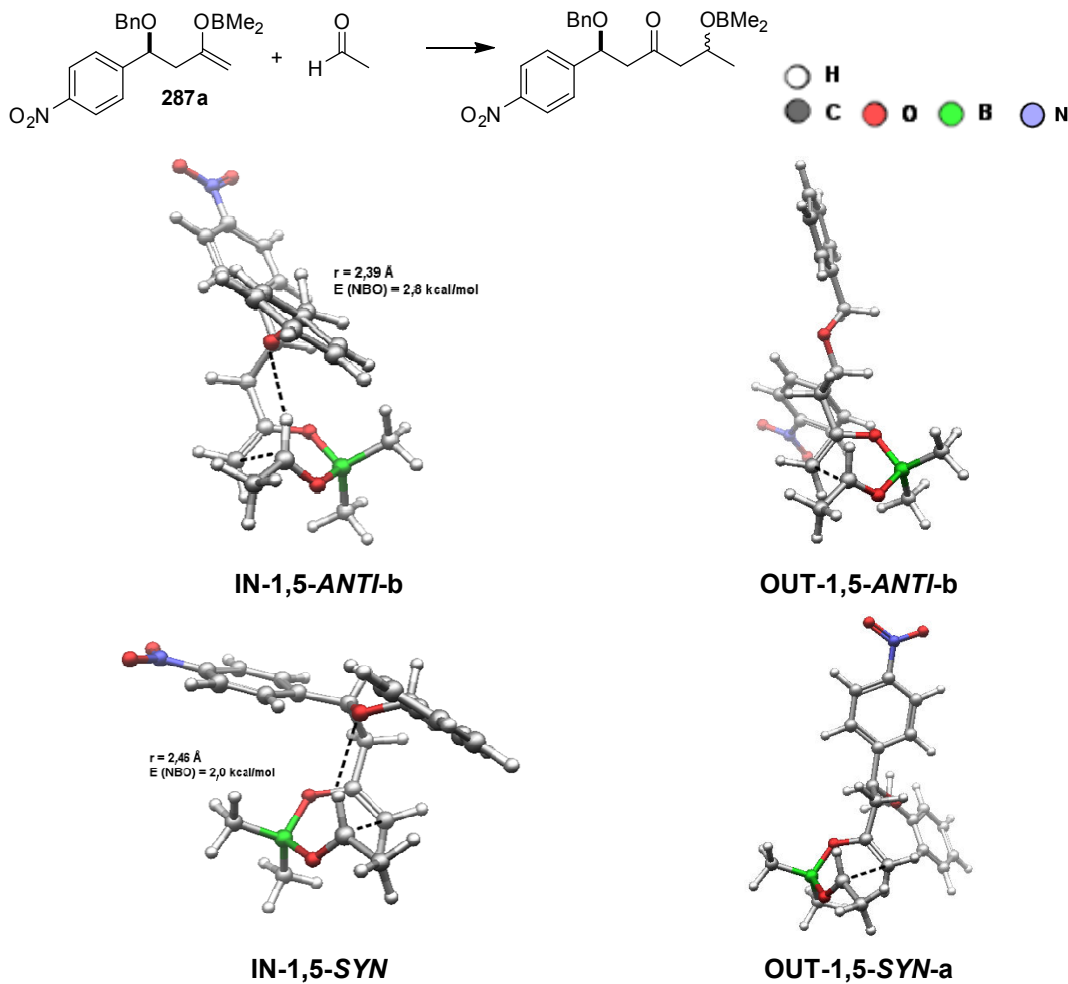
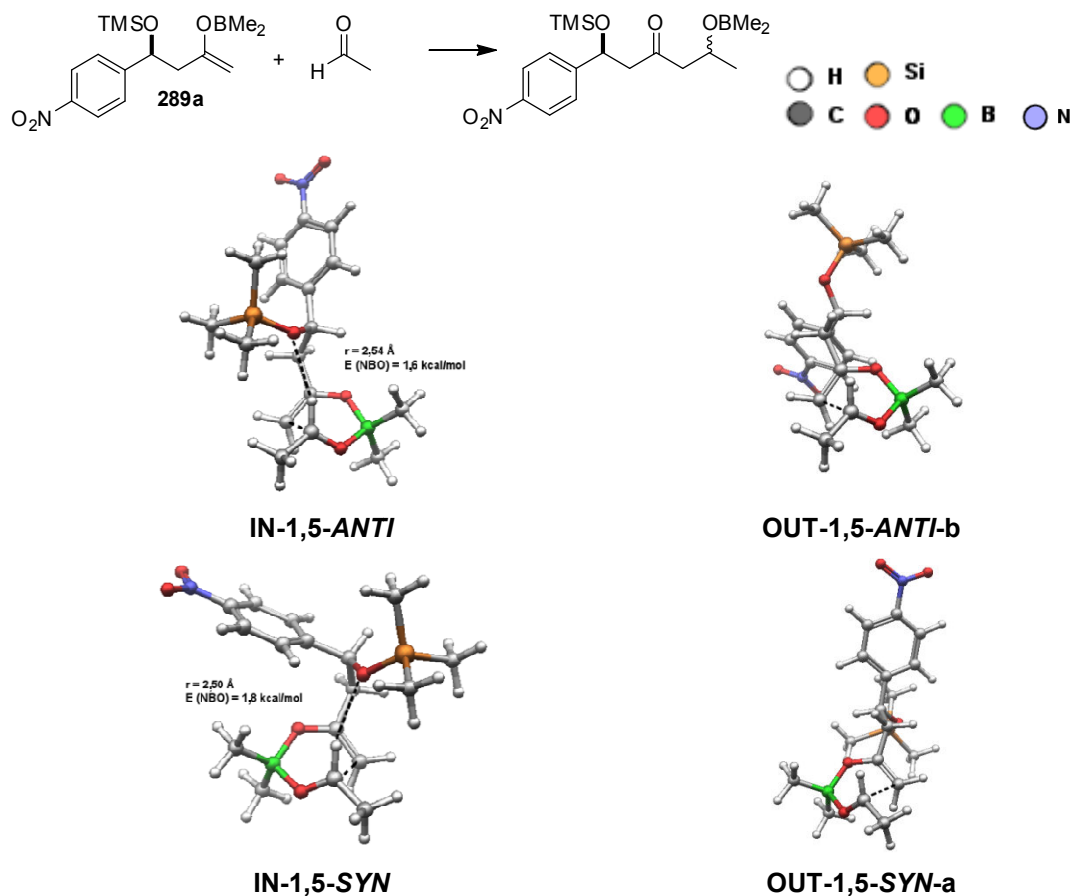


Figura 2.28: Estados de transição do modelo **287a**.

**Tabela 2.34:** Energias de todos os estados de transição envolvendo o modelo **287a** calculados em B3LYP/6-31g(d,p). SCRF em B3LYP/6-31+g(d,p) em IEFPCM (UFF).

TS	Energia absoluta fase gasosa (Hartrees)	Frequência imaginária ( $cm^{-1}$ )	Energia <i>single-point</i> ( $CH_2Cl_2$ ) (Hartree)	Energia relativa ( $CH_2Cl_2$ ) (kcal/mol)
IN-1,5-ANTI	-1271,5744790	-262,3458	-1271,63162336	4,5
<b>IN-1,5-ANTI-b</b>	<b>-1271,5813174</b>	<b>-220,1895</b>	-1271,63879961	0,0
OUT-1,5-ANTI-a	-1271,5742869	-190,5732	-1271,63435023	2,8
<b>OUT-1,5-ANTI-b</b>	<b>-1271,5768032</b>	<b>-222,9715</b>	<b>-1271,63571424</b>	<b>1,9</b>
OUT-1,5-ANTI-c	-1271,5726636	-190,5035	-1271,63292854	3,7
<b>IN-1,5-SYN</b>	<b>-1271,5728992</b>	<b>-268,5668</b>	<b>-1271,63124408</b>	<b>4,7</b>
<b>OUT-1,5-SYN-a</b>	<b>-1271,5772923</b>	<b>-213,9444</b>	<b>-1271,63714913</b>	<b>1,0</b>
OUT-1,5-SYN-b	-1271,5736178	-215,3212	-1271,63411652	2,9
OUT-1,5-SYN-c	-1271,5721327	-194,0549	-1271,63169009	4,5



**Figura 2.29:** Estados de transição do modelo **289a**.

**Tabela 2.35:** Energias de todos os estados de transição envolvendo o modelo **289a** calculados em B3LYP/6-31g(d,p). SCRF em B3LYP/6-31+g(d,p) em IEFPCM (UFF).

TS	Energia absoluta fase gasosa (Hartrees)	Frequência imaginária ( $cm^{-1}$ )	Energia <i>single-point</i> ( $CH_2Cl_2$ ) (Hartree)	Energia relativa ( $CH_2Cl_2$ ) (kcal/mol)
<b>IN-1,5-ANTI</b>	<b>-1409,9345509</b>	<b>-229,6720</b>	<b>-1409,98644232</b>	<b>4,2</b>
OUT-1,5-ANTI-a	-1409,9370318	-183,6038	-1409,99075661	1,5
<b>OUT-1,5-ANTI-b</b>	<b>-1409,9397363</b>	<b>-216,6015</b>	<b>-1409,99247575</b>	<b>0,4</b>
OUT-1,5-ANTI-c	-1409,9353391	-191,1148	-1409,98950479	2,2
<b>IN-1,5-SYN</b>	<b>-1409,9361089</b>	<b>-241,0427</b>	<b>-1409,98941648</b>	<b>2,3</b>
<b>OUT-1,5-SYN-a</b>	<b>-1409,9401592</b>	<b>-198,4157</b>	<b>-1409,99307596</b>	<b>0,0</b>
OUT-1,5-SYN-b	-1409,9363689	-207,0694	-1409,99060733	1,5
OUT-1,5-SYN-c	-1409,9361042	-181,0063	-1409,98888954	2,6

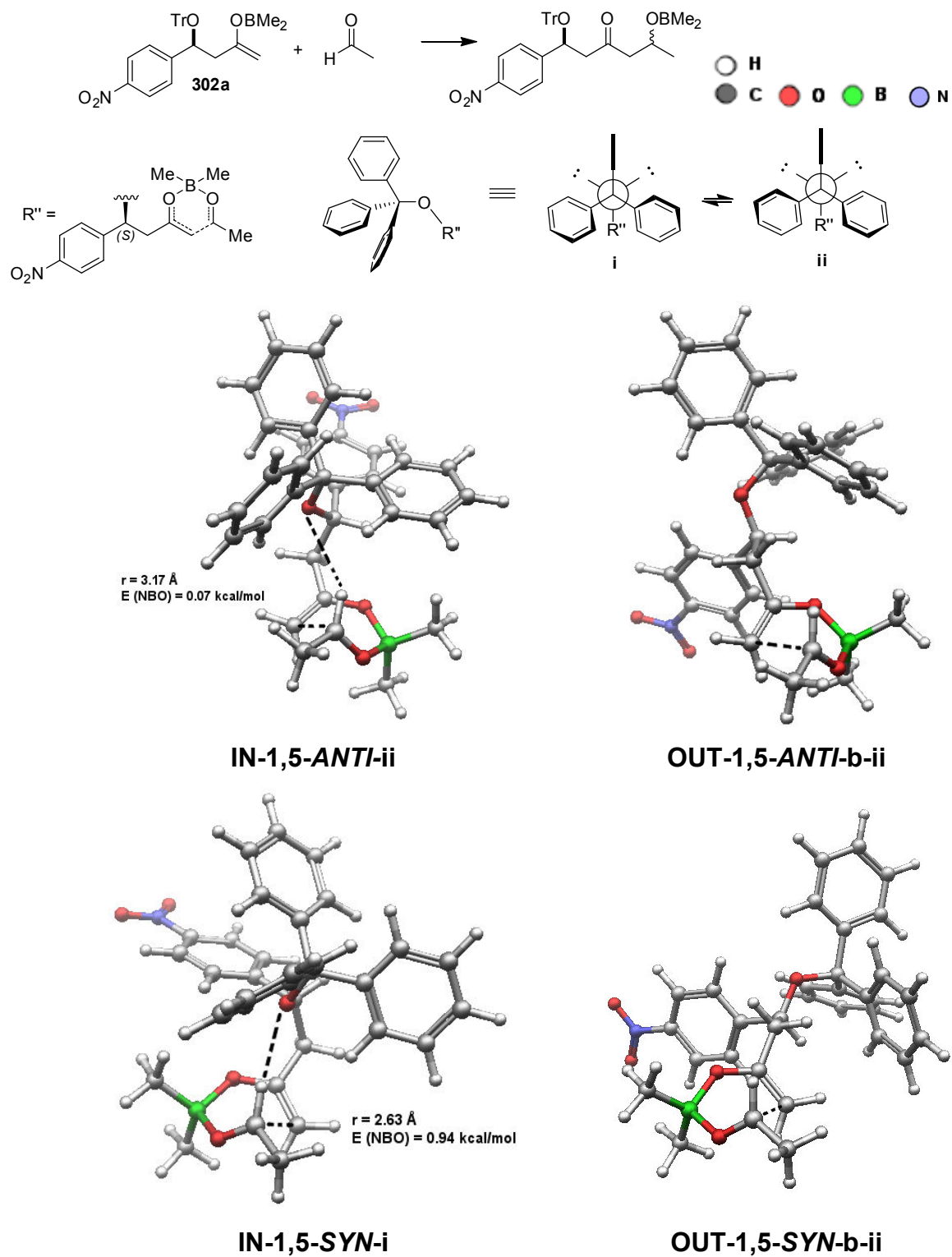
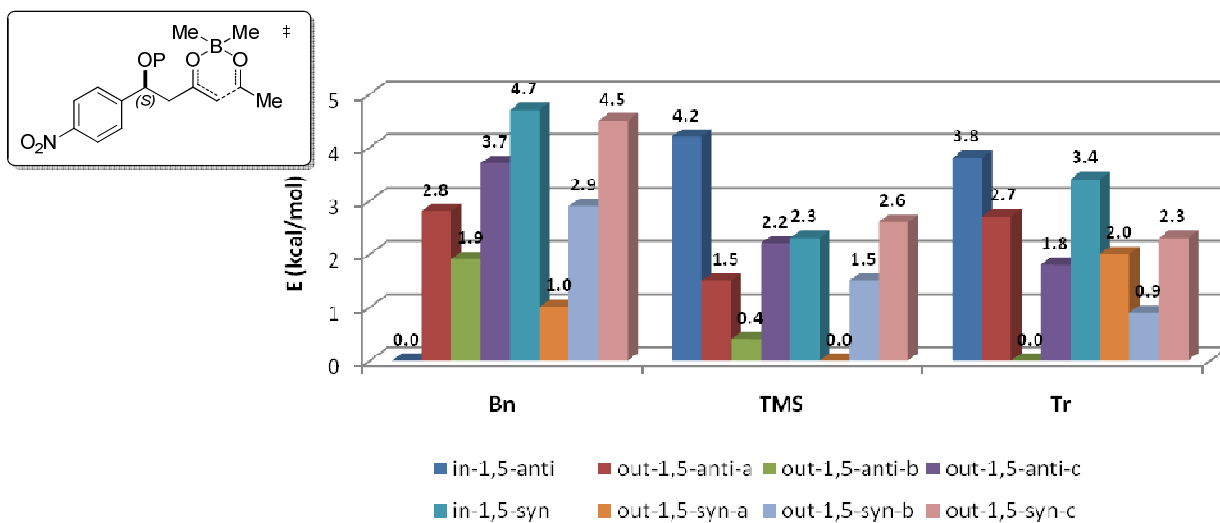


Figura 2.30: Estados de transição do modelo 302a.

**Tabela 2.36:** Energias de todos os estados de transição envolvendo o modelo **302a** calculados em B3LYP/6-31g(d,p). SCRF em B3LYP/6-31+g(d,p) em IEFPCM (UFF).

TS	Geometria final	Energia absoluta fase gasosa (Hartrees)	Frequência imaginária (cm <sup>-1</sup> )	Energia <i>single-point</i> (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ) (Hartree)	Energia relativa (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ) (kcal/mol)
<b>IN-1,5-ANTI-1</b>	<b>IN-1,5-ANTI-ii</b>	-1733,672540	-260,1625	-1733,740555	3,8
OUT-1,5-ANTI-a-1	OUT-1,5-ANTI-a-i	-1733,672023	-145,3963	-1733,742311	2,7
OUT-1,5-ANTI-a-2	OUT-1,5-ANTI-a-ii	-1733,671788	-167,5607	-1733,741409	3,3
<b>OUT-1,5-ANTI-b-1</b>	<b>OUT-1,5-ANTI-b-ii</b>	<b>-1733,677689</b>	<b>-211,9029</b>	<b>-1733,746638</b>	<b>0,0</b>
OUT-1,5-ANTI-b-2			<i>não encontrado</i>		
OUT-1,5-ANTI-c-1	OUT-1,5-ANTI-c-i	-1733,673133	-203,6799	-1733,743261	2,1
OUT-1,5-ANTI-c-2	OUT-1,5-ANTI-c-ii	-1733,673766	-195,7080	-1733,743742	1,8
<b>IN-1,5-SYN-1</b>	<b>IN-1,5-SYN-i</b>	<b>-1733,672887</b>	<b>-236,7352</b>	<b>-1733,741150</b>	<b>3,4</b>
OUT-1,5-SYN-a-1	OUT-1,5-SYN-a-ii	-1733,674164	-208,6023	-1733,743411	2,0
OUT-1,5-SYN-a-2	OUT-1,5-SYN-a-ii	-1733,674095	-210,9846	-1733,743329	2,1
OUT-1,5-SYN-b-1	OUT-1,5-SYN-b-i	-1733,673778	-201,0362	-1733,744501	1,3
<b>OUT-1,5-SYN-b-2</b>	<b>OUT-1,5-SYN-b-ii</b>	<b>-1733,674646</b>	<b>-201,2187</b>	<b>-1733,745240</b>	<b>0,9</b>
OUT-1,5-SYN-c-1	OUT-1,5-SYN-c-ii	-1733,673954	-186,6935	-1733,742951	2,3
OUT-1,5-SYN-c-2			<i>não encontrado</i>		

Organizou-se graficamente as energias relativas dos estados de transição calculados referentes aos modelos **287a**, **289a** e **302a**, para facilitar a visualização dos resultados. O gráfico encontra-se na figura 2.31 a seguir.



**Figura 2.31:** Energia dos estados de transição (IEF-PCM) de metilcetonas β-Ar substituídas.



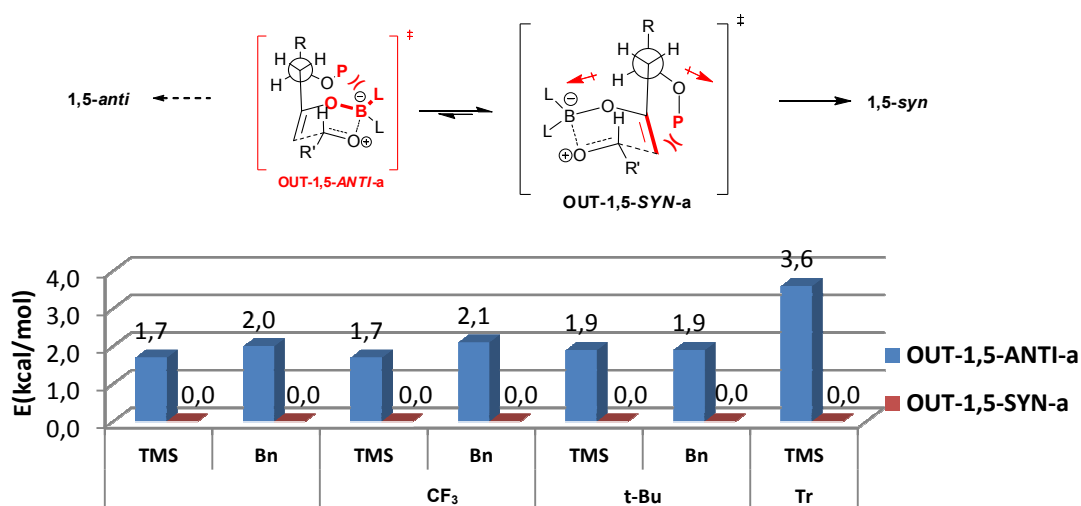
No caso da metilcetona  $\beta$ -*p*-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> substituída e protegida com Bn (**287a**), caracterizou-se os estados de transição competitivos, dentre os quais verificou-se que **IN-1,5-ANTI** (0 kcal/mol) apresentou menor energia em relação ao **IN-1,5-SYN** (1,0 kcal/mol). Esta grande diferença energética está de acordo com os resultados experimentais (*dr* > 95:05 1,5-*anti*:1,5-*syn*) e com o modelo inicial de Goodman. Vale salientar que **IN-1,5-ANTI** apresentou uma ligação de hidrogênio estabilizante ( $r_{O-HC} = 2,39 \text{ \AA}$ ) na ordem de 2,8 kcal/mol. Além disso, notou-se que com o grupo protetor de TMS (**289a**), os estados de transição competitivos **OUT-1,5-ANTI-b** (0,4 kcal/mol) e **IN-1,5-SYN** (0 kcal/mol) apresentaram menor energia relativa, levando a uma inversão na seletividade com modesta preferência ao aduto de aldol 1,5-*syn*. Este resultado também está em perfeito acordo com o obtido experimentalmente (*dr* ~7:3 1,5-*syn*:1,5-*anti*), assim como em conformidade com o modelo inicial proposto por Goodman.

Seguindo a mesma tendência dos modelos envolvendo o grupo protetor Tr, os estados de transição calculados para **302** (P = Tr, R = *p*-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>) forneceram os confôrmeros de menor energia **OUT-1,5-ANTI-b-ii** e **OUT-1,5-SYN-b-ii**, apresentando energias relativas de 0 kcal/mol e 0,9 kcal/mol, respectivamente. Estas conformações apresentam o substituinte  $\beta$ -OTr afastado do anel, reduzindo as repulsões estéreas do sistema. No entanto, diferente das metilcetonas  $\beta$ -alquil substituídas, observa-se aqui uma moderada discriminação energética, havendo preferência para a formação do aduto 1,5-*anti*, em acordo com nossos resultados experimentais (*dr* ~8:2 1,5-*anti*:1,5-*syn*).

Analisando as geometrias destes estados de transição (Figura 2.30), nota-se que para **OUT-1,5-SYN-b-ii**, o grupo  $\beta$ -*p*-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> altamente polarizado, ocupa uma posição eclipsada ao oxigênio do enolato levando a repulsões estéreas entre estes substituintes, elevando a energia do sistema. Por outro lado, para **OUT-1,5-ANTI-b-ii**, o grupo  $\beta$ -*p*-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> assume uma posição oposta a ligação C-O do enolato, conduzindo a minimização de dipolos do sistema, bem como reduzindo as repulsões estéreas. Adicionalmente, este confôrmero permite uma estabilização  $\pi$ -*stacking* entre os sistemas  $\pi$  do anel aromático e do enolato. É importante notar que, independente do grupo protetor para metilcetonas  $\beta$ -NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> substituídas, a conformação **OUT-1,5-ANTI-b** foi sempre de menor energia que **OUT-1,5-SYN-b**. Isso não foi verdade para

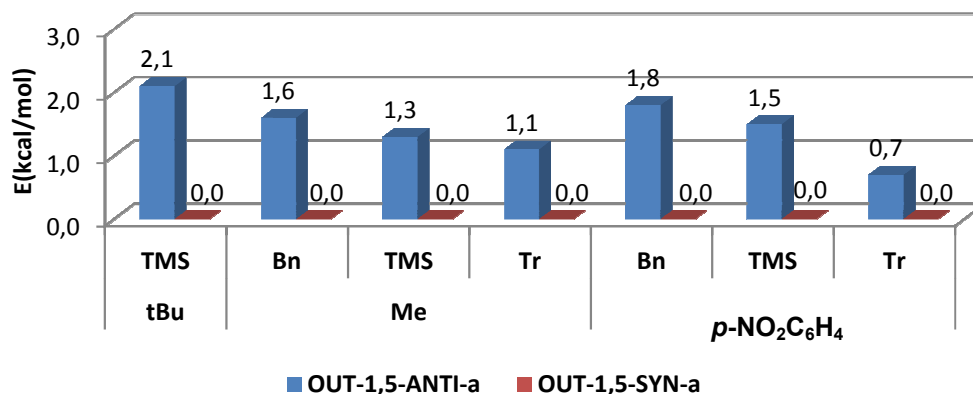
metilcetonas  $\beta$ -alquil substituídas (R = Me e *t*-Bu), o que reforça a premissa da maior polarizabilidade do sistema aromático, comparativamente aos substituintes  $\beta$ -alquílicos. A análise dos IRCs para os estados de transição de menor energia envolvendo os modelos **287a**, **289a** e **302a** estão nos anexos 195, 196 e 197.

**2.5.3.5. O papel do oxigênio na seletividade 1,5-*syn* de metilcetonas volumosas na posição  $\beta$ :** Conforme discutido anteriormente, substituintes volumosos na posição  $\beta$  (R = CF<sub>3</sub>, CCl<sub>3</sub>, *t*-Bu ou Tr) se orientam de modo a afastar-se do anel nos estados de transição. Portanto, para estes sistemas estudados, independente dos grupos protetores convencionais, tais como PMB e TBS, o confômero **OUT-1,5-SYN-a** torna-se de menor energia. No entanto, o estado de transição **OUT-1,5-ANTI-a** também supre esta condição, conforme indicado na figura 2.32. Além disso, observa-se que para estas duas conformações, repulsões estéreas envolvendo o grupo protetor (P) estão presentes. Apesar disso, conforme mostra o gráfico da figura 2.32, os estados de transição **OUT-1,5-ANTI-a** são entre 1,7 a 3,6 kcal/mol mais energéticos que **OUT-1,5-SYN-a**. Esta grande diferença nas energias relativas pode ser atribuída a interação entre a ligação C-O do enolato com o oxigênio em  $\beta$ . O afastamento entre estes substituintes confere alta estabilidade ao estado de transição **OUT-1,5-SYN-a**, possivelmente, em virtude de uma minimização estérea (entre os oxigênios) e principalmente devido a uma minimização de dipolos do sistema.



**Figura 2.32:** Perfil Energético para os estados de transição **OUT-1,5-ANTI-a** e **OUT-1,5-SYN-a** de  $\beta$ -alcoxi metilcetonas  $\beta$  volumosas [B3LYP/6-31+G(d,p), SMD].

É certo que qualquer que seja o fator determinante para a preferência do estado de transição **OUT-1,5-SYN-a** sobre **OUT-1,5-ANTI-a**, este efeito não depende da natureza do grupo protetor (P) ou do grupo em  $\beta$  (R), já que, em todos os modelos estudados neste trabalho, esta mesma relação energética foi observada, conforme demonstra o gráfico da figura 2.33.



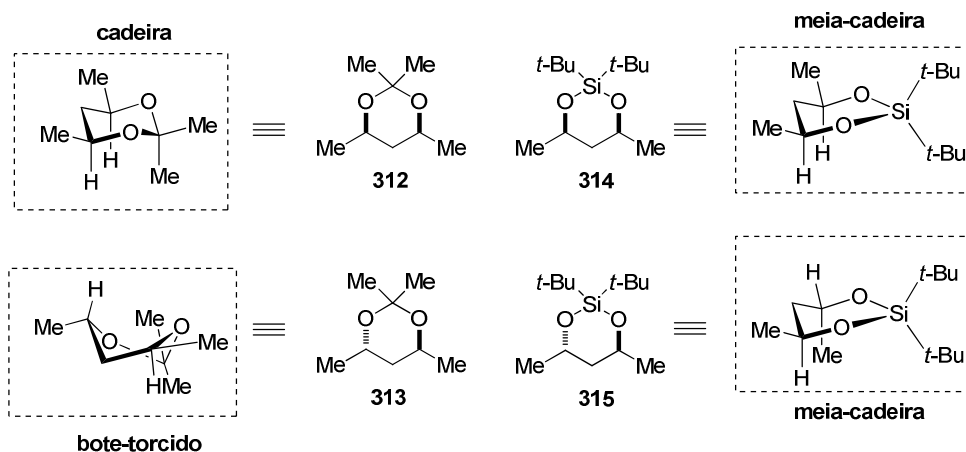
**Figura 2.33:** Perfil Energético para os estados de transição **OUT-1,5-ANTI-a** e **OUT-1,5-SYN-a** de outras  $\beta$ -alcóxi metilcetonas [IEF-PCM, B3LYP/6-31+G(d,p)].

#### 2.5.4. Estereoindução 1,5 de $\beta,\delta$ -bis-alcóxi metilcetonas

Os resultados apresentados no esquema 2.33 demonstram que tanto o estereocentro em  $\delta$  quanto a natureza estereoeletrônica de acetonídeos e DTBS-acetais exerceram um efeito moderado na diastereoseletividade 1,5 de reações aldólicas, sendo que anéis 1,3-*cis* apresentaram maiores níveis de seletividade que anéis 1,3-*trans*. Estes resultados sugerem que o modelo de Goodman é adequado para explicar as seletividades 1,5-*anti* obtidas para as metilcetonas **306-309**. Porém, o trabalho original de Paton e Goodman incluiu apenas estados de transição envolvendo benzilideno acetais e tetraidropiranos. Portanto, com o objetivo de investigar estes efeitos, cálculos teóricos dos estados de transição para os modelos **306a-309a** foram realizados. Os resultados obtidos serão descritos detalhadamente a seguir.

**2.5.4.1. Conformação do anel acetonídeo nas metilcetonas 306-309:** Iniciamos nosso projeto teórico definindo a conformação dos cetais cíclicos **312-315** (Esquema

2.39), de forma que as conformações de menor energia seriam empregadas nos modelos **306a-309a** para os cálculos dos estados de transição. Para os acetonídeos **312-cis** e **313-trans**, as conformações cadeira e bote torcido são assumidas como mais estáveis, respectivamente, dado a alta preferência na manutenção do substituinte Me na posição *pseudo-equatorial*.<sup>125</sup> Por outro lado, cálculos teóricos revelaram que para os DTBS-acetais **314-cis** e **315-trans**, apenas a conformação meia cadeira foi caracterizada.

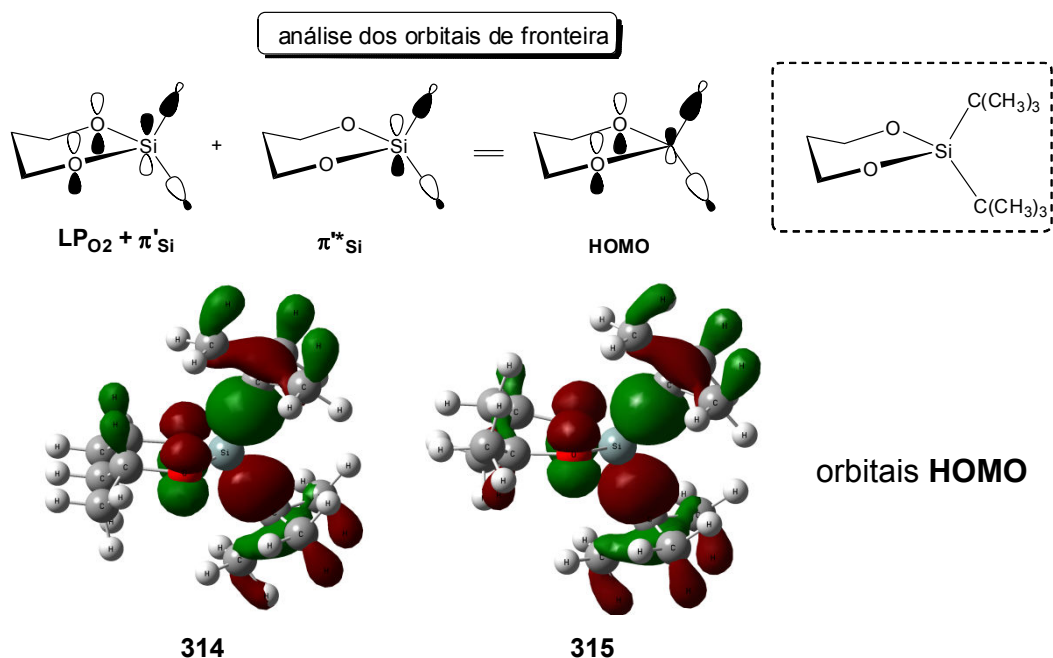


**Esquema 2.39:** Conformações assumidas para os anéis acetonídeos.

As conformações meia cadeira para os DTBS-acetais **314-cis** e **315-trans** podem ser entendidas considerando as interações dos pares de elétrons não ligantes do oxigênio com os orbitais *anti*-ligantes do silício. O trabalho teórico de Schreiber e col. explica a baixa basicidade e a geometria linear de éteres de silício através da análise dos orbitais de fronteira envolvendo a combinação dos orbitais  $LP_O + \pi'_{SiH_3}$  com  $\pi^*_{SiH_3}$ ,<sup>229</sup> na formação dos orbitais HOMO e HOMO-1, não sendo identificado nenhum indício da interação entre os orbitais 3d do silício com os LPs do oxigênio. Acreditamos que no caso dos DTBS-acetais **314-cis** e **315-trans**, os orbitais  $LP_{O(2)} + \pi'_{Si}$  e um dos orbitais degenerados  $\pi^*_{Si}$  se combinem de forma construtiva formando os orbitais HOMO (Figura 2.34). A simetria desta sobreposição é a chave para a compreensão

<sup>229</sup> Shambayati, S.; Schreiber, S. L.; Blake, J. F.; Wierschke, S. G.; Jorgensen, W. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 697.

deste efeito uma vez que a conformação meia cadeira permite a melhor sobreposição dos orbitais envolvidos.

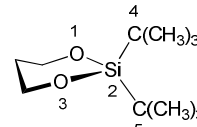


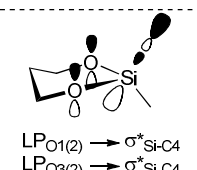
**Figura 2.34:** Análise dos orbitais de fronteira dos DTBS-cetais.

Estas interações hiperconjugativas foram quantificadas através das energias de deslocalização obtidas a partir da análise NBO. Como pode ser observado na tabela 2.37, as conformações meia cadeira, referentes aos DTBS-acetais **314** e **315**, apresentam interações hiperconjugativas envolvendo os orbitais  $LP_{O(2)}$  e  $\sigma^*_{Si-C}$  com valores entre 3,7 e 7,3 kcal/mol. Este cenário está em acordo com a análise dos orbitais moleculares feita anteriormente, já que o orbital HOMO em questão apresenta contribuições dos NBOs  $LP_{O(2)}$  e  $\sigma_{Si-C}$ , fornecidos a partir da análise CMO.

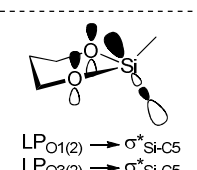
**Tabela 2.37:** Energia de deslocalização<sup>a</sup> ( $LP_{O(2)} \rightarrow \sigma^*_{Si-C}$ ), ângulo<sup>b</sup>, distância<sup>c</sup> e análise CMO para os DTBS-cetais **314-315**.

parâmetros	314 ( <i>cis</i> )	315 ( <i>trans</i> )
LP <sub>O1(2)</sub> → σ* <sub>Si-C4</sub>	4,66	6,39
LP <sub>O1(2)</sub> → σ* <sub>Si-C5</sub>	6,64	5,27
LP <sub>O3(2)</sub> → σ* <sub>Si-C4</sub>	3,69	4,83
LP <sub>O3(2)</sub> → σ* <sub>Si-C5</sub>	7,28	6,54
∠ <sub>O-Si-O</sub>	106,26	106,20
∠ <sub>C-Si-C</sub>	117,87	117,28
r <sub>(Si-O1)</sub>	1,676	1,672
r <sub>(Si-O3)</sub>	1,676	1,677
Φ <sub>(HOMO)</sub> <sup>d</sup>	0,330LP <sub>O1(2)</sub>	0,347LP <sub>O1(2)</sub>
	+ 0,336LP <sub>O3(2)</sub>	+ 0,340LP <sub>O3(2)</sub>
	- 0,446σ <sub>Si-C4</sub>	- 0,460σ <sub>Si-C4</sub>
	- 0,493σ <sub>Si-C5</sub>	- 0,469σ <sub>Si-C5</sub>





LP<sub>O1(2)</sub> → σ\*<sub>Si-C4</sub>  
LP<sub>O3(2)</sub> → σ\*<sub>Si-C4</sub>

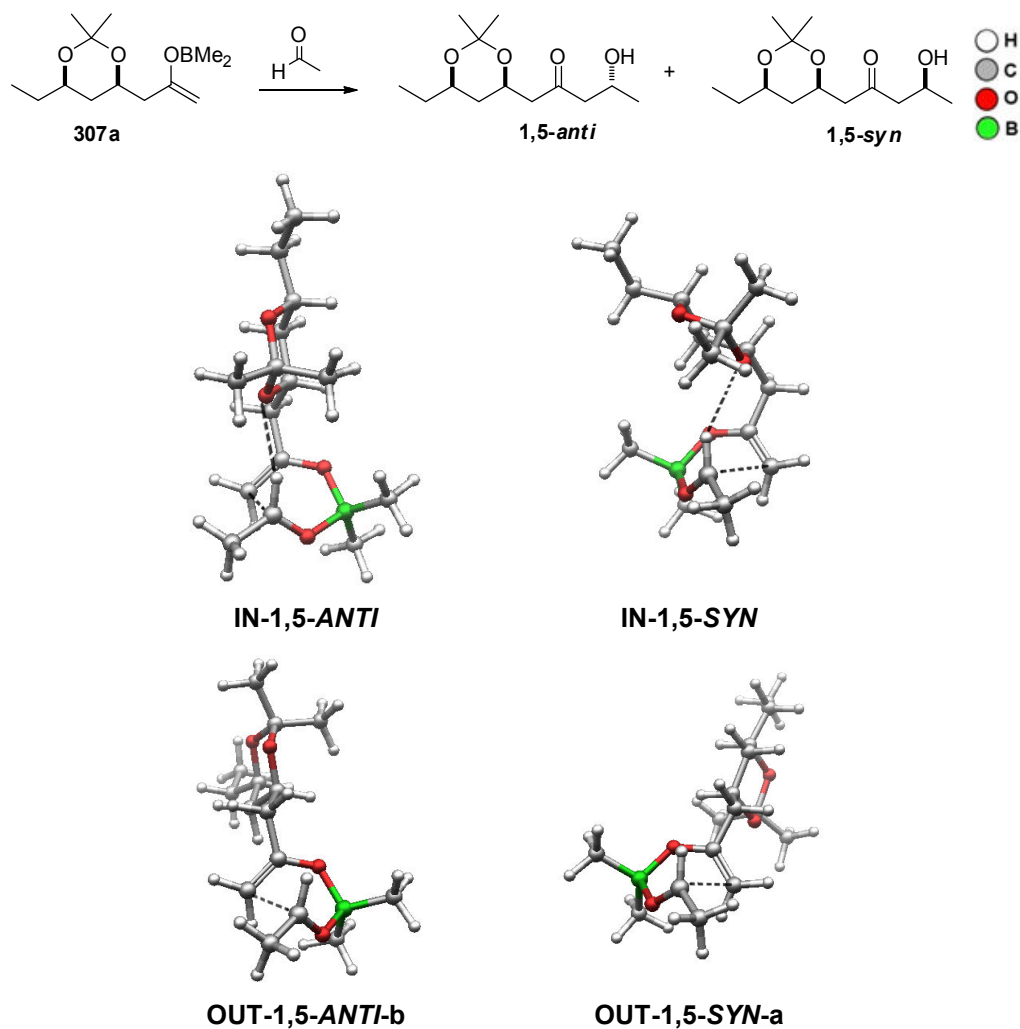


LP<sub>O1(2)</sub> → σ\*<sub>Si-C5</sub>  
LP<sub>O3(2)</sub> → σ\*<sub>Si-C5</sub>

<sup>a)</sup> Energias em kcal/mol. <sup>b)</sup> Ângulos em degree. <sup>c)</sup> Distâncias em Å.

Sendo assim, estendemos as conformações mais estáveis dos compostos cíclicos **312-315** para os modelos de enolatos de boro **306a-309a** envolvidos nos estados de transição que foram estudados.

**2.5.4.2. Reações aldólicas envolvendo os metilcetonas 306-307:** A investigação dos estados de transição para as metilcetona 1,3-*cis*-acetônio-derivado **307** e 1,3-*trans*-acetônio-derivado **306** foram feitas a partir dos modelos **307a** e **306a**. As estruturas e energias dos confôrmeros mais importantes estão representadas na figura 2.35 e tabela 2.38 para **307a**. Além disso, na tabela 2.39 foram representadas todas as energias encontradas para este.



**Figura 2.35:** Estados de transição do modelo **307a**.

**Tabela 2.38:** Estados de transição calculados em B3LYP/6-31G(d,p), energias *single-point* em B3LYP/6-31+G(d,p) e IEFPCM (UFF radii) e energias de deslocalização dos NBOs das ligações de hidrogênio estabilizantes para o modelo **307a**.

TS	$E_{rel}(\text{Et}_2\text{O})$ (kcal/mol)	$r$ (Å)	$E_{\text{NBO}}$ (kcal/mol)	$\Sigma E_{\text{NBO}}$ (kcal/mol)
IN-1,5-ANTI	0,0	$r_{\text{O-HC}} = 2,394$	LP <sub>O1</sub> = 0,83 LP <sub>O2</sub> = 1,99	2,82
OUT-1,5-ANTI-b	1,3	-	-	-
IN-1,5-SYN	2,5	$r_{\text{O-HC}} = 2,439$	LP <sub>O1</sub> = 1,05 LP <sub>O2</sub> = 1,06	2,11
OUT-1,5-SYN-a	1,1	-	-	-

**Tabela 2.39:** Energias de todos os estados de transição envolvendo o modelo **307a** calculados em B3LYP/6-31g(d,p). *Single-point* em B3LYP/6-31+g(d,p) e IEFPCM (UFF).

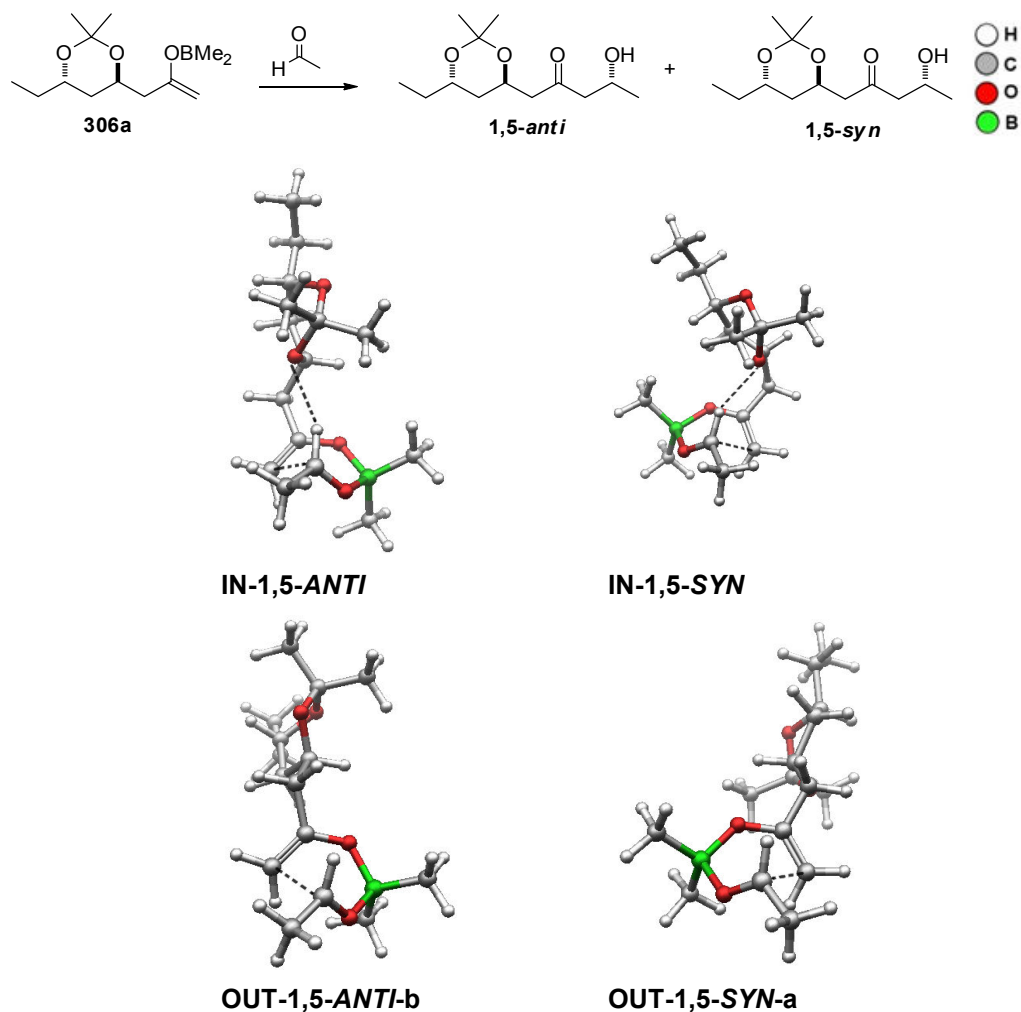
TS	Energia absoluta em fase gasosa (Hartrees)	Frequência imaginária (cm <sup>-1</sup> )	Energia <i>Single-Point</i> (Et <sub>2</sub> O) (Hartree)	Energia relativa (Et <sub>2</sub> O) (kcal/mol)
<b>IN-1,5-ANTI</b>	<b>-914,8874447</b>	<b>-201,9270</b>	<b>-914,920564944</b>	<b>0,0</b>
OUT-1,5-ANTI-a	-914,8800359	-164,4815	-914,916151611	2,8
<b>OUT-1,5-ANTI-b</b>	<b>-914,8833576</b>	<b>-212,2601</b>	<b>-914,918417232</b>	<b>1,3</b>
OUT-1,5-ANTI-c	-914,8812656	-161,6434	-914,915671017	3,1
<b>IN-1,5-SYN</b>	<b>-914,8843241</b>	<b>-214,9853</b>	<b>-914,916509550</b>	<b>2,5</b>
<b>OUT-1,5-SYN-a</b>	<b>-914,8833038</b>	<b>-183,5523</b>	<b>-914,918883644</b>	<b>1,1</b>
OUT-1,5-SYN-b	-914,8825174	-196,5878	-914,917187495	2,1
OUT-1,5-SYN-c	-914,8783920	-179,7697	-914,913588044	4,4

A análise das energias relativas do modelo **307a** evidenciou o estado de transição **IN-1,5-ANTI** (0,0 kcal/mol) como mais estável que **IN-1,5-SYN** (2.5 kcal/mol). Tal qual proposto por Goodman em seu modelo de indução, o confômero **IN-1,5-ANTI** é mais favorável devido a orientação do oxigênio do grupo acetal sobre o anel levando a formação de uma ligação de hidrogênio (O--HC), estabilizando o sistema ao mesmo tempo em que direciona o grupo acetal em posição axial, afastando-o dos ligantes da borana. A análise NBO mostrou energias de deslocalização de 2,8 e 2,1 kcal/mol para **IN-1,5-ANTI** ( $r_{O-HC} = 2,394 \text{ \AA}$ ) e **IN-1,5-SYN** ( $r_{O-HC} = 2,439 \text{ \AA}$ ), respectivamente.

Apesar da não existência de ligações de hidrogênio estabilizantes, confômeros “OUT” competitivos (**OUT-1,5-ANTI-b** e **OUT-1,5-SYN-a**) foram menos energéticos do que o **IN-1,5-SYN**, justificado pelas severas repulsões estéreas entre o acetal cíclico, que se volta para dentro do anel na formação de uma ligação de hidrogênio, com o restante da estrutura. Sendo assim, a diferença em energia entre os estados de transição competitivos **IN-1,5-ANTI** (0,0 kcal/mol) e **OUT-1,5-SYN-a** (1,1 kcal/mol) predizem corretamente a formação preferencial de adutos de aldol 1,5-*anti* em seletividade moderada.

Continuando nossos estudos teóricos, foram representadas as estruturas e energias dos confômeros mais importantes na figura 2.36 e tabela 2.40 para **306a**. Além disso, na tabela 2.41 foram representadas todas as energias encontradas para estes modelos.





**Figura 2.36:** Estados de transição do modelo **306a**.

**Tabela 2.40:** Estados de transição calculados em B3LYP/6-31G(d,p), energias *single-point* em B3LYP/6-31+G(d,p) e IEFPCM (UFF radii) e energias de deslocalização dos NBOs das ligações de hidrogênio estabilizantes para o modelo **306a**.

TS	$E_{\text{rel}} (\text{Et}_2\text{O})$ (kcal/mol)	$r$ (Å)	$E_{\text{NBO}}$ (kcal/mol)	$\Sigma E_{\text{NBO}}$ (kcal/mol)
<b>IN-1,5-ANTI</b>	0,0	$r_{\text{O-HC}} = 2,506$	LP <sub>O1</sub> = 0,40 LP <sub>O2</sub> = 1,58	1,98
<b>OUT-1,5-ANTI-b</b>	1,1	-	-	-
<b>IN-1,5-SYN</b>	1,8	$r_{\text{O-HC}} = 2,348$	LP <sub>O1</sub> = 2,31 LP <sub>O2</sub> = 0,66	2,97
<b>OUT-1,5-SYN-a</b>	0,69	-	-	-

**Tabela 2.41:** Energias de todos os estados de transição envolvendo o modelo **306a** calculados em B3LYP/6-31g(d,p). *Single-point* em B3LYP/6-31+g(d,p) e IEFPCM (UFF).

TS	Energia absoluta em fase gasosa (Hartrees)	Frequência imaginária ( $cm^{-1}$ )	Energia <i>Single-Point</i> (Et <sub>2</sub> O) (Hartree)	Energia relativa (Et <sub>2</sub> O) (kcal/mol)
<b>IN-1,5-ANTI</b>	<b>-914,8829237</b>	<b>-204,4713</b>	<b>-914,915647337</b>	<b>0,0</b>
OUT-1,5-ANTI-a	-914,8767454	-161,6328	-914,912452896	2,0
<b>OUT-1,5-ANTI-b</b>	<b>-914,8792662</b>	<b>-211,3186</b>	<b>-914,913917208</b>	<b>1,1</b>
OUT-1,5-ANTI-c	-914,8778461	-157,1444	-914,911756451	2,4
<b>IN-1,5-SYN</b>	<b>-914,8812199</b>	<b>-202,3389</b>	<b>-914,912736588</b>	<b>1,8</b>
<b>OUT-1,5-SYN-a</b>	<b>-914,8795353</b>	<b>-189,0269</b>	<b>-914,914553208</b>	<b>0,69</b>
OUT-1,5-SYN-b	-914,8785119	-193,9338	-914,912761876	1,8
OUT-1,5-SYN-c	-914,8749651	-186,9068	-914,909729926	3,7

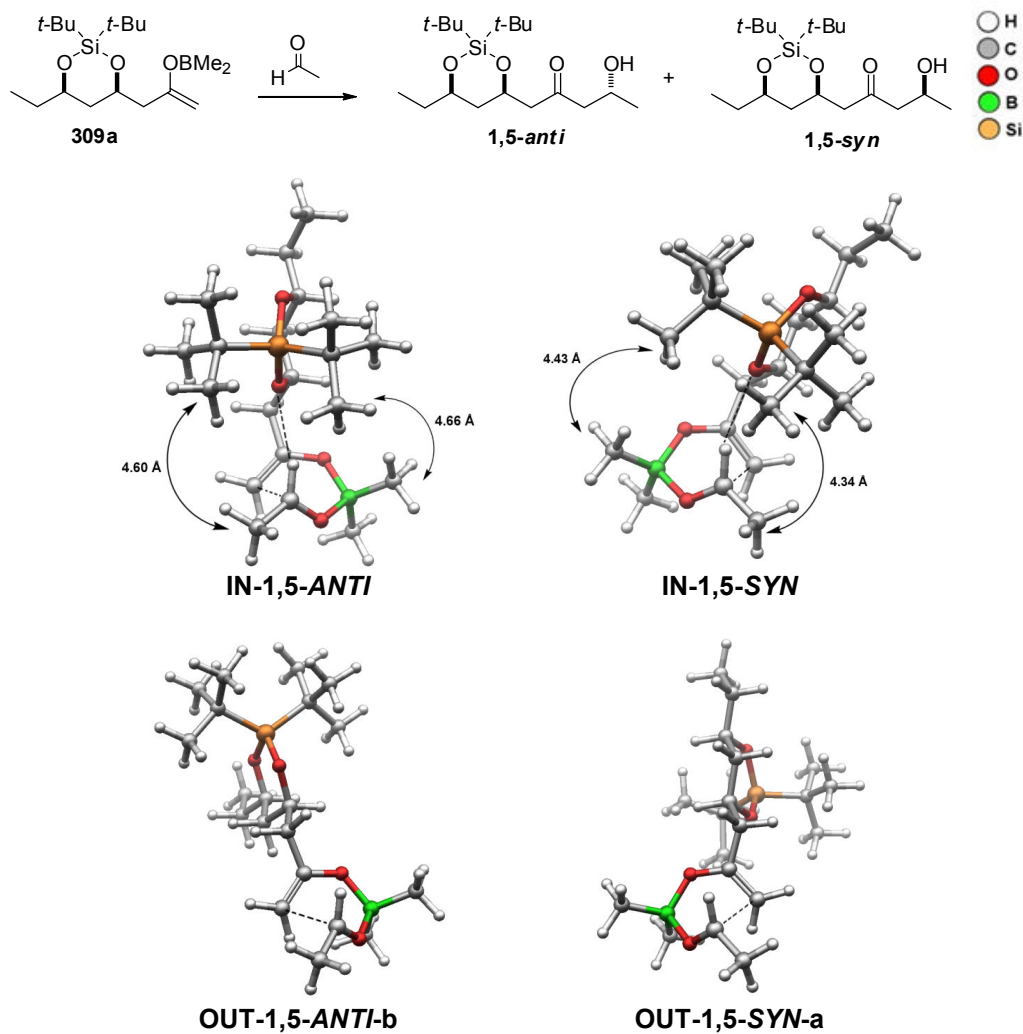
Uma situação muito similar a anterior foi observada para o modelo **306a** (*trans*). De acordo com as tabelas 2.40 e 2.41, o confômero **IN-1,5-ANTI** (0,0 kcal/mol) foi mais estável que **IN-1,5-SYN** (1,8 kcal/mol). Porém, seu estado de transição competitivo **OUT-1,5-SYN-a** foi mais próximo em energia (0,69 kcal/mol). Comparando com o modelo anterior, verificou-se que a diferença energética nos estados de transição competitivos de menor energia (**IN-1,5-ANTI** vs **OUT-1,5-SYN-a**), calculadas para os modelos **307a** (*cis*) e **306a** (*trans*) foram de 1,1 e 0,69 kcal/mol, respectivamente. Estes resultados indicam menor seletividade 1,5-*anti* para **307a** (*cis*) e concordam perfeitamente com os resultados experimentais.

A menor diferenciação entre os estados de transição competitivos para o acetonídeo *trans* **306a** (e conseqüentemente menor seletividade 1,5-*anti*) se deve primariamente à conformação do tipo bote torcido para o anel acetonídeo. Nesta conformação, os pares de elétrons do oxigênio em  $\beta$  em **IN-1,5-ANTI** assumem uma posição desfavorável com relação à ligação de hidrogênio. Sendo assim, para **306a** (*trans*), o confômero **IN-1,5-ANTI** é menos estabilizado, considerando as energias envolvidas desta ligação de hidrogênio. Isso fica ainda mais evidente avaliando os comprimentos de ligação de 2,394 e 2,506 Å, bem como energias de estabilização 2,8 e 2,0 kcal/mol de **IN-1,5-ANTI** para **307a** (*cis*) e **306a** (*trans*), respectivamente.

Estes modelos, portanto, explicam as diferenças experimentais 1,5-*anti* nas reações aldólicas envolvendo as metilcetonas contendo acetonídeos *cis* e *trans*,

demonstrando que o estereocentro em  $\delta$  desempenha um papel moderado na seletividade 1,5.

**2.5.4.3. Reações aldólicas envolvendo as metilcetonas 308-309:** Os estados de transição referentes as metilcetonas **308** (DTBS-acetal *trans*) e **309** (DTBS-acetal *cis*) foram estudados a partir dos modelos **308a** e **309a**. No caso do modelo **309a** (*cis*), os estados de transição competitivos mais relevantes foram apresentados na figura 2.37 e tabela 2.42. As energias referentes a todos os estados de transição encontrados estão representadas na tabela 2.43.



**Figura 2.37:** Estados de transição para o modelo **309a**.

**Tabela 2.42:** Estados de transição calculados em B3LYP/6-31G(d,p), energias *single-point* em B3LYP/6-31+G(d,p) e IEFPCM (UFF radii) e energias de deslocalização dos NBOs das ligações de hidrogênio estabilizantes para o modelo **309a**.

TS	$E_{rel}(Et_2O)$ (kcal/mol)	$r$ (Å)	$E_{NBO}$ (kcal/mol)	$\Sigma E_{NBO}$ (kcal/mol)
<b>IN-1,5-ANTI</b>	0,0	$r_{O-HC} = 2,471$	LP <sub>O1</sub> = 1,42 LP <sub>O2</sub> = 0,43	1,85
<b>OUT-1,5-ANTI-b</b>	0,66	-	-	-
<b>IN-1,5-SYN</b>	2,0	$r_{O-HC} = 2,514$	LP <sub>O1</sub> = 1,12 LP <sub>O2</sub> = 0,37	1,49
<b>OUT-1,5-SYN-a</b>	0,59	-	-	-

**Tabela 2.43:** Energias de todos os estados de transição envolvendo o modelo **309a** calculados em B3LYP/6-31g(d,p). *Single-point* em B3LYP/6-31+g(d,p) e IEFPCM (UFF).

TS	Energia absoluta em fase gasosa (Hartrees)	Frequência imaginária ( $cm^{-1}$ )	Energia <i>Single-Point</i> ( $Et_2O$ ) (Hartree)	Energia relativa ( $Et_2O$ ) (kcal/mol)
<b>IN-1,5-ANTI</b>	<b>-1402,26179011</b>	<b>-199,1961</b>	<b>-1402,29664321</b>	<b>0,0</b>
OUT-1,5-ANTI-a	-1402,25636190	-162,7027	-1402,29322100	2,2
<b>OUT-1,5-ANTI-b</b>	<b>-1402,25947367</b>	<b>-211,7992</b>	<b>-1402,29559091</b>	<b>0,66</b>
OUT-1,5-ANTI-c	-1402,25760560	-172,6626	-1402,29291314	2,3
<b>IN-1,5-SYN</b>	<b>-1402,25826546</b>	<b>-211,4611</b>	<b>-1402,29340792</b>	<b>2,0</b>
<b>OUT-1,5-SYN-a</b>	<b>-1402,25912125</b>	<b>-183,7135</b>	<b>-1402,29570634</b>	<b>0,59</b>
OUT-1,5-SYN-b	-1402,25864527	-195,9099	-1402,29038970	3,9
OUT-1,5-SYN-c	-1402,25462307	-168,3253	-1402,29437634	1,4

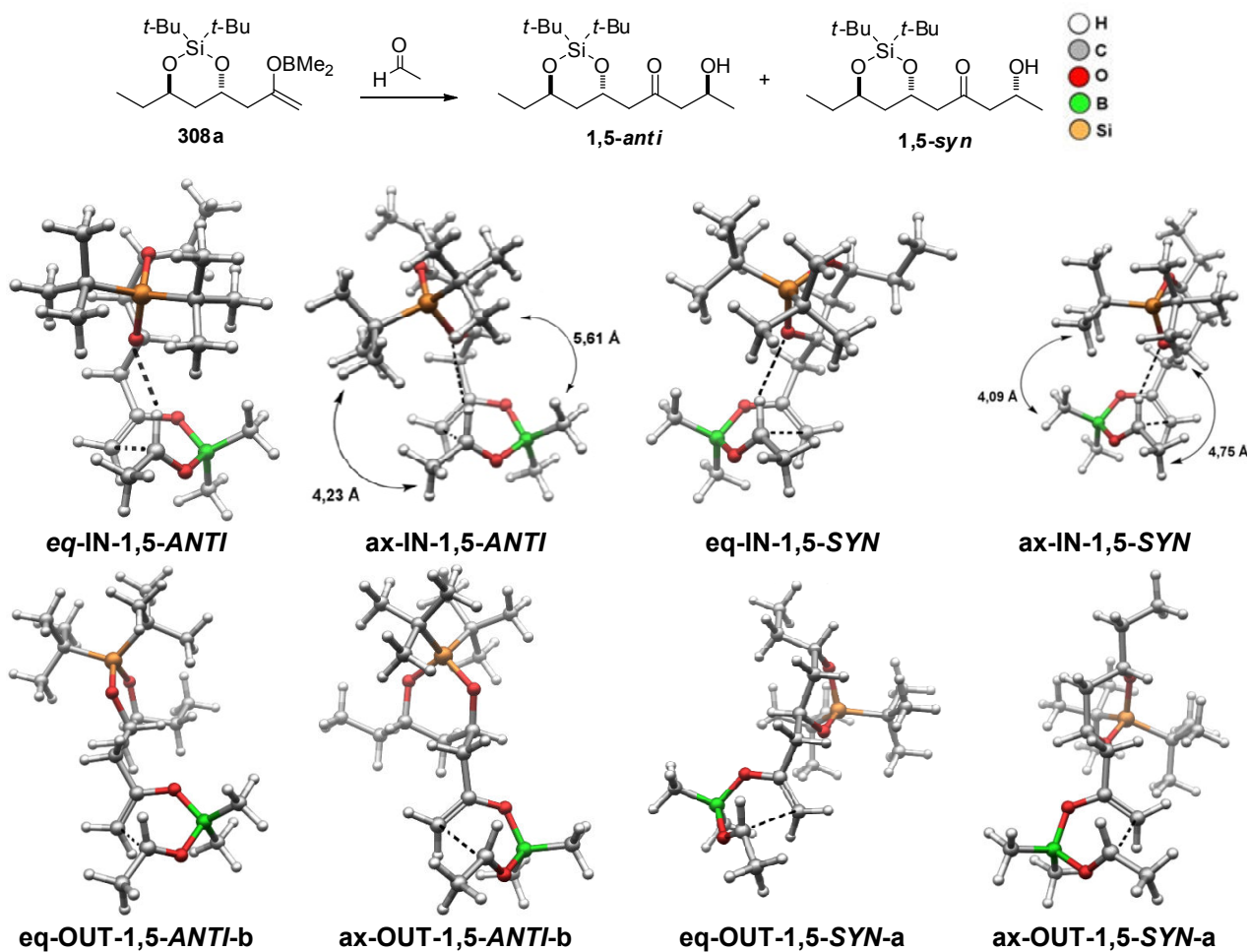
Neste caso, apesar do grande volume do substituinte DTBS, o confômero **IN-1,5-ANTI** (0,0 kcal/mol) teve a menor energia relativa. Não surpreendentemente, esta conformação apresentou ligação de hidrogênio estabilizante ( $r_{O-HC} = 2,471$  Å e  $E_{HB} = 1,9$  kcal/mol), mesmo com o oxigênio ligado a um grupo de silício na posição  $\beta$ .<sup>230</sup> Os estados de transição competitivos **IN-1,5-SYN** e **OUT-1,5-SYN-a** foram, respectivamente, 2,0 e 0,69 kcal/mol maiores em energia do que **IN-1,5-ANTI**, indicando uma seletividade moderada em favor do aduto de aldol 1,5-*anti*, em conformidade com nossos resultados experimentais.

Se considerarmos as geometrias “IN” na figura 2.37, fica difícil racionalizar uma diferença tão alta (2,0 kcal/mol) entre estas duas espécies, pois, ambas apresentam os

<sup>230</sup> Dias, L. C.; Ferreira, M. A. B.; Tormena, C. F. *J. Phys. Chem A* **2007**, *112*, 232.

substituintes DTBS-acetal alinhados de um modo muito similar. Porém, algumas distâncias relevantes envolvendo os substituints do aldeído, dos ligantes do boro e do grupo *t*-Bu revelam diferenças significantes entre os confôrmeros “IN”. Portanto, acreditamos que as menores distâncias entre um dos grupos *t*-Bu e o grupo Me da borana para os confôrmeros **IN-1,5-SYN**, justificam sua energia relativa superior.

Continuou-se o estudo teórico investigando agora o modelo **308a** (*trans*). Baseado nos estudos do DTBS-acetal *trans* **315** (Esquema 2.39), assumiu-se a possibilidade de que no modelo **308a** (*trans*) o substituinte do enolato ocupe a posição tanto equatorial (eq) quanto axial (ax) no anel DTBS-acetal. Os estados de transição competitivos mais relevantes foram apresentados na figura 2.38 e tabela 2.44. As energias referentes a todos os estados de transição encontrados estão representadas na tabela 2.45.



**Figura 2.38:** Estados de transição do modelo **308a**.

**Tabela 2.44:** Estados de transição calculados em B3LYP/6-31G(d,p), energias *single-point* em B3LYP/6-31+G(d,p) e IEFPCM (UFF radii) e energias de deslocalização dos NBOs das ligações de hidrogênio estabilizantes para o modelo **308a**.

TS	E <sub>rel</sub> (Et <sub>2</sub> O) (kcal/mol)	r (Å)	E <sub>NBO</sub> (kcal/mol)	ΣE <sub>NBO</sub> (kcal/mol)
eq-IN-1,5-ANTI	0,1	r <sub>O-HC</sub> = 2,539	LP <sub>O1</sub> = 1,02 LP <sub>O2</sub> = 0,45	1,47
ax-IN-1,5-ANTI	0,0	r <sub>O-HC</sub> = 2,528	LP <sub>O1</sub> = 1,39 LP <sub>O2</sub> = 0,0	1,39
eq-OUT-1,5-ANTI-b	0,6	-	-	-
ax-OUT-1,5-ANTI-b	0,6	-	-	-
eq-IN-1,5-SYN	1,7	r <sub>O-HC</sub> = 2,524	LP <sub>O1</sub> = 1,09 LP <sub>O2</sub> = 0,36	1,45
ax-IN-1,5-SYN	1,7	r <sub>O-HC</sub> = 2,463	LP <sub>O1</sub> = 1,73 LP <sub>O2</sub> = 0,0	1,73
eq-OUT-1,5-SYN-a	0,5	-	-	-
ax-OUT-1,5-SYN-a	0,2	-	-	-

**Tabela 2.45:** Energias de todos os estados de transição envolvendo o modelo **308a** calculados em B3LYP/6-31g(d,p). *Single-point* em B3LYP/6-31+g(d,p) e IEFPCM (UFF).

TS	Energia absoluta em fase gasosa (Hartrees)	Frequência imaginária (cm <sup>-1</sup> )	Energia <i>Single-Point</i> (Et <sub>2</sub> O) (Hartree)	Energia elativa (Et <sub>2</sub> O) (kcal/mol)
eq-IN-1,5-ANTI	-1402,25712255	-203,0789	-1402,29210211	0,1
eq-OUT-1,5-ANTI-a	-1402,25188769	-166,3984	-1402,28891486	2,1
eq-OUT-1,5-ANTI-b	-1402,25515073	-214,6732	-1402,29130933	0,6
eq-OUT-1,5-ANTI-c	-1402,25358155	-169,8483	-1402,28889061	2,1
eq-IN-1,5-SYN	-1402,25416319	-213,6054	-1402,28948029	1,7
eq-OUT-1,5-SYN-a	-1402,25484096	-182,7392	-1402,29143222	0,5
eq-OUT-1,5-SYN-b	-1402,25456197	-196,0031	-1402,29029734	1,2
eq-OUT-1,5-SYN-c	-1402,25050280	-212,5232	-1402,28621738	3,8
ax-IN-1,5-ANTI	-1402,25798659	-220,2268	-1402,29220979	0,0
ax-OUT-1,5-ANTI-a	-1402,25343133	-154,3594	-1402,28909886	2,0
ax-OUT-1,5-ANTI-b	-1402,25530973	-211,3890	-1402,29124845	0,6
ax-OUT-1,5-ANTI-c	-1402,25361953	-178,5888	-1402,28809705	2,6
ax-IN-1,5-SYN	-1402,25547237	-225,1500	-1402,28952300	1,7
ax-OUT-1,5-SYN-a	-1402,25570190	-183,1252	-1402,29193130	0,2
ax-OUT-1,5-SYN-b	-1402,25534626	-187,4004	-1402,29083777	0,9
ax-OUT-1,5-SYN-c	-1402,24949014	-218,6940	-1402,28503419	4,5

Observou-se um equilíbrio complexo envolvendo os estados de transição para o modelo **308a** (anel DTBS-*trans*). A análise das energias relativas dos estados de transição presentes nas tabelas 2.44 e 2.45 mostraram que os pares eq/ax tiveram energia relativa bastante próxima. As energias referentes aos estados de transição competitivos **eq-/ax-IN-1,5-SYN** (1,7 e 1,7 kcal/mol) e **eq-/ax-OUT-1,5-SYN-a** (0,5 e 0,2 kcal/mol) foram maiores do que os confôrmeros **eq-/ax-IN-1,5-ANTI** (0,1 e 0,0 kcal/mol). Portanto, este perfil energético prevê uma seletividade moderada em favor do aduto de aldol 1,5-*anti*. A análise NBO forneceu as energias de ligação de hidrogênio para **eq-/ax-IN-1,5-ANTI** ( $r_{O-HC} = 2,539 \text{ \AA}$  e  $E_{HB} = 1,5 \text{ kcal/mol}$ ,  $r_{O-HC} = 2,528 \text{ \AA}$  e  $E_{HB} = 1,4 \text{ kcal/mol}$ ).

Outro ponto importante foi que o perfil energético para os DTBS-acetais **308a** (*trans*) e **309a** (*cis*) foram muito semelhantes. De fato, uma seletividade 1,5-*anti* quase idêntica foi alcançada quando utilizado o propionaldeído (90:10 para DTBS-acetal *cis* **309a** e 88:12 para *trans* **308a**). Porém, houve sem dúvida uma menor diferenciação energética para o modelo **308a** (0,2 kcal/mol em energia com relação aos estados de transição **ax-IN-1,5-ANTI** e **ax-OUT-1,5-syn**). Acreditamos que esta mudança foi resultado do aumento de comprimento da ligação de hidrogênio, causando uma diminuição na energia estabilizante desta ligação (1,4 versus 1,9 kcal/mol para **308a** e **309a**, respectivamente), assim como do aumento das repulsões estéreas entre os grupos *t*-Bu e Me do aldeído (traduzido no comprimento de 4,23 Å para **308a** versus 4,60 Å para **309a**). Apesar desta mudança tênue, menores seletividades de fato foram observadas para a metilcetona **308a** (*trans*) e com esta análise, puderam ser compreendidas.

Esta última observação está intimamente ligada à influencia que o volume dos aldeídos exerce na seletividade destas reações. Nota-se que com a utilização de aldeídos mais volumosos, repulsões estéreas desfavoráveis serão introduzidas em um grau muito maior nos estados de transição "IN". Os substituintes envolvidos neste caso serão do aldeído e um dos grupos *t*-Bu do DTBS-acetal (que estará mais próximo do aldeído, em virtude da ligação de hidrogênio no estado de transição). Mais especificamente, aldeídos volumosos desestabilizarão o estado de transição **eq-/ax-in-1,5-anti**, que são os confôrmeros com a maior atuação na formação de adutos de aldol

1,5-*anti*. Os confôrmeros responsáveis pela formação de adutos de aldol 1,5-*syn*, no caso **eq-/ax-out-1,5-*syn*-a** praticamente não são afetados. Sendo assim, ocorre uma diminuição mais acentuada na seletividade 1,5-*anti* para **308a** (*trans*) porque as energias relativas destes estados de transição citados são menores que para **309a** (*cis*), fruto das repulsões estéreas diferenciais já discutidas anteriormente.

## 2.6. Conclusões e perspectivas

### 2.6.1. Conclusões Gerais

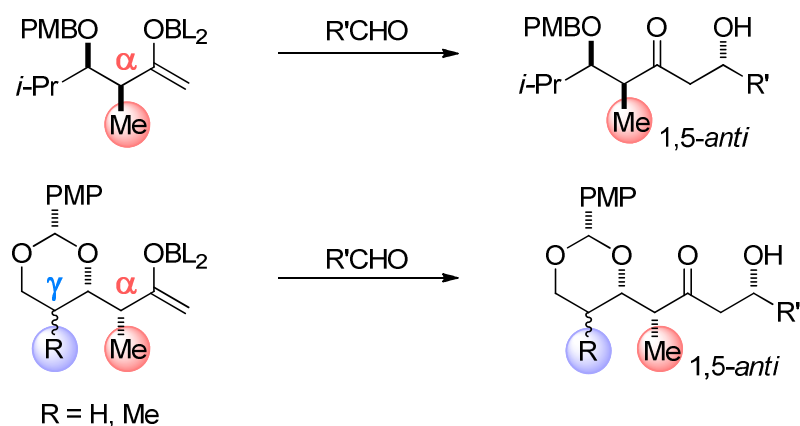
Nesta segunda parte do trabalho foi possível aprofundar a origem da seletividade 1,5 em reações aldólicas envolvendo enolatos de boro de  $\beta$ -alcoxi metilcetonas. Concluimos, portanto, que diferente da proposta apresentada nos trabalhos iniciais de Goodman e Paton sobre as origens da seletividade 1,5, outros fatores podem governar reações aldólicas 1,5. A variedade de sistemas estudados nos forneceu um enorme conjunto de dados permitindo racionalizar com bastante segurança as origens da seletividade para cada um dos casos. Desvendamos para cada sistema, os fatores determinantes que governam as seletividades observadas experimentalmente. Adicionalmente, propusemos modelos teóricos que permitem uma previsão da seletividade em função das características estereoelétricas das cetonas. Esse tipo de investigação é de fundamental importância no contexto de síntese assimétrica, fornecendo sistemas modelo que permitem o planejamento e aplicação destas metodologias em substratos mais avançados.

### 2.6.2. Conclusões Específicas

Através de cálculos de estrutura eletrônica de estados de transição, racionalizamos a influência de centros assimétricos nas posições  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$  com relação à carbonila na seletividade 1,5 (Esquema 2.40). A análise da energia e das geometrias dos estados de transição competitivos demonstrou uma competição entre as estereoinduções dos centros  $\alpha$  (1,4-*syn*) e  $\beta$  (1,5-*anti*), levando a uma redução nas seletividades 1,5-*anti*. A magnitude desta influência dependeu do grupo protetor



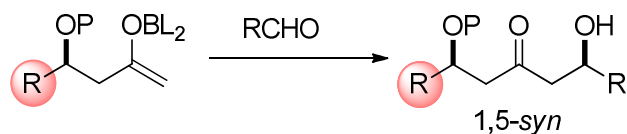
utilizado. Além disso, concluiu-se que o estereocentro em  $\gamma$  exerce um efeito moderador, podendo tanto anular o senso de indução 1,4-*syn* (acentuando a seletividade 1,5-*anti*), ou mesmo mudar completamente o modo de indução via um estado de transição “**OUT**” onde a ligação de hidrogênio, cerne do modelo de Goodman, não é suficiente para estabilizar os confôrmeros “**IN**”.



**Esquema 2.40:** Influência dos centros assimétricos nas posições  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$  com relação à carbonila na seletividade 1,5.

Parte deste trabalho foi publicado no periódico *Tetrahedron* intitulado “*Addition of kinetic boron enolates generated from  $\beta$ -alkoxy methyl ketones to aldehydes. Density functional theory calculations on the transition structures*”.<sup>202</sup> A reprodução nesta tese das figuras e esquemas deste artigo teve permissão da Elsevier (Anexo 179).

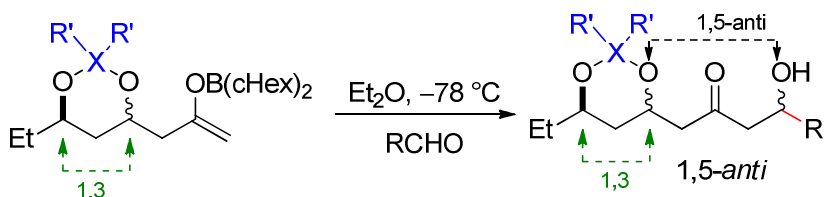
Em um segundo momento, foi proposto um modelo de indução complementar ao delineado por Goodman e Paton para esta mesma reação. Nesta proposta, incluiu-se o efeito do volume do substituinte em  $\beta$ , bem como do grupo protetor no átomo de oxigênio na posição  $\beta$  de  $\beta$ -alcóxi metilcetonas. Os cálculos teóricos e análise das energias e geometrias obtidas demonstraram que, quando R é volumoso, o confôrmero de menor energia, responsável pela seletividade 1,5-*syn*, adota um estado de transição “**OUT**” evitando repulsões estéreas entre o anel e os ligantes da borana. A inserção de um volume adicional ao grupo protetor insere severas repulsões que anulam esta seletividade.



**Esquema 2.41:** Influência do volume do substituinte β-R e β-OP na seletividade 1,5.

Este trabalho foi publicado nos periódicos *Organic Letters* intitulado “*Influence of beta-Substituents in Aldol Reactions of Boron Enolates of beta-alkoxy Methylketones*”<sup>207a</sup> (artigo selecionado pela revista *SYNFACT*)<sup>231</sup> e *The Journal of Organic Chemistry* intitulado “*The Role of beta-Bulky Substituents in Aldol Reactions of Boron Enolates of Methylketones with Aldehydes: Experimental and Theoretical Studies by DFT Analysis*”.<sup>207b</sup> A reprodução nesta tese das figuras e esquemas deste artigo teve permissão da ACS (Anexos 180 e 181).

Em um terceiro momento, demonstrou-se a influência da estereoquímica relativa entre os centros quirais, bem como a influência da natureza estereoeletrônica de acetais cíclicos em reações aldólicas. Nestes casos, verificou-se a partir dos cálculos dos estados de transição, que o estereocentro em δ exerceu um efeito moderado, atuando principalmente na conformação do acetal. Esta conformação então atua na diastereodiferenciação a partir do favorecimento ou não de ligações de hidrogênio estabilizantes no estado de transição “**IN**”, inserindo repulsões no sistema de tal forma que a seletividade passa também a depender do volume do aldeído utilizado.



**Esquema 2.42:** Influência da natureza estereoeletrônica de acetais cíclicos em reações aldólicas 1,5.

<sup>231</sup> Yamamoto, H.; Griffin, K. *Synfacts* **2011**, 2, 166.

Este trabalho foi publicado no *The Journal of Organic Chemistry* intitulado “1,5-Stereoinduction in Boron-Mediated Aldol Reactions of  $\beta,\delta$ -Bisalkoxy Methylketones Containing Cyclic Protecting Groups”.<sup>208</sup> A reprodução nesta tese das figuras e esquemas deste artigo teve permissão da ACS (Anexo 182).

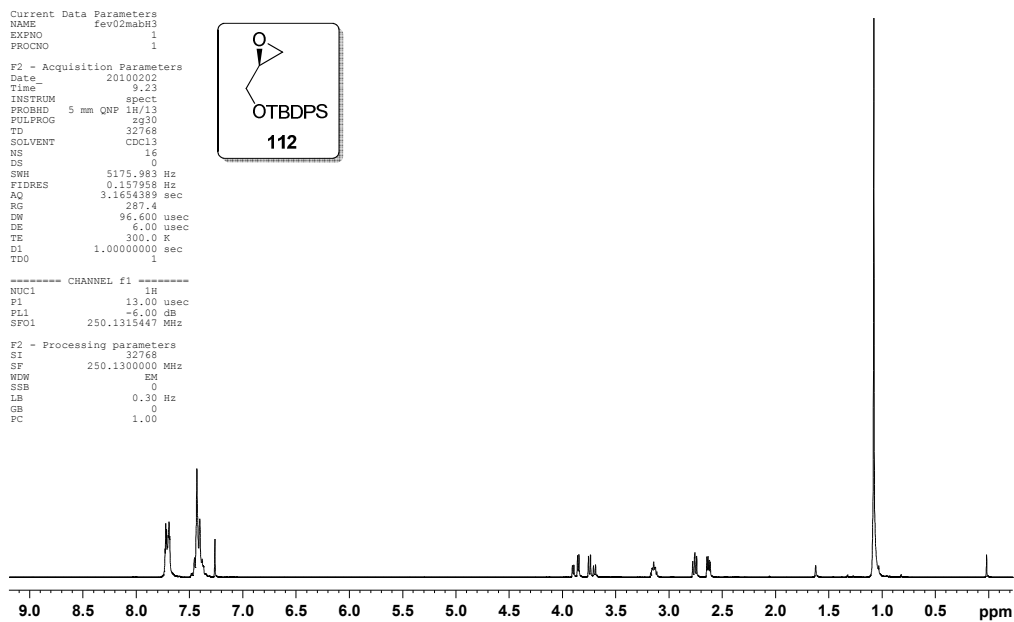
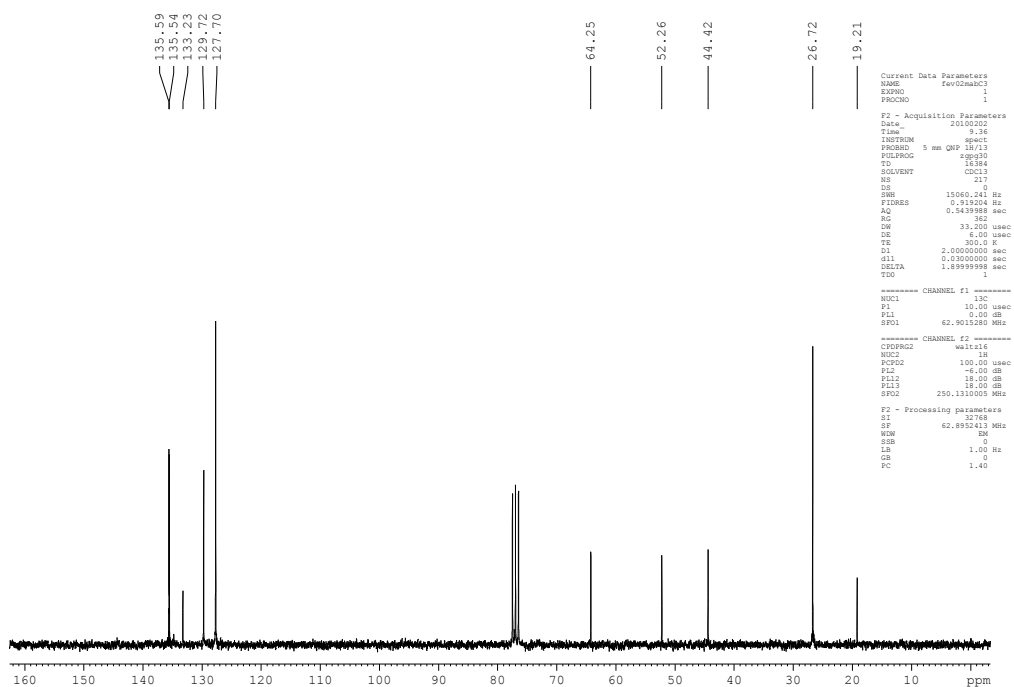
### 2.6.3. Perspectivas

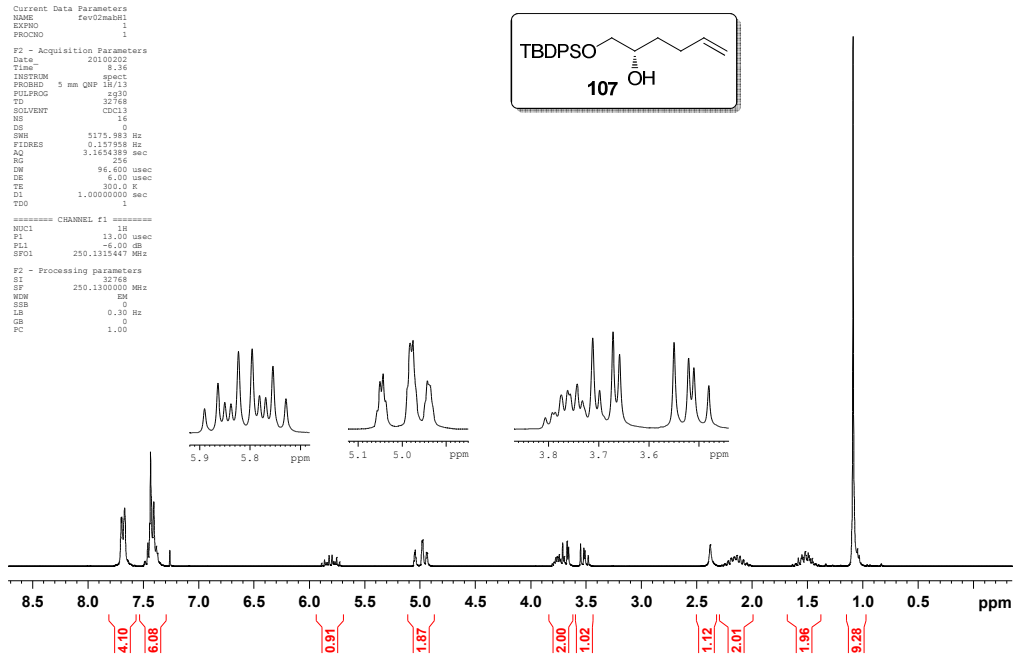
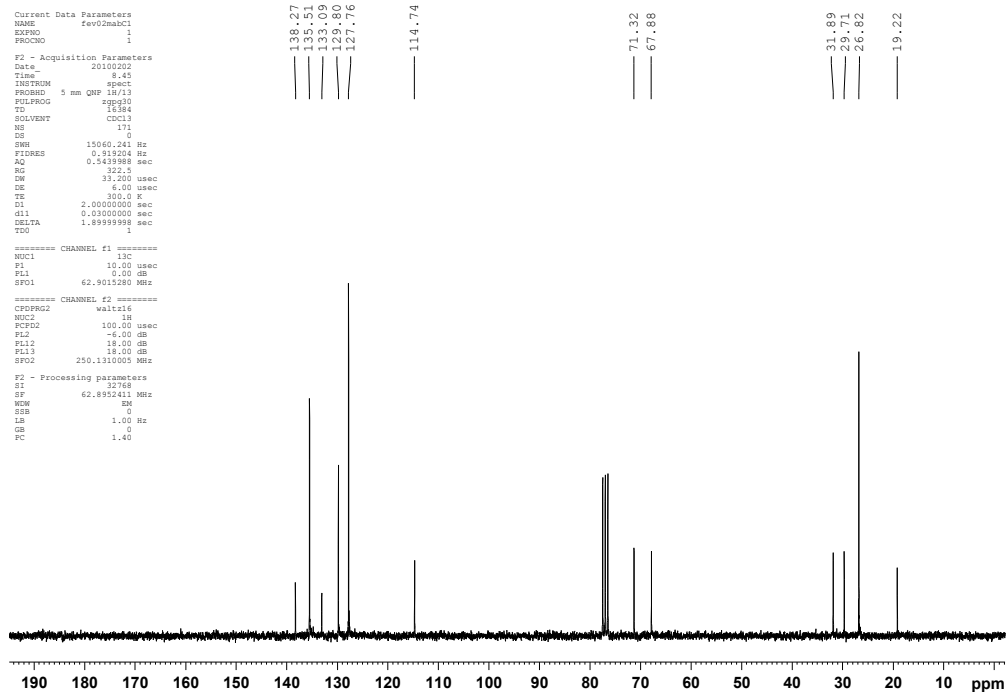
Grande parte dos efeitos atribuídos como responsáveis pelas seletividades 1,5, determinados através deste trabalho teórico, foram dependentes de pressupostos de interações não-covalentes utilizadas para explicar as energias relativas observadas dos estados de transição. Com exceção das análises NBO, que forneceram as energias associadas às interações hiperconjugativas do sistema, não foram realizadas análises adicionais que fornecessem quali- e/ou quantitativamente as energias associadas às interações não-covalentes. Acreditamos que para um entendimento mais profundo dos sistemas estudados, análises mais acuradas devam ser realizadas.

Para este fim, análises NSA (“*natural steric analysis*”) assim como QTAIM poderiam ser utilizadas.

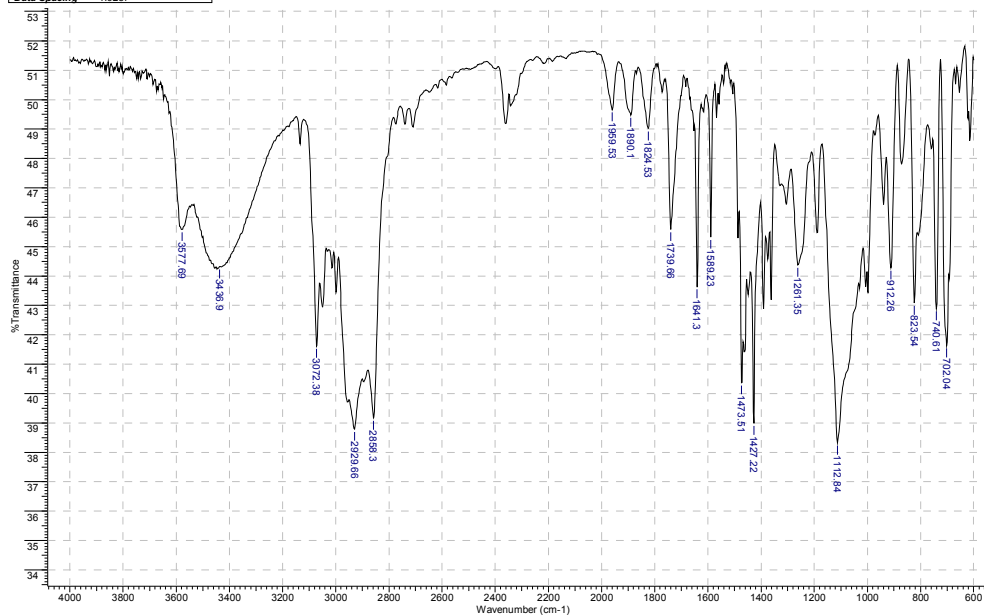
**Seção de Anexos**



Anexo 1: RMN de  $^1\text{H}$  de **112** (250 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).Anexo 2: RMN de  $^{13}\text{C}$  de **112** (62,9 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).

Anexo 3: RMN de  $^1\text{H}$  de **107** (250 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).Anexo 4: RMN de  $^{13}\text{C}$  de **107** (62,9 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).

File Name	C:\USERS\MARCO\DOCUMENTS\MARCO\DOCTORADO\SEGUNDO RELATORIO\IV6.SPC			Date Stamp	02/09/2010 02:43:00
Date	02 Sep 2010 02:44:54	Technique	Infrared	Instrument	MB
X Axis	Wavenumber (cm-1)	Y Axis	% Transmittance	Spectrum Range	599.8176 - 4000.0706
Data Spacing	1.9287			Points Count	1764



Anexo 5: IV de 107.

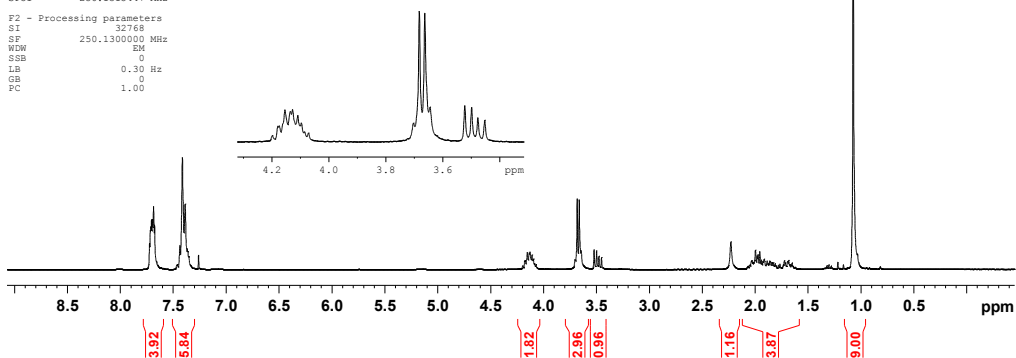
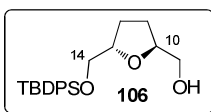
```

Current Data Parameters
NAME          fev02mabH2
EXPNO        1
PROCNO       1

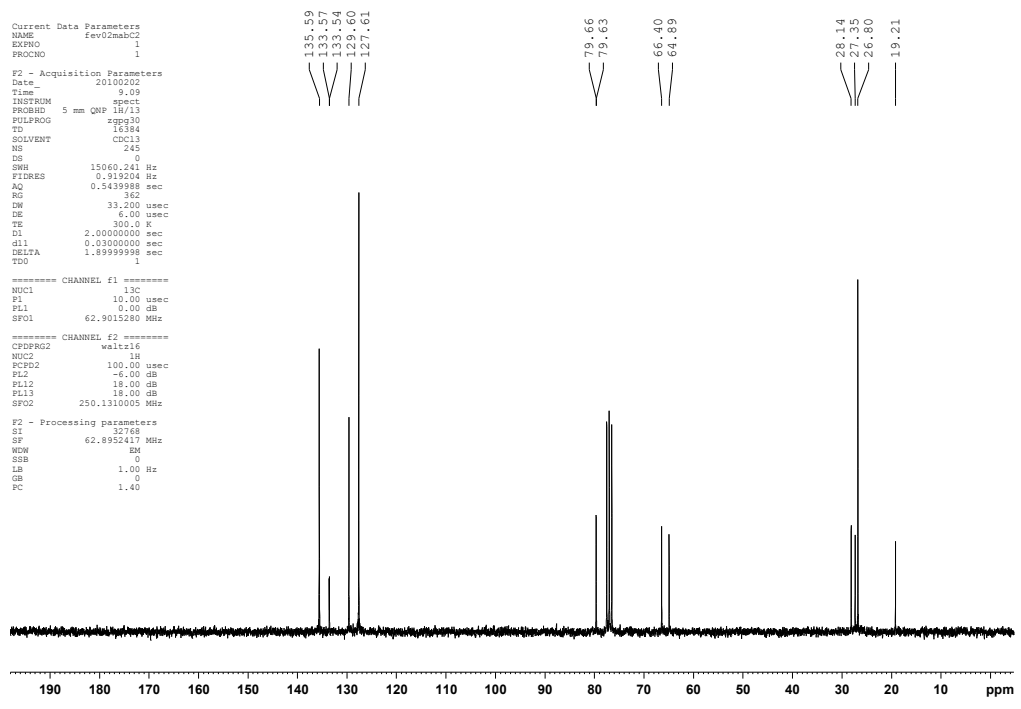
F2 - Acquisition Parameters
Date_         20100202
Time          8.57
INSTRUM      spect
PROBHD       5 mm QNP 1H/13
PULPROG      zgpg
TD            32768
SOLVENT      CDCl3
NS            16
DS            0
SWH           5175.983 Hz
FIDRES        0.157958 Hz
AQ            3.1654389 sec
RG            256
DW            96.600 usec
DE            6.00 usec
TE            300.0 K
D1            1.00000000 sec
TDO           1

----- CHANNEL f1 -----
NUC1          13C
P1            13.00 usec
PL1           -6.00 dB
SFO1         250.1315447 MHz

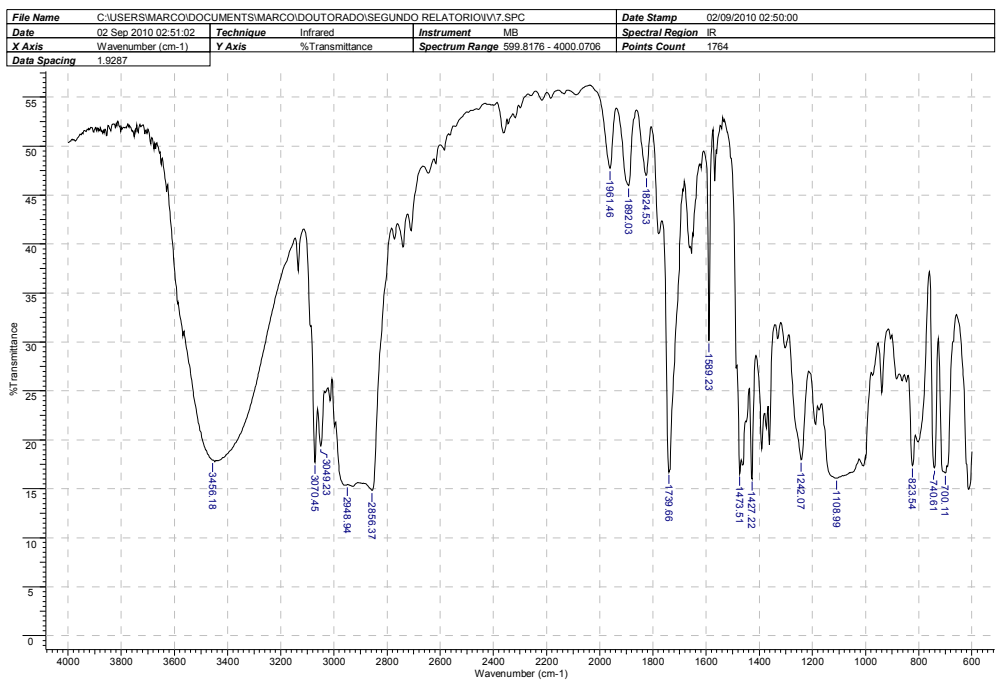
```

Anexo 6: RMN de  $^1\text{H}$  de 106 (250 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).



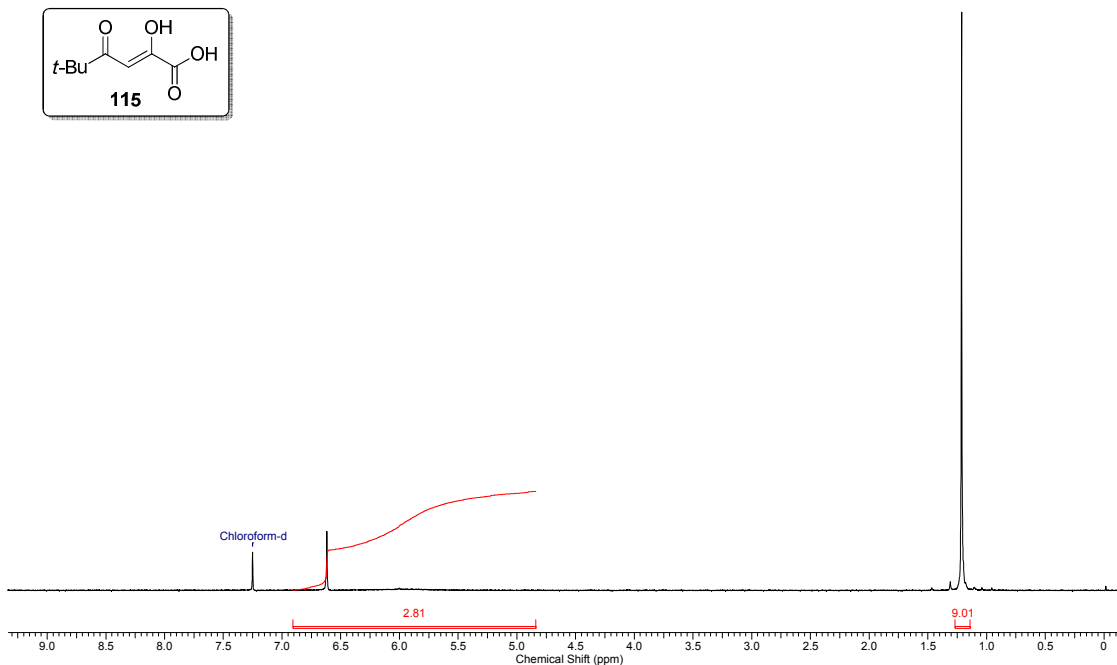
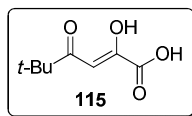


Anexo 7: RMN de <sup>13</sup>C de 106 (62,9 MHz; CDCl<sub>3</sub>).



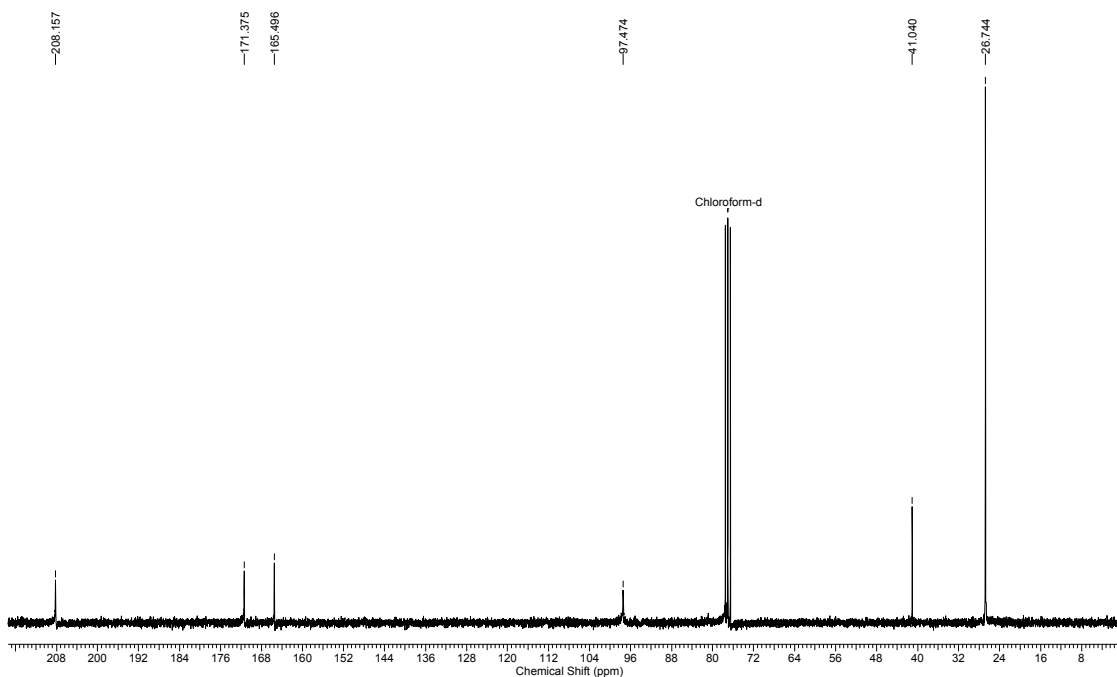
Anexo 8: IV de 106.

Acquisition Time (sec)	3.1654	Comment	Marco "acido2" CDCl3/qnp250 nov19mabH1	Date	19 Nov 2008 17:37:52
File Name	C:\Users\marco\Desktop\marco espectros experimental\250\nov19mabH1(mab17)_001001r			Frequency (MHz)	250.13
Nucleus	<sup>1</sup> H	Number of Transients	16	Original Points Count	16384
Pulse Sequence	zg30	Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	5175.98
				Points Count	32768
				Temperature (degree C)	27.000



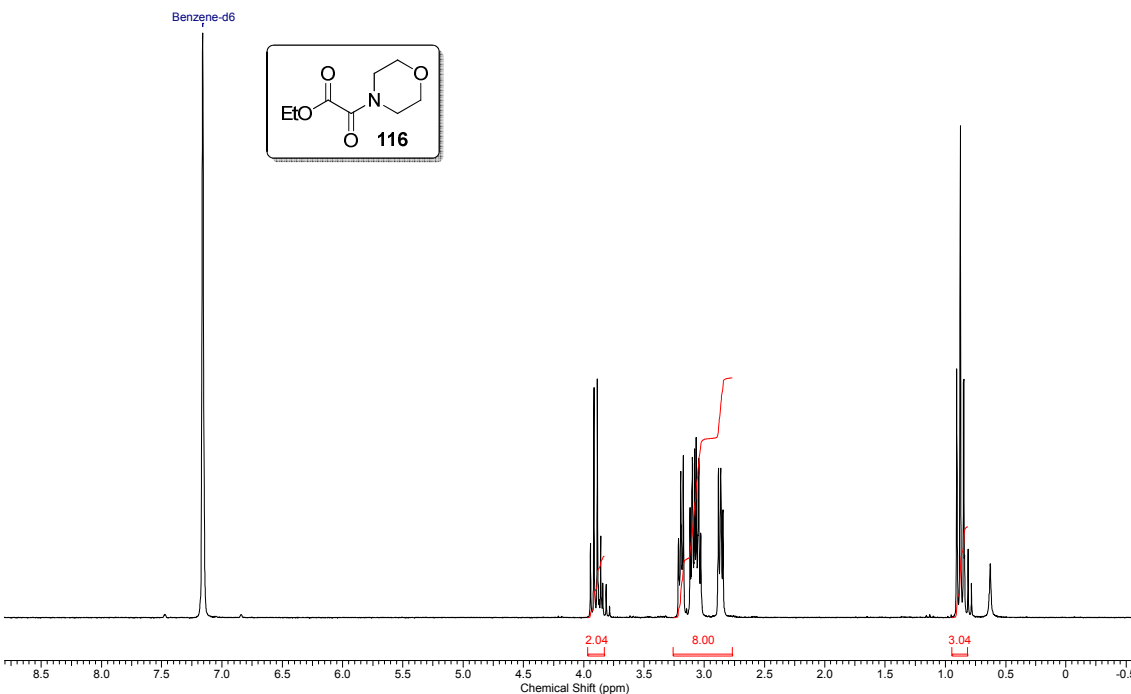
Anexo 9: RMN de <sup>1</sup>H de **115** (250 MHz; CDCl<sub>3</sub>).

Acquisition Time (sec)	1.0879	Comment	Marco "mab17" cdcl3 250 MHz jul30mabC	Date	30 Jul 2009 23:34:24
File Name	\\nmr\parc\espectros\bruker250\2009\jul09\data\Luiz Carlos\nmr\jul30mabC\jul30mabC_001000fid			Frequency (MHz)	62.90
Nucleus	<sup>13</sup> C	Number of Transients	1700	Original Points Count	16384
Pulse Sequence	zgpg30	Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	15060.24
				Points Count	65536
				Temperature (degree C)	27.000



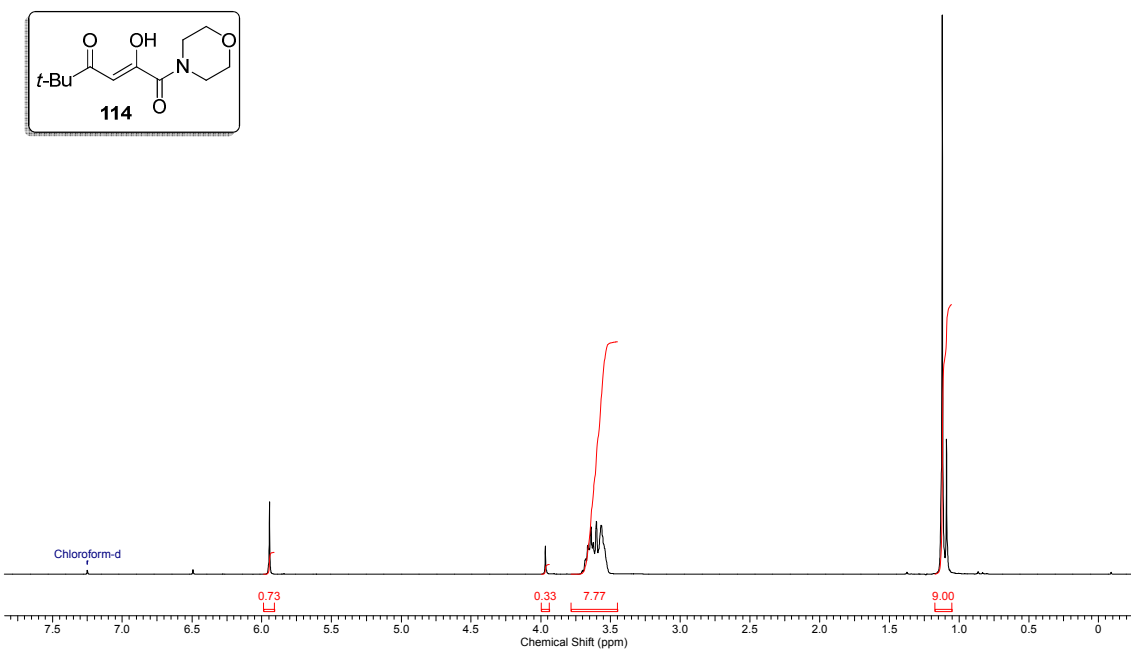
Anexo 10: RMN de <sup>13</sup>C de **115** (62,9 MHz; CDCl<sub>3</sub>).

Acquisition Time (sec)	3.1654	Comment	P1 dez02mabH C6D6	Date	02 Dec 2008 09:56:04
File Name	C:\Users\marco\Desktop\marco espectros experimental\250\dez02mabH(mab18a)_001001r			Frequency (MHz)	250.13
Nucleus	<sup>1</sup> H	Number of Transients	16	Original Points Count	16384
Pulse Sequence	zg30	Solvent	BENZENE-D6	Sweep Width (Hz)	5175.98
				Points Count	32768
				Temperature (degree C)	27.000



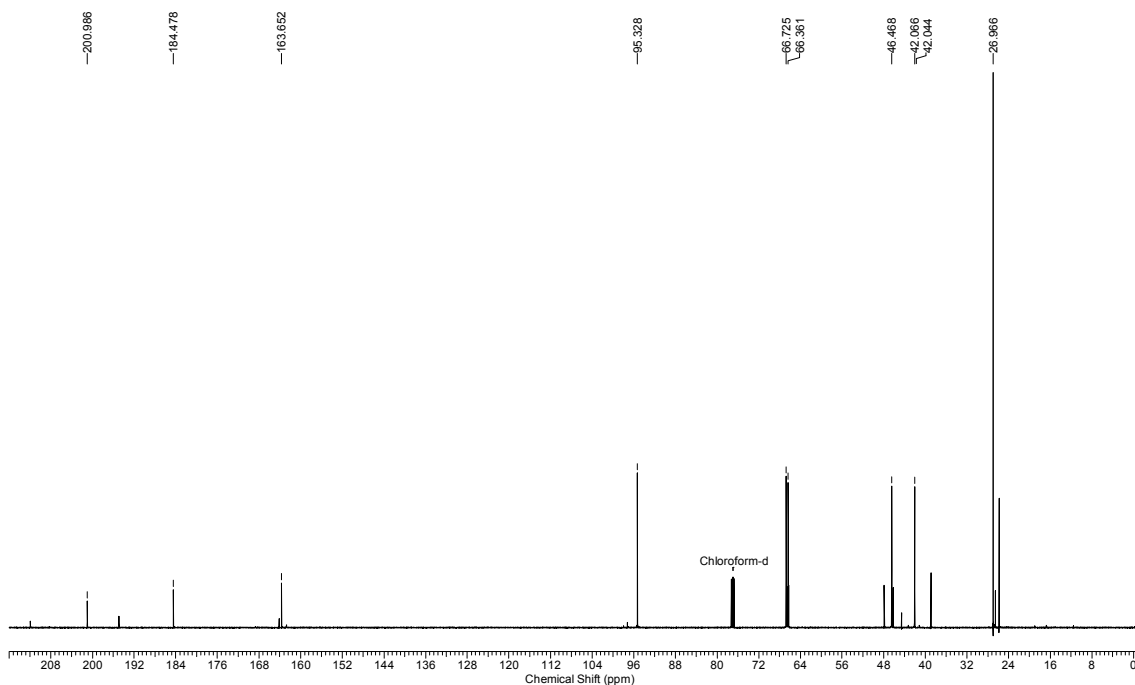
Anexo 11: RMN de <sup>1</sup>H de 116 (250 MHz; C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>).

Acquisition Time (sec)	3.1654	Comment	P3 dez02mabH2 CDCl3	Date	02 Dec 2008 10:06:12
File Name	C:\Users\marco\Desktop\marco espectros experimental\250\dez02mabH2_001001r			Frequency (MHz)	250.13
Nucleus	<sup>1</sup> H	Number of Transients	16	Original Points Count	16384
Pulse Sequence	zg30	Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	5175.98
Temperature (degree C)	27.000			Points Count	32768

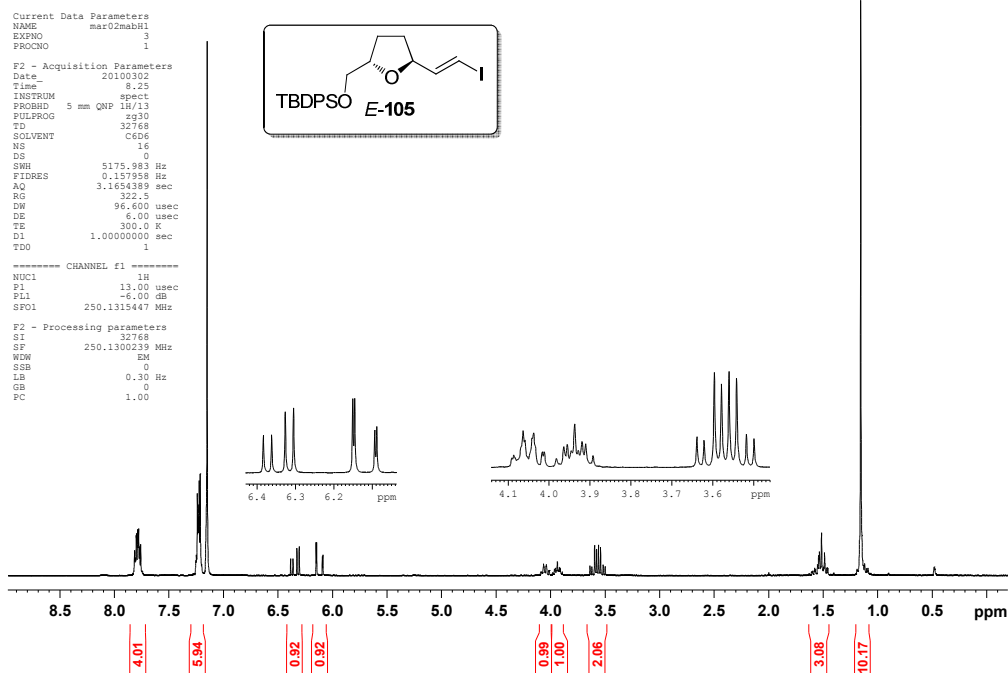


Anexo 12: RMN de <sup>1</sup>H de 114 (250 MHz; C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>).

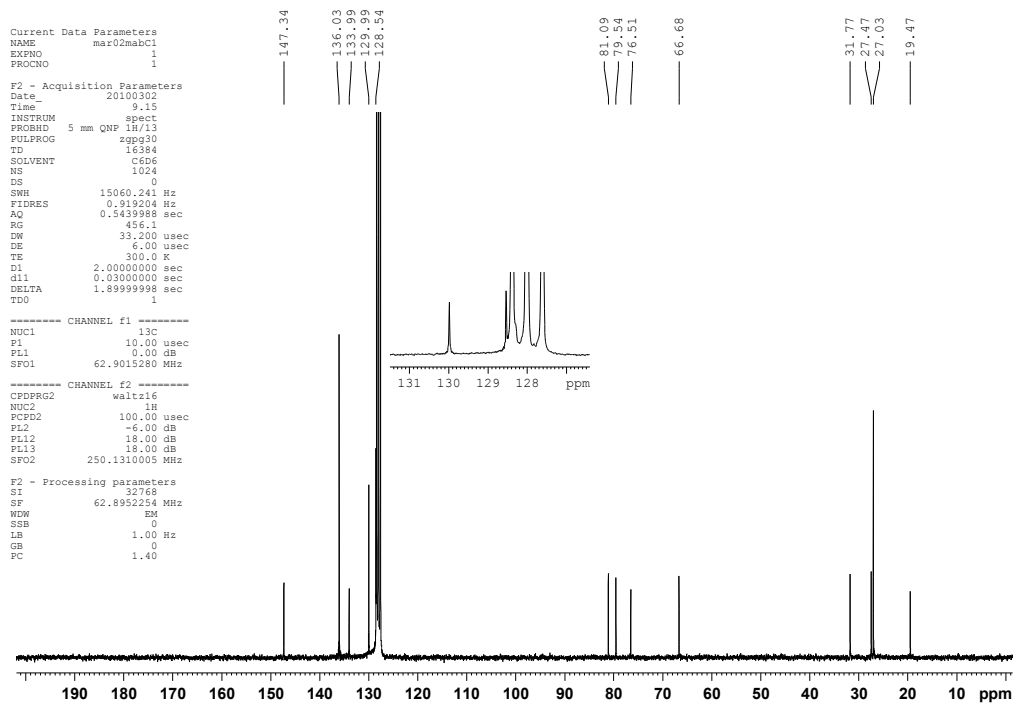
Acquisition Time (sec)	1.3005	Comment	Marco "P3" cdcl3/bbsw dez03mabC1	Date	Dec 3 2008		
File Name	\nmrsparcespectros\inova\2008\dez08\dez03mabC1		Frequency (MHz)	125.71	Nucleus	<sup>13</sup> C	
Number of Transients	5120	Original Points Count	39230	Points Count	131072	Pulse Sequence	s2pul
Solvent	CHLOROFORM-D		Sweep Width (Hz)	30165.91	Temperature (degree C)	25.000	



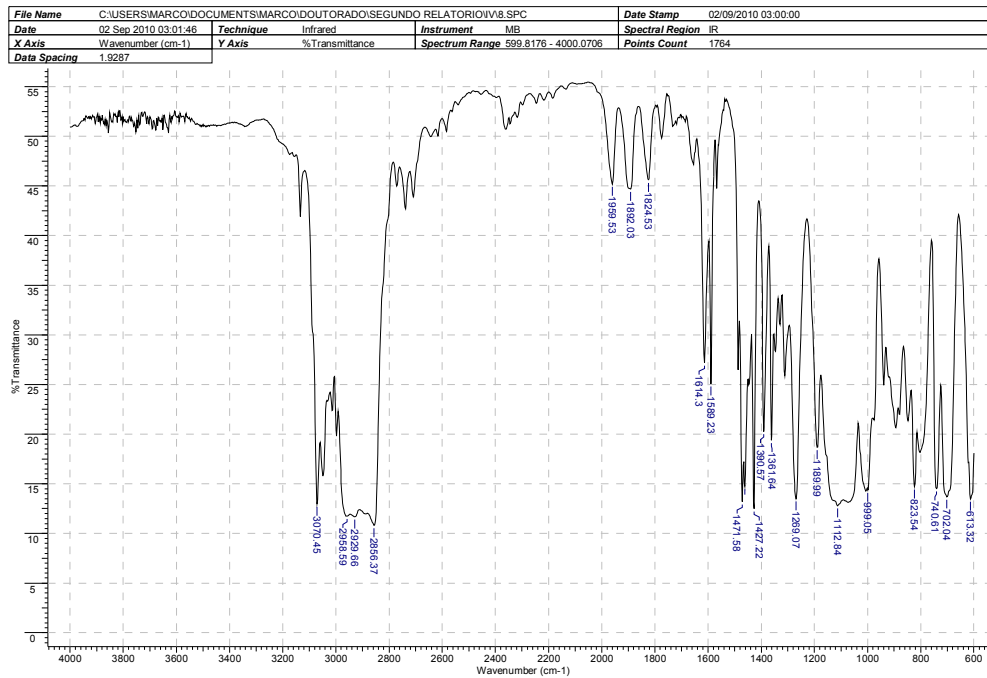
Anexo 13: RMN de <sup>13</sup>C de **114** (125,7 MHz; CDCl<sub>3</sub>).



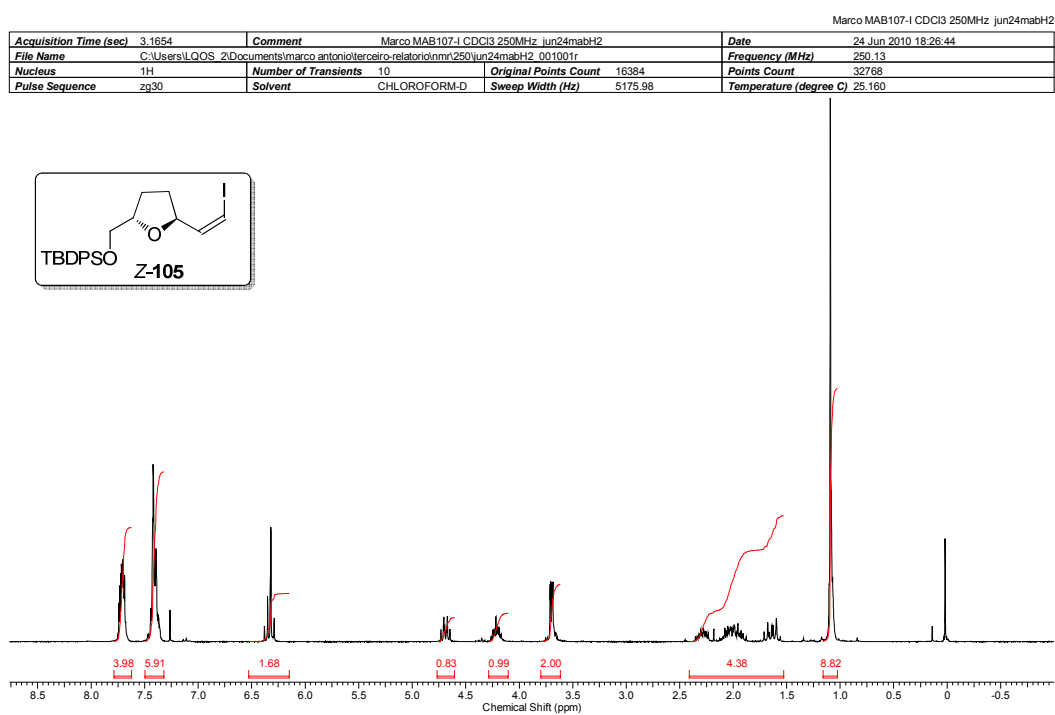
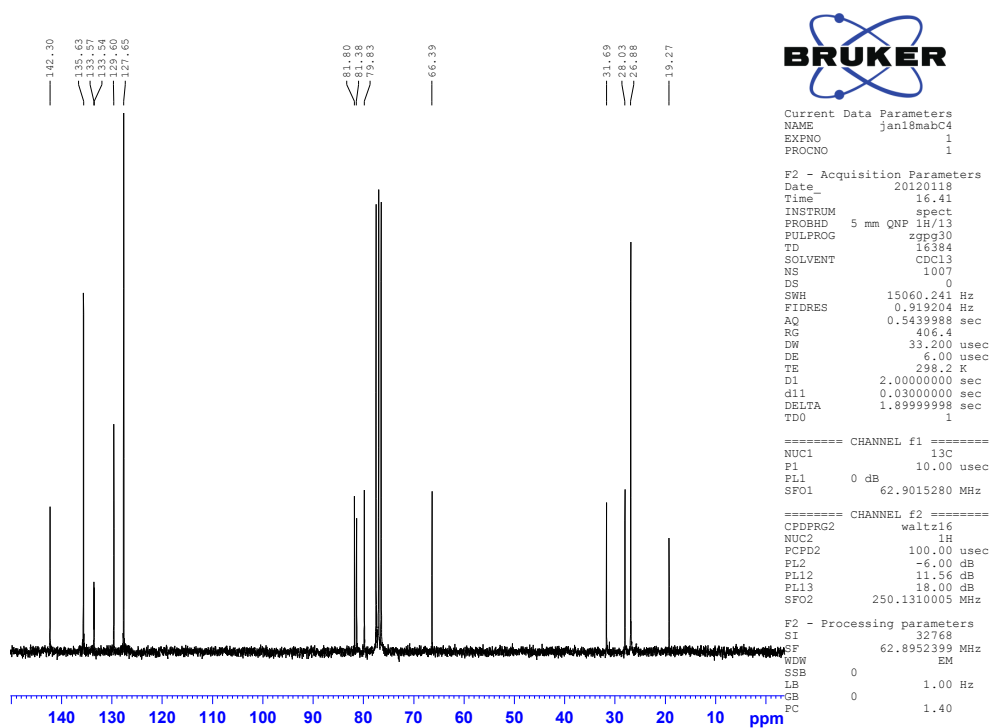
Anexo 14: RMN de <sup>1</sup>H de **E-105** (250 MHz; C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>).

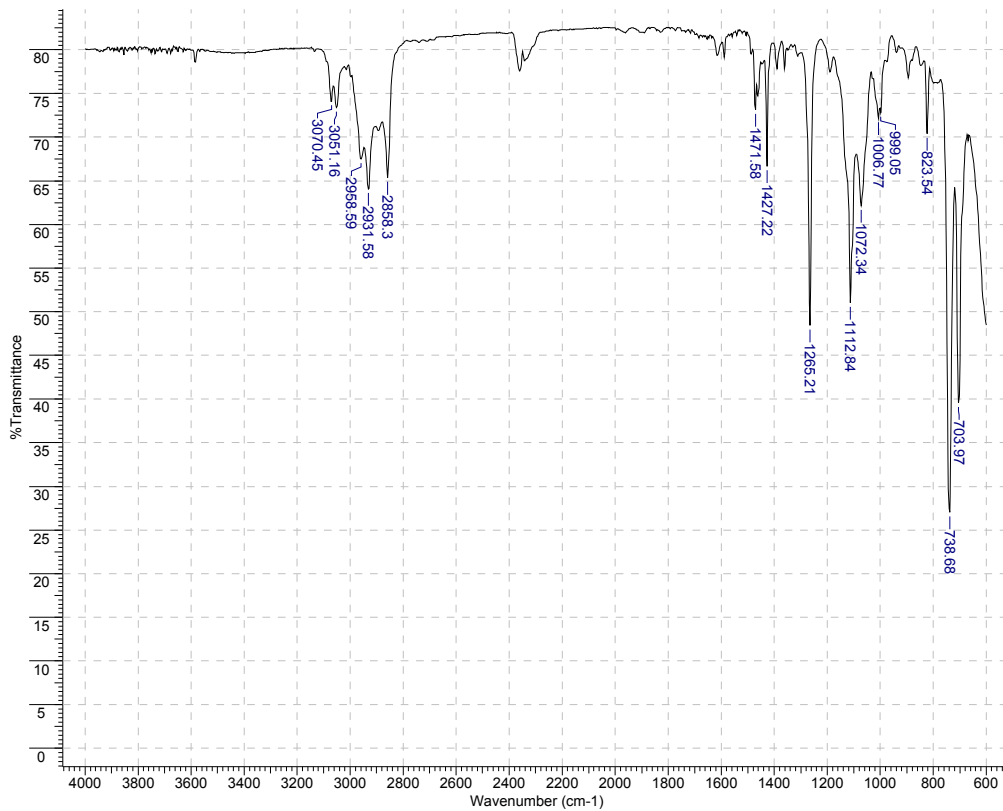


Anexo 15: RMN de <sup>13</sup>C de E-105 (62,9 MHz; C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>).

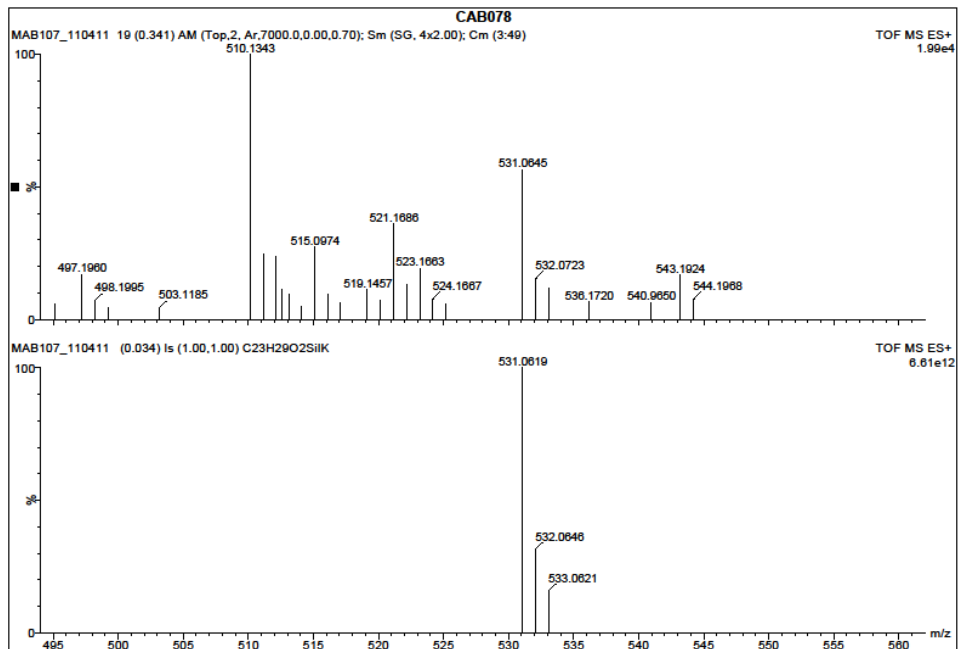


Anexo 16: IV de E-105.

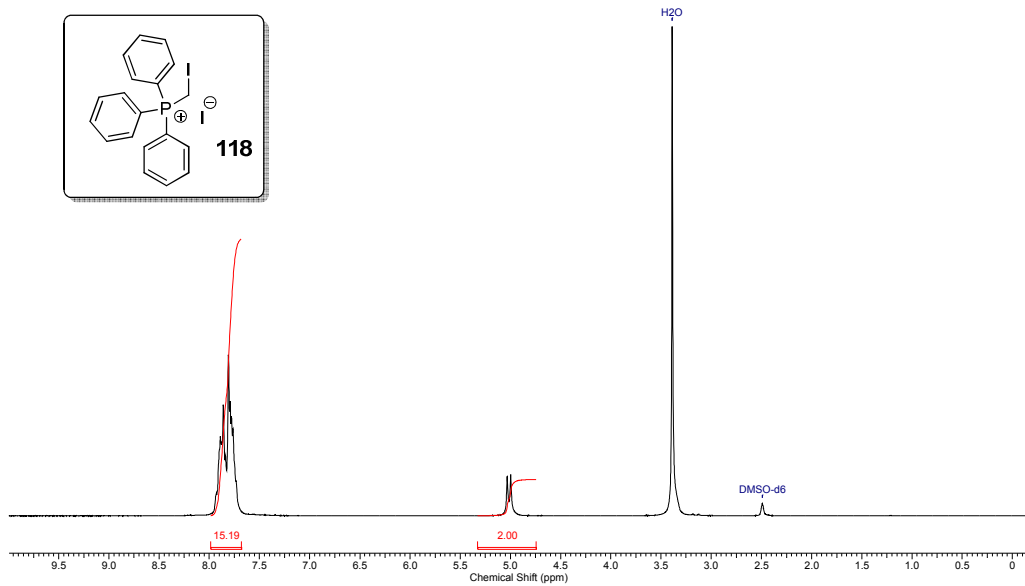
Anexo 17: RMN de <sup>1</sup>H de Z-105 (250 MHz; CDCl<sub>3</sub>).Anexo 18: RMN de <sup>13</sup>C de Z-105 (62,9 MHz; CDCl<sub>3</sub>).



Anexo 19: IV de Z-105.

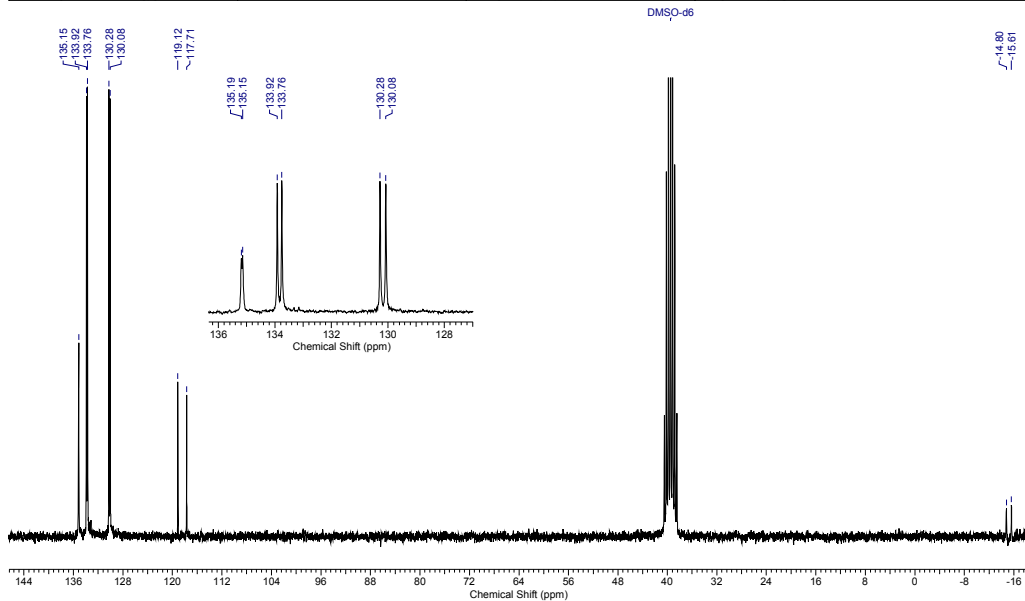
Anexo 20: HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  [M+K]<sup>+</sup> para C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>O<sub>2</sub>SiK de Z-105.

		Marco mab42 DMSO 250Mz set29mabH5		Date	
Acquisition Time (sec)	3.1654	Comment	Marco mab42 DMSO 250Mz set29mabH5	Date	29 Sep 2009 09:45:28
File Name	C:\Users\LQOS_2\Documents\marco antonio\terceiro-relatorio\m1250\set29mabH5_001001r	Number of Transients	32	Original Points Count	16384
Nucleus	<sup>1</sup> H	Solvent	DMSO-D6	Sweep Width (Hz)	5175.98
Pulse Sequence	zg30			Temperature (degree C)	27.000
				Frequency (MHz)	250.13
				Points Count	32768



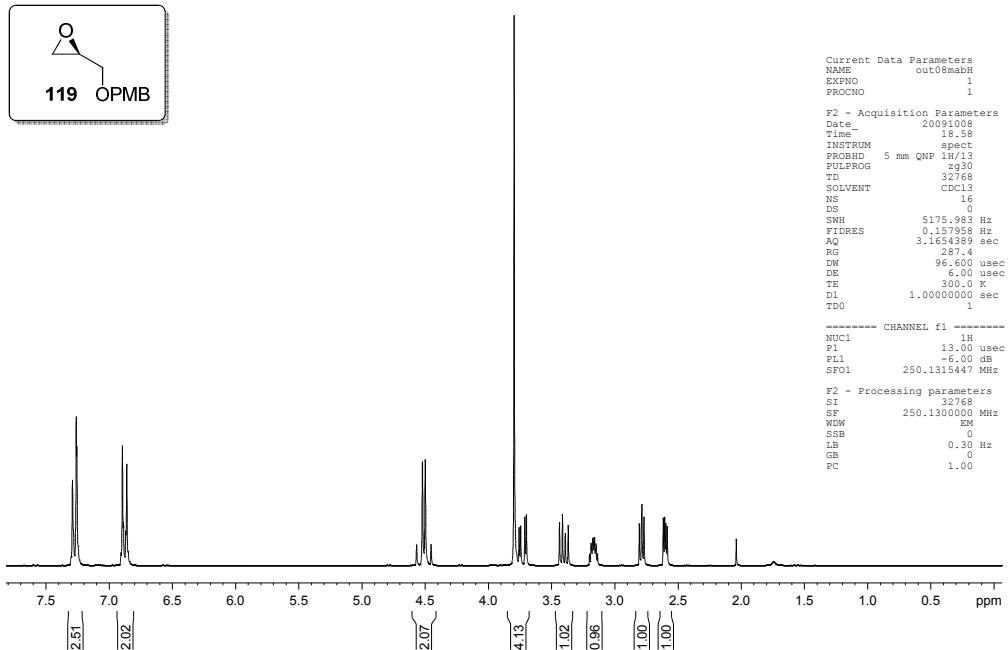
Anexo 21: RMN de <sup>1</sup>H de 118 (250 MHz; DMSO-d6).

		Marco mab42 DMSO 250Mz set29mabC 13C		Date	
Acquisition Time (sec)	0.5439	Comment	Marco mab42 DMSO 250Mz set29mabC 13C	Date	29 Sep 2009 12:52:02
File Name	C:\Users\LQOS_2\Documents\marco antonio\terceiro-relatorio\m1250\set29mabC_002001r	Number of Transients	2000	Original Points Count	8192
Nucleus	<sup>13</sup> C	Solvent	DMSO-D6	Sweep Width (Hz)	15060.24
Pulse Sequence	zgpg30			Temperature (degree C)	27.000
				Frequency (MHz)	62.90
				Points Count	32768

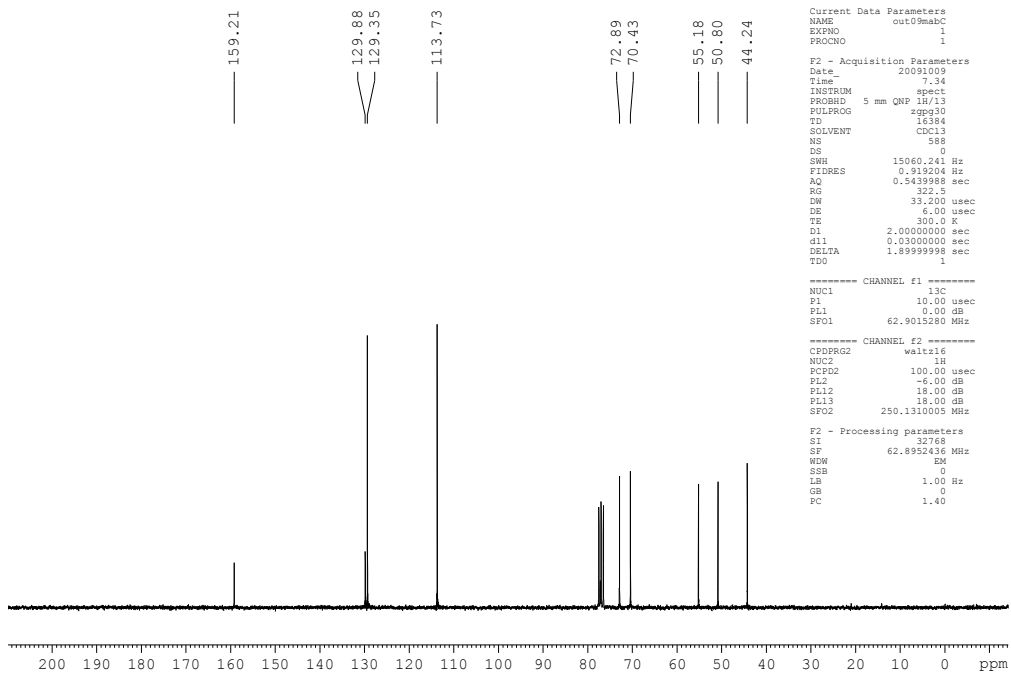


Anexo 22: RMN de <sup>13</sup>C de 118 (62,9 MHz; DMSO-d6).

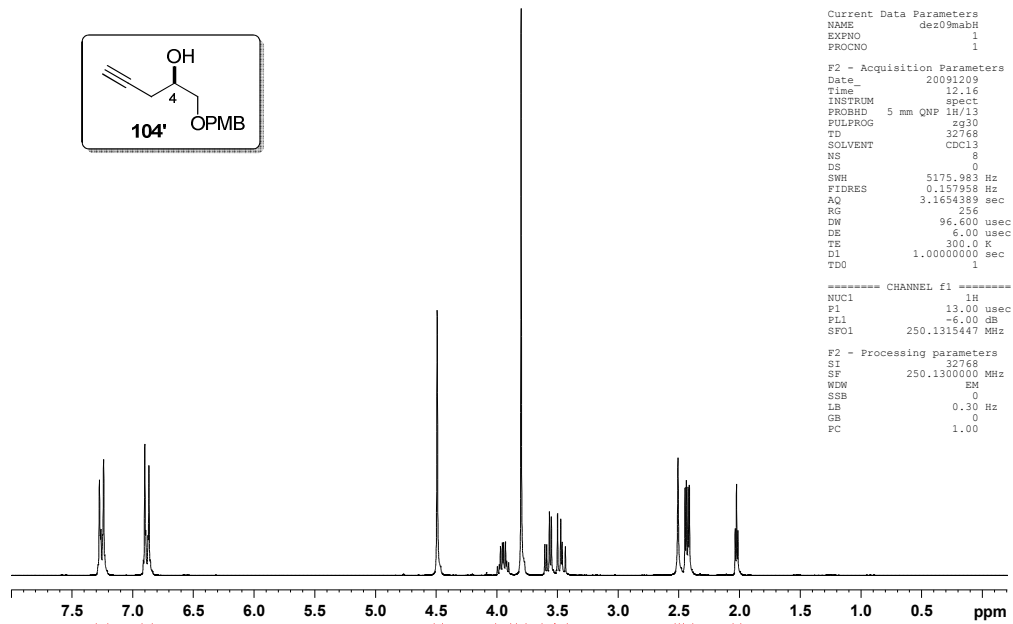
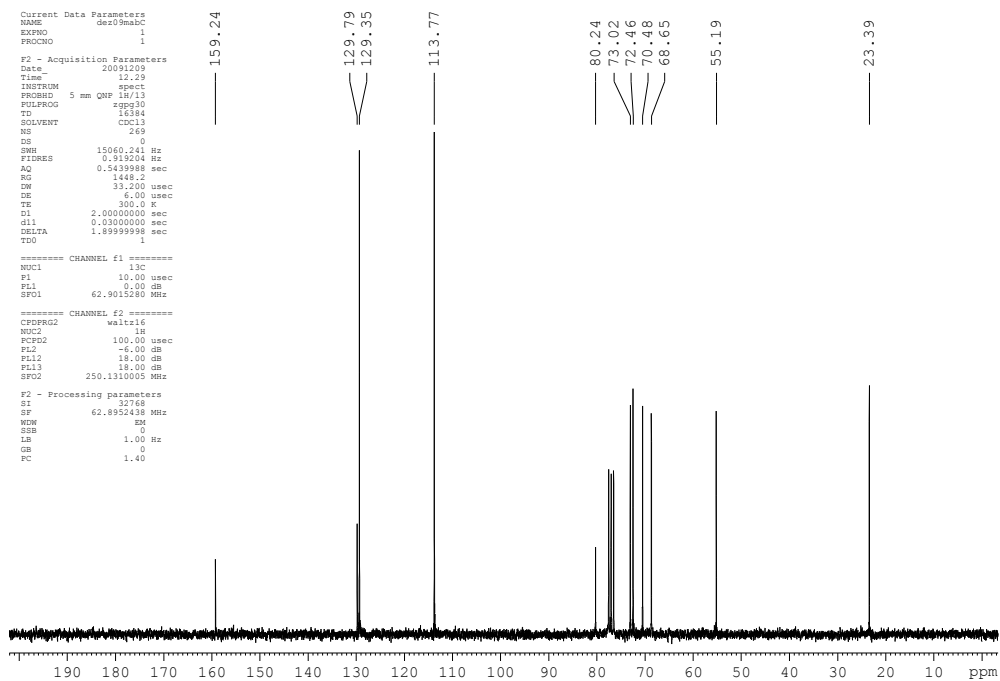




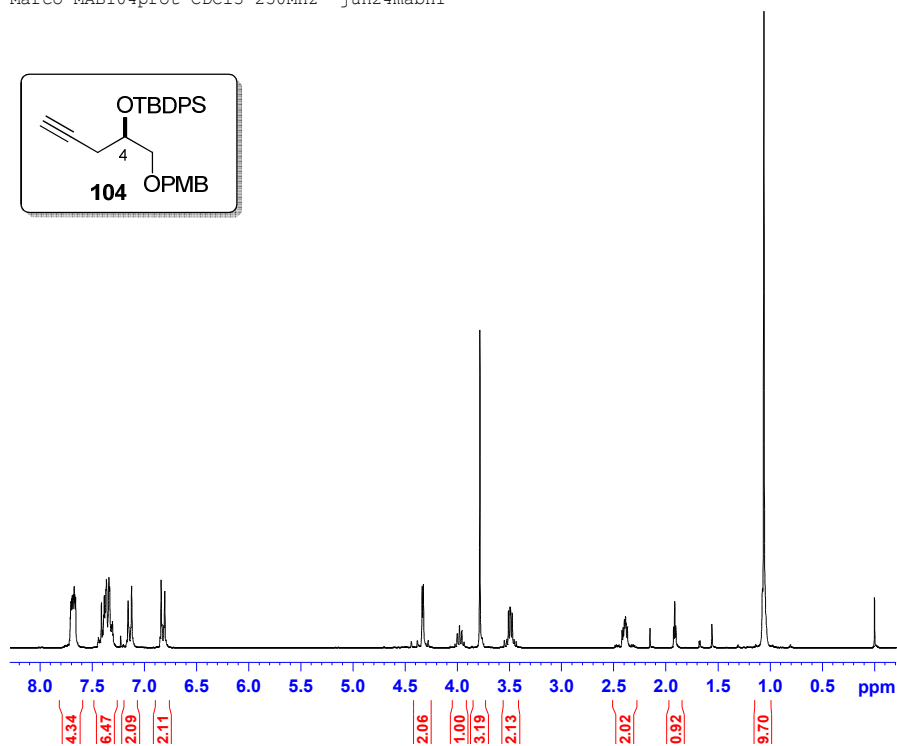
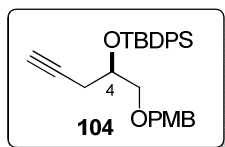
**Anexo 23: RMN de  $^1\text{H}$  de **119** (250 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).**



**Anexo 24: RMN de  $^{13}\text{C}$  de **119** (62,9 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).**

Anexo 25: RMN de  $^1\text{H}$  de **104'** (250 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).Anexo 26: RMN de  $^{13}\text{C}$  de **104'** (62,9 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).

Marco MAB104prot CDC13 250MHz jun24mabH1



Current Data Parameters  
 NAME jun24mabH1  
 EXPNO 1  
 PROCNO 1

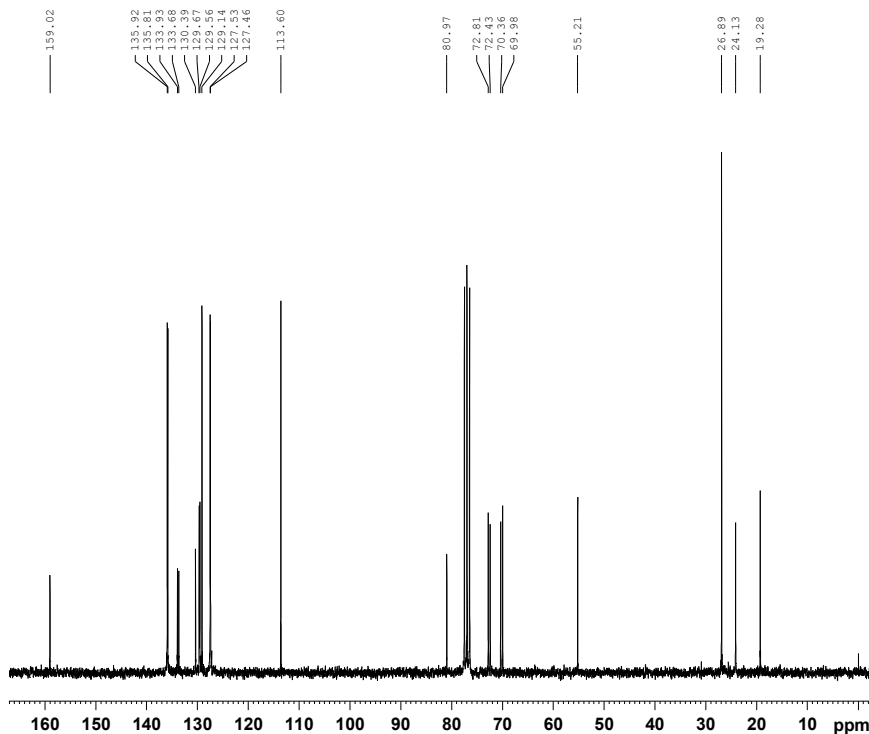
F2 - Acquisition Parameters  
 Date 20100624  
 Time 18.22  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm QNP 1H/13  
 PULPROG zg30  
 TD 32768  
 SOLVENT CDCl3  
 NS 16  
 DS 0  
 SWH 5175.983 Hz  
 FIDRES 0.157958 Hz  
 AQ 3.1654389 sec  
 RG 287.4  
 DW 96.600 usec  
 DE 6.00 usec  
 TE 298.2 K  
 D1 1.00000000 sec  
 TDO 1

===== CHANNEL f1 =====  
 NUC1 1H  
 P1 13.00 usec  
 PL1 -6.00 dB  
 SFO1 250.1315447 MHz

F2 - Processing parameters  
 SI 32768  
 SF 250.1300088 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 0.30 Hz  
 GB 0  
 PC 1.00

Anexo 27: RMN de  $^1\text{H}$  de 104 (250 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).

Marco Antonio "mab104 prot" CDC13/250MHz jun29mabC1



Current Data Parameters  
 NAME jun29mabC1  
 EXPNO 1  
 PROCNO 1

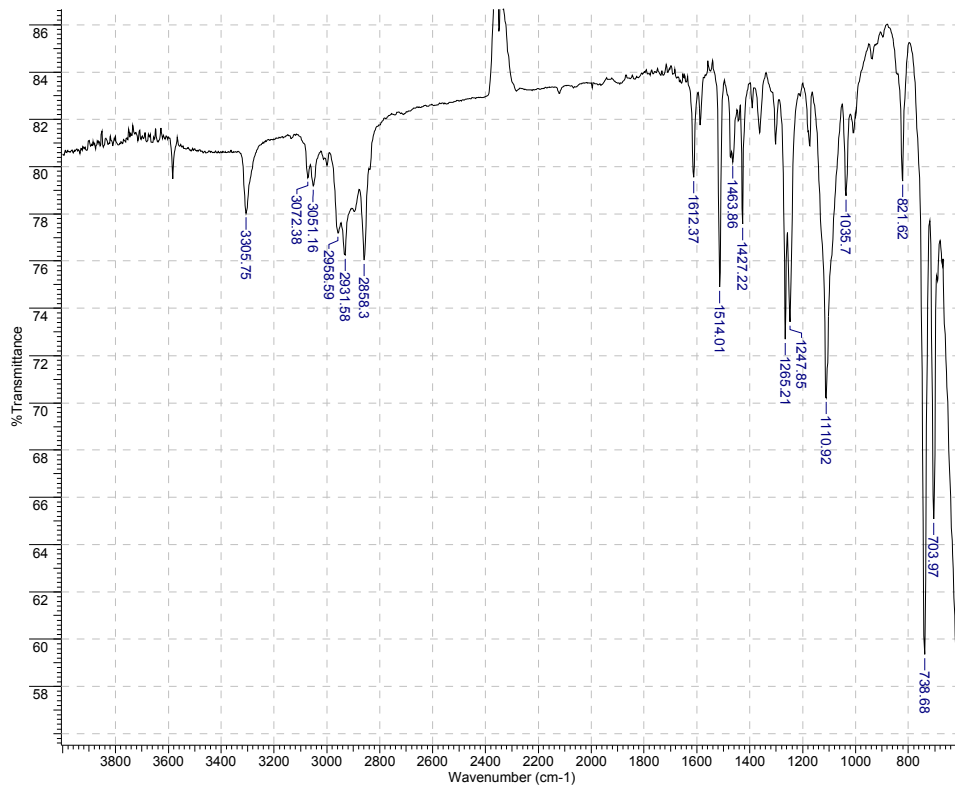
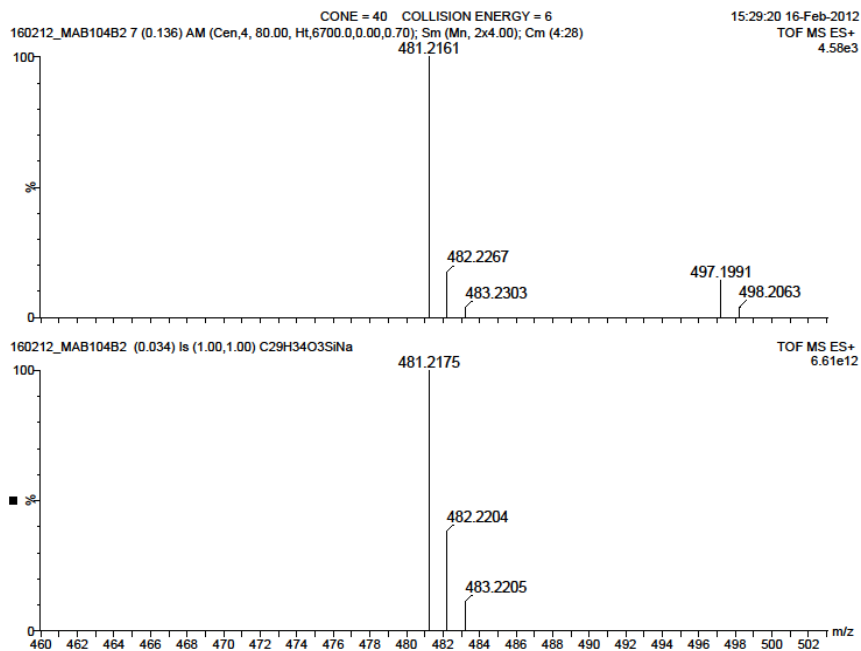
F2 - Acquisition Parameters  
 Date 20100629  
 Time 17.33  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm QNP 1H/13  
 PULPROG zgpg30  
 TD 16384  
 SOLVENT CDCl3  
 NS 411  
 DS 0  
 SWH 15060.241 Hz  
 FIDRES 0.919204 Hz  
 AQ 0.5439988 sec  
 RG 645.1  
 DW 33.200 usec  
 DE 6.00 usec  
 TE 298.2 K  
 D1 5.00000000 sec  
 d11 0.03000000 sec  
 DELTA 4.90000010 sec  
 TDO 1

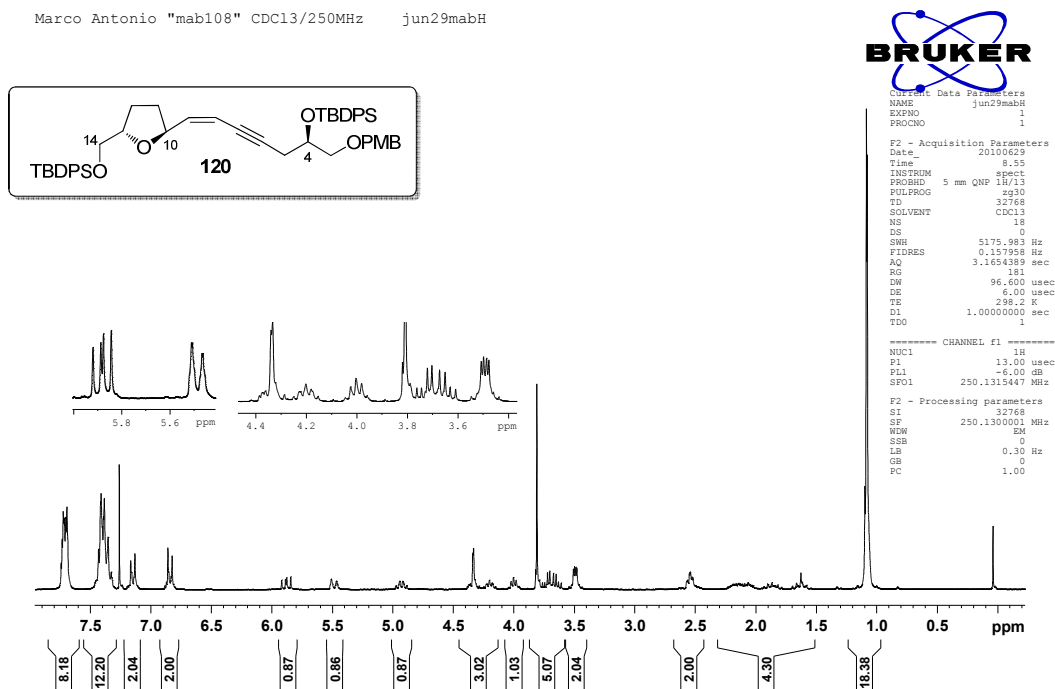
===== CHANNEL f1 =====  
 NUC1 13C  
 P1 10.00 usec  
 PL1 0.00 dB  
 SFO1 62.9015280 MHz

===== CHANNEL f2 =====  
 CPDPRG2 waltz16  
 NUC2 1H  
 PCPD2 100.00 usec  
 PL2 -6.00 dB  
 PL12 18.00 dB  
 PL13 18.00 dB  
 SFO2 250.1310005 MHz

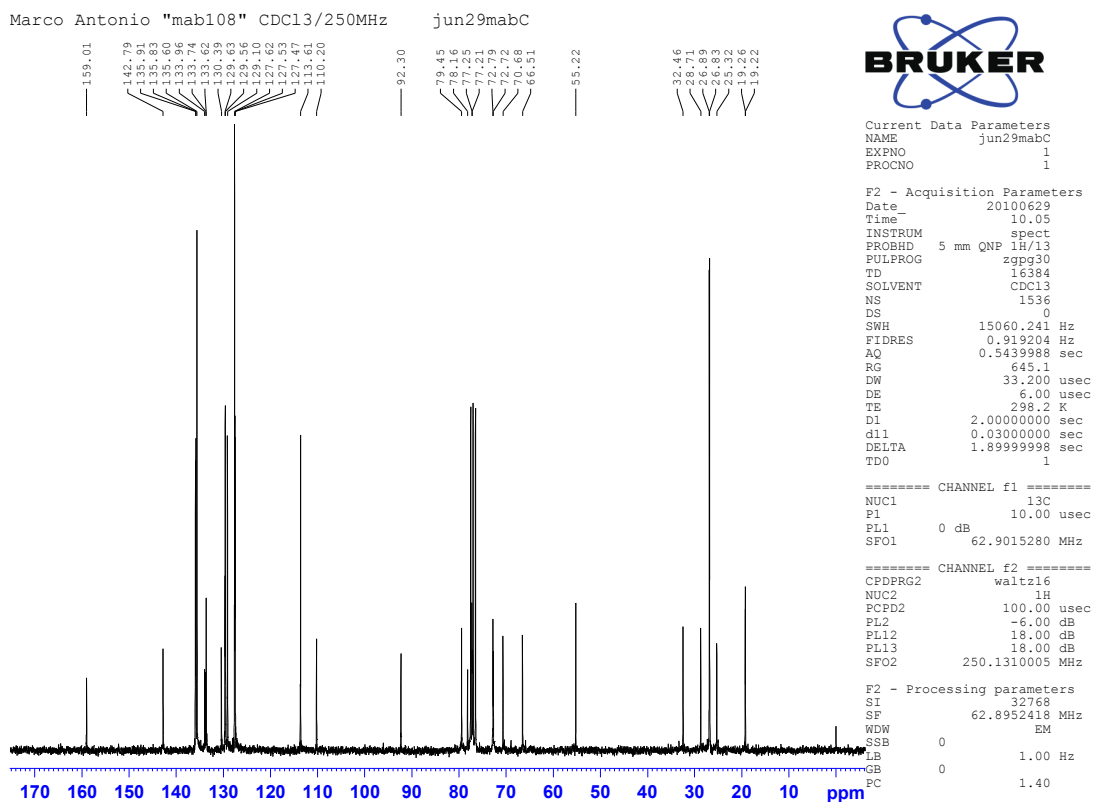
F2 - Processing parameters  
 SI 32768  
 SF 62.8952425 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 1.00 Hz  
 GB 0  
 PC 1.40

Anexo 28: RMN de  $^{13}\text{C}$  104 (62,9 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).

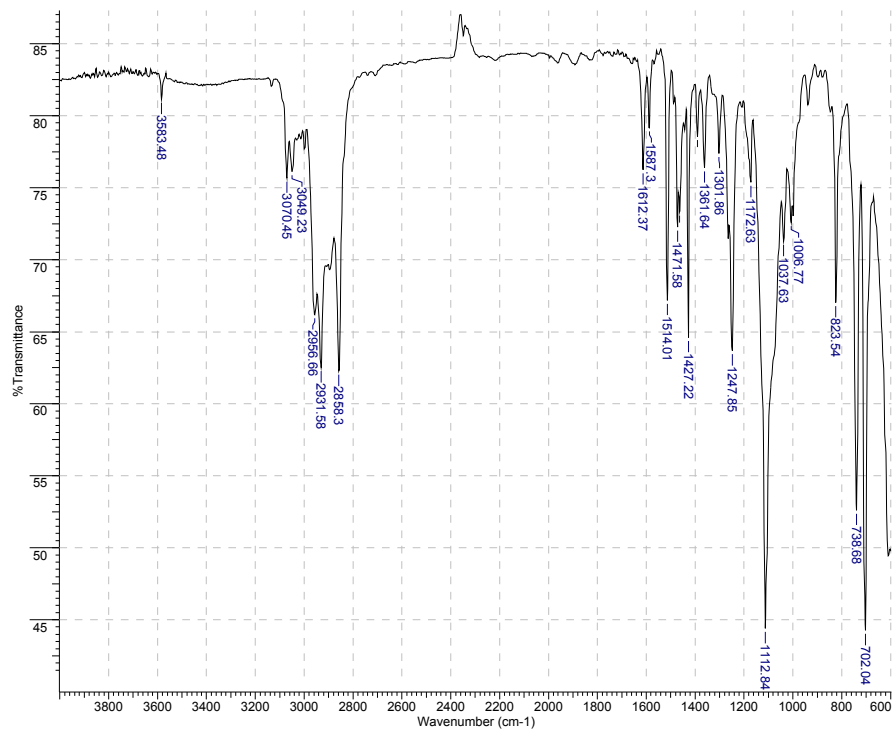
**Anexo 29: IV de 104.****Anexo 30: HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  [M+Na]<sup>+</sup> para C<sub>29</sub>H<sub>34</sub>O<sub>3</sub>SiNa de 104.**



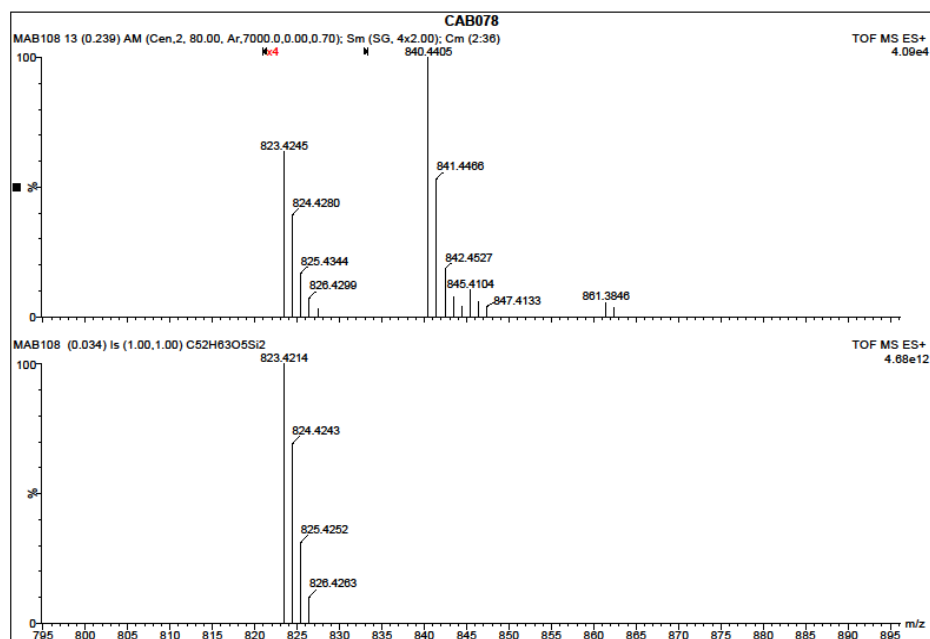
Anexo 31: RMN de  $^1\text{H}$  de **120** (250 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).



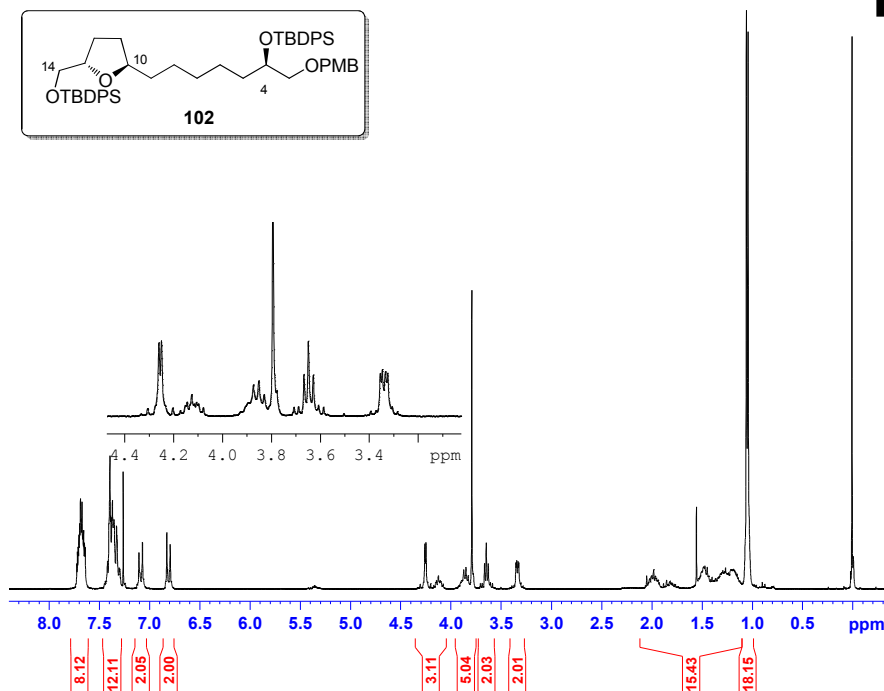
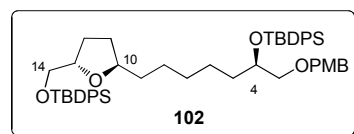
Anexo 32: RMN de  $^{13}\text{C}$  de **120** (62,9 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).



Anexo 33: IV de 120.

Anexo 34: HRMS (ESI-TOF)  $m/z$   $[M+H]^+$  para  $C_{52}H_{63}O_5Si_2$  de 120.

Marco MAB109 CDC13 250 MHz jul01mabH1



```
Current Data Parameters
NAME      jul01mabH1
EXPNO     1
PROCNO    1

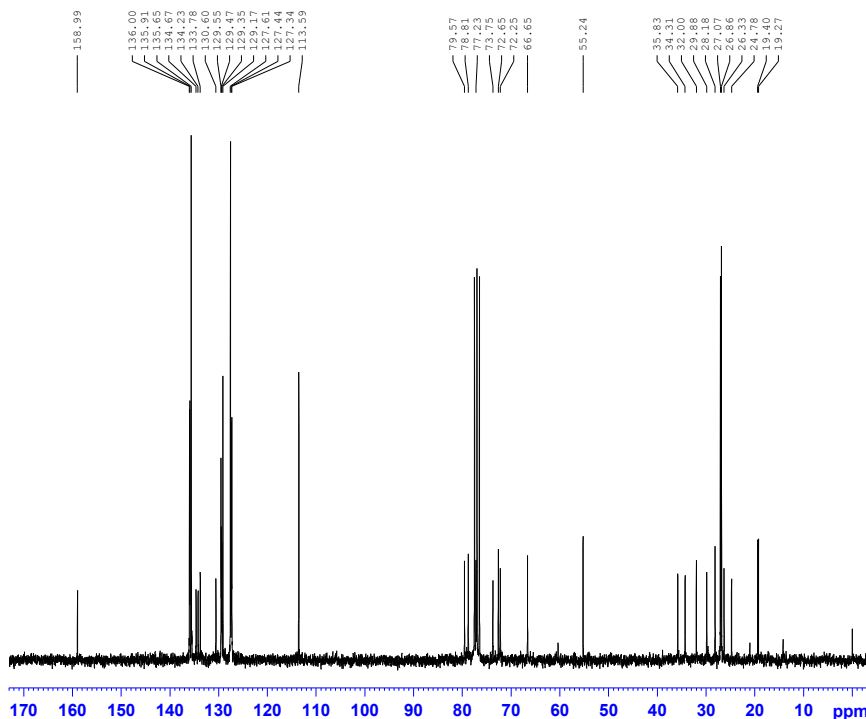
F2 - Acquisition Parameters
Date_     20100701
Time      18.05
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm QNP 1H/13
PULPROG   zg30
TD         32768
SOLVENT   CDCl3
NS         16
DS         0
SWH        5175.983 Hz
FIDRES     0.157958 Hz
AQ         3.1654389 sec
RG         1024
DW         96.600 usec
DE         6.00 usec
TE         298.2 K
D1         1.00000000 sec
TD0        1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1       1H
P1         13.00 usec
PL1        -6.00 dB
SFO1       250.1315447 MHz

F2 - Processing parameters
SI         32768
SF         250.1300000 MHz
WDW        EM
SSB        0
LB         0.30 Hz
GB         0
FC         1.00
```

Anexo 35: RMN de  $^1\text{H}$  de **102** (250 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).

marco antonio "mab109E2" CDC13/250MHz jul03mabC 13C



```
Current Data Parameters
NAME      jul03mabC
EXPNO     1
PROCNO    1

F2 - Acquisition Parameters
Date_     20100703
Time      12.21
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm QNP 1H/13
PULPROG   zgpg30
TD         16384
SOLVENT   CDCl3
NS         876
DS         0
SWH        15060.241 Hz
FIDRES     0.919204 Hz
AQ         0.5493988 sec
RG         574.7
DW         33.200 usec
DE         6.00 usec
TE         298.2 K
D1         2.00000000 sec
d11        0.03000000 sec
DELTA     1.89999998 sec
TD0        1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1       13C
P1         10.00 usec
PL1         0.00 dB
SFO1       62.9015280 MHz

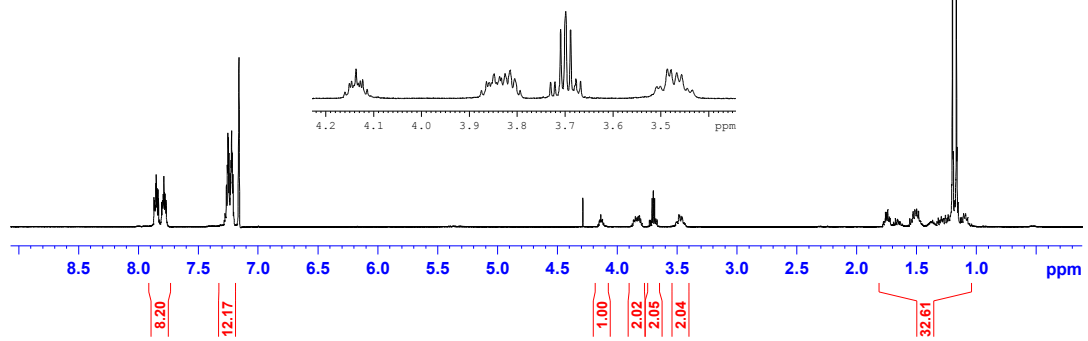
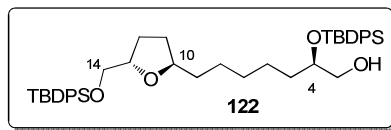
===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2   waltz16
NUC2       1H
PCPD2     100.00 usec
PL2        -6.00 dB
PL12       18.00 dB
PL13       18.00 dB
SFO2       250.1310005 MHz

F2 - Processing parameters
SI         32768
SF         62.8952390 MHz
WDW        EM
SSB        0
LB         1.00 Hz
GB         0
FC         1.40
```

Anexo 36: RMN de  $^{13}\text{C}$  de **102** (62,9 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).

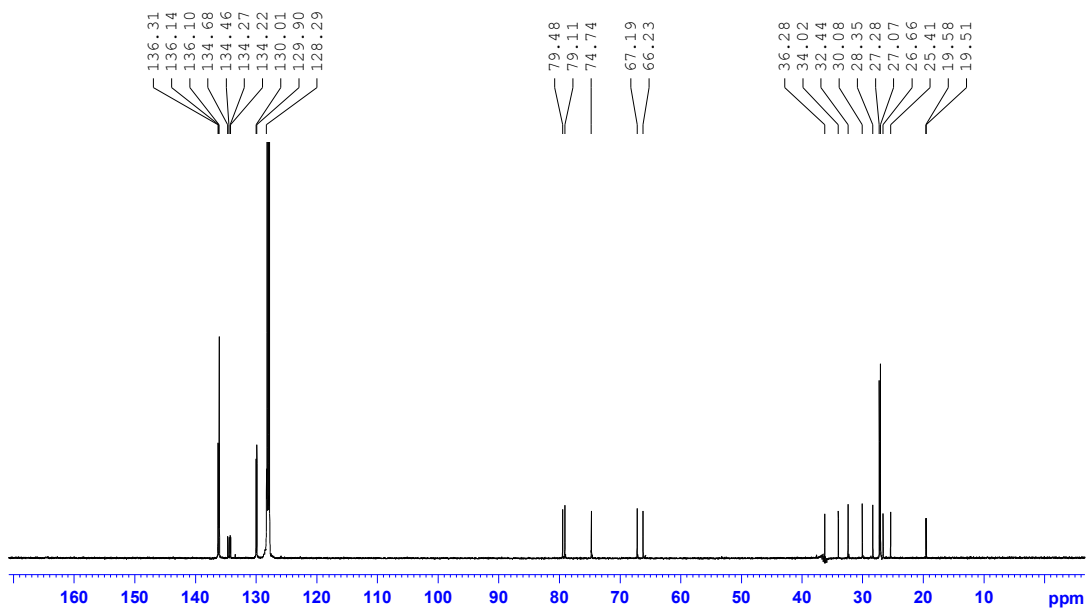
18 May 2011

Acquisition Time (sec)	3.9999	Comment	Marco MAB 110 c6d6/bbsw ju08mabH	Date	Jul 8 2010	
File Name	F:\terceiro-relatorio\nmr\500\2010\ju08mabH	Frequency (MHz)	499.89	Nucleus	<sup>1</sup> H	Number of Transients
Original Points Count	31993	Points Count	32768	Pulse Sequence	s2pul	Solvent
					BENZENE-D6	Sweep Width (Hz)
						7998.40



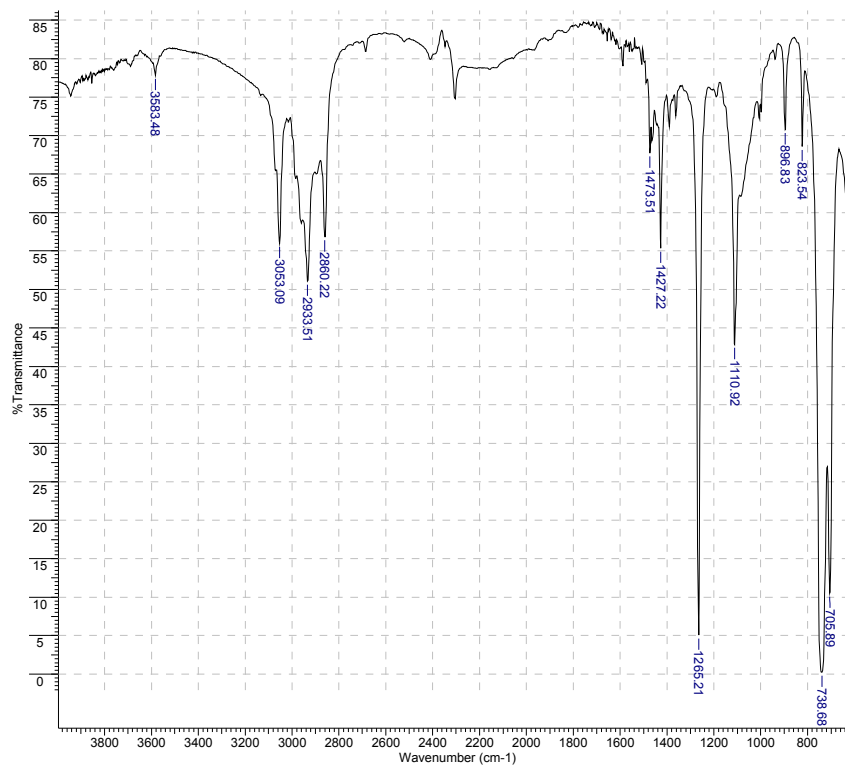
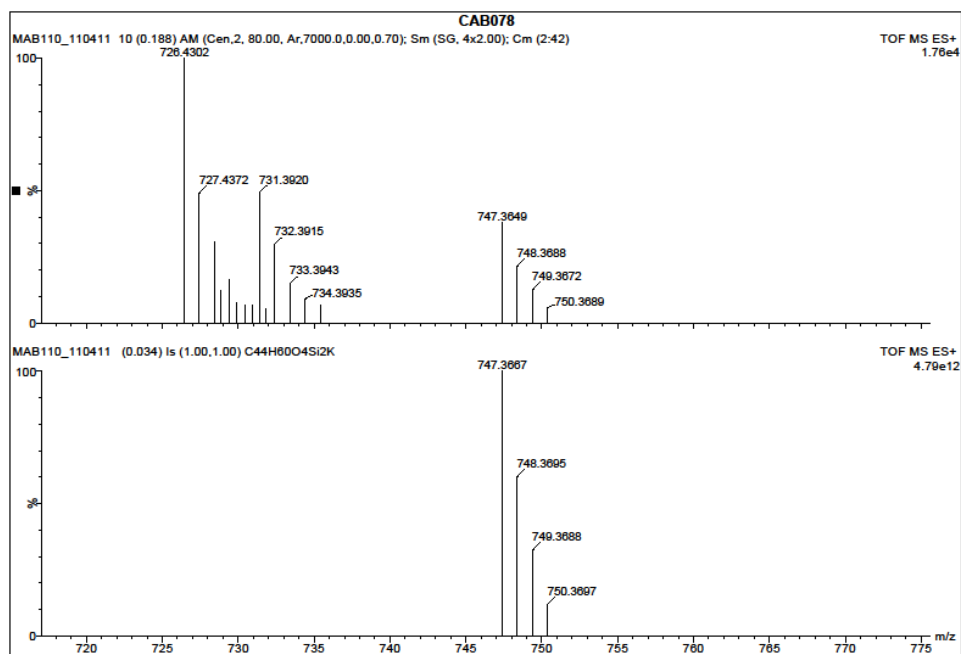
Anexo 37: RMN de <sup>1</sup>H de **122** (500 MHz; C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>).

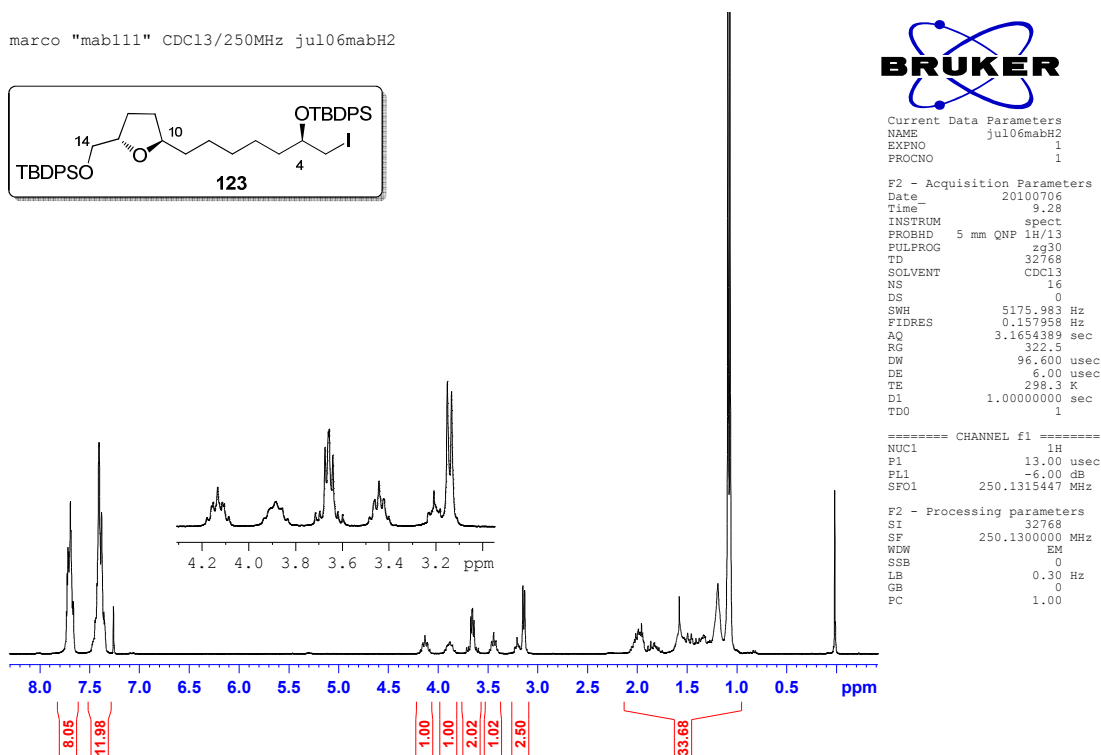
Acquisition Time (sec)	1.3005	Comment	Marco MAB 110 c6d6/bbsw ju08mabC	Date	Jul 8 2010	
File Name	F:\terceiro-relatorio\nmr\500\2010\ju08mabC	Frequency (MHz)	125.71	Nucleus	<sup>13</sup> C	Number of Transients
Original Points Count	39230	Points Count	65536	Pulse Sequence	s2pul	Solvent
Temperature (degree C)	25.000				BENZENE-D6	Sweep Width (Hz)
						30165.91



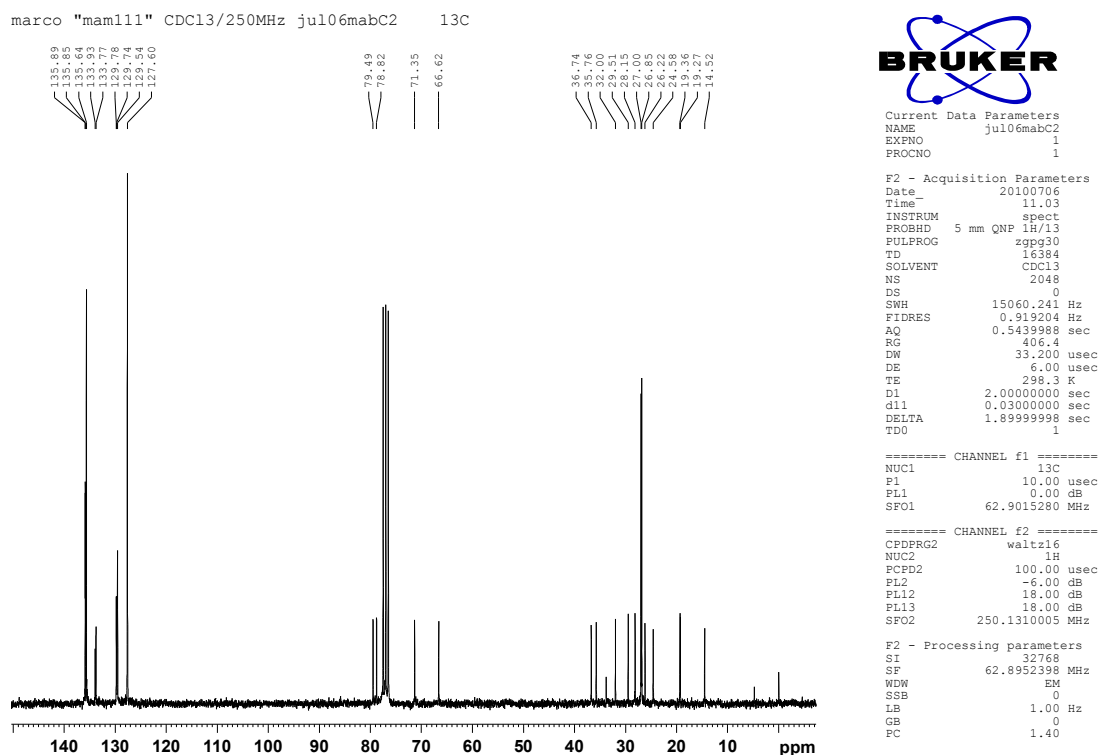
Anexo 38: RMN de <sup>13</sup>C de **122** (125,7 MHz; C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>).



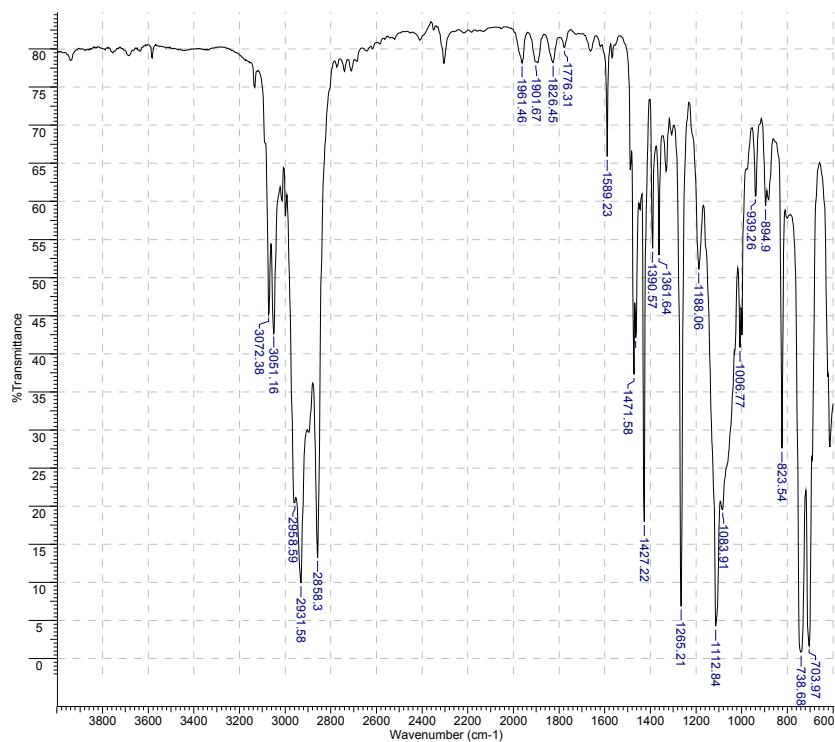
**Anexo 39: IV de 122.****Anexo 40: HRMS (ESI-TOF)  $m/z$   $[M+K]^+$  para  $C_{44}H_{60}O_4Si_2K$  de 122.**



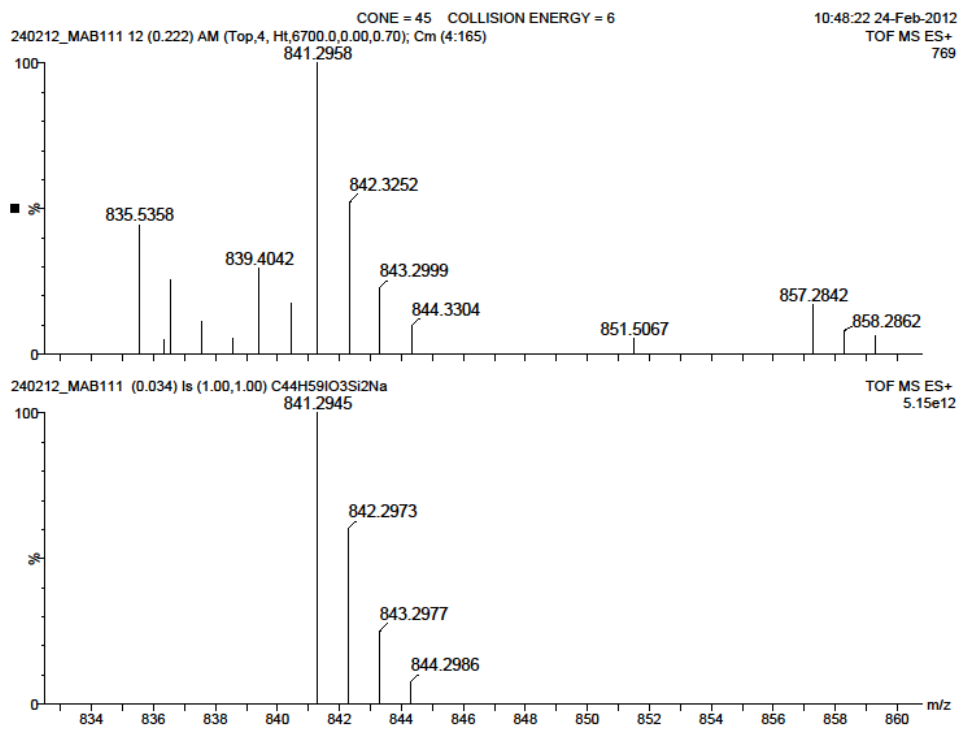
**Anexo 41: RMN de  $^1\text{H}$  de 123 (250 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).**

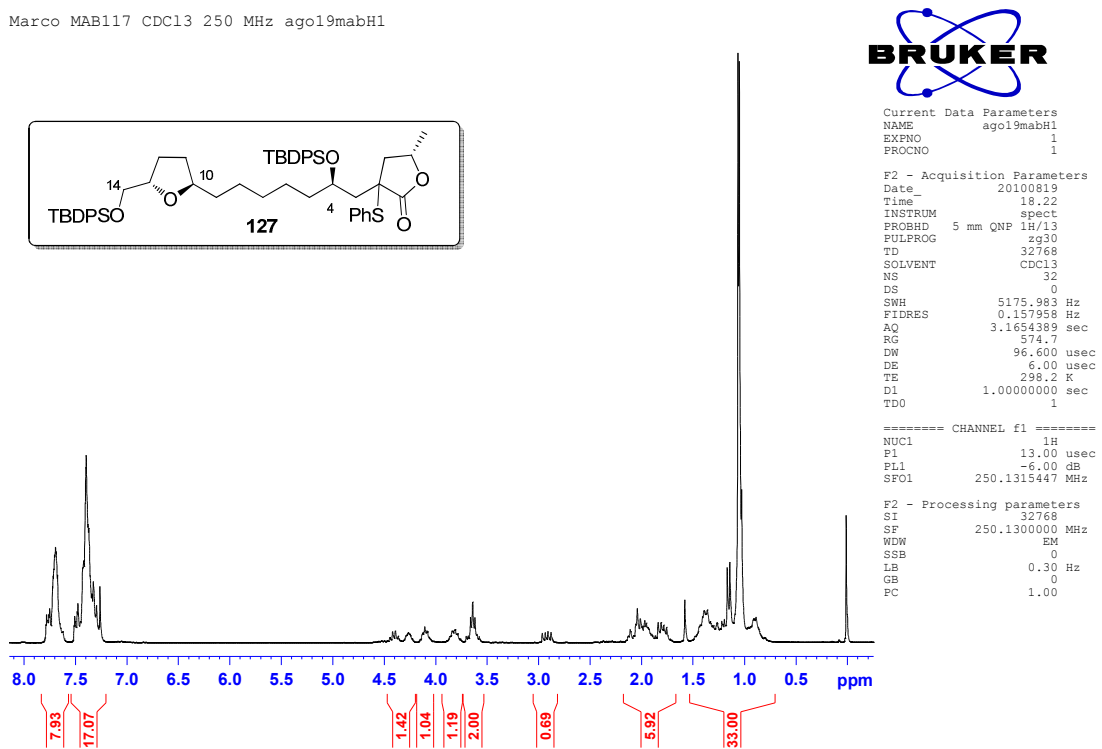


**Anexo 42: RMN de  $^{13}\text{C}$  de 123 (62,9 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).**

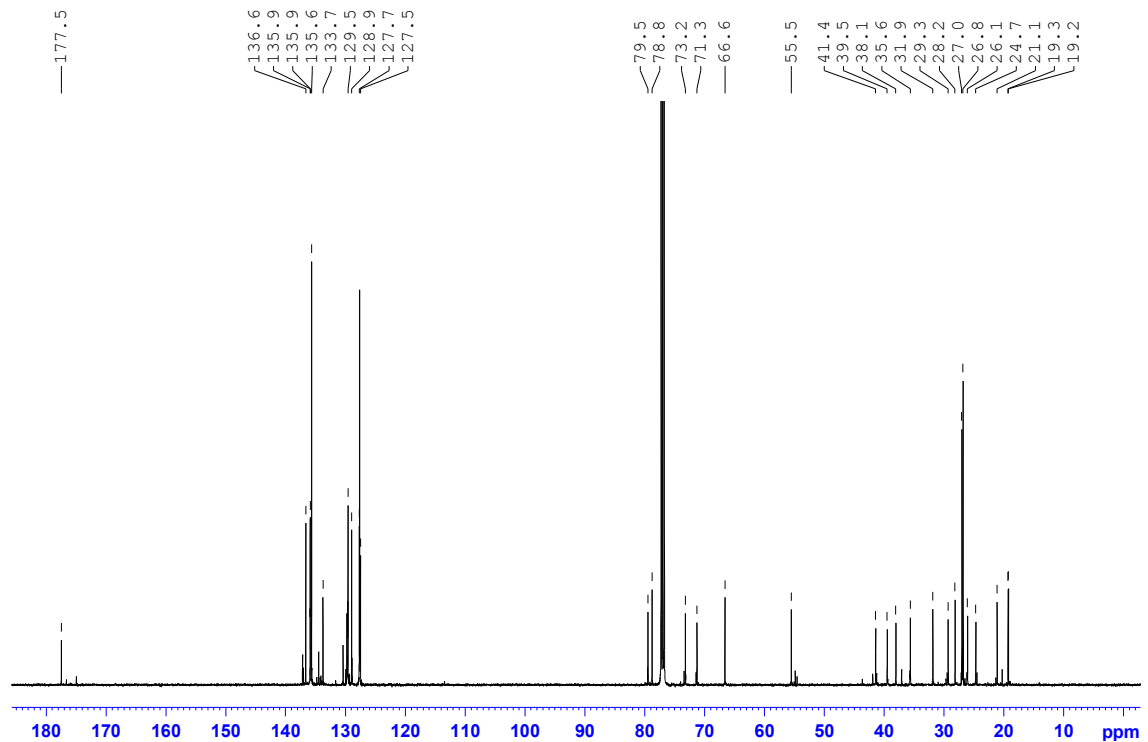


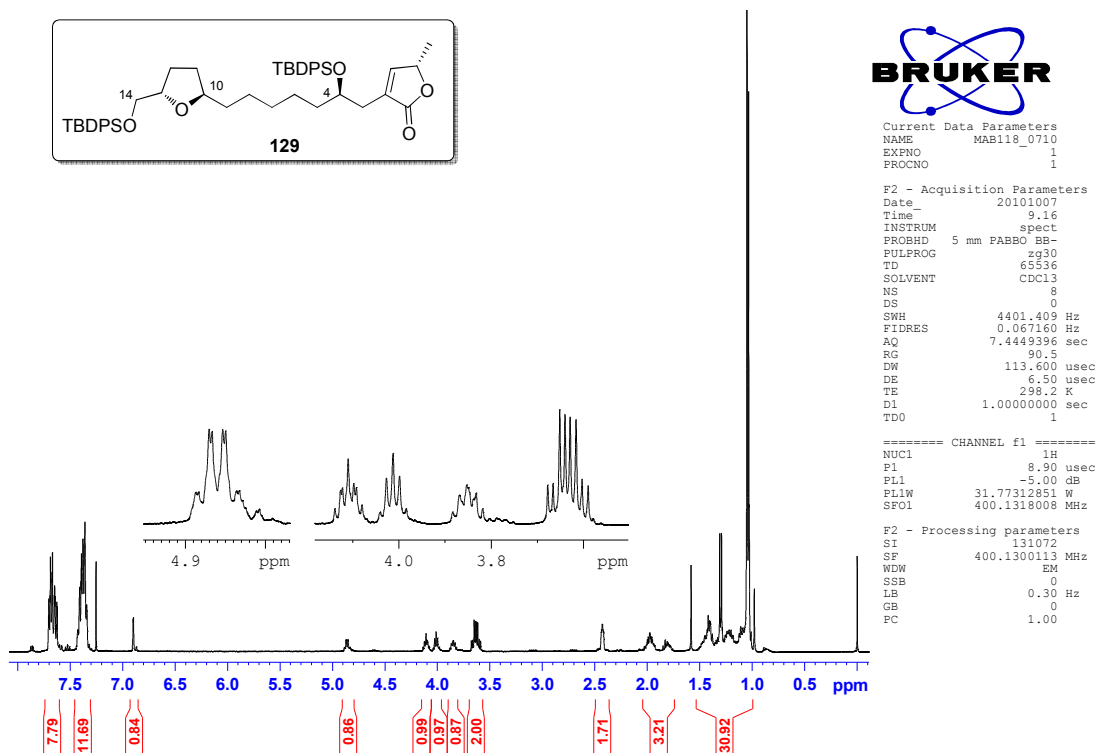
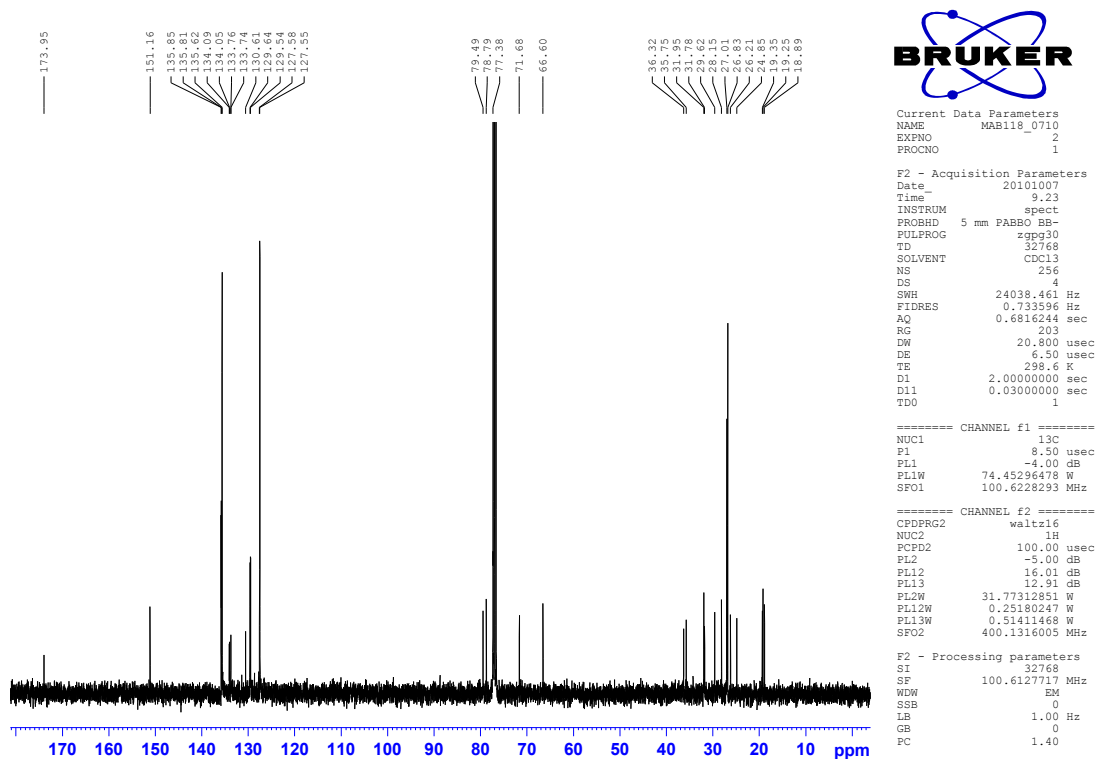
Anexo 43: IV de 123.

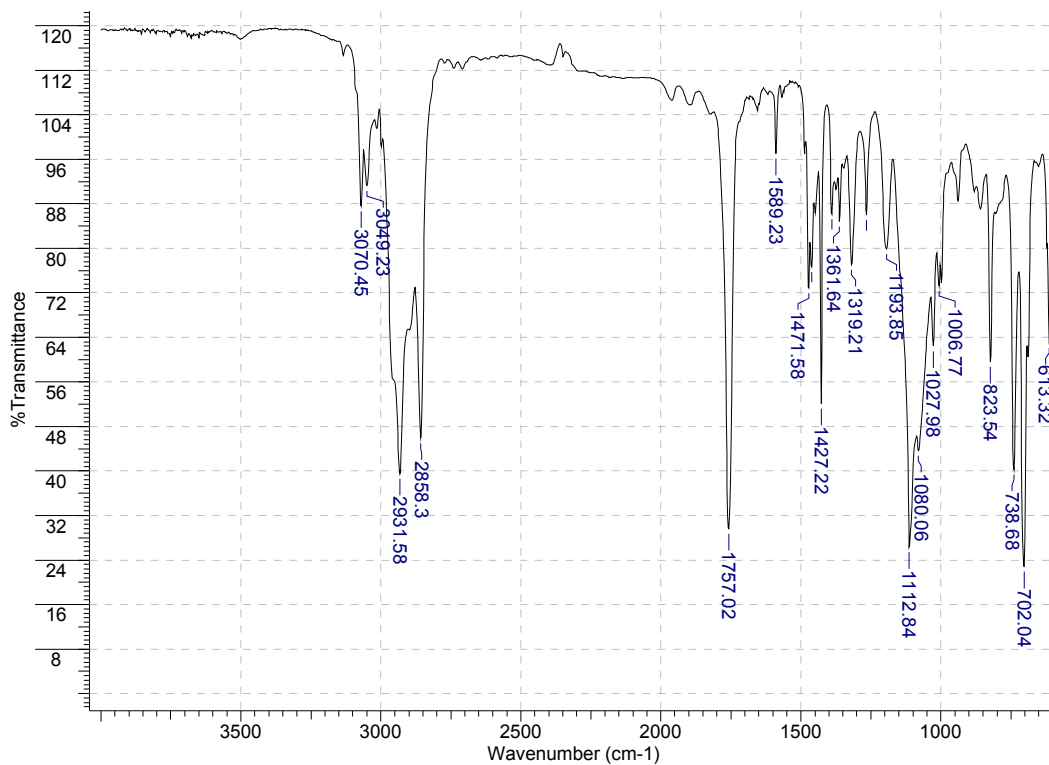
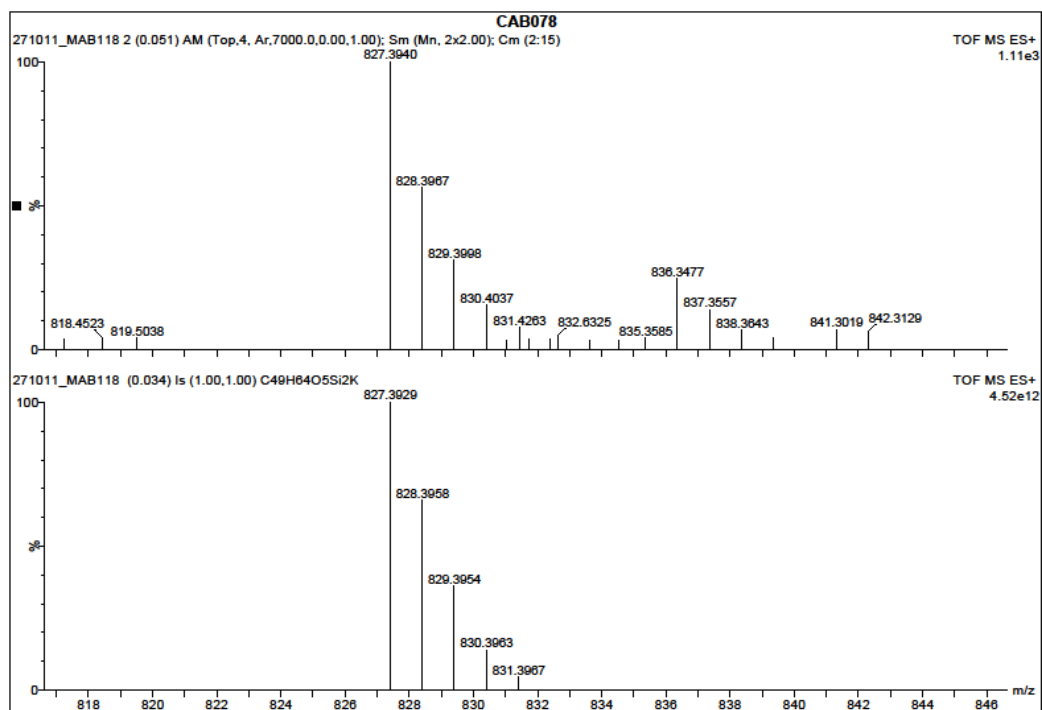
Anexo 44: HRMS (ESI-TOF)  $m/z$   $[M+Na]^+$  para C<sub>44</sub>H<sub>59</sub>IO<sub>3</sub>Si<sub>2</sub>Na de 123.

Marco MAB117 CDCl<sub>3</sub> 250 MHz ago19mabH1Anexo 45: RMN de <sup>1</sup>H de 127 (250 MHz; CDCl<sub>3</sub>).

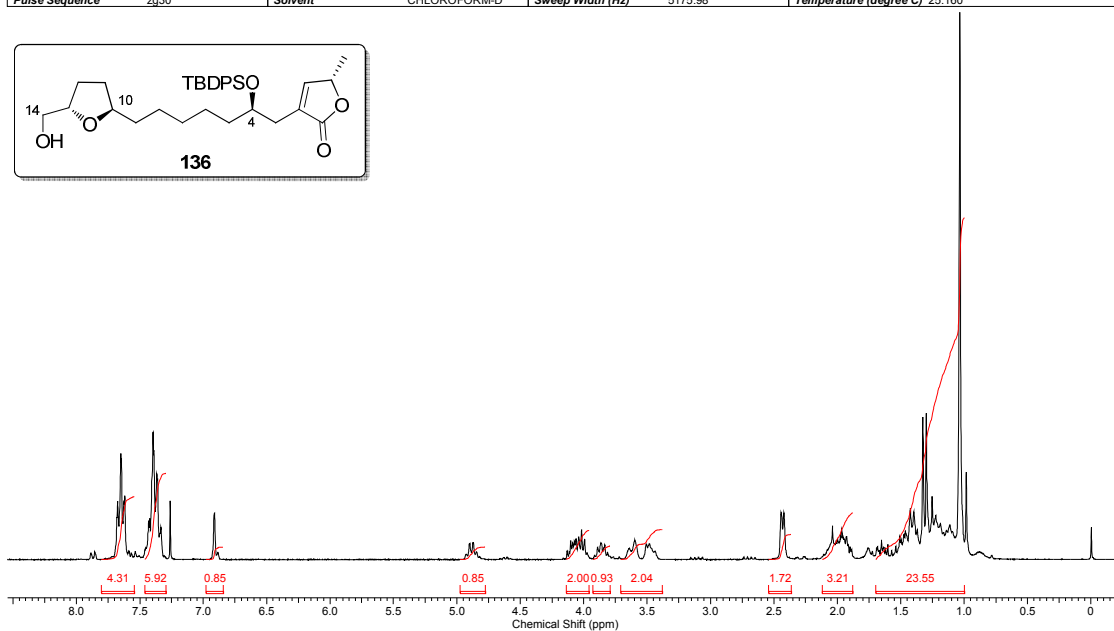
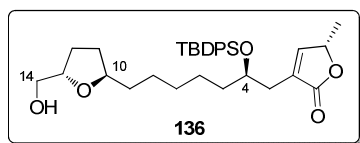
Marco Antonio - MAB117 - cdcl3- Avance 500 MHz - mar19mabH1 - 13C

Anexo 46: RMN de <sup>13</sup>C de 127 (125 MHz; CDCl<sub>3</sub>).

Anexo 47: RMN de  $^1\text{H}$  de **129** (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).Anexo 48: RMN de  $^{13}\text{C}$  de **129** (100,6 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).

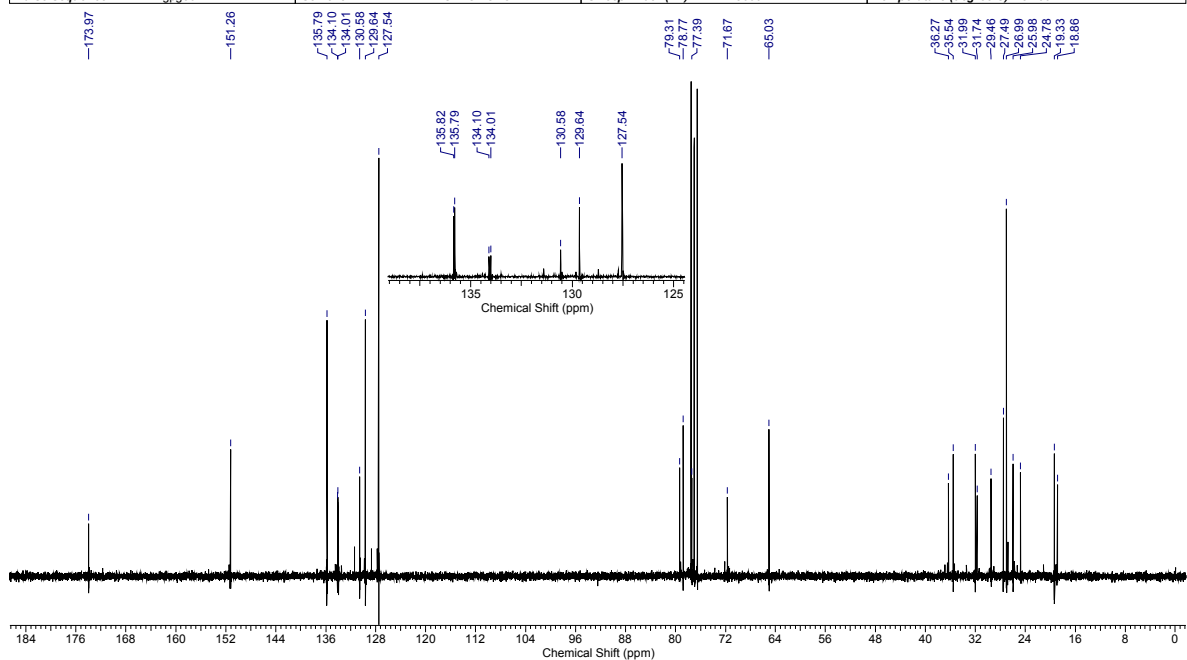
**Anexo 49: IV de 129.****Anexo 50: HRMS (ESI-TOF)  $m/z$   $[M+K]^+$  para  $C_{49}H_{64}O_5Si_2K$  de 129.**

		marco antonio "mab120" CDCl3/250MHz out19mabH		Date	
Acquisition Time (sec)	3.1654	Comment	marco antonio "mab120" CDCl3/250MHz out19mabH	Date	21 Jul 2011 18:24:16
File Name	\\nmrparc.iqm.unicamp.br\spectros\bruker250\2010\out10\data\Luiz Carlos\nmr\out19mabH_001001r	Number of Transients	16	Original Points Count	16384
Nucleus	<sup>1</sup> H	Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	5175.98
Pulse Sequence	zg30			Temperature (degree C)	25.160
				Points Count	32768

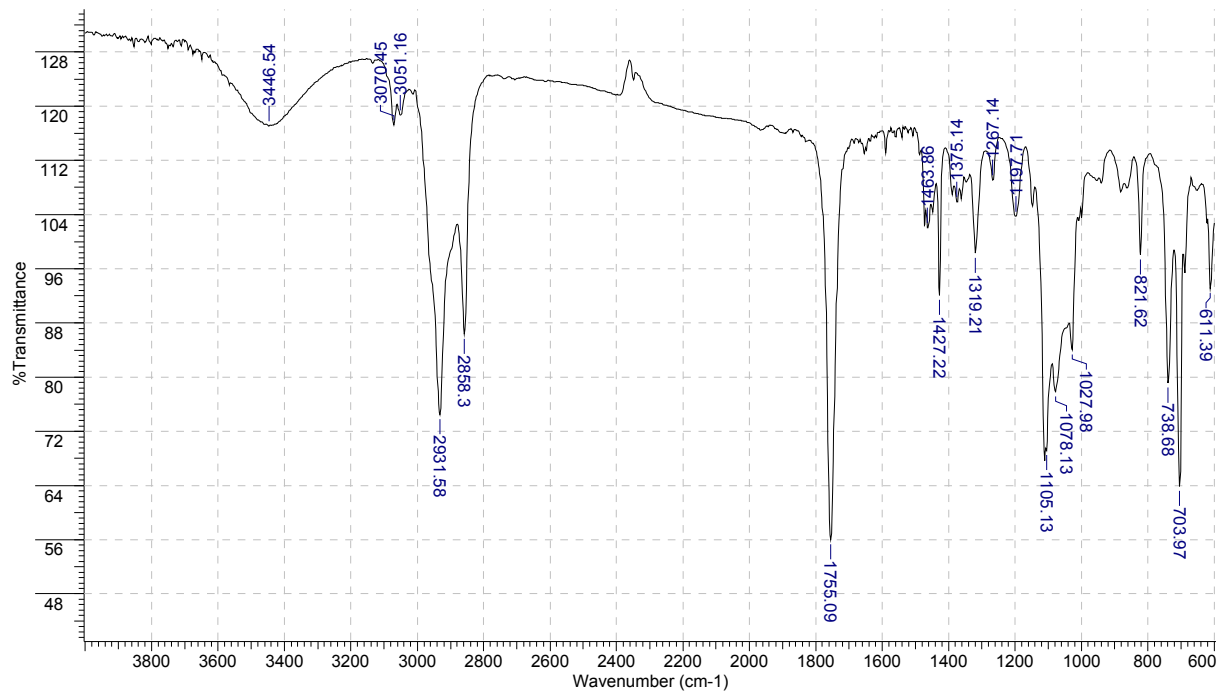
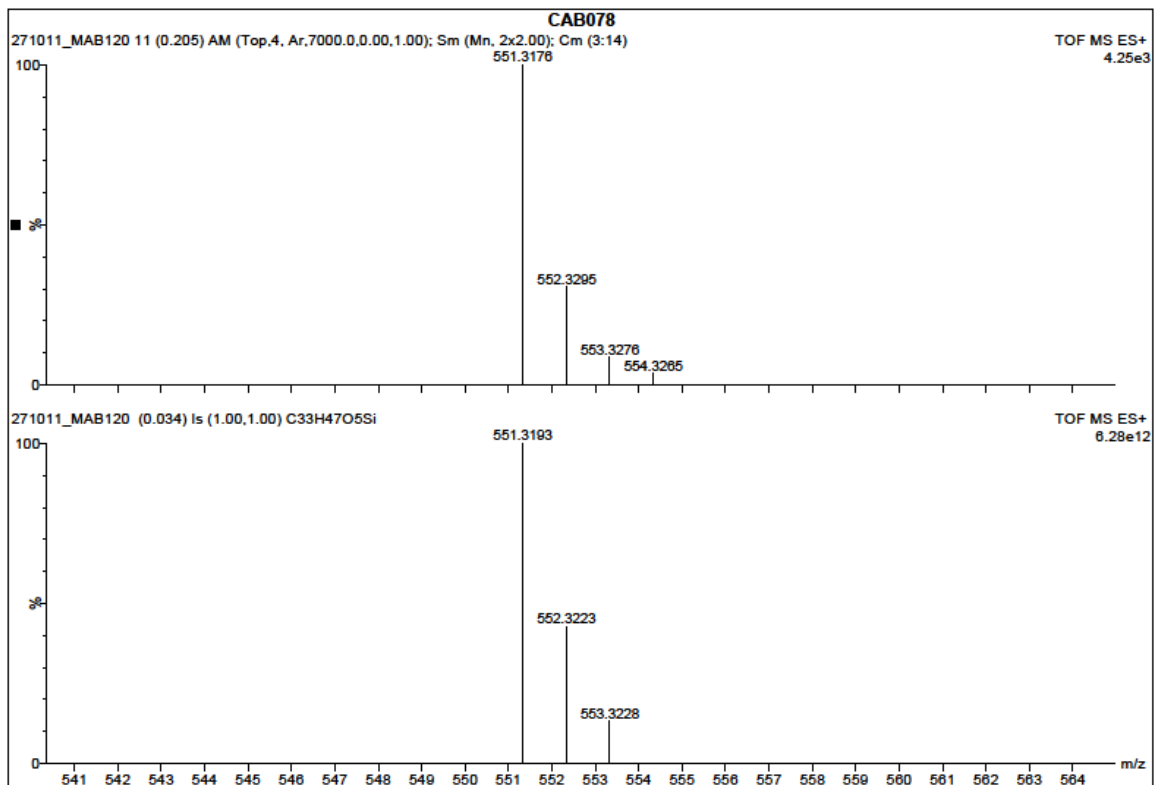


Anexo 51: RMN de <sup>1</sup>H de **136** (250 MHz; CDCl<sub>3</sub>).

		marco antonio "mab120" CDCl3/250MHz out19mabC 13		Date	
Acquisition Time (sec)	0.5439	Comment	marco antonio "mab120" CDCl3/250MHz out19mabC 13	Date	19 Oct 2010 13:22:08
File Name	\\nmrparc.iqm.unicamp.br\spectros\bruker250\2010\out10\data\Luiz Carlos\nmr\out19mabC\out19mabC_003000fid	Number of Transients	3072	Original Points Count	8192
Nucleus	<sup>13</sup> C	Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	15060.24
Pulse Sequence	zgpg30			Temperature (degree C)	25.160
				Points Count	16384

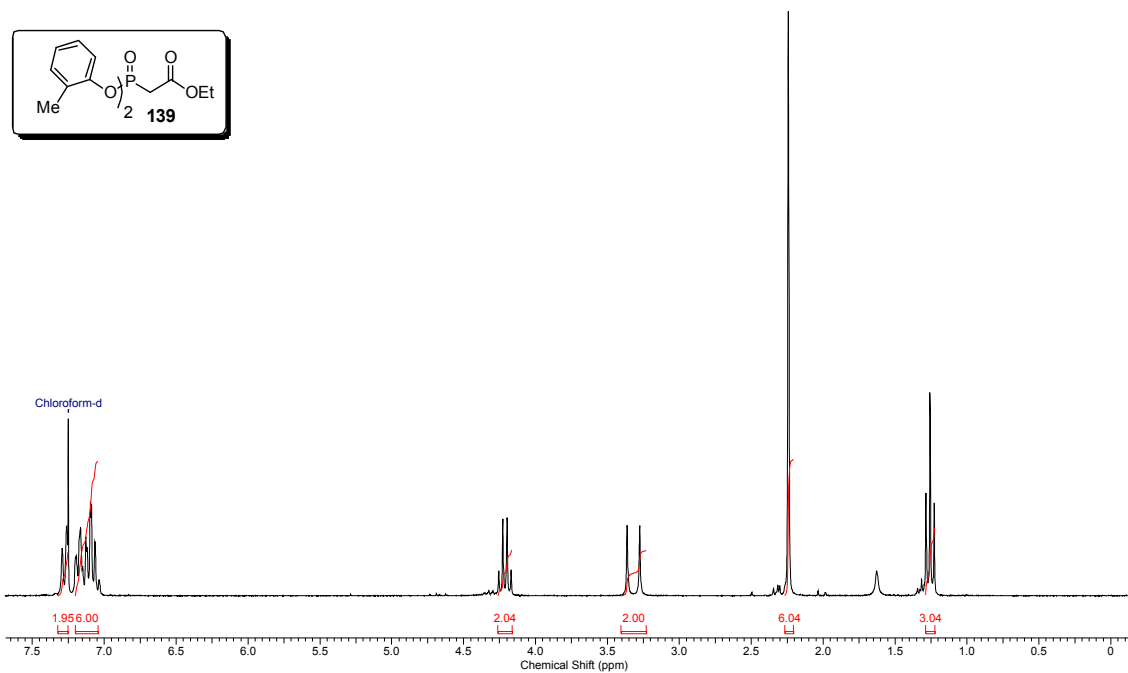
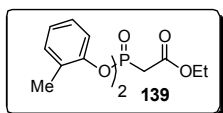


Anexo 52: RMN de <sup>13</sup>C de **136** (62,9 MHz; CDCl<sub>3</sub>).

**Anexo 53: IV de 136.****Anexo 54: HRMS (ESI-TOF)  $m/z$   $[M+H]^+$  para C<sub>33</sub>H<sub>47</sub>O<sub>5</sub>Si of 136.**

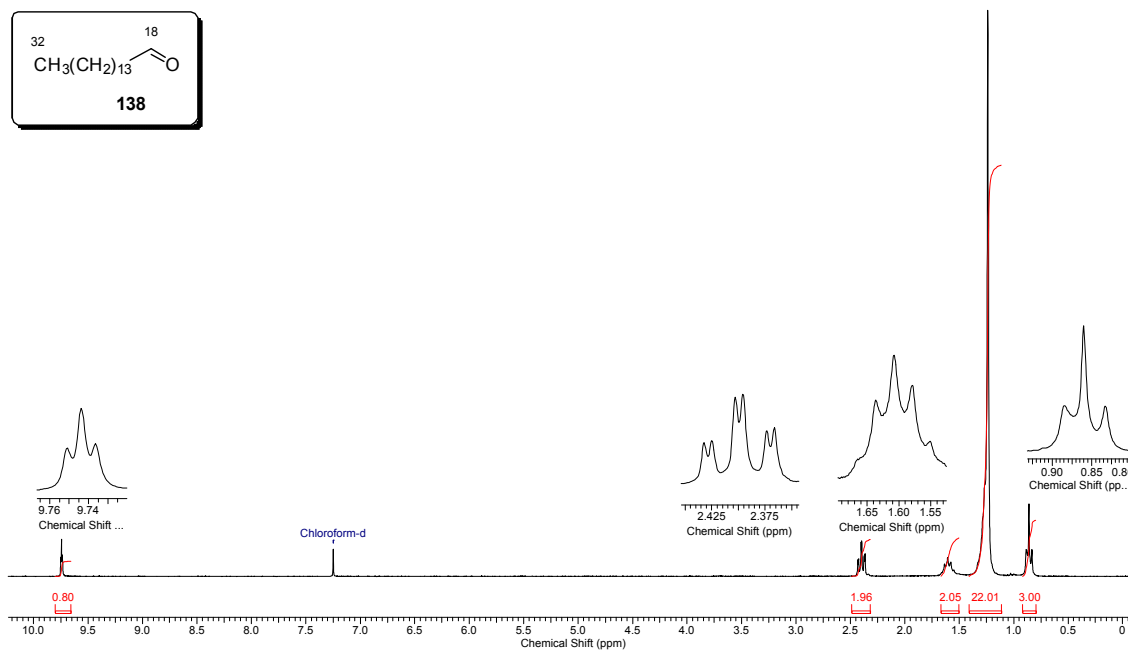
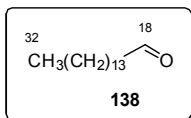


Acquisition Time (sec)	3.1654	Comment	MAB20F1 mar17mabH1 CDC3	Date	17 Mar 2009 10:53:26
File Name	C:\Users\marco\Documents\Marco\doutorado/primeiro relatório\2009\250\mar17mabH1(mab20F1)_001001r			Frequency (MHz)	250.13
Nucleus	1H	Number of Transients	16	Original Points Count	16384
Pulse Sequence	zg30	Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	5175.98
				Points Count	32768
				Temperature (degree C)	27.000



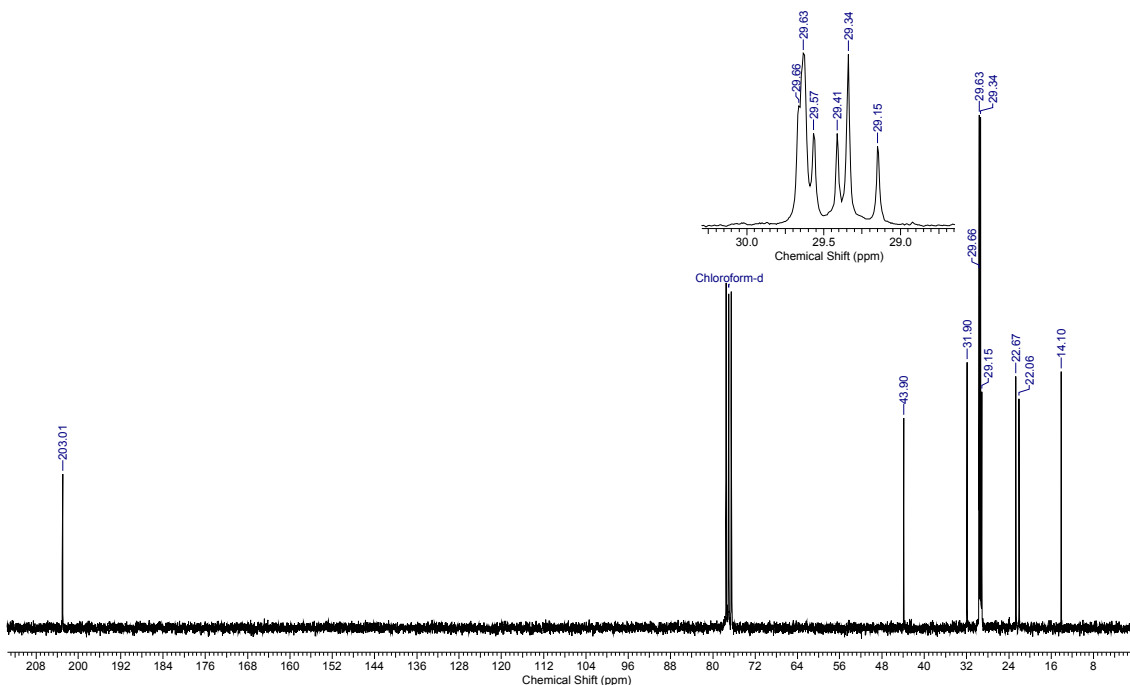
Anexo 55: RMN de  $^1\text{H}$  de **139** (250 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).

Acquisition Time (sec)	3.1654	Comment	Marco MAB21 CDCl3 250MHz mar19mabH1	Date	19 Mar 2009 18:34:18
File Name	C:\Users\marco\Documents\Marco\doutorado/primeiro relatório\2009\250\mar19mabH1(MAB21)_001001r			Frequency (MHz)	250.13
Nucleus	1H	Number of Transients	16	Original Points Count	16384
Pulse Sequence	zg30	Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	5175.98
				Points Count	32768
				Temperature (degree C)	27.000

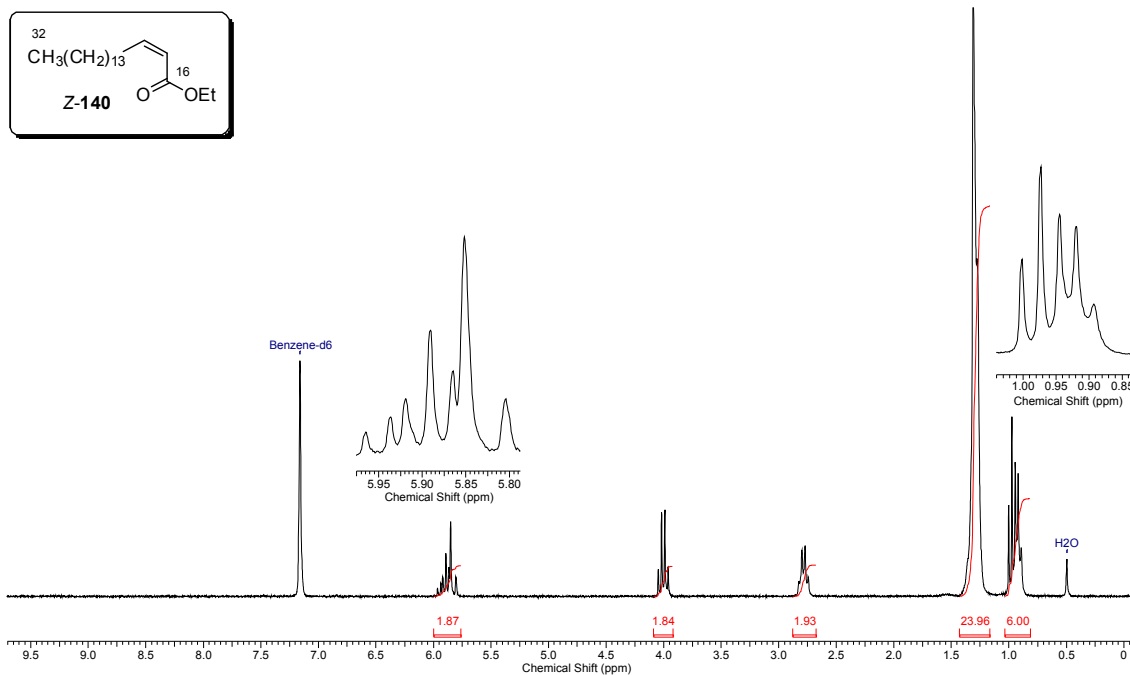


Anexo 56: RMN de  $^1\text{H}$  de **138** (250 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).

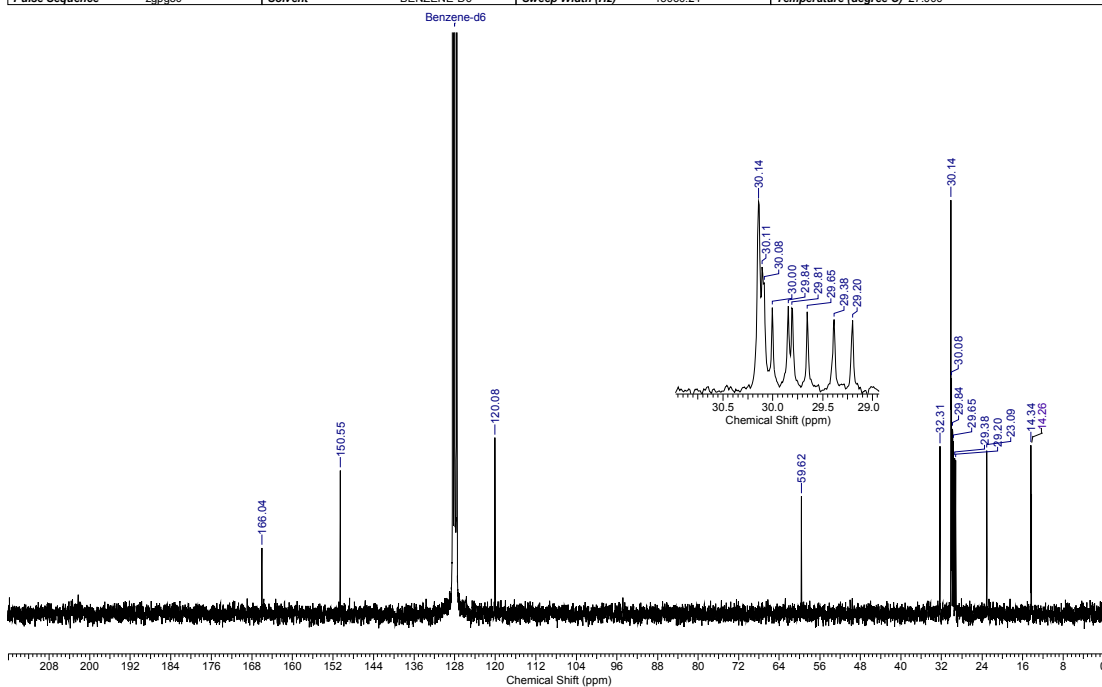
Acquisition Time (sec)	1.0879	Comment	Marco "MAB21 - aldeído cadeia longa" cdc13/250qnp mar24mabC 13C	Date	24 Mar 2009 12:31:08
File Name	C:\Users\marco\Documents\Marco\doutorado\primeiro relatório\2009\250\mar24mabC(MAB21)_001001r			Frequency (MHz)	62.90
Nucleus	13C	Number of Transients	1044	Original Points Count	16384
Pulse Sequence	zgpg30	Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	15060.24
				Points Count	32768
				Temperature (degree C)	27.000

Anexo 57: RMN de  $^{13}\text{C}$  de 138 (62,9 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).

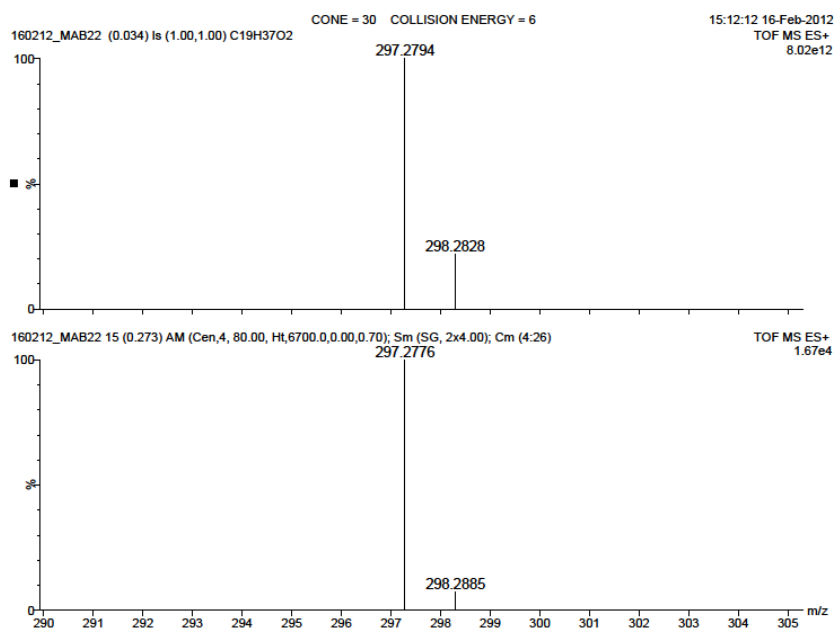
Acquisition Time (sec)	3.1654	Comment	Marco "mab22z" c6d6250qnp abr01mabH	Date	01 Apr 2009 18:26:56
File Name	C:\Users\marco\Documents\Marco\doutorado\primeiro relatório\2009\250\abr01mabH(mab22_Z)_001001r			Frequency (MHz)	250.13
Nucleus	1H	Number of Transients	24	Original Points Count	16384
Pulse Sequence	zg30	Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	5175.98
				Points Count	32768
				Temperature (degree C)	27.000

Anexo 58: RMN de  $^1\text{H}$  de Z-140 (250 MHz;  $\text{C}_6\text{D}_6$ ).

Acquisition Time (sec)	1.0879	Comment	Marco "mab22z" c6d6250gpp abr03mabC1	Date	03 Apr 2009 15:43:22
File Name	C:\Users\marco\Documents\Marco\doutorado\primeiro relatório\2009\250\abr03mabC1(mab22_Z)_001001r	Number of Transients	385	Frequency (MHz)	62.90
Nucleus	<sup>13</sup> C	Original Points Count	16384	Points Count	32768
Pulse Sequence	zpgg30	Solvent	BENZENE-D6	Sweep Width (Hz)	15060.24
				Temperature (degree C)	27.000

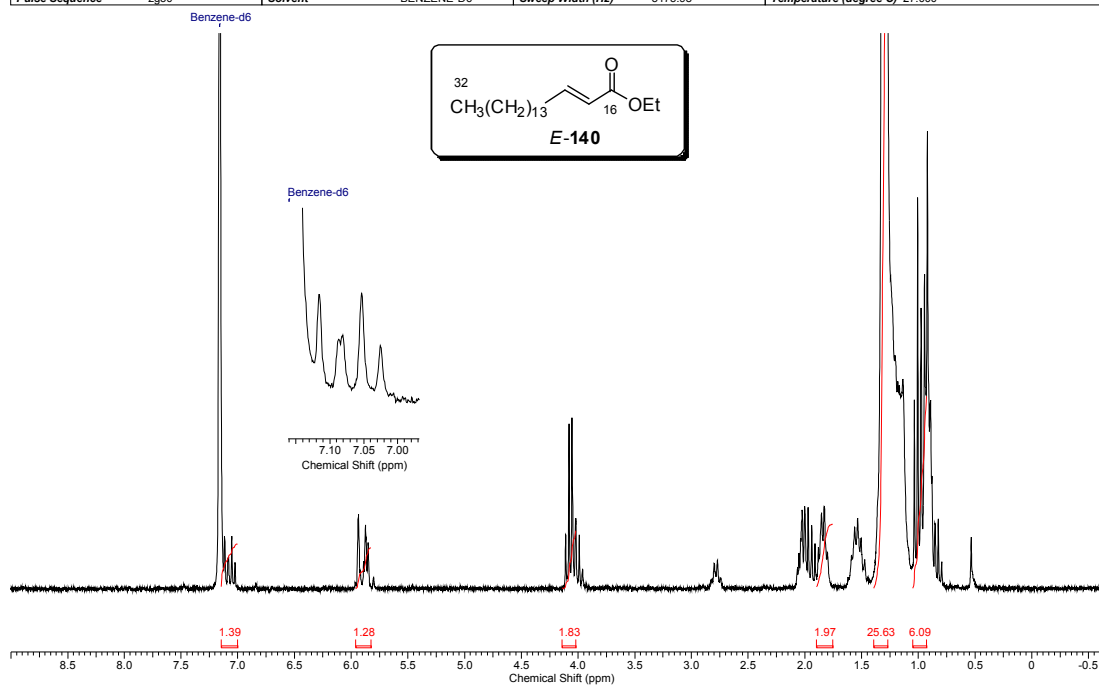


Anexo 59: RMN de <sup>13</sup>C de Z-140 (62,9 MHz; C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>).



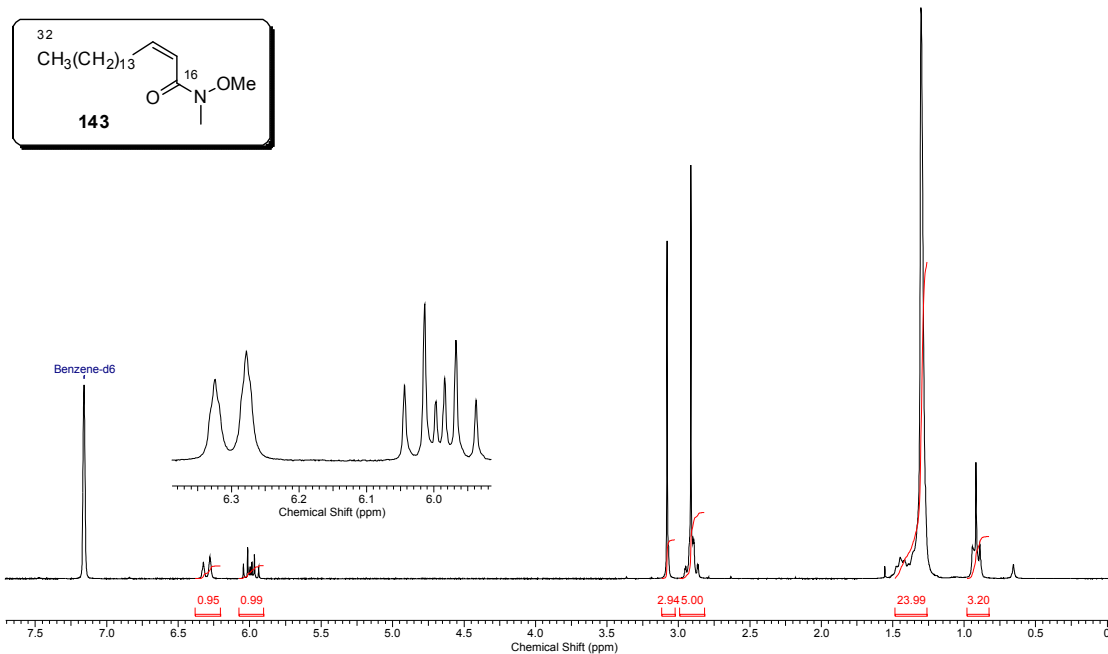
Anexo 60: HRMS (ESI-TOF)  $m/z$   $[M+H]^+$  para C<sub>19</sub>H<sub>37</sub>O<sub>2</sub> de Z-140.

Acquisition Time (sec)	3.1654	Comment	Marco "mab22e" c6d6250gnp abr01mabH	Date	01 Apr 2009 18:33:46
File Name	C:\Users\marco\Documents\Marco\doutorado\primeiro relatório\2009\250\abr01mabH2(mab22_E)_001001r			Frequency (MHz)	250.13
Nucleus	1H	Number of Transients	24	Original Points Count	16384
Pulse Sequence	zg30	Solvent	BENZENE-D6	Sweep Width (Hz)	5175.98
				Points Count	32768
				Temperature (degree C)	27.000



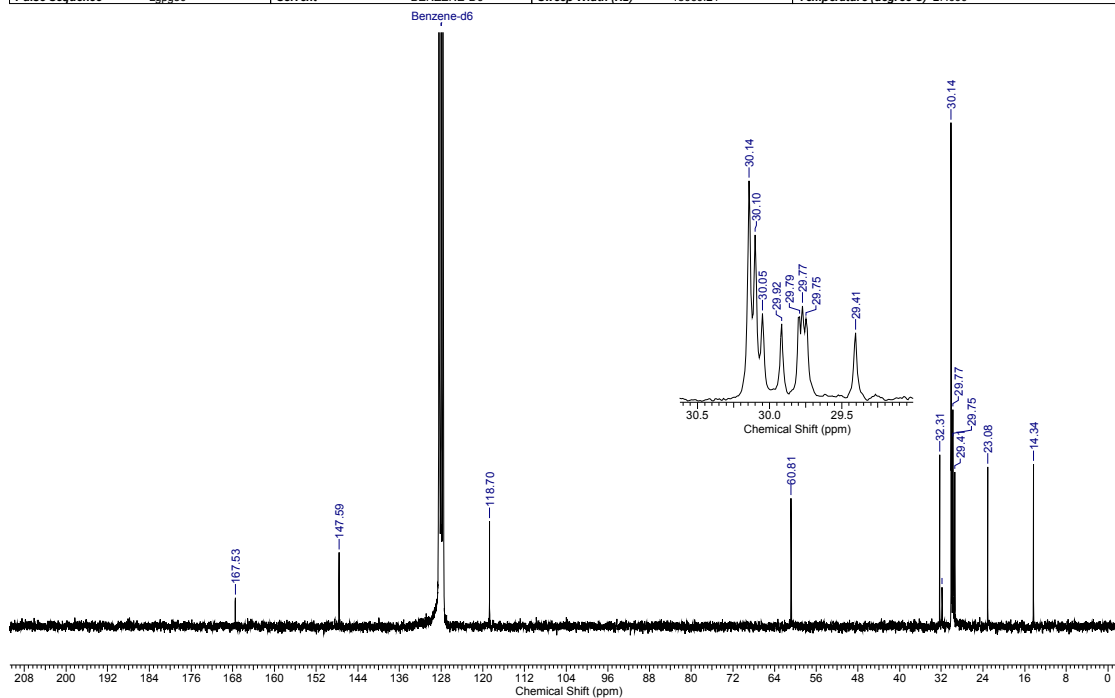
Anexo 61: RMN de  $^1\text{H}$  de **E-140** (250 MHz;  $\text{C}_6\text{D}_6$ ).

Acquisition Time (sec)	3.1654	Comment	marco antonio "mab23" C6D6/250MHz abr07mabH	Date	07 Apr 2009 11:21:00
File Name	C:\Users\marco\Documents\Marco\doutorado\primeiro relatório\2009\250\abr07mabH(mab23)_001001r			Frequency (MHz)	250.13
Nucleus	1H	Number of Transients	16	Original Points Count	16384
Pulse Sequence	zg30	Solvent	BENZENE-D6	Sweep Width (Hz)	5175.98
				Points Count	32768
				Temperature (degree C)	27.000

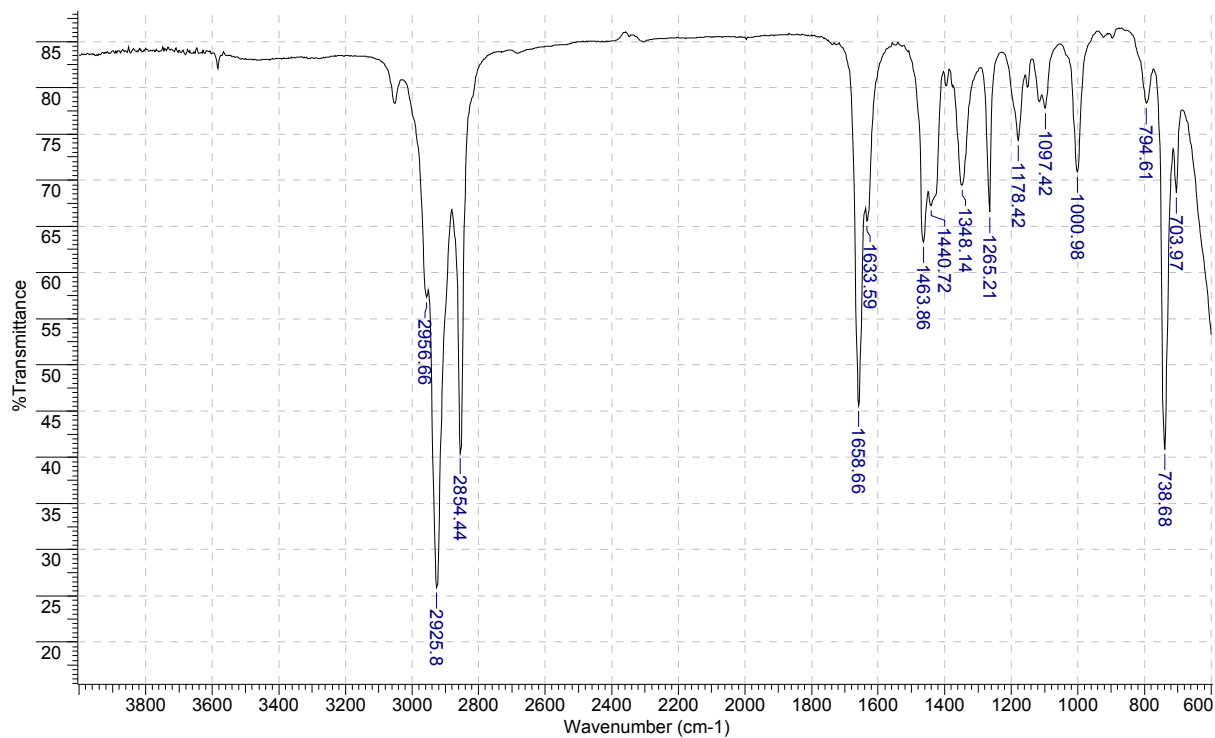


Anexo 62: RMN de  $^1\text{H}$  de **143** (250 MHz;  $\text{C}_6\text{D}_6$ ).

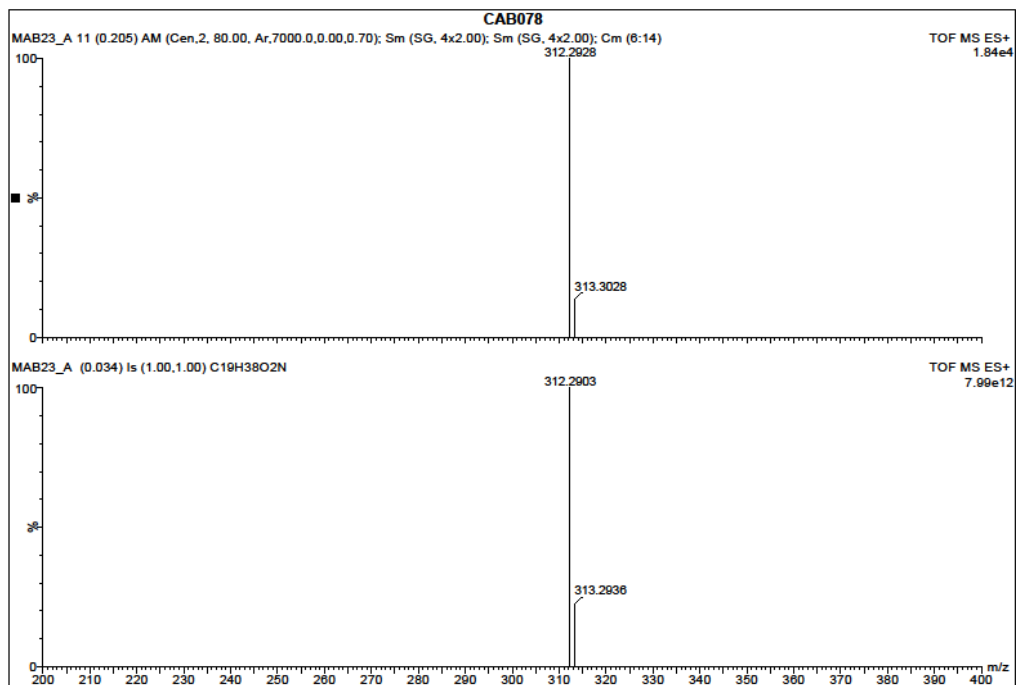
Acquisition Time (sec)	1.0879	Comment	Marco Antonio "mab23" CDCI3/250MHz abr08mabC	Date	08 Apr 2009 15:42:16		
File Name	C:\Users\marco\Documents\Marco\doutorado/primeiro relatório\2009\250\abr08mabC(mab23)_001001r	Frequency (MHz)	62.90				
Nucleus	<sup>13</sup> C	Number of Transients	1661	Original Points Count	16384	Points Count	32768
Pulse Sequence	zpg30	Solvent	BENZENE-D6	Sweep Width (Hz)	15060.24	Temperature (degree C)	27.000



Anexo 63: RMN de <sup>13</sup>C de 143 (62,9 MHz; C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>).

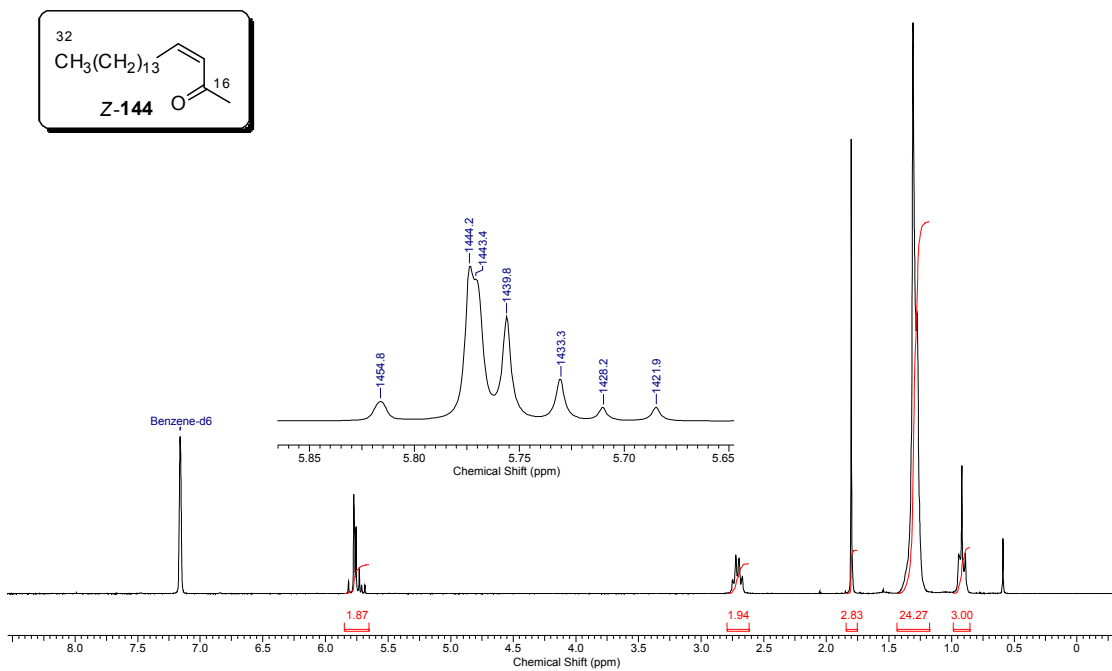


Anexo 64: IV de 143.



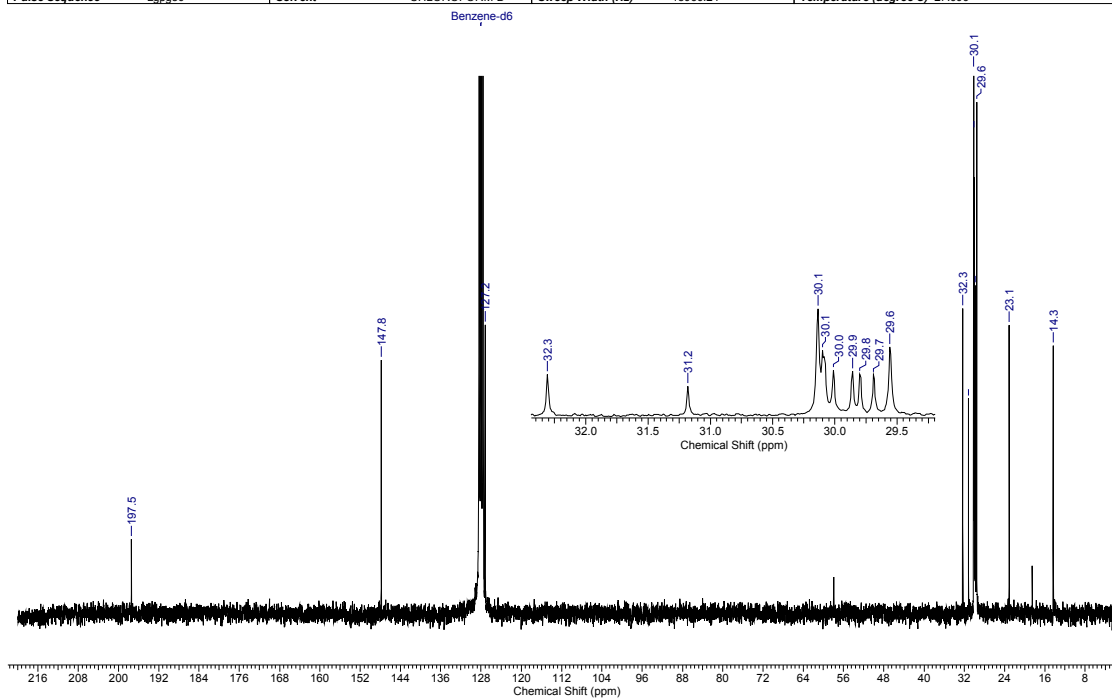
**Anexo 65: HRMS (ESI-TOF)  $m/z$   $[M+H]^+$  para  $C_{19}H_{38}NO_2$  de 143.**

Acquisition Time (sec)	3.1654	Date	14 Apr 2009 10:49:44	Frequency (MHz)	250.13
File Name	C:\Users\marcol\Documents\Marcoldoutorado\primeiro relatório\2009\250abr14\mab24p\mab24p_001001r	Number of Transients	16	Original Points Count	16384
Nucleus	$^1H$	Solvent	BENZENE-D6	Sweep Width (Hz)	5175.98
Pulse Sequence	zg30			Temperature (degree C)	27.000
				Points Count	32768

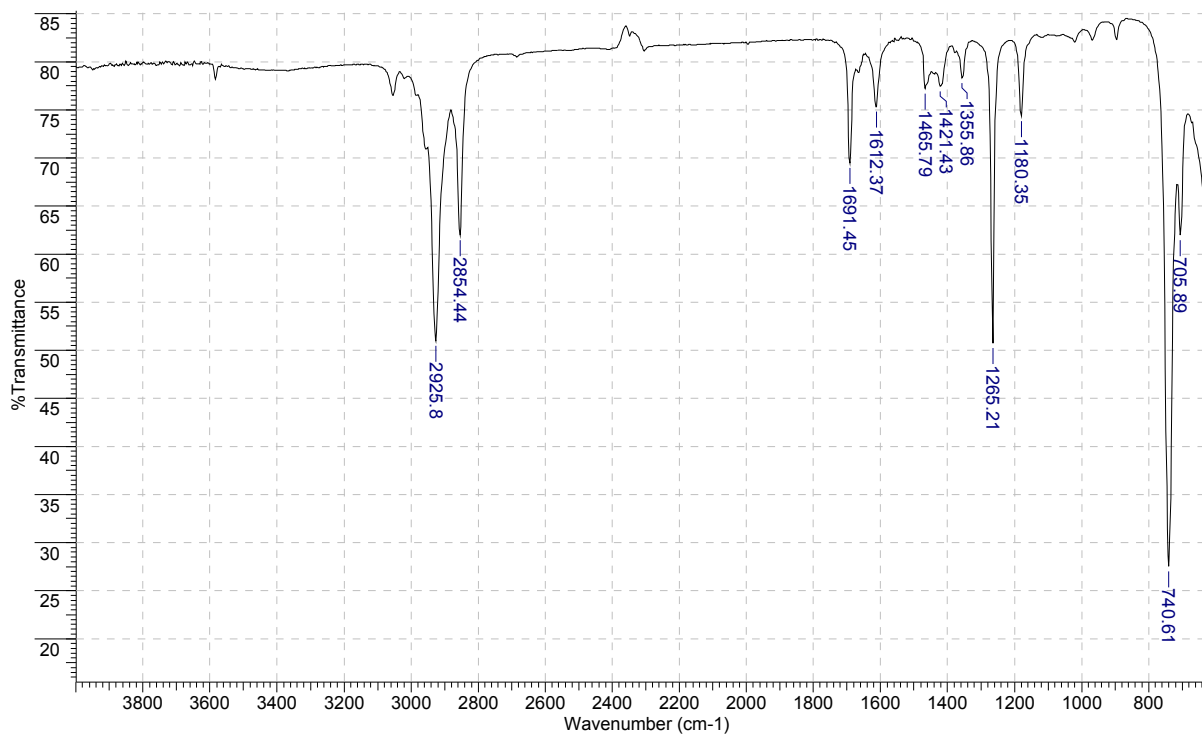


**Anexo 66: RMN de  $^1H$  de Z-144 (250 MHz;  $C_6D_6$ ).**

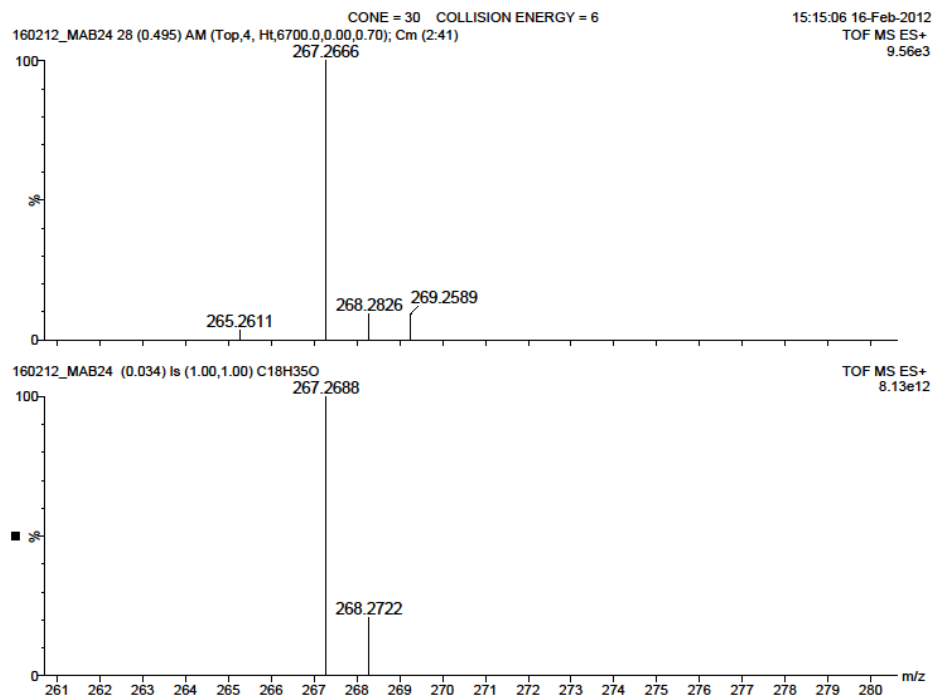
Acquisition Time (sec)	1.0879	Comment	Marco "MAB 24P" C6D6/250MHz - abr15mabC1	Date	15 Apr 2009 12:35:36
File Name	C:\Users\marco\Documents\Marco\doutorado\primeiro relatório\2009\250\abr15mabC1(mab24P)_001001r	Number of Transients	732	Frequency (MHz)	62.90
Nucleus	<sup>13</sup> C	Original Points Count	16384	Points Count	32768
Pulse Sequence	zgpg30	Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	15060.24
				Temperature (degree C)	27.000



**Anexo 67:** RMN de <sup>13</sup>C de Z-144 (62,9 MHz; C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>).

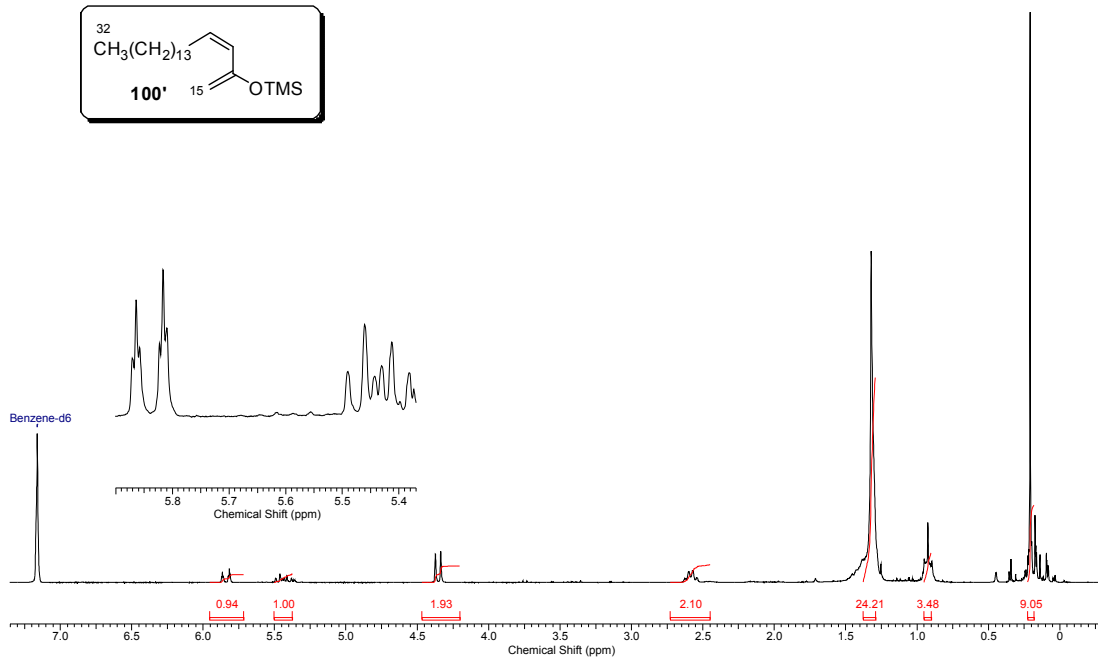
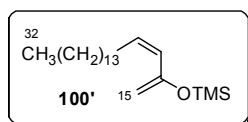


**Anexo 68:** IV de Z-144.



### Anexo 69: HRMS (ESI-TOF) $m/z$ $[M+H]^+$ para $C_{18}H_{35}O$ de Z-144.

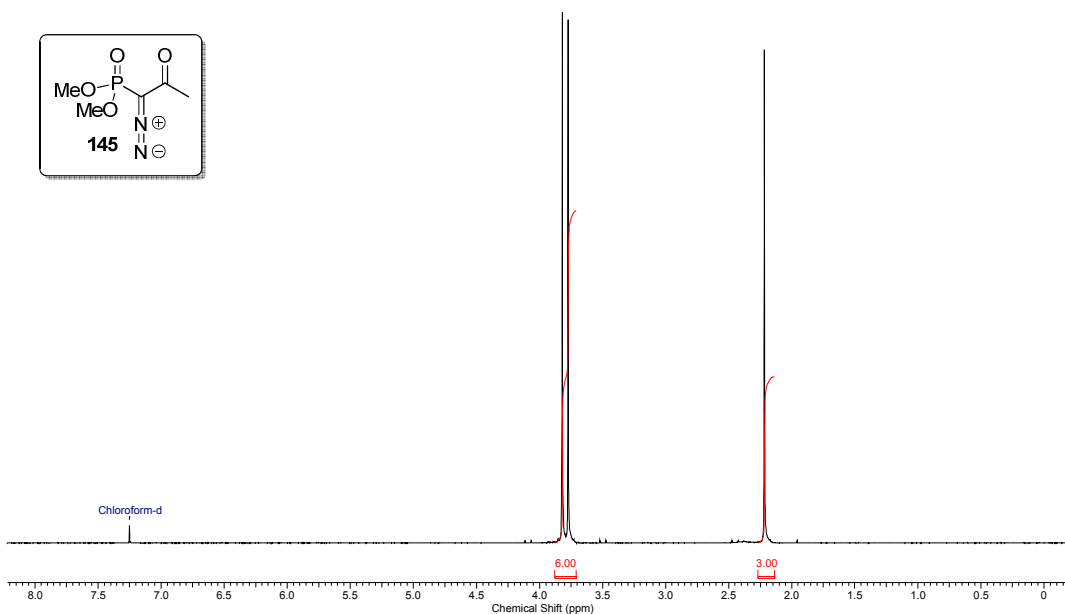
Acquisition Time (sec)	3.1654	Date	28 Apr 2009 17:40:06	Frequency (MHz)	250.13
File Name	C:\Users\marco\Documents\Marco\doutorado\primeiro relatório\2009\250abr28mabH(mab25)_001001r			Points Count	32768
Nucleus	$^1H$	Number of Transients	16	Original Points Count	16384
Pulse Sequence	zg30	Solvent	BENZENE-D6	Sweep Width (Hz)	5175.98
				Temperature (degree C)	27.000



### Anexo 70: RMN de $^1H$ de 100' (250 MHz; $C_6D_6$ ).



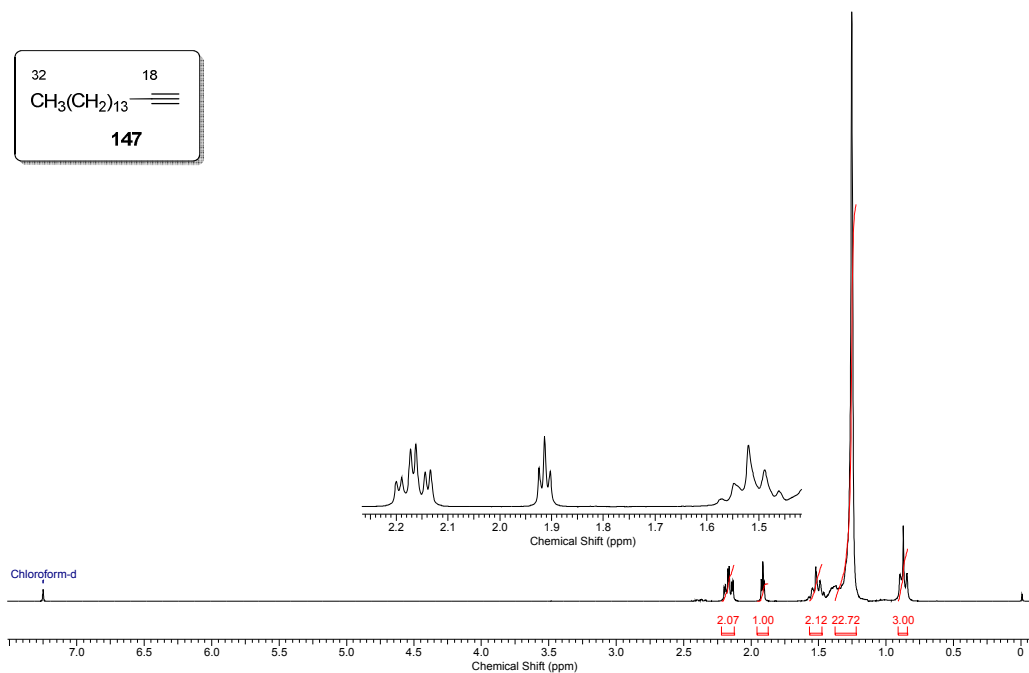
Acquisition Time (sec)	3.1654	Comment	Marco antonio "MAB54B" CDCl3/250 MHz nov11mabH2	Date	11 Nov 2009 12:26:36
File Name	F:\terceiro-relatorio\mnm\250\2009\nov11mabH2_001001r	Frequency (MHz)	250.13	Nucleus	1H
Number of Transients	4	Original Points Count	16384	Points Count	32768
Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	5175.98	Pulse Sequence	zg30
				Temperature (degree C)	27.000



Anexo 71: RMN de  $^1\text{H}$  de 145 (250 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).

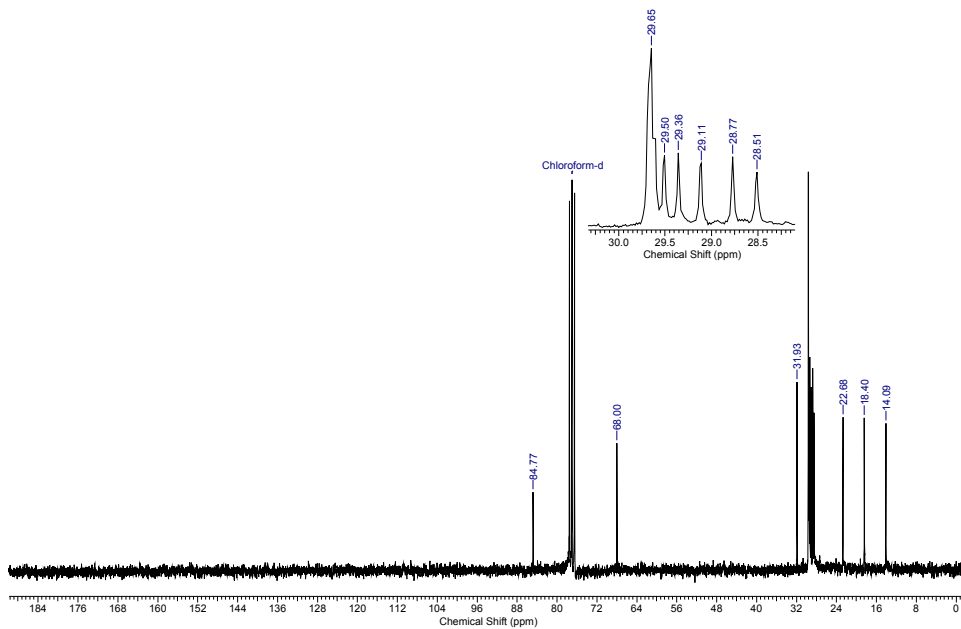
31 May 2011

Acquisition Time (sec)	3.1654	Comment	Marco "mab127" CDCl3/250MHz nov09mabH	Date	09 Nov 2010 10:35:36
File Name	F:\terceiro-relatorio\mnm\250\2010\nov09mabH_001001r	Frequency (MHz)	250.13	Nucleus	1H
Number of Transients	8	Original Points Count	16384	Points Count	32768
Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	5175.98	Pulse Sequence	zg30
				Temperature (degree C)	33.160



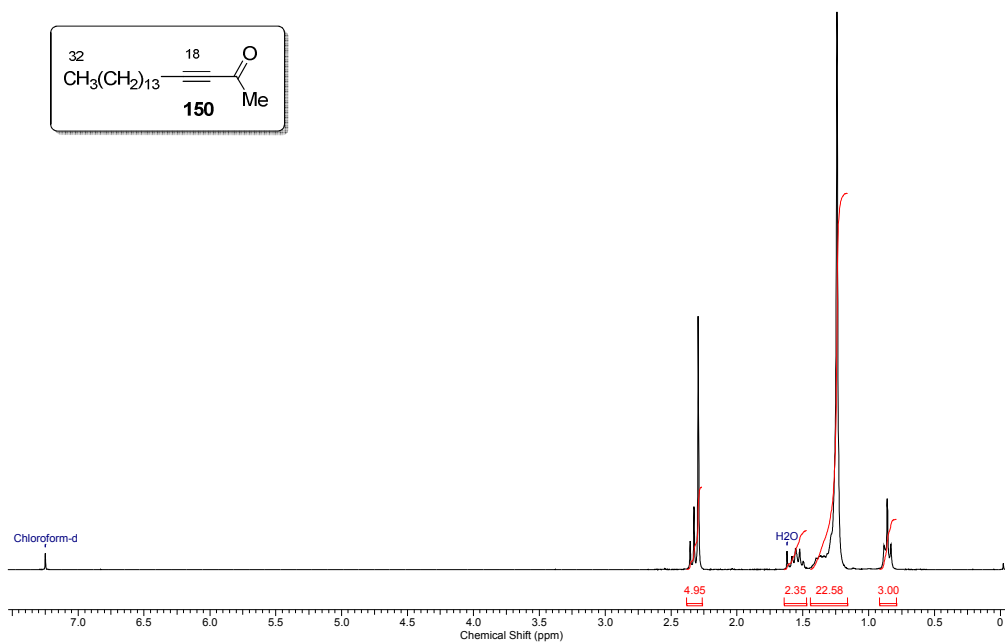
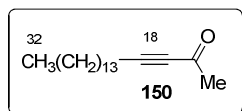
Anexo 72: RMN de  $^1\text{H}$  de 147 (250 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).

				31 May 2011	
Acquisition Time (sec)	0.5439	Comment	Marco "mab127" CDCI3/250MHz nov09mabC 13C	Date	09 Nov 2010 14:04:48
File Name	F:\terceiro-relatorio\m1250\2010\nov09mabC\nov09mabC_003000fid			Frequency (MHz)	62.90
Nucleus	13C	Number of Transients	490	Original Points Count	8192
Pulse Sequence	zgpg30	Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	15060.24
				Temperature (degree C)	28.160



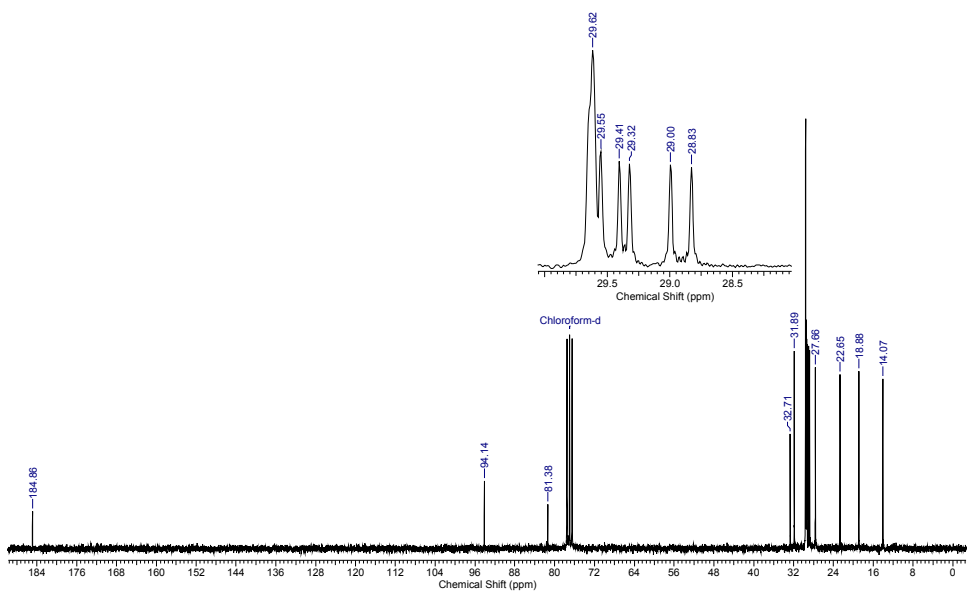
Anexo 73: RMN de  $^{13}\text{C}$  de 147 (62,9 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).

				31 May 2011	
Acquisition Time (sec)	3.1654	Comment	Marco B. - MAB128 - CDCI3/250MHz nov10mab-H	Date	10 Nov 2010 12:21:24
File Name	F:\terceiro-relatorio\m1250\2010\nov10mab-H_001001r			Frequency (MHz)	250.13
Number of Transients	8	Original Points Count	16384	Points Count	32768
Solvent	CHLOROFORM-D			Pulse Sequence	zg30
				Sweep Width (Hz)	5175.98
				Temperature (degree C)	25.160

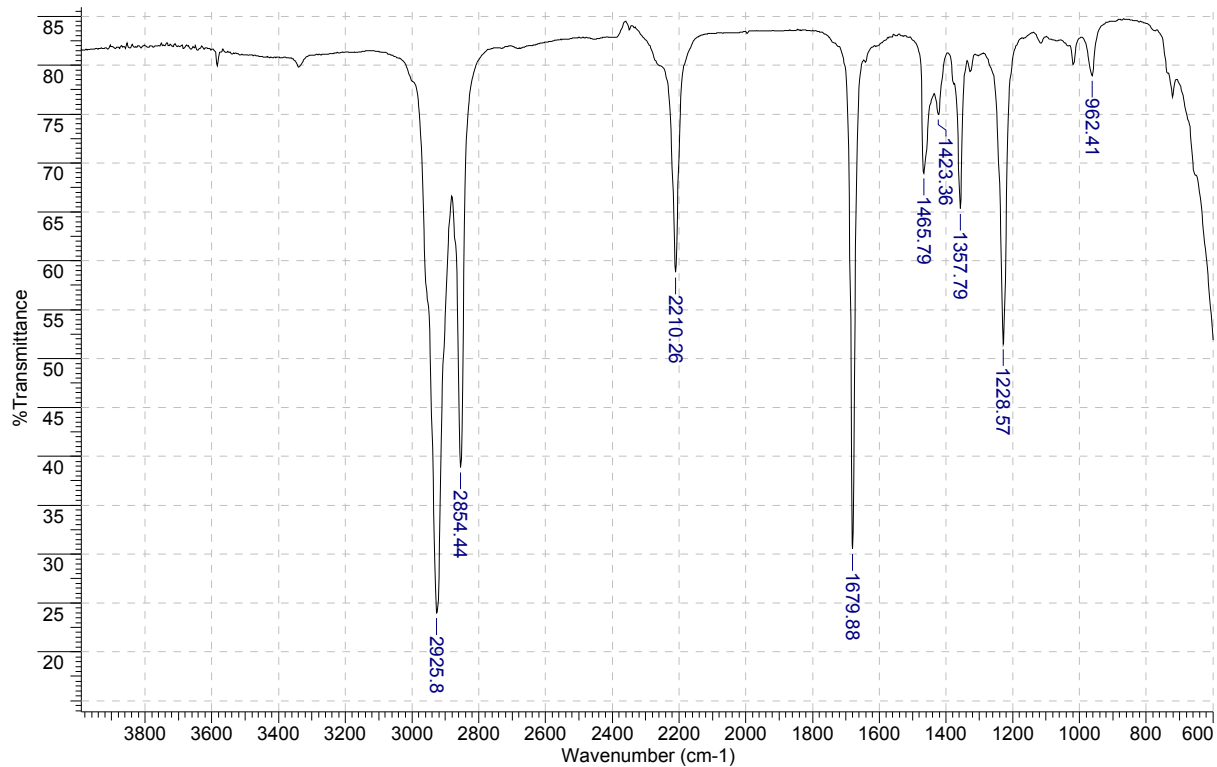


Anexo 74: RMN de  $^1\text{H}$  de 150 (250 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).

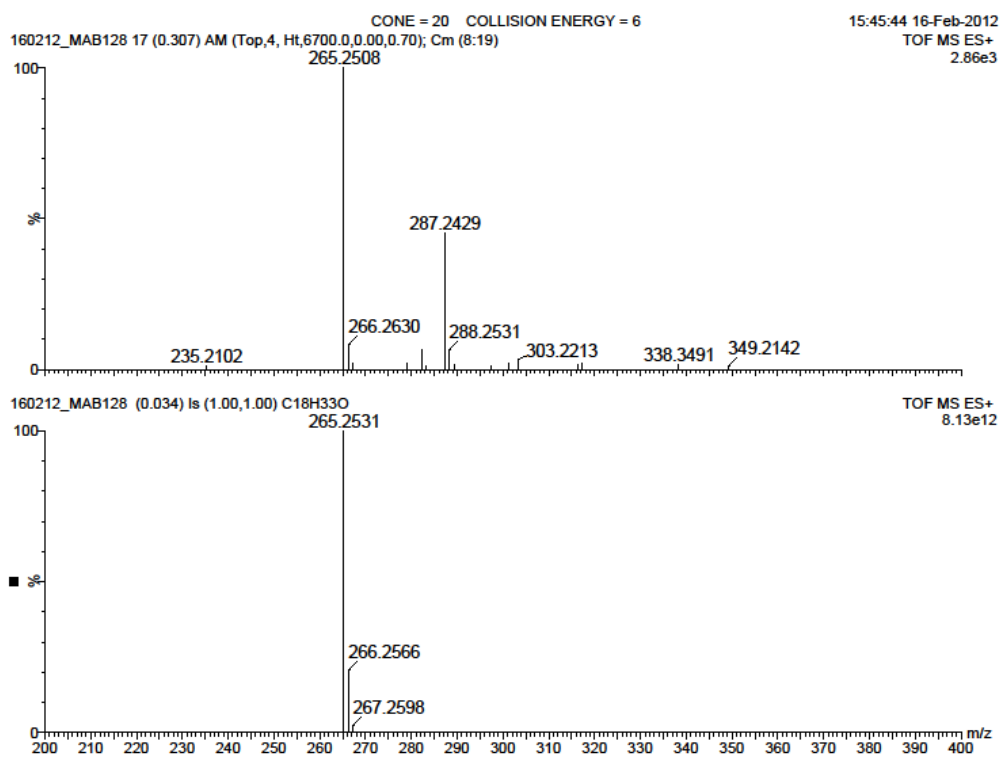
Acquisition Time (sec)	0.5439	Comment	Marco B. - MAB128 - CDCl <sub>3</sub> /250MHz - nov10mab-C	Date	10 Nov 2010 13:05:50
File Name	F:\terceiro-relatorio\m1250\2010\nov10mab-C_001001r	Frequency (MHz)	62.90	Nucleus	<sup>13</sup> C
Number of Transients	986	Original Points Count	8192	Points Count	32768
Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	15060.24	Pulse Sequence	zgpg30
				Temperature (degree C)	25.160



Anexo 75: RMN de <sup>13</sup>C de 150 (62,9 MHz; CDCl<sub>3</sub>).

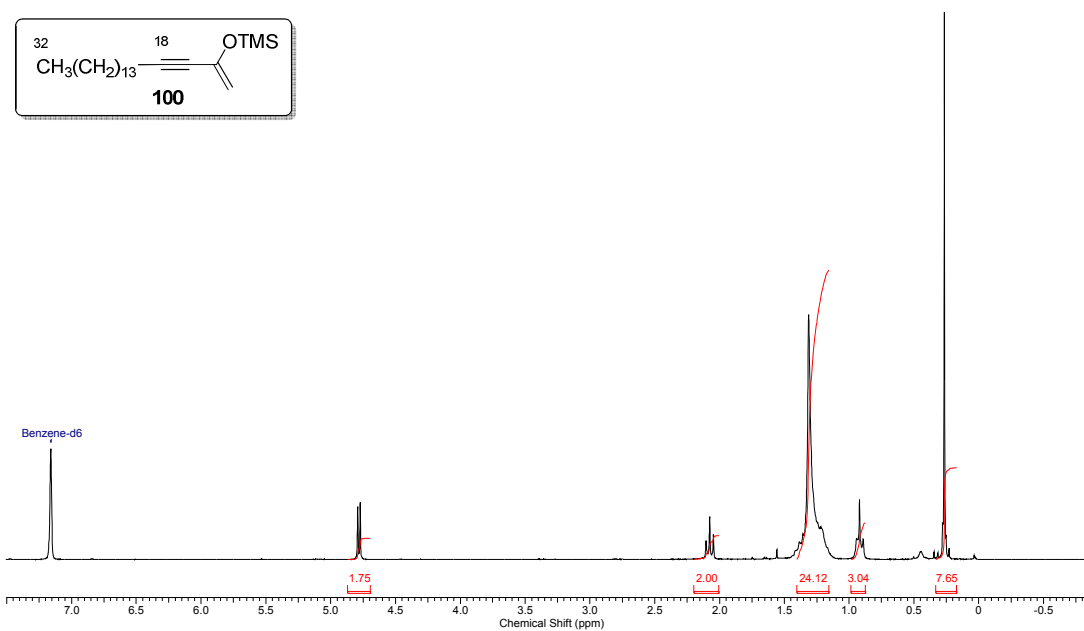


Anexo 76: IV de 150.

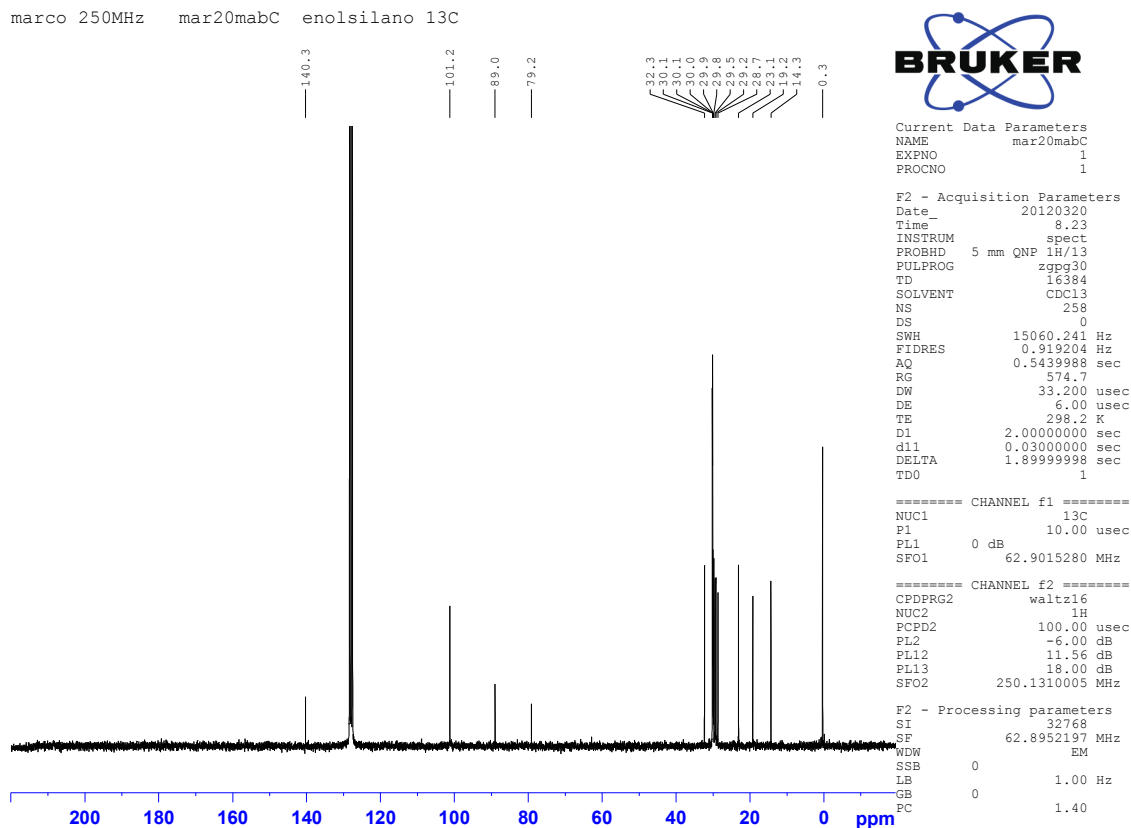


### Anexo 77: HRMS (ESI-TOF) $m/z$ $[M+H]^+$ calcd $C_{18}H_{33}O$ para **150**.

Acquisition Time (sec)	3.1654	Comment	Marco Antonio "mab144" C6D6/250MHz - mar01mabH	Date	01 Mar 2011 08:07:46
File Name	F:\terceiro-relatorio\nmr\250\2011\mar01mabH_001001r	Frequency (MHz)	250.13	Nucleus	$^1H$
Number of Transients	16	Original Points Count	16384	Points Count	32768
Solvent	BENZENE-D6	Sweep Width (Hz)	5175.98	Temperature (degree C)	25.160
				Pulse Sequence	zg30

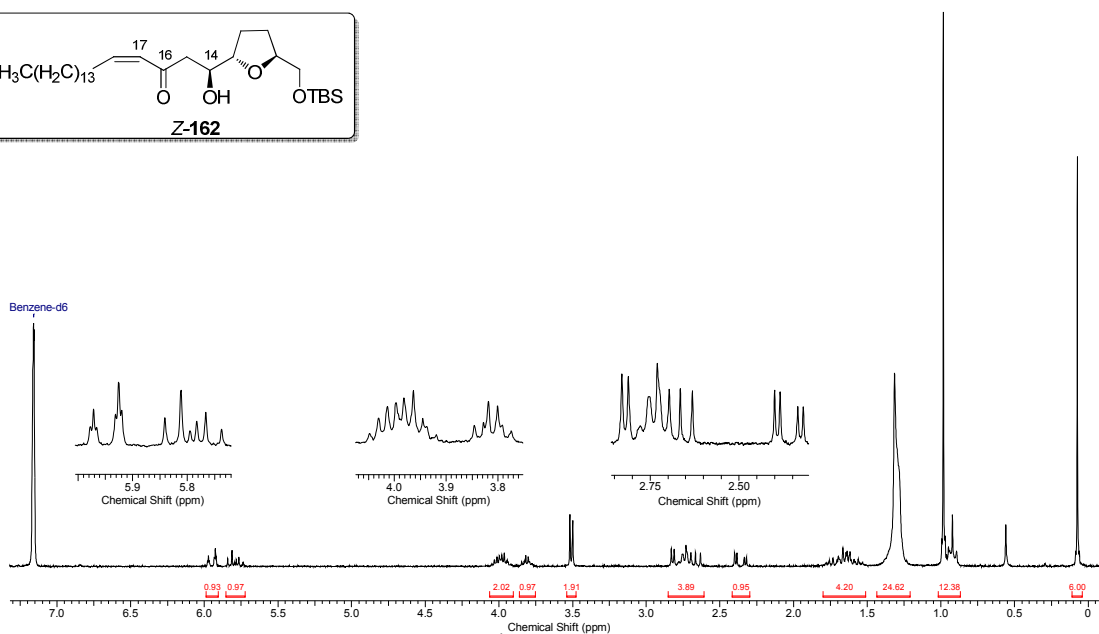
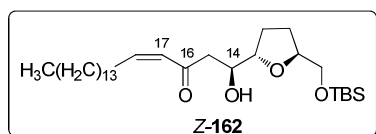


### Anexo 78: RMN de $^1H$ de **100** (250 MHz; $C_6D_6$ ).



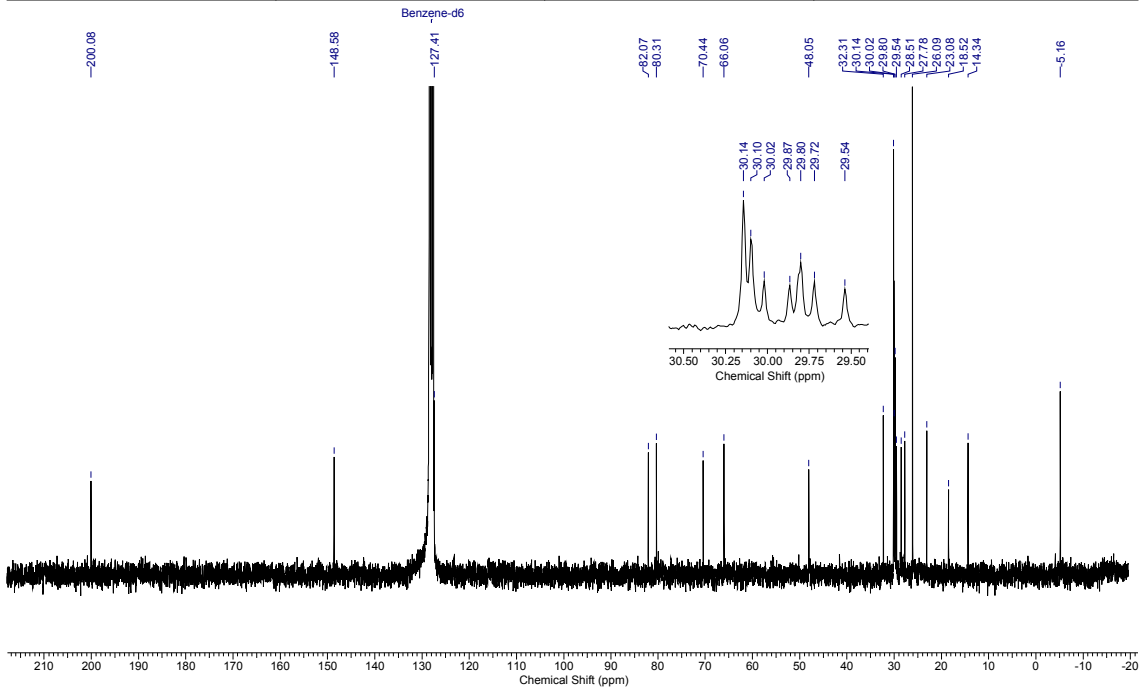
Anexo 79: RMN de  $^{13}\text{C}$  de 100 (62,9 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).

Acquisition Time (sec)	3.1654	Comment	marco "mab27B" C6D6/250MHz mai05mabH4	Date	05 May 2009 10:32:58
File Name	C:\Documents and Settings\All Users\Documents\Marco\primeiro relatona\2009\mai05mabH4(mab27b)_002001r			Frequency (MHz)	250.13
Nucleus	$^1\text{H}$	Number of Transients	1	Original Points Count	16384
Pulse Sequence	zg30	Solvent	BENZENE-D6	Sweep Width (Hz)	5175.98
				Points Count	32768
				Temperature (degree C)	27.000



Anexo 80: RMN de  $^1\text{H}$  de Z-162 (250 MHz;  $\text{C}_6\text{D}_6$ ).

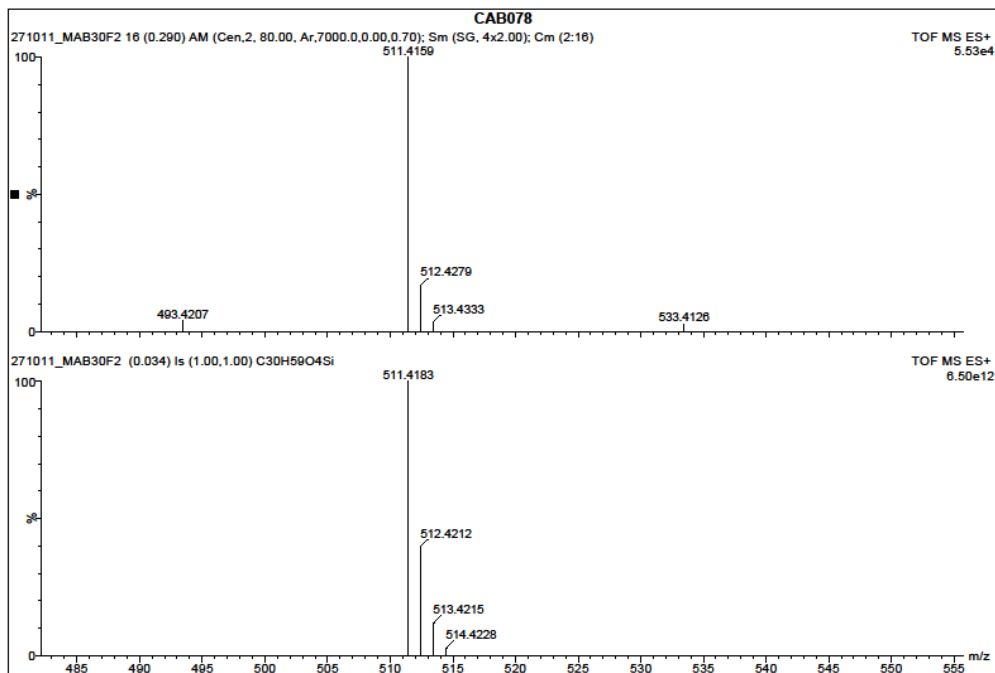
Acquisition Time (sec)	1.0879	Comment	marco "mab27B" C6D6/250MHz.mai05mabC4		Date	05 May 2009 15:22:04	
File Name	C:\Documents and Settings\All Users\Documents\Marco\primeiro relatório\2009\250\mai05mabC4(mab27b)_001001r				Frequency (MHz)	62.90	
Nucleus	13C	Number of Transients	1254	Original Points Count	16384	Points Count	32768
Pulse Sequence	zpgg30	Solvent	BENZENE-D6	Sweep Width (Hz)	15060.24	Temperature (degree C)	27.000



Anexo 81: RMN de  $^{13}\text{C}$  de Z-162 (62,9 MHz;  $\text{C}_6\text{D}_6$ ).

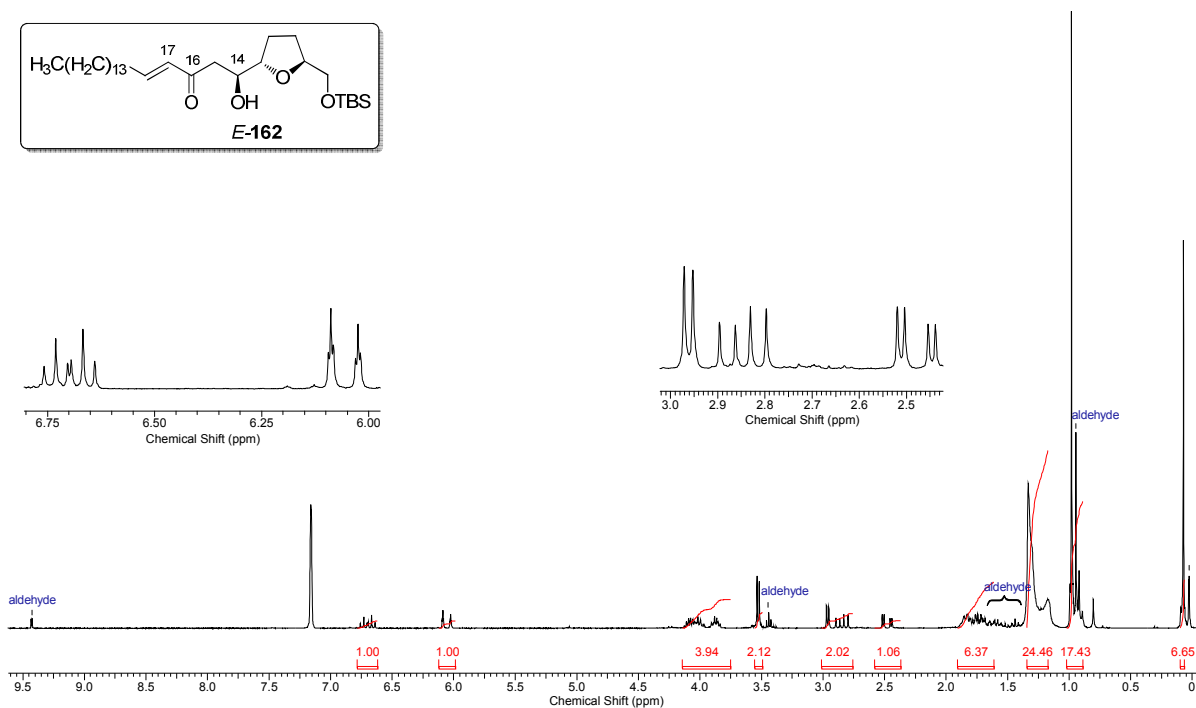


Anexo 82: IV de Z-162.

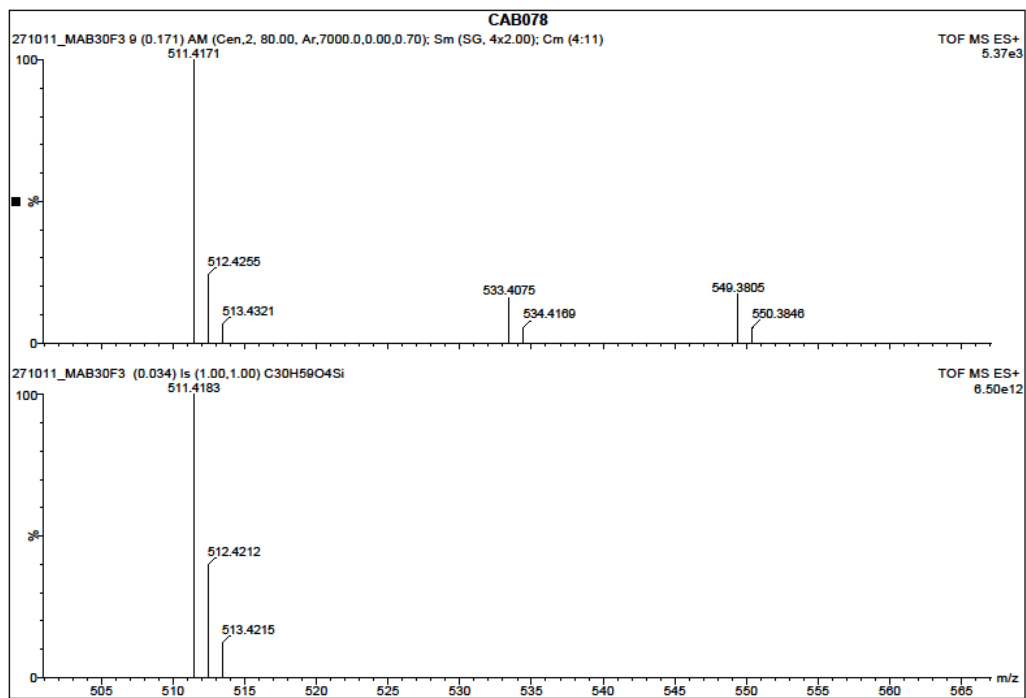


**Anexo 83:** HRMS (ESI-TOF)  $m/z$   $[M+H]^+$  calcd  $C_{30}H_{59}O_4Si$  de **Z-172**.

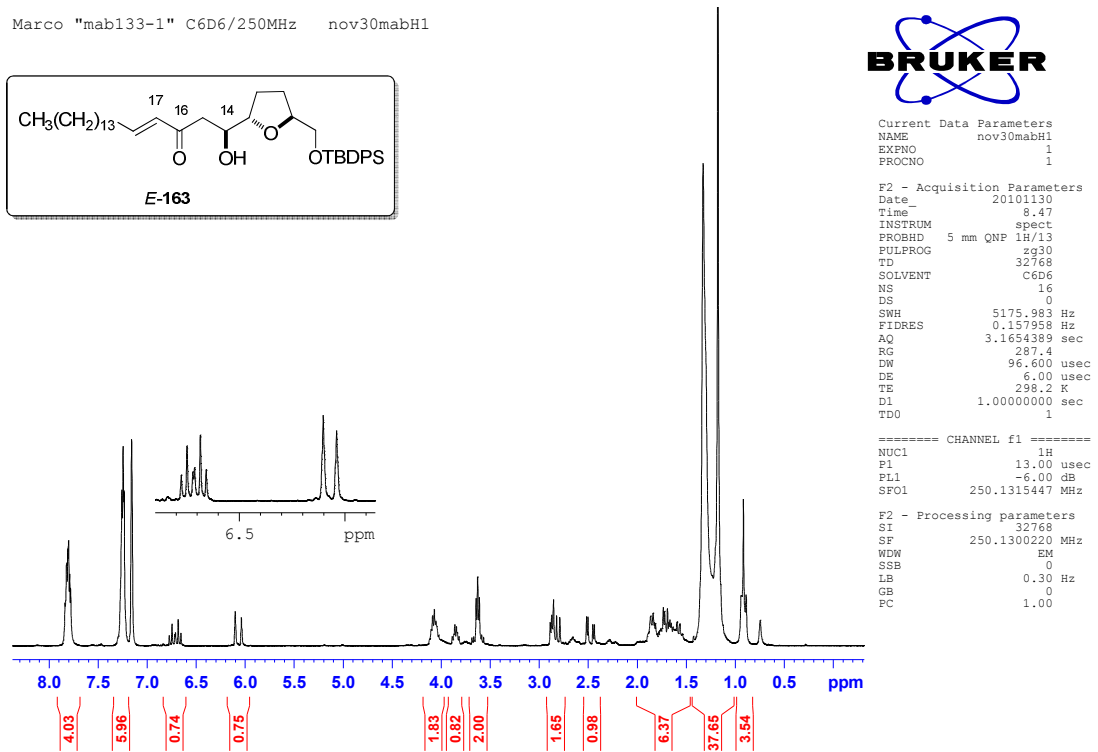
Acquisition Time (sec)	3.1654	Comment	marco "mab30f3" C6D6/250MHz mai12mabH3	Date	12 May 2009 10:46:16
File Name	E:\Meus docs (quiral)\doutorado\primeiro relatorio\2009\250\mai12mabH3(mab30f3)_001001r			Frequency (MHz)	250.13
Nucleus	$^1H$	Number of Transients	16	Original Points Count	16384
Pulse Sequence	zg30	Solvent	BENZENE-D6	Sweep Width (Hz)	5175.98
				Points Count	32768
				Temperature (degree C)	27.000



**Anexo 84:** RMN de  $^1H$  de **E-162** (250 MHz;  $C_6D_6$ ).

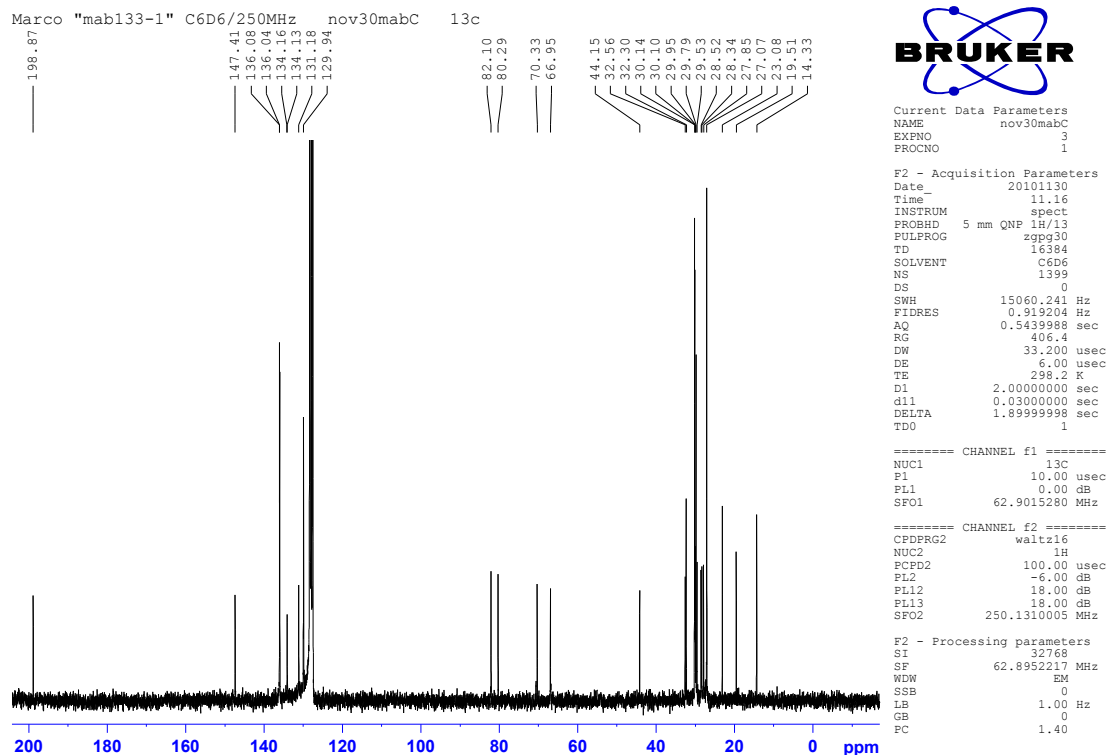


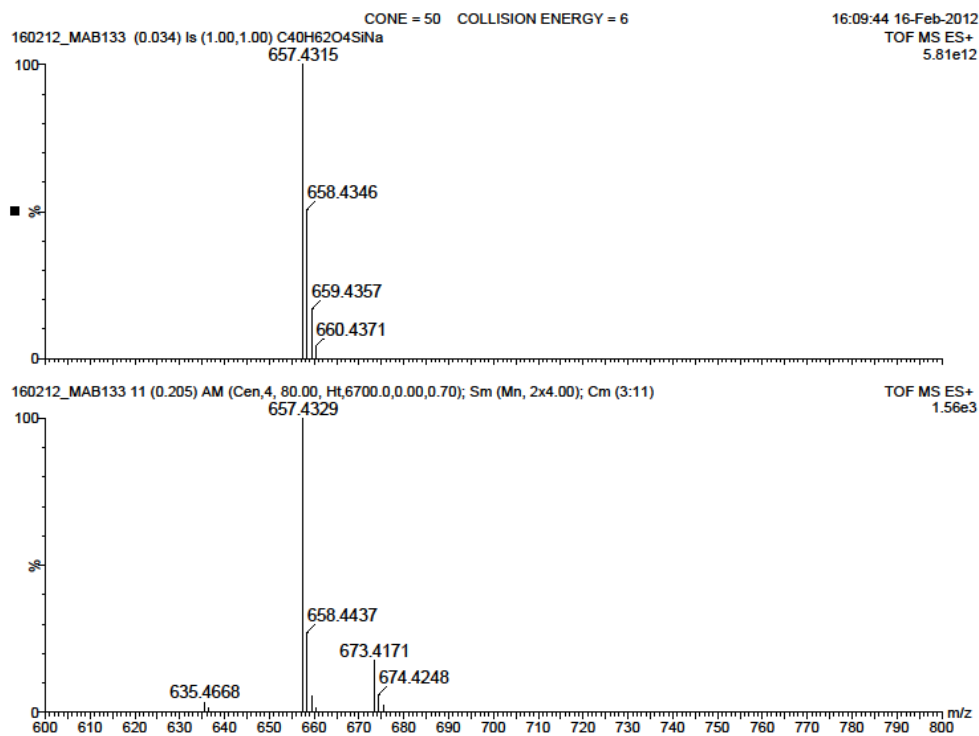
### Anexo 85: HRMS (ESI-TOF) $m/z$ $[M+H]^+$ calcd $C_{30}H_{59}O_4Si$ de *E-162*.



### Anexo 86: RMN de $^1H$ de *E-163* (250 MHz; $C_6D_6$ ).

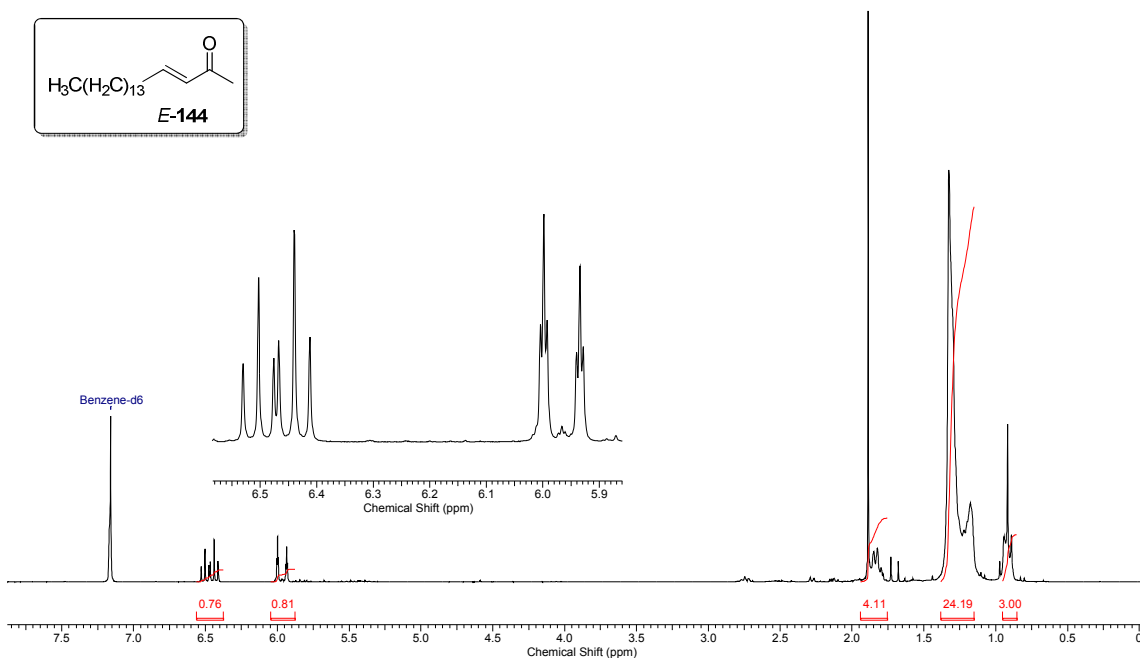


Anexo 87: RMN de  $^{13}\text{C}$  de *E*-163 (62,9 MHz;  $\text{C}_6\text{D}_6$ ).Anexo 88: IV de *E*-163.



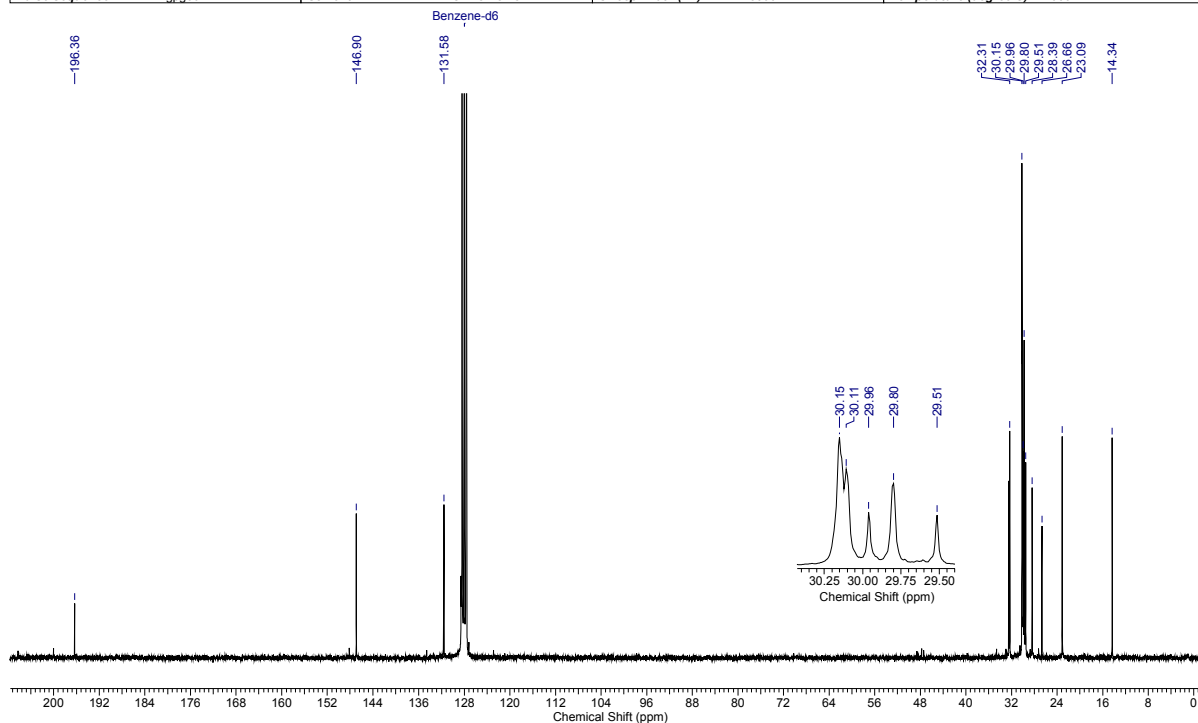
**Anexo 89: HRMS (ESI-TOF)  $m/z$   $[M+Na]^+$  calcd C<sub>40</sub>H<sub>62</sub>O<sub>4</sub>SiNa de E-163.**

Acquisition Time (sec)	3.1654	Comment	MAB34E jun04mabH1.C6D6	Date	04 Jun 2009 19:21:54
File Name	C:\Documents and Settings\All Users\Documents\Marco\primeiro relatorio\2009\250\jun04mabH1(mab34E)_001001r			Frequency (MHz)	250.13
Nucleus	<sup>1</sup> H	Number of Transients	16	Original Points Count	16384
Pulse Sequence	zg30	Solvent	BENZENE-D6	Sweep Width (Hz)	5175.98
				Points Count	32768
				Temperature (degree C)	27.000

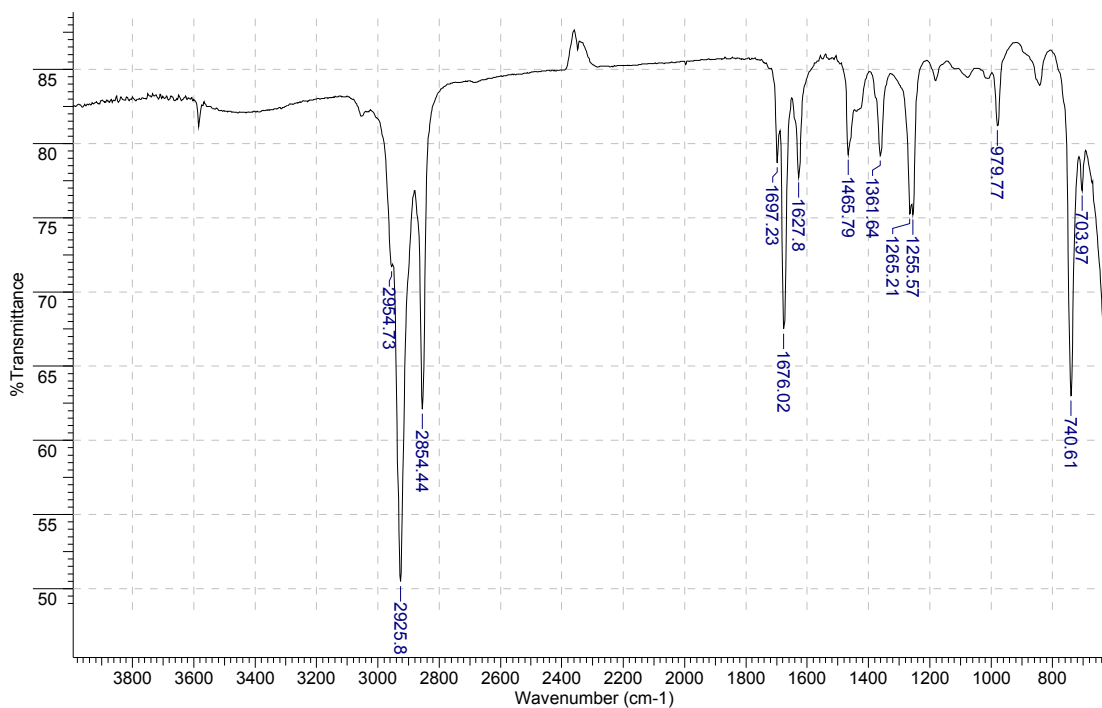


**Anexo 90: RMN de <sup>1</sup>H de E-144 (250 MHz; C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>).**

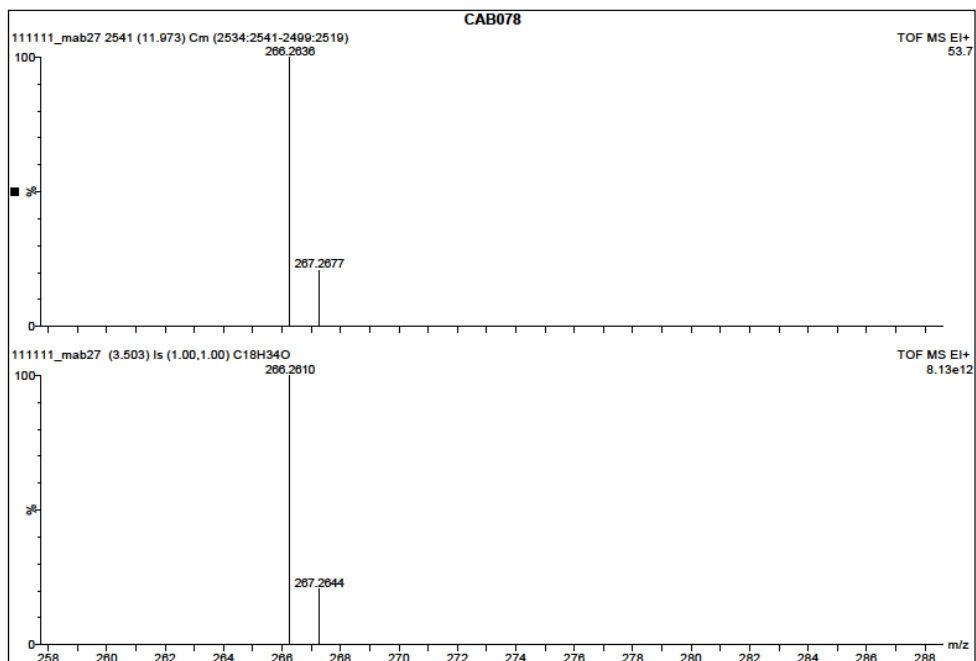
Acquisition Time (sec)		Comment		Date	
1.0879		Marco Antonio - MAB34E - C6D6/250 MHz - jun05mabC		05 Jun 2009 08:45:30	
File Name		Frequency (MHz)		Points Count	
C:\Documents and Settings\All Users\Documents\Marco\primeiro relatório\2009\250jun05mabC(mab34E)_001001r		62.90		32768	
Nucleus		Number of Transients		Original Points Count	
13C		1243		16384	
Pulse Sequence		Solvent		Sweep Width (Hz)	
zpgq30		CHLOROFORM-D		15060.24	
				Temperature (degree C) 27.000	



Anexo 91: RMN de  $^{13}\text{C}$  de *E*-144 (62,9 MHz;  $\text{C}_6\text{D}_6$ ).

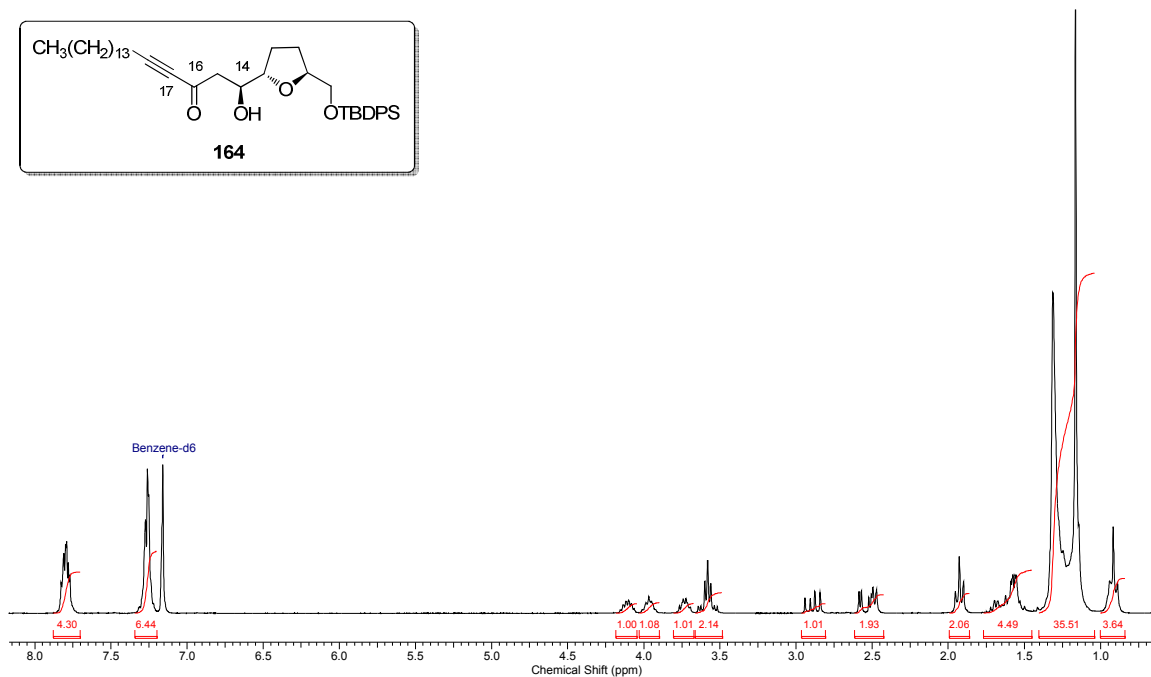
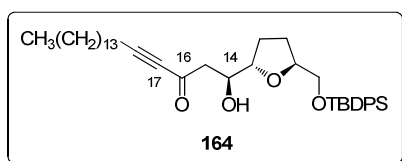


Anexo 92: IV de *E*-144.



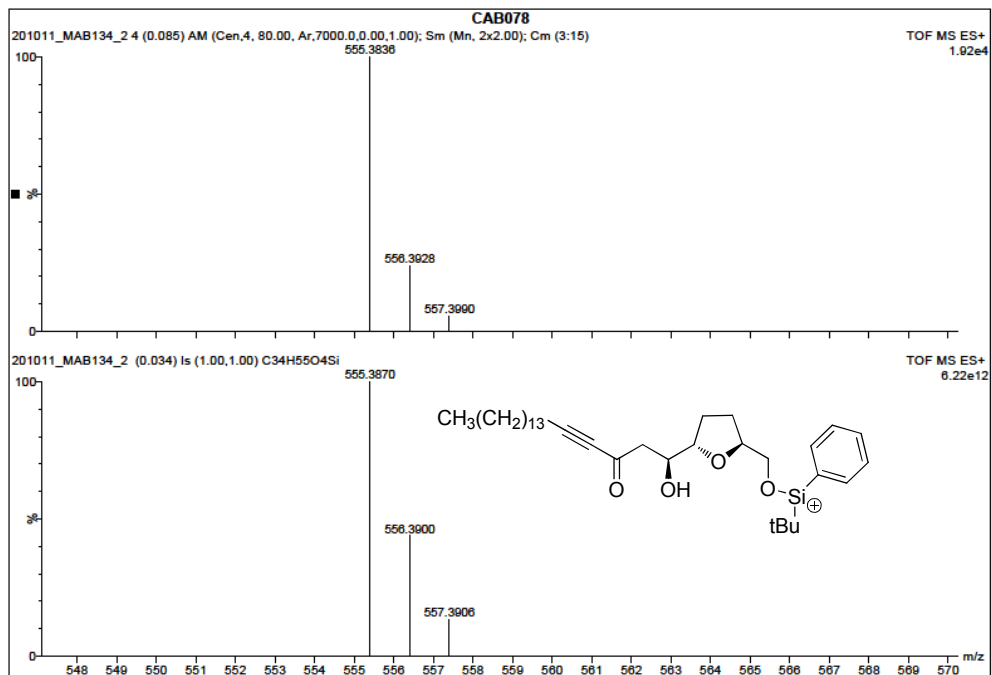
**Anexo 93:** HRMS (EI-TOF)  $m/z$   $[M]^+$  calcd  $C_{18}H_{34}O$  de *E*-144.

Acquisition Time (sec)	3.1654	Comment	Marco "mab134"	C6D6/250MHz dez04mabH	Date	04 Dec 2010 16:37:46	
File Name	F:\terceiro-relatorio\mr\250\2010\dez04mabH_001001r	Frequency (MHz)	250.13	Nucleus	1H		
Number of Transients	8	Original Points Count	16384	Points Count	32768	Pulse Sequence	zg30
Solvent	BENZENE-D6	Sweep Width (Hz)	5175.98	Temperature (degree C)	25.160		



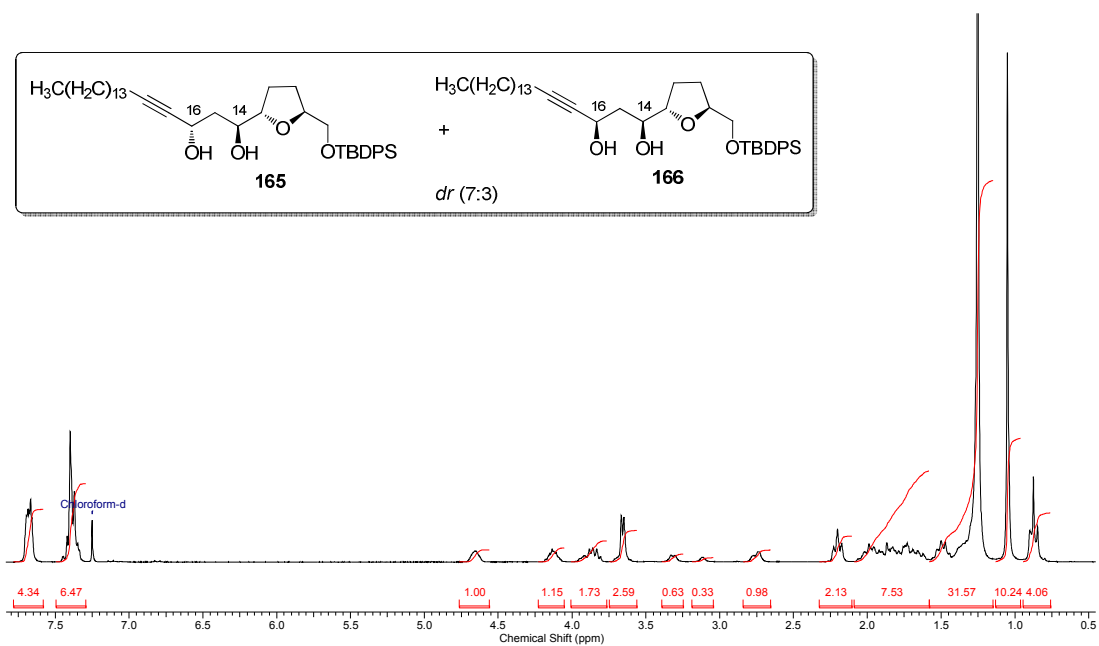
**Anexo 94:** RMN de  $^1H$  de **164** (250 MHz;  $C_6D_6$ ).





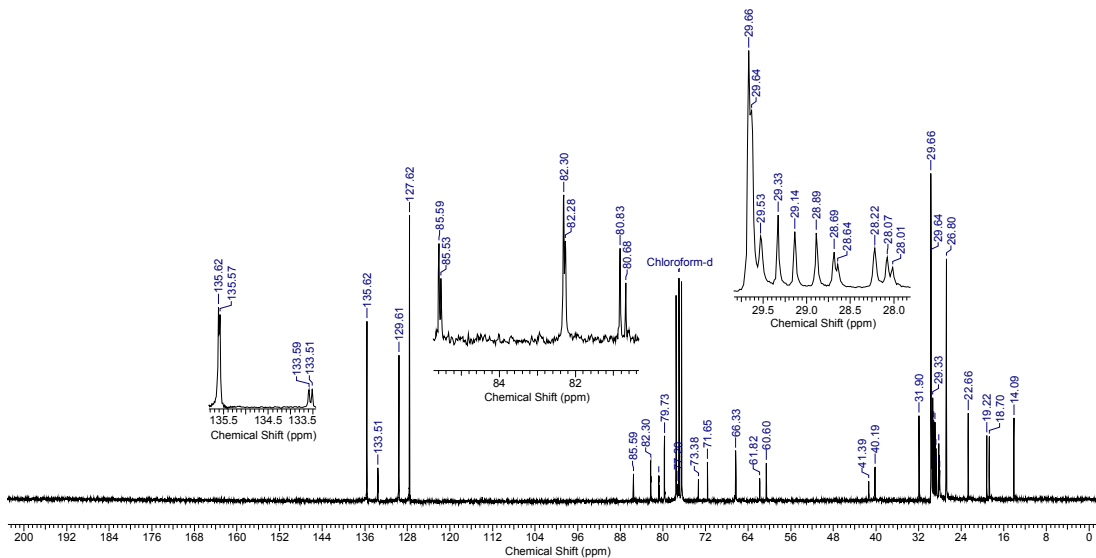
**Anexo 97:** HRMS (ESI-TOF)  $m/z$   $[M - C_6H_5]^+$  calcd  $C_{34}H_{55}O_4Si$  para **164**.

Acquisition Time (sec)	3.1654	Comment	Marco "mab135" CDCl3/250MHz.dez07mabH	Date	07 Dec 2010 07:52:58
File Name	F:\terceiro-relatorio\mr\250\2010\dez07mabH_001001r	Frequency (MHz)	250.13	Nucleus	<sup>1</sup> H
Number of Transients	16	Original Points Count	16384	Points Count	32768
Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	5175.98	Pulse Sequence	zg30
				Temperature (degree C)	25.160



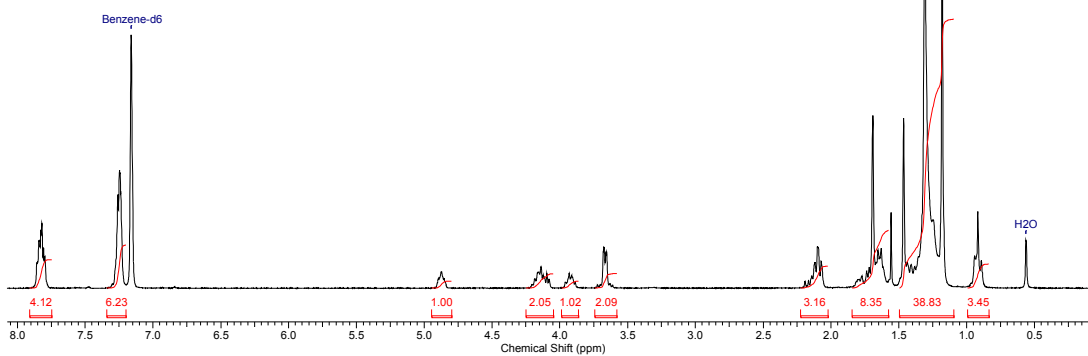
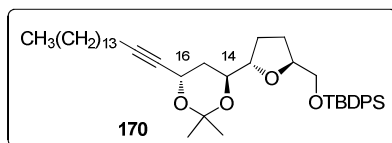
Acquisition Time (sec)	0.5439	Comment	Marco "mab135" CDC3/250MHz dez07mabC	Date	07 Dec 2010 14:02:40
File Name	F:\terceiro-relatorio\mm\250\2010\dez07mabC\dez07mabC_003000fid	Frequency (MHz)	62.90	Nucleus	<sup>13</sup> C
Nucleus	<sup>13</sup> C	Number of Transients	3783	Original Points Count	8192
Pulse Sequence	zpgq30	Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	15060.24
				Temperature (degree C)	25.160

2 Jun 2011



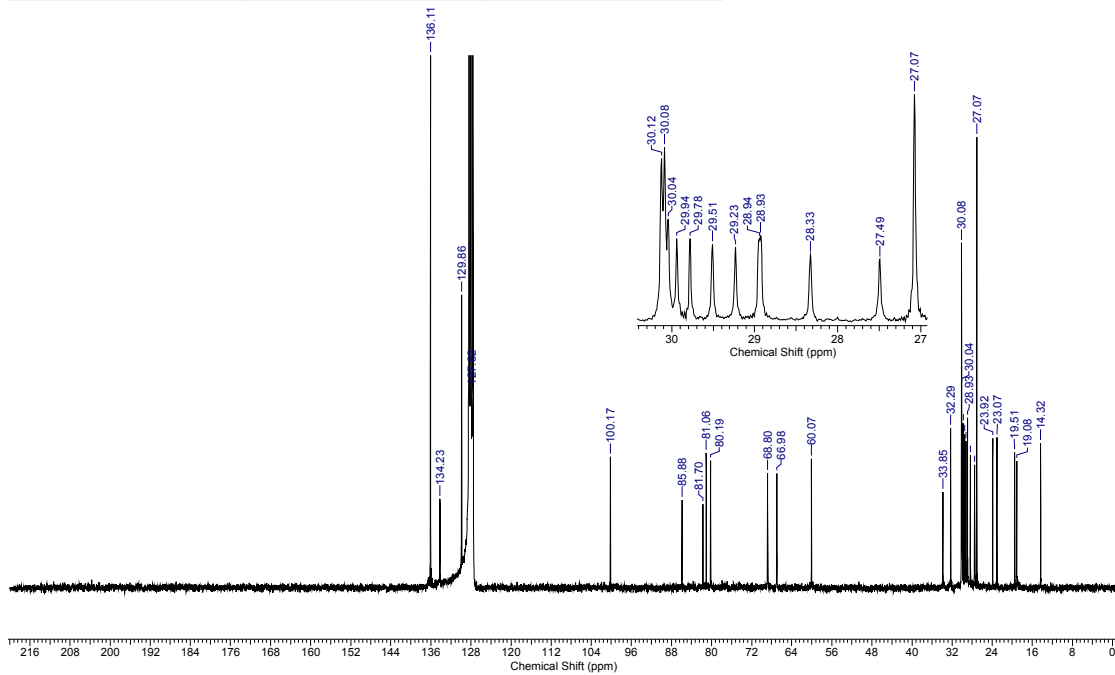
Anexo 99: RMN de <sup>13</sup>C de 165 e 166 (62,9 MHz; CDCl<sub>3</sub>).

Acquisition Time (sec)	3.1654	Comment	marco "mab136b-f1" C6D6/250MHz fev10mabH	Date	10 Feb 2011 17:14:24
File Name	F:\terceiro-relatorio\mm\250\2011\fev10mabH_001001r	Frequency (MHz)	250.13	Nucleus	<sup>1</sup> H
Number of Transients	16	Original Points Count	16384	Points Count	32768
Solvent	BENZENE-D6	Sweep Width (Hz)	5175.98	Temperature (degree C)	25.160
				Pulse Sequence	zq30



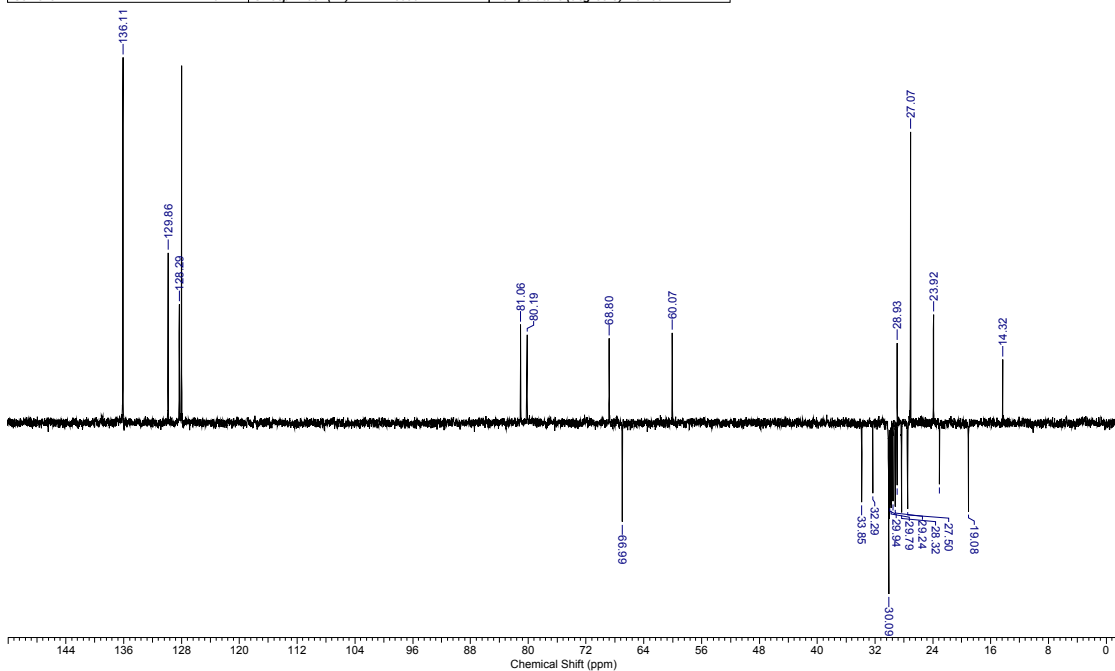
Anexo 100: RMN de <sup>1</sup>H de 170 (250 MHz; C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>).

Acquisition Time (sec)	0.5439	Comment	marco "mab136b-f1" C6D6/250MHz fev10mabC 13C	Date	11 Feb 2011 06:27:56
File Name	F:\terceiro-relatorio\mmr250\2011\fev10mabC_003001r	Frequency (MHz)	62.90	Nucleus	13C
Number of Transients	16145	Original Points Count	8192	Points Count	32768
Solvent	BENZENE-D6	Sweep Width (Hz)	15060.24	Temperature (degree C)	25.160



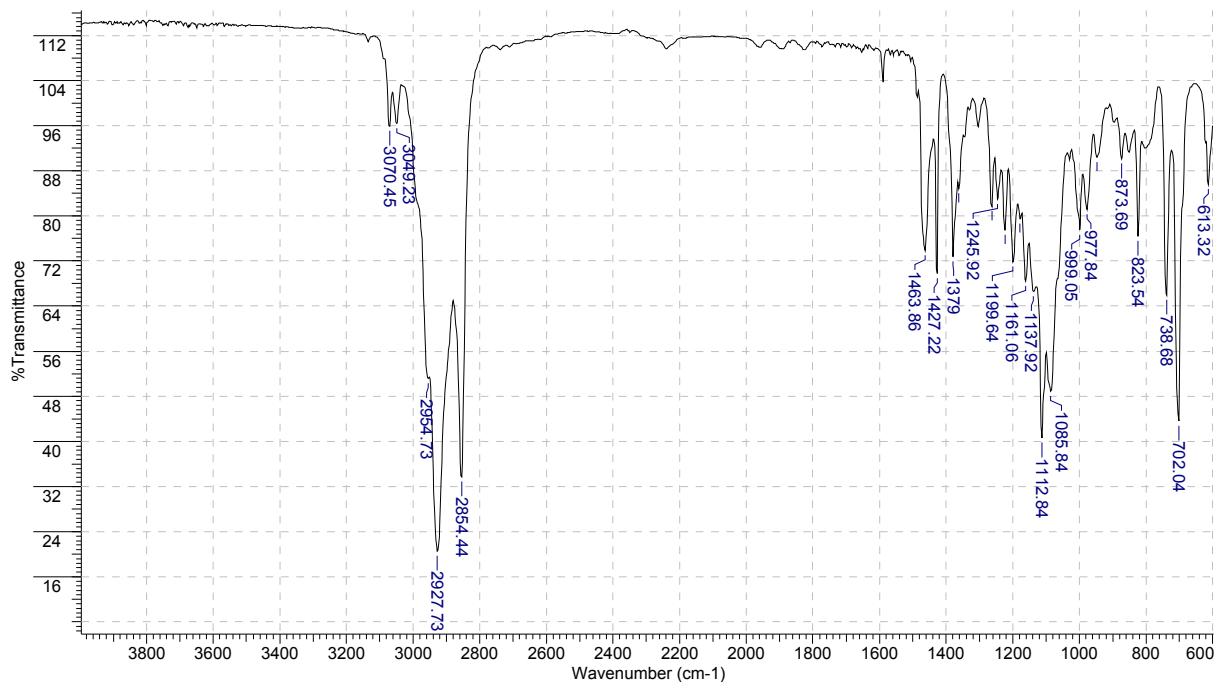
Anexo 101: RMN de  $^{13}\text{C}$  de 170 (62,9 MHz;  $\text{C}_6\text{D}_6$ ).

Acquisition Time (sec)	0.5439	Comment	marco "mab136b-f1" C6D6/250MHz fev10mabC DEPT135	Date	11 Feb 2011 06:28:20
File Name	F:\terceiro-relatorio\mmr250\2011\fev10mabC_001001r	Frequency (MHz)	62.90	Nucleus	13C
Number of Transients	1024	Original Points Count	8192	Points Count	32768
Solvent	BENZENE-D6	Sweep Width (Hz)	15060.24	Temperature (degree C)	25.160

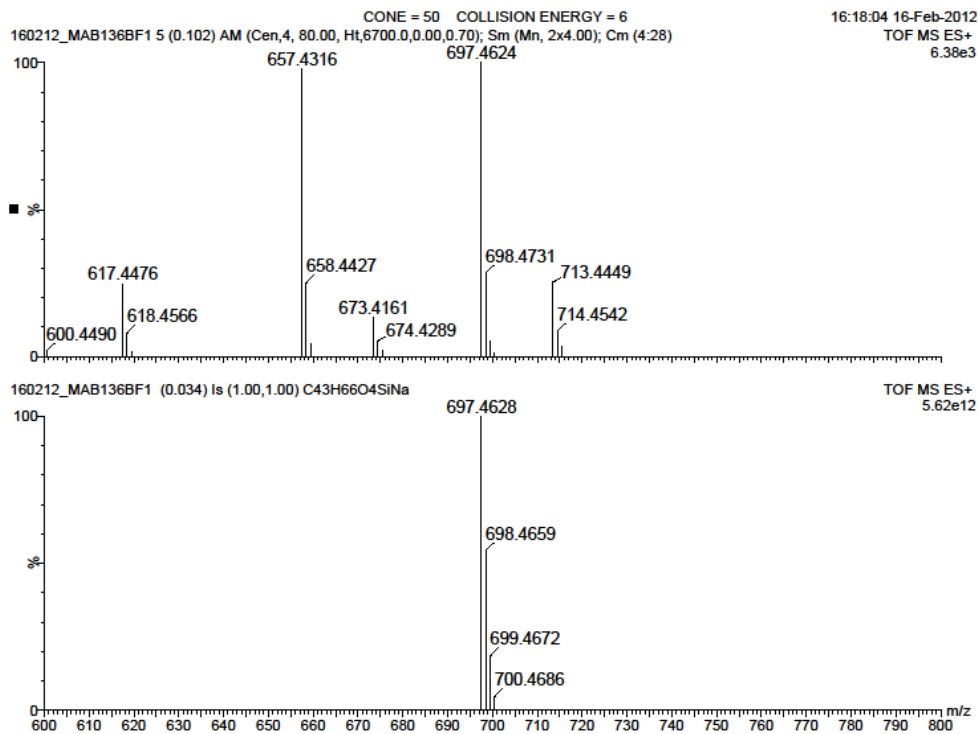


Anexo 102: DEPT135 de 170 (62,9 MHz;  $\text{C}_6\text{D}_6$ ).

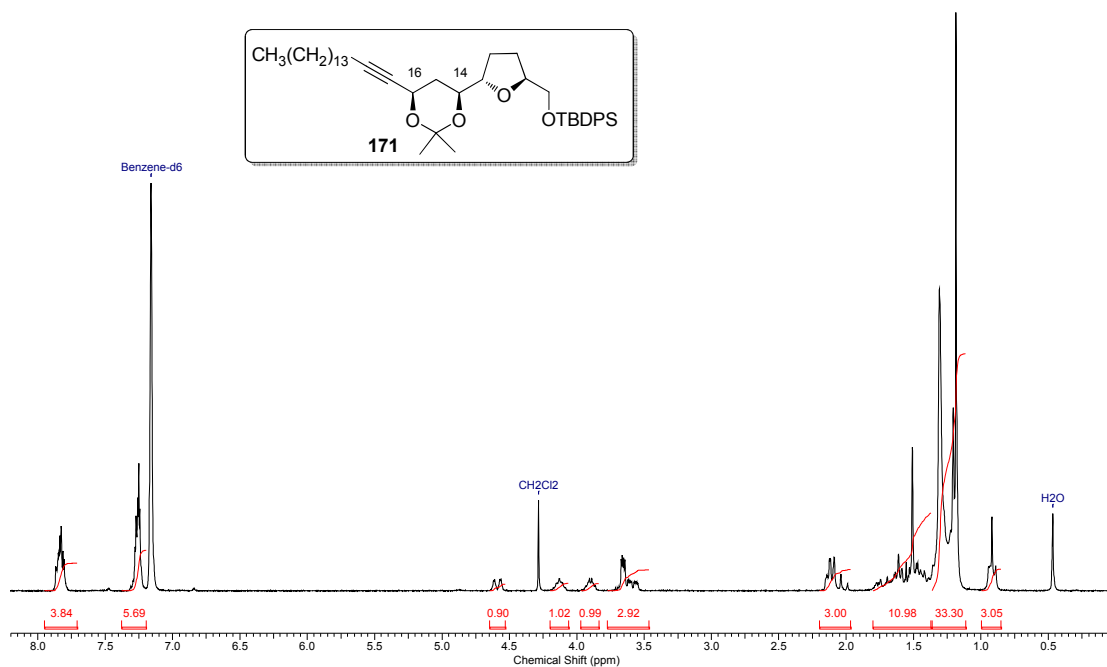




Anexo 103: IV de 170.

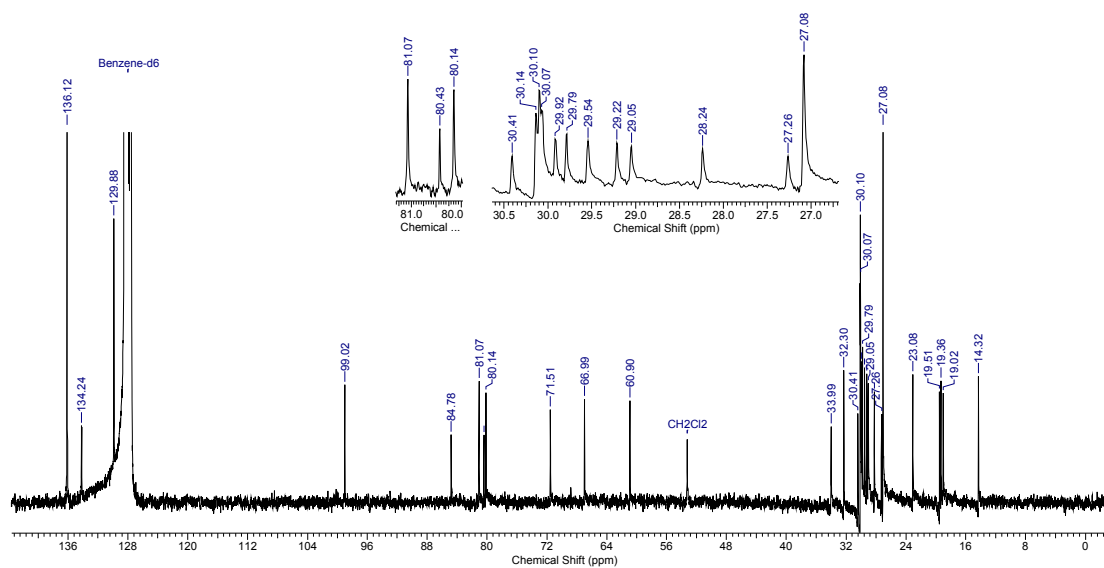
Anexo 104: HRMS (ESI-TOF)  $m/z$   $[M+Na]^+$  calcd C<sub>43</sub>H<sub>66</sub>O<sub>4</sub>SiNa de 170.

Acquisition Time (sec)	3.1654	Date	13 Feb 2011 15:13:58	File Name	F:\terceiro-relatorio\nmr\250\2011\fev13mabH_001001r
Frequency (MHz)	250.13	Nucleus	<sup>1</sup> H	Number of Transients	32
Pulse Sequence	zg30	Solvent	BENZENE-D6	Original Points Count	16384
				Sweep Width (Hz)	5175.98
				Points Count	32768
				Temperature (degree C)	25.160



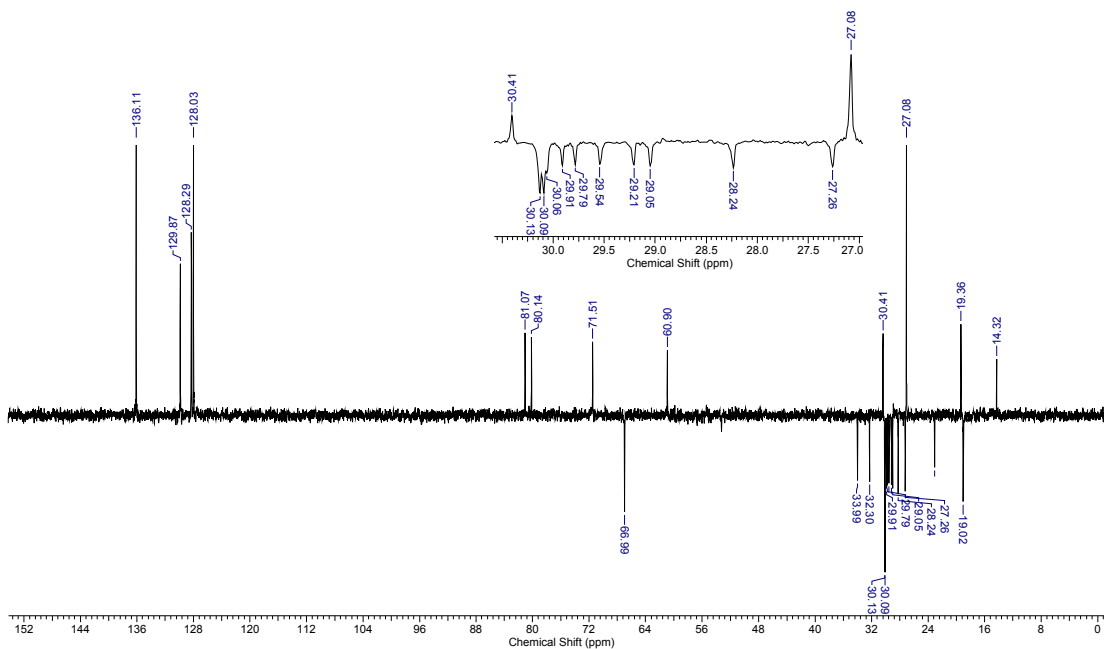
Anexo 105: RMN de <sup>1</sup>H de 171 (250 MHz; C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>).

Acquisition Time (sec)	0.5439	Comment	marco "mab136b-f2" C6d6/250MHz fev13mabC 13C	Date	14 Feb 2011 06:20:24
File Name	F:\terceiro-relatorio\nmr\250\2011\fev13mabC_002001r	Frequency (MHz)	62.90	Nucleus	<sup>13</sup> C
Number of Transients	17431	Original Points Count	8192	Points Count	32768
Solvent	BENZENE-D6	Sweep Width (Hz)	15060.24	Temperature (degree C)	25.160
				Pulse Sequence	zpgq30

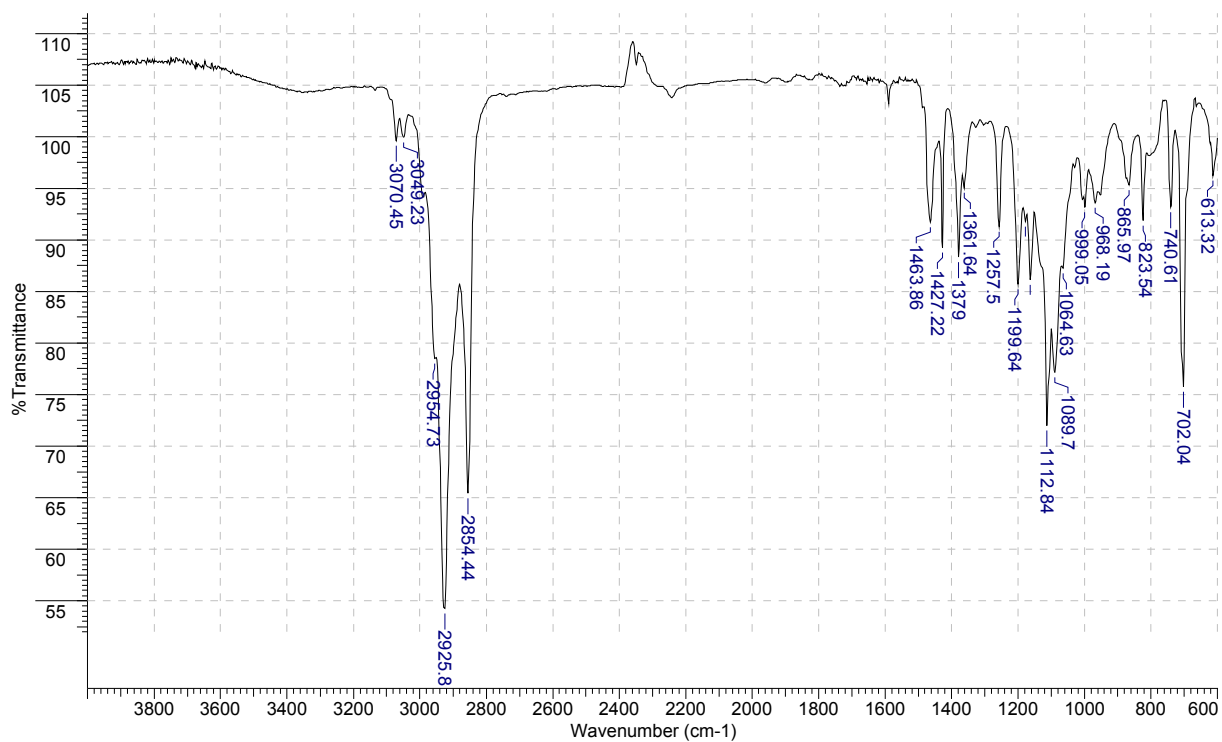


Anexo 106: RMN de <sup>13</sup>C de 171 (62,9 MHz; C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>).

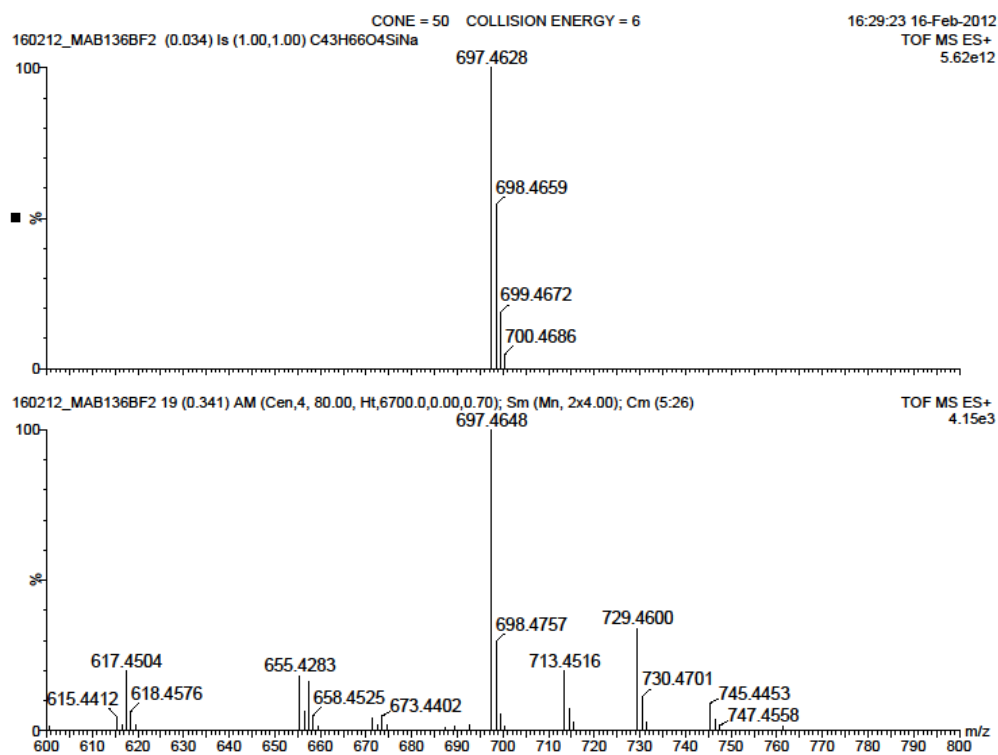
Acquisition Time (sec)	0.5439	Date	14 Feb 2011 06:20:36	File Name	F:\terceiro-relatorio\nmr\250\2011\fev13mabc_001001r
Frequency (MHz)	62.90	Nucleus	<sup>13</sup> C	Original Points Count	8192
Pulse Sequence	dept135	Solvent	BENZENE-D6	Sweep Width (Hz)	15060.24
				Temperature (degree C)	25.160
				Points Count	32768



Anexo 107: RMN de DEPT135 de 171 (62,9 MHz; C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>).

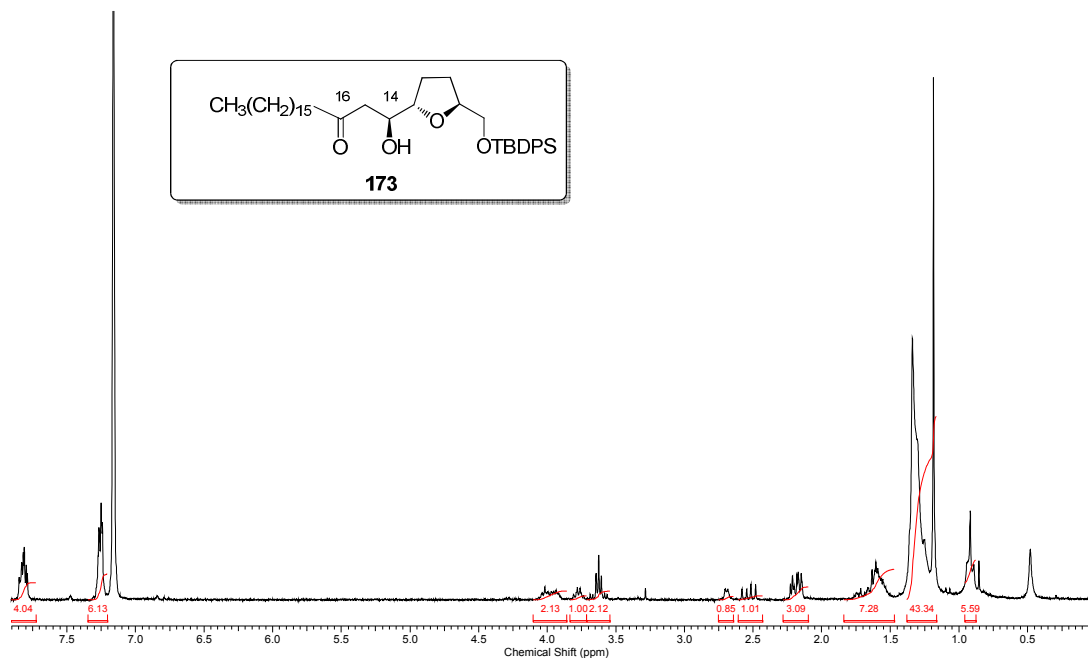


Anexo 108: IV de 171.



**Anexo 109: HRMS (ESI-TOF)  $m/z$   $[M+Na]^+$  calcd C<sub>43</sub>H<sub>66</sub>O<sub>4</sub>SiNa para 171.**

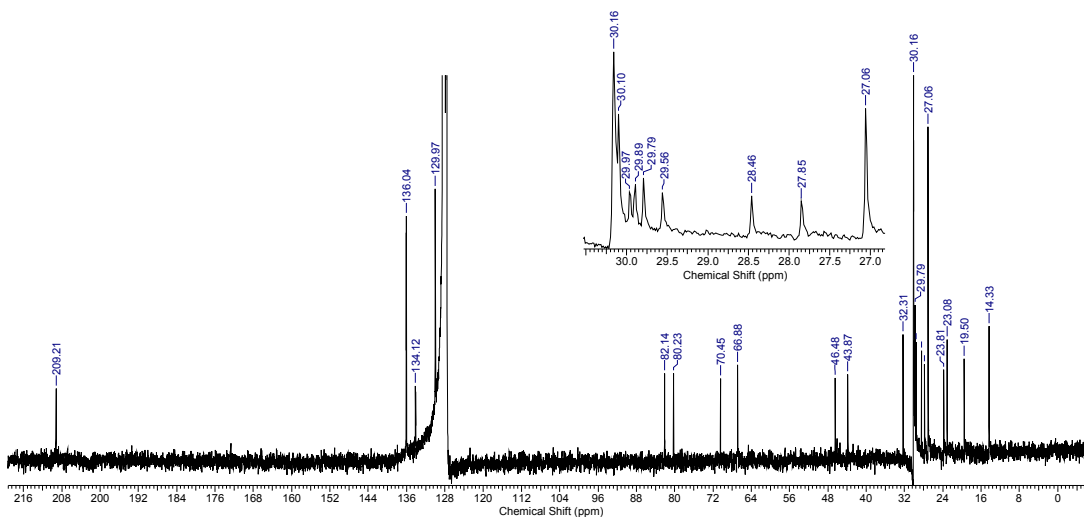
Acquisition Time (sec)	3.1654	Date	13 Jan 2011 12:12:40	File Name	F:\terceiro-relatorio\nmr\250\2011\jan13\mabH_001001r
Frequency (MHz)	250.13	Nucleus	<sup>1</sup> H	Number of Transients	7
Pulse Sequence	zg30	Solvent	BENZENE-D6	Original Points Count	16384
				Sweep Width (Hz)	5175.98
				Points Count	32768
				Temperature (degree C)	25.160



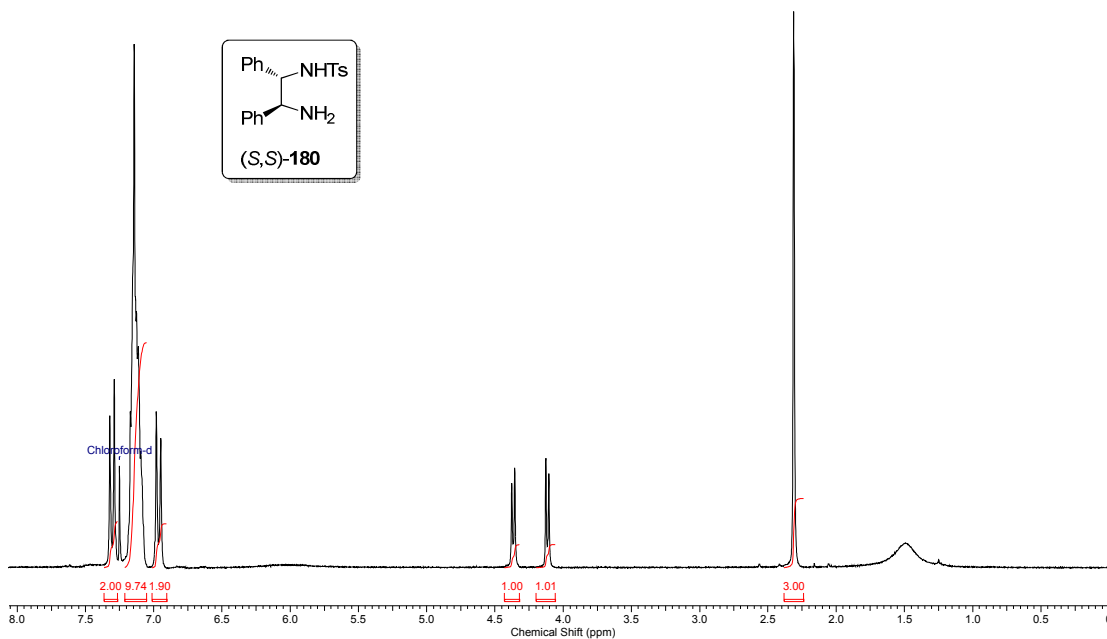
**Anexo 110: RMN de <sup>1</sup>H de 173 (250 MHz; C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>).**

Acquisition Time (sec)	Comment	Date
0.5439	marco "indlar" C6D6/250MHz_jan13mabC_13C	14 Jan 2011 09:57:20
File Name	F:\terceiro-relatorio\m\backup\250\2011\jan13mabC\jan13mabC_003000fid	Frequency (MHz)
13C	Number of Transients 13491	8192
Pulse Sequence	zpgp30	Sweep Width (Hz)
	Solvent BENZENE-D6	15060.24
		Temperature (degree C)
		25.160

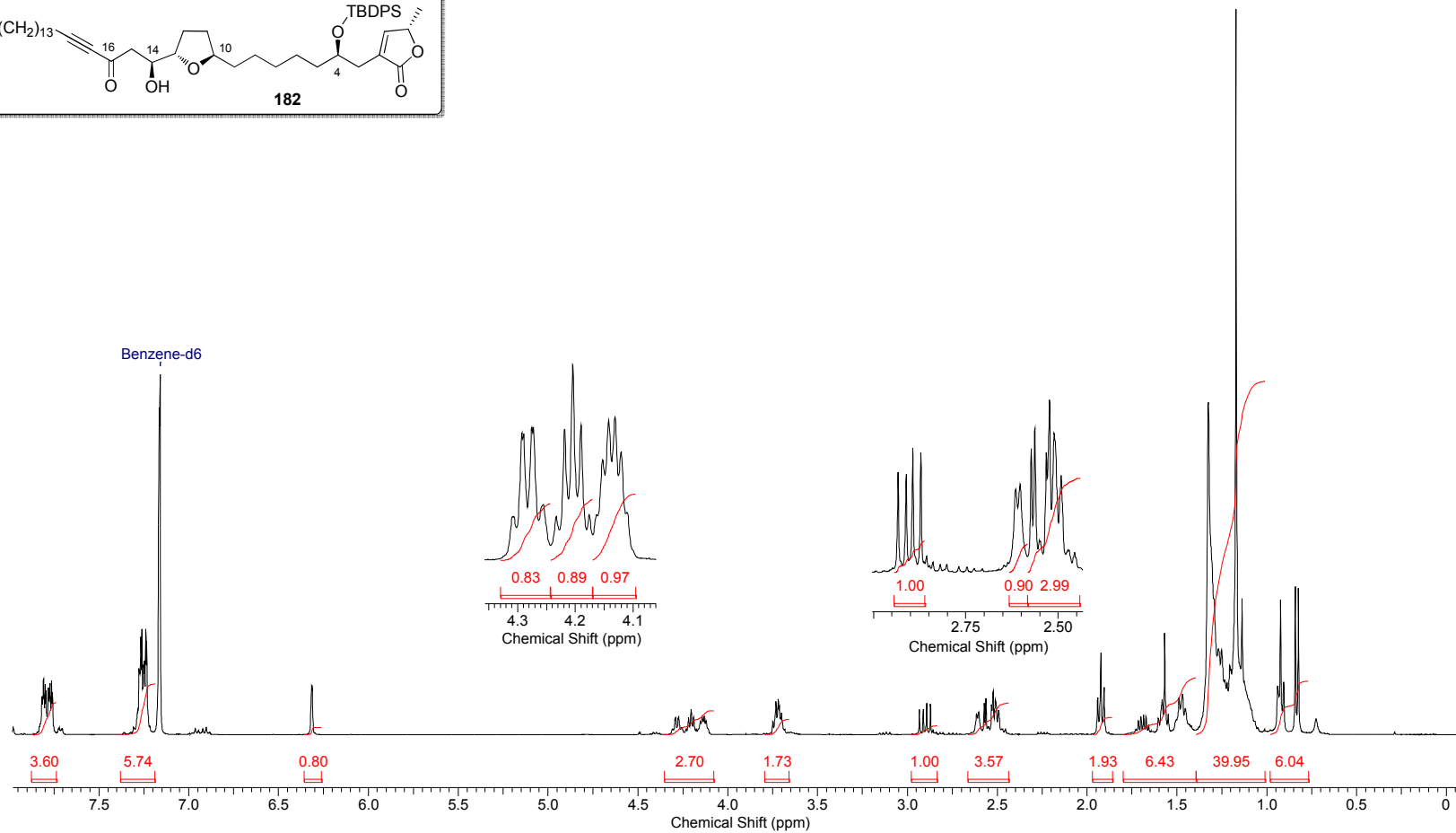
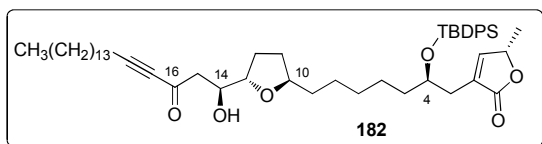
1 Jun 2011

Anexo 111: RMN de  $^{13}\text{C}$  de **173** (62,9 MHz;  $\text{C}_6\text{D}_6$ ).

Acquisition Time (sec)	Comment	Date
3.1654	Marco "mab139-a" cdcl3 250MHz_jan27mabH3	27 Jan 2011 18:18:58
File Name	F:\terceiro-relatorio\m\backup\250\2011\jan27mabH3_001001r	Frequency (MHz)
250.13	Number of Transients	16384
32	Original Points Count	32768
Pulse Sequence	zq30	Temperature (degree C)
25.160	Solvent	CHLOROFORM-D
		Sweep Width (Hz)
		5175.98

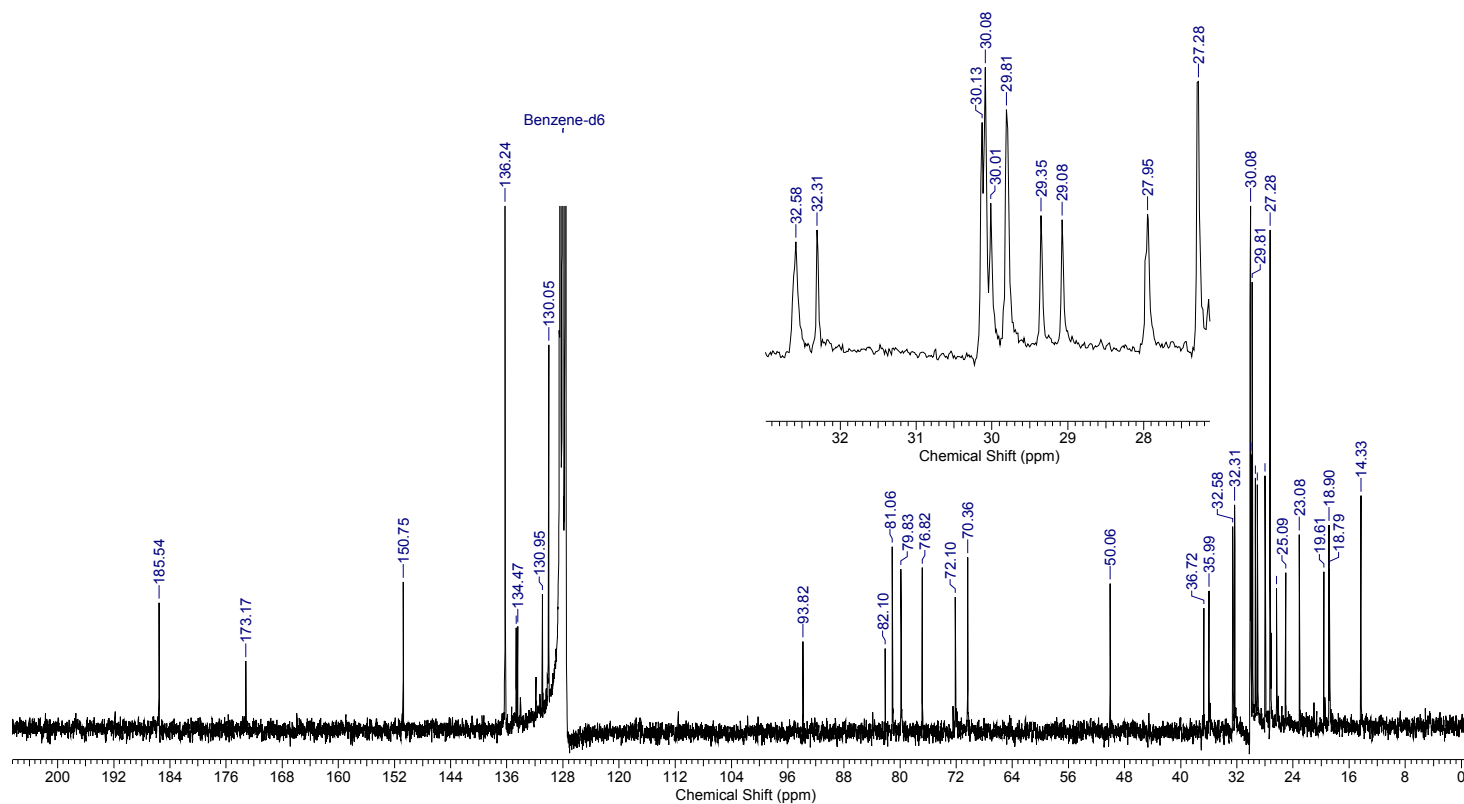
Anexo 112: RMN de  $^1\text{H}$  de **(S,S)-180** (250 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).

Acquisition Time (sec)	1.9923	Date	03 Mar 2011 09:12:56						
File Name	F:\terceiro-relatorio\nmr\backup\400\2011\mar03\mabH1_001001r			Frequency (MHz)	400.13	Nucleus	1H		
Number of Transients	32	Original Points Count	16384	Points Count	32768	Pulse Sequence	zg30	Solvent	BENZENE-D6
Sweep Width (Hz)	8223.68	Temperature (degree C)	24.060						

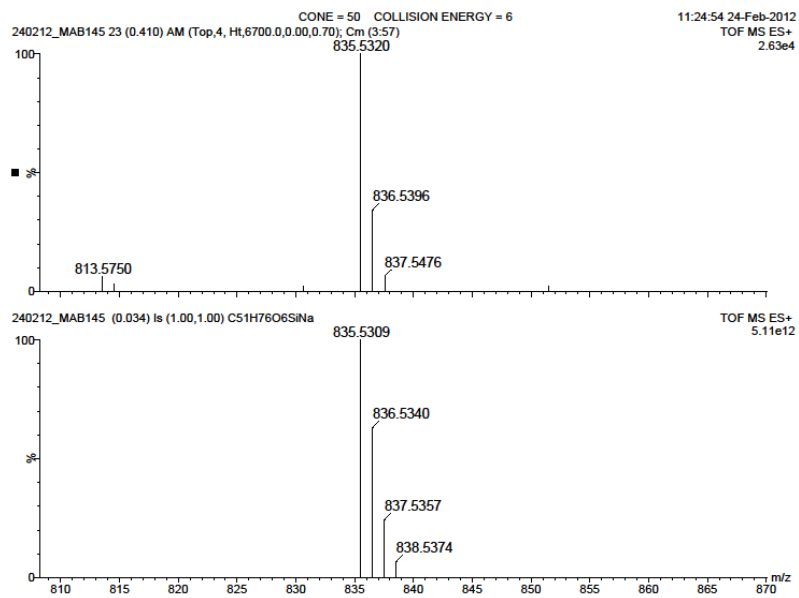


Anexo 113: RMN de <sup>1</sup>H de 182 (400 MHz; C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>).

Acquisition Time (sec)	0.5439	Comment	Marco MAB145 C6D6 mar02mabC	Date	02 Mar 2011 16:19:12
File Name	F:\terceiro-relatorio\mrn\backup\250\2011\mar02mabC\mar02mabC_001000fid			Frequency (MHz)	62.90
Nucleus	13C	Number of Transients	2605	Original Points Count	8192
Pulse Sequence	zpgg30	Solvent	BENZENE-D6	Sweep Width (Hz)	15060.24
				Points Count	16384
				Temperature (degree C)	25.160

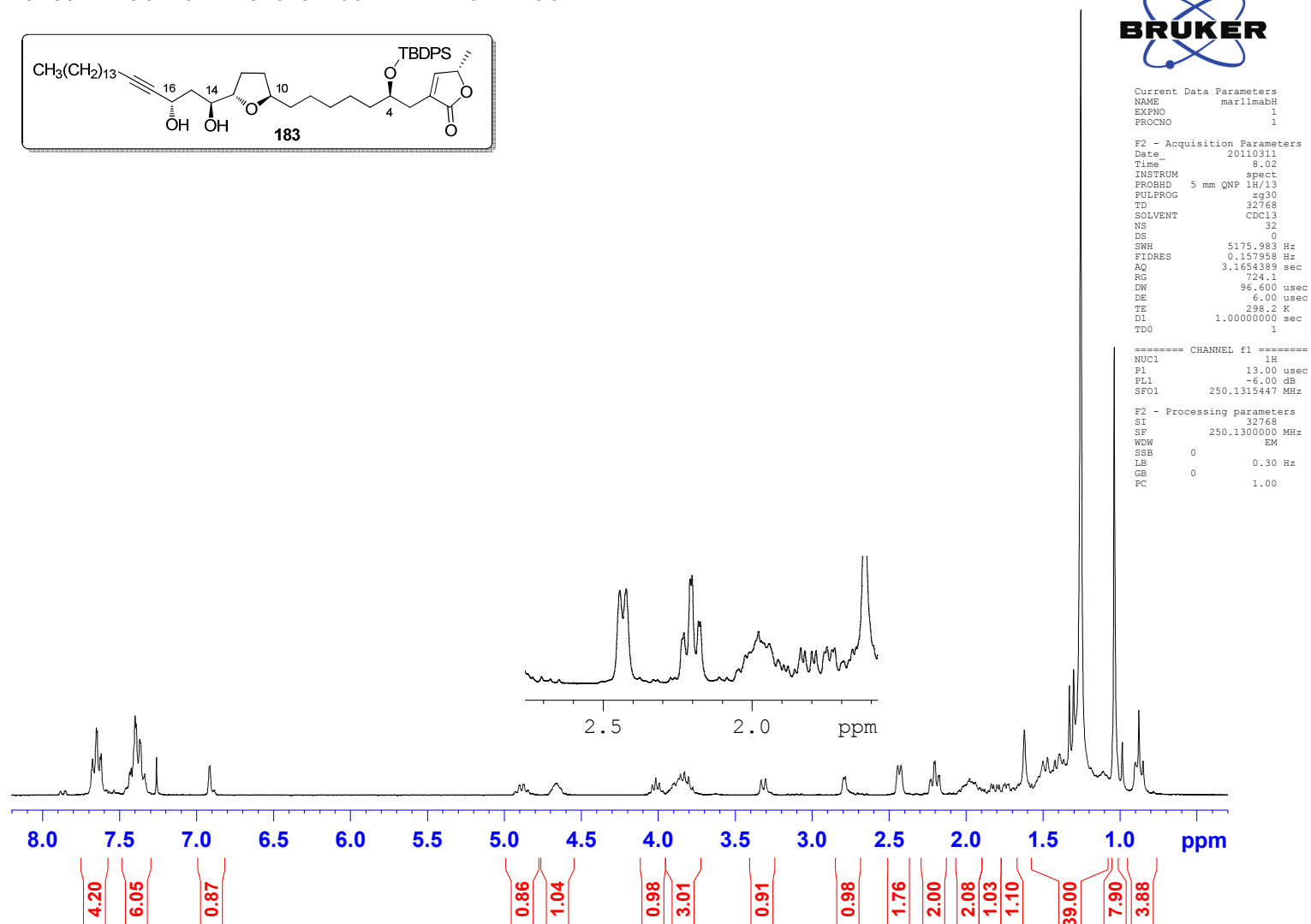
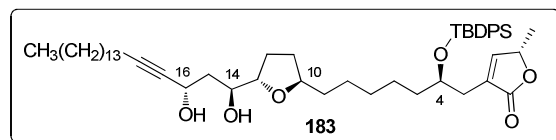


Anexo 114: RMN de  $^{13}\text{C}$  de 182 (62,9 MHz;  $\text{C}_6\text{D}_6$ ).

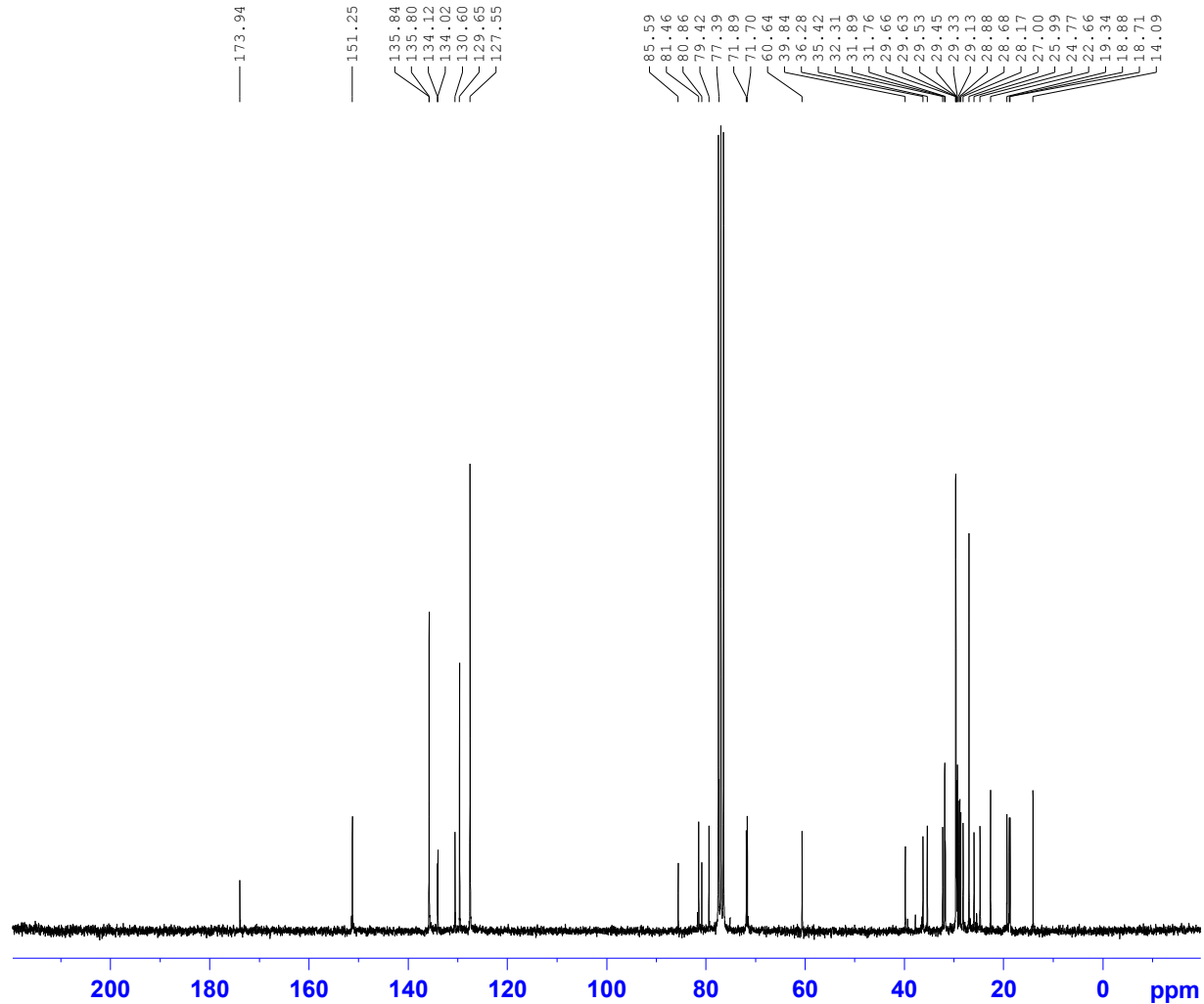


**Anexo 115:** HRMS (ESI-TOF)  $m/z$   $[M+Na]^+$  calcd C<sub>51</sub>H<sub>76</sub>O<sub>6</sub>SiNa para **189**.



Marco "mab146" - CDCl<sub>3</sub> 250 MHz - mar11mabHAnexo 116: RMN de <sup>1</sup>H de **183** (250 MHz; CDCl<sub>3</sub>) (Obtido do aduto de aldol **182**).

Marco Antonio - MAB146 - CDC13 - 250MHz - jul28mabC



Current Data Parameters  
 NAME jul28mabC  
 EXPNO 3  
 PROCNO 1

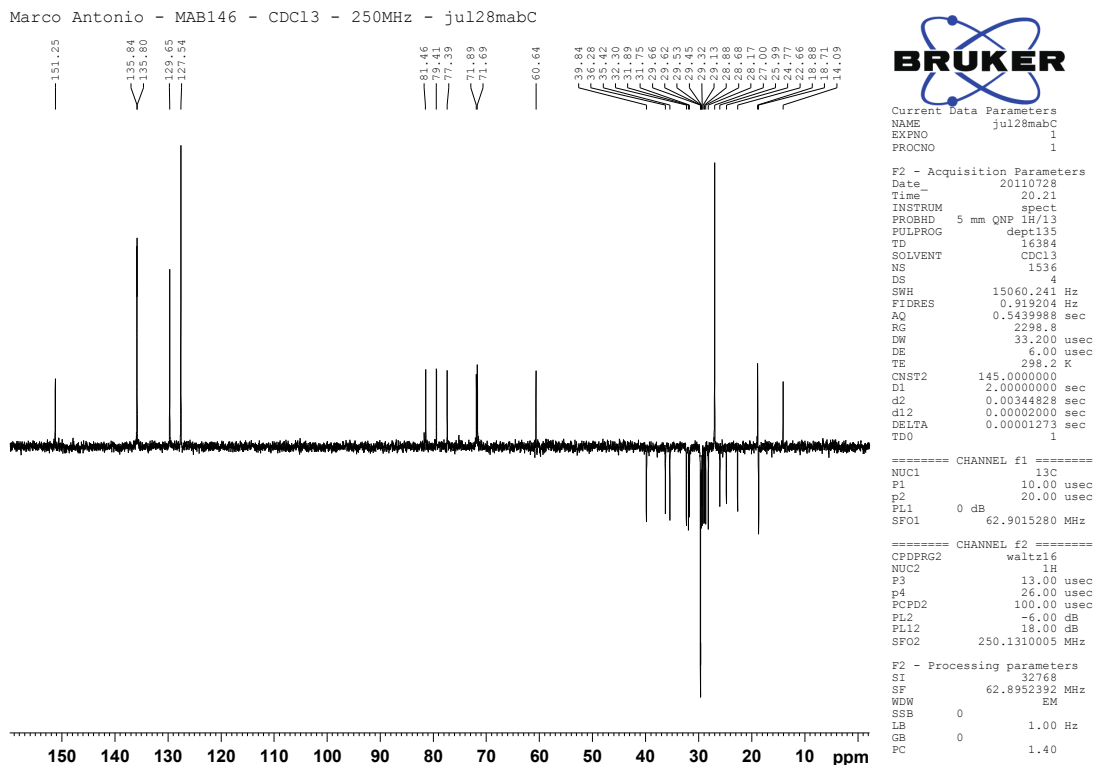
F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20110729  
 Time\_ 6.59  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm QNP 1H/13  
 PULPROG zgpg30  
 TD 16384  
 SOLVENT CDC13  
 NS 13142  
 DS 0  
 SWH 15060.241 Hz  
 FIDRES 0.919204 Hz  
 AQ 0.5439988 sec  
 RG 456.1  
 DW 33.200 usec  
 DE 6.00 usec  
 TE 298.2 K  
 D1 2.00000000 sec  
 d11 0.03000000 sec  
 DELTA 1.89999998 sec  
 TD0 1

===== CHANNEL f1 =====  
 NUC1 13C  
 P1 10.00 usec  
 PL1 0 dB  
 SFO1 62.9015280 MHz

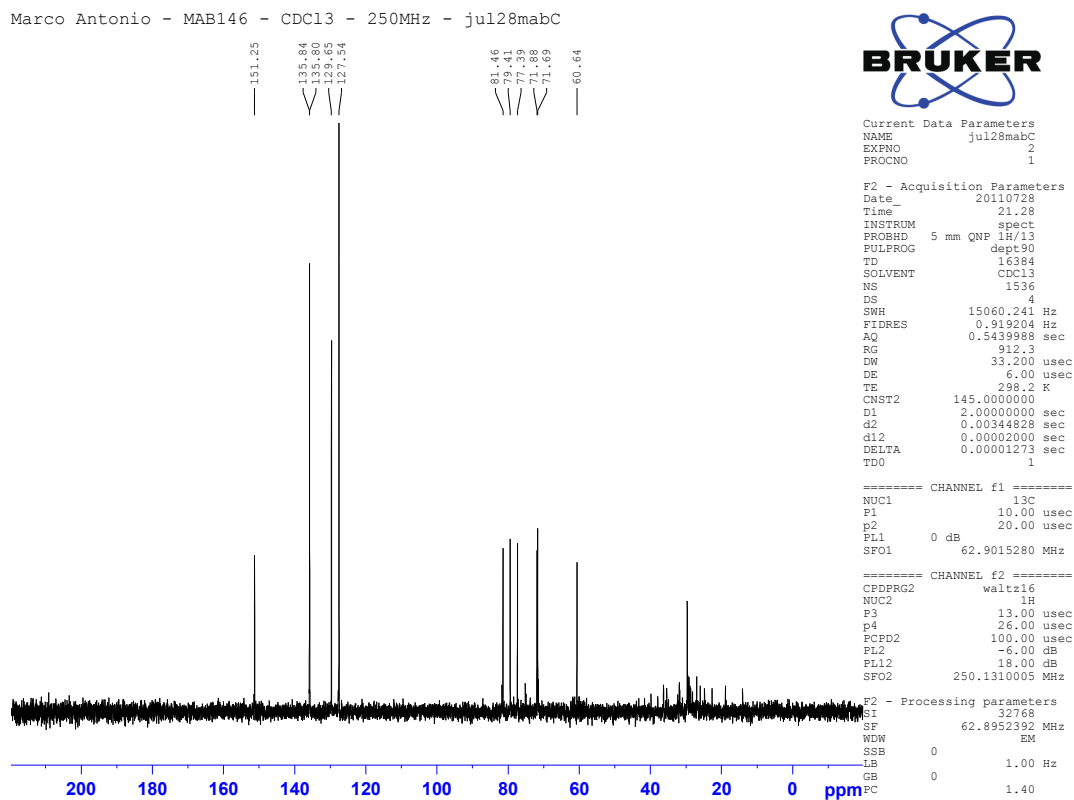
===== CHANNEL f2 =====  
 CPDPRG2 waltz16  
 NUC2 1H  
 PCPD2 100.00 usec  
 PL2 -6.00 dB  
 PL12 18.00 dB  
 PL13 18.00 dB  
 SFO2 250.1310005 MHz

F2 - Processing parameters  
 SI 32768  
 SF 62.8952390 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 1.00 Hz  
 GB 0  
 PC 1.40

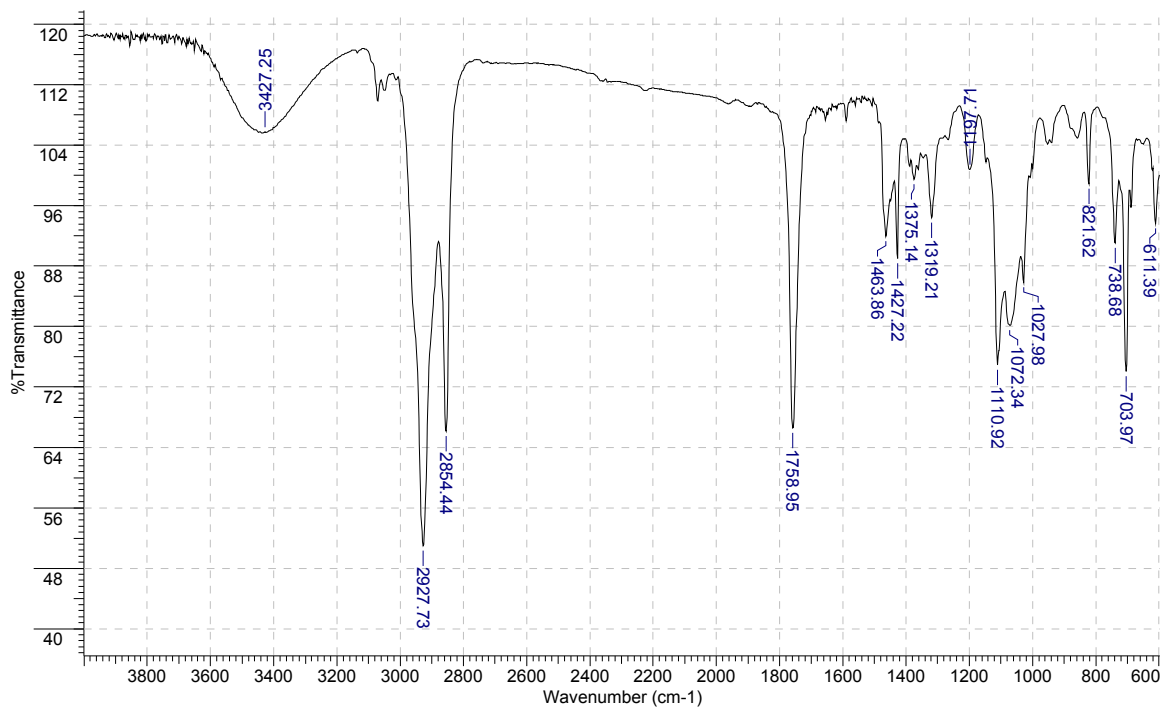
Anexo 117: RMN de  $^{13}\text{C}$  de **183** (62,9 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) (Obtido do aduto de aldol **182**).



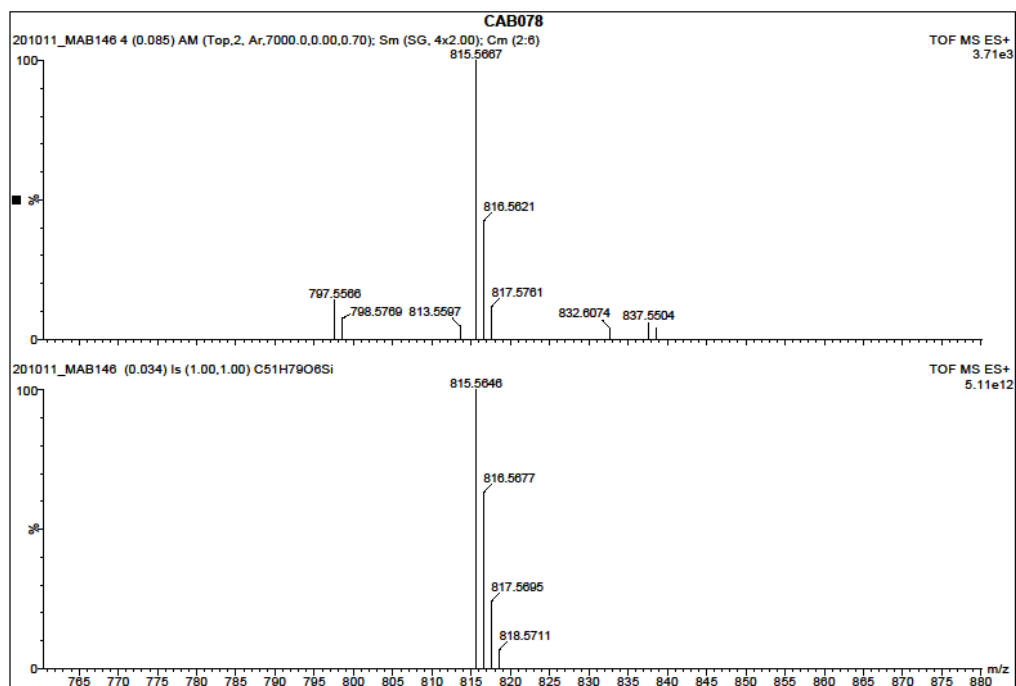
Anexo 118: RMN de DEPT135 de 183 (62,9 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).

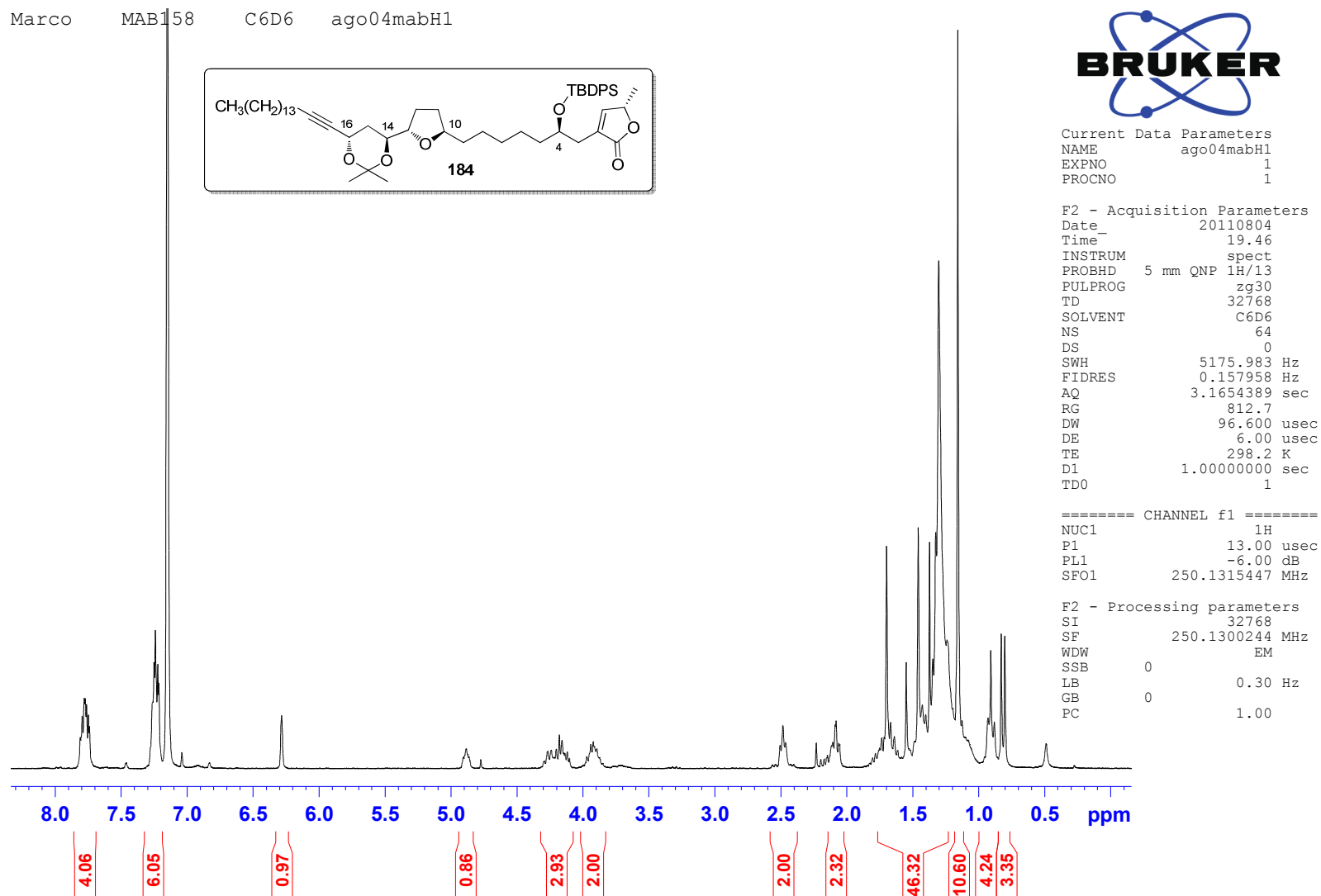


Anexo 119: RMN de DEPT90 de 183 (62,9 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).

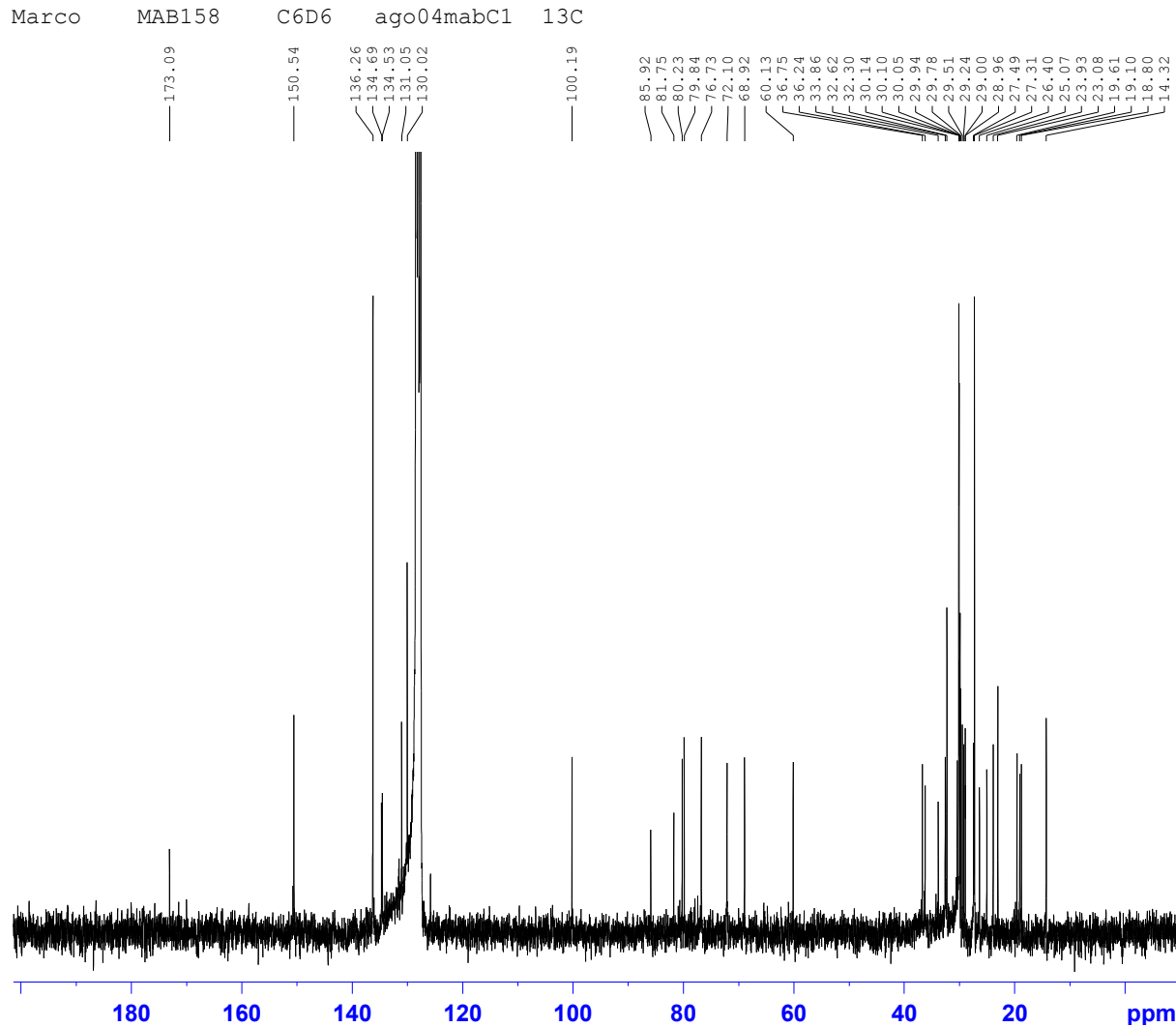


Anexo 120: IV de 183.

Anexo 121: HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> calcd C<sub>51</sub>H<sub>79</sub>O<sub>6</sub>Si de 183.



Anexo 122: RMN de  $^1\text{H}$  de **184** (250 MHz;  $\text{C}_6\text{D}_6$ ).



Current Data Parameters  
 NAME ago04mabC1  
 EXPNO 2  
 PROCNO 1

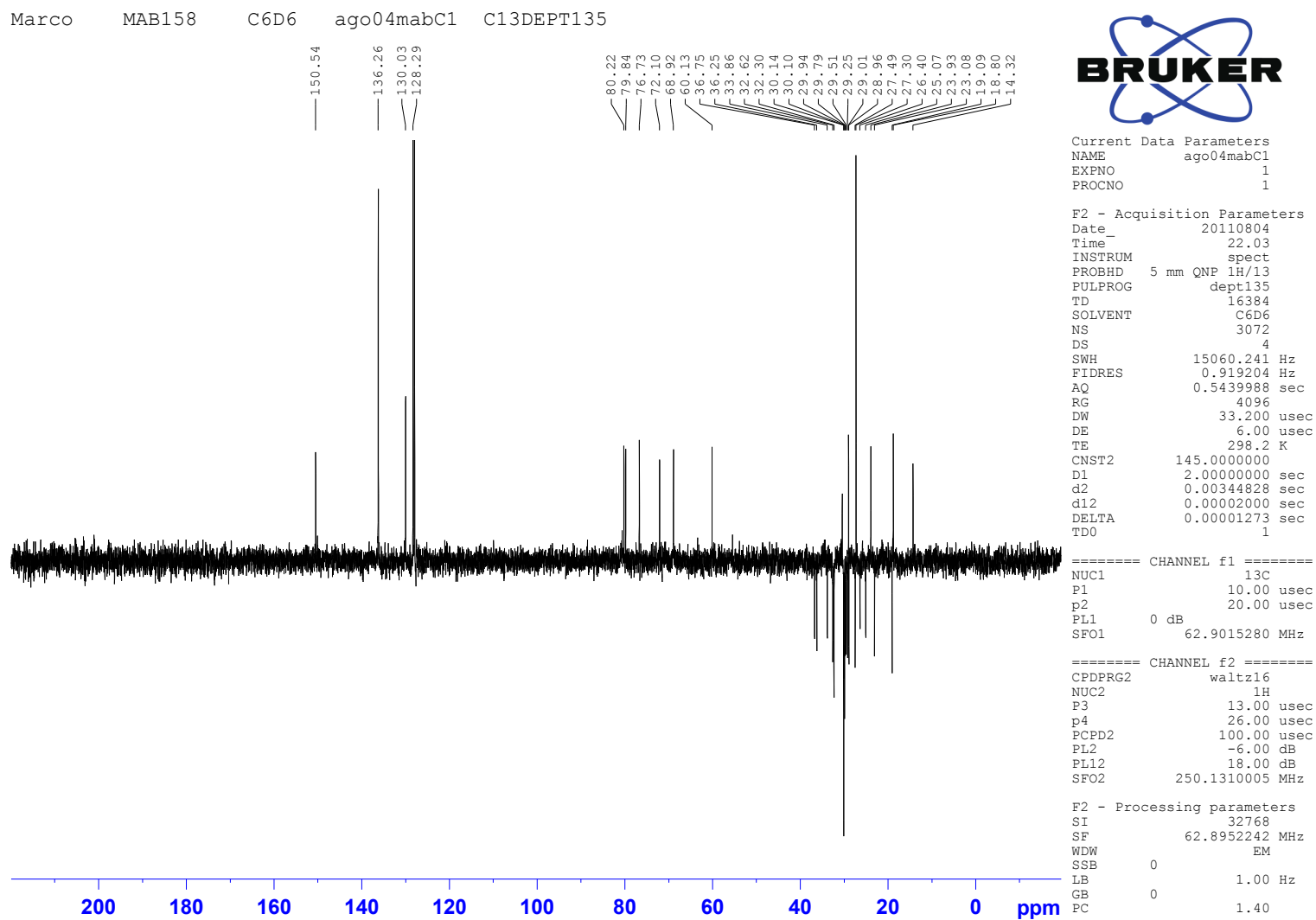
F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20110805  
 Time\_ 7.57  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm QNP 1H/13  
 PULPROG zgpg30  
 TD 16384  
 SOLVENT C6D6  
 NS 13661  
 DS 0  
 SWH 15060.241 Hz  
 FIDRES 0.919204 Hz  
 AQ 0.5439988 sec  
 RG 406.4  
 DW 33.200 usec  
 DE 6.00 usec  
 TE 298.2 K  
 D1 2.0000000 sec  
 d11 0.0300000 sec  
 DELTA 1.89999998 sec  
 TD0 1

===== CHANNEL f1 =====  
 NUC1 13C  
 P1 10.00 usec  
 PL1 0 dB  
 SFO1 62.9015280 MHz

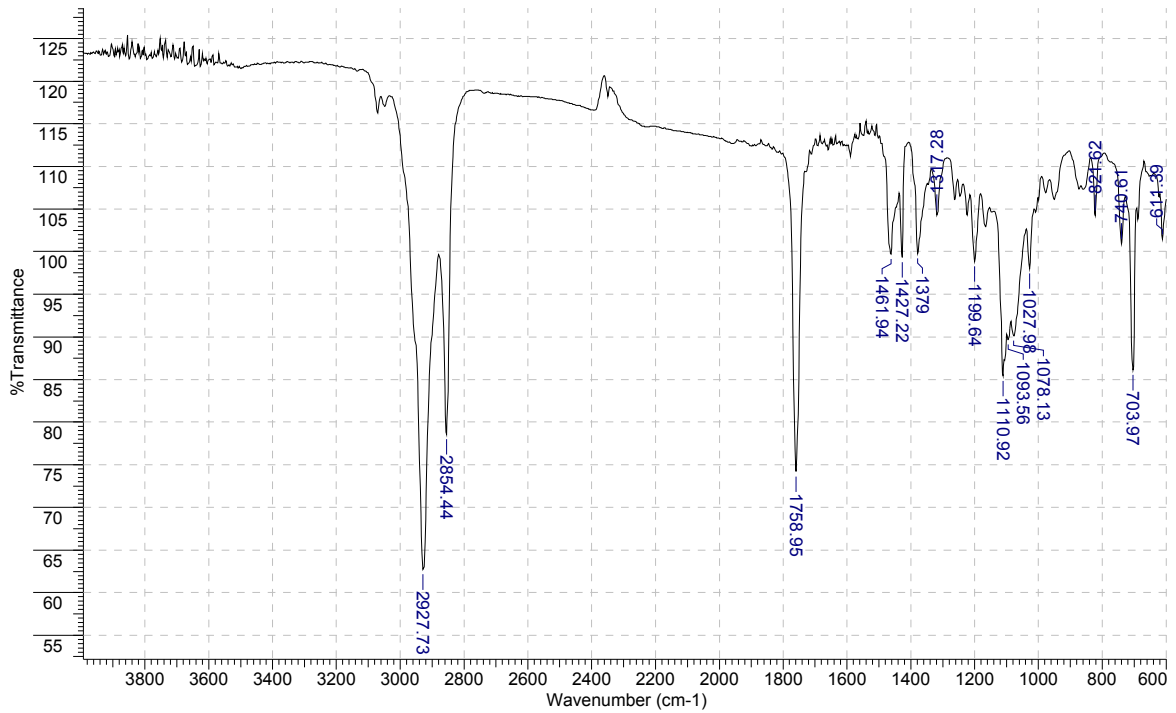
===== CHANNEL f2 =====  
 CPDPRG2 waltz16  
 NUC2 1H  
 PCPD2 100.00 usec  
 PL2 -6.00 dB  
 PL12 18.00 dB  
 PL13 18.00 dB  
 SFO2 250.1310005 MHz

F2 - Processing parameters  
 SI 32768  
 SF 62.8952241 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 1.00 Hz  
 GB 0  
 PC 1.40

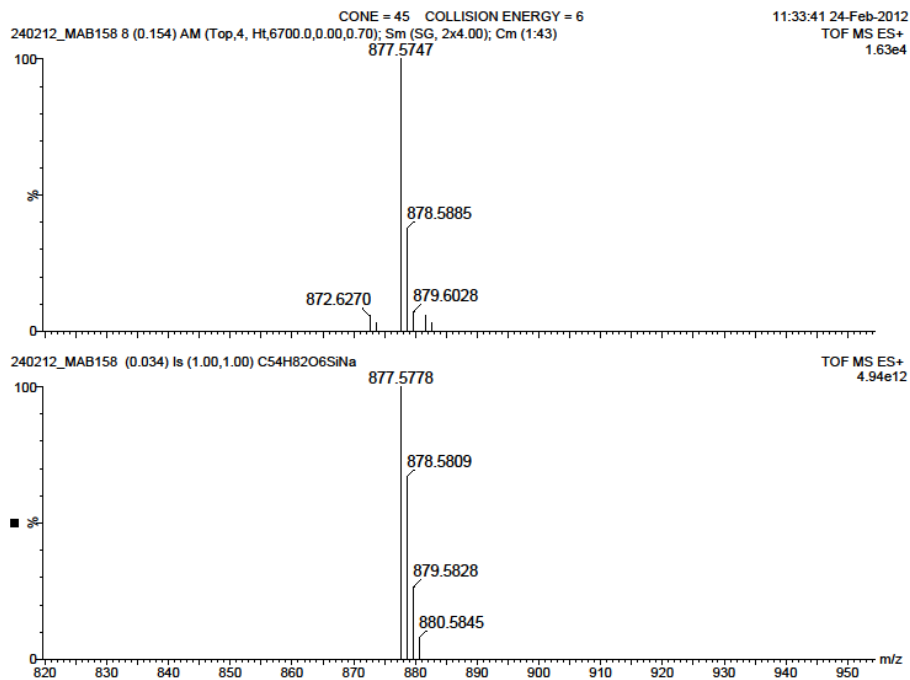
Anexo 123: RMN de <sup>13</sup>C de 184 (62,9 MHz; C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>).



Anexo 124: DEPT135 de 184 (62,9 MHz; C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>).

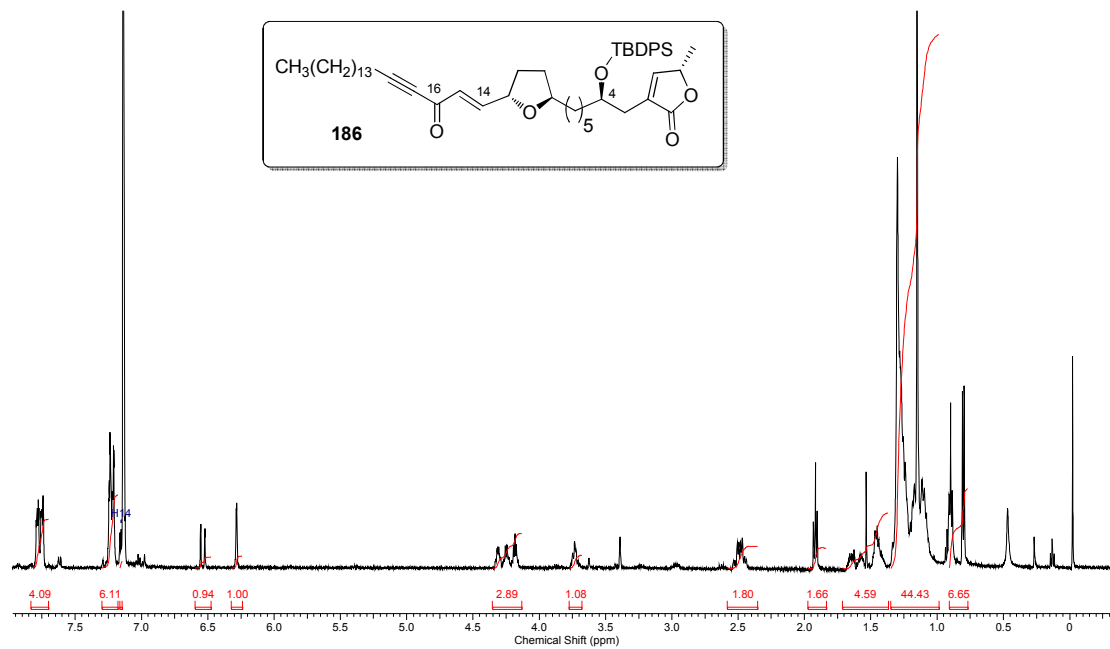


Anexo 125: IV de 184.

Anexo 126: HRMS (ESI-TOF)  $m/z$   $[M+Na]^+$  calcd  $C_{54}H_{82}O_6SiNa$  de 184.

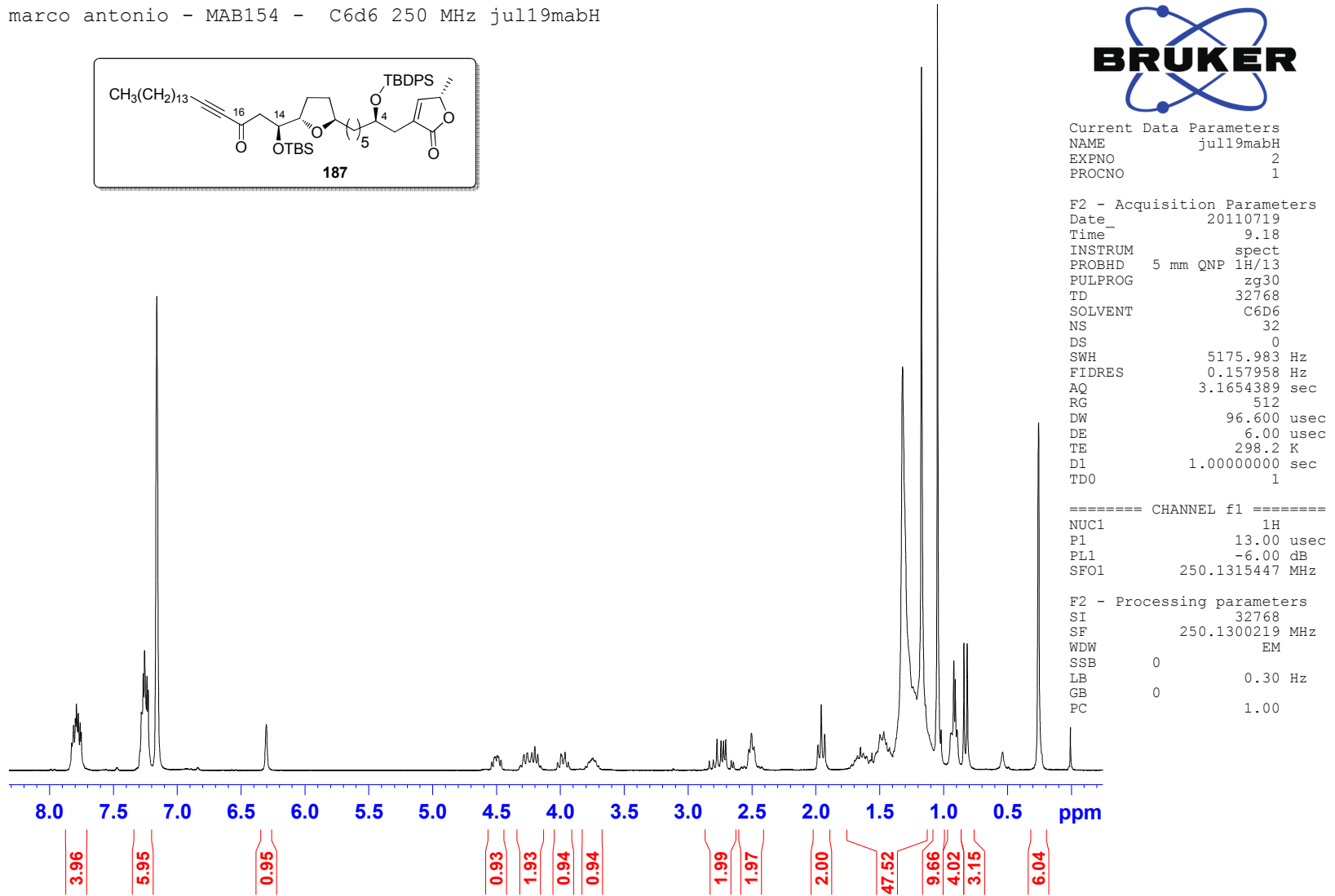
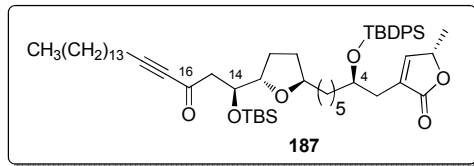


Acquisition Time (sec)	Comment	Date					
3.9999	Marco "MAB-152R" c6d6/bbsw_mai09mabH	May 9 2011					
File Name	F:\Merceiro-relatorio\nmr\backup\inova\2011\mai09mabH	Frequency (MHz)	499.89	Nucleus	<sup>1</sup> H		
Number of Transients	16	Original Points Count	31993	Points Count	65536	Pulse Sequence	s2pul
Solvent	BENZENE-D6	Sweep Width (Hz)	7998.40	Temperature (degree C)	24.600		

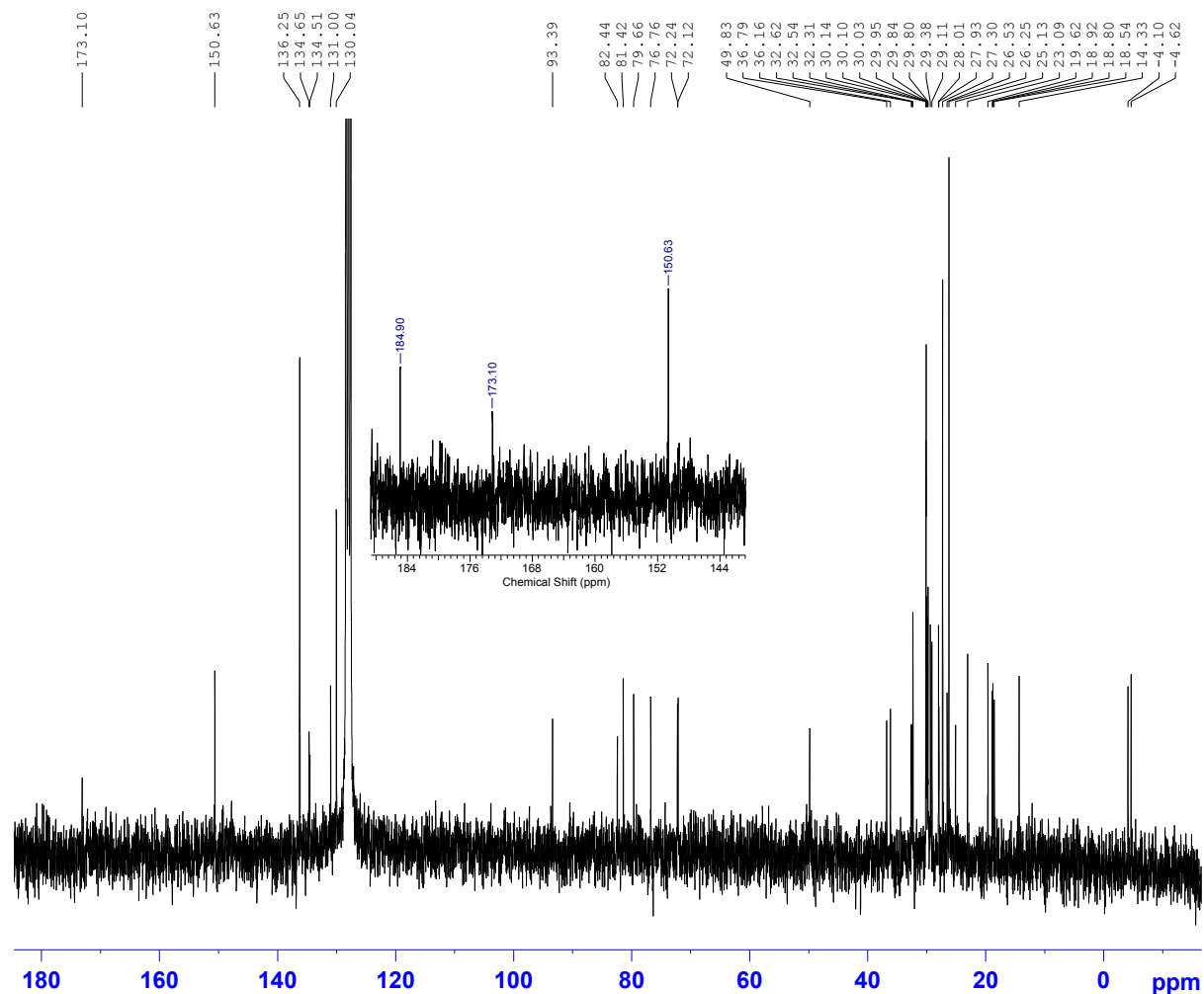


Anexo 127: RMN de <sup>1</sup>H de 186 (500 MHz; C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>).

marco antonio - MAB154 - C6d6 250 MHz jul19mabH

Anexo 128: RMN de  $^1\text{H}$  de 187 (250 MHz;  $\text{C}_6\text{D}_6$ ).

marco antonio - MAB154 - C6d6 250 MHz jul19mabC 13C



Current Data Parameters  
 NAME jul19mabC  
 EXPNO 3  
 PROCNO 1

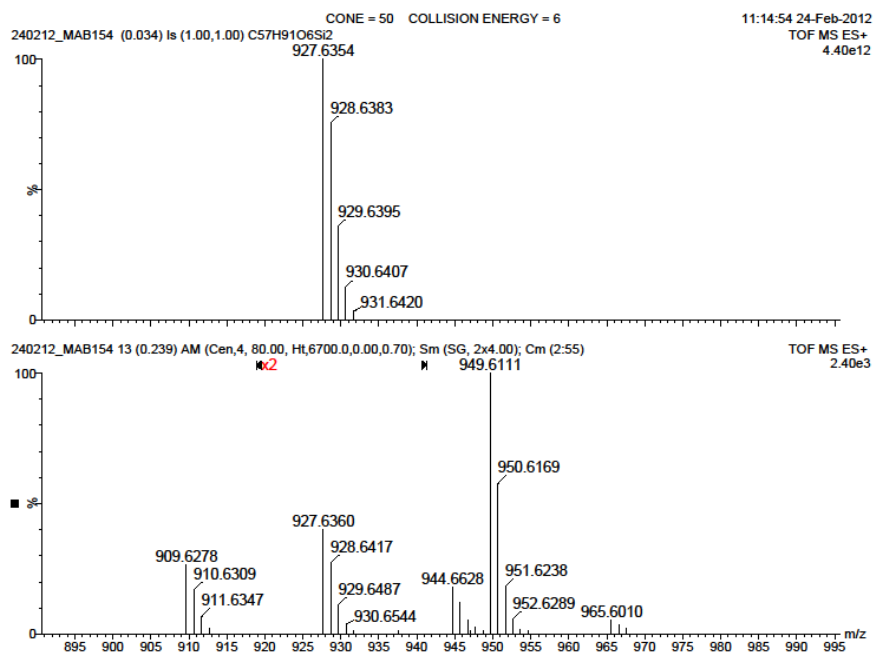
F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20110719  
 Time\_ 10.24  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm QNP 1H/13  
 PULPROG zgpg30  
 TD 16384  
 SOLVENT C6D6  
 NS 1024  
 DS 0  
 SWH 15060.241 Hz  
 FIDRES 0.919204 Hz  
 AQ 0.5439988 sec  
 RG 724.1  
 DW 33.200 usec  
 DE 6.00 usec  
 TE 298.2 K  
 D1 2.00000000 sec  
 d11 0.03000000 sec  
 DELTA 1.89999998 sec  
 TDO 1

===== CHANNEL f1 =====  
 NUC1 13C  
 P1 10.00 usec  
 PL1 0 dB  
 SFO1 62.9015280 MHz

===== CHANNEL f2 =====  
 CPDPRG2 waltz16  
 NUC2 1H  
 PCPD2 100.00 usec  
 PL2 -6.00 dB  
 PL12 18.00 dB  
 PL13 18.00 dB  
 SFO2 250.1310005 MHz

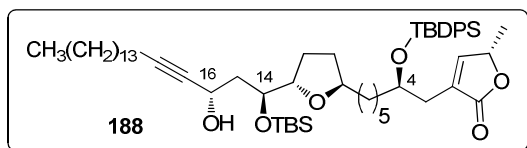
F2 - Processing parameters  
 SI 32768  
 SF 62.8952243 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 1.00 Hz  
 GB 0  
 PC 1.40

Anexo 129: RMN de  $^{13}\text{C}$  de 187 (62,9 MHz;  $\text{C}_6\text{D}_6$ ).



**Anexo 130: HRMS (ESI-TOF)  $m/z$   $[M+H]^+$  calcd C<sub>57</sub>H<sub>91</sub>O<sub>6</sub>Si<sub>2</sub> para 187.**

Marco Antonio - MAB155F1 - C6D6/250MHz - jul21mabH3

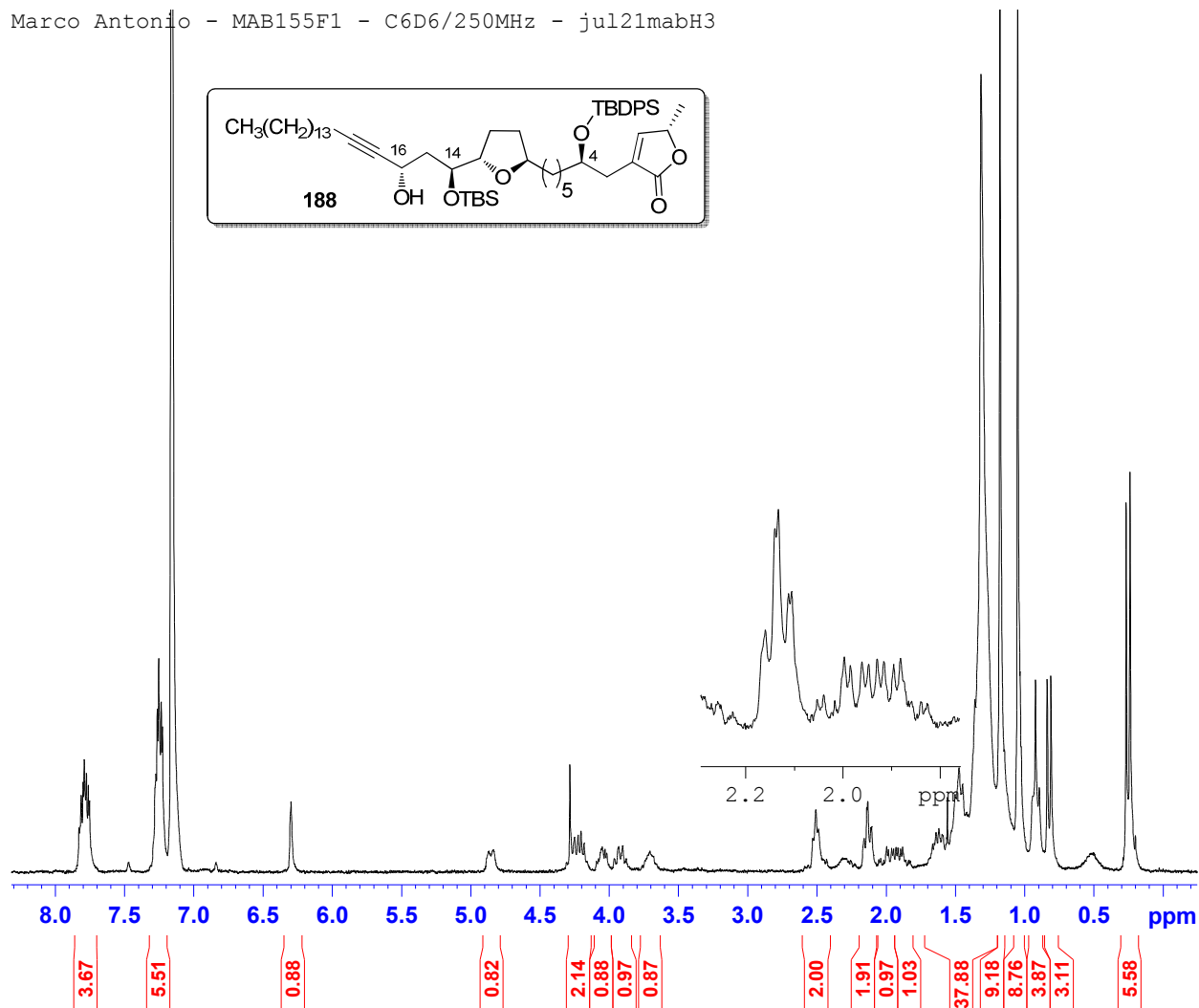


Current Data Parameters  
NAME jul21mabH3  
EXPNO 1  
PROCNO 1

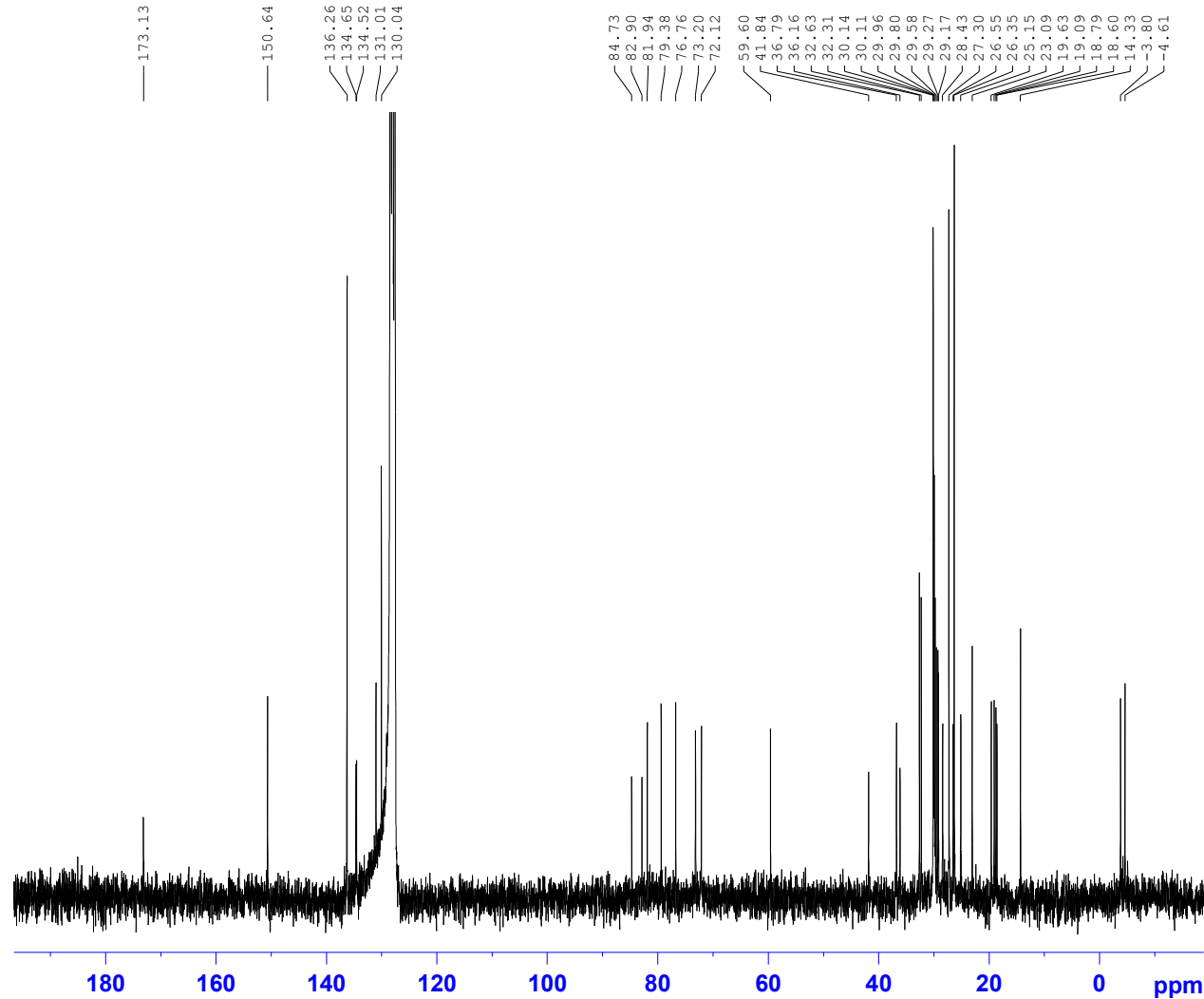
F2 - Acquisition Parameters  
Date\_ 20110721  
Time\_ 18.42  
INSTRUM spect  
PROBHD 5 mm QNP 1H/13  
PULPROG zg30  
TD 32768  
SOLVENT C6D6  
NS 8  
DS 0  
SWH 5175.983 Hz  
FIDRES 0.157958 Hz  
AQ 3.1654389 sec  
RG 812.7  
DW 96.600 usec  
DE 6.00 usec  
TE 298.2 K  
D1 1.00000000 sec  
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====  
NUC1 1H  
P1 13.00 usec  
PL1 -6.00 dB  
SFO1 250.1315447 MHz

F2 - Processing parameters  
SI 32768  
SF 250.1300221 MHz  
WDW EM  
SSB 0  
LB 0.30 Hz  
GB 0  
PC 1.00

Anexo 131: RMN de <sup>1</sup>H de 188 (250 MHz; C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>).

Marco Antonio - MAB155F1 - C6D6/250MHz - jul21mabC



Current Data Parameters  
 NAME jul21mabC  
 EXPNO 1  
 PROCNO 1

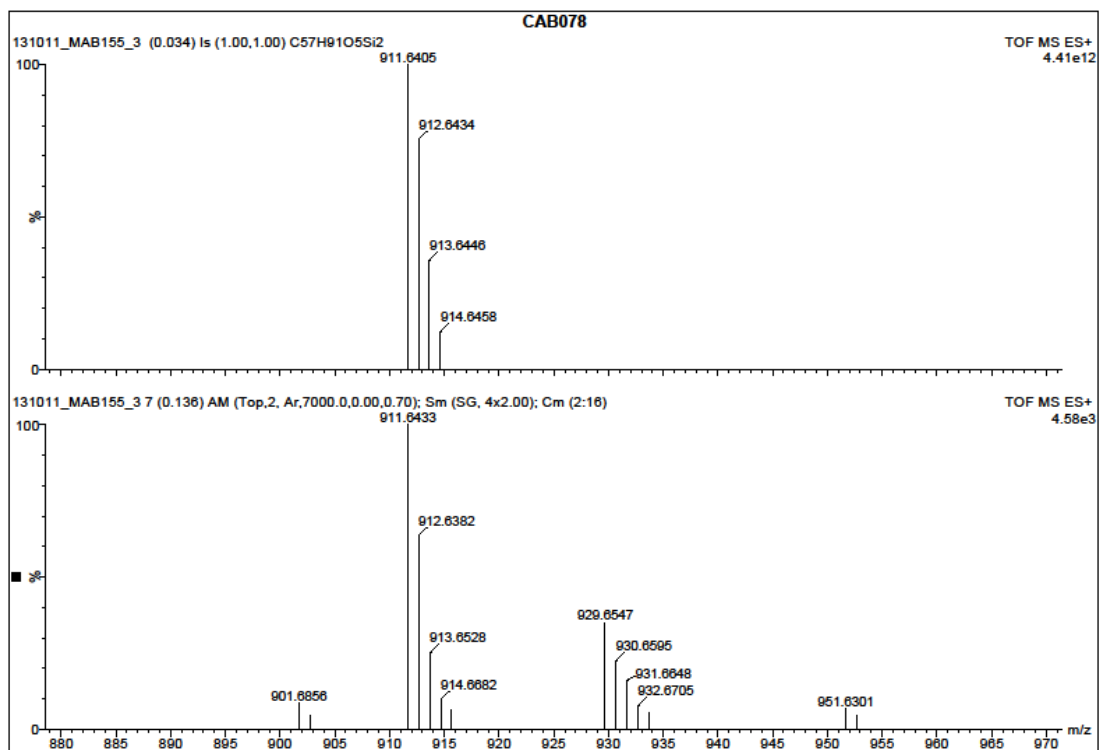
F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20110721  
 Time\_ 18.46  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm QNP 1H/13  
 PULPROG zgpg30  
 TD 16384  
 SOLVENT C6D6  
 NS 17395  
 DS 0  
 SWH 15060.241 Hz  
 FIDRES 0.919204 Hz  
 AQ 0.5439988 sec  
 RG 512  
 DW 33.200 usec  
 DE 6.00 usec  
 TE 298.2 K  
 D1 2.00000000 sec  
 d11 0.03000000 sec  
 DELTA 1.89999998 sec  
 TD0 1

===== CHANNEL f1 =====  
 NUC1 13C  
 P1 10.00 usec  
 PL1 0 dB  
 SFO1 62.9015280 MHz

===== CHANNEL f2 =====  
 CPDPRG2 waltz16  
 NUC2 1H  
 PCPD2 100.00 usec  
 PL2 -6.00 dB  
 PL12 18.00 dB  
 PL13 18.00 dB  
 SFO2 250.1310005 MHz

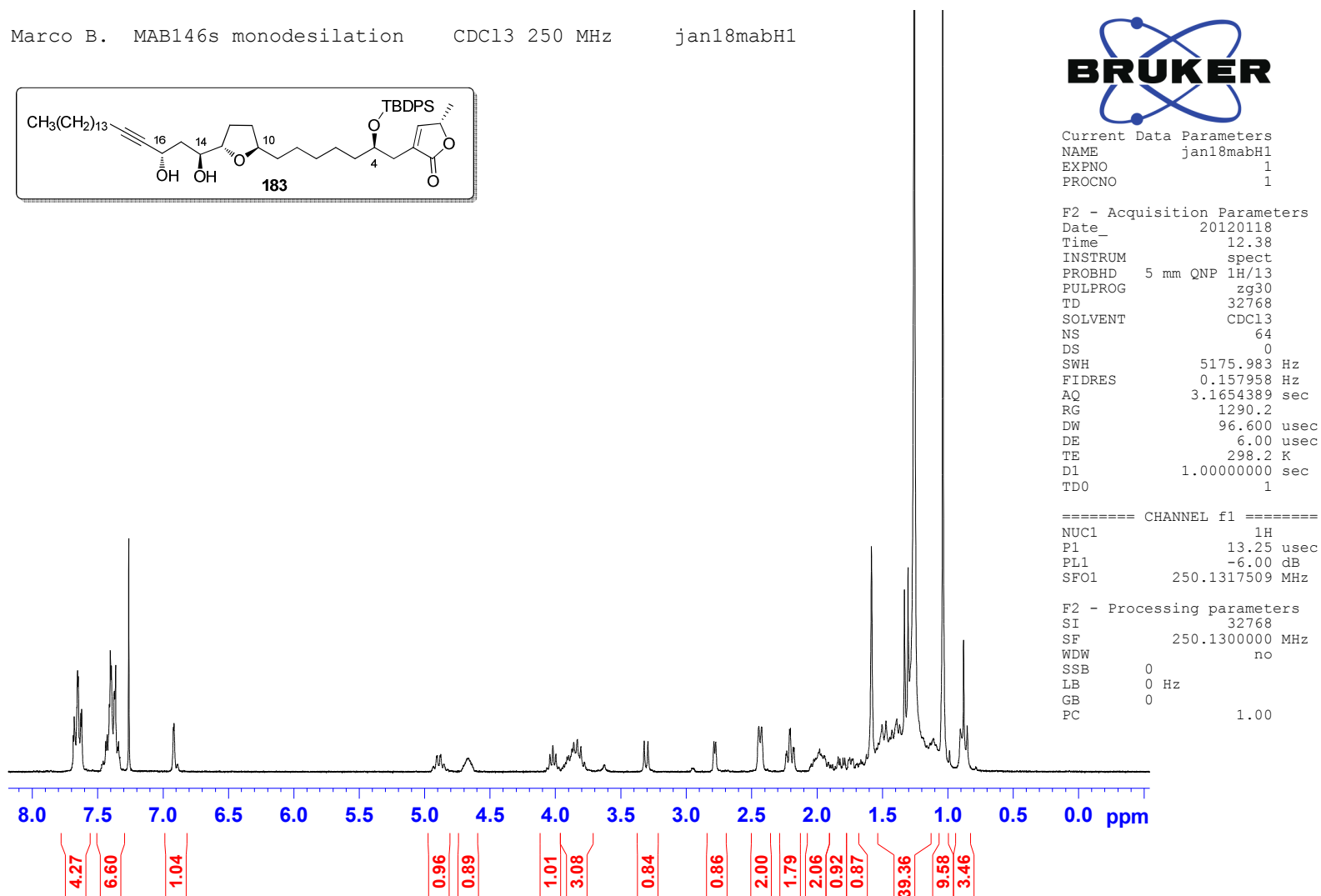
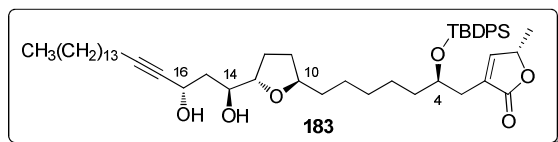
F2 - Processing parameters  
 SI 32768  
 SF 62.8952242 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 1.00 Hz  
 GB 0  
 PC 1.40

Anexo 132: RMN de  $^{13}\text{C}$  de 188 (62,9 MHz;  $\text{C}_6\text{D}_6$ ).



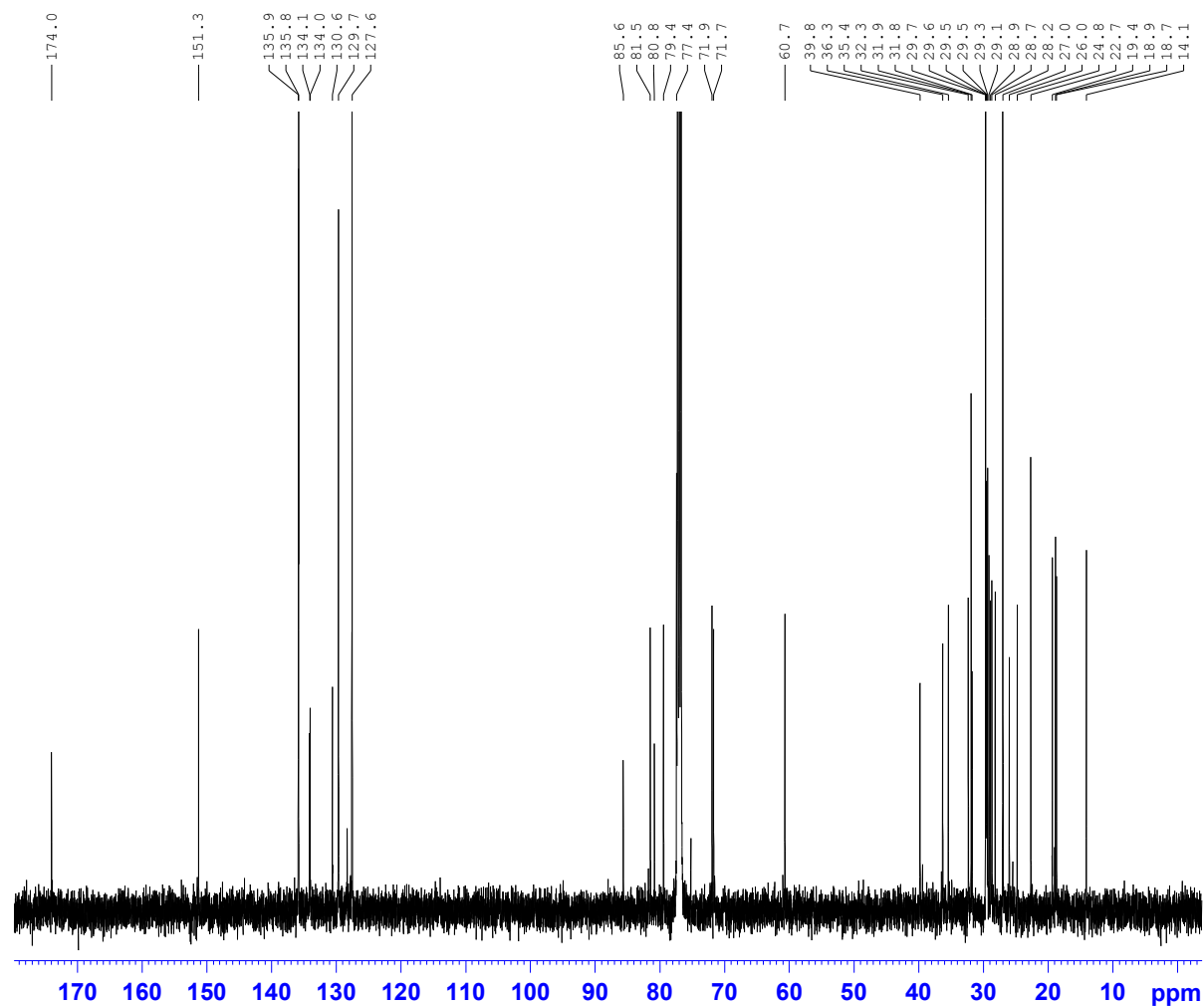
**Anexo 133:** HRMS (ESI-TOF)  $m/z$   $[M - OH]^+$  calcd C<sub>57</sub>H<sub>91</sub>O<sub>5</sub>Si<sub>2</sub> para **188**.

Marco B. MAB146s monodesilation CDC13 250 MHz jan18mabH1



**Anexo 134:** RMN de <sup>1</sup>H de **183** (250 MHz; CDCl<sub>3</sub>) (Obtido a partir do intermediário **188**).



Marco - MAB 146 - CDCl<sub>3</sub> - Avance 500 - jan23mabC1

Current Data Parameters  
 NAME jan23mabC1  
 EXPNO 1  
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20120123  
 Time 15.42  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm PABBO BB/  
 PULPROG zgpg30  
 TD 65536  
 SOLVENT CDCl<sub>3</sub>  
 NS 4230  
 DS 4  
 SWH 32894.738 Hz  
 FIDRES 0.501934 Hz  
 AQ 0.9961972 sec  
 RG 2050  
 DW 15.200 usec  
 DE 6.50 usec  
 TE 298.9 K  
 D1 2.00000000 sec  
 D11 0.03000000 sec  
 TD0 1

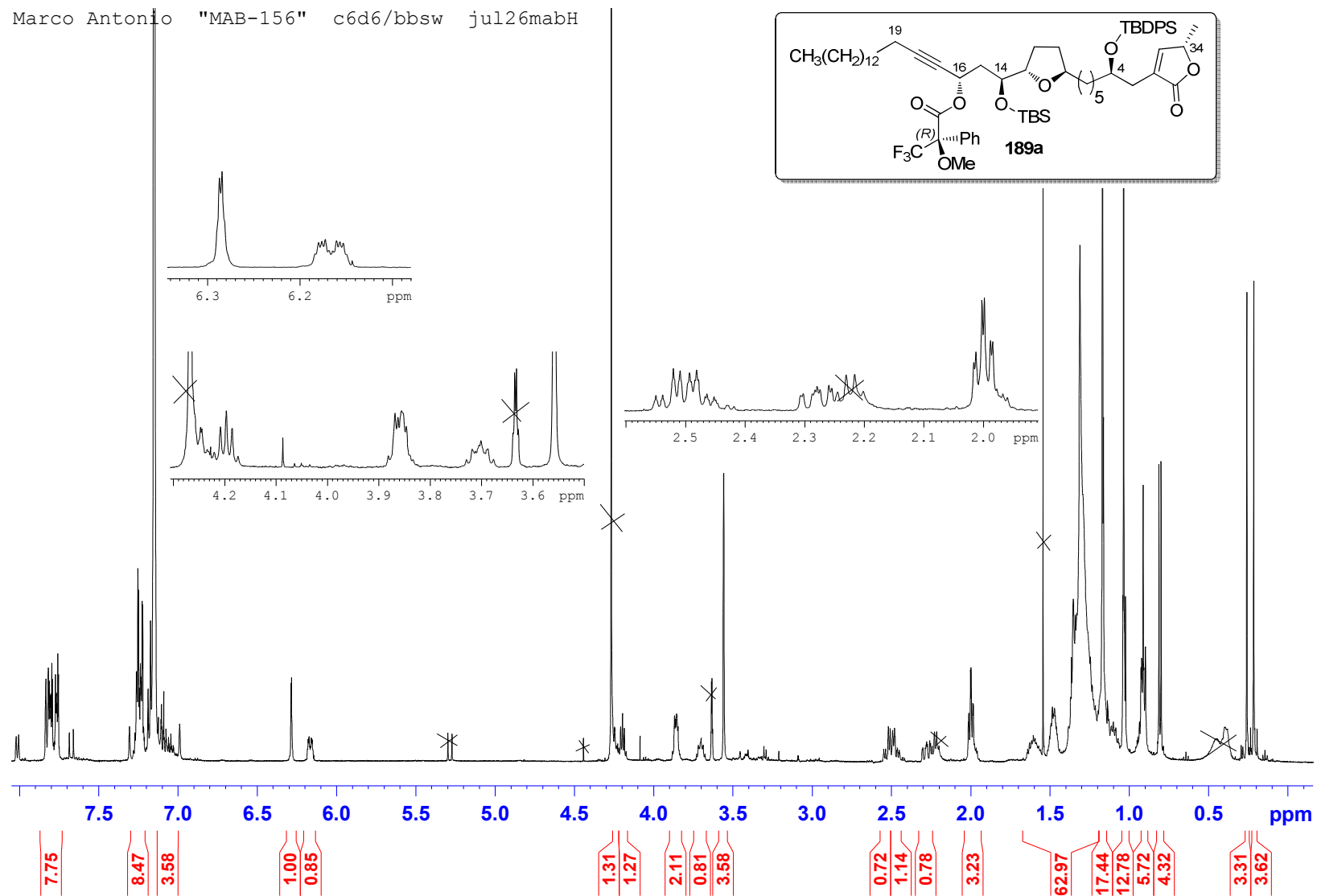
==== CHANNEL f1 =====  
 NUC1 13C  
 P1 10.00 usec  
 PLW1 91.00000000 W  
 SFO1 125.7062372 MHz

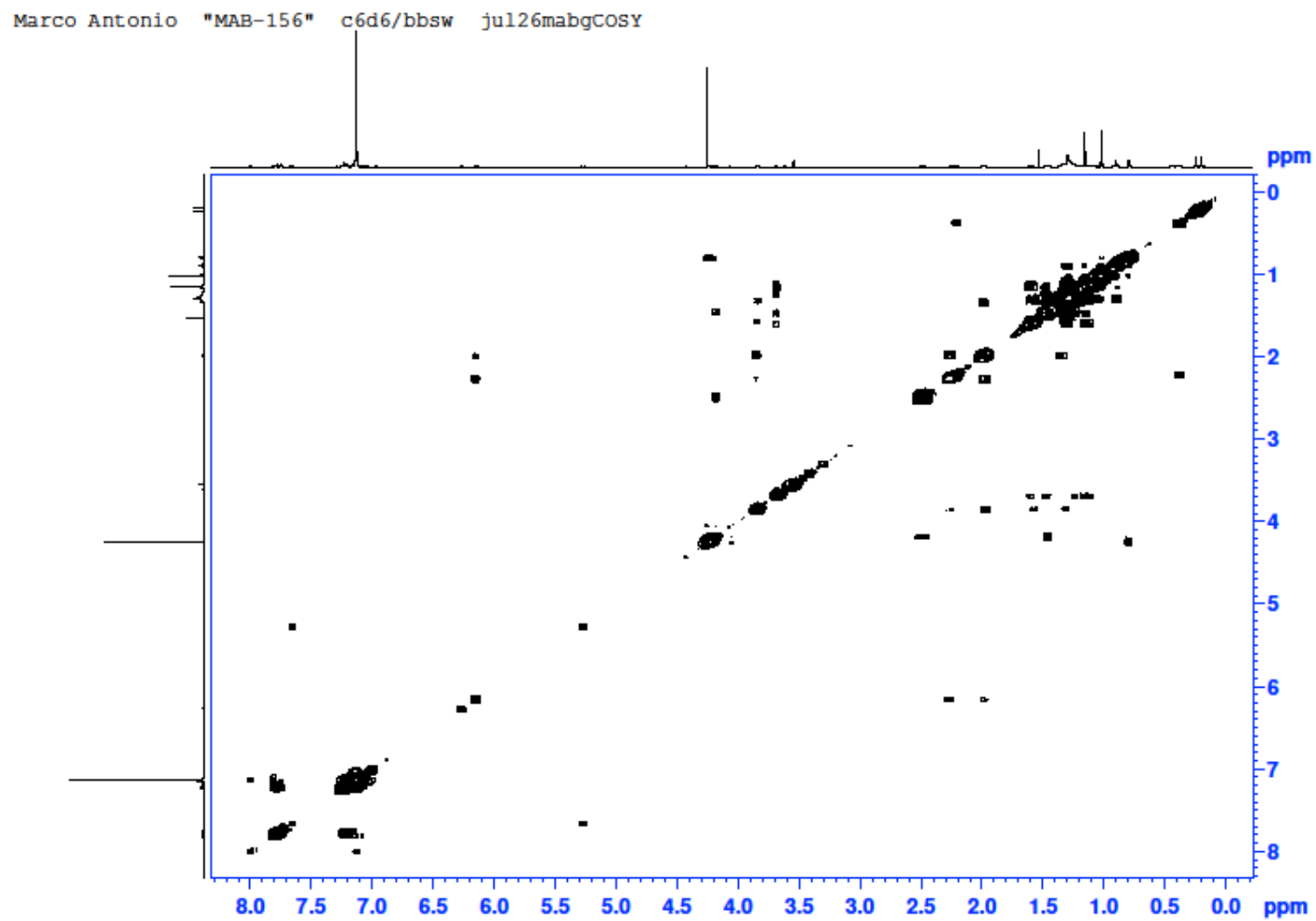
==== CHANNEL f2 =====  
 CPDPRG2 waltz16  
 NUC2 1H  
 PCPD2 80.00 usec  
 PLW2 26.85300064 W  
 PLW12 0.58421999 W  
 PLW13 0.37390000 W  
 SFO2 499.8719995 MHz

F2 - Processing parameters  
 SI 32768  
 SF 125.6924148 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 1.00 Hz  
 GB 0  
 PC 1.40

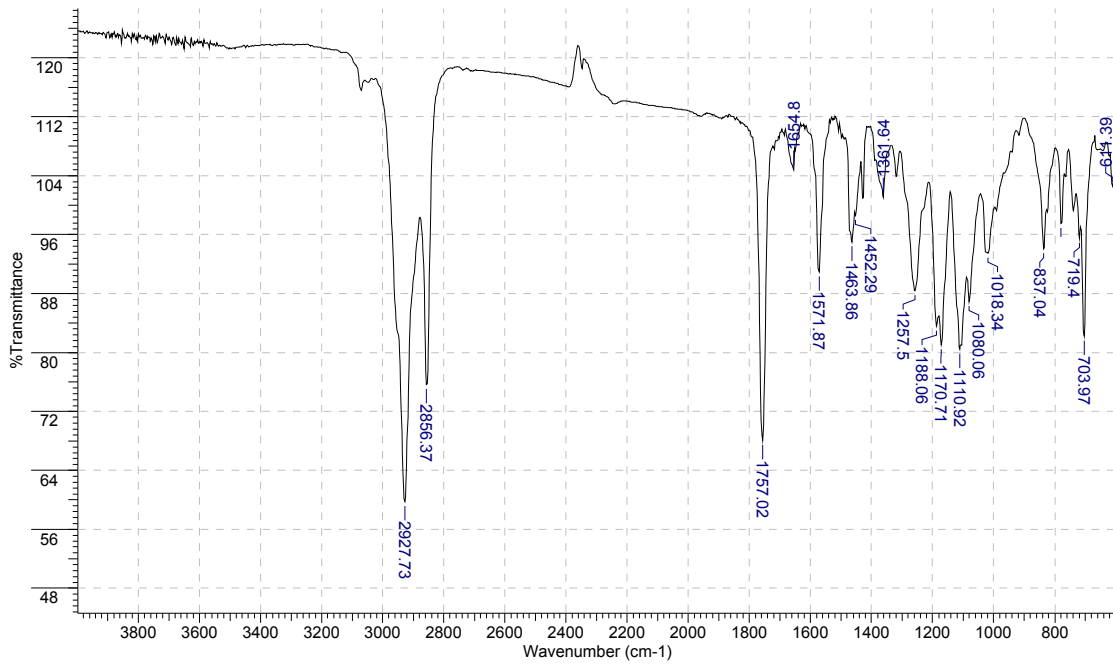
Anexo 135: RMN de <sup>13</sup>C de 183 (125 MHz; CDCl<sub>3</sub>) (Obtido a partir do intermediário 188).

Marco Antonio "MAB-156" c6d6/bbsw jul26mabH

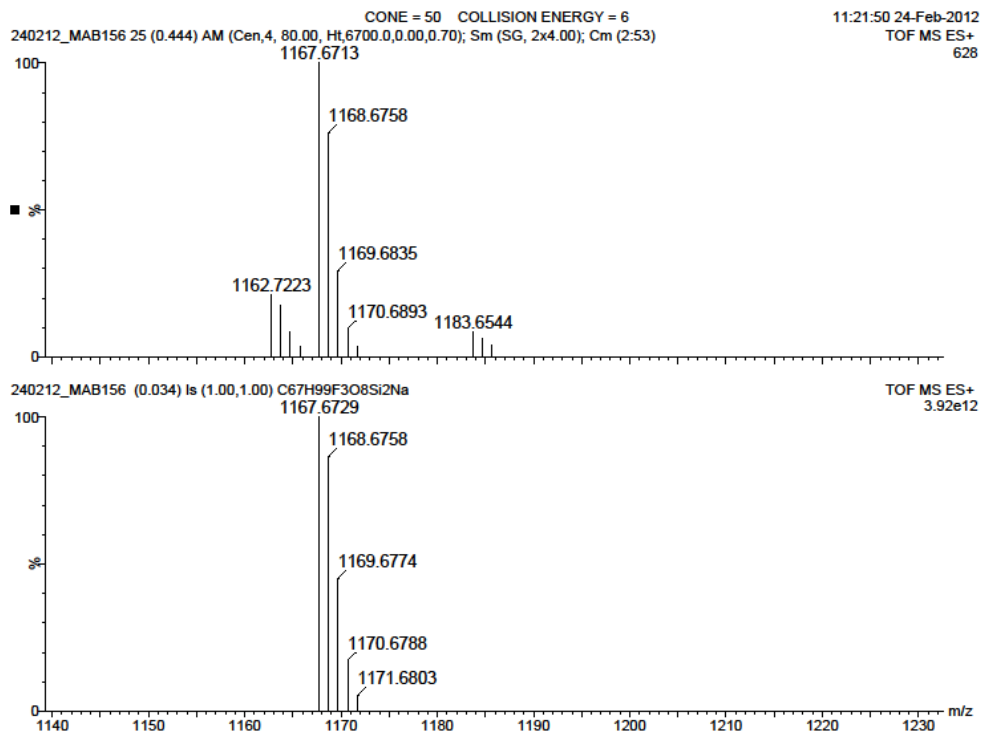
Anexo 136: RMN de <sup>1</sup>H de **189a** (500 MHz; C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>).

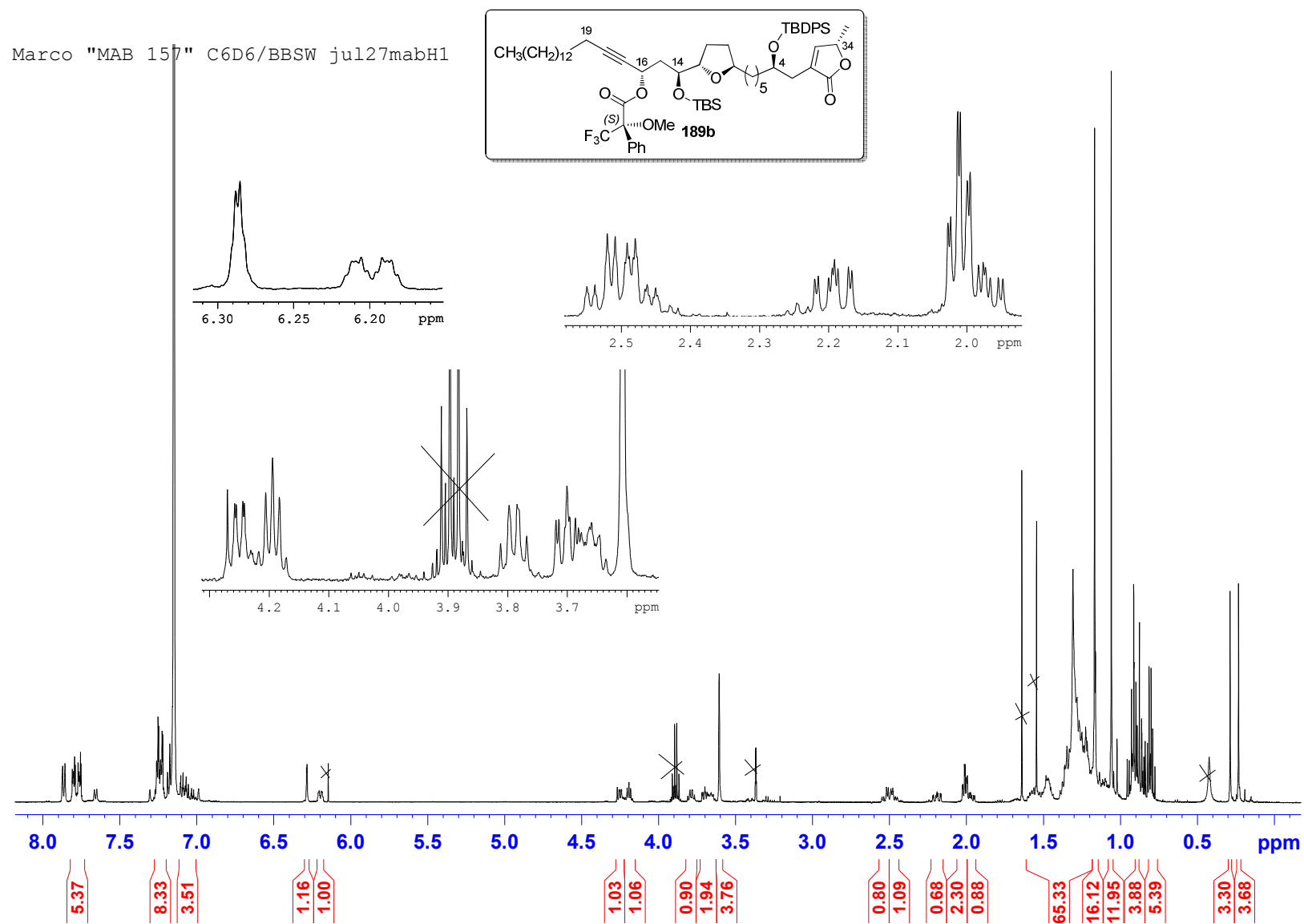


Anexo 137: gCOSY de **189a** (500 MHz; C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>).



Anexo 138: IV de 189a.

Anexo 139: HRMS (ESI-TOF)  $m/z$   $[M+Na]^+$  calcd C<sub>67</sub>H<sub>99</sub>F<sub>3</sub>O<sub>8</sub>Si<sub>2</sub>Na de 189a.



Anexo 140: RMN de  $^1\text{H}$  de **189b** (500 MHz;  $\text{C}_6\text{D}_6$ ).

Marco - MAB 157 - C6D6 - Avance 400 MHz - jul27mabH1 - COSY



```

NAME          jul27mabH1
EXPNO         2
PROCNO        1
Data_         20110727
Time          7.20
INSTRUM       spect
PROBHD        5 mm PABBI 1H/
PULPROG       cosygpgf
TD            2048
SOLVENT       C6D6
NS            16
DS            8
SWH           4000.000 Hz
FIDRES        1.953125 Hz
AQ            0.2560500 sec
RG            90.5
SW            125.000 usec
DE            6.50 usec
TE            297.5 K
D0            0.00000300 sec
D1            1.00000000 sec
D13           0.00000400 sec
D16           0.00020000 sec
IN0           0.00025000 sec

```

```

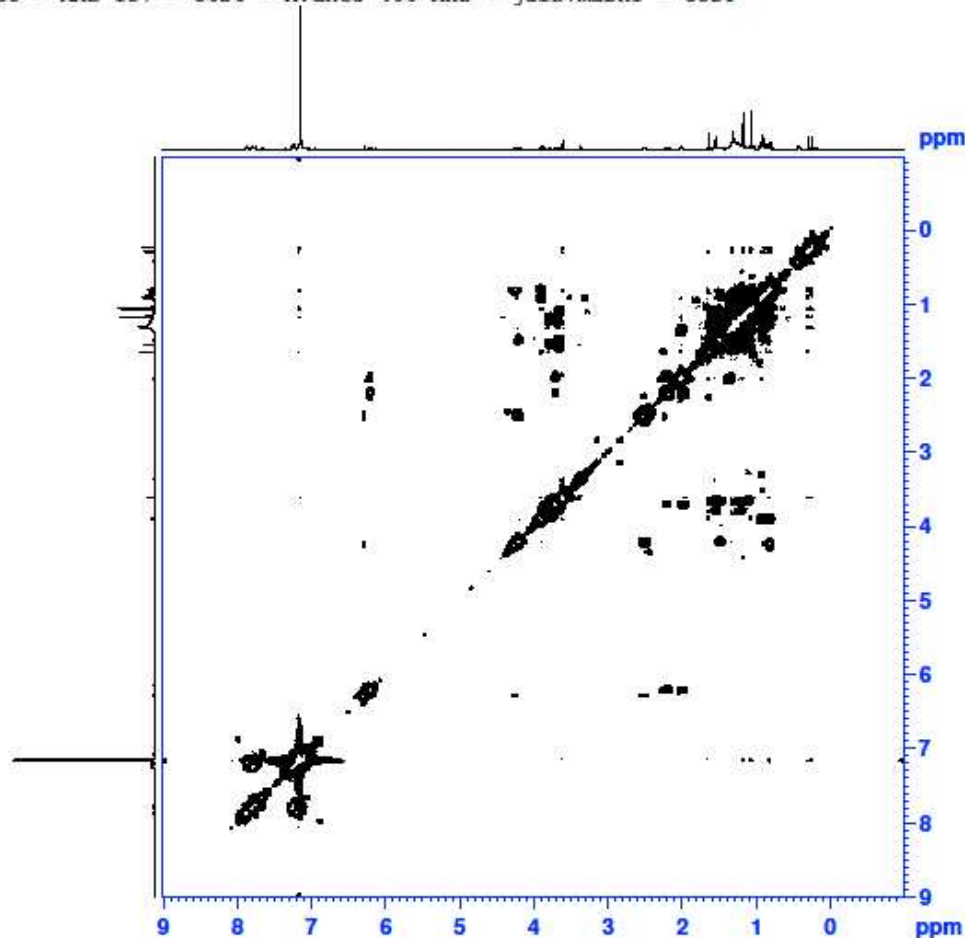
----- CHANNEL f1 -----
NUC1          1H
P0            8.63 usec
P1            8.63 usec
PL1           -1.44 dB
PL1W         13.99780655 W
SFO1         400.1316013 MHz

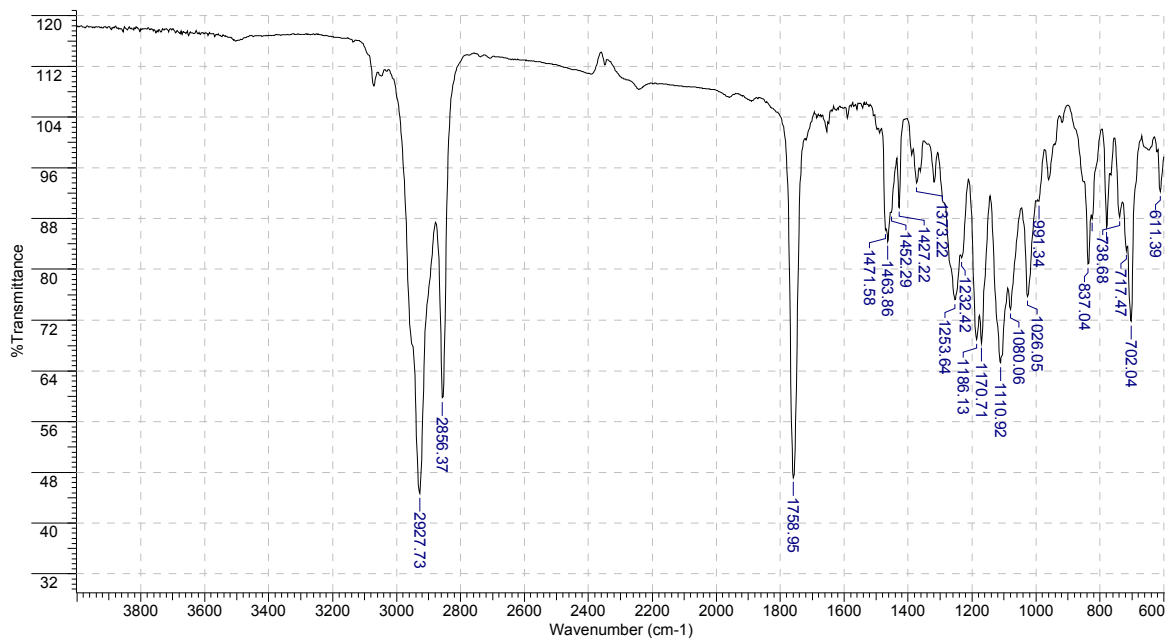
```

```

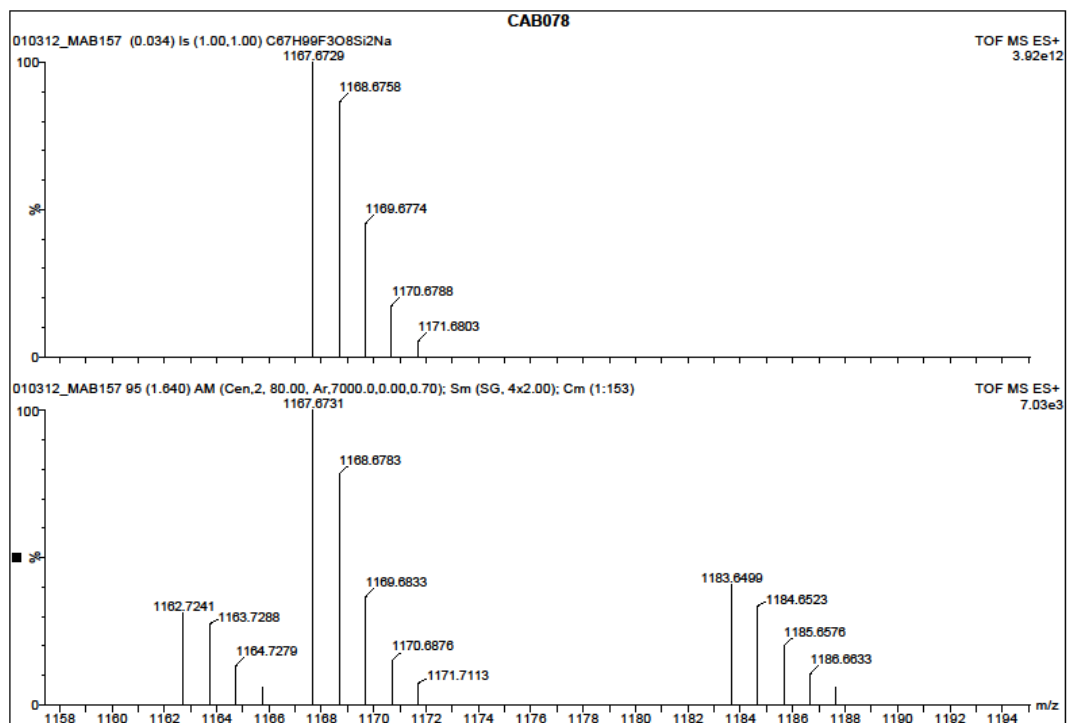
----- GRADIENT CHANNEL -----
GPRAM1       SINE,100
GPE1         10.00 %
P16          1000.00 usec
ND0          1
TD           128
SFO1         400.1316 MHz
FIDRES        31.249966 Hz
SW            5.997 ppm
FnMODE       QF
SI           1024
SF           400.1299987 MHz
WVW          SINE
SSB          0
LB           0.00 Hz
CB           0
PC           1.40
SI           1024
MC2          QF
SF           400.1299983 MHz
WVW          SINE
SSB          0
LB           0.00 Hz
CB           0

```

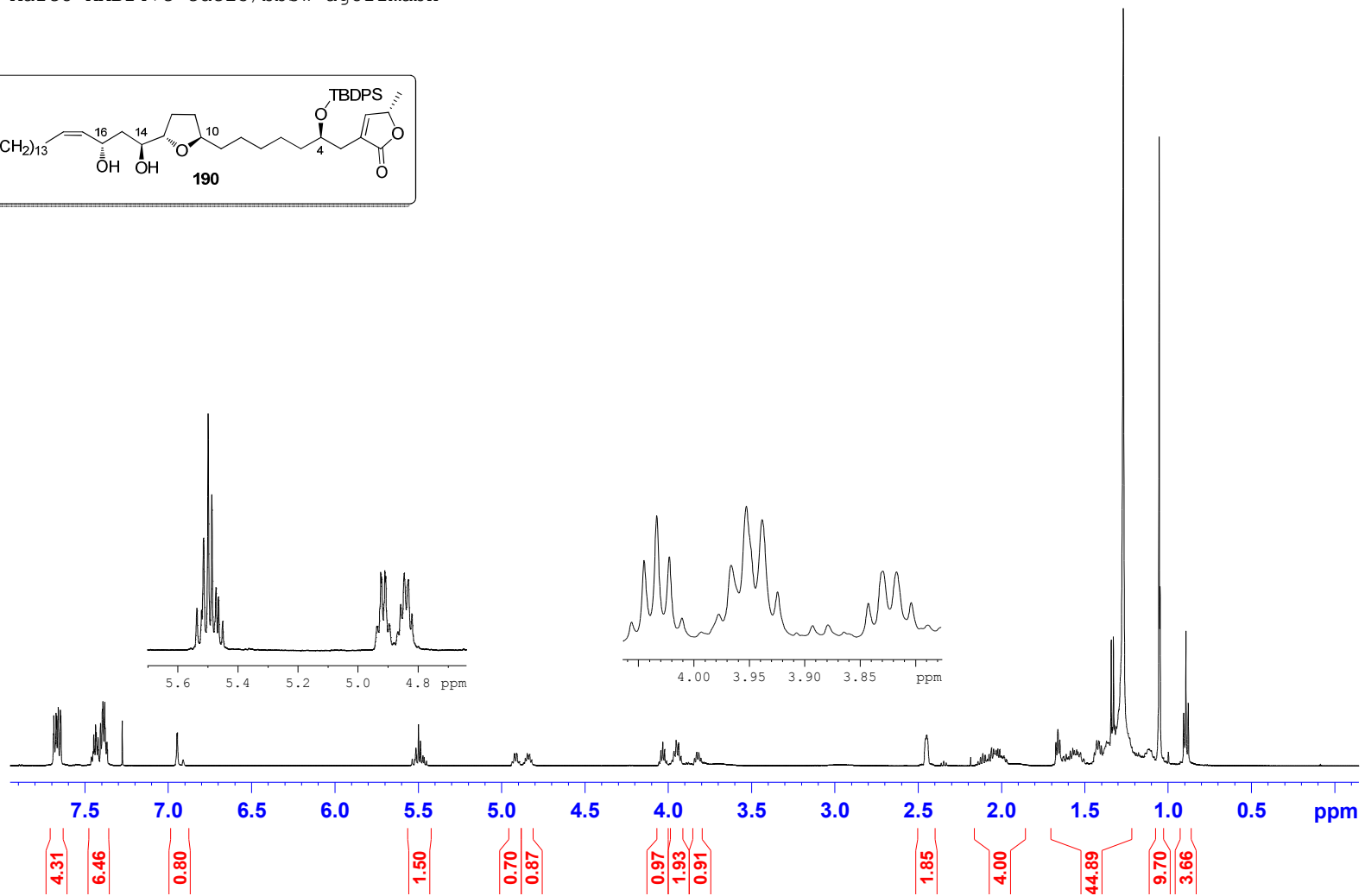
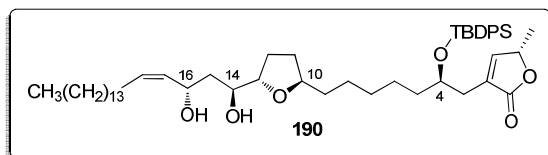
Anexo 141: gCOSY de 189b (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>).



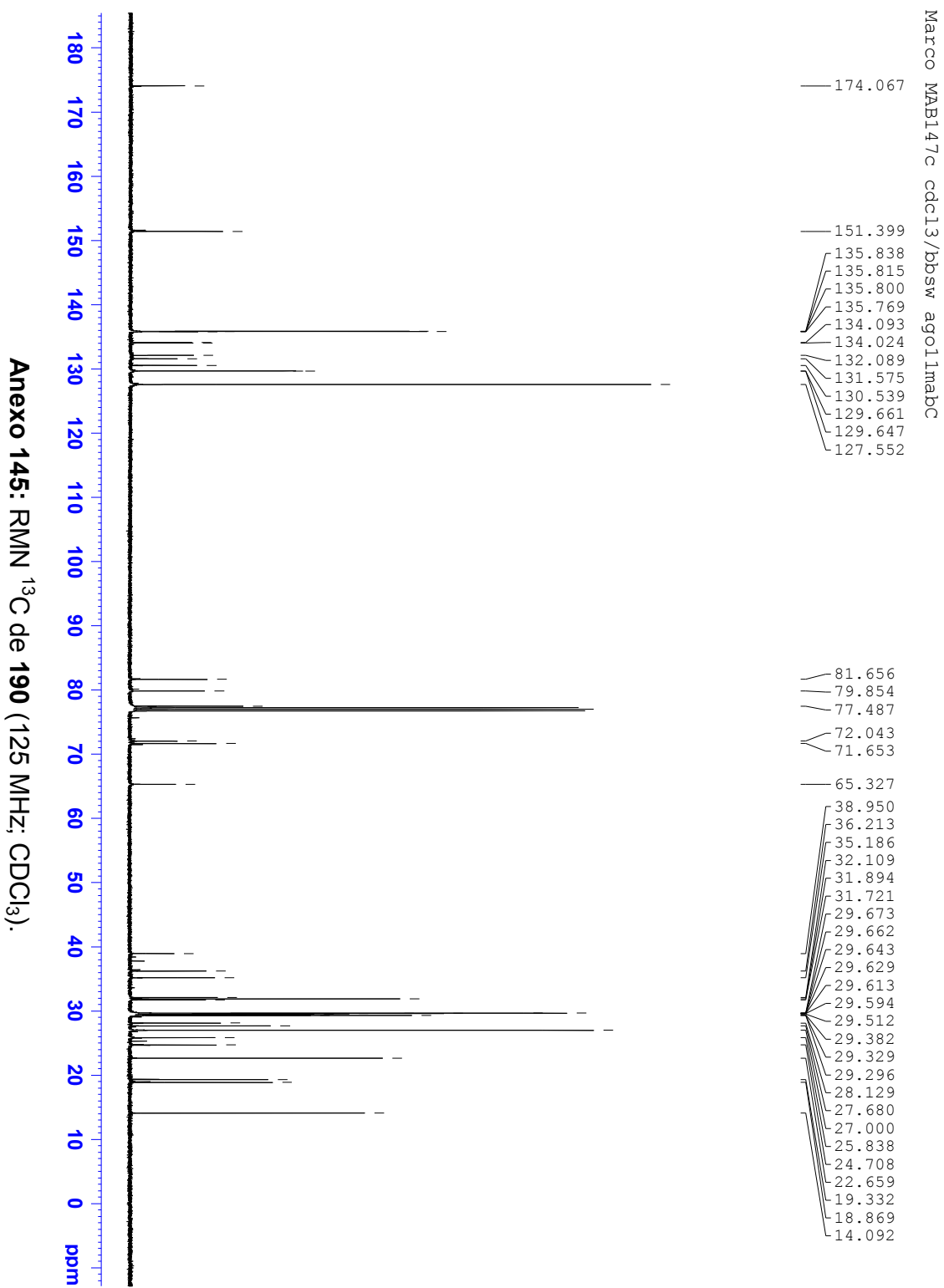
Anexo 142: IV de 189b.

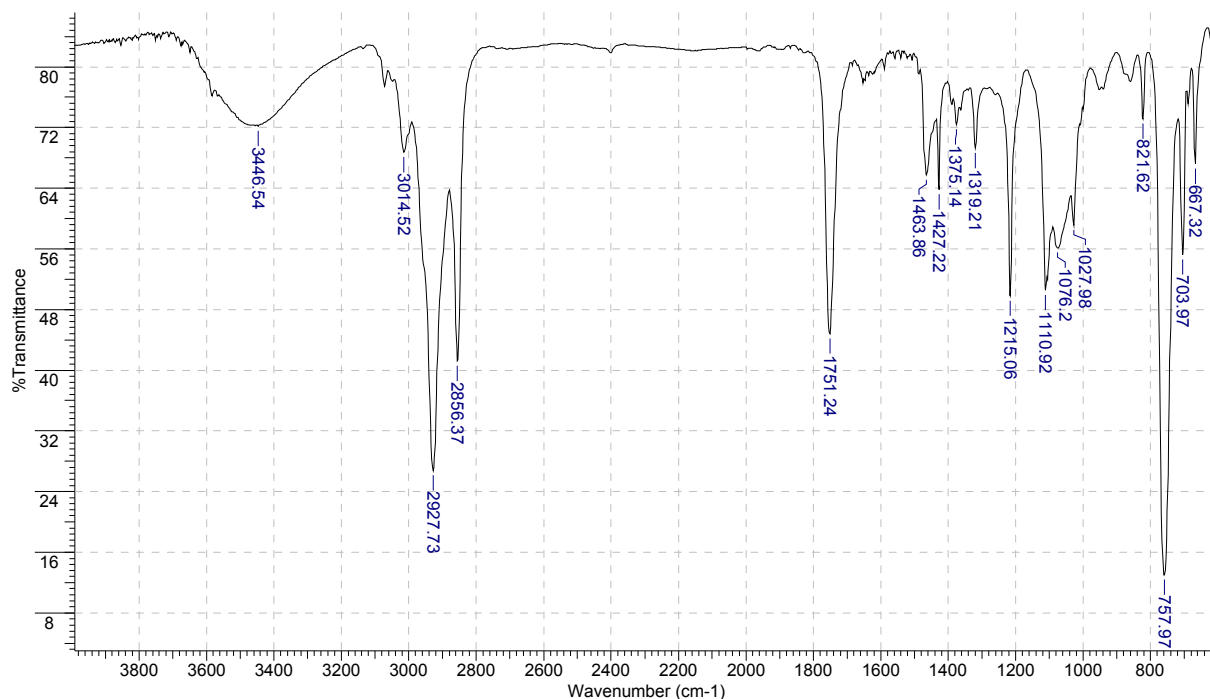
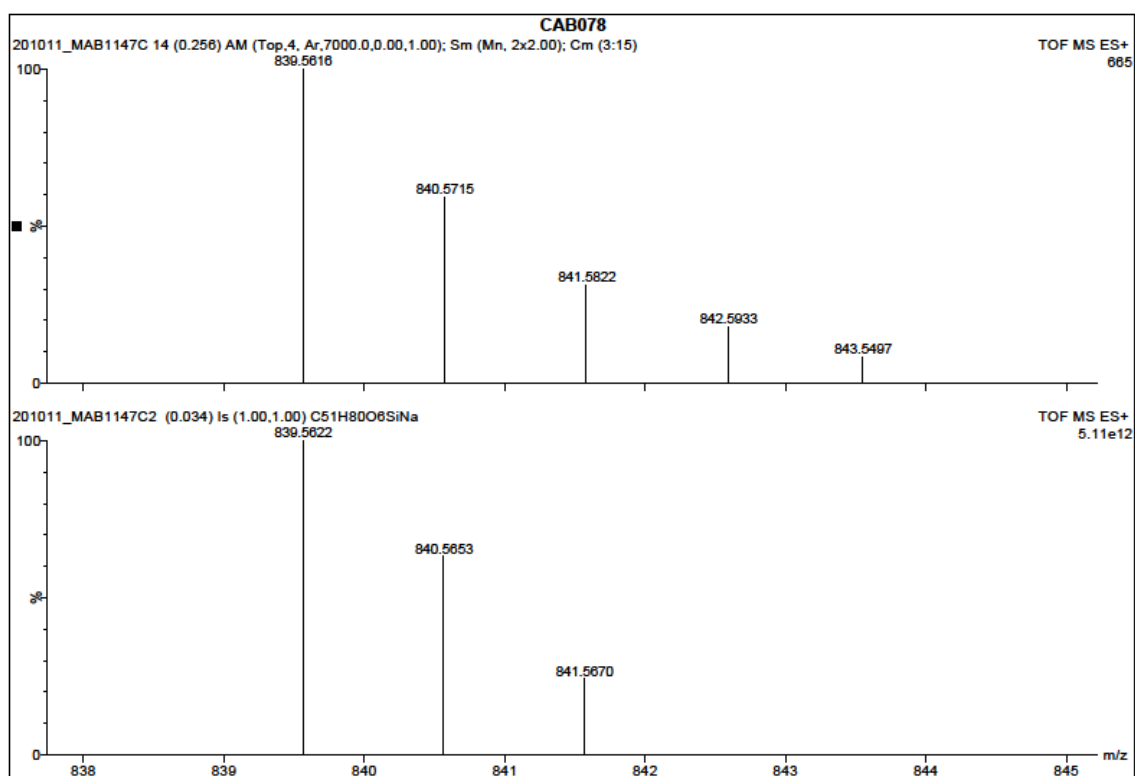
Anexo 143: HRMS (ESI-TOF)  $m/z$   $[M+Na]^+$  calcd C<sub>67</sub>H<sub>99</sub>F<sub>3</sub>O<sub>8</sub>Si<sub>2</sub>Na de 189b.

Marco MAB147c cdcl3/bbsw ago11mabH

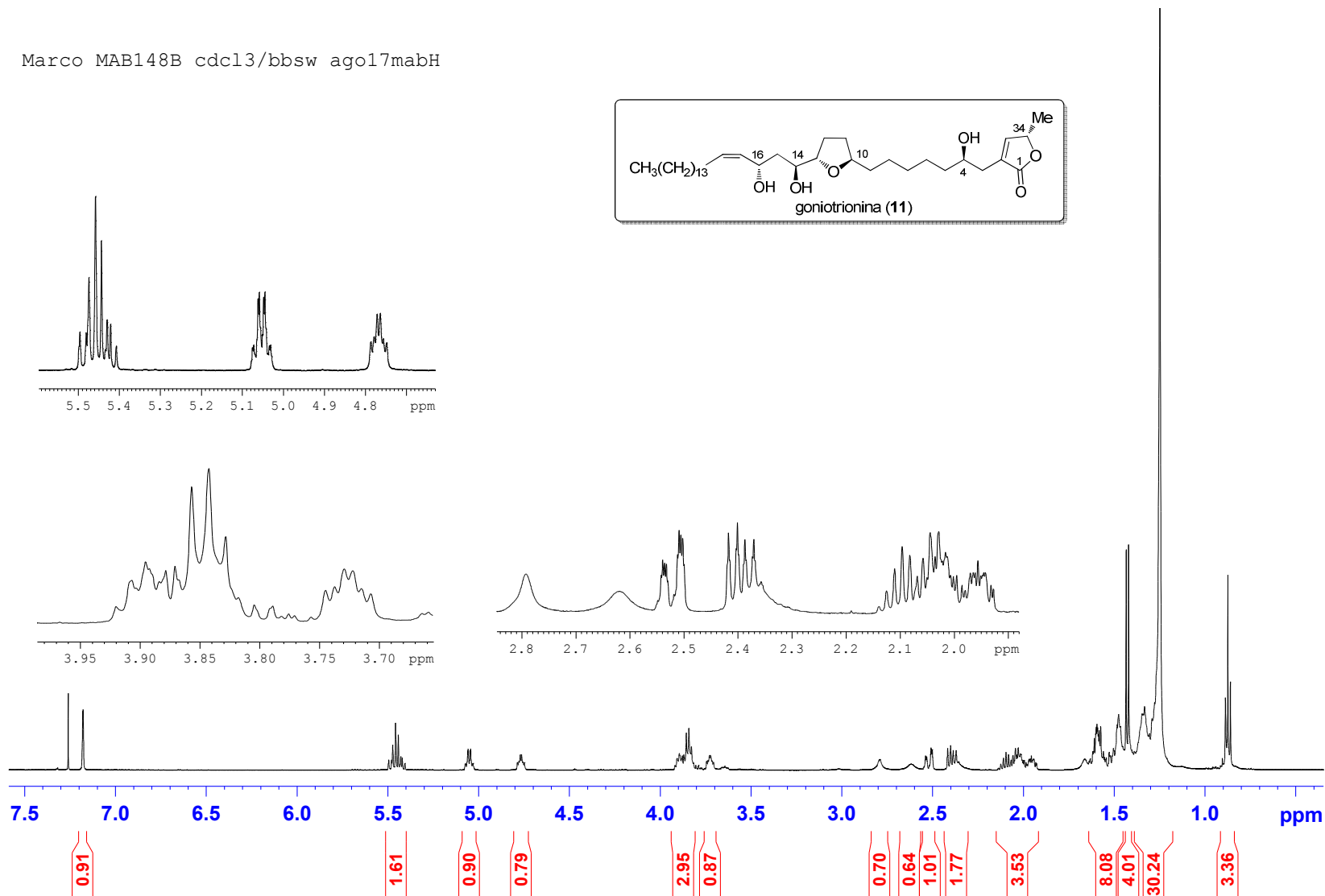
Anexo 144: RMN <sup>1</sup>H de 190 (500 MHz; CDCl<sub>3</sub>).

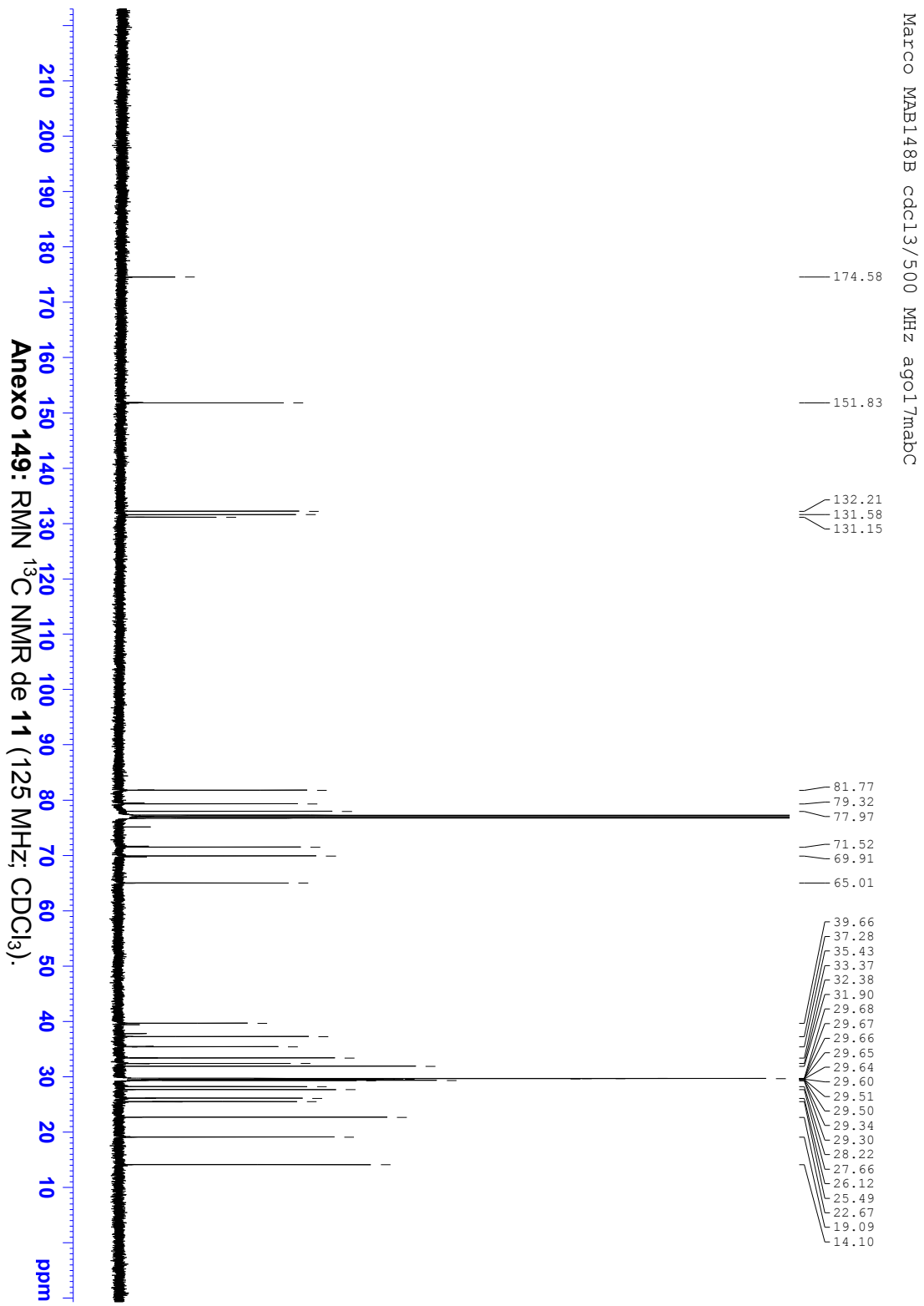


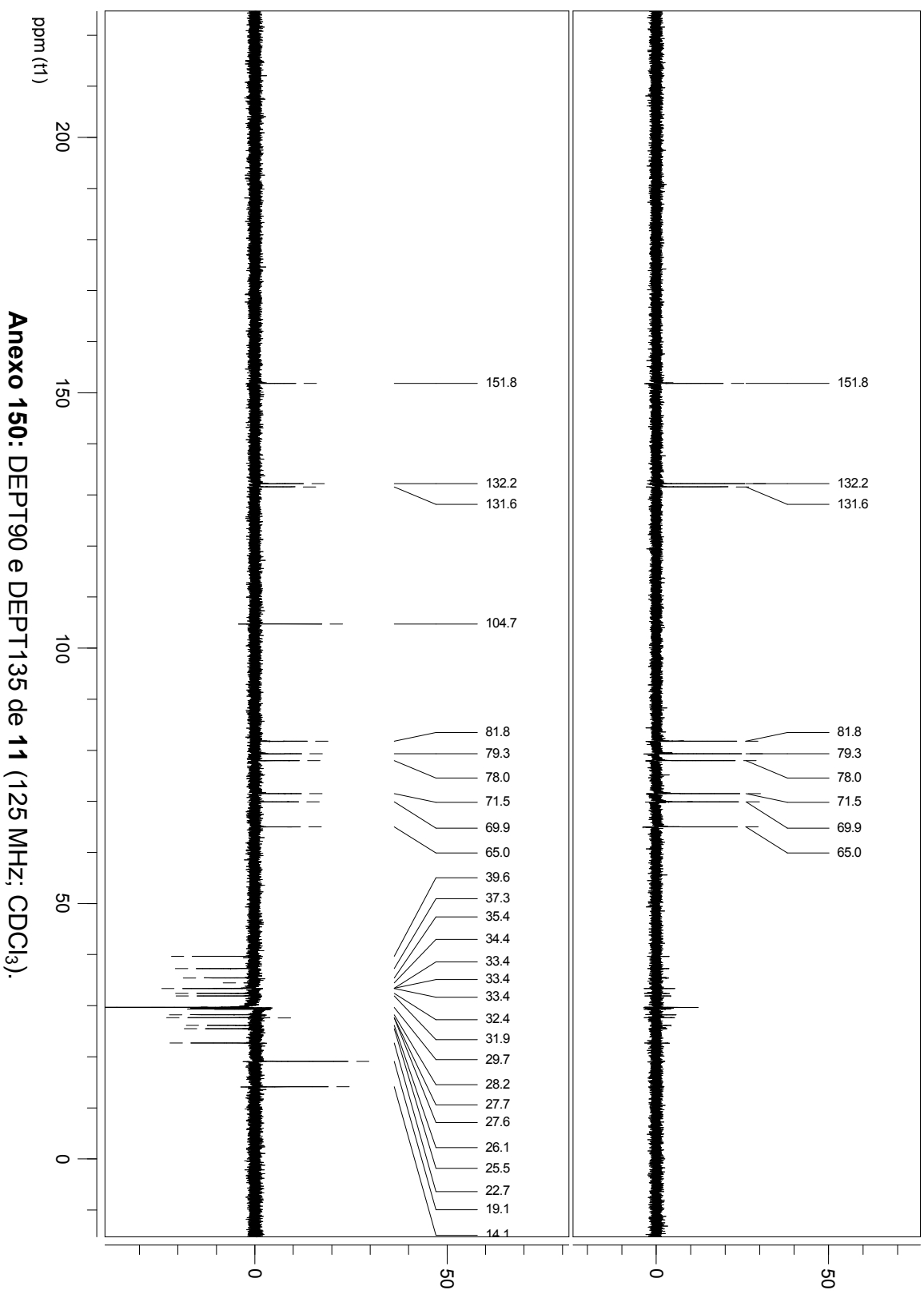


**Anexo 146: IV (film) de 190.****Anexo 147: HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  [M+Na]<sup>+</sup> calcd C<sub>51</sub>H<sub>80</sub>O<sub>6</sub>SiNa de 190.**

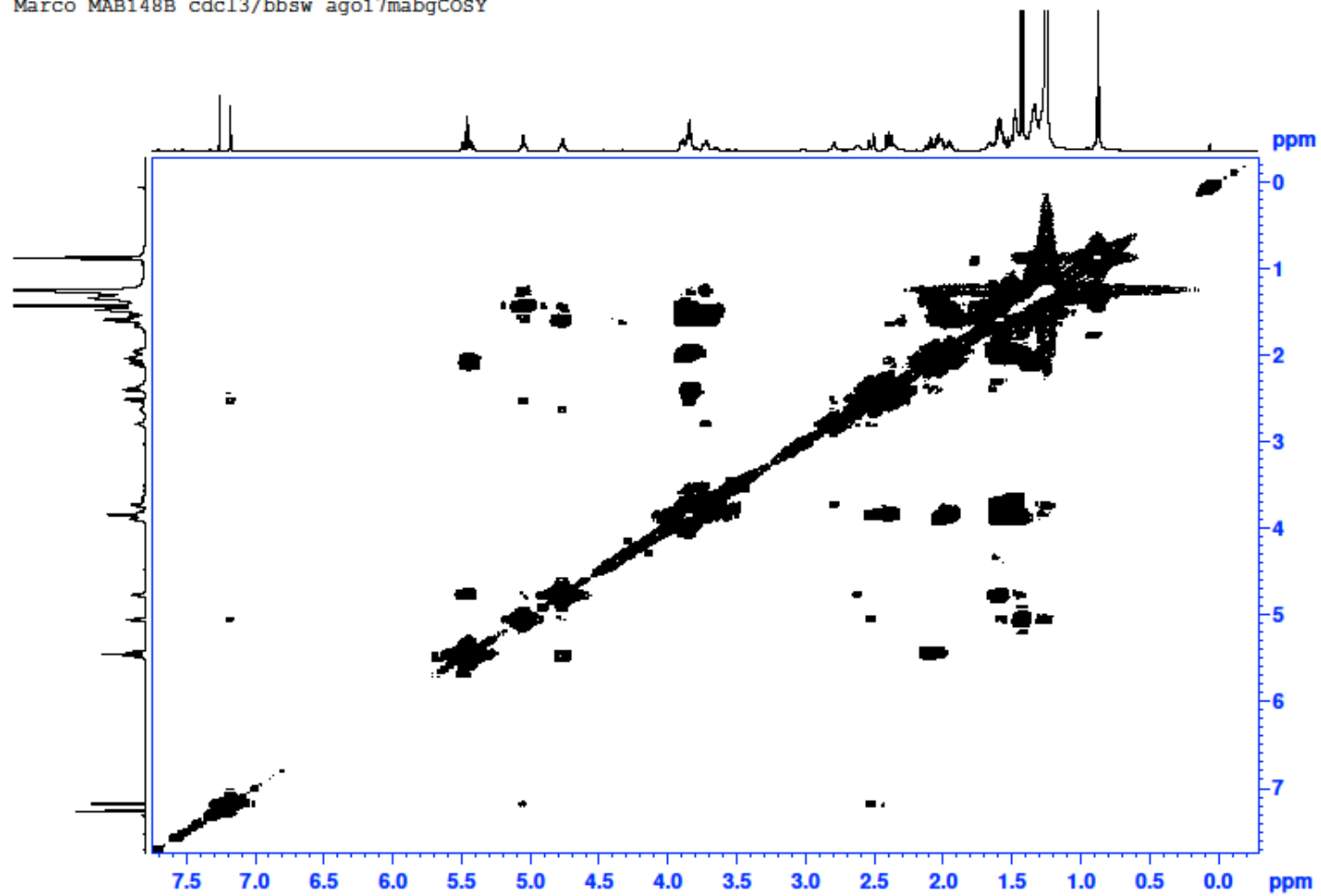
Marco MAB148B cdcl3/bbsw ago17mabH

Anexo 148: RMN  $^1\text{H}$  de 11 (500 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).



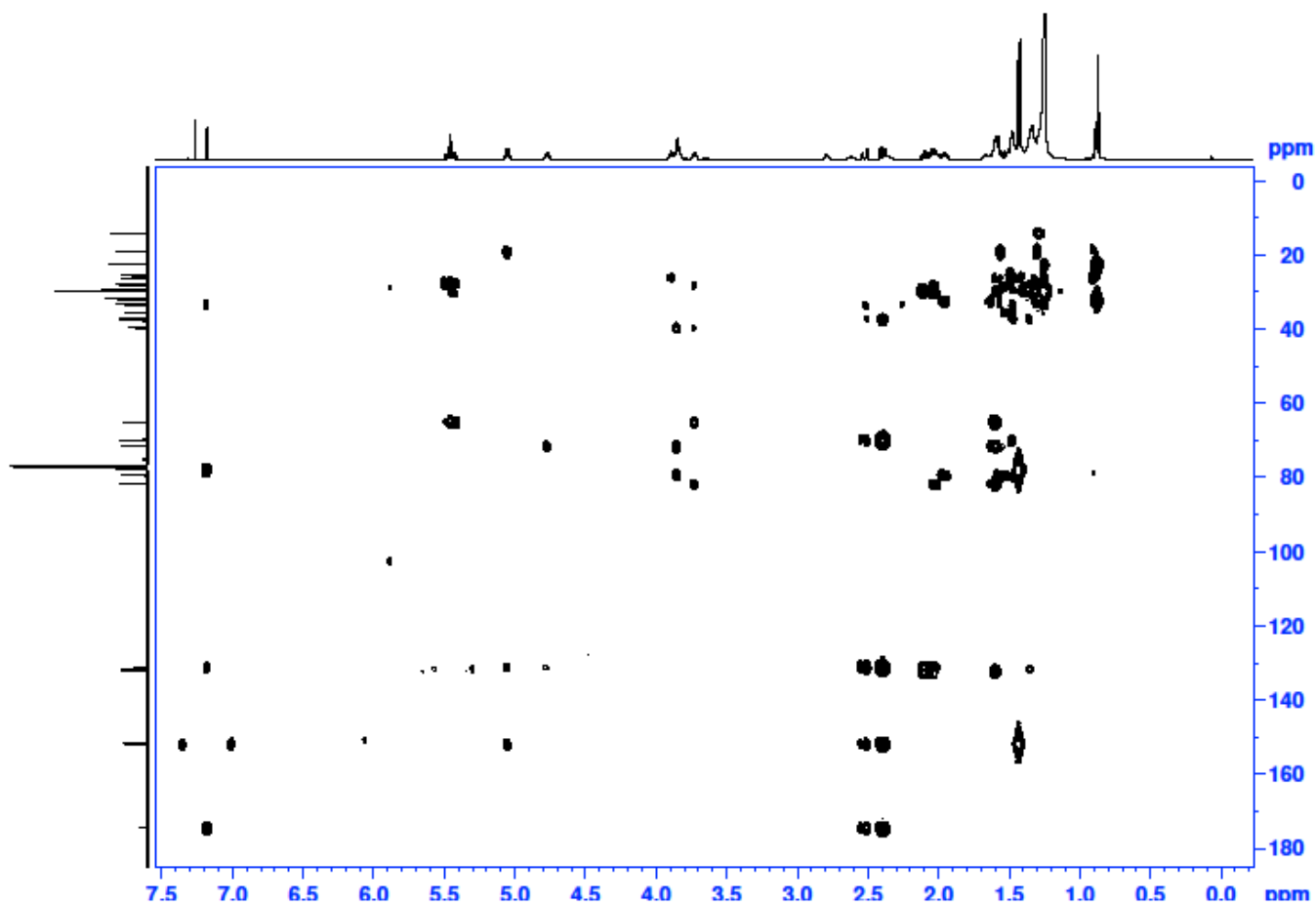


Marco MAB148B cdcl3/bbsw ago17mabgCOSY

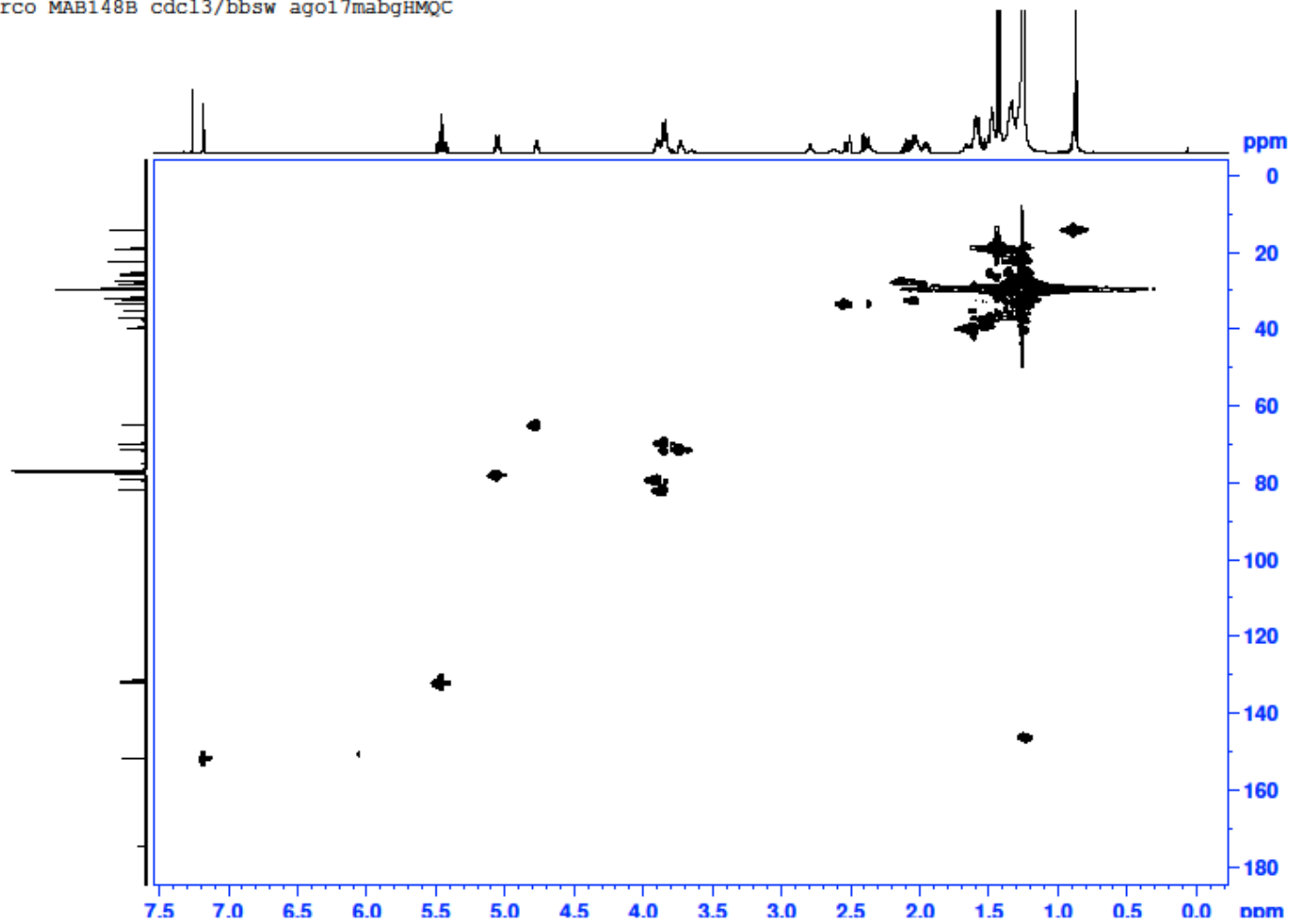


Anexo 151: gCOSY de 11 (500 MHz; CDCl<sub>3</sub>).

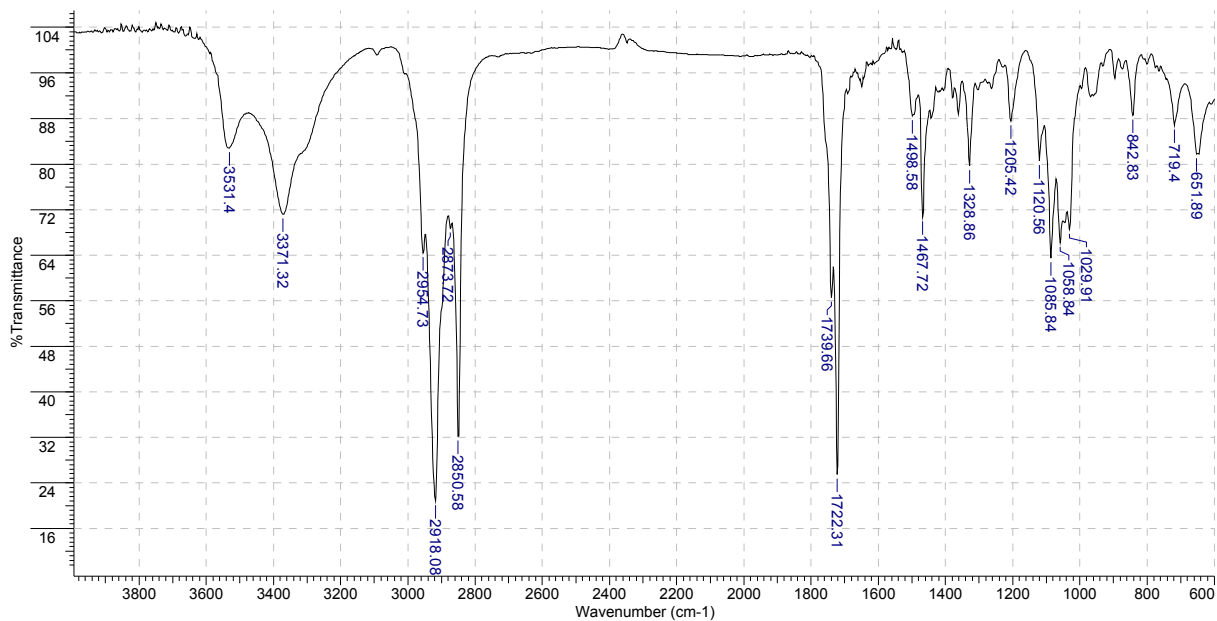
Marco MAB148B cdc13/bbsw ago17mabgHMBC

**Anexo 152:** gHMBC de 11 (500 MHz; CDCl<sub>3</sub>).

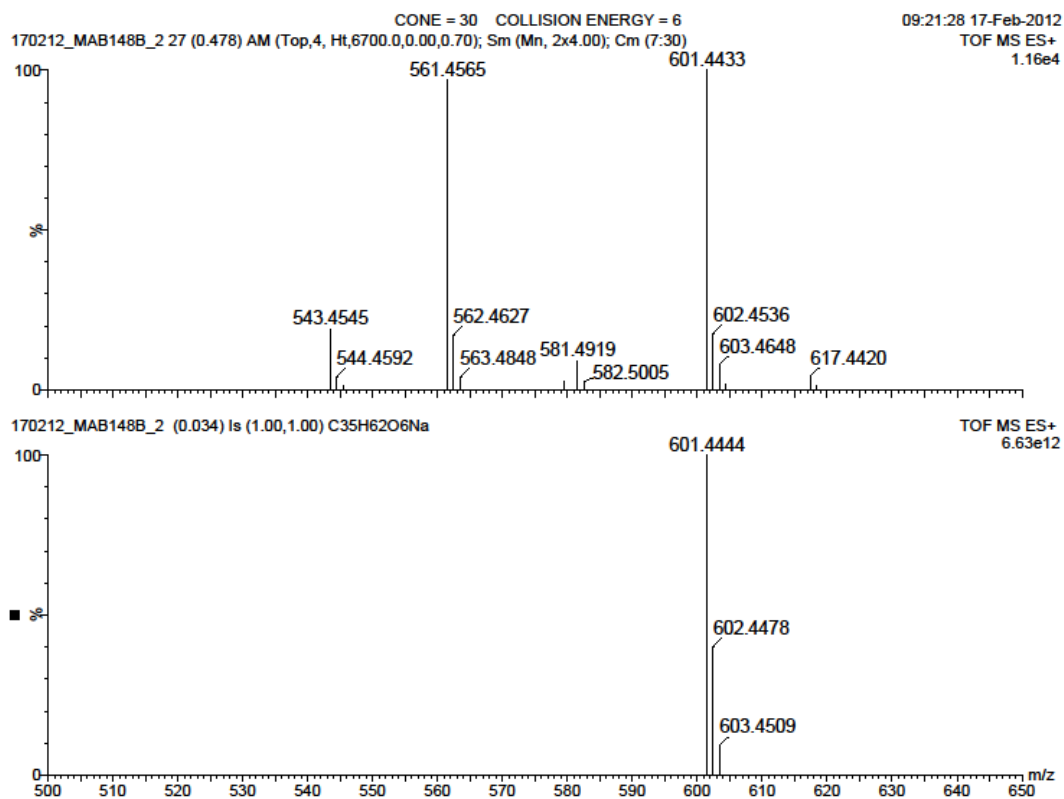
Marco MAB148B cdcl3/bbsw ago17mabgHMOC

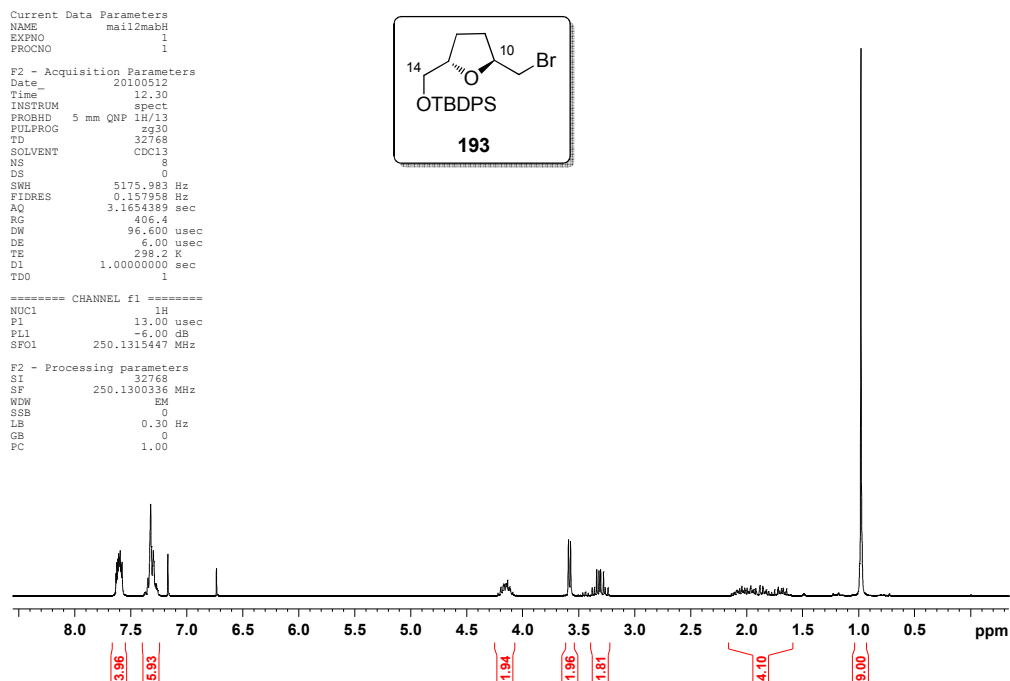
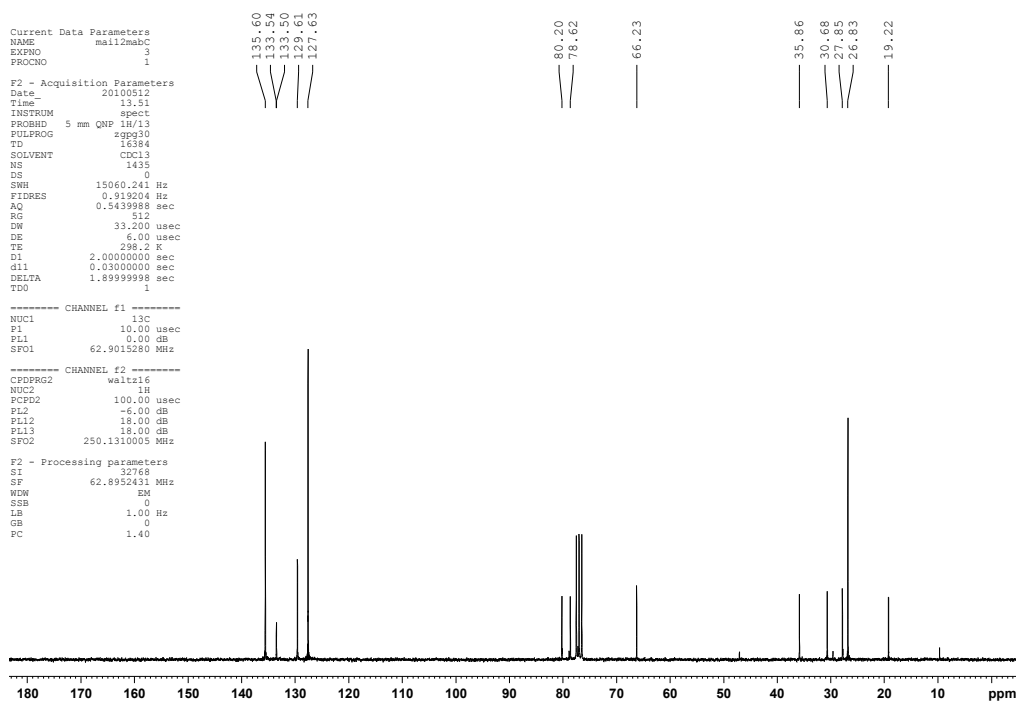
**Anexo 153:** gHMOC of **11** (500 MHz; CDCl<sub>3</sub>).

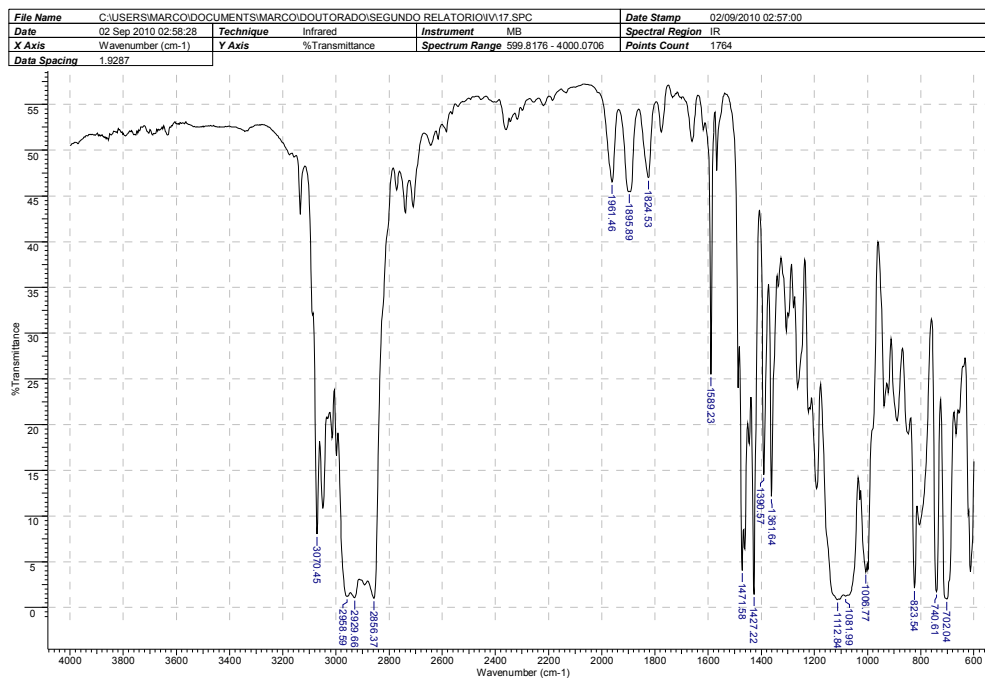




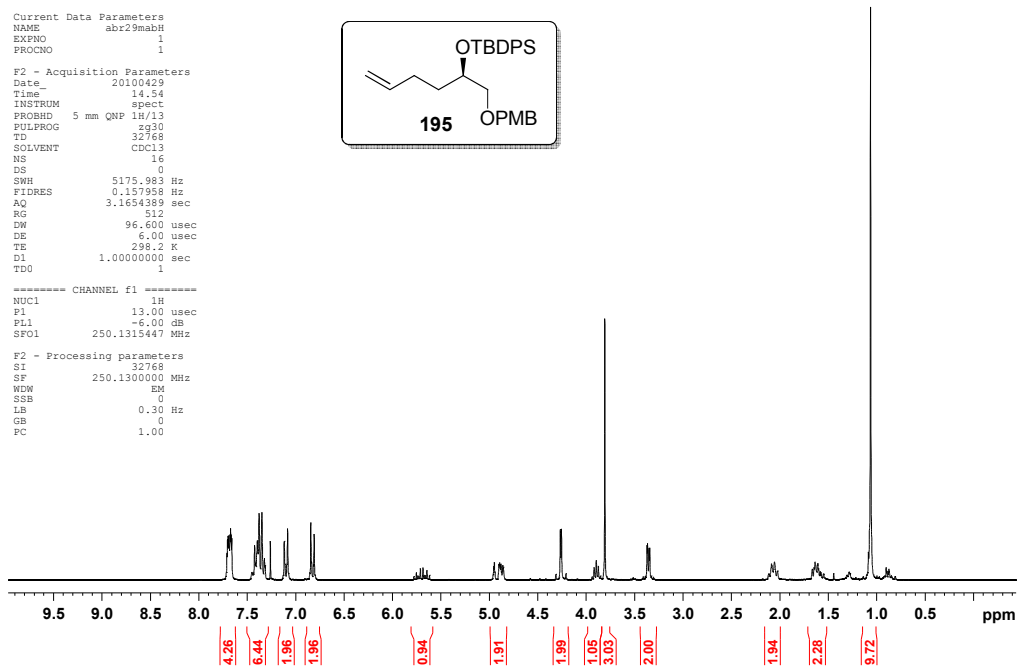
Anexo 154: IV (film) de 11.

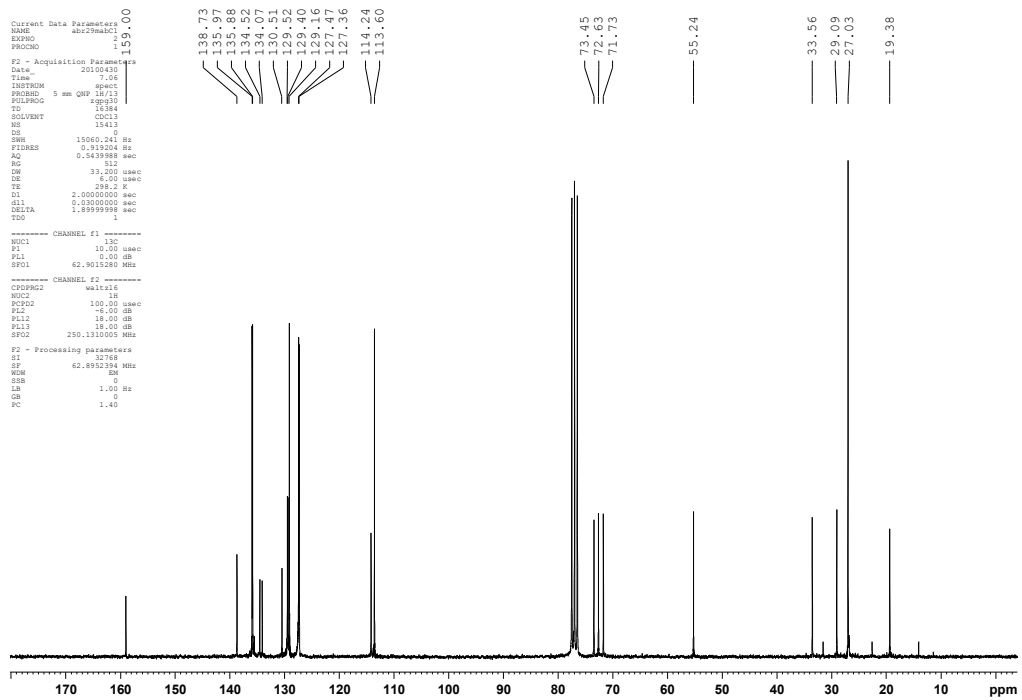
Anexo 155: HRMS (ESI-TOF)  $m/z$   $[M+Na]^+$  calcd  $C_{35}H_{62}O_6Na$  de 11.

Anexo 156: RMN  $^1\text{H}$  de **193** (250 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).Anexo 157: RMN de  $^{13}\text{C}$  de **193** (62,9 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).

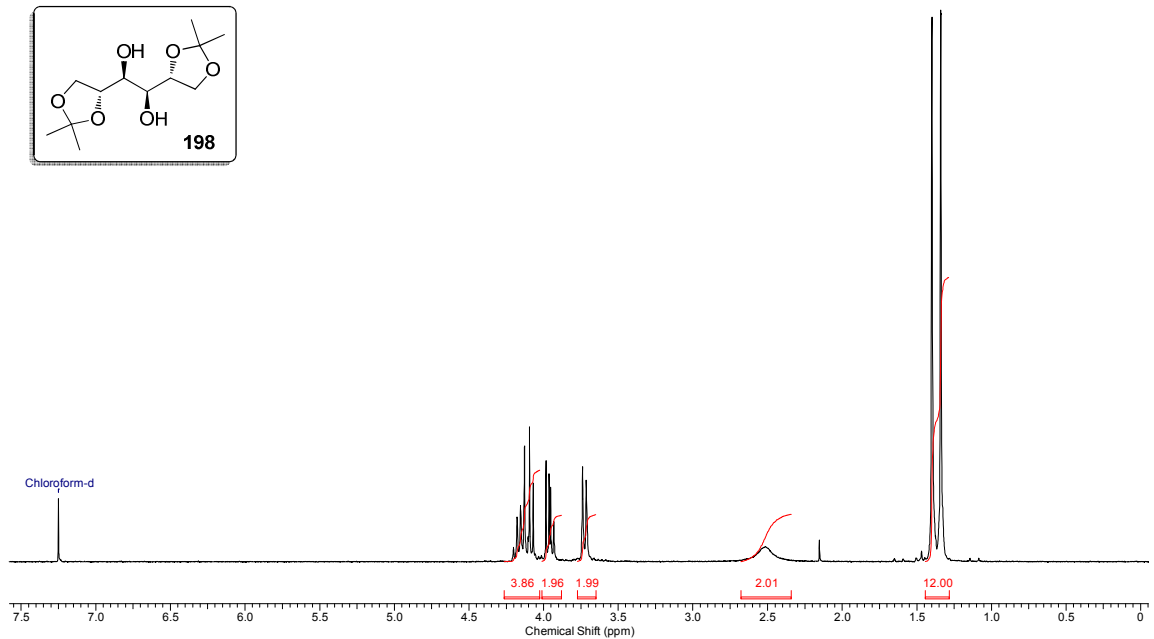
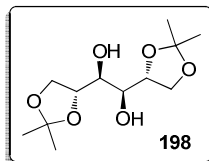


Anexo 158: IV de 193.

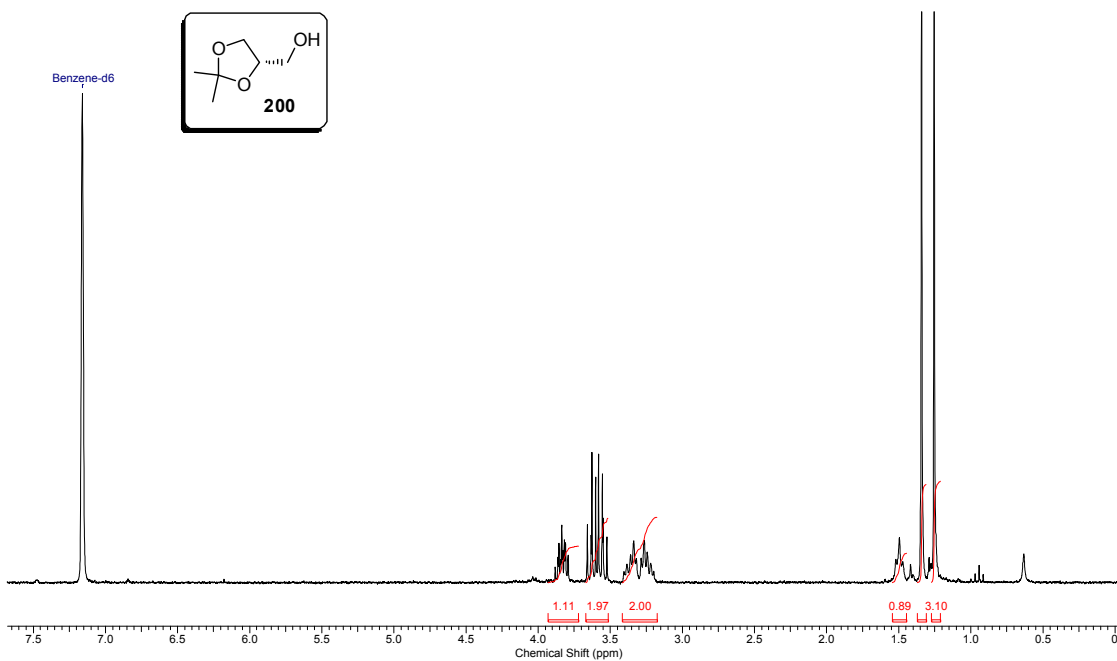
Anexo 159: RMN de  $^1\text{H}$  de 195 (250 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).

Anexo 160: RMN de  $^{13}\text{C}$  de **195** (62,9 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).

File Name	H:\marco espectros experimental\250\out15mabH1(mab11) 001001r		Frequency (MHz)	250.13
Nucleus	1H	Number of Transients 16	Original Points Count 16384	Points Count 32768
Pulse Sequence	zg30	Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz) 5175.98
Temperature (degree C)	27.000			

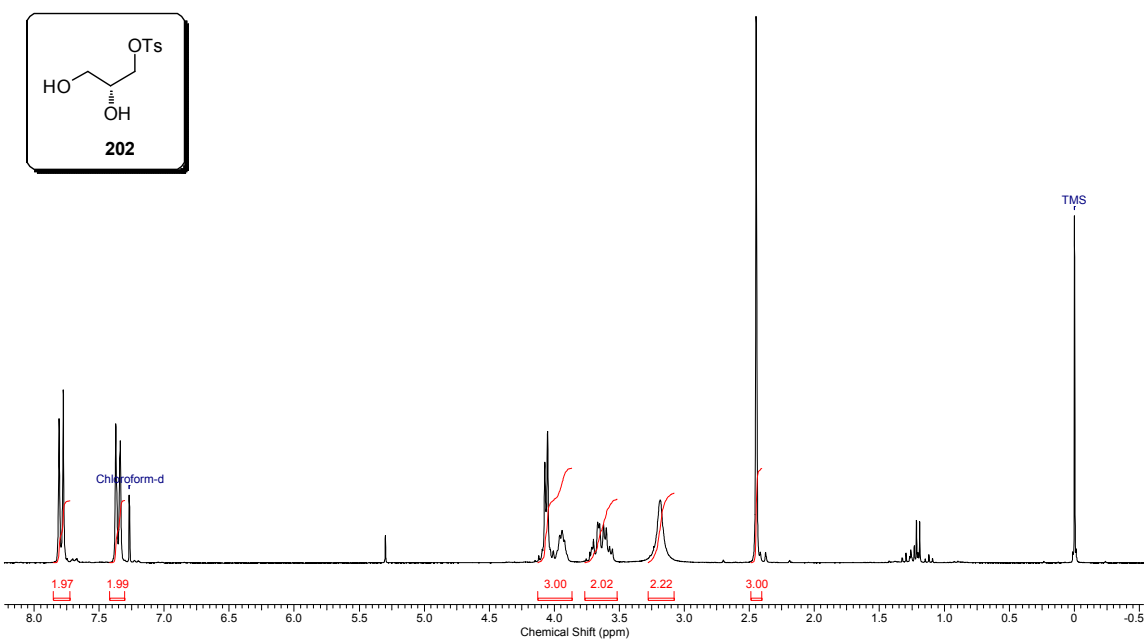
Anexo 161: RMN de  $^1\text{H}$  de **198** (250 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).

Acquisition Time (sec)	3.1654	Comment	Marco Mani-Alc-B C6D6 250MHz out15mabH3	Date	15 Oct 2008 20:25:12
File Name	H:\marco espectros experimental\250\out15mabH2(mab11)_023001r			Frequency (MHz)	250.13
Nucleus	<sup>1</sup> H	Number of Transients	16	Original Points Count	16384
Pulse Sequence	zg30	Solvent	BENZENE-D6	Sweep Width (Hz)	5175.98
				Points Count	32768
				Temperature (degree C)	27.000



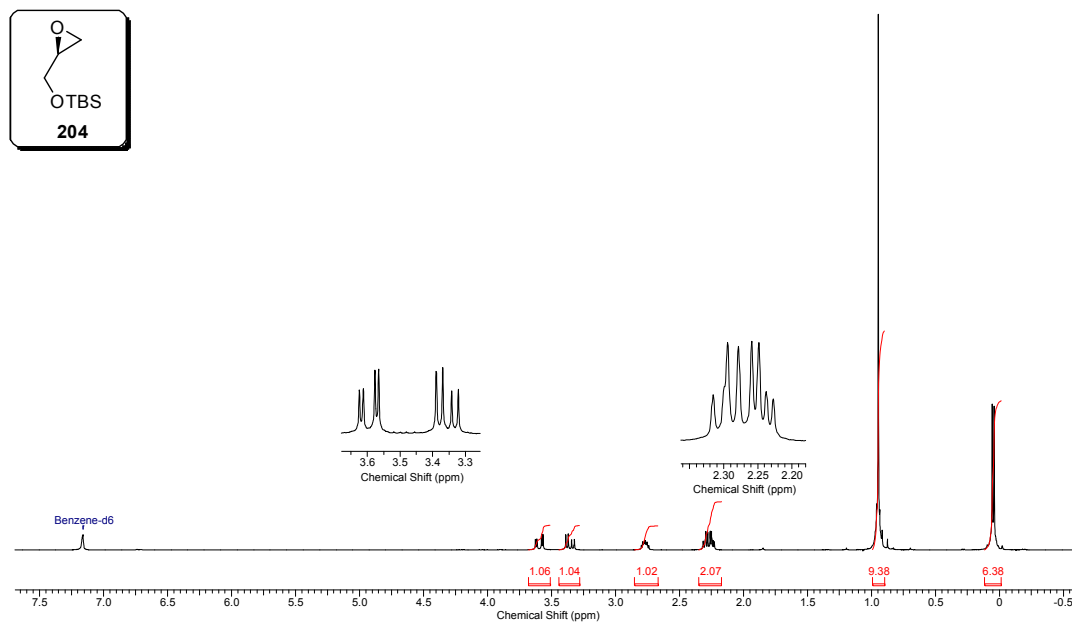
Anexo 162: RMN de <sup>1</sup>H de **200** (250 MHz; C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>).

Acquisition Time (sec)	3.1654	Comment	diol-Ts out21mabH1 CDCl3	Date	21 Oct 2008 09:59:26
File Name	H:\marco espectros experimental\250\out21mabH1(mab13)_001001r			Frequency (MHz)	250.13
Nucleus	<sup>1</sup> H	Number of Transients	16	Original Points Count	16384
Pulse Sequence	zg30	Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	5175.98
Temperature (degree C)	27.000			Points Count	32768



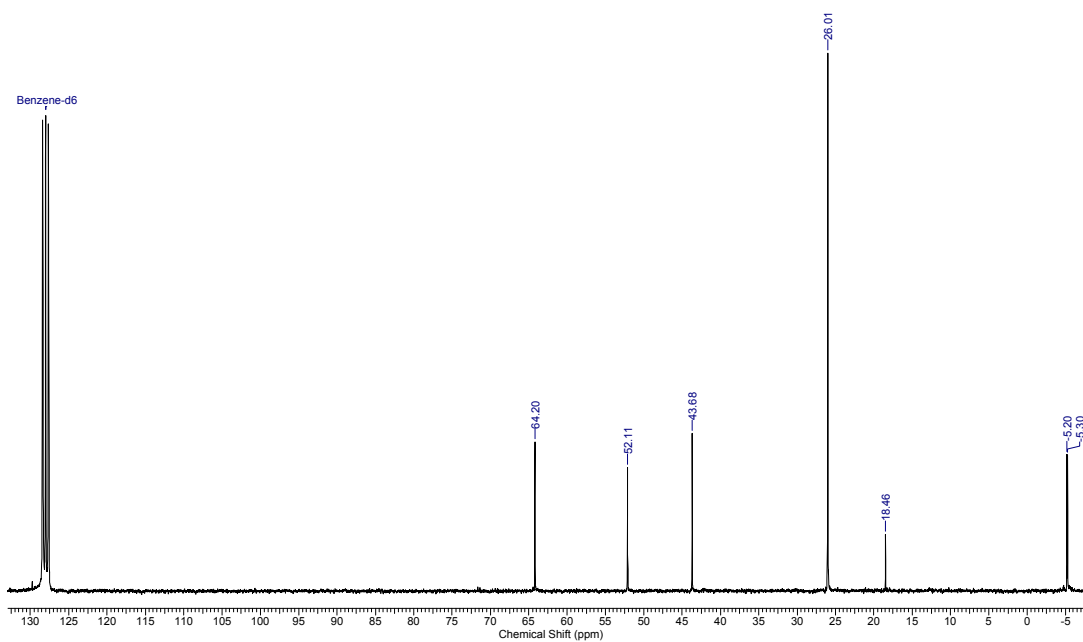
Anexo 163: RMN de <sup>1</sup>H de **202** (250 MHz; CDCl<sub>3</sub>).

Acquisition Time (sec)	3.1654	Comment	marco mab15 C6D6 jul29mabH	Date	29 Jul 2009 12:18:48
File Name	\\nmrsparc.ig.unicamp.br\spectros\bruker250\2009\jul09\data\Luiz Carlos\nmr\jul29mabH_001001r	Number of Transients	1	Original Points Count	16384
Nucleus	<sup>1</sup> H	Solvent	BENZENE-D6	Sweep Width (Hz)	5175.98
Pulse Sequence	zg30			Frequency (MHz)	250.13
				Points Count	32768
				Temperature (degree C)	27.000



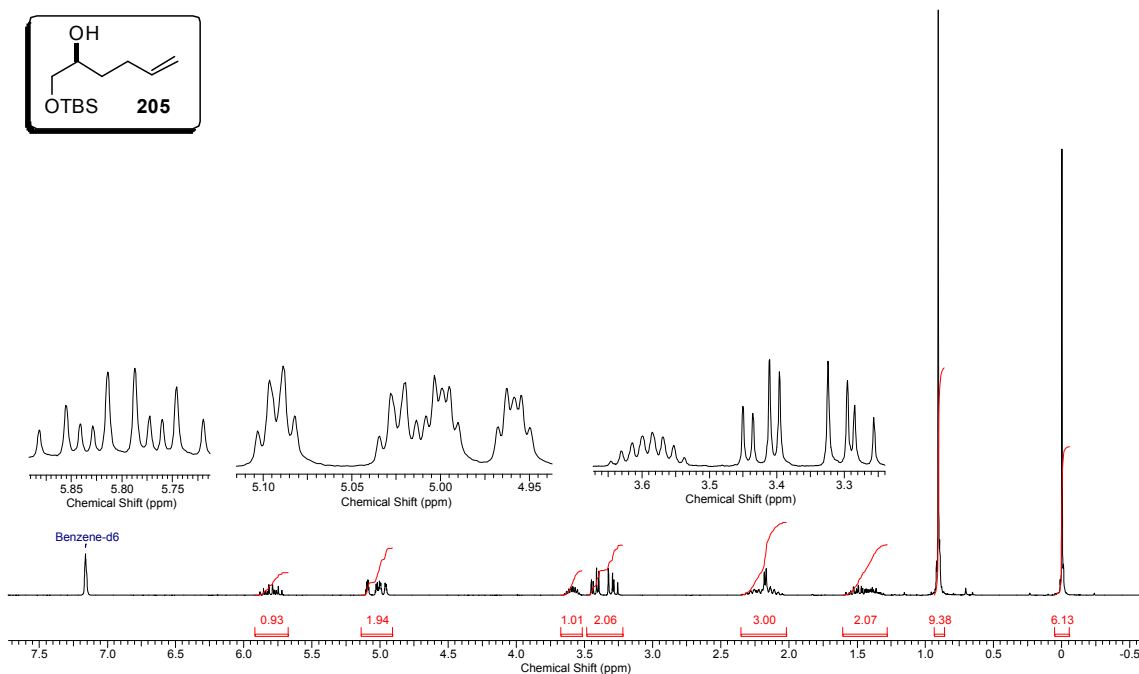
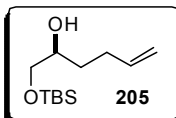
Anexo 164: RMN de <sup>1</sup>H de 204 (250 MHz; C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>).

Acquisition Time (sec)	1.0879	Comment	marco mab15 C6D6 jul29mabC	Date	29 Jul 2009 13:03:38
File Name	\\nmrsparc.ig.unicamp.br\spectros\bruker250\2009\jul09\data\Luiz Carlos\nmr\jul29mabC_001001r	Number of Transients	768	Original Points Count	16384
Nucleus	<sup>13</sup> C	Solvent	BENZENE-D6	Sweep Width (Hz)	15060.24
Pulse Sequence	zgpg30			Frequency (MHz)	62.90
				Points Count	32768
				Temperature (degree C)	27.000



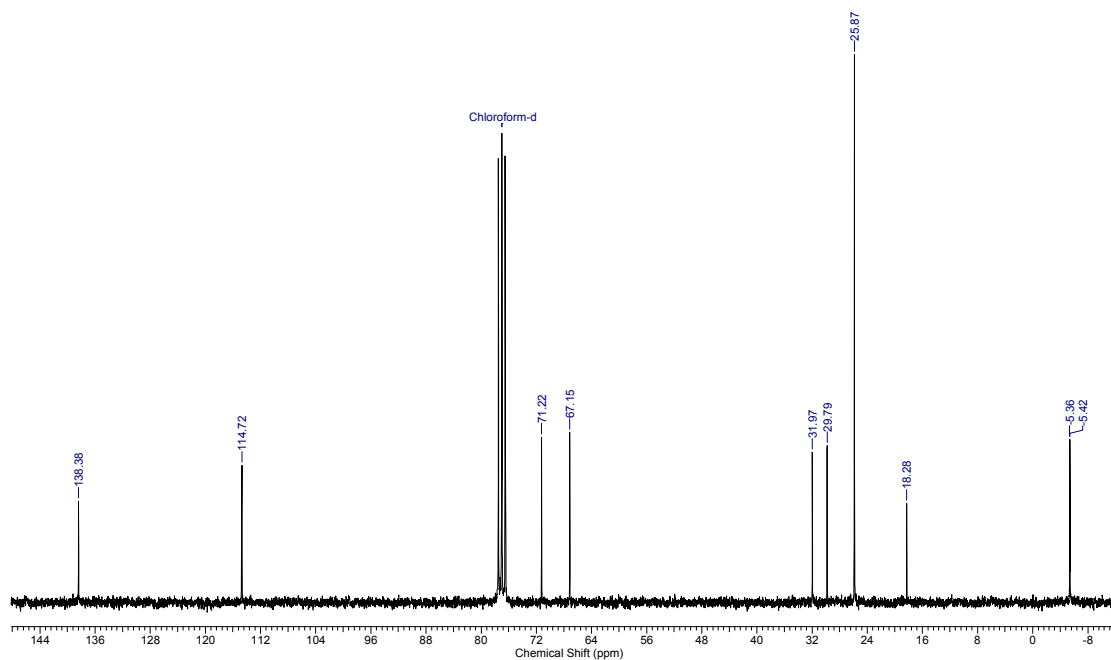
Anexo 165: RMN de <sup>13</sup>C de 204 (62,9 MHz; C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>).

Acquisition Time (sec)	3.1654	Comment	marco.grignard.c6d6.250qnp.nov13.mabH	Date	13 Nov 2008 17:51:28
File Name	H:\marco.espectros.experimental\250\nov13mabH_001001r	Frequency (MHz)	250.13	Nucleus	<sup>1</sup> H
Number of Transients	24	Original Points Count	16384	Points Count	32768
Solvent	BENZENE-D6	Sweep Width (Hz)	5175.98	Temperature (degree C)	27.000
				Pulse Sequence	zg30



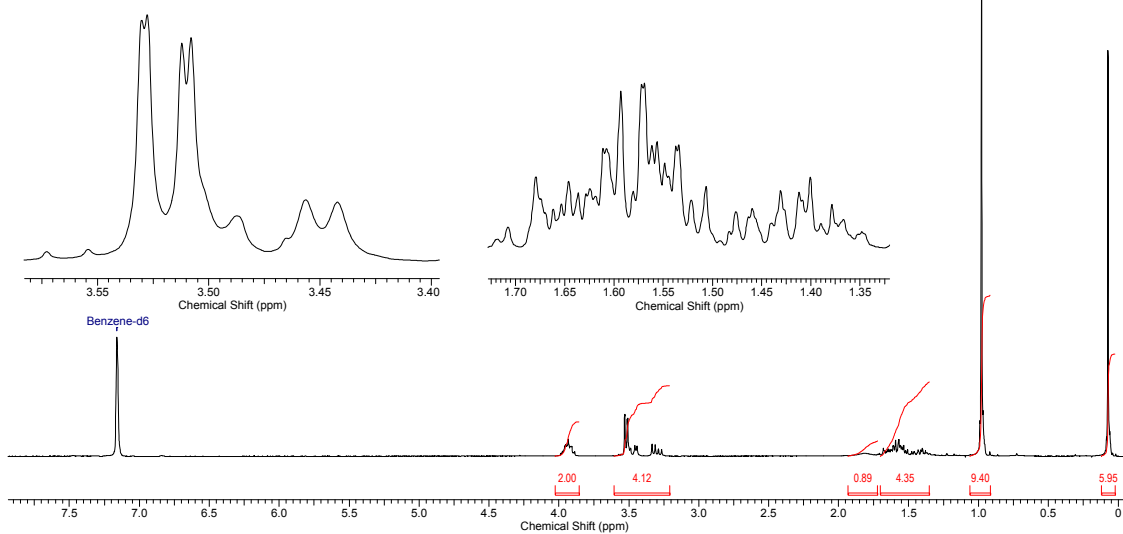
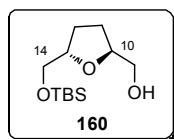
Anexo 166: RMN de <sup>1</sup>H de 205 (250 MHz; C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>).

Acquisition Time (sec)	1.0879	Comment	marco grignard cdcl3 250npp nov13mabH C	Date	13 Nov 2008 19:39:58
File Name	C:\Users\marco\Desktop\marco espectros experimental\250\nov13mabH(mab16)_004001r			Frequency (MHz)	62.90
Nucleus	13C	Number of Transients	1067	Original Points Count	16384
Pulse Sequence	zgpg30	Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	15060.24
				Points Count	32768
				Temperature (degree C)	27.000



Anexo 167: RMN de  $^{13}\text{C}$  de **205** (62,9 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).

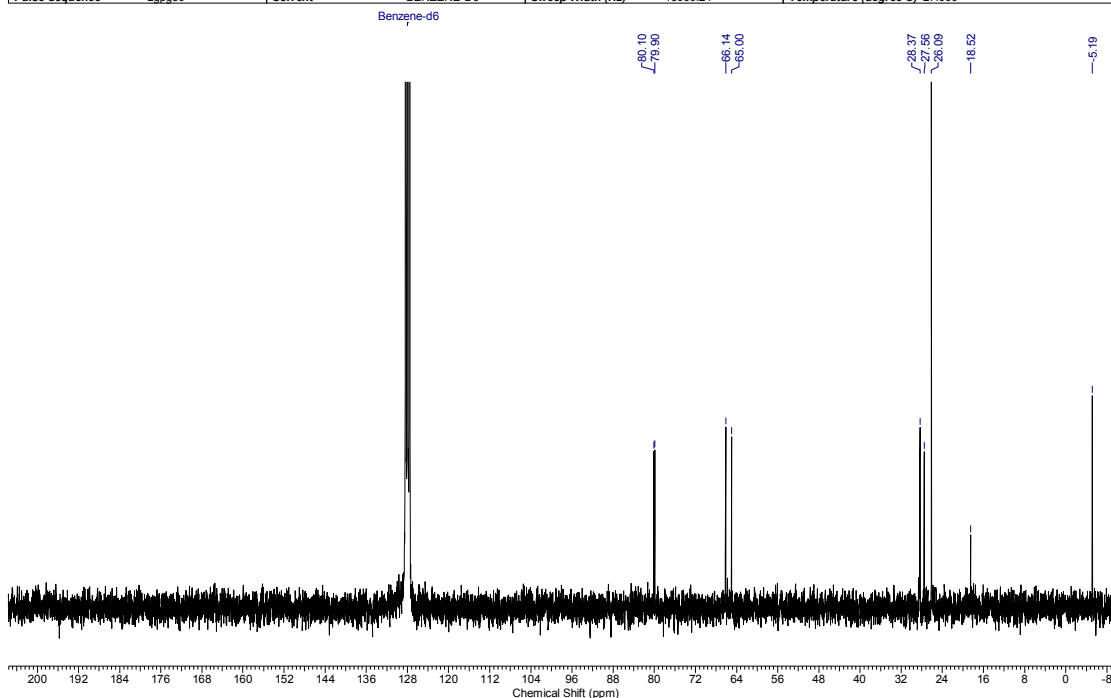
Acquisition Time (sec)	3.1654	Comment	marco antonio "muka" C6D6/250MHz dez16mabH nova amostra	Date	16 Dec 2008 19:07:44
File Name	C:\Users\marco\Desktop\marco espectros experimental\2008\250\dez16mabH\dez16mabH_002000fid			Frequency (MHz)	250.13
Nucleus	1H	Number of Transients	8	Original Points Count	16384
Pulse Sequence	zg30	Solvent	BENZENE-D6	Sweep Width (Hz)	5175.98
				Points Count	65536
				Temperature (degree C)	27.000



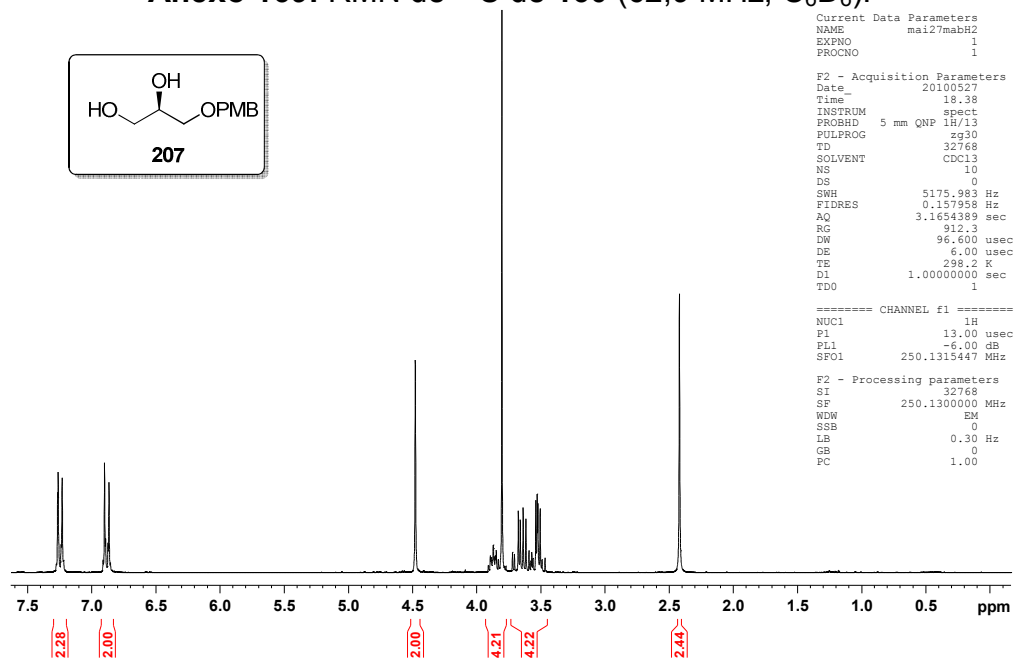
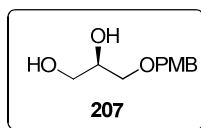
Anexo 168: RMN de  $^1\text{H}$  de **160** (250 MHz;  $\text{C}_6\text{D}_6$ ).



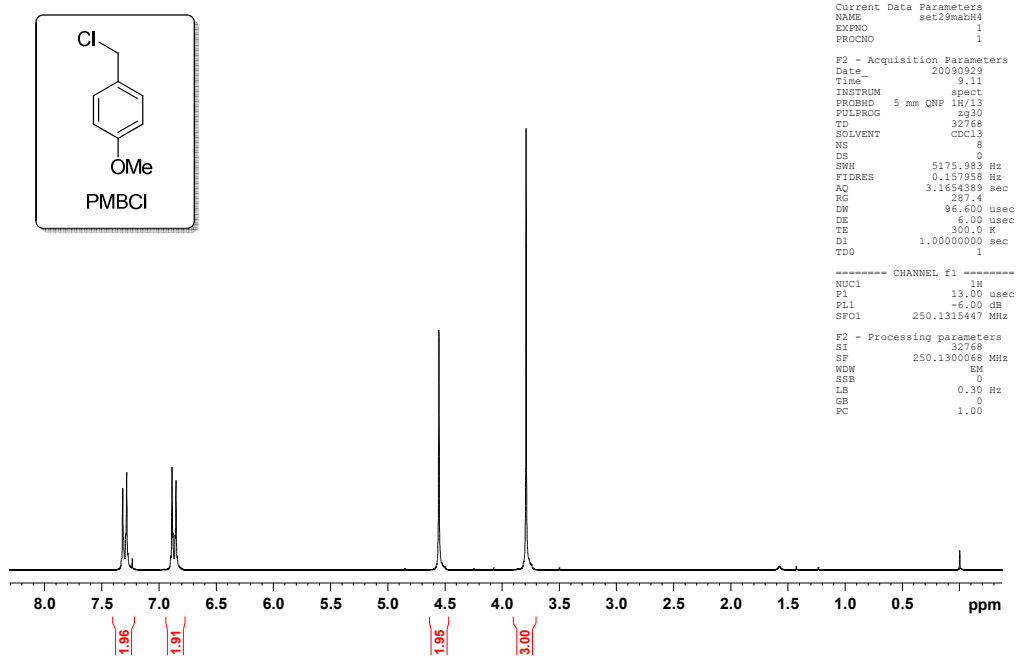
Acquisition Time (sec)	1.0879	Comment	marco antonio "muka" C6D6/250MHz dez16mabC nova amostra	Date	16 Dec 2008 16:45:02
File Name	C:\Users\marco\Desktop\marco espectros experimental\2008\250\dez16mabC_001001r			Frequency (MHz)	62.90
Nucleus	13C	Number of Transients	265	Original Points Count	16384
Pulse Sequence	zpg30	Solvent	BENZENE-D6	Sweep Width (Hz)	15060.24
				Points Count	32768
				Temperature (degree C)	27.000



### Anexo 169: RMN de $^{13}\text{C}$ de **160** (62,9 MHz; $\text{C}_6\text{D}_6$ ).



### Anexo 170: RMN de $^1\text{H}$ de **207** (250 MHz; $\text{CDCl}_3$ ).



Anexo 171: RMN de  $^1\text{H}$  do PMBCl (250 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).



RightsLink®

[My Orders](#)

[My Library](#)

[My Profile](#)

Welcome mabferreira@iqm.unicamp.br

[Log out](#) | [Help](#)

[Home](#) > [My Orders](#) > [View Your RightsLink Orders](#)

## License Details

This is a License Agreement between Marco Antonio Barbosa Ferreira ("You") and Elsevier ("Elsevier"). The license consists of your order details, the terms and conditions provided by Elsevier, and the [payment terms and conditions](#).

[Get the printable license.](#)

License Number	2912080954443
License date	May 18, 2012
Licensed content publisher	Elsevier
Licensed content publication	Journal of Structural Biology
Licensed content title	The structure of eukaryotic and prokaryotic complex I
Licensed content author	T. Clason, T. Ruiz, H. Schägger, G. Peng, V. Zickermann, U. Brandt, H. Michel, M. Radermacher
Licensed content date	January 2010
Licensed content volume number	169
Licensed content issue number	1
Number of pages	8
Type of Use	reuse in a thesis/dissertation
Portion	figures/tables/illustrations
Number of figures/tables/illustrations	1
Format	both print and electronic
Are you the author of this Elsevier article?	No
Will you be translating?	No
Order reference number	None
Title of your thesis/dissertation	Síntese total da (-)-goniotrionina. Estudo teórico da influencia estereoelétrica na seletividade 1,5 em reações aldólicas de b-alcoxi metilcetonas.
Expected completion date	Jul 2012
Estimated size (number of pages)	400
Elsevier VAT number	GB 494 6272 12
Permissions price	0.00 USD
VAT/Local Sales Tax	0.0 USD / 0.0 GBP
<b>Total</b>	<b>0.00 USD</b>

[← Back](#)

Copyright © 2012 Copyright Clearance Center, Inc. All Rights Reserved. [Privacy statement](#). Comments? We would like to hear from you. E-mail us at [customercare@copyright.com](mailto:customercare@copyright.com)

## Anexo 172: Permissão para Figura 1.3.



RightsLink®

[My Orders](#)
[My Library](#)
[My Profile](#)

Welcome mabferreira@iqm.unicamp.br

[Log out](#) | [H](#)
[Home](#) > [My Orders](#) > [View Your RightsLink Orders](#)

## License Details

This is a License Agreement between Marco Antonio Barbosa Ferreira ("You") and The American Association for the Advancement of Science ("The American Association for the Advancement of Science"). The license consists of your order details, the terms and conditions provided by The American Association for the Advancement of Science, and the [payment terms and conditions](#).

[Get the printable license.](#)

License Number	2912070364989
License date	May 18, 2012
Licensed content publisher	The American Association for the Advancement of Science
Licensed content publication	Science
Licensed content title	Structure of the Hydrophilic Domain of Respiratory Complex I from <i>Thermus thermophilus</i>
Licensed content author	Leonid A. Sazanov, Philip Hinchliffe
Licensed content date	Mar 10, 2006
Volume number	311
Issue number	5766
Type of Use	Thesis / Dissertation
Requestor type	Scientist/individual at a research institution
Format	Print and electronic
Portion	Figure
Number of figures/tables	1
Order reference number	figure 1
Title of your thesis / dissertation	Síntese total da (-)-goniotrionina. Estudo teórico da influencia estereoeletrônica na seletividade 1,5 em reações aldólicas de b-alcoxi metilcetonas.
Expected completion date	Jul 2012
Estimated size(pages)	400
<b>Total</b>	<b>0.00 USD</b>

[← Back](#)

Copyright © 2012 Copyright Clearance Center, Inc. All Rights Reserved. [Privacy statement](#). Comments? We would like to hear from you. E-mail us at [customercare@copyright.com](mailto:customercare@copyright.com)

## Anexo 173: Permissão para Anexo 1.4.



RightsLink®

[My Orders](#)

[My Library](#)

[My Profile](#)

Welcome mabferreira@iqm.unicamp.br

[Log out](#) | [Help](#)

[Home](#) > [My Orders](#) > [View Your RightsLink Orders](#)

## License Details

This is a License Agreement between Marco Antonio Barbosa Ferreira ("You") and Nature Publishing Group ("Nature Publishing Group"). The license consists of your order details, the terms and conditions provided by Nature Publishing Group, and the [payment terms and conditions](#).

[Get the printable license.](#)

License Number	2912031035345
License date	May 18, 2012
Licensed content publisher	Nature Publishing Group
Licensed content publication	Nature
Licensed content title	The architecture of respiratory complex I
Licensed content author	Rouslan G. Efremov, Rozbeh Baradaran, Leonid A. Sazanov
Licensed content date	May 27, 2010
Type of Use	reuse in a thesis/dissertation
Volume number	465
Issue number	7297
Requestor type	academic/educational
Format	print and electronic
Portion	figures/tables/illustrations
Number of figures/tables/illustrations	5
High-res required	no
Figures	Figure 3 and Figure 4
Author of this NPG article	no
Your reference number	None
Title of your thesis / dissertation	Síntese total da (-)-goniotronina. Estudo teórico da influencia estereoelétrica na seletividade 1,5 em reações aldólicas de b-alcoxi metilcetonas.
Expected completion date	Jul 2012
Estimated size (number of pages)	400
<b>Total</b>	<b>0.00 USD</b>

[← Back](#)

Copyright © 2012 Copyright Clearance Center, Inc. All Rights Reserved. [Privacy statement](#). Comments? We would like to hear from you. E-mail us at [customercare@copyright.com](mailto:customercare@copyright.com)

## Anexo 174: Permissão para Figura 1.5.


[My Orders](#)
[My Library](#)
[My Profile](#)

Welcome mabferreira@iqm.unicamp.br

[Log out](#) | [Help](#)
[Home](#) > [My Orders](#) > [View Your RightsLink Orders](#)

## License Details

This is a License Agreement between Marco Antonio Barbosa Ferreira ("You") and Elsevier ("Elsevier"). The license consists of your order details, the terms and conditions provided by Elsevier, and the [payment terms and conditions](#).

[Get the printable license.](#)

License Number	2913760941486
License date	May 21, 2012
Licensed content publisher	Elsevier
Licensed content publication	Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Bioenergetics
Licensed content title	Bis-THF motif of acetogenin binds to the third matrix-side loop of ND1 subunit in mitochondrial NADH-ubiquinone oxidoreductase
Licensed content author	Sayo Nakanishi, Masato Abe, Shuhei Yamamoto, Masatoshi Murai, Hideto Miyoshi
Licensed content date	September 2011
Licensed content volume number	1807
Licensed content issue number	9
Number of pages	7
Type of Use	reuse in a thesis/dissertation
Portion	figures/tables/illustrations
Number of figures/tables/illustrations	1
Format	both print and electronic
Are you the author of this Elsevier article?	No
Will you be translating?	No
Order reference number	abstract figure
Title of your thesis/dissertation	Síntese total da (-)-goniotrionina. Estudo teórico da influencia estereoeletrônica na seletividade 1,5 em reações aldólicas de b-alcoxi metilcetonas.
Expected completion date	Jul 2012
Estimated size (number of pages)	400
Elsevier VAT number	GB 494 6272 12
Permissions price	0.00 USD
VAT/Local Sales Tax	0.0 USD / 0.0 GBP
<b>Total</b>	<b>0.00 USD</b>

[← Back](#)

Copyright © 2012 Copyright Clearance Center, Inc. All Rights Reserved. [Privacy statement](#). Comments? We would like to hear from you. E-mail us at [customercare@copyright.com](mailto:customercare@copyright.com)

## Anexo 175: Permissão para Figura 1.6.



RightsLink®

[My Orders](#)

[My Library](#)

[My Profile](#)

Welcome mabferreira@iqm.unicamp.br

[Log out](#) | [Help](#)

[Home](#) > [My Orders](#) > [View Your RightsLink Orders](#)

## License Details

This is a License Agreement between Marco Antonio Barbosa Ferreira ("You") and Elsevier ("Elsevier"). The license consists of your order details, the terms and conditions provided by Elsevier, and the [payment terms and conditions](#).

[Get the printable license.](#)

License Number	2922620365331
License date	Jun 05, 2012
Licensed content publisher	Elsevier
Licensed content publication	Tetrahedron
Licensed content title	Unusual bioactive annonaceous acetogenins from <i>Goniothalamus giganteus</i>
Licensed content author	Feras Q. Alali, Lingling Rogers, Yan Zhang, Jerry L. McLaughlin
Licensed content date	28 May 1998
Licensed content volume number	54
Licensed content issue number	22
Number of pages	12
Type of Use	reuse in a thesis/dissertation
Portion	figures/tables/illustrations
Number of figures/tables/illustrations	1
Format	both print and electronic
Are you the author of this Elsevier article?	No
Will you be translating?	No
Order reference number	None
Title of your thesis/dissertation	Síntese total da (-)-goniotrionina. Estudo teórico da influencia estereoelétrica na seletividade 1,5 em reações aldólicas de b-alcoxi metilcetonas.
Expected completion date	Jul 2012
Estimated size (number of pages)	400
Elsevier VAT number	GB 494 6272 12
Permissions price	0.00 USD
VAT/Local Sales Tax	0.0 USD / 0.0 GBP
<b>Total</b>	<b>0.00 USD</b>

[← Back](#)

Copyright © 2012 Copyright Clearance Center, Inc. All Rights Reserved. [Privacy statement](#). Comments? We would like to hear from you. E-mail us at [customer care@copyright.com](mailto:customer care@copyright.com)

## Anexo 176: Permissão para Anexo 1.7.

Correio :: Caixa de Entrada: RE: Permission requested NMR of goniotrioinin

Página 1 de 4

---

**Data:** Mon, 18 Jun 2012 20:35:06 -0300 [GMT-03:00] (20/18/12 20:35:06 BRT)  
**De:** ldias@iqm.unicamp.br  
**Para:** Feras Alali <falali@just.edu.jo>  
**Cc:** mabferreira@iqm.unicamp.br  
**Assunto:** RE: Permission requested NMR of goniotrioinin

---

Dear Prof. Alali,  
Thank you very much for your kind attention.  
With all the very best wishes,  
Luiz Dias

Citando Feras Alali <falali@just.edu.jo>:

Dear Dr Dias,

I grant permission for you to use copies of the requested NMR spectra from my thesis.

Best,

Feras Alali

---

Feras Q. Alali, Ph.D  
Dean of Pharmacy  
Professor in Natural Products Chemistry  
Department of Medicinal Chemistry and Pharmacognosy  
Faculty of Pharmacy  
Jordan University of Science and Technology  
PO Box 3030, Irbid 22110  
Jordan

Email: falali@just.edu.jo  
Phone: +962-795-635593 (mobile)  
Phone: +962-2-7201000 ext. 23544 (work)

---

From: Luiz Carlos Dias [ldias@iqm.unicamp.br]  
Sent: Monday, June 18, 2012 6:20 PM  
To: Feras Alali  
Subject: Permission requested NMR of goniotrioinin

Dear prof. Alali, as you can see from the message below, we just need your authorization to use the copies of NMR in my student's Thesis.  
Thanks for your kind attention.  
Luiz Dias

Citando RSC-PQ DissPubAuthSchool <disspub@proquest.com><mailto:disspub@proquest.com>:

Thank you for your recent inquiry. Please be advised that you are the copyright holder and there will be no further action needed from you to publish your dissertation elsewhere, should you choose to do so.

I hope this information proves helpful. Please feel free to contact me for future assistance.

Best wishes,

How can we serve you better?  
Please fill out our Customer Service Survey and let us know how we are doing.  
You could win a \$50 gift certificate to Amazon.com Drawings held monthly!  
<http://www.zoomerang.com/survey.zg1?p=WEB226RES5JH62>

Heather Milliken, Author School Relations Specialist, Author/School Relations  
ProQuest | 789 E Eisenhower Pkwy, PO Box 1346 | Ann Arbor, MI 48106-1346 US | Phone 1-800-521-0600 x77020  
1-800-521-0600 x72165  
737-707-2165  
heather.milliken@proquest.com<mailto:heather.milliken@proquest.com>  
www.proquest.com<http://www.proquest.com>  
ProQuest...Start Here. 2011 InformationWeek Top Innovator  
Please consider the environment before printing this email.



Correio :: Caixa de Entrada: RE: Permission requested NMR of goniotrionin

Página 2 de 4

```
-----
From: mabferreira@iqm.unicamp.br<mailto:mabferreira@iqm.unicamp.br>
[SMTP:MABFERREIRA@IQM.UNICAMP.BR]
Sent: Sunday, June 17, 2012 10:32:38 PM
To: RSC- CorpWebSF
Subject: Contact Support Form - Other, please specify below
Auto forwarded by a Rule

I need help with:      Other, please specify below CWCY01
Product/Service:      Other, please specify below
Name:                 Marco Antonio Barbosa Ferreira
Role:                 Student/Researcher
Library/Company:      Unicamp
Library Type:         ?
Country:              Brazil CWLNS
State:                Outside US
Email:                mabferreira@iqm.unicamp.br<mailto:mabferreira@iqm.unicamp.br>
Phone:                +55-19-35212100
Question/Comments:    I need help with copyright.
I have a copy of a dissertation published by UMI and i would like to request a copyright to
include 2 figures in my brazilian Phd thesis. I would like to know if is possible to proceed by
email or fax avoiding letters.
Tanks in advance
Marco

-----

User Info: Mozilla/5.0 (compatible; MSIE 9.0; Windows NT 6.1; WOW64; Trident/5.0)
CPU:
Operating System:
Browser:
Browser App:
Java:
IP Address: 143.106.201.165
Referring URL:
Cookie enabled:

-----
Submitted from the ProQuest Website (contact.shtml) on Sun, 17 Jun 2012 22:32:38 EDT.

----- Mensagem original -----
Assunto:      Permission requested NMR of goniotrionin
Data:        Tue, 12 Jun 2012 11:36:54 -0300
De:          Luiz Carlos Dias <ldias@iqm.unicamp.br><mailto:ldias@iqm.unicamp.br>
Para:        falali@just.edu.jo<mailto:falali@just.edu.jo>

Dear Prof. Alali,

I hope all is well. As you are aware, we have recently concluded the first total synthesis of
goniotrionin.

Total Synthesis of (?)-Goniotrionin
Luiz C. Dias* and Marco A. B. Ferreira
Chemistry Institute, State University of Campinas, UNICAMP, 13083-970, C.P. 6154, Campinas, SP,
Brazil
J. Org. Chem., 2012, 77 (8), pp 404674062
DOI: 10.1021/jo3004106

The total synthesis has been completed by my PhD student, Marco Antonio Barbosa Ferreira.

At this moment, Marco is writing his PhD Thesis and we want to use copies of the 1H and 13C NMR
of the natural product described in your PhD Thesis, in pages 91 and 92, for purposes of
comparison, in his Thesis.

I would like to ask your permission for that. Is it possible?

Thank you very much for your very kind attention.
Luiz C. Dias

----- Mensagem original -----
Assunto:      RE: article of goniotrionin
Resent-Date:  Tue, 12 Jun 2012 11:15:32 -0300
Resent-From:  mabferreira@iqm.unicamp.br<mailto:mabferreira@iqm.unicamp.br>
Resent-To:    ldias@iqm.unicamp.br<mailto:ldias@iqm.unicamp.br>
Data:        Thu, 5 Apr 2012 23:30:17 +0300
De:          Feras Alali <falali@just.edu.jo><mailto:falali@just.edu.jo>
```

Correio :: Caixa de Entrada: RE: Permission requested NMR of goniotrioinin

Página 3 de 4

Para: mabferreira@iqm.unicamp.br<mailto:mabferreira@iqm.unicamp.br>  
<mabferreira@iqm.unicamp.br><mailto:mabferreira@iqm.unicamp.br>

Good work. Regarding C-4 and C-34, i believe it was based on two things: a biosynthetic assumption and a Cotton effect in CD.

I am glad that you verify the stereochemistry, can not double check it now. As i said before, it is hard to keep remembering all the details..it is been a while.

Good Luck

Feras

---

Feras Q. Alali, Ph.D  
Dean of Pharmacy  
Professor in Natural Products Chemistry  
Department of Medicinal Chemistry and Pharmacognosy  
Faculty of Pharmacy  
Jordan University of Science and Technology  
PO Box 3030, Irbid 22110  
Jordan

Email: falali@just.edu.jo<mailto:falali@just.edu.jo>  
Phone: +962-795-635593 (mobile)  
Phone: +962-2-7201000 ext. 23544 (work)

---

From: mabferreira@iqm.unicamp.br<mailto:mabferreira@iqm.unicamp.br>  
[mabferreira@iqm.unicamp.br<mailto:mabferreira@iqm.unicamp.br>]  
Sent: Wednesday, April 04, 2012 2:56 PM  
To: Feras Alali  
Subject: article of goniotrioinin

Dear Prof. Alali

I'm sending to you my paper about the total synthesis of goniotrioinin. Please take a look in the supporting information and note the exact NMR spectra for natural and synthetic sample of goniotrioinin. It was really exciting to match both spectra. Off course, this is your merit since you assigned the correct stereochemistry.

I'm wandering to know about how did you assign the relative stereochemistry of C4 and C34 stereocenters since the NMR spectra of epi-C4/C34 and C4/C34 might be very close? I have searched for this relationship in the literature, and in fact didn't find any difference.

Anyway, if you note in the conclusions of my article, i proposed that the relative stereochemistry of C10/C13/C14/C16 is exact, as you assign, but the relative stereochemistry of remote stereocenters C10/C13/C14/C16 and C4 could be wrong. I have found some examples in the literature that show this similar picture, since remote stereocenters usually don't affect the chemical shift itselfs. I'll try to synthesize the 10,13,14,16-tetra-epi-goniotrioinin, in order to obtaining more insights about the relative stereochemistry of those remote stereocenters.

I'm really glad for your help and suggestions about the optical rotation of goniotrioinin and everything. Thanks in advance again.

Marco Antonio Barbosa Ferreira

Citando Feras Alali <falali@just.edu.jo><mailto:falali@just.edu.jo>:

Dear Marco,

Glad that you succeeded. Usually, i did insert the best quality i got into the thesis. I do not mind your quoting of what you see help your paper. I looked back into the thesis and found that the spectra were not so bad..13C in particular should confirm your data as stereoisomers and even epimers will cause slight but significant shift to relative carbons..concerning archives for FID, i remember we used to store too many FIDs in one place and since i do not have Varian system here it will be hard to figure which one and where that data exist now. I also noticed that i did not run Mosher likely due to the small quantity at the time..but you may refer to my review article in JNP in 1999 and the paper you cited for my observation about 1,3-diol. It will be nice if you could assure or comment on these remarks if you prove it right.

good luck

Feras

---

Feras Q. Alali, Ph.D  
Dean of Pharmacy

Correio :: Caixa de Entrada: RE: Permission requested NMR of goniotrioinin

Página 4 de 4

Professor in Natural Products Chemistry  
Department of Medicinal Chemistry and Pharmacognosy  
Faculty of Pharmacy  
Jordan University of Science and Technology  
PO Box 3030, Irbid 22110  
Jordan

Email: falali@just.edu.jo<mailto:falali@just.edu.jo>  
Phone: +962-795-635593 (mobile)  
Phone: +962-2-7201000 ext. 23544 (work)

From: mabferreira@iqm.unicamp.br<mailto:mabferreira@iqm.unicamp.br>  
[mabferreira@iqm.unicamp.br<mailto:mabferreira@iqm.unicamp.br>]  
Sent: Wednesday, January 11, 2012 6:20 PM  
To: Feras Alali  
Subject: NMR spectra of goniotrioinin

Dear prof Alali

I'm writing again for you to say that i conclude the synthesis of goniotrioinin and that the 1H and 13C spectroscopic data mach perfectly with the data published for you (trahedron 54 (1998) 5833-5844).

Now, I'm concluding my paper and i would like to insert in the supporting information the figure that corresponding the 1H and 13C NMR of your phd thesis. I would like to know if you have a different figure or better yetr, the FID archive avoiding request a copyright for the ProQuest company. This will help me so much specially because i will be able in expand the regions to plot both (synthetic and natural) NMR spectras.

Moreover, my synthetic sample in the concentration  $c=1.2$  presented  $-7^\circ$  of optical rotation. I decrease for  $c=0.12$  and i obtained  $-3^\circ$ . A further decrease for  $c=0.012$  (the magnitude that probably you performed the optical rotation???) . This should be a trick case of cryptochirality.

I would like to ask your permission to include an observation in my paper about our last talk and the conjectures that we postulated about the low concentration and the no optical rotation measured value.

Thanks in advance!!!

Marco Antonio Barbosa Ferreira

Jordan University of Science and Technology accepts no liability for any damage caused by any virus transmitted by this email.

Jordan University of Science and Technology accepts no liability for any damage caused by any virus transmitted by this email.

Jordan University of Science and Technology accepts no liability for any damage caused by any virus transmitted by this email.

**Anexo 177:** Permissões para Figuras 1.10 e 1.11.

RightsLink®

Home

Account  
Info

Help

ACS Publications  
High quality. High impact.

**Title:** Total Synthesis of (-)-  
Goniotronin

**Author:** Luiz C. Dias and Marco A. B.  
Ferreira

**Publication:** The Journal of Organic  
Chemistry

**Publisher:** American Chemical Society

**Date:** Apr 1, 2012

Logged in as:  
Marco Antonio Barbosa  
Ferreira  
Account #:  
3000534947

LOGOUT

Copyright © 2012, American Chemical Society

**PERMISSION/LICENSE IS GRANTED FOR YOUR ORDER AT NO CHARGE**

This type of permission/license, instead of the standard Terms & Conditions, is sent to you because no fee is being charged for your order. Please note the following:

- Permission is granted for your request in both print and electronic formats, and translations.
- If figures and/or tables were requested, they may be adapted or used in part.
- Please print this page for your records and send a copy of it to your publisher/graduate school.
- Appropriate credit for the requested material should be given as follows: "Reprinted (adapted) with permission from (COMPLETE REFERENCE CITATION). Copyright (YEAR) American Chemical Society." Insert appropriate information in place of the capitalized words.
- One-time permission is granted only for the use specified in your request. No additional uses are granted (such as derivative works or other editions). For any other uses, please submit a new request.

BACK

CLOSE WINDOW

Copyright © 2012 [Copyright Clearance Center, Inc.](#) All Rights Reserved. [Privacy statement.](#)  
Comments? We would like to hear from you. E-mail us at [customercare@copyright.com](mailto:customercare@copyright.com)

**Anexo 178:** Permissão para reprodução dos esquemas e figuras do capítulo 1.



RightsLink®

[My Orders](#)

[My Library](#)

[My Profile](#)

Welcome mabferreira@iqm.unicamp.br

[Logout](#) | [Help](#)

[Home](#) > [My Orders](#) > [View Your RightsLink Orders](#)

## License Details

This is a License Agreement between Marco Antonio Barbosa Ferreira ("You") and Elsevier ("Elsevier"). The license consists of your order details, the terms and conditions provided by Elsevier, and the [payment terms and conditions](#).

[Get the printable license.](#)

License Number	2943770730418
License date	Jul 07, 2012
Licensed content publisher	Elsevier
Licensed content publication	Tetrahedron
Licensed content title	Addition of kinetic boron enolates generated from $\beta$ -alkoxy methyl ketones to aldehydes. Density functional theory calculations on the transition structures
Licensed content author	Luiz C. Dias,Sávio M. Pinheiro,Vanda M. de Oliveira,Marco A.B. Ferreira,Cláudio F. Tormena,Andrea M. Aguiar,Julio Zukerman-Schpector,Edward R.T. Tiekink
Licensed content date	17 October 2009
Licensed content volume number	65
Licensed content issue number	42
Number of pages	8
Type of Use	reuse in a thesis/dissertation
Portion	full article
Format	both print and electronic
Are you the author of this Elsevier article?	Yes
Will you be translating?	No
Order reference number	None
Title of your thesis/dissertation	Síntese total da (-)-goniotrionina. Estudo teórico da influencia estereoelétrica na seletividade 1,5 em reações aldólicas de $\beta$ -alcoxi metilcetonas.
Expected completion date	Jul 2012
Estimated size (number of pages)	400
Elsevier VAT number	GB 494 6272 12
Permissions price	0.00 USD
VAT/Local Sales Tax	0.0 USD / 0.0 GBP
Total	<b>0.00 USD</b>

[← Back](#)

Copyright © 2012 Copyright Clearance Center, Inc. All Rights Reserved. [Privacy statement](#). Comments? We would like to hear from you. E-mail us at [customer@copyright.com](mailto:customer@copyright.com)

## Anexo 179: Permissão para reprodução dos esquemas e figuras do capítulo 2.

RightsLink<sup>®</sup>

Home

Account  
Info

Help

ACS Publications  
High quality. High impact.

**Title:** Influence of  $\beta$ -Substituents in Aldol Reactions of Boron Enolates of  $\beta$ -Alkoxy Methylketones

**Author:** Luiz C. Dias, Emílio C. de Lucca, Jr., Marco A. B. Ferreira, Danilo C. Garcia, and Cláudio F. Tormena

Logged in as:  
Marco Antonio Barbosa  
Ferreira  
Account #:  
3000534947

LOGOUT

**Publication:** Organic Letters  
**Publisher:** American Chemical Society  
**Date:** Nov 1, 2010  
Copyright © 2010, American Chemical Society

**PERMISSION/LICENSE IS GRANTED FOR YOUR ORDER AT NO CHARGE**

This type of permission/license, instead of the standard Terms & Conditions, is sent to you because no fee is being charged for your order. Please note the following:

- Permission is granted for your request in both print and electronic formats, and translations.
- If figures and/or tables were requested, they may be adapted or used in part.
- Please print this page for your records and send a copy of it to your publisher/graduate school.
- Appropriate credit for the requested material should be given as follows: "Reprinted (adapted) with permission from (COMPLETE REFERENCE CITATION). Copyright (YEAR) American Chemical Society." Insert appropriate information in place of the capitalized words.
- One-time permission is granted only for the use specified in your request. No additional uses are granted (such as derivative works or other editions). For any other uses, please submit a new request.

BACK

CLOSE WINDOW

Copyright © 2012 [Copyright Clearance Center, Inc.](#) All Rights Reserved. [Privacy statement.](#)  
Comments? We would like to hear from you. E-mail us at [customercare@copyright.com](mailto:customercare@copyright.com)

**Anexo 180:** Permissão para reprodução dos esquemas e figuras do capítulo 2.



RightsLink®

Home

Account  
Info

Help

ACS Publications  
High quality. High impact.**Title:** The Role of  $\beta$ -Bulky Substituents in Aldol Reactions of Boron Enolates of Methylketones with Aldehydes: Experimental and Theoretical Studies by DFT AnalysisLogged in as:  
Marco Antonio Barbosa  
Ferreira  
Account #:  
3000534947**Author:** Luiz C. Dias, Emílio C. de Lucca, Jr., Marco A. B. Ferreira, Danilo C. Garcia, and Cláudio F. Tormena

LOGOUT

**Publication:** The Journal of Organic Chemistry**Publisher:** American Chemical Society**Date:** Feb 1, 2012

Copyright © 2012, American Chemical Society

**PERMISSION/LICENSE IS GRANTED FOR YOUR ORDER AT NO CHARGE**

This type of permission/license, instead of the standard Terms & Conditions, is sent to you because no fee is being charged for your order. Please note the following:

- Permission is granted for your request in both print and electronic formats, and translations.
- If figures and/or tables were requested, they may be adapted or used in part.
- Please print this page for your records and send a copy of it to your publisher/graduate school.
- Appropriate credit for the requested material should be given as follows: "Reprinted (adapted) with permission from (COMPLETE REFERENCE CITATION). Copyright (YEAR) American Chemical Society." Insert appropriate information in place of the capitalized words.
- One-time permission is granted only for the use specified in your request. No additional uses are granted (such as derivative works or other editions). For any other uses, please submit a new request.

BACK

CLOSE WINDOW

Copyright © 2012 [Copyright Clearance Center, Inc.](#) All Rights Reserved. [Privacy statement.](#)  
Comments? We would like to hear from you. E-mail us at [customer@copyright.com](mailto:customer@copyright.com)

**Anexo 181:** Permissão para reprodução dos esquemas e figuras do capítulo 2.



RightsLink®

Home

Account  
Info

Help

ACS Publications  
High quality. High impact.**Title:** 1,5-Stereoiduction in Boron-Mediated Aldol Reactions of  $\beta,\delta$ -Bisalkoxy Methylketones Containing Cyclic Protecting GroupsLogged in as:  
Marco Antonio Barbosa  
Ferreira  
Account #:  
3000534947**Author:** Luiz C. Dias, Ellen C. Polo, Marco A. B. Ferreira, and Cláudio F. Tormena

LOGOUT

**Publication:** The Journal of Organic Chemistry**Publisher:** American Chemical Society**Date:** Apr 1, 2012

Copyright © 2012, American Chemical Society

**PERMISSION/LICENSE IS GRANTED FOR YOUR ORDER AT NO CHARGE**

This type of permission/license, instead of the standard Terms & Conditions, is sent to you because no fee is being charged for your order. Please note the following:

- Permission is granted for your request in both print and electronic formats, and translations.
- If figures and/or tables were requested, they may be adapted or used in part.
- Please print this page for your records and send a copy of it to your publisher/graduate school.
- Appropriate credit for the requested material should be given as follows: "Reprinted (adapted) with permission from (COMPLETE REFERENCE CITATION). Copyright (YEAR) American Chemical Society." Insert appropriate information in place of the capitalized words.
- One-time permission is granted only for the use specified in your request. No additional uses are granted (such as derivative works or other editions). For any other uses, please submit a new request.

BACK

CLOSE WINDOW

Copyright © 2012 [Copyright Clearance Center, Inc.](#) All Rights Reserved. [Privacy statement](#).  
Comments? We would like to hear from you. E-mail us at [customer@copyright.com](mailto:customer@copyright.com)

**Anexo 182:** Permissão para reprodução dos esquemas e figuras do capítulo 2.





RightsLink®

Home

Account  
Info

Help

ACS Publications  
High quality. High impact.

**Title:** 1,5-Anti Stereocontrol in the Boron-Mediated Aldol Reactions of  $\beta$ -Alkoxy Methyl Ketones: The Role of the Formyl Hydrogen Bond

Logged in as:  
Marco Antonio Barbosa  
Ferreira  
Account #:  
3000534947

**Author:** Robert S. Paton and  
Jonathan M. Goodman\*

LOGOUT

**Publication:** The Journal of Organic  
Chemistry

**Publisher:** American Chemical Society

**Date:** Feb 1, 2008

Copyright © 2008, American Chemical Society

### PERMISSION/LICENSE IS GRANTED FOR YOUR ORDER AT NO CHARGE

This type of permission/license, instead of the standard Terms & Conditions, is sent to you because no fee is being charged for your order. Please note the following:

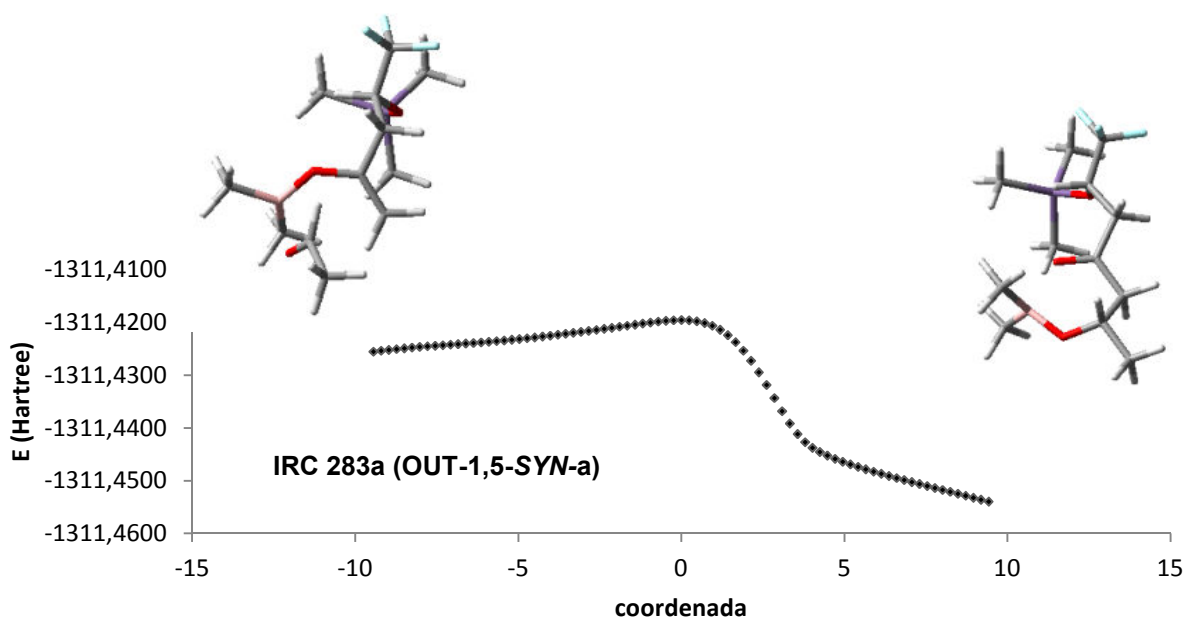
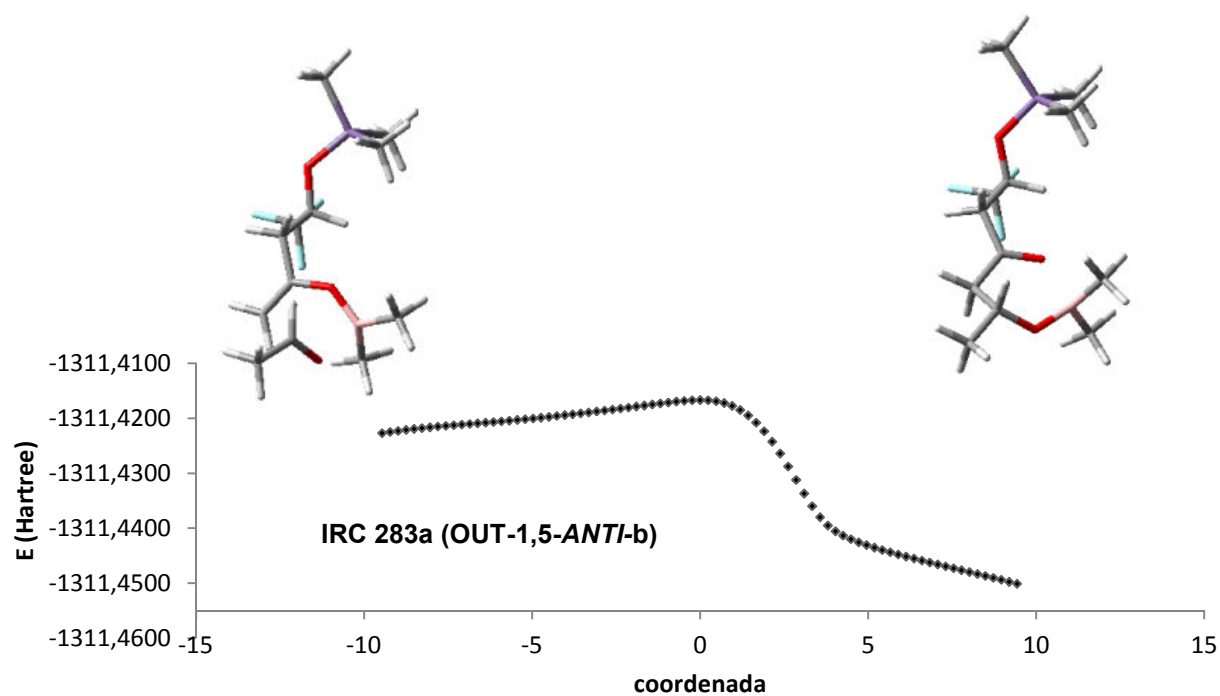
- Permission is granted for your request in both print and electronic formats, and translations.
- If figures and/or tables were requested, they may be adapted or used in part.
- Please print this page for your records and send a copy of it to your publisher/graduate school.
- Appropriate credit for the requested material should be given as follows: "Reprinted (adapted) with permission from (COMPLETE REFERENCE CITATION). Copyright (YEAR) American Chemical Society." Insert appropriate information in place of the capitalized words.
- One-time permission is granted only for the use specified in your request. No additional uses are granted (such as derivative works or other editions). For any other uses, please submit a new request.

BACK

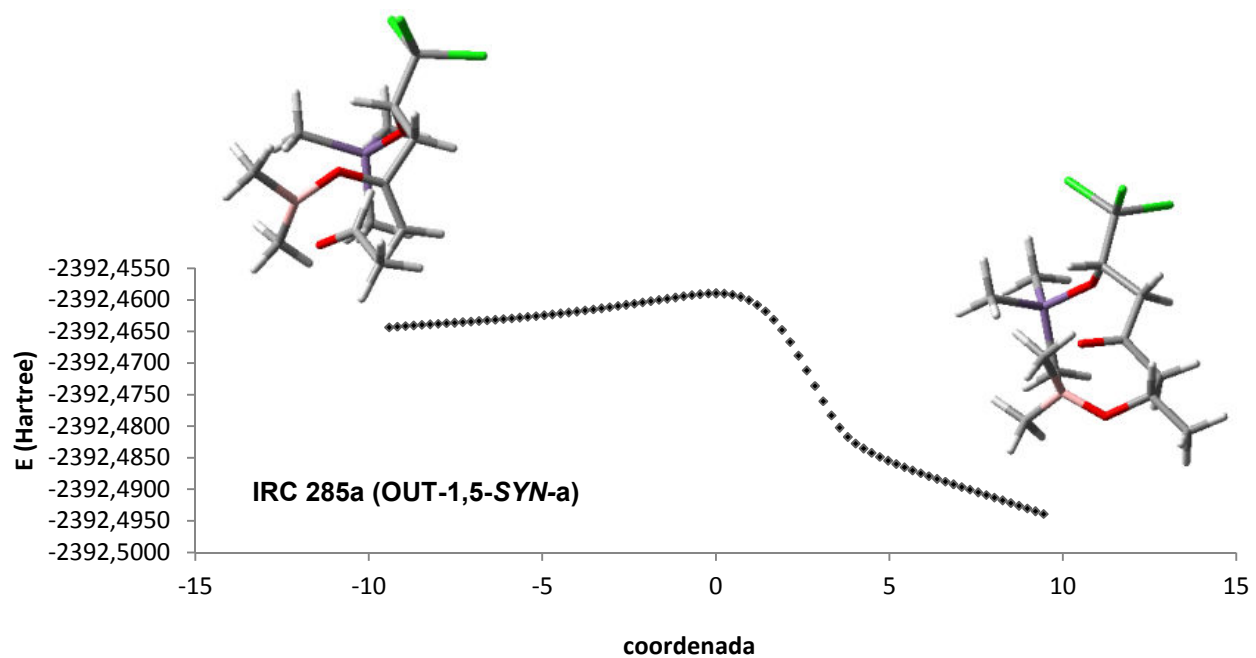
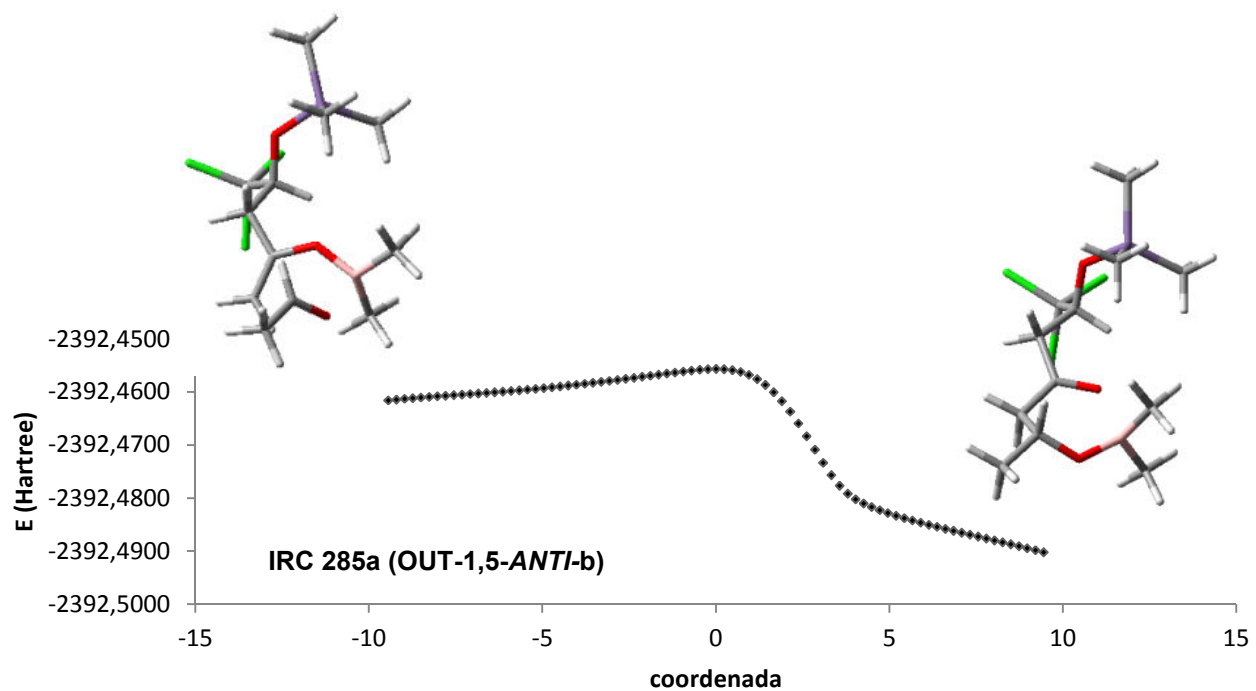
CLOSE WINDOW

Copyright © 2012 [Copyright Clearance Center, Inc.](#) All Rights Reserved. [Privacy statement.](#)  
Comments? We would like to hear from you. E-mail us at [customercare@copyright.com](mailto:customercare@copyright.com)

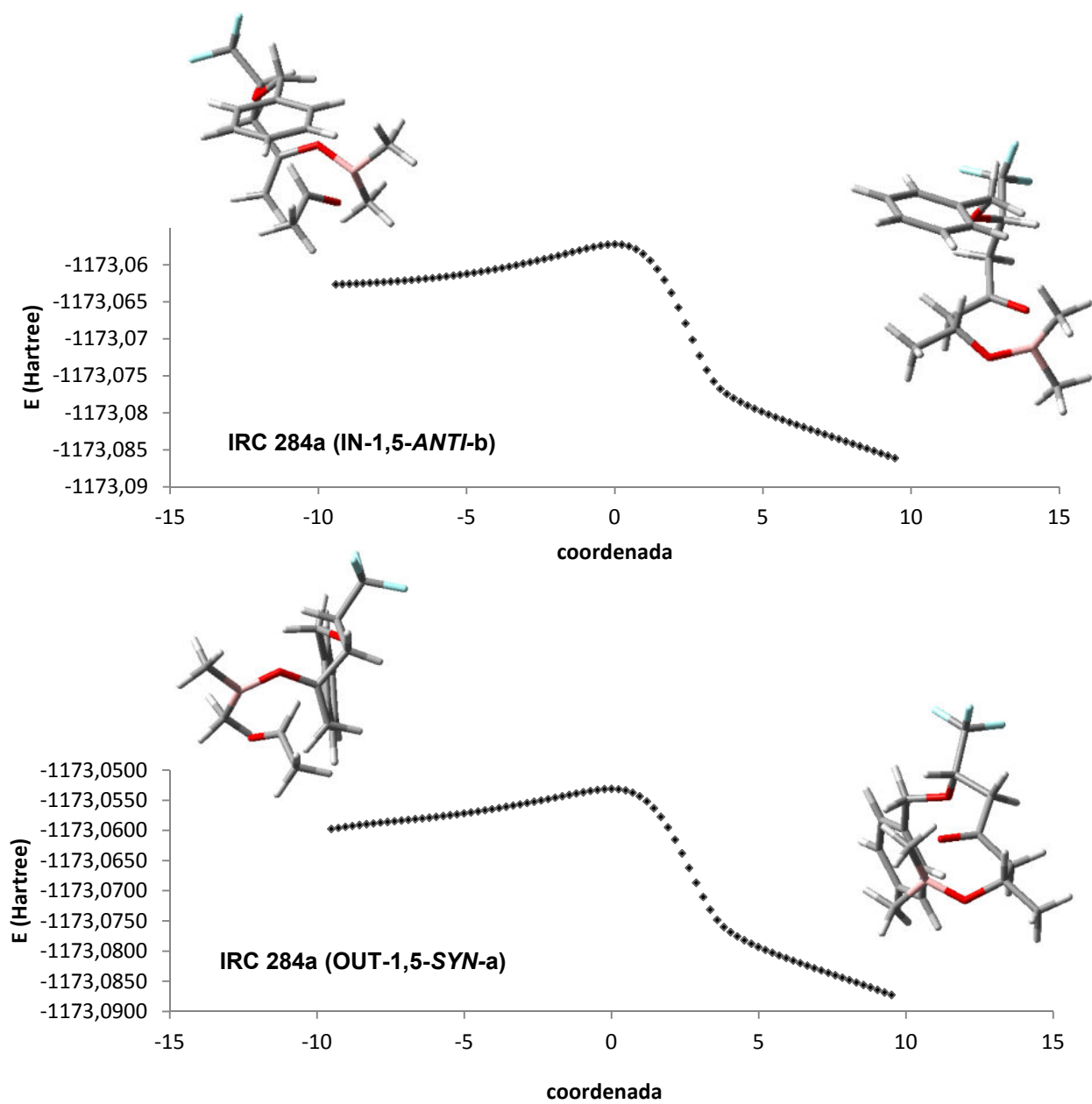
**Anexo 183:** Permissão para figura 2.9.



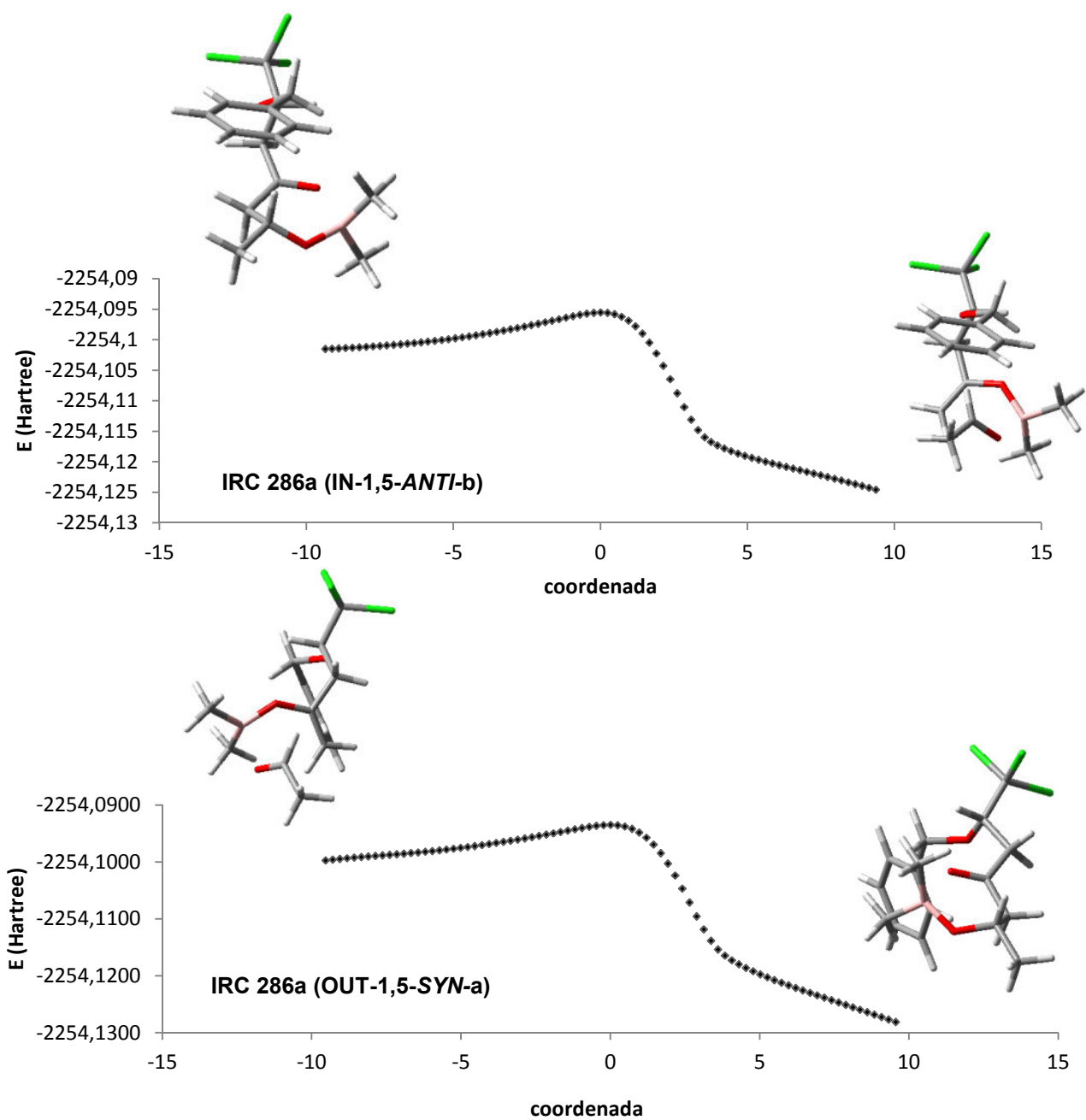
**Anexo 184:** IRC referente aos estados de transição de menor energia para **283a**.



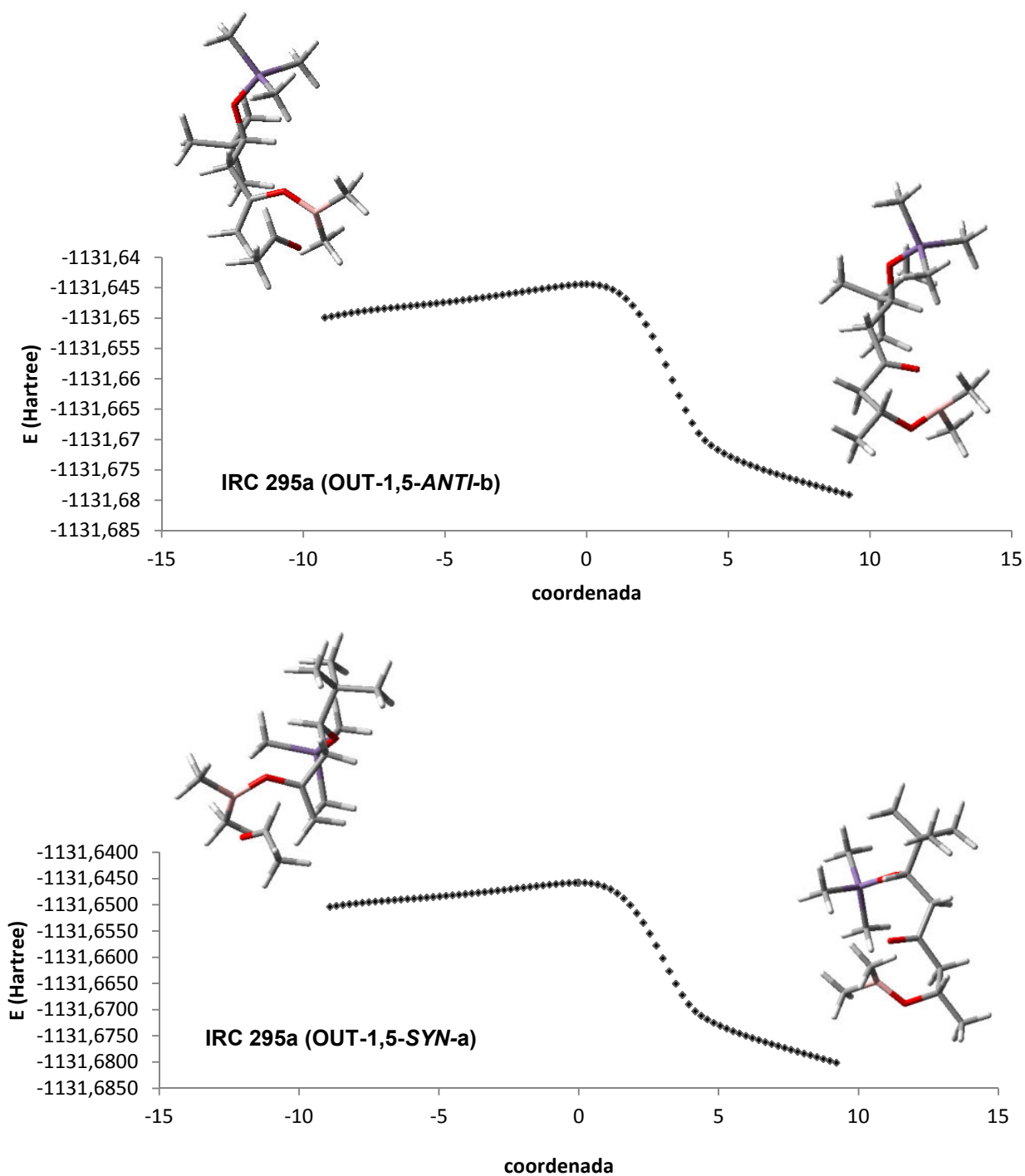
**Anexo 185:** IRC referente aos estados de transição de menor energia para **285a**.



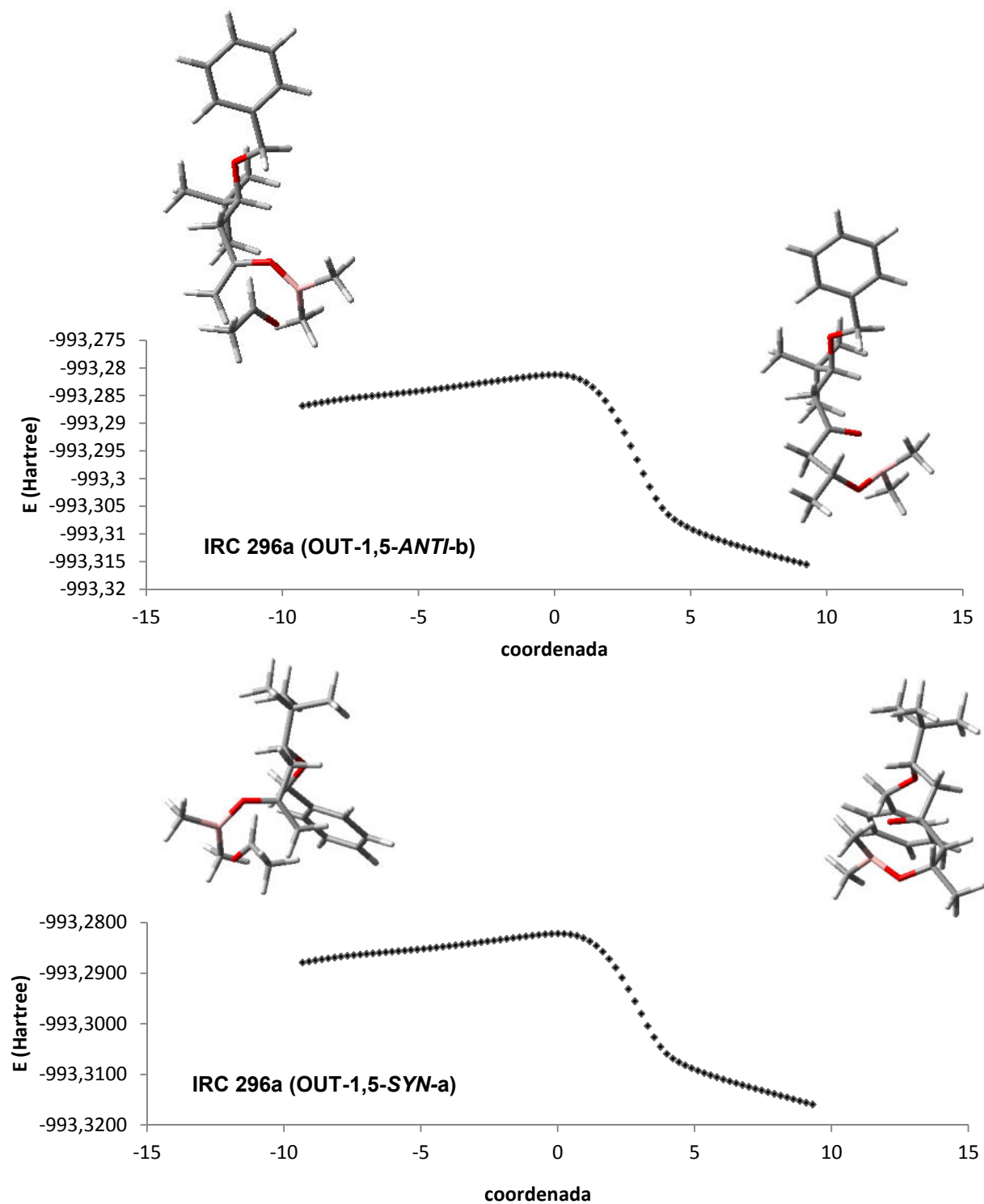
**Anexo 186:** IRC referente aos estados de transição de menor energia para **284a**.



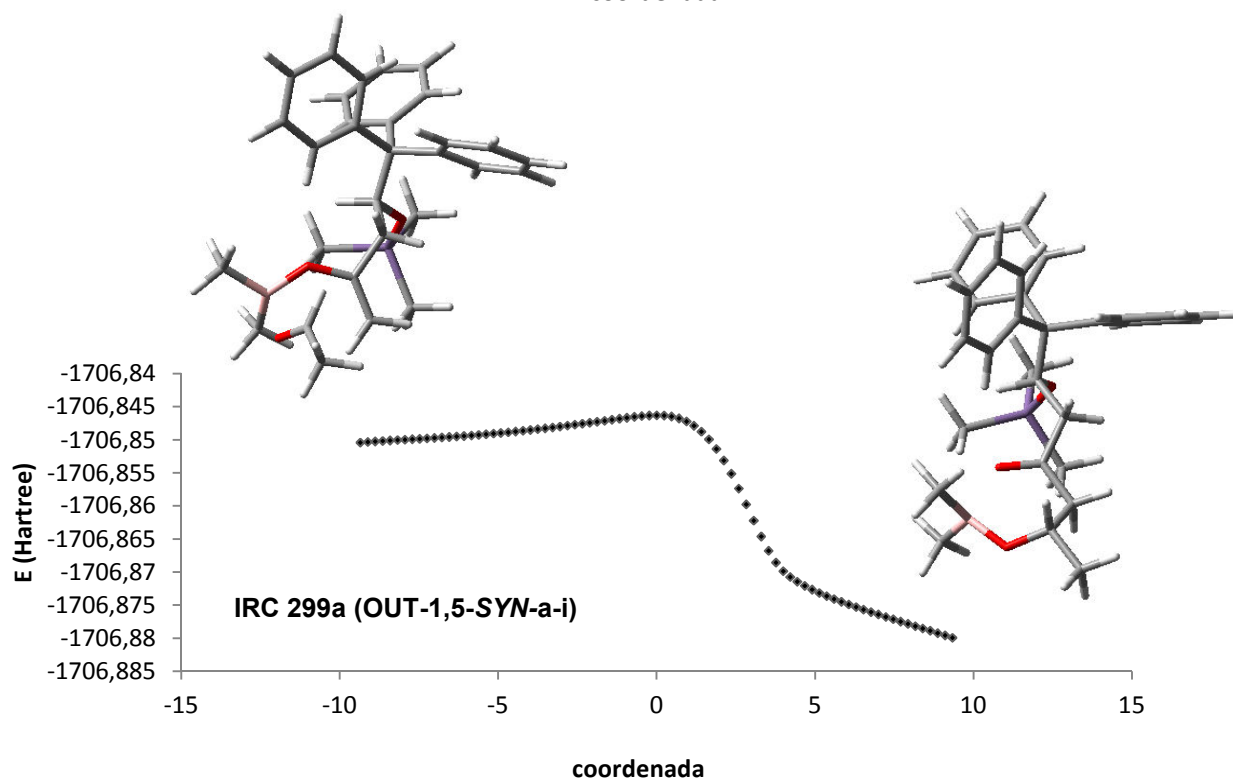
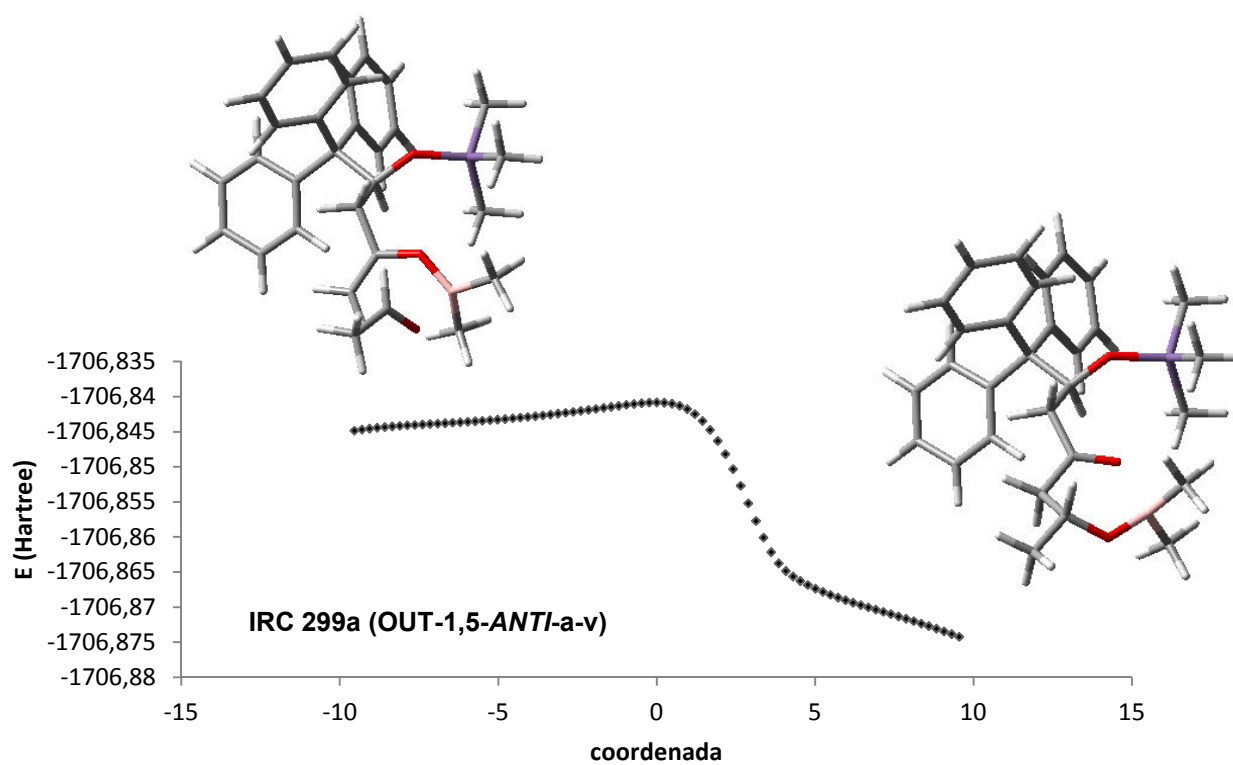
**Anexo 187:** IRC referente aos estados de transição de menor energia para **286a**.



**Anexo 188:** IRC referente aos estados de transição de menor energia para **295a**.

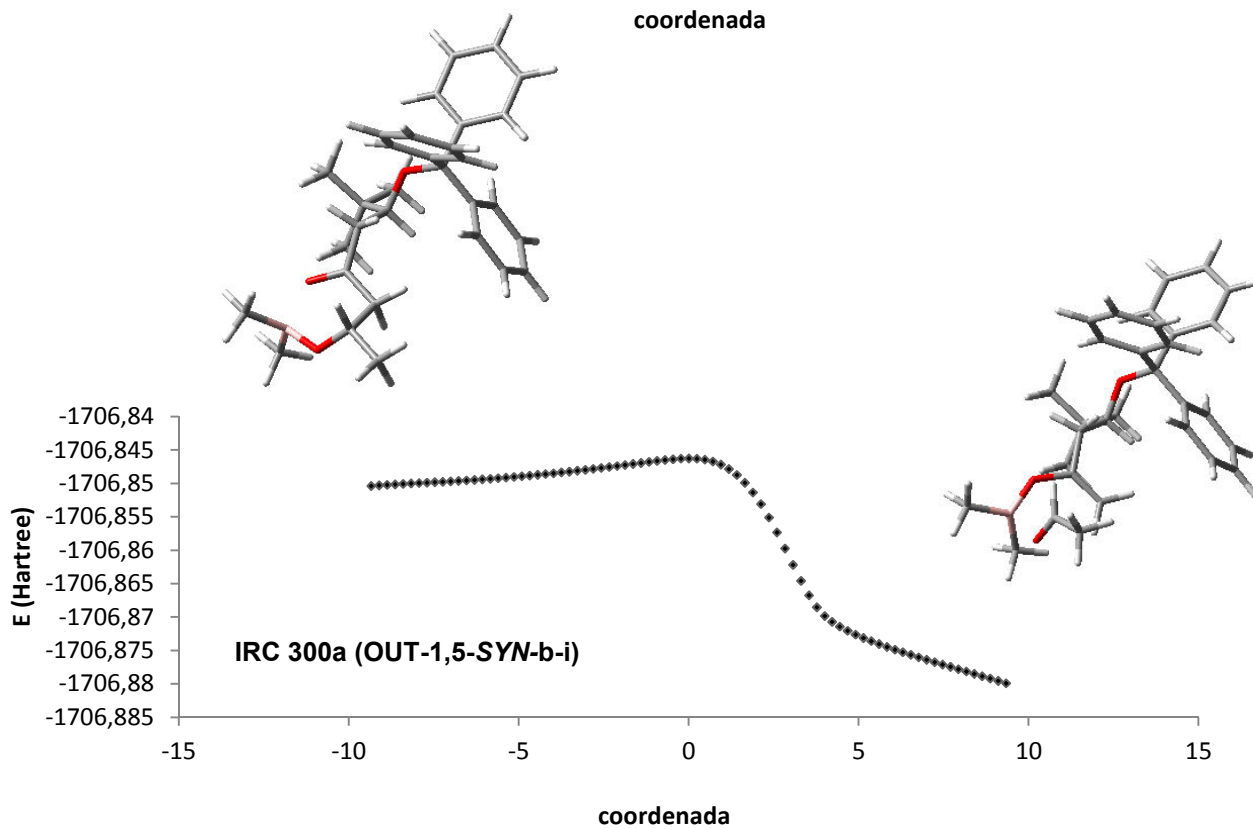
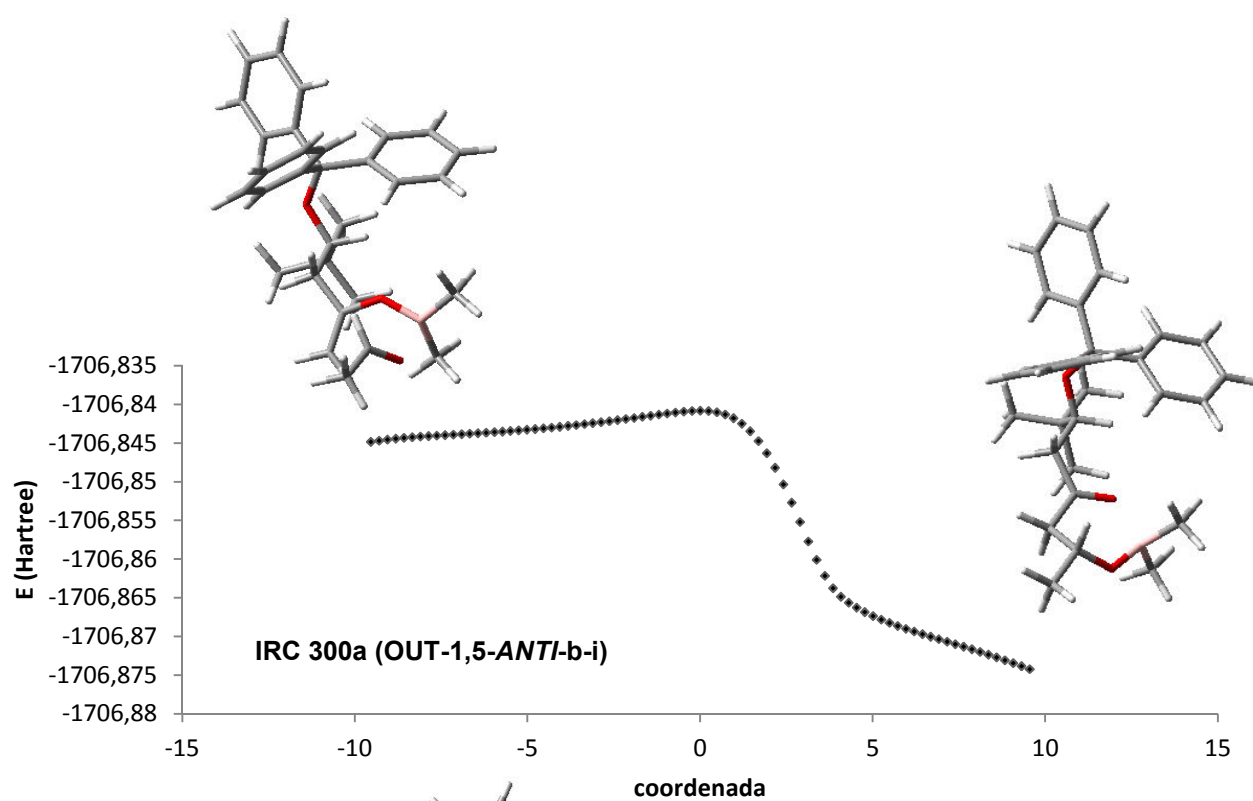


**Anexo 189:** IRC referente aos estados de transição de menor energia para **296a**.

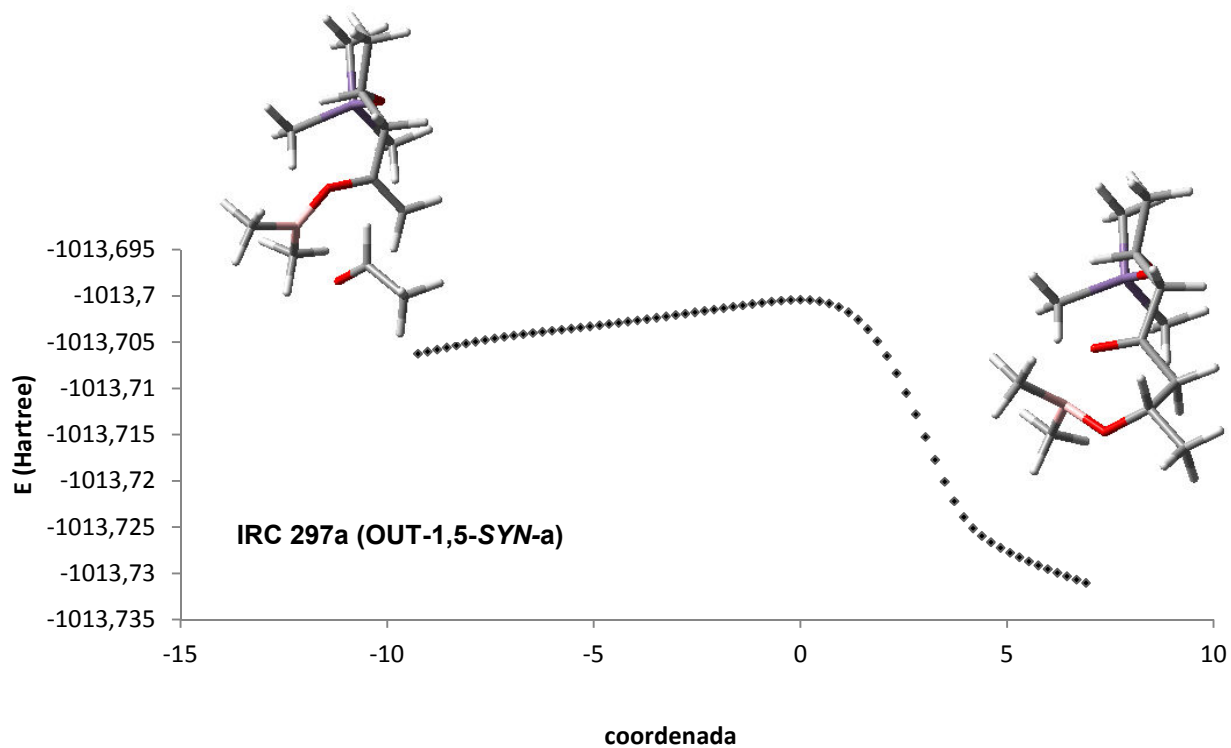
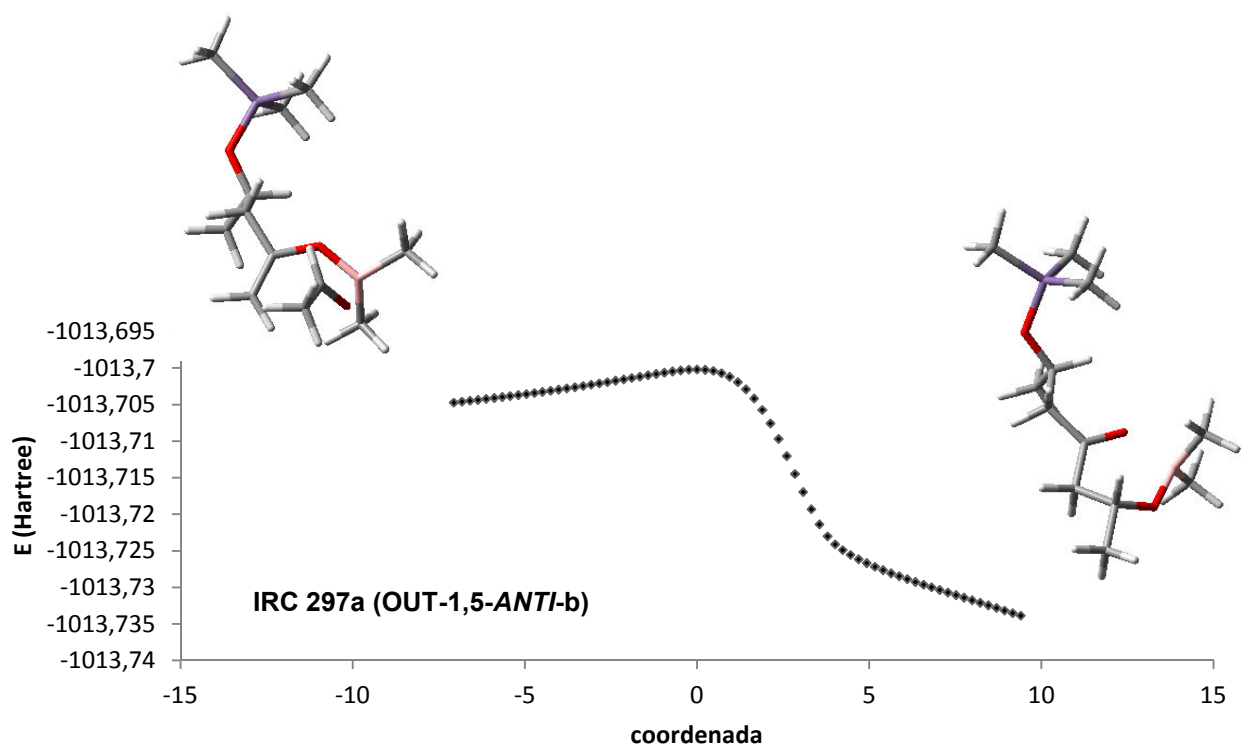


**Anexo 190:** IRC referente aos estados de transição de menor energia para **299a**.

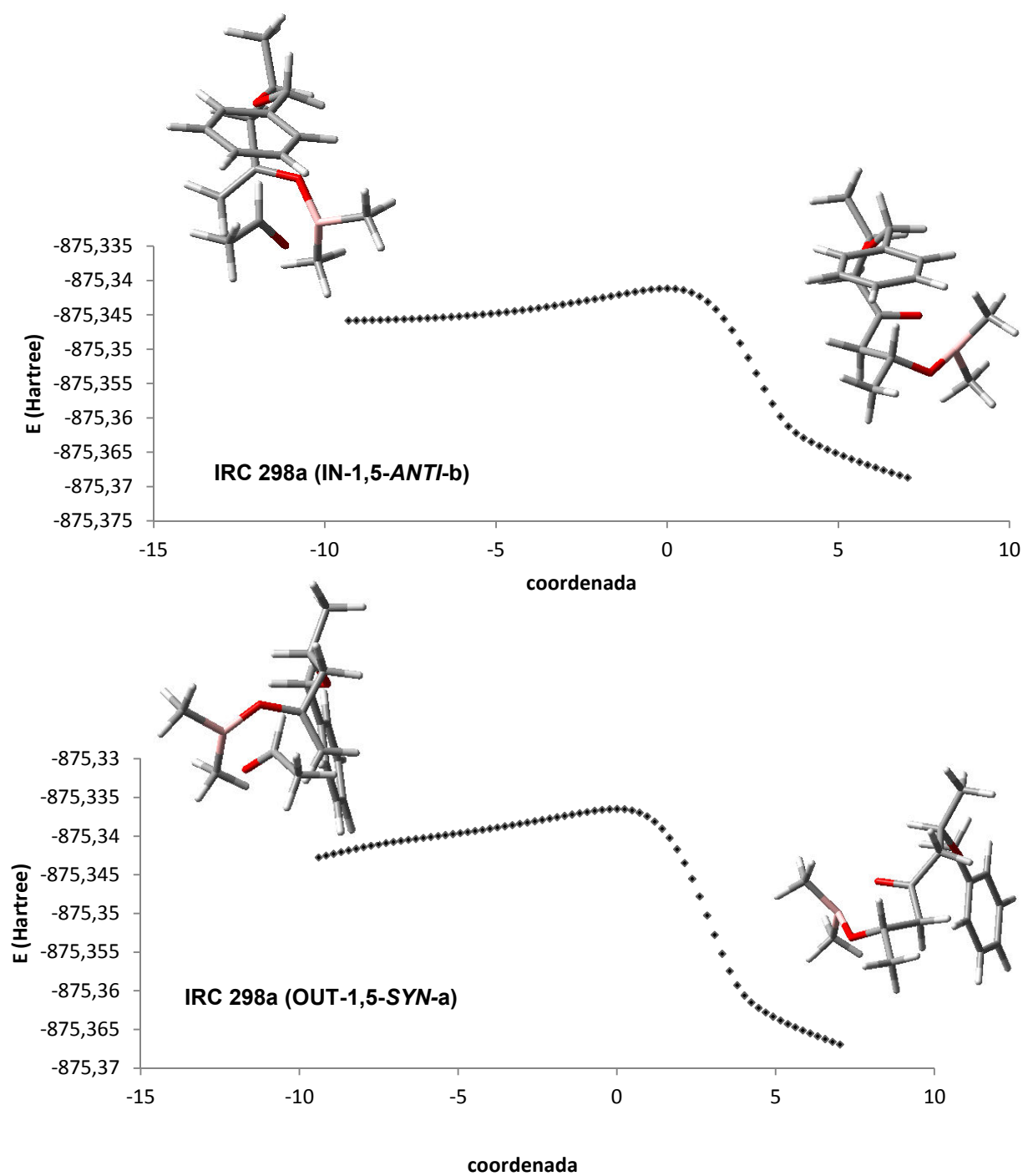




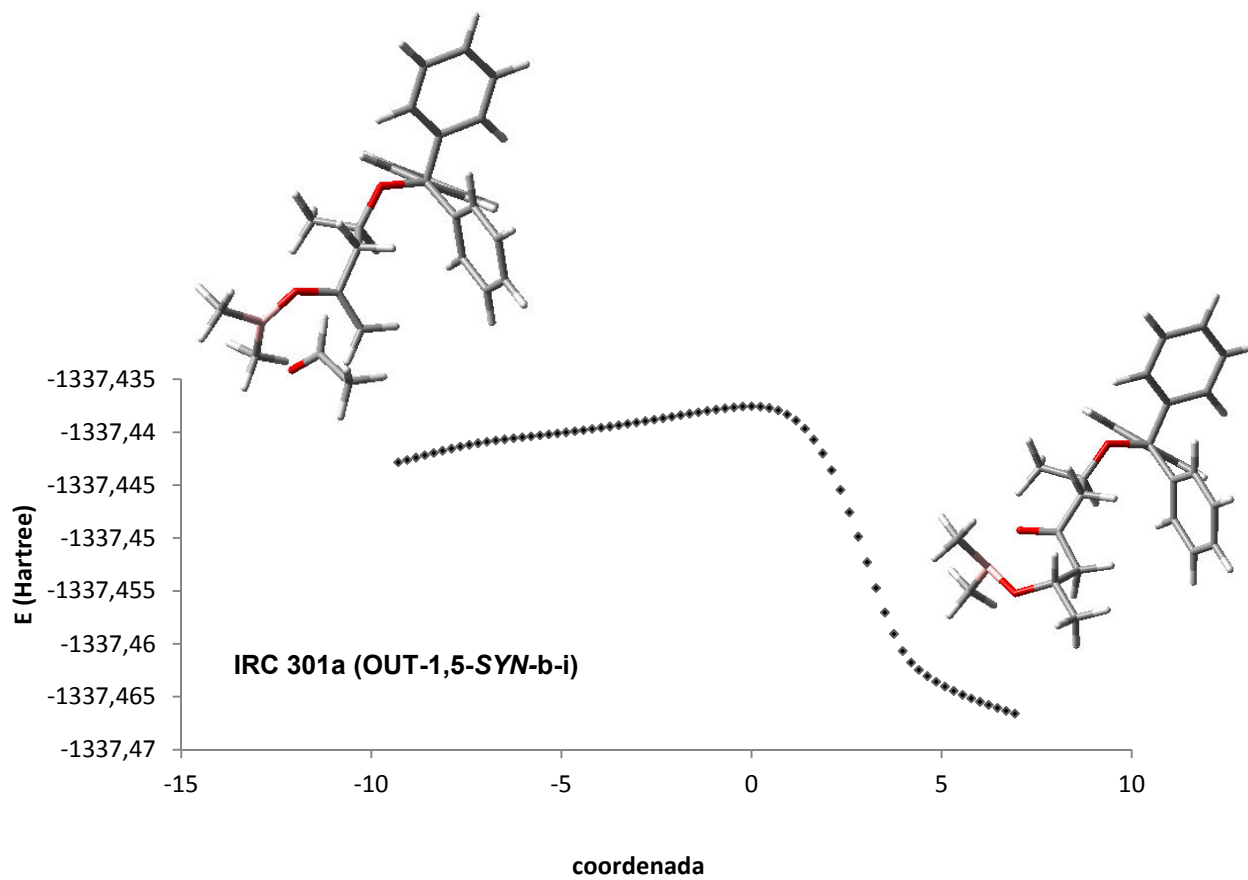
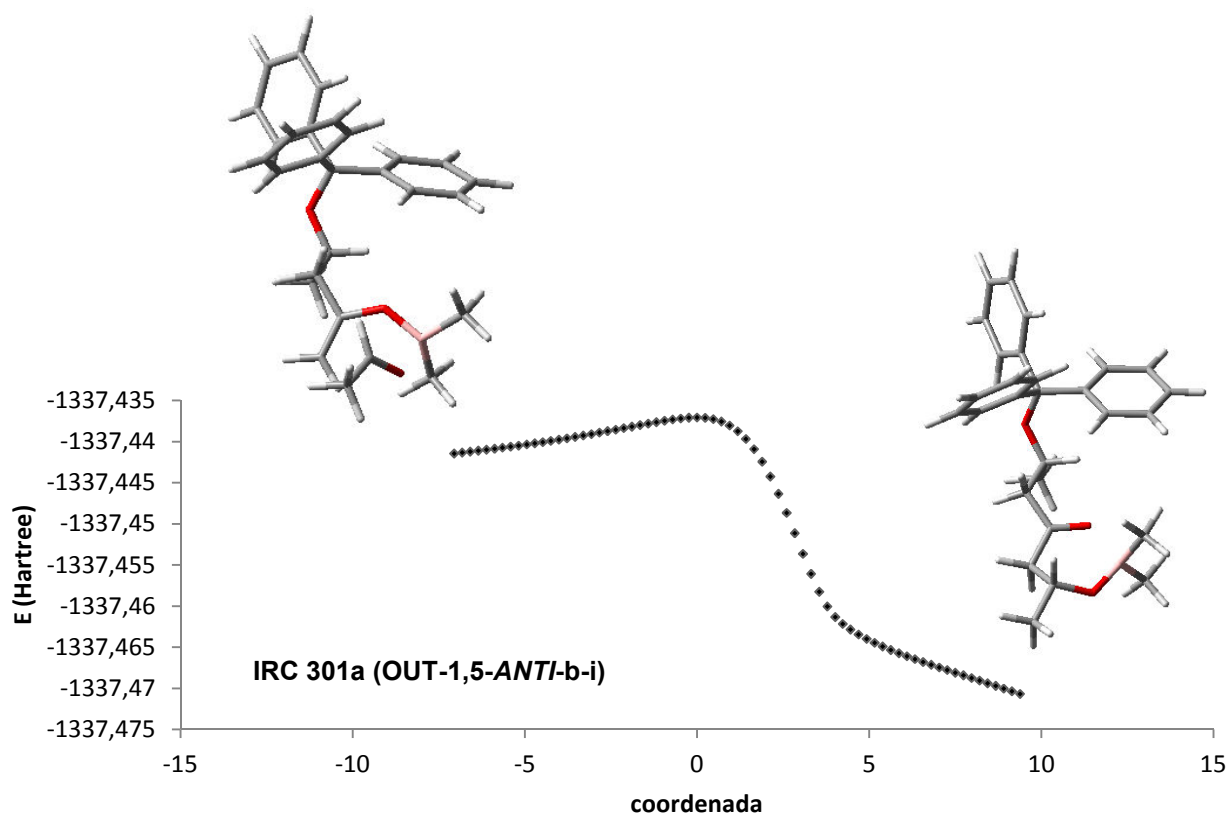
**Anexo 191:** IRC referente aos estados de transição de menor energia para **300a**.

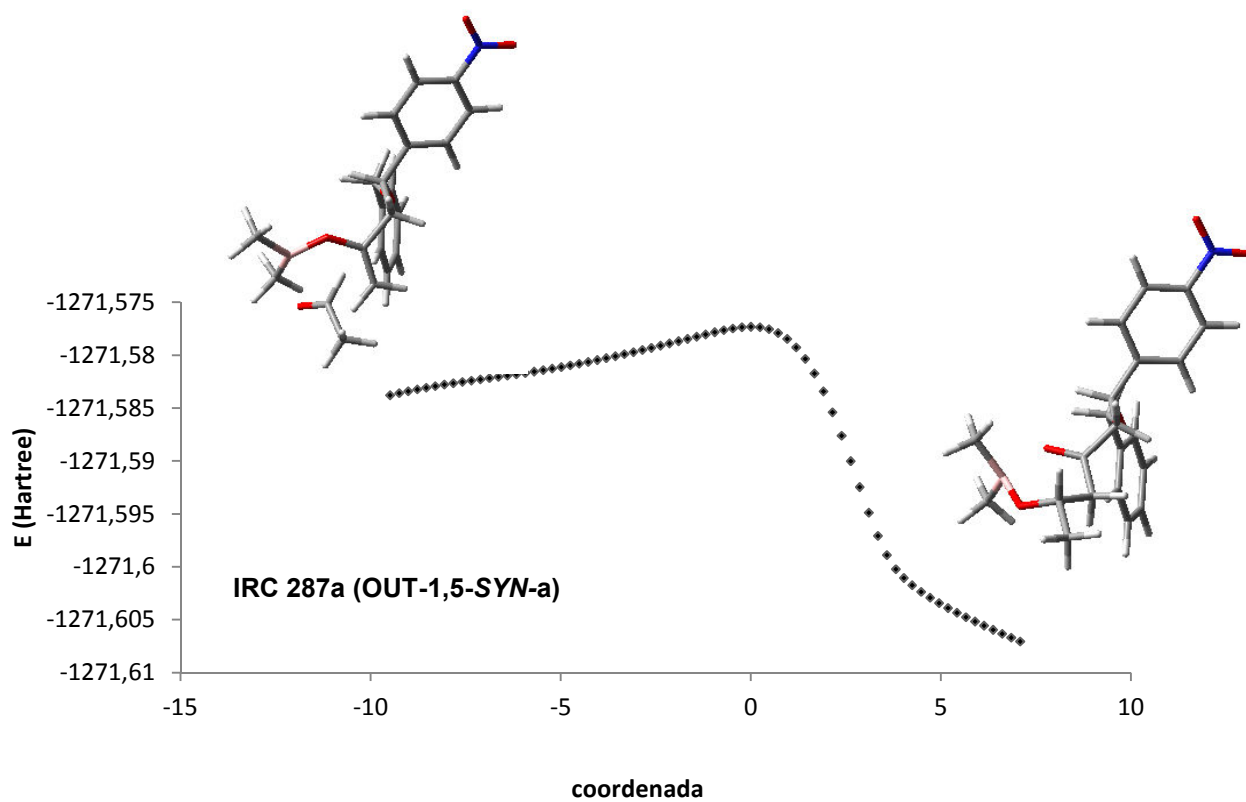
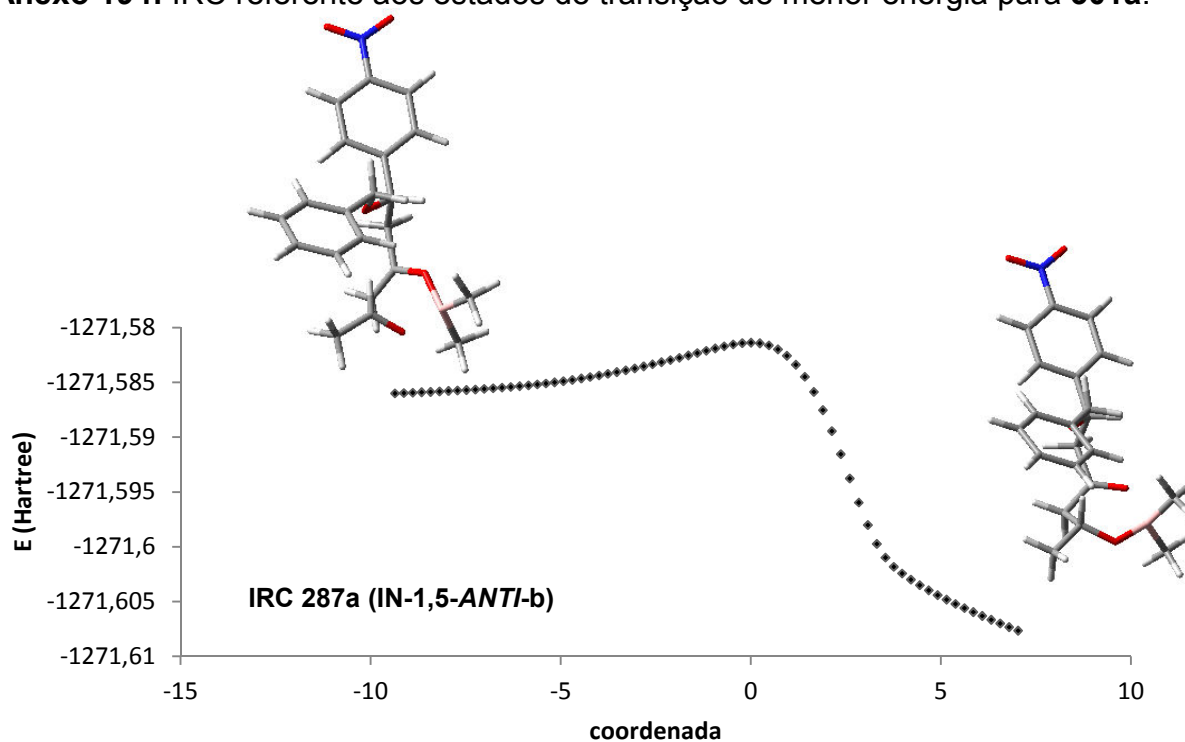


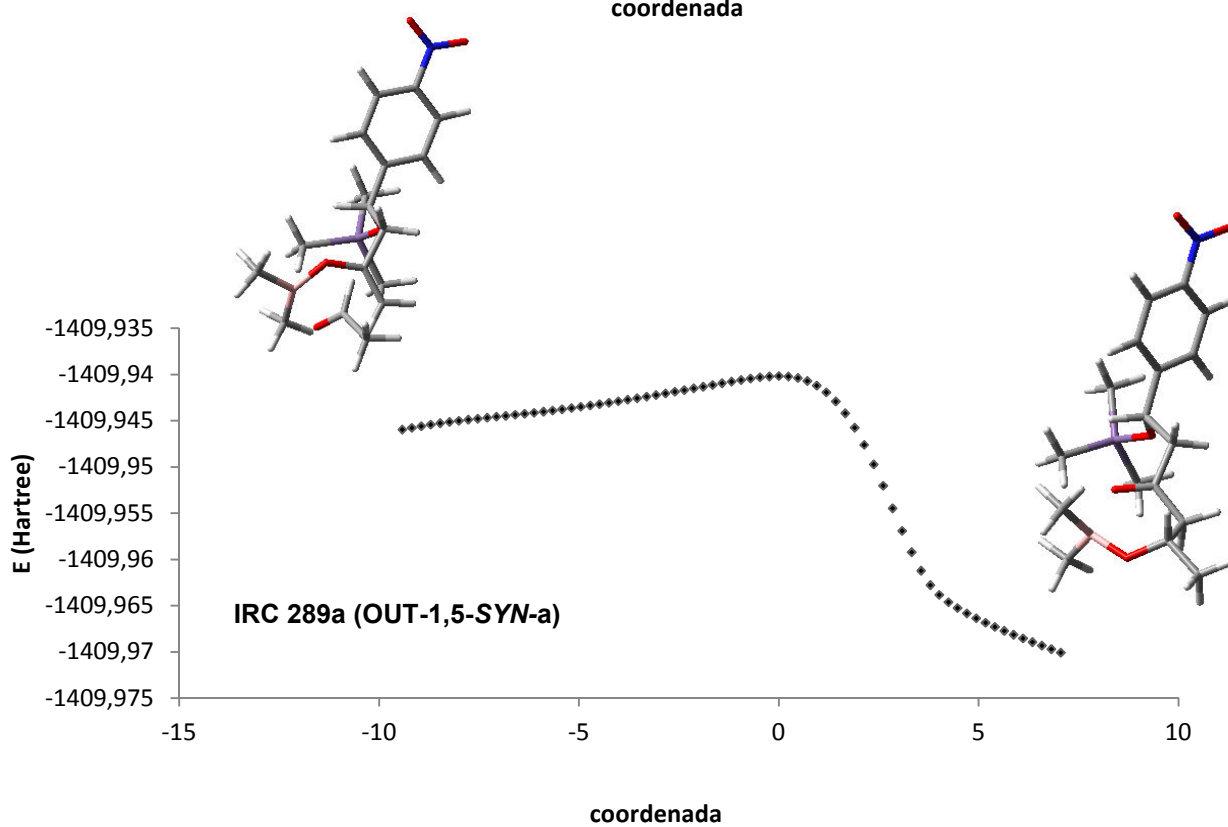
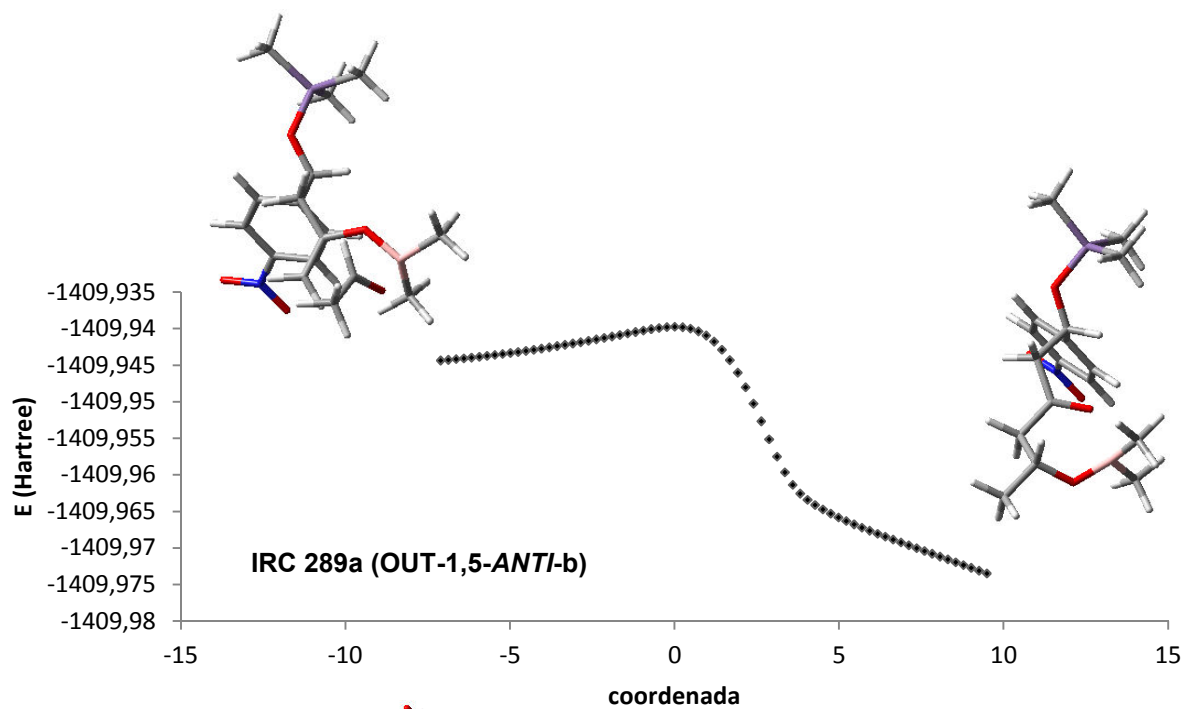
**Anexo 192:** IRC referente aos estados de transição de menor energia para **297a**.



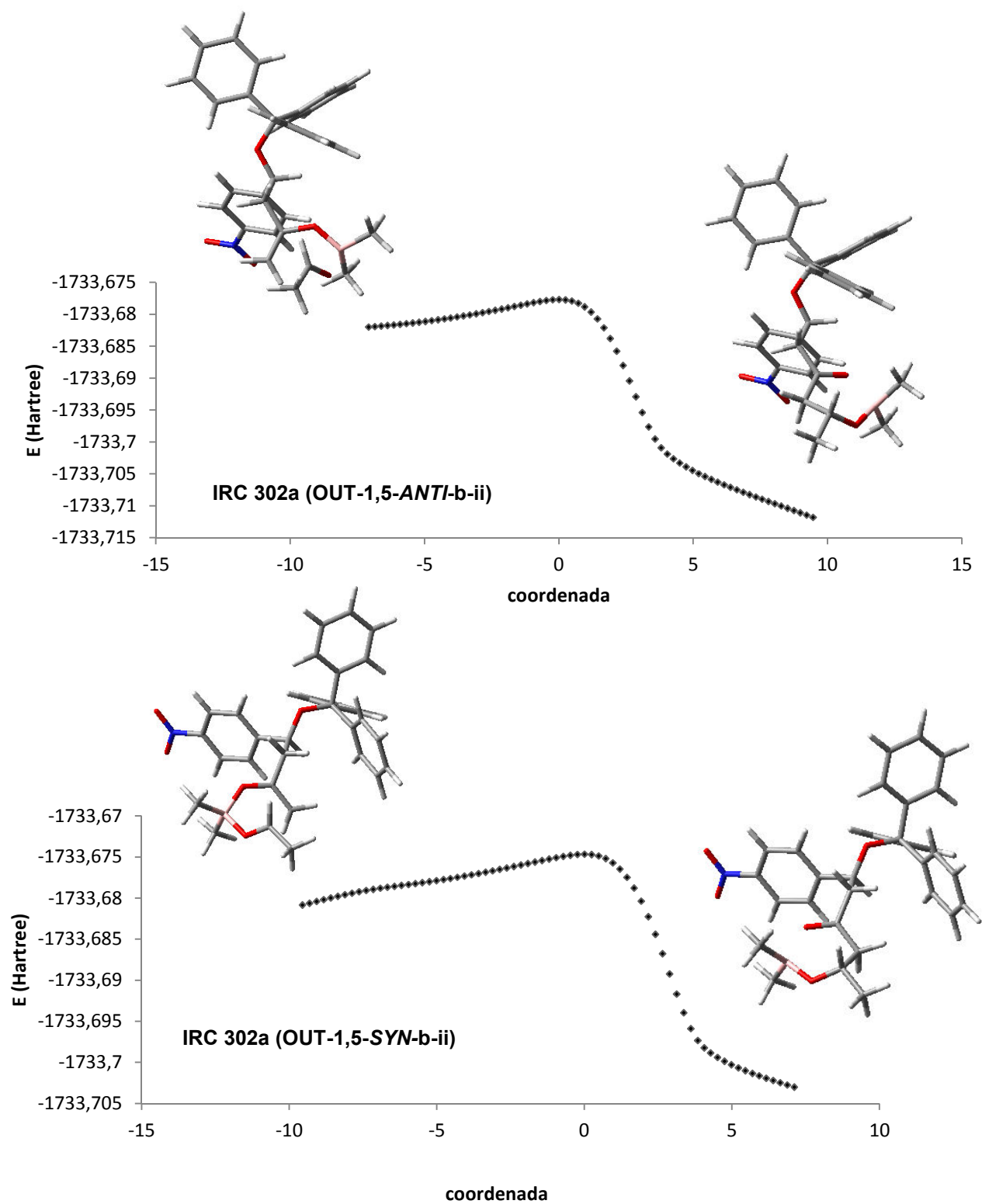
**Anexo 193:** IRC referente aos estados de transição de menor energia para **298a**.



**Anexo 194:** IRC referente aos estados de transição de menor energia para **301a**.**Anexo 195:** IRC referente aos estados de transição de menor energia para **287a**.



**Anexo 196:** IRC referente aos estados de transição de menor energia para **289a**.



**Anexo 197:** IRC referente aos estados de transição de menor energia para **302a**.