



Universidade Estadual de Campinas

Instituto de Química

Departamento de Química Orgânica

**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.**

Dissertação de Mestrado

Autor: Marco Antonio Barbosa Ferreira

Orientador: Prof. Dr. Luiz Carlos Dias

31 de julho de 2008

Campinas – SP – Brasil

LQOS

Laboratório de Química Orgânica Sintética

<http://lqos.iqm.unicamp.br>

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA DO INSTITUTO DE
QUÍMICA DA UNICAMP**

F413a	Ferreira, Marco Antonio Barbosa. 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 / Marco Antonio Barbosa Ferreira. -- Campinas, SP: [s.n], 2008. Orientador: Luiz Carlos Dias. Dissertação - Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Química. 1. Enolatos de boro. 2. Aldol. 3. Ligação de hidrogênio. 4. Éteres de silício. I. Dias, Luiz Carlos. II. Universidade Estadual de Campinas. Instituto de Química. III. Título.
-------	---

Título em inglês: Addition of boron enolates of methylketones to aldehydes. Intra and intermolecular hydrogen bonds in alkyl and silyl ethers: experimental and theoretical analysis

Palavras-chaves em inglês: Boron enolates, Aldol, Hydrogen bond, Silyl ethers

Área de concentração: Química Orgânica

Titulação: Mestre em Química na área de Química Orgânica

Banca examinadora: Prof. Dr. Luiz Carlos Dias (orientador), Prof. Dr. José Daniel Figueroa Villar (IME), Prof. Dr. Antonio Claudio Herrera Braga (IQ-UNICAMP)

Data de defesa: 31/07/2008

A vida, príncipe Leon, pode muito bem ser comparada a estes jogos (...). Alguns são influenciados pela busca de riqueza, enquanto outros são dominados pela febre do poder e da dominação. Mas os melhores entre os homens se dedicam à descoberta do significado e do propósito da vida. Eles tentam descobrir os segredos da natureza. Este tipo de homem eu chamo de filósofo, pois embora nenhum homem seja completamente sábio, em todos os assuntos, ele pode amar a sabedoria como a chave para os segredos da natureza.

(Conversa de Pitágoras com o príncipe Leon durante os jogos olímpicos)

Pitágoras

Dedico este trabalho as duas mulheres da minha vida, minha mãe Carmem, e minha futura esposa Alessiana, que com muita paciência e amor me acompanharam nesta jornada.

Agradecimentos

À Deus, que me amparou e me guiou nos momentos mais difíceis nesta etapa de minha vida. A Ele rendo toda a minha gratidão e louvor por ter me dado forças a cada dia.

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.

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

Aos meus familiares que sempre acreditaram em mim, minha avó Geralda, minha tia Léia, e meus primos Rodrigo e Denise.

A minha noiva Alessiana, que com carinho, amor e muita paciência esteve ao meu lado me apoiando em todos os momentos. Obrigado pela sua amizade, e principalmente pela compreensão em todas as minhas ausências. Amo você. Agradeço também minha nova família que sempre me acolheu com muito carinho, Meire, Luiz, André, Aline, Andressa e Anderson.

Quero agradecer imensamente ao Prof. Dr. Cláudio Francisco Tormena, por ter me incentivado a buscar um novo horizonte.

Aos velhos amigos do LSO em Ribeirão Preto que sempre me apoiaram, Kleber (KTO), Luiz (Prof. Dr. Jamanta), Valdemar (Cebolão), Vinícius, Emílio, Ellen, Daiane, Mirela, Érica, Paulo e Susi.

Aos novos amigos aqui do LQOS, Carla, Fernanda, Vanda e Tatiana, que foram tão importantes em todas as discussões, lanchinhos, cafés e boas risadas.

Agradeço ao Francisco (Chico) por todo o companheirismo e amizade. Obrigado pelas longas conversas.

Ao Francisco (Chico), a Carla e a Alessiana pela leitura dos meus primeiros manuscritos. Obrigado pela dedicação.

Agradeço aos colegas do LFQO, Álvaro (feio), Lucas, Pedro, Janaína e todos os outros pela ajuda dispensada e também aos professores Rittner e Cláudio por toda a facilidade computacional.

A todos os colegas de laboratório, Leila, Andréia, Dimas, Anderson, Carol, Sávio, Airton, Valéria, Juliana, Demuner (e a Dona Rita), Marco e ao técnico Robson.

Agradeço também aos meus queridos amigos de comunidade que com sua amizade e oração estiveram sempre comigo.

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

Laboratório D-366

Caixa Postal 6154 – CEP 13083-790

email: mabferreira@iqm.unicamp.br

Formação Acadêmica

2006 – atual 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.

Agência Financiadora: FAPESP (Processo nº 06/01538-0)

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

Bacharelado e Licenciatura em Química

Publicações em Periódicos

1. Dias, L. C.; de Marchi, A. A.; FERREIRA, M. A. B.; Aguilar, A. M. “*1,5-Asymmetric induction in boron-mediated aldol reactions of β -alkoxy methylketones*” *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 6299.
2. 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*” *Org. Lett.*, **2007**, 9, 4869-4872.

3. Dias, L. C.; FERREIRA, M. A. B.; TORMENA, C. F. *"Intra- and Intermolecular Hydrogen Bonds in Alkyl and Silyl Ethers: Experimental and Theoretical Analysis"* J. Phys. Chem. A, **2007**, 112, 232-237.

Resumos em congressos

1. FERREIRA, M. A. B.; Aguilar, A. M.; Dias, L. C. *"Reações aldólicas de β -alcoxi- β -p-metoxifenil metilcetonas"* 31ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, **2008**, Águas de Lindóia. Livro de Resumos.

2. Oliveira, V. M.; Ferreira, M. A. B.; Aguilar, A. M.; Dias, L. C. *"Indução assimétrica 1,4 vs 1,5 nas reações aldólicas utilizando Enolatos de Boro de Metilcetonas"* 31ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, **2008**, Águas de Lindóia. Livro de Resumos.

3. FERREIRA, M. A. B.; Tormena, C. F.; Dias, L. C. *"Evidência experimental e teórica da formação de ligação de hidrogênio intramolecular no 3-(terc-butildimetilsililoxi)-2-metilpropan-1-ol."* 30ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, **2007**, Águas de Lindóia. Livro de Resumos.

4. Perez, C. C.; FERREIRA, M. A. B.; Dias, L. C. *"Síntese e determinação da estereoquímica relativa de álcoois homoalílicos quirais"* 30ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, **2007**, Águas de Lindóia. Livro de Resumos.

5. FERREIRA, M. A. B.; Aguilar, A. M.; Dias, L. C. *"Boron enolate aldol reactions of beta-alkoxy-beta-p-nitrophenylmethyl ketones"* 12th Brazilian Meeting on Organic Synthesis, **2007**, Itapema-SC. Livro de Resumos.

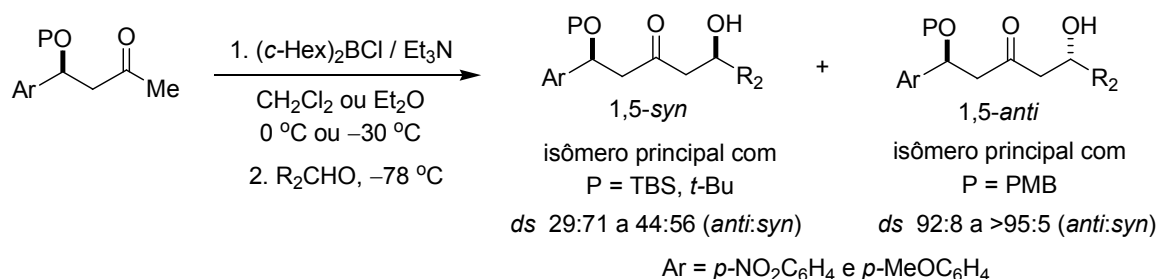
Premiações Recebidas

2005 Prêmio Lavoisier de melhor aluno do curso de Licenciatura e Bacharelado em Química 2002/2005. Conselho Regional de Química - IV região.

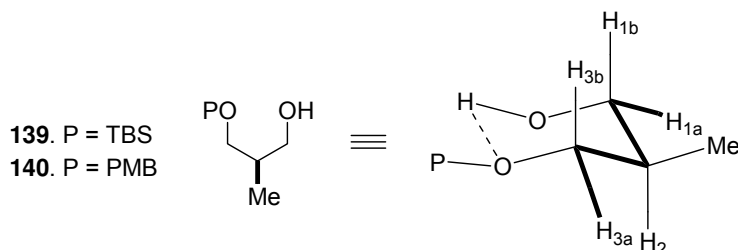
2004 Prêmio de Menção Honrosa ao trabalho apresentado no 12º Simpósio Internacional de Iniciação Científica da USP, USP e CNPq.

Resumo

ADIÇÃO DE ENOLATOS DE BORO DE METILKETONAS A ALDEÍDOS. A presença de um β -heteroatomo em enolatos de boro de metilketonas tem forte influência na estereoquímica das reações aldólicas correspondentes. As reações aldólicas mediadas por enolatos de boro de metilketonas com $P = \text{PMB}$ com aldeídos aquirais conduziram a altos níveis de estereoindução remota 1,5-*anti*. No caso das metilketonas com $P = \text{TBS}$ e $P = t\text{-Bu}$, a adição dos enolatos de boro correspondentes a aldeídos quirais conduziu a uma mistura dos diastereoisômeros favorecendo os adutos de aldol 1,5-*syn*. A natureza do substituinte nos anéis aromáticos não teve influência significativa na estereoquímica das reações aldólicas, levando a resultados similares.

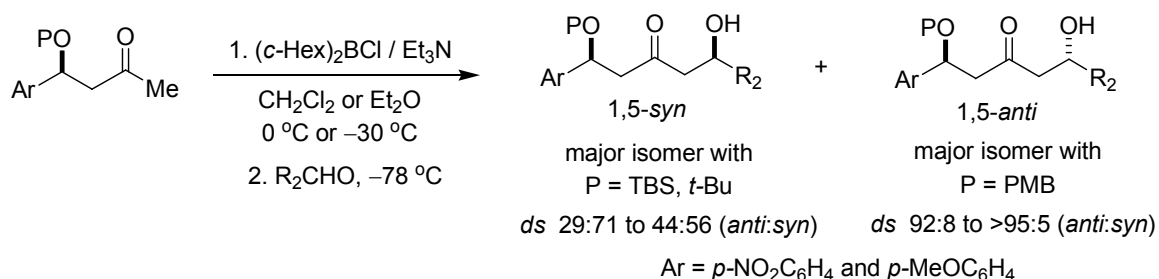


LIGAÇÕES DE HIDROGÊNIO INTRA E INTERMOLECULARES DE ÉTERES ALQUÍLICOS E DE SILÍCIO: ESTUDO TEÓRICO E EXPERIMENTAL. Investigou-se o impacto eletrônico do grupo protetor P (TBS ou PMB) no equilíbrio conformacional dos álcoois (*R*)-metil substituídos **139** ($P = \text{TBS}$) e **140** ($P = \text{PMB}$). A análise conformacional e experimentos de ^1H NMR para os álcoois **139** e **140** refletiram a tendência para a existência de confômeros apresentando ligação de hidrogênio. Mostrou-se que a magnitude da ligação de hidrogênio de éteres alquílicos e de silício são dependentes de diversas propriedades, como interação de orbitais, hibridização e energia dos pares de elétrons não ligantes do oxigênio, e não apenas pela ocupância eletrônica do átomo aceptor.

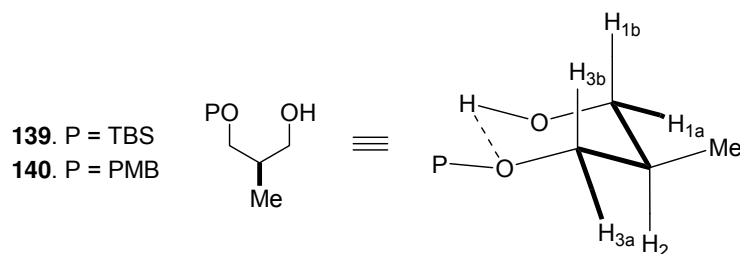


Abstract

ADDITION OF BORON ENOLATES OF METHYLKETONES TO ALDEHYDES. The presence of a β -heteroatom substituent in the boron enolates of methylketones has a strong influence in the stereochemical outcome of the corresponding aldol reactions. The boron-mediated aldol reactions of methylketones with $P = \text{PMB}$ were found to proceed with high degrees of remote 1,5-*anti* stereinduction. In the case of methylketones with $P = \text{TBS}$ and $P = t\text{-Bu}$, the corresponding boron enolates additions to aldehydes gives a mixture of aldol adducts favoring the 1,5-*syn* adducts. The nature of the substituent at the aromatic ring does not influence the stereochemical outcome, as *p*-OMe and *p*-NO₂ lead to similar results.



INTRA AND INTERMOLECULAR HYDROGEN BONDS IN ALKYL AND SILYL ETHERS: EXPERIMENTAL AND THEORETICAL ANALYSIS. We have investigated the electronic impact of the P protecting group (TBS or PMB) in the conformational equilibrium of (*R*)-methyl substituted alcohols **139** ($P = \text{TBS}$) and **140** ($P = \text{PMB}$). The conformational analysis and ¹H NMR experiments for alcohols **139** and **140** reflect the tendency for the existence of hydrogen-bonded conformations. We showed that the extents of the hydrogen bonds in silyl and alkyl ethers are determined by several properties, such as orbital interactions, lone pair hybridizations, and lone pair energies, and not just by the electronic occupancy of the acceptor atom.



Sumário

Lista de Abreviaturas	xxi
Lista de Tabelas	xxiii
Lista de Figuras	xxv
Lista de Esquemas	xxvii
 Capítulo 1: Adição de Enolatos de Boro de Metilcetonas a Aldeídos	 1
1.1. Introdução	3
1.1.1. Reações Aldólicas	3
1.1.2. Estereosseletividade em Reações Aldólicas	4
1.1.3. Seletividade Facial π dos Aldeídos em Reações Aldólicas	9
1.1.3.1. Emprego de Auxiliares Quirais	9
1.1.3.2. Emprego de Reagentes Quirais	13
1.1.3.3. Indução Assimétrica 1,2 em Reações Aldólicas	14
1.1.3.4. Indução Assimétrica 1,3 em Reações Aldólicas	22
1.1.3.5. Indução Assimétrica Remota	24
1.1.3.5.1. Indução Assimétrica Remota de Enolatos de Boro de Metilcetonas Quirais	26
1.2. Objetivos	35
1.3. Resultados e Discussão	36
1.3.1. Preparação das Metilcetonas 79 , 80 , 81 , 84 e 85	36
1.3.2. Reatividade do Oxigênio β das Metilcetonas	40
1.3.3. Tentativa de Preparação das Metilcetonas Quirais α -metil- β -alcóxi substituídas 94 e 95	45
1.3.4. Reações Aldólicas entre Enolatos de Boro de Metilcetonas Quirais e Aldeídos Aquirais	53
1.3.4.1. Reações Aldólicas das Metilcetonas 79 e 80	54
1.3.4.2. Reações Aldólicas das Metilcetonas 84 e 85	57
1.3.4.3. Determinação da Estereoquímica dos Adutos de Aldol derivados	

das Metilcetonas 79 e 84 (P = PMB)	59
1.3.4.4. Determinação da Estereoquímica dos Adutos de Aldol derivados das Metilcetonas 80 e 85 (P = TBS)	63
1.3.4.5. Estudos de Enolização	65
1.3.4.6. Reações Aldólicas da Metilcetona 81	67
1.3.4.7. Determinação da Estereoquímica dos Adutos de Aldol derivados da Metilcetona 81 (P = <i>t</i> -Bu)	68
1.3.4.8. Estados de Transição para as Reações Aldólicas das Metilcetonas β -alcoxi- β -aril substituídas	69
1.4. Conclusões e Perspectivas	79
 Capítulo 2: Ligações de Hidrogênio Intra e Intermolecular de Éteres Alquílicos e de Silício: Estudo Teórico e Experimental	 81
2.1. Introdução	83
2.1.1. Ligações de Hidrogênio	83
2.1.2. Natureza Eletrônica das Ligações de Hidrogênio	84
2.1.3. Ligações de Hidrogênio e Equilíbrio Conformacional	86
2.1.4. Éteres de Silício	88
2.2. Objetivos	92
2.3. Detalhes Computacionais	93
2.4. Resultados e Discussão	94
2.4.1. Preparação dos Alcoóis (<i>R</i>)- 139 e (<i>R</i>)- 140	94
2.4.2. Análise Espectroscópica de RMN e IV dos Alcoóis (<i>R</i>)- 139 e (<i>R</i>)- 140	95
2.4.3. Ligação de Hidrogênio e Análise dos NBOs	102
2.5. Conclusões	114
 3. Parte Experimental	 115
3.1. Reagentes e Solventes	115
3.2. Métodos Cromatográficos	115

3.3. Métodos Espectrofotométricos	115
3.4. Procedimentos Experimentais	116
4. Espectros Seleccionados	159

Lista de Abreviaturas

δ : deslocamento químico

Ac: acil

Anti: descritor de estereoquímica relativa

Ar: aril

9-BBN: 9-Borabíciclo[3.3.1]nonana

Bn: benzil

CCD: cromatografia em camada delgada

CSA: ácido ($\pm$)-10-canforsulfônico

DDQ: 2,3-dicloro-5,6-Dicianobenzoquinona

DIBAL-H: hidreto de di-*i*-butilalumínio

DIPEA: di-*i*-propiletilamina

DMAP: *N,N*-dimetilaminopiridina

DMF: *N,N*-dimetilformamida

DMSO: dimetilsulfóxido

ds: diastereosseletividade

E: *entgegen* – descritor de estereoquímica para alcenos

FERMO: *frontier effective-for-reaction molecular orbital* – orbital molecular de fronteira efetivo para a reação

Hex: hexano

c-Hex: ciclohexil

HOMO: Orbital ocupado de maior energia

HPLC: *High performance liquid chromatography*

HMBC: *Heteronuclear Multiple Bond*

HRMS: Espectro de massas de alta resolução

HSQC: *Heteronuclear Single Quantum Coherence*

Ipc: diisopinocanfenil

***i*-Pr**: *i*-propil

IV: infra-vermelho

KHMDS: bis(trimetilsilil)amideto de potássio

LDA: di-*i*-propilamideto de lítio

LP: *lone pair* – par de elétron não ligante

LUMO: Orbital desocupado de menor energia

MeOH: álcool metílico

MOM: metoximetil

NaHMDS: bis(trimetilsilil)amideto de sódio

NBO: *natural bond orbital* – orbital natural de ligação

NMO: N-metil-N-óxidomorfolina

NOE: efeito nuclear Overhouser

PES: Superfície de energia portencial

Ph: fenil

PMB: *p*-metoxibenzil

Ppm: partes por milhão

Re: descritor para faces heterotópicas

Rf: índice de retenção

RMN: ressonância magnética nuclear

Si: descritor para faces heterotópicas

Syn: descritor de estereoquímica relativa

TBAF: fluoreto de n-tetrabutilamônio

TBDPS: *terc*-butildimetilsilil

TBS: *terc*-butildimetilsilil

TBSCI: cloreto de *terc*-butildimetilsilila

***t*-Bu:** *terc*-butil

***t*-BuOH:** álcool *terc*-butílico

TFA: ácido trifluoracético

TfOH: ácido trifluormetanosulfônico

THF: tetraidrofurano

TMS: trimetilsilil

TMSCI: cloreto de trimetilsilila

Ts: p-toluenosulfonil

Z: *zusammen* – descritor de estereoquímica para alcenos

Lista de Tabelas

Tabela 1.1: Reações aldólicas de aldeídos β -alcóxi substituídos.	23
Tabela 1.2: Energia de deslocalização ^a ($LP_O \rightarrow \sigma^*_{C-Ar}$), ocupância de σ^*_{C-Ar} e distância para as estruturas 92 e 93 .	44
Tabela 1.3: Reações aldólicas das β -alcóxi metilcetonas 79 e 80 .	56
Tabela 1.4: Reações aldólicas das β -alcóxi metilcetonas 84 e 85 .	58
Tabela 1.5: Reações aldólicas entre 79 , 80 , 84 , 85 e isobutiraldeído.	66
Tabela 1.6: Reações aldólicas da β -alcóxi metilcetona 81 .	68
Tabela 1.7: Energia absoluta ($E_{ab/g}$) e energia relativa ($E_{rel/g}$) para molécula isolada, distância de ligação C-C em formação (d_{C-C}), Frequência Imaginária (F), Energia (E_{HB}) e distância (d_{CH-O}) da ligação de hidrogênio, Energia absoluta ($E_{ab/s}$) e energia relativa ($E_{rel/s}$) em CH_2Cl_2 para a metilcetona 136 ($P = Bn$ e $Ar = p-NO_2C_6H_4$).	73
Tabela 1.8: Energia absoluta ($E_{ab/g}$) e energia relativa ($E_{rel/g}$) para molécula isolada, distância de ligação C-C em formação (d_{C-C}), Frequência Imaginária (F), Energia (E_{HB}) e distância (d_{CH-O}) da ligação de hidrogênio, Energia absoluta ($E_{ab/s}$) e energia relativa ($E_{rel/s}$) em CH_2Cl_2 para a metilcetona 137 ($P = TMS$ e $Ar = p-NO_2C_6H_4$).	75
Tabela 1.9: Energia absoluta ($E_{ab/g}$) e energia relativa ($E_{rel/g}$) para molécula isolada, distância de ligação C-C em formação (d_{C-C}), Frequência Imaginária (F), Energia (E_{HB}) e distância (d_{CH-O}) da ligação de hidrogênio, Energia absoluta ($E_{ab/s}$) e energia relativa ($E_{rel/s}$) em CH_2Cl_2 para a metilcetona 138 ($P = t-Bu$ e $Ar = p-NO_2C_6H_4$).	77
Tabela 2.1: Constantes de acoplamento $^2J_{HH}$, $^3J_{HH}$ e $^4J_{HH}$ (Hz) e deslocamentos químicos de hidrogênio (ppm) para os álcoois 139 e 140 em $CDCl_3$ e CD_3CN como solventes.	97
Tabela 2.2: Energia de Delocalização ($LP_O \rightarrow \sigma^*_{O-H}$), ocupâncias (e) e % de caráter “s” para os <i>lone pairs</i> (LP), ocupâncias de σ^*_{O-H} da análise de NBO, distâncias e ângulos para a ligação de hidrogênio das estruturas 139-146 .	105

Tabela 2.3: Energia de delocalização (kcal.mol ⁻¹) dos pares de elétrons não ligantes do oxigênio sobre o orbital antiligante σ^*_{X-R} (X = Si ou C) nos álcoois protegidos 139-142 e complexos 143-146 .	108
Tabela 2.4: Energias HOMO e HOMO-1 das moléculas acceptoras 147-150 .	110

Lista de Figuras

Figura 1.1: Emprego de reações aldólicas em sínteses totais.	4
Figura 1.2: Diastereosseletividade de Enolatos empregando ácido de Lewis.	5
Figura 1.3: Racionalização do modelo de Zimmerman-Traxler.	6
Figura 1.4: Controle da geometria de enolatos de lítio.	8
Figura 1.5: Controle da geometria de enolatos de boro.	9
Figura 1.6: Boranas quirais utilizadas em reações aldólicas assimétricas.	14
Figura 1.7: Modelo de Felkin-Ahn.	15
Figura 1.8: Estereoindução 1,2 em reações aldólicas com aldeídos quirais α -metílicos.	16
Figura 1.9: Modelo polar de Felkin-Ahn.	19
Figura 1.10: Modelo de Cornforth modificado.	20
Figura 1.11: Confômeros dos estados de transição de enolatos de boro de metilcetonas (energias relativas em kcal/mol).	31
Figura 1.12: Estereoindução 1,4 (energias relativas em kcal/mol).	32
Figura 1.13: Estereoindução 1,5 em enolatos de boro de metilcetonas β -alcoxi substituídas (energias relativas em kcal/mol).	33
Figura 1.14: Estrutura eletrônica para a molécula da água prevista pela teoria da ligação de valência e hibridização.	41
Figura 1.15: Orbitais moleculares da água.	42
Figura 1.16: Orbitais moleculares de 92 e 93 (energias em eV).	43
Figura 1.17: Expansão do espectro de RMN de ^1H em CDCl_3 para os adutos 97 , 102 e 103 .	48
Figura 1.18: Estados de transição de menor energia para a metilcetona 136 (P = Bn e Ar = $p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$).	74
Figura 1.19: Estados de transição de menor energia para a metilcetona 137 (P = TMS e Ar = $p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$).	76
Figura 1.20: Estados de transição de menor energia para a metilcetona 138 (P = $t\text{-Bu}$ e Ar = $p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$).	78
Figura 2.1: Equilíbrio conformacional para cetonas α,β -substituídas.	87

Figura 2.2: Sumário da análise de RMN de ^1H do sistema ABX para a atribuição da estereoquímica de β -hidroxicetonas.	88
Figura 2.3: Equilíbrio conformacional para o <i>cis</i> -3-etoxicicloexanol.	88
Figura 2.4: Energia dos orbitais de fronteira de éteres de silício e éteres alquílicos.	90
Figura 2.5: Orbitais de fronteira de éteres de silício e éteres alquílicos.	90
Figura 2.6. Expansão do espectros de RMN de ^1H em CDCl_3 : A) 139; B) 140 (500 MHz).	96
Figura 2.7. Expansões dos espectros de RMN de ^1H a baixa temperatura em CDCl_3 : A) 139; B) 140 (300 MHz).	98
Figura 2.8. Expansão do mapa de contorno do espectro de RMN HSQC para o composto 140 em CDCl_3 .	99
Figura 2.9. Expansão do mapa de contorno do espectro de RMN HMBC para o composto 140 em CDCl_3 .	100
Figura 2.10. Espectro de IV do álcool 139 : A) em filme; B) $0,03 \text{ mol L}^{-1}$; C) $0,03 \text{ mol L}^{-1}$	101
Figura 2.11. Espectro de IV do álcool 140 : A) em filme; B) $0,03 \text{ mol L}^{-1}$; C) $0,03 \text{ mol L}^{-1}$	102
Figura 2.12: A) Curva de energia potencial do composto 139 onde $\Delta\phi_1 = 15^\circ$. B) PES da estrutura 140 onde $\Delta\phi_1 = 15^\circ$ e $\Delta\phi_2 = 20^\circ$.	103
Figura 2.13: Confôrmeros de menor energia para os álcoois 139 e 140 , otimizados em B3LYP/6-311+g(2d,p).	104
Figura 2.14: Geometrias otimizadas em B3LYP/6-311+g(2d,p) para os compostos 141 e 142 , e para os complexos 143-146 .	106
Figura 2.15: Sobreposição de $\text{LP}_{\text{O}1}$ e $\text{LP}_{\text{O}2}$ sobre o orbital antiligante $\sigma^*_{\text{O-H}}$: A) composto 142 ($\text{P} = \text{CH}_3$); B) complexo 143 ($\text{P} = \text{CH}_3$).	109
Figura 2.16: Orbitais HOMO e HOMO-1 das moléculasceptoras 147-150 em HF/6-311+G(2d,p). Função de onda com nível de contorno de $\pm 0,08 \text{ ua}$.	111
Figura 2.17: Energia dos orbitais de fronteira de éteres de silício. Energias experimentais obtidas a partir da energia de ionização das moléculas (eV). Energias estimadas em HF/6-311+G(2d,p) em parênteses (eV).	113

Lista de Esquemas

Esquema 1.1: Reações aldólicas de substratos fluorados.	7
Esquema 1.2: Reações aldólicas de enolatos metálicos e de boro.	7
Esquema 1.3: Emprego da oxazolidinona em reações aldólicas.	11
Esquema 1.4: Emprego da oxazolidinona em reações aldólicas de metilcetonas.	12
Esquema 1.5: Oxazolidinotona em reações aldólicas de metilcetonas.	13
Esquema 1.6: Estereoindução 1,2 em reações aldólicas de enolatos de boro de metilcetonas.	17
Esquema 1.7: Reações aldólicas do tipo Mukaiyama de aldeídos α -alcóxi substituídos em condições de quelatação.	17
Esquema 1.8: Reações aldólicas de aldeídos α -alcóxi substituídos.	18
Esquema 1.9: Reações aldólicas de aldeídos α -alcóxi substituídos.	21
Esquema 1.10: Estados de Transição competitivos para enolboranas e α -alcóxi aldeídos.	22
Esquema 1.11: Reações aldólicas de aldeídos β -alcóxi substituídos.	23
Esquema 1.12: Estereosseletividade 1,4- <i>syn</i> para enolatos de etilcetonas <i>Z</i> e <i>E</i> .	25
Esquema 1.13: Estereosseletividade 1,4- <i>syn</i> para enolatos de boro de metilcetonas quirais.	26
Esquema 1.14: Primeira evidência de indução assimétrica remota 1,5.	27
Esquema 1.15: Emprego da reação aldólica 1,5- <i>anti</i> na síntese da (+)-roxaticina.	28
Esquema 1.16: Reações aldólicas de enolatos de boro de metilcetonas.	29
Esquema 1.17: Efeito combinado das estereoinduções 1,4 e 1,5.	30
Esquema 1.18: Estereoindução 1,5- <i>syn</i> em enolatos de boro de metilcetonas β -alcóxi- β -triclóro substituídas.	34
Esquema 1.19: Objetivos do trabalho.	35
Esquema 1.20: Preparação das β -hidroxicetonas 78 e 83 .	36
Esquema 1.21: Preparação dos metilcetonas 79 e 84 .	37
Esquema 1.22: Preparação do 2,2,2-tricloroacetimidato de PMB (89).	38
Esquema 1.23: Preparação das metilcetonas 80 e 85 .	38
Esquema 1.24: Preparação da metilcetona 81 .	39

Esquema 1.25: Preparação do 2,2,2-tricloroacetimidato de <i>t</i> -Bu (90).	40
Esquema 1.26: Análise retróssintética das metilcetonas 94 e 95 .	46
Esquema 1.27: Preparação da <i>N</i> -propioniloxazolidinona 6 .	46
Esquema 1.28: Preparação da di- <i>n</i> -butilborotriflato.	47
Esquema 1.29: Formação dos adutos de aldol 97 , 102 e 103 .	47
Esquema 1.30: Preparação da amida de Weinreb 96 .	49
Esquema 1.31: Preparação das amidas de Weinreb 104 e 105 .	50
Esquema 1.32: Tentativa de preparação da metilcetona 94 .	51
Esquema 1.33: Segunda tentativa de preparação da metilcetona 94 .	51
Esquema 1.34: Preparação de metilcetonas a partir de amidas de Weinreb.	52
Esquema 1.35: Síntese enantiosseletiva da metilcetona 80 .	53
Esquema 1.36: Aldeídos empregados no estudo das reações aldólicas.	54
Esquema 1.37: Preparação da (<i>c</i> -Hex) ₂ BCl (116).	54
Esquema 1.38: Efeito do solvente nas reações aldólicas.	55
Esquema 1.39: Preparação dos dióis 125 e 126 .	60
Esquema 1.40: Preparação do isopropilideno acetal 127 .	61
Esquema 1.41: Deslocamentos químicos para acetonídeos 1,3- <i>anti</i> e 1,3- <i>syn</i> .	61
Esquema 1.42: Preparação dos benzilideno acetais 128 e 129 .	62
Esquema 1.43: Constantes de acoplamento e NOE dif. dos benzilideno acetais 128 e 129 .	63
Esquema 1.44: Preparação dos dióis 130 e 131 .	64
Esquema 1.45: Preparação dos dióis 132 e 133 .	65
Esquema 1.46: Preparação dos dióis 130 e 131 .	69
Esquema 1.47: Geometrias iniciais empregadas nos estados de transição.	71
Esquema 2.1: Alcoóis 139 e 140 estudados.	92
Esquema 2.2: Preparação do álcool (<i>R</i>)- 139 .	94
Esquema 2.3: Preparação do álcool (<i>R</i>)- 140 .	94
Esquema 2.4: Ângulos diedros ϕ_1 e ϕ_2 usados para a construção das PES para os álcoois 139 e 140 .	104

Capítulo 1:

Adição de Enolatos de Boro de Metilcetonas a Aldeídos

1.1. Introdução

1.1.1. Reações Aldólicas

A reação aldólica tem cerca de 170 anos desde a sua primeira publicação descrita em 1838 por Kane¹. Devido a sua grande importância, essa reação ainda mantém a posição de uma das reações mais estudadas mesmo com idade relativamente avançada. O termo “reação aldólica” ou “adição aldólica” é comumente utilizado para quaisquer compostos carbonílicos (éster carboxílico, amidas e carboxilatos) que possam sofrer enolização, formando-se um enolato, a ser posteriormente adicionado a aldeídos ou cetonas formando-se um composto carbonílico β -hidroxilado.¹

Esta reação se constitui hoje como um dos métodos mais poderosos e versáteis na química de compostos carbonílicos para a construção régio-, estereo- e enantiosseletiva de ligações C-C em sistemas acíclicos.²

A incorporação de convergência na síntese assimétrica de produtos naturais complexos necessita que grandes fragmentos sejam unidos em algum ponto da síntese, e a reação aldólica provê um método bastante atraente para esta finalidade. São inúmeros os exemplos encontrados na literatura da aplicação desta reação na síntese de produtos naturais com alta complexidade estrutural, sendo especialmente aplicada na construção de policetídeos. Como exemplo, temos a síntese da citovaricina, onde Evans empregou 5 vezes a reação aldólica, gerando 10 centros estereogênicos³ dos 20 presentes na molécula (Figura 1.1).⁴ Outro exemplo foi o discodermolídeo, sintetizado pela primeira vez em escala de grama por Smith III e col., em sua síntese triplamente

¹ Kane, R. *J. Prakt. Chem.* **1838**, 15, 129.

² (a) Dias, L. C.; Aguilar, A. M. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 451. (b) Cowden, C. J.; Paterson, I. *Org. React.* **1997**, 51, 1. (c) Heathcock, C. H.; Kim, B. M.; Williams, S. F.; Masamune, S.; Paterson, I.; Gennari, C. *“Comprehensive Organic Synthesis”*, Trost, B. M., Ed.; Pergamon, Oxford, **1991**, Vol. 2; (d) Heathcock, C. H. *“Asymmetric Synthesis”*, Morrison, J. D. Ed.; Academic Press, New York, **1984**; Vol. 3, p 111. (e) Mahrwal, R. *“Modern Aldol Reactions”* Ed. WILEY-CVH, Mörlenbach, 2004, Vol.1 e Vol2.

³ Para uma discussão sobre quiralidade e estereogenicidade veja: Fujita, S. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 3158.

⁴ Evans, D. A.; Kaldor, S. W.; Jones, T. K.; Clardy, J.; Stout, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 7001.

convergente, onde 6 dos centros estereogênicos da molécula foram construídos a partir de reações aldólicas.⁵

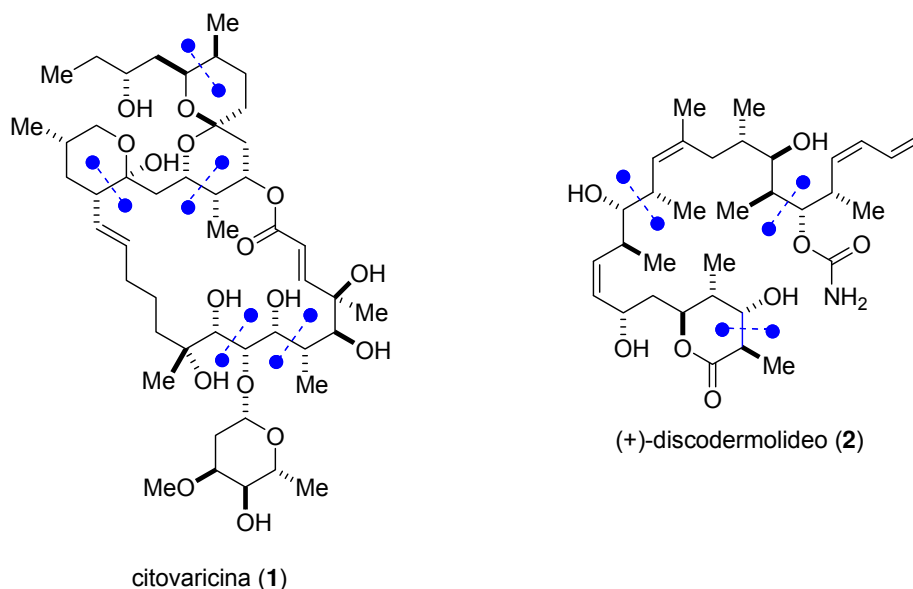


Figura 1.1: Emprego de reações aldólicas em sínteses totais.^{4,5}

1.1.2. Estereosseletividade em Reações Aldólicas

O controle da estereosseletividade das reações aldólicas envolvendo enolatos metálicos está relacionado a alguns fatores fundamentais: 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.²

O mecanismo proposto para a reação (Figura 1.2) mostra a cetona reagindo com um ácido de Lewis forte e uma base (amina terciária) gerando um enolato, passando por um estado de transição cíclico de seis membros após a complexação do aldeído com o metal, levando ao aduto de aldol.

⁵ (a) Smith, A. B., III; Kaufman, M. D.; Beauchamp, T. J.; LaMarche, M. J.; Arimoto, H. *Org. Lett.* **1999**, 1, 1823. (b) Smith, A. B., III; Freeze, B. S. *Tetrahedron* **2008**, 64, 261.

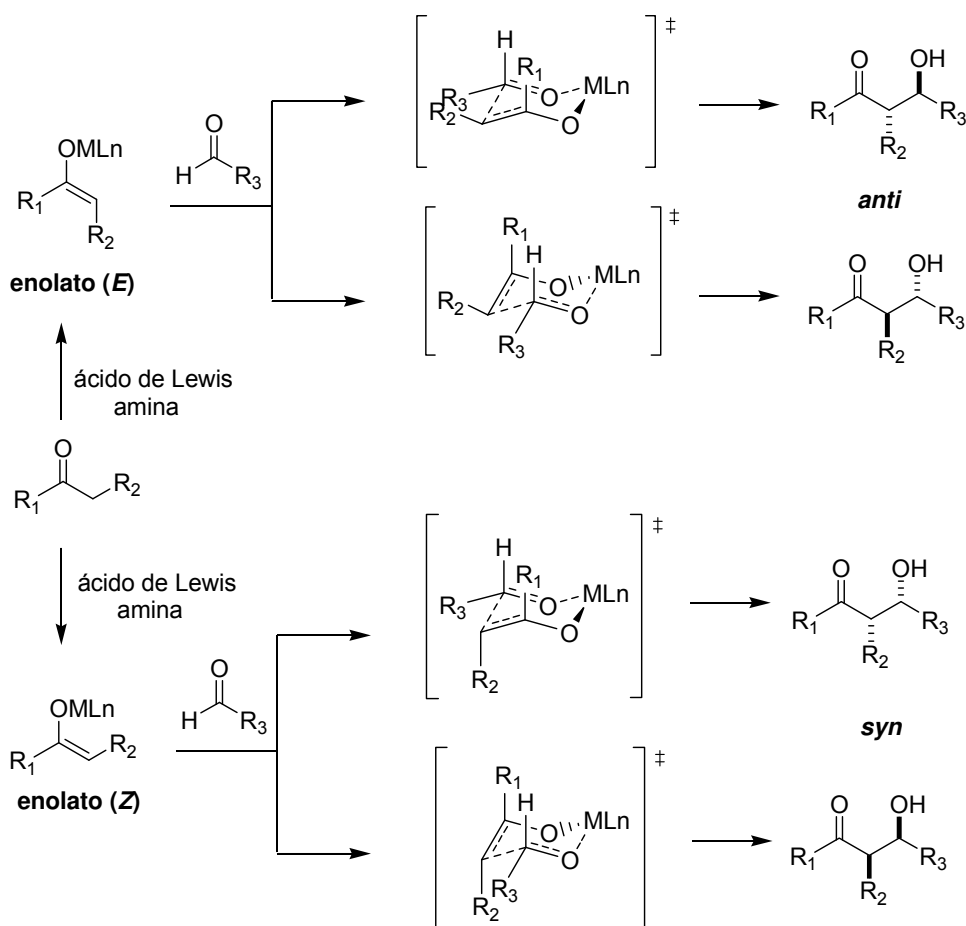


Figura 1.2: Diastereosseletividade de Enolatos empregando ácido de Lewis.²

Este modelo foi proposto por Zimmerman e Traxler onde a diastereosseletividade da reação é controlada pela geometria do enolato formado.⁶ Verifica-se que 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*.⁷

As diastereosseletividades podem ser explicadas a partir do modelo de Zimmerman-Traxler que tem como base a minimização das repulsões 1,3-diaxiais entre R_3 do aldeído com R_1 do enolato e com os ligantes do ácido de Lewis (Figura 1.3).

⁶ Zimmerman, H. E.; Traxler, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 1920.

⁷ 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: Evans, D. A.; Rieger, D. L.; Bilodeau, M. T.; Urpi, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 1047.

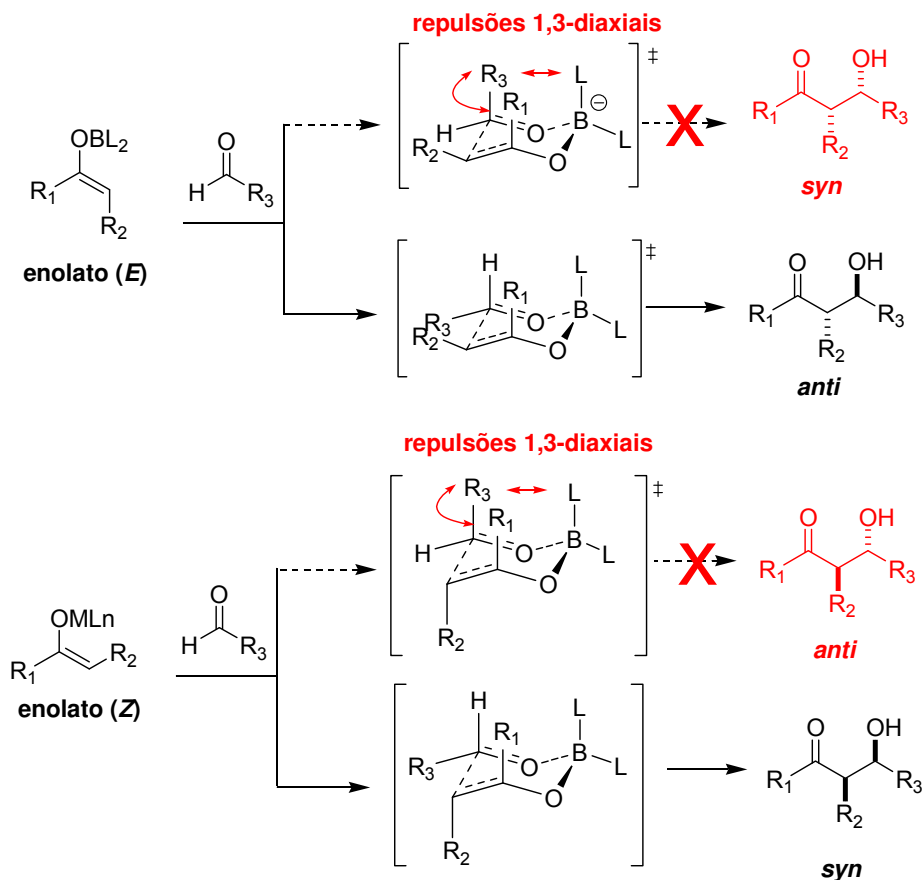


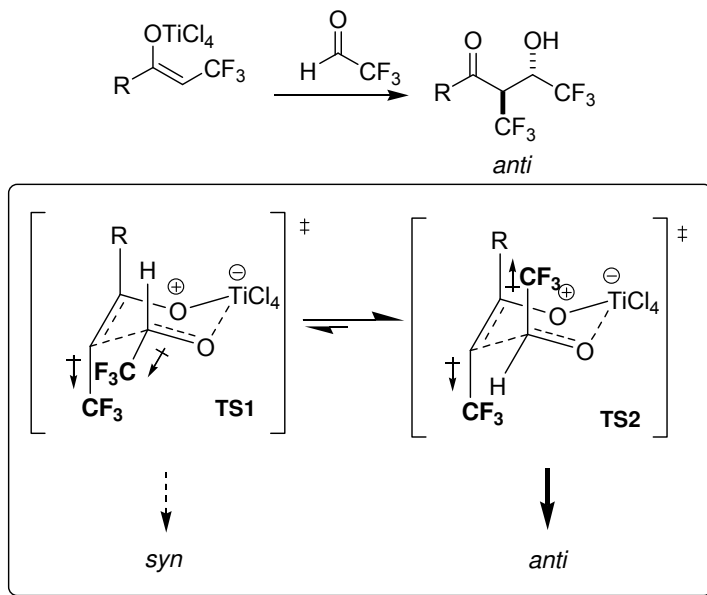
Figura 1.3: Racionalização do modelo de Zimmerman-Traxler.

Como podemos observar na Figura 1.3, a face do aldeído preferencial frente ao ataque do enolato de boro leva ao grupo R₃ do aldeído a ocupar uma posição *pseudo-equatorial*, minimizando assim as repulsões 1,3-diaxiais.

Em contrapartida a estes resultados em que a estereosseletividade é regida pelas repulsões 1,3-diaxiais, temos o trabalho de Mikami e *col.* onde enolatos (Z) de titânio conduzem a adutos de aldol *anti*, sendo agora a diastereosseletividade governada pela minimização dos momentos de dipolo da molécula.⁸ É possível verificar no Esquema 1.1 que **TS2**, responsável pela formação do aduto *anti*, minimiza os dipolos da molécula, colocando-os em direções opostas. Esta conformação leva a uma estabilização da estrutura mantendo os grupos -CF₃ em posição axial e **TS2** é cerca de

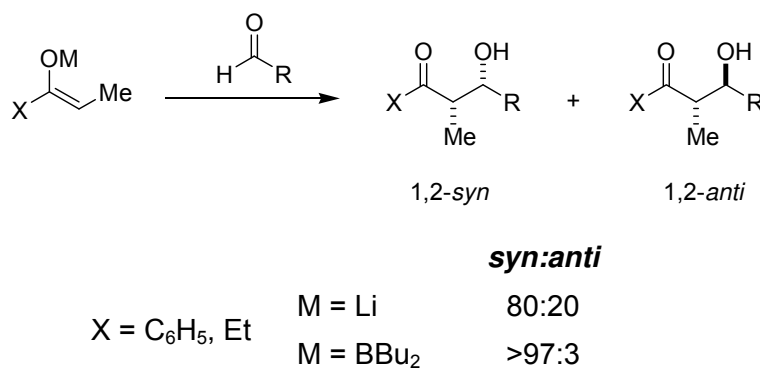
⁸ Itoh, Y.; Yamanaka, M.; Mikami, K. *Org. Lett.* **2003**, 5, 4807.

2,3 kcal/mol mais estável do que **TS1**. Os excessos diastereoisoméricos foram > 79% em favor do isômero *anti*.



Esquema 1.1: Reações aldólicas de substratos fluorados.⁸

Comparado com outros enolatos metálicos, as ligações boro-oxigênio e boro-carbono são menores, aumentando assim as interações repulsivas e permitindo uma maior discriminação entre os estados de transição competitivos (Esquema 1.2).^{7,9}



Esquema 1.2: Reações aldólicas de enolatos metálicos e de boro.^{7,9}

⁹ Masamune, S.; Mori, S. Horn, D. V.; Brooks, D. W. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 20, 1665.

Dado a grande importância da geometria dos enolatos em determinar a diastereosseletividade nas reações aldólicas, foram desenvolvidas diversas condições de enolização seletiva para a formação dos enolatos. Como exemplo temos *E*-(O)-enolatos de lítio obtidos com razoável seletividade a partir do emprego de LDA (diisopropilamideto de lítio) (Figura 1.4).¹⁰

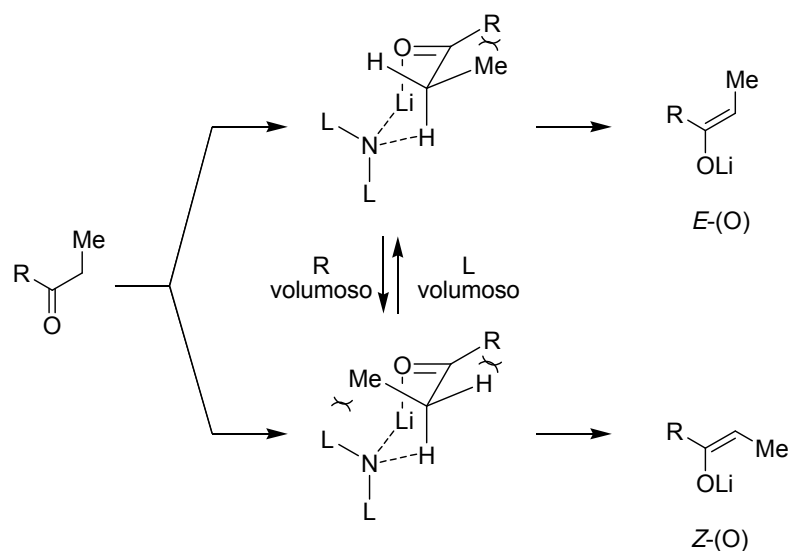


Figura 1.4: Controle da geometria de enolatos de lítio.¹⁰

Amidatos de lítio menos volumosos, juntamente com cetonas contendo grupos R volumosos, levam a uma inversão de seletividade em favor de *Z*-(O)-enolatos. Estes enolatos podem ser utilizados diretamente em reações aldólicas, ou mesmo serem capturados empregando TMSCl, formando enoléteres de silício, muito utilizados em reações aldólicas do tipo Mukaiyama.¹¹

Da mesma forma, é possível obter-se enolatos de boro com alto controle na geometria da dupla ligação. Em geral, o emprego de ligantes mais volumosos (*c*-Hex) e o cloro como grupo de saída na borana, juntamente com uma base com volume intermediário como a Et₃N (trietilamina) conduz a *E*-(O)-enolatos. Goodman mostrou a partir de cálculos teóricos que o átomo de cloro está apontado para um dos hidrogênios

¹⁰ Suenaga, K.; Kigoshi, H.; Yamada, K. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 5151.

¹¹ Mukaiyama, T.; Banno, K.; Narazaka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 7503.

do grupo alquil (Figura 1.5).¹² Assim, tem-se um confôrmero preferencial que mantém um dos hidrogênios α -carbonílicos paralelo ao orbital $\pi^*_{(C=O)}$, o qual será abstraído pela amina, formando o enolato (Figura 1.5).

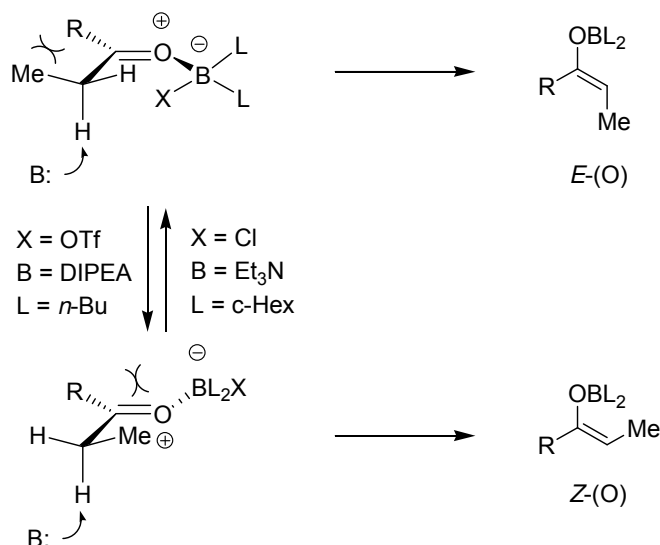


Figura 1.5: Controle da geometria de enolatos de boro.¹²

Por outro lado, a combinação de ligantes menos volumosos (*n*-butil) e um bom grupo de saída na borana (triflato) com uma base volumosa como a DIPEA (diisopropiletilamina) conduz a *Z*-(O)-enolatos, uma vez que o volume estérico do grupo triflato leva a um confôrmero em *anti* em relação aos hidrogênios α -carbonílicos. Enolatos de boro *Z*-(O) e *E*-(O) são formados quantitativamente, especialmente quando empregado éter etílico como solvente, tendo sido identificados por RMN de 1H .¹³

1.1.3. Seletividade Facial π dos Aldeídos em Reações Aldólicas

1.1.3.1. Emprego de Auxiliares Quirais

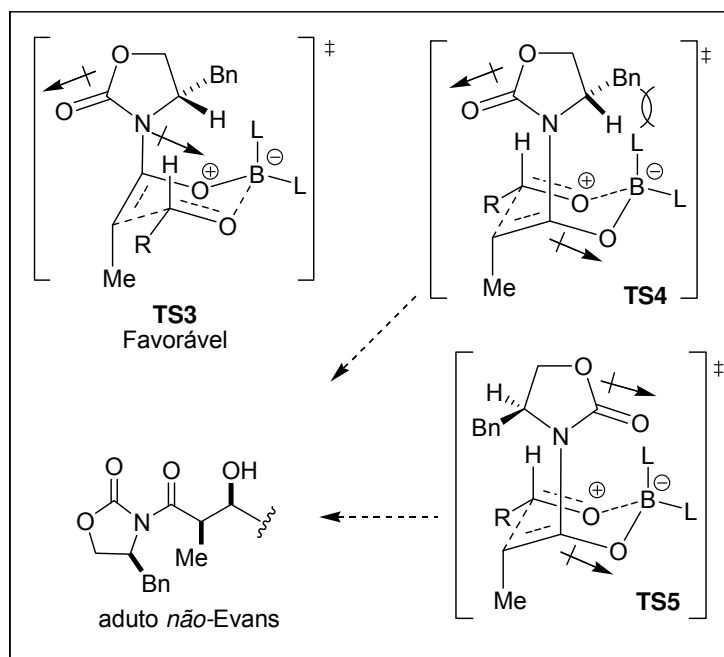
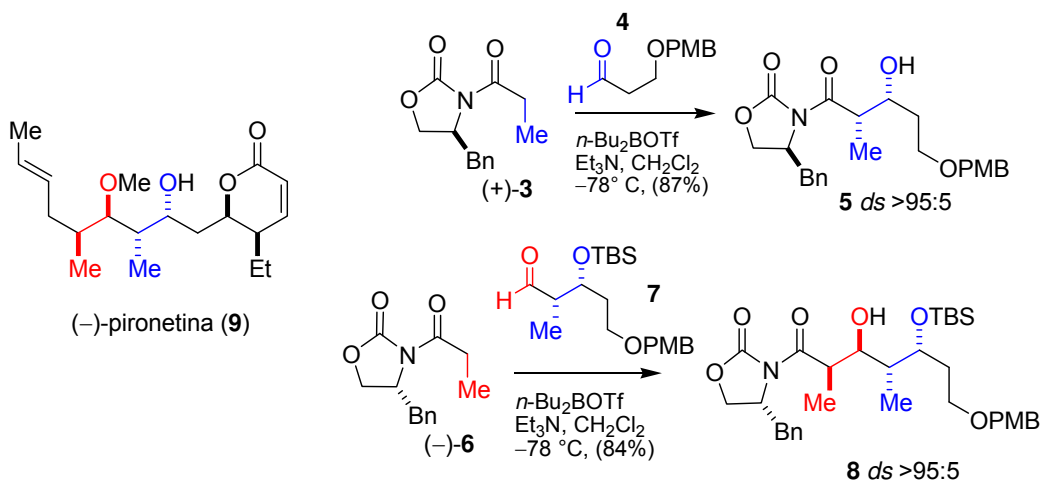
¹² Goodman, J. M.; Paterson, I. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 47, 7223.

¹³ Brown, H. C.; Dhar, R. K.; Ganesan, K.; Singaram, B. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 2716.

A inserção de uma unidade estereogênica no enolato pode fazer com que ocorra a indução assimétrica na formação dos adutos de aldol a partir da preferência por uma das faces do aldeído. O uso de auxiliares quirais é um dos meios de obter-se este controle. Os auxiliares quirais derivados da oxazolidinona desenvolvidos por Evans estão entre os mais importantes e versáteis e tem sido empregados em reações aldólicas, inseridos no enolato.¹⁴ Um exemplo interessante da aplicação desta metodologia se encontra na síntese da (-)-pironetina (Esquema 1.3), onde o controle na formação dos centros assimétricos desta molécula é exercido a partir desses auxiliares em reações aldólicas mediadas por enolatos de boro.¹⁵

¹⁴ Evans, D. A.; Nelson, J. V.; Taber, T. *“Topics in Stereochemistry”*, John Wiley & Sons, New York, **1982**, 1–115.

¹⁵ Dias, L. C.; de Oliveira, L. G.; de Sousa, M. A. *Org. Lett.* **2003**, 5, 265.

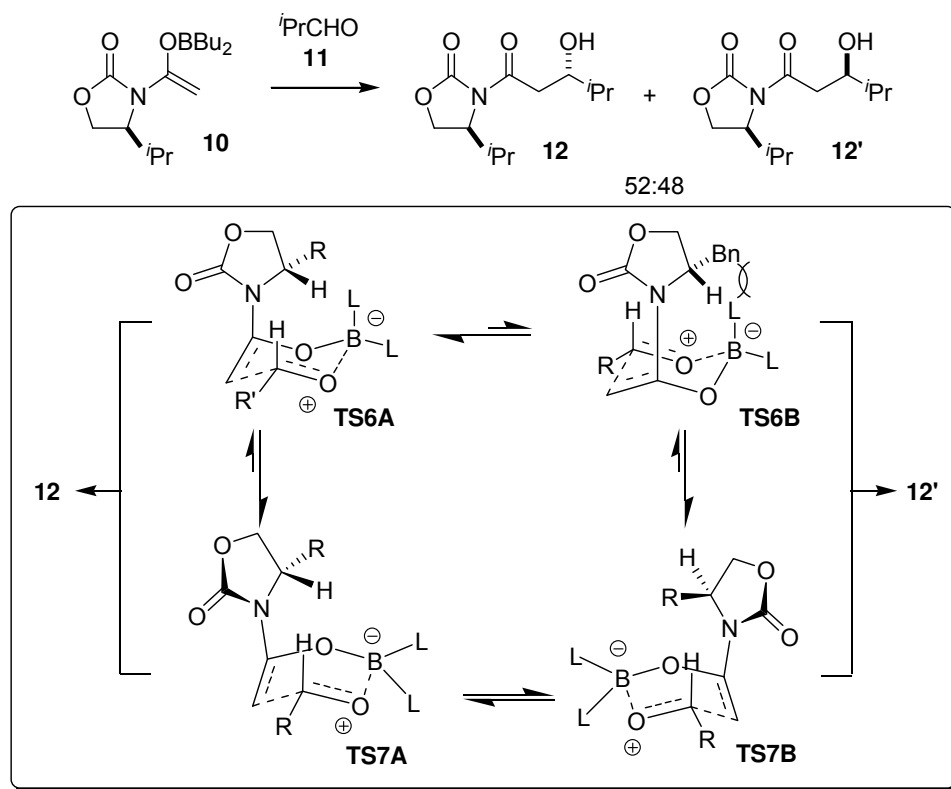


Esquema 1.3: Emprego da oxazolidinona em reações aldólicas.¹⁵

A preparação do enolato (*Z*) a partir de **3** e **6** com os auxiliares quirais de configuração *S* e *R*, dão respectivamente os adutos de aldol **5** e **8**, com a seletividade 1,2-*syn* unicamente e um alto excesso diastereoisomérico (>95:5) em ambos os casos. O estado de transição que explica esta seletividade é representado por **TS3**, apresentando uma conformação cadeira, com o auxiliar quiral ocupando a posição axial e este mantendo seu grupo volumoso para fora do anel (minimizando as repulsões

estéreas), além de manter uma conformação entre a carbonila e o grupo =C-O em posição oposta (a fim de minimizar as interações por dipolo). O outro diastereoisômero possível para **5** seria o aduto *não*-Evans proveniente dos possíveis estados de transição **TS4** e **TS5**, sendo eles porém de alta energia devido ao aumento de interações estéreas com os ligantes da borana (**TS4**) ou então pelo aumento das interações dipolares (**TS5**).

Por outro lado, reações aldólicas mediadas por enolatos de boro de metilcetonas a partir dos auxiliares quirais de Evans não apresentam indução assimétrica (Esquema 1.4).¹⁶



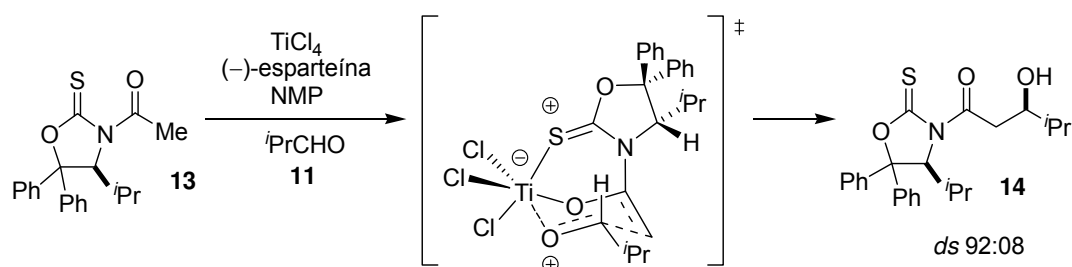
Esquema 1.4: Emprego da oxazolidinona em reações aldólicas de metilcetonas.^{16,17}

Este fato foi racionalizado por Goodman¹⁷ a partir de cálculos teóricos, mostrando que as interações repulsivas entre os ligantes da borana e o grupo R da

¹⁶ Evans D. A., Bender S. L., Morris J. J. *Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2506.

oxazolidinona são atenuadas em virtude de um estado de transição do tipo bote, que é, em geral, de menor energia do que uma conformação do tipo cadeira, em reações aldólicas de enolatos de boro de metilcetonas.

Em reações aldólicas de metilcetonas mediadas por enolatos de titânio é possível a obtenção de um alto excesso diastereoisomérico fazendo uso da oxazolidinotona (**13**), como mostrado no Esquema 1.5.¹⁸ Neste caso, o sítio de quelação extra proporcionado pelo enxofre da oxazolidinotona parece ser o responsável pela excelente diastereosseletividade observada.



Esquema 1.5: Oxazolidinotona em reações aldólicas de metilcetonas.¹⁸

1.1.3.2. Emprego de Reagentes Quirais

Quando se utilizam dois fragmentos aquirais, faz-se necessário o emprego de um reagente quiral para a indução assimétrica nas reações aldólicas em questão. Reagentes de boro contendo ligantes quirais são amplamente utilizados para este fim, atuando nestes casos como ácidos de Lewis. A Figura 1.6 mostra diversos ácidos de Lewis quirais desenvolvidos para reações aldólicas enantiosseletivas, e que apresentam bons níveis de diastereo- e enantiosseletividade.

As boranas **15** e **16** foram desenvolvidas por Masamune¹⁹ e Reetz,²⁰ respectivamente. A diazoborolidinona **17** foi introduzida por Corey.²¹ As

¹⁷ Goodman, J. M.; Paton, R. S. *Chem. Commun.* **2007**, 21, 2124.

¹⁸ Phillips, A. J.; Guz, N. R. *Org. Lett.* **2002**, 4, 2253.

¹⁹ (a) Masamune, S.; Sato, T.; Kim, B. M.; Wollmann, T. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 8279. (b) Short, R. P.; Masamune, S. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 2841.

²⁰ (a) Reetz, M. T.; Kunisch, F.; Heitmann, P. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4721. (b) Reetz, M. T.; Rivadeneira, E.; Niemeyer, C. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 3863.

diisopinocanfenilboranas (lpc) **18** e **19** foram inicialmente desenvolvidas por Brown como um reagente para hidroboração estereosseletiva e redução assimétrica,²² e foi empregada por Paterson em diversas reações aldólicas assimétricas.²³

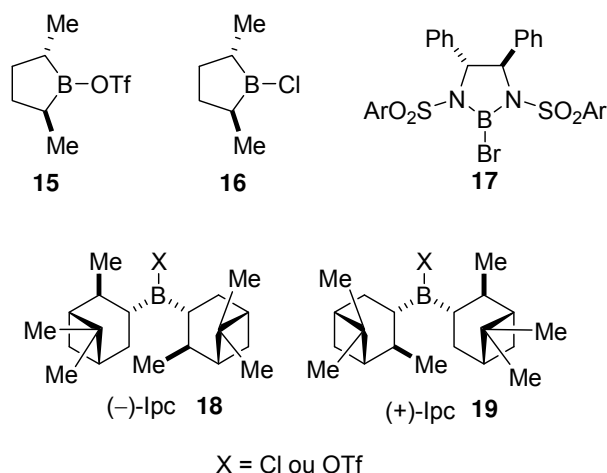


Figura 1.6: Boranas quirais utilizadas em reações aldólicas assimétricas.¹⁹⁻²³

1.1.3.3. Indução Assimétrica 1,2 em Reações Aldólicas

Reações aldólicas com alta discriminação facial π podem ser obtidas empregando aldeídos quirais. Aldeídos α -metil substituídos, podem levar à formação de produtos Felkin, ou *anti*-Felkin. O modelo de Felkin-Ahn prediz que o ataque à carbonilas α -substituídas pode ser racionalizado como na Figura 1.7.²⁴ De maneira geral, o modelo prediz que o ataque à carbonila ocorre do lado oposto ao grupo mais volumoso (R_G), estando o grupo menos volumoso (R_P) mais próximo do grupo R. Desta

²¹ (a) Corey, E. J.; Imwinkelried, R.; Pikul, S.; Xiang, Y. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5493. (b) Corey, E. J.; Kim, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4976.

²² Brown, H. C.; Joshi, N. N. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4059.

²³ (a) Paterson, I.; Lister, M. A.; McClure, C. K. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4787. (b) Paterson, I.; Lister, M. A. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 585. (c) Paterson, I.; McClure, C. K.; Schumann, R. C. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1293. (d) Paterson, I.; Lister, M. A.; Norcross, R. D. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1767.

²⁴ Chérest, M.; Felkin, H.; Prudent, N. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *18*, 2199

forma, o nucleófilo irá atacar a carbonila em um ângulo próximo a 107° , como previsto por Bürgi e Dunitz,²⁵ ficando mais distante do grupo médio (R_M).

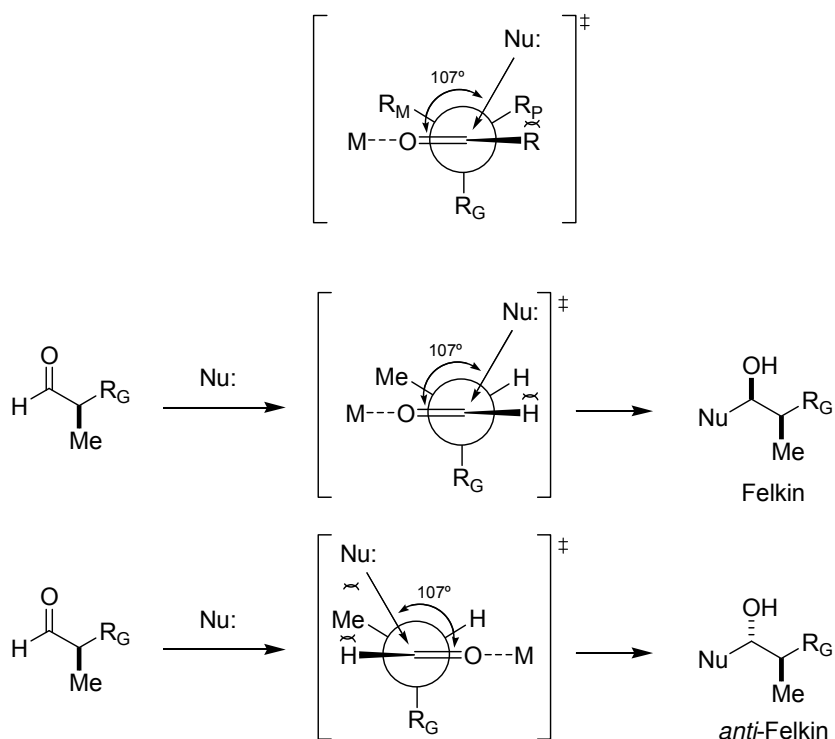


Figura 1.7: Modelo de Felkin-Ahn.

As reações entre aldeídos quirais α -metílicos e enolatos Z fornecem predominantemente adutos de aldol *syn* com adição *anti*-Felkin, enquanto que os enolatos E fornecem adutos de aldol *anti* com adição Felkin, em ambos os casos em altas diastereosseletividades. Estes resultados são explicados através do uso combinado da regra de Felkin-Anh e do modelo de Zimmerman-Traxler, que propõe um estado de transição cíclico do tipo cadeira, em que as interações *syn*-pentano regem a preferência para os tipos de adição (Figura 1.8).

²⁵ (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.

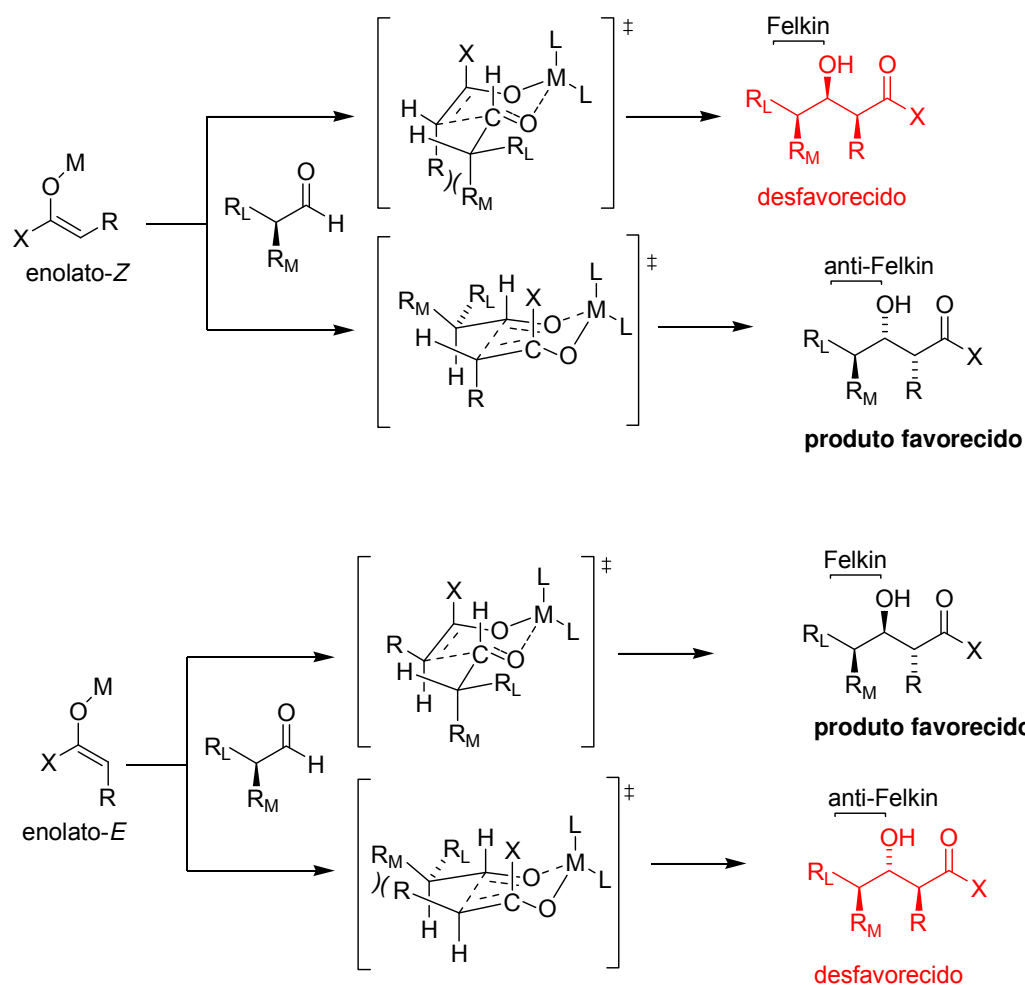
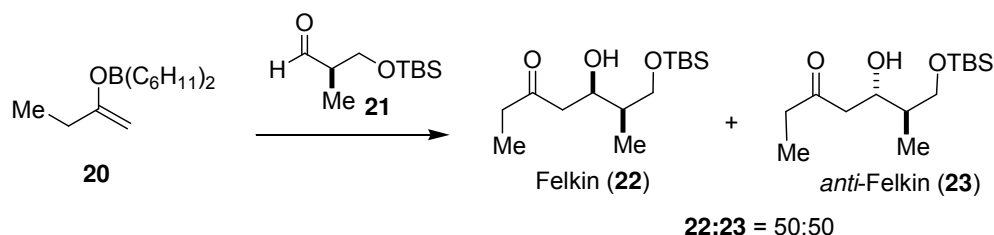


Figura 1.8: Estereoseleção 1,2 em reações aldólicas com aldeídos quirais α -metílicos.

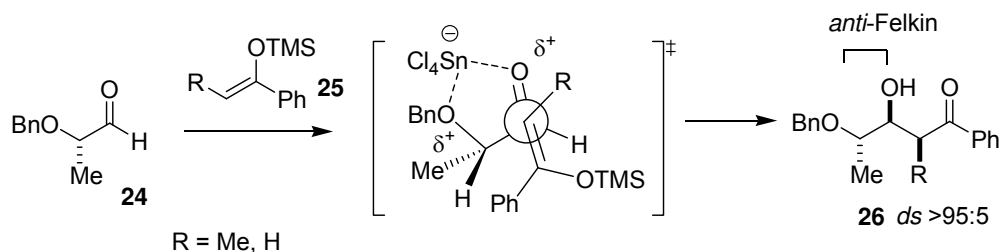
O emprego destes aldeídos com enolatos de boro de metilcetonas parece não levar a uma discriminação facial π (Esquema 1.6).^{2b} Já o emprego de enolsililéteres derivados de metilcetonas levam a adutos com adição Felkin.²⁶

²⁶ Mengel, A.; Reiser, O. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 1191.



Esquema 1.6: Estereoindução 1,2 em reações aldólicas de enolatos de boro de metilcetonas.^{2b}

Reações aldólicas de aldeídos quirais α -alcóxi substituídos exibem diferentes seletividades dependendo do ácido de Lewis empregado. O emprego de enolsililéteres em reações aldólicas do tipo Mukaiyama, utilizando ácidos de Lewis que permitam a quelação entre a carbonila e o grupo α -alcoxi do aldeído, exibem preferência por adutos de aldol *anti*-Felkin,²⁷ explicado a partir do modelo de Cram quelado (Esquema 1.7).²⁸ No modelo de Cram quelado, a coordenação do ácido de Lewis entre o heteroátomo e a carbonila mantém o substrato numa conformação bastante rígida, permitindo que o nucleófilo ataque pelo mesmo lado em que se encontra o grupo menos volumoso.



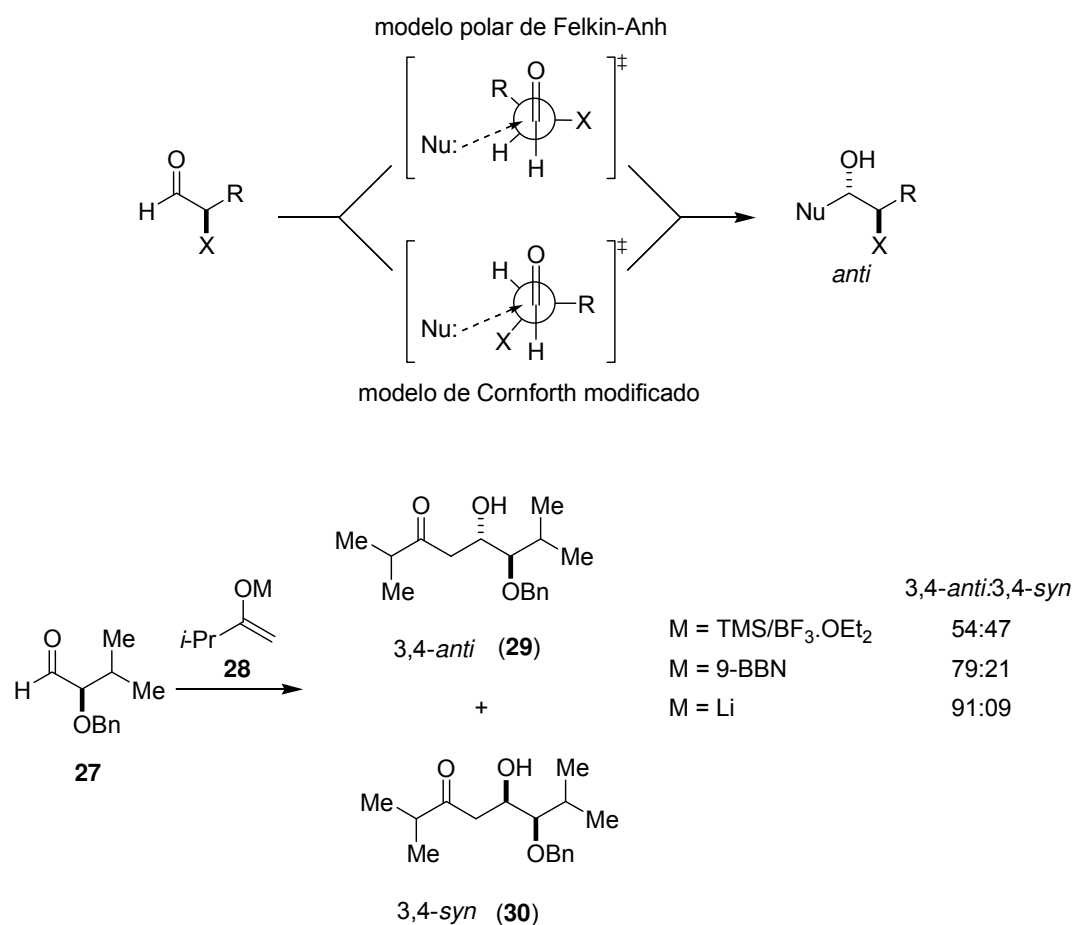
Esquema 1.7: Reações aldólicas do tipo Mukaiyama de aldeídos α -alcoxi substituídos em condições de quelação.^{27,28}

Em reações que se utiliza aldeídos substituídos com um α -heteroátomo em condições de não quelação observa-se a preferência ao produto Felkin, com

²⁷ (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. Engl.* **1984**, *23*, 556. (d) Reetz, M. T.; Kessler, K. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5434.

²⁸ Cram, D.J.; Kopecky, K.R. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 2748.

configuração *anti* entre o novo grupo hidroxila formado e o heteroátomo vicinal do aldeído empregado (Esquema 1.8).²⁹



Esquema 1.8: Reações aldólicas de aldeídos α -alcóxi substituídos.^{29,30}

Evans mostrou que o efeito estéreo do nucleófilo parece afetar a diastereosseletividade apenas da reação promovida por BF₃ do enolsilano numa reação do tipo Mukaiyama (Esquema 1.8). Nos outros casos, a reação passa por um estado de transição cíclico de 6 membros, e leva a altas diastereosseletividades em favor de adutos *anti*.³⁰

²⁹ Evans, D. A.; Cee, V. J.; Siska, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9433.

³⁰ Cee, V. J.; Cramer, C. J.; Evans, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2920.

Em sistemas como estes, dois tipo de modelos são usados para explicar a preferência ao ataque da carbonila, sendo que ambos levam ao mesmo produto (Esquema 1.8). No primeiro modelo, derivado de Felkin-Ahn, Anh e Eisenstein³¹ explicam o efeito polar observado para substituintes eletronegativos na posição α à carbonila. Eles demonstraram por meio de cálculos uma interação entre o orbital antiligante da ligação C-X e o sistema π da carbonila (Figura 1.9A), levando a uma preferência por esta conformação. Além disso, o ataque Felkin será favorecido pela estabilização do estado de transição, através da interação incipiente entre o orbital $\sigma_{\text{H-Nu}}$ em formação, com o orbital $\sigma^*_{\text{C-X}}$, paralelo a este (Figura 1.9B).

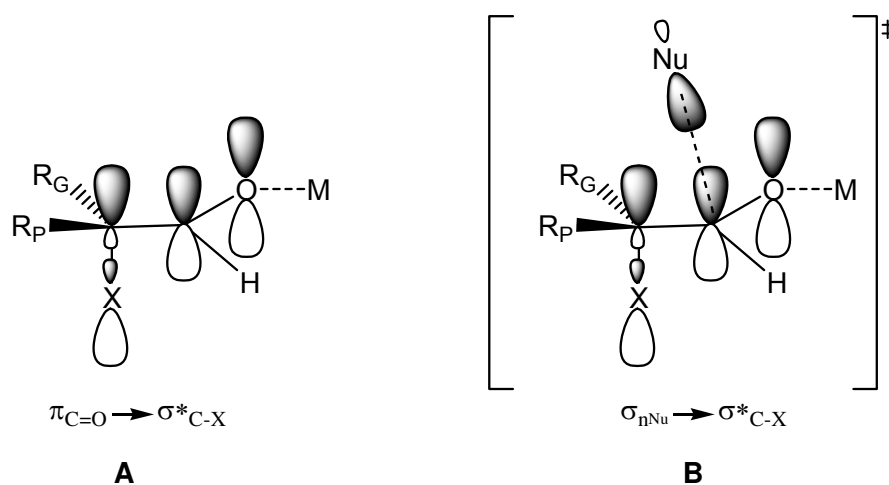


Figura 1.9: Modelo polar de Felkin-Ahn.

Já o modelo polar de Cornforth modificado por Evans^{29,30} na prática, prevê o mesmo tipo de indução previsto pelo modelo polar de Felkin ou pelo modelo original de Cornforth,³² agregando a importância da minimização de dipolo no estado de transição, efeito que já havia sido invocado no modelo original de Cornforth, juntamente à conformação estrela proposta por Felkin. Neste modelo, temos o substituinte mais eletronegativo em posição antiperiplanar em relação à carbonila (minimização de

³¹ (a) Anh, N. T. *Top. Curr. Chem.* **1980**, *88*, 145. (b) Anh, N. T.; Eisenstein, O. *Nouv. J. Chim.* **1977**, *1*, 61. (c) Anh, N. T.; Eisenstein, O. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *3*, 155. (d) Eisenstein, O.; Hoffmann, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6148. (e) Anh, N. T.; Eisenstein, O.; Lefour, J.-M.; Dâu, M.-E. T. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 46.

³² Cornforth, J. W.; Cornforth, R. H.; Mathew, K. K. *J. Chem. Soc.* **1959**, 112.

momento de dipolo), mantendo o substituinte volumoso perpendicular ao plano da carbonila e na face oposta ao ataque do nucleófilo (Figura 1.10).

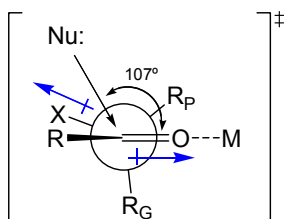
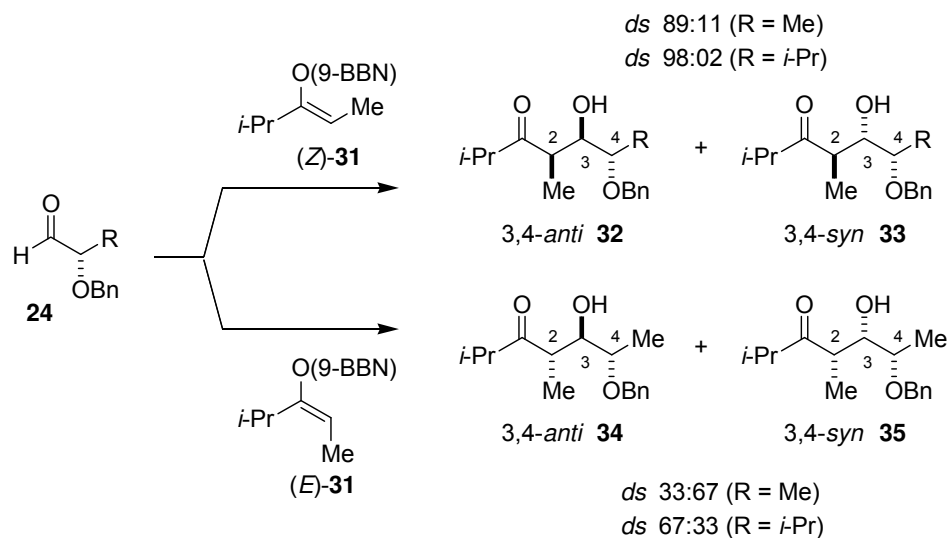


Figura 1.10: Modelo de Cornforth modificado.

Evans mostrou também que a energia das estruturas dos estados de transição polar de Felkin-Anh e Cornforth são dependentes da natureza do α -heteroátomo. Substituintes mais eletronegativos (F, OMe, Cl) favorecem o modelo de Cornforth, e substituintes menos eletronegativos (PMe₂, SMe, NMe₂) favorecem o modelo polar de Felkin-Anh.³⁰ Os estados de transição são particularmente sensíveis com a energia relativa do respectivo rotâmero do aldeído não complexado em questão. Foi verificado que interações do tipo $n_{Nu} \rightarrow \sigma^*_{C-X}$ propostas no modelo polar de Felkin-Anh parecem ser insignificantes em reações com enolboranas. Outra conclusão importante foi mostrar que a preferência por manter C-X perpendicular a carbonila está mais relacionada com a habilidade dos substituintes menos eletronegativos e, portanto, mais polarizáveis (PMe₂, SMe, NMe₂), em fazerem interações hiperconjugativas do tipo $\sigma_{C-X} \rightarrow \pi^*_{C=O}$ muito mais energéticas do que interações do tipo $\pi_{C=O} \rightarrow \sigma^*_{C-X}$, além do que esta última favoreceria os substituintes mais eletronegativos (F, OMe, Cl) por serem melhores aceptores.³⁰

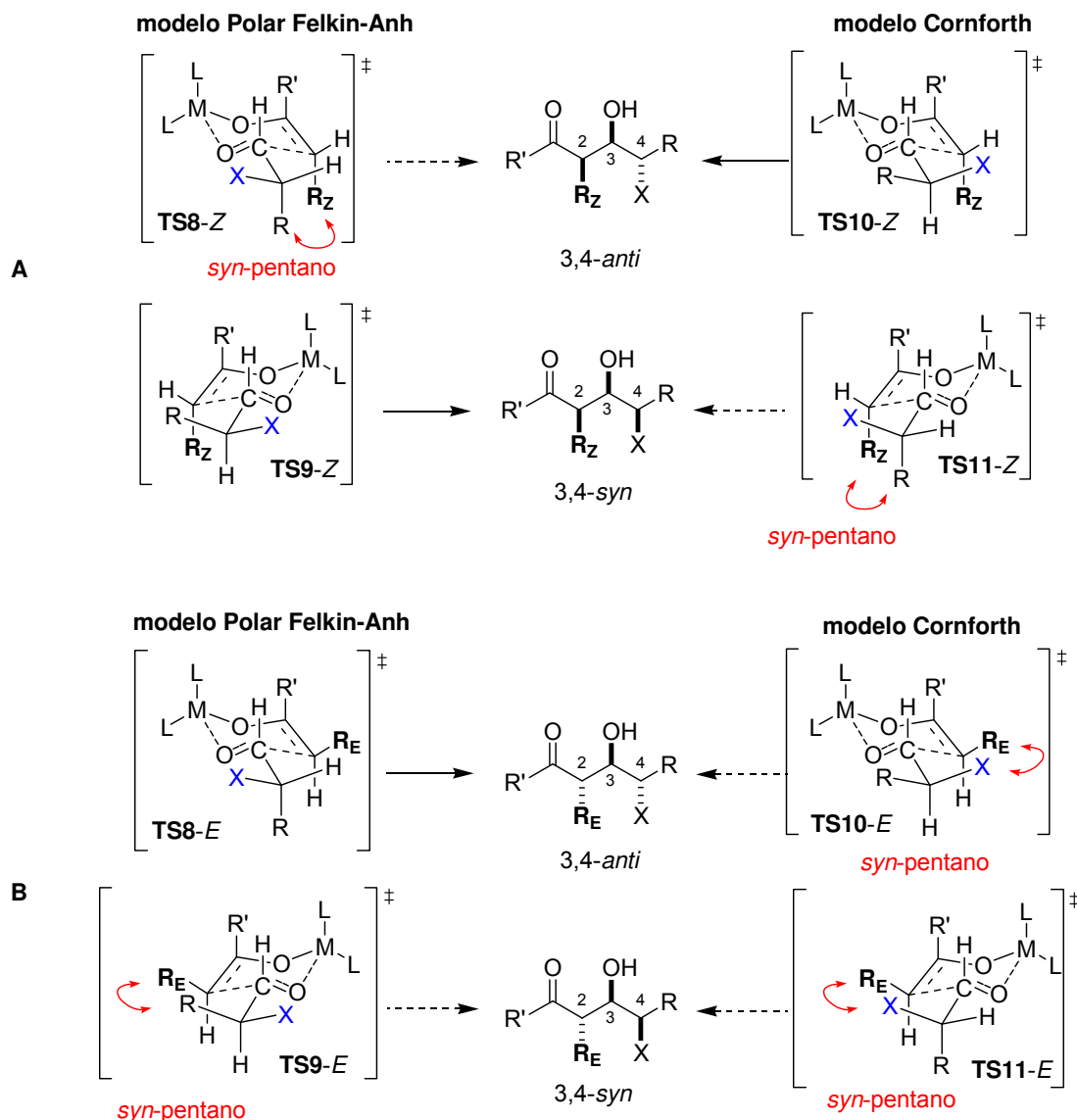
A seletividade facial de α -alcóxi aldeídos se mostrou significativamente dependente da geometria do enolato de boro utilizado (Esquema 1.9). A reação de enolatos *Z* leva preferencialmente a diastereoisômeros 3,4-*anti*, ao passo que enolatos *E* conduzem a baixos níveis de seletividade em favor do diastereoisômero 3,4-*anti* para aldeídos β -substituídos, e 3,4-*syn* para aldeídos menos volumosos.³³

³³ Evans, D. A.; Siska, S. J.; Cee, V. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 1761.



Esquema 1.9: Reações aldólicas de aldeídos α -alcóxi substituídos.³³

Estes resultados são explicados através do uso combinado dos modelos de Felkin-Anh polar, Cornforth e do modelo de Zimmerman-Traxler (Esquema 1.10). Como mencionado anteriormente, aldeídos α -alcóxi tenderão a reagir segundo o modelo de Cornforth. Desta forma, enolatos *Z* reagirão segundo o estado de transição **TS10-Z** (Esquema 1.10A), que tende a minimizar as interações *syn*-pentano, levando ao diastereoisômero 3,4-*anti*. Por outro lado, enolatos *E* terão um equilíbrio mais complexo, uma vez que ambas as faces do aldeído pelo modelo de Cornforth levarão a interações *syn*-pentano (**TS10-E** e **TS11-E**), sendo então o equilíbrio dependente do volume do substituinte R do aldeído (Esquema 1.10B).

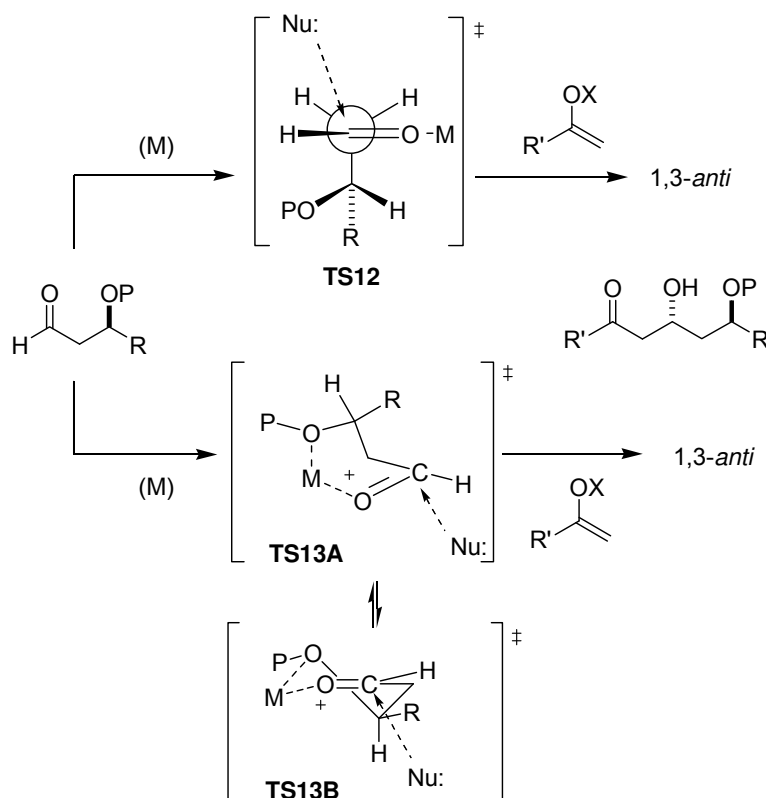


Esquema 1.10: Estados de Transição competitivos para enolboranas e α -alcóxi aldeídos.

1.1.3.4. Indução Assimétrica 1,3 em Reações Aldólicas

Bons níveis de estereoindução 1,3-*anti* podem ser obtidos a partir do emprego de aldeídos β -alcóxi substituídos (Esquema 1.11). Observa-se que os níveis de indução assimétrica em favor do diastereoisômero 1,3-*anti* não se alteram, mesmo sob

condições de quelação entre o β -heteroátomo e a carbonila do aldeído (Tabela 1.1).³⁴ Observa-se, no entanto nas entradas 3 e 4 que o emprego de enolatos que favoreçam um estado de transição cíclico do tipo Zimmerman-Traxler, leva a uma drástica redução na seletividade.



Esquema 1.11: Reações aldólicas de aldeídos β -alcóxi substituídos.³⁴

Tabela 1.1: Reações aldólicas de aldeídos β -alcóxi substituídos.³⁴

entrada	R	R'	M	P	X	1,3- <i>anti</i> :1,3- <i>syn</i>
1	BnCH ₂	<i>i</i> -Pr	BF ₃ ·Et ₂ O	PMB	TMS	81:19
2	Me	Ph	TiCl ₄	Bn	TMS	92:08
3	<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -Pr		PMB	Li	71:29
4	<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -Pr		PMB	9-BBN	42:58

³⁴ (a) Mahrwald, R. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 1095. (b) Evans, D. A.; Allison, B. D.; Yang, M. G.; Masse, C. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 10840.

O estado de transição aberto **TS12** representado no Esquema 1.11 foi proposto por Evans,³⁵ numa modificação dos modelos iniciais propostos por Jacques³⁶ e Cram³⁷ criadas para explicar as estereoinduções 1,3 de aldeídos contendo um β -heteroátomo. Neste modelo, propõe-se a minimização de dipolos entre a carbonila (C=O) e o grupo mais eletronegativo na posição β (neste caso C-OP), incorporando ainda a conformação estrela do modelo de Felkin, e a trajetória de Bürgi-Dunitz.

1.1.3.5. Indução Assimétrica Remota

Estereoinduções remotas (1,4; 1,5 e etc) são particularmente importantes quando realizadas pelo centro estereogênico presente no nucleófilo. São menos comuns no entanto, quando realizadas por aldeídos, sendo observado bons níveis de seletividade apenas em casos excepcionais.

Um importante grupo de etilcetonas quirais é representado pelas etilcetonas α -metil- β -alcóxi (Esquema 1.12). É possível gerar altas seletividades nestes sistemas, onde o estereocentro β apresenta influência secundária na seletividade desta reação. Vemos que o estereocentro α leva a uma estereosseletividade 1,3-*syn* / 1,4-*anti* para enolatos com geometria *E*, como mostra o estado de transição **TS14**, onde o grupo R mais volumoso ocupa a posição externa do anel no estado de transição e interações alílicas A(1,3) são minimizados.³⁸ Por outro lado, estereosseletividade 1,3-*syn* / 1,4-*syn* são obtidos para enolatos com geometria *Z*, como mostra o estado de transição **TS15**.³⁹

Por outro lado, o emprego de enolatos *E* com centro estereogênico α -metil, apresentando um grupo protetor alquílico em β -alcoxi, conduz a altas diastereosseletividades 1,3-*anti* / 1,4-*syn* (Esquema 1.12).⁴⁰ O estado de transição proposto para o ataque preferencial do aldeído é explicado através da preferência do

³⁵ (a) Evans, D. A.; Duffy, J. L.; Dart, M. J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 8537. (b) Evans, D. A.; Dart, M. J.; Duffy, J. L.; Yang, M. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 4322.

³⁶ Brienne, M.-J.; Ouannès, C.; Jacques, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1968**, 3, 1036.

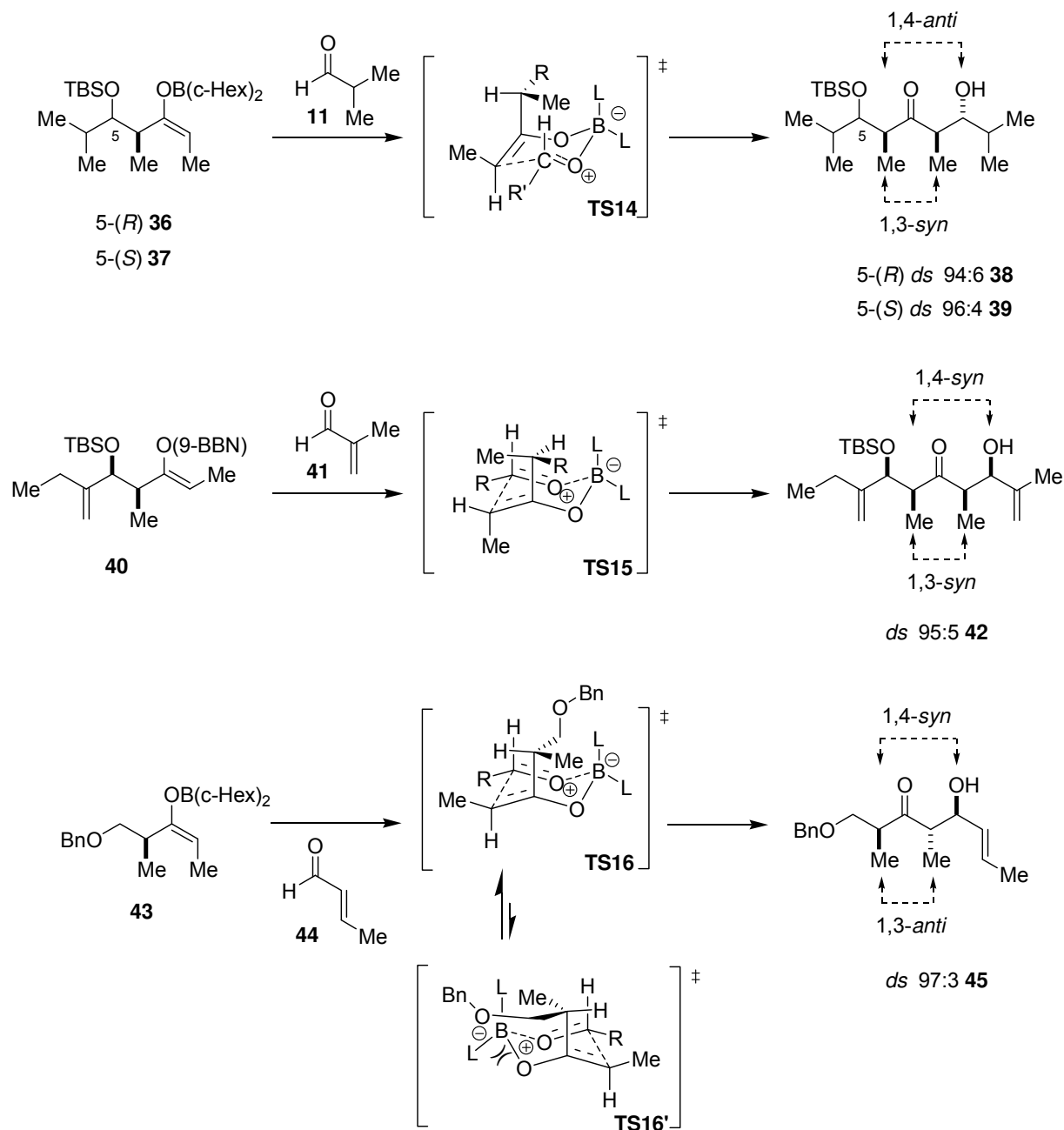
³⁷ Leitereg, T. J.; Cram, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 4011.

³⁸ Evans, D. A.; Ng, H. P.; Clark, J. S.; Rieger, D. L. *Tetrahedron* **1992**, 48, 2127.

³⁹ Evans, D. A.; Dart, M. J.; Duffy, J. L.; Yang, M. G.; Livingston, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 6619.

⁴⁰ Paterson, I.; Goodman, J. M.; Isaka, M. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 7121.

grupo mais volumoso voltado para o anel (**TS16**), favorecido sobre **TS16'** que apresentaria repulsões desfavoráveis entre os pares de elétrons do enolato e do éter benzílico.

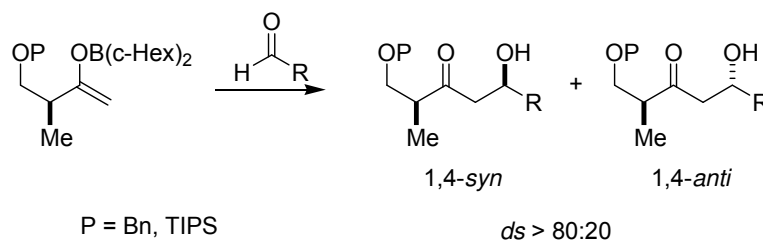


Esquema 1.12: Estereosseletividade 1,4-*syn* para enolatos de etilcetonas *Z* e *E*.^{38,39,40}

1.1.3.5.1. Indução Assimétrica Remota de Enolatos de Boro de Metilcetonas Quirais

Indução assimétrica remota, em particular 1,4 e 1,5 em reações aldólicas envolvendo enolatos de boro de metilcetonas, representa um importante e poderoso método para a construção de unidades poliacetato encontradas em diversas classes de policetídeos.

Paterson realizou diversos estudos visando a síntese de derivados de polipropionatos e poliacetatos utilizando enolatos de boro de metilcetonas com centro estereogênico α -carbonila, observando que o senso de indução dessas reações é controlado pelo centro estereogênico da metilcetona, levando a bons níveis de estereoindução 1,4-*syn* (Esquema 1.13).^{40,41}



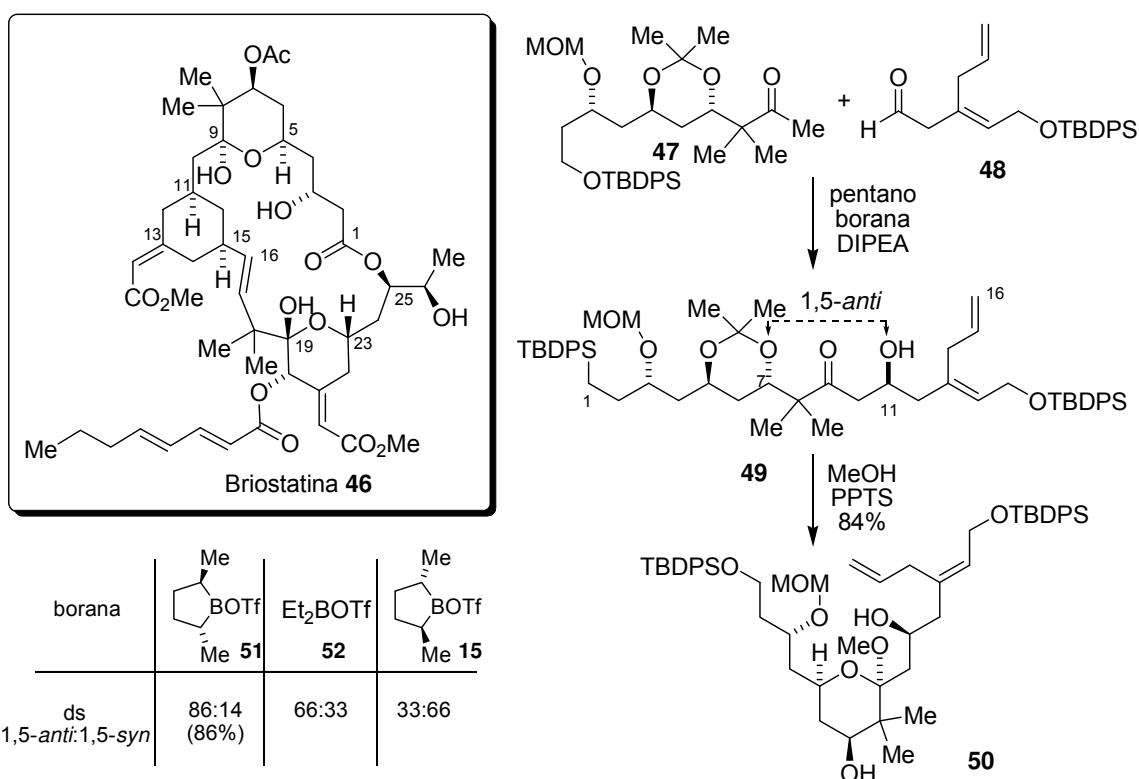
Esquema 1.13: Estereosseletividade 1,4-*syn* para enolatos de boro de metilcetonas quirais.⁴¹

A primeira evidência de estereoindução assimétrica remota 1,5 foi reportada em 1989 por Masamune e colaboradores, na síntese do fragmento C1-C16 da briostatina (Esquema 1.14).⁴² Foi observado que a adição do enolato de boro gerado a partir da metil cetona **47** ao aldeído **48**, forneceu o aduto de aldol **49**. A diastereosseletividade desta reação se mostrou dependente do reagente de boro utilizado. No estudo, foram utilizadas as boranas **51**, **52** e **15**. No caso de **52**, foi obtido o diastereoisômero 1,5-*anti* em maior proporção (66:33), sendo atribuída a diastereosseleção ao enolato de boro quiral. Nos outros dois casos, para **51** e para **15**, houve uma diastereosseleção de

⁴¹ Paterson, I.; Oballa, R. M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 8241.

⁴² 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.

86:14 e 33:66 respectivamente de adutos 1,5-*anti*:1,5-*syn*. Para estas boranas, houve não apenas a influência do centro assimétrico do enolato, mas também das boranas, sendo um caso *matched* de dupla indução para **51** entre os centros da borana e do enolato, e um caso *mismatched* para **15**. As proporções diastereoisoméricas e a determinação da estereoquímica relativa, foram feitas a partir do cetol **50** posteriormente.

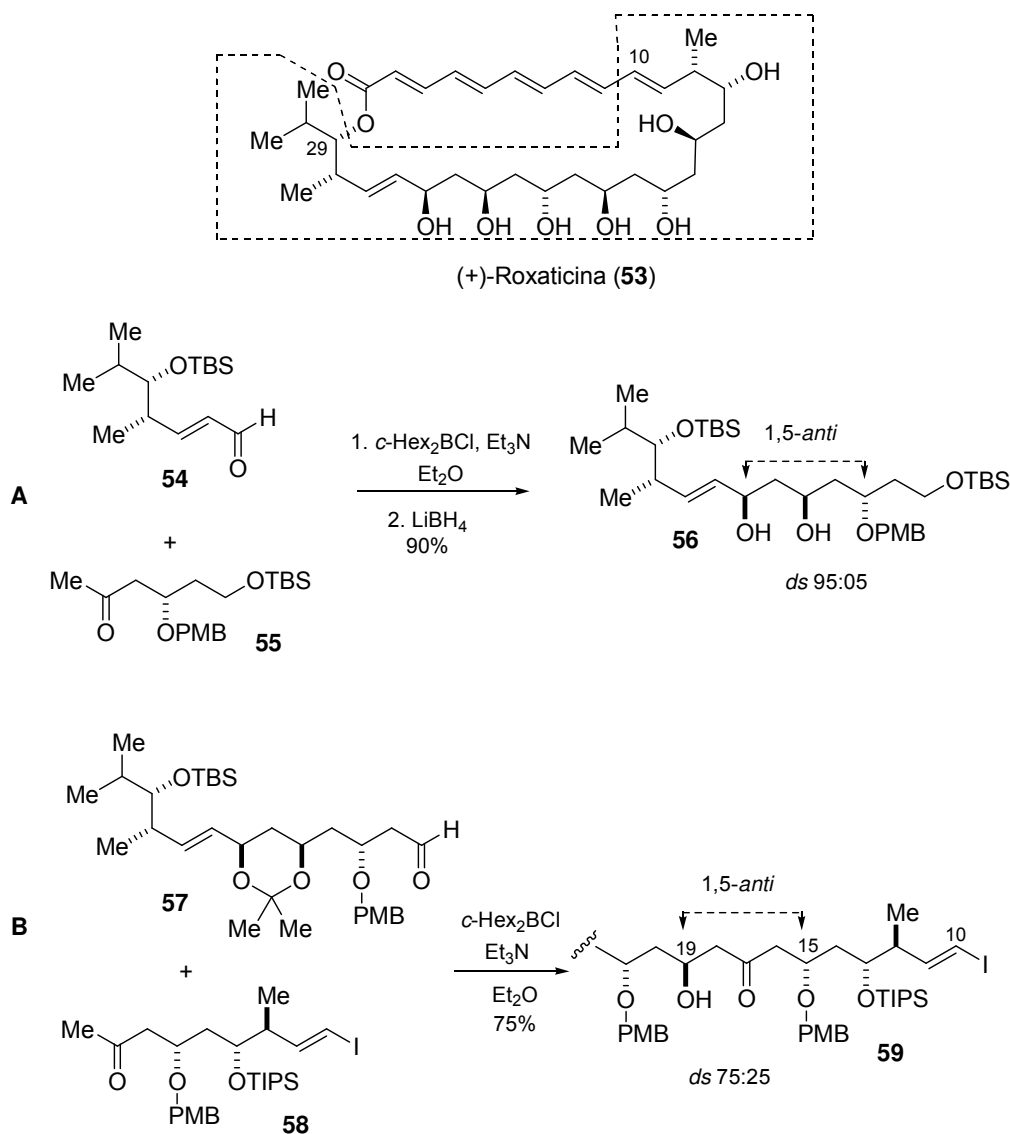


Esquema 1.14: Primeira evidência de indução assimétrica remota 1,5.⁴²

A reação aldólica 1,5-*anti* foi aplicada na síntese do fragmento C10-C29 da (+)-roxaticina, em um trabalho descrito por Paterson (Esquema 1.15).⁴³ O intermediário formado na reação aldólica 1,5-*anti* da entrada A foi submetido a uma redução *in situ* com LiBH₄, formando o diol correspondente em excelente estereosseletividade (Esquema 1.15). A reação aldólica entre um aldeído, preparado a partir deste diol, e um

⁴³ Paterson, I.; Collett, L. A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 1187.

enolato de boro de metilcetona (entrada B), forneceu o aduto de aldol em uma estereosseletividade moderada.

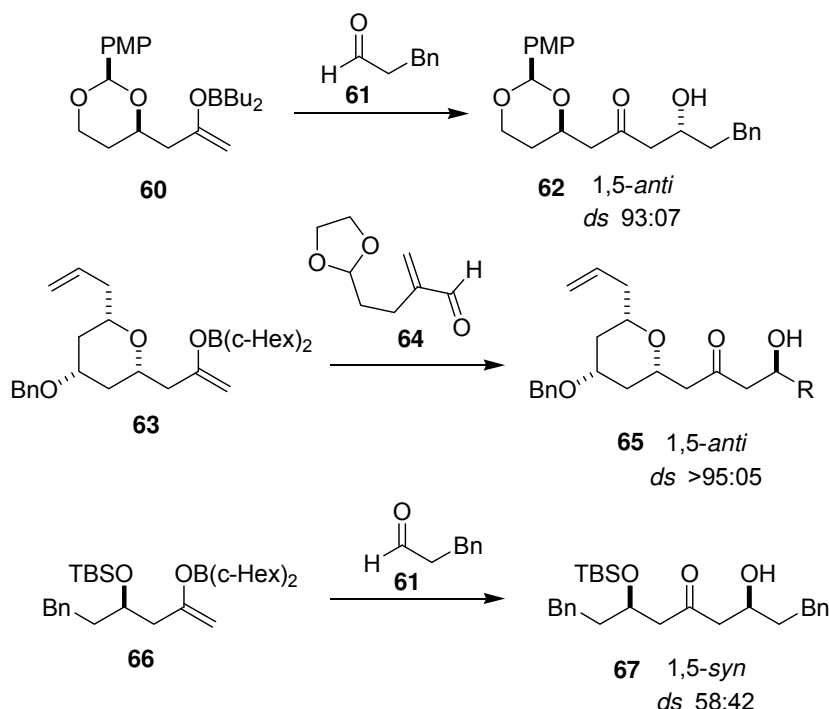


Esquema 1.15: Emprego da reação aldólica 1,5-*anti* na síntese da (+)-roxaticina.⁴³

Altos níveis de seletividades 1,5 também são obtidos com benzilidenocetais e grupos tetrahidropiranos (Esquema 1.16).⁴⁴ No entanto, o emprego de protetores de

⁴⁴ (a) Evans, D. A.; Nagorny, P.; McRae, K. J.; Sonntag, L.-S.; Reynolds, D. J.; Vounatsos, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, 46, 545. (b) Kozmin, S. A. *Org. Lett.* **2001**, 3, 755. (c) Wang, Y.; Janjic, J.; Kozmin, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 13670.

silício leva a drásticas reduções na seletividade, e em alguns casos invertendo a seletividade da reação em favor do aduto de aldol 1,5-*syn*.⁴⁵



Esquema 1.16: Reações aldólicas de enolatos de boro de metilcetonas.^{44,45}

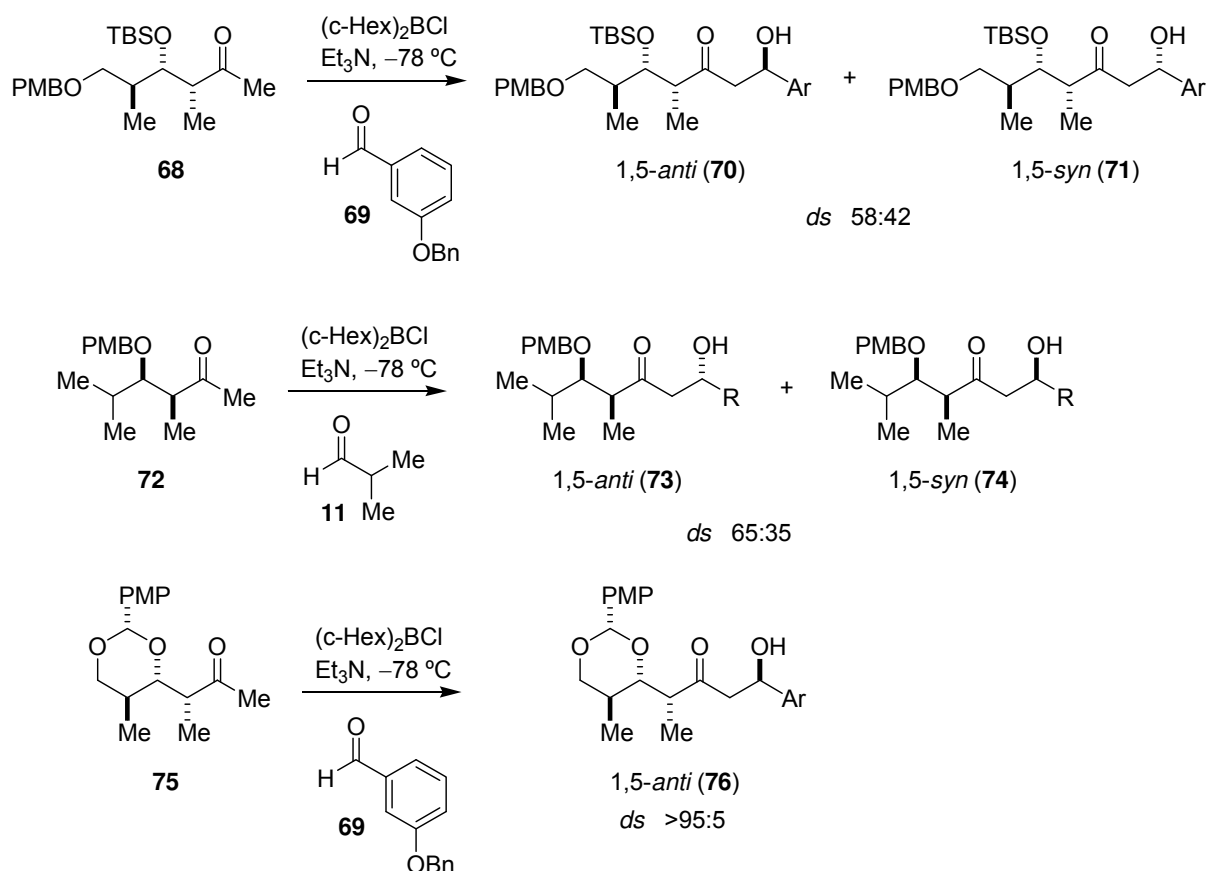
O efeito combinado das estereoinduções 1,4 e 1,5 foi estudado por nosso grupo de pesquisa. Observou-se que a metilcetona **68** contendo o grupo β-OTBS, conduziu a uma mistura de baixa proporção diastereoisomérica, mostrando que a contribuição do estereocentro α-metílico não é importante (Esquema 1.17).⁴⁶ Da mesma forma, o emprego da metilcetona **72**, com protetor alquílico conduziu a uma drástica redução na seletividade quando comparado as reações de metilcetonas β-alcóxi substituídas, mostrando uma competição entre o estereocentro α (1,4-*syn*) e o β (1,5-*anti*), na estereoindução do centro formado a partir da carbonila do aldeído.⁴⁷ A mesma

⁴⁵ Paterson, I.; Gibson, K. R.; Oballa, R. M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 8585.

⁴⁶ (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.

⁴⁷ Oliveira, V. M. "Reações aldólicas entre enolatos de boro de metilcetonas e aldeídos quirais e aquirais" Dissertação de Mestrado, UNICAMP, **2008**.

tendência não foi observada quando empregou-se o benzilidenoacetal **75**, onde o estereocentro α -metílico apresenta claramente uma influência secundária, sendo o centro β que rege a estereosseletividade nestes casos.⁴⁶



Esquema 1.17: Efeito combinado das estereoinduções 1,4 e 1,5.^{46,47}

O estado de transição que conduz as reações aldólicas de enolatos de boro de metilcetonas quirais foi estudado por Goodman e Paton através de cálculos teóricos.⁴⁸ Mostrou-se que estas reações passam por um estado de transição cíclico de 6 membros, com preferência pela conformação bote, em consonância com os resultados

⁴⁸ (a) Paton, R. S.; Goodman, J. M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4299. (b) Paton, R. S.; Goodman, J. M. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1253. (c) Goodman, J. M.; Paton, R. S. *Chem. Comm.* **2007**, 2124.

de Houk e Bernardi,⁴⁹ uma vez que esta conformação reduz as interações 1,3-diaxiais entre os ligantes da borana e os substituintes do anel (Figura 1.11). Os autores mostraram também que dentre as 4 possibilidades de conformação bote, tem-se cerca de 90% da população dos confôrmeros na forma **BOTE A** à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$.

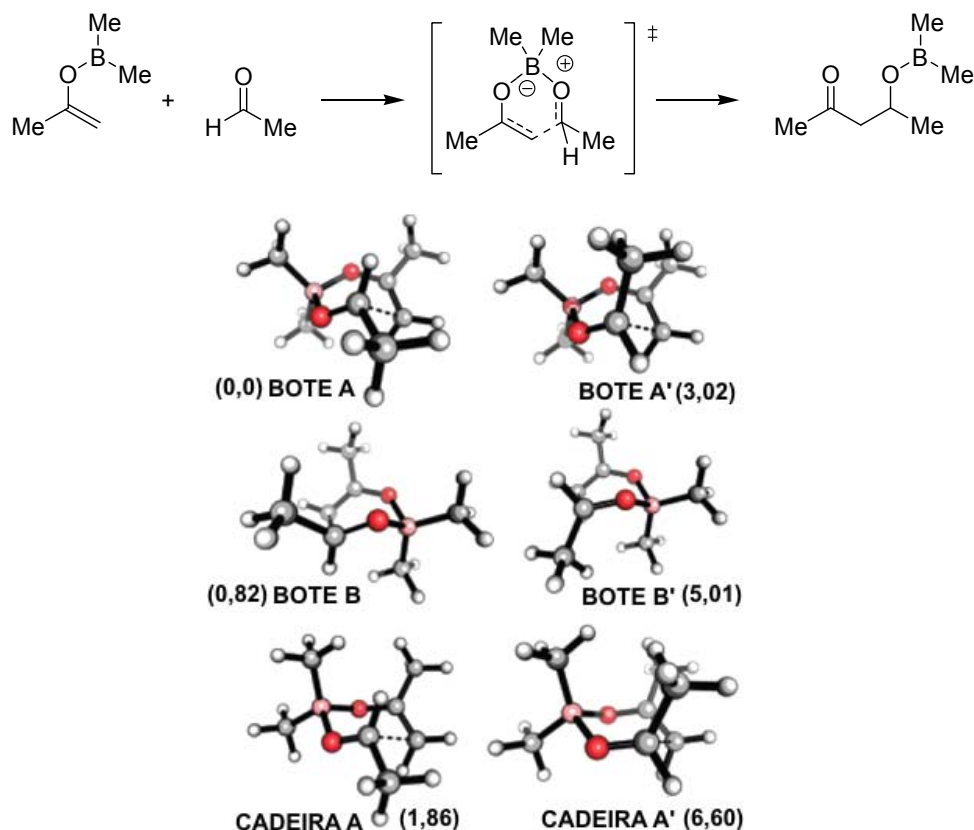


Figura 1.11: Confôrmeros dos estados de transição de enolatos de boro de metilcetonas (energias relativas em kcal/mol).⁴⁸

Além disso, Goodman sugere que esta reação passa por um estado de transição do tipo bote em que o grupo β -alcóxi do enolato de boro participa de uma ligação de hidrogênio com o grupo C-H formil do aldeído, levando a estabilização do estado de transição. Desta forma, as seletividades 1,5-*anti* e 1,4-*syn* observadas para enolatos de boro de metilcetonas quirais β -alcóxi substituídas apresentaram altas correlações entre

⁴⁹ (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.

os resultados experimentais obtidos na literatura e as previsões a partir de cálculos teóricos.

As estruturas de menor energia para os estados de transição que levam ao favorecimento do diastereoisômero 1,4-*syn* e 1,4-*anti* apresentaram o grupo β -alcóxi orientado de modo a formar uma ligação de hidrogênio com o grupo C-H formil (Figura 1.12). Outras geometrias foram encontradas envolvendo estruturas em que o grupo β -alcóxi se orientava para fora do ciclo, tendo no entanto valores $> 2,5$ kcal/mol de energia relativa. Para $P = \text{Bn}$, quantificou-se as ligações de hidrogênio a partir da análise da estrutura eletrônica dos orbitais naturais de ligação (NBOs), sendo de 3,9 e 3,7 kcal/mol para os adutos 1,4-*syn* e 1,4-*anti*, respectivamente. Estes são valores muito próximos, sendo atribuídos à minimização da interação alílica A(1,3) entre o grupo α -metílico e o hidrogênio do enolato, pela estereodiferenciação destas reações.

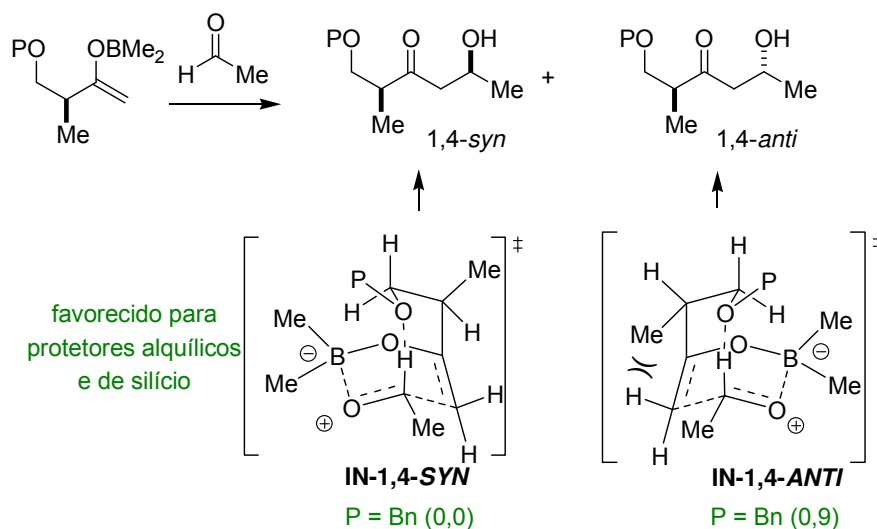


Figura 1.12: Estereoindução 1,4 (energias relativas em kcal/mol).

De maneira similar, temos a estereoindução 1,5 sendo controlada por um estado de transição, como mostra a Figura 1.13. Para protetores alquílicos, a estereodiferenciação se dá pelo equilíbrio entre as conformações preferenciais **IN-1,5-ANTI** e **IN-1,5-SYN**, a partir da estabilização destas estruturas nos estados de transição pelas ligações de hidrogênio formadas (para $P = \text{Bn}$, 3,29 e 2,78 kcal/mol

respectivamente). A preferência pelo estado de transição **IN-1,5-ANTI** se deve a diminuição das repulsões entre o substituinte β (*i*-Pr neste caso), e o ligante da borana.

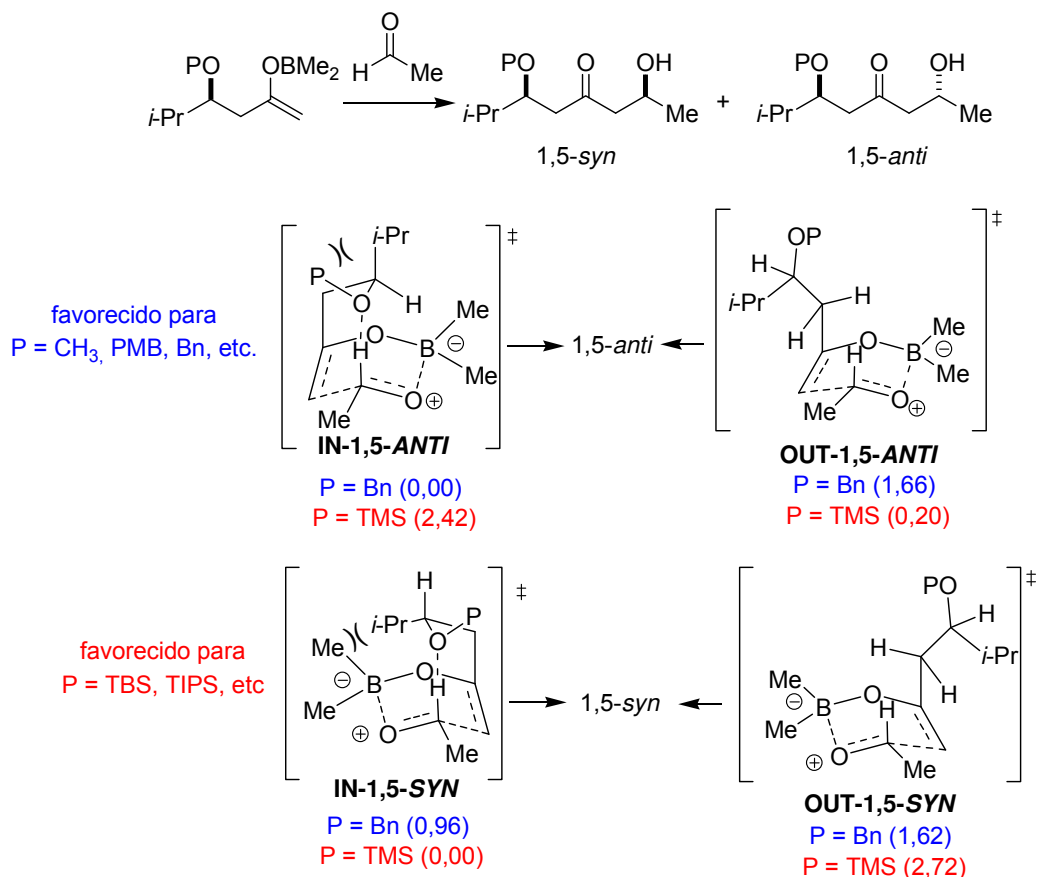
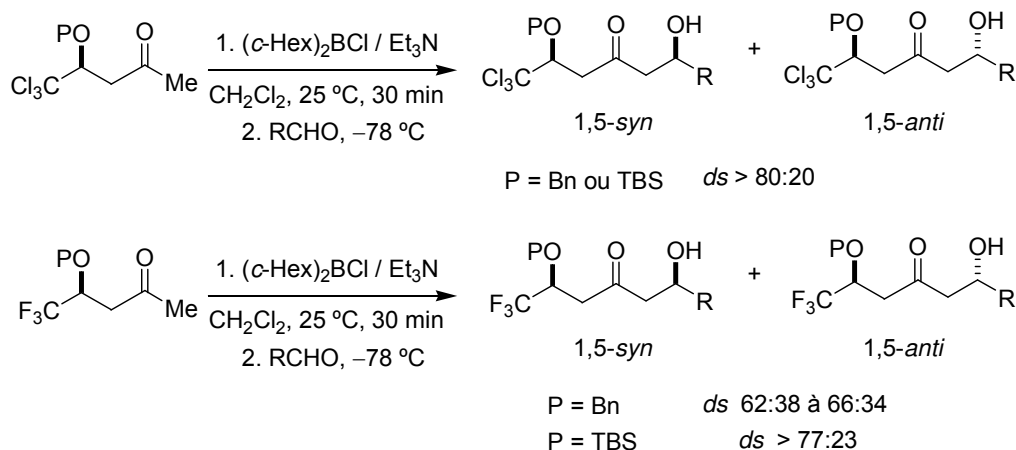


Figura 1.13: Estereoindução 1,5 em enolatos de boro de metilcetonas β -alcoxi substituídas (energias relativas em kcal/mol).⁴⁸

Por outro lado, o emprego de protetores de silício leva a um equilíbrio mais complexo, não mais sendo o estado de transição **IN-1,5-ANTI** de menor energia. Observou-se então a partir de cálculos teóricos que o estado de transição de menor energia é na verdade o **IN-1,5-SYN**, onde tem-se a minimização das repulsões entre o grupo protetor e o substituinte β carbonila do enolato (*i*-Pr neste caso). Esta interação seria de maior energia do que as repulsões entre o substituinte β carbonila do enolato e o ligante da borana. Deste modo, esta estrutura apresenta apenas uma pequena preferência energética em relação ao estado de transição **OUT-1,5-ANTI**, e como

resultado, tem-se uma baixa estereosseletividade para estas reações. Além disso, é frequentemente associado a menor basicidade do oxigênio ligado ao silício⁵⁰ quando comparada éteres alquílicos, com uma redução na possibilidade de ligação de hidrogênio (de fato, relatou-se energias de 2,52 e 2,42 kcal/mol para **IN-1,5-ANTI** e **IN-1,5-SYN**, respectivamente) que levaria a um desfavorecimento nas estruturas **IN-1,5** nos estados de transição.

Em um trabalho mais recente, nosso grupo de pesquisa mostrou bons níveis de diastereosseletividade 1,5-*syn* de reações aldólicas entre enolatos de boro de β-alcoxi-β-tricloro e β-alcoxi-β-trifluor metilcetonas e aldeídos aquirais (Esquema 1.18).⁵¹ Mostrou-se que independente da natureza do grupo protetor utilizado, o diastereoisômero 1,5-*syn* foi sempre isolado como produto principal, num resultado oposto a estereoindução 1,5-*anti* discutida anteriormente. O mecanismo pelo qual temos esta inversão de seletividade ainda não foi racionalizado, mas acredita-se que a natureza eletrônica dos substituintes β-tricloro e β-trifluor deva influir para esta inversão na estereoindução desta reação.



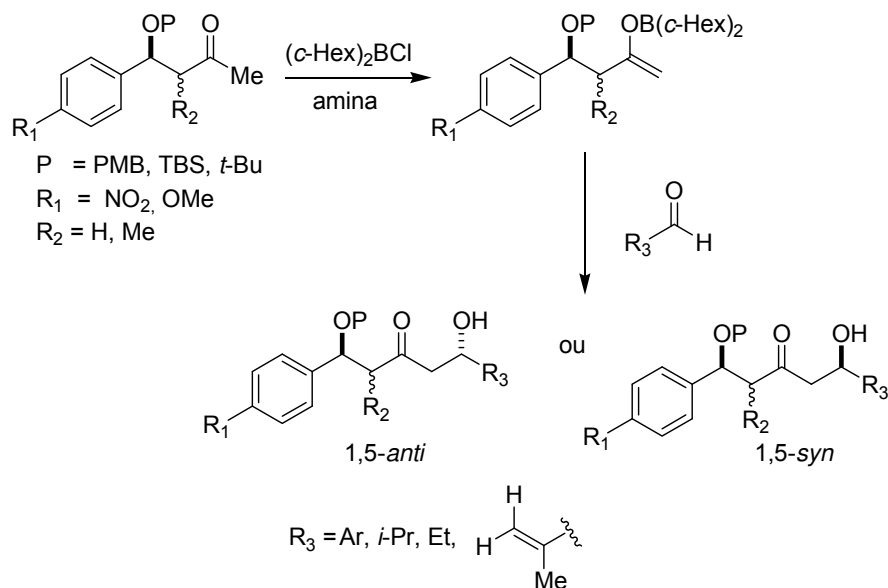
Esquema 1.18: Estereoindução 1,5-*syn* em enolatos de boro de metilcetonas β-alcoxi-β-tricloro substituídas.⁵¹

⁵⁰ (a) Shambayati, S.; Blake, J. F.; Wierschke, S. G.; Jorgensen, W. L.; Schreiber, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 697. (b) Beckmann, J.; Grabowsky, S. *J. Phys. Chem. A* **2007**, *111*, 2011.

⁵¹ (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.

1.2. Objetivos

Procurando entender melhor a reação aldólica entre enolatos de boro quirais substituídos nas posições α e/ou β , principalmente a importância relativa dos centros α -metil e β -alcoxi, pretendeu-se preparar as metilcetonas indicadas na Esquema 1.19, com diferentes propriedades eletrônicas na posição β (um grupo *p*-nitrobenzil fortemente retirador de elétrons, e um grupo *p*-metoxibenzil fortemente doador de elétrons), e diferentes estereoquímicas nas posições α e β . Da mesma forma, pretendeu-se investigar a influência dos grupos protetores PMB, TBS, e *t*-Bu no oxigênio da posição β . Com isso, a idéia foi avaliar a influência estérea e eletrônica desses grupos nas seletividades de reações aldólicas com diferentes aldeídos aquirais, verificando como estes substituintes podem influenciar na indução 1,4 e 1,5 na obtenção dos produtos de acoplamento.

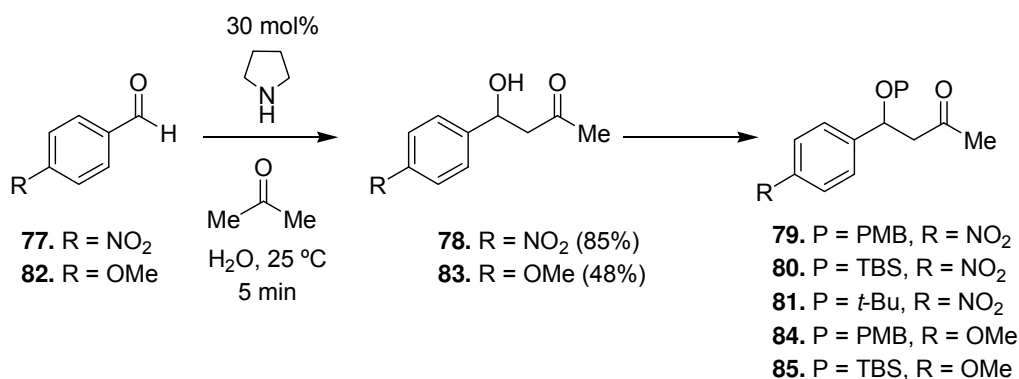


Esquema 1.19: Objetivos do trabalho.

1.3. Resultados e Discussão

1.3.1. Preparação das Metilcetonas **79**, **80**, **81**, **84** e **85**

A preparação das metilcetonas **79** (P = PMB), **80** (P = TBS) e **81** (P = *t*-Bu) foi realizada a partir da hidroxicetona **78**. A reação aldólica entre a acetona e o 4-nitrobenzaldeído, utilizando pirrolidina em água, forneceu a hidroxicetona **78** em 85% de rendimento (Esquema 1.20).⁵² Esta metodologia, empregando um organocatalizador na condução da reação aldólica, mostra-se como uma das mais eficientes,⁵³ evitando a formação do produto de condensação aldólica (Claisen-Schmidt) α,β -insaturado e conjugado com o anel aromático, favorecido pelo emprego de bases mais fortes.



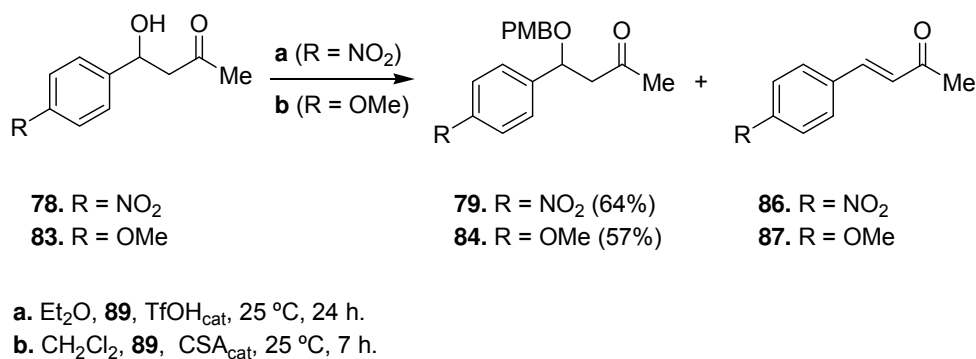
Esquema 1.20: Preparação das β -hidroxicetonas **78** e **83**.

De maneira análoga, a preparação das metilcetonas **84** (P = PMB) e **85** (P = TBS) foi realizada a partir da hidroxicetona **83**. A reação aldólica entre a acetona e o anisaldeído, utilizando pirrolidina em água, conduziu a hidroxicetona **83** em 48% de rendimento (Esquema 1.20).⁴⁶ A diminuição no rendimento desta reação quando comparado a obtenção do intermediário **78** deve-se a utilização neste caso do anisaldeído (**82**), um aldeído não ativado, rico em elétrons.

⁵² Chimni, S. S.; Mahajan, D. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 5019.

⁵³ Outras formas eficientes de obtenção das hidroxicetonas **78** e **83** são conhecidas, empregando um controle rígido do pH da reação, embora de difícil execução. Veja em: Buonora, P. T.; Keith, G. R.; Daí, L. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4009.

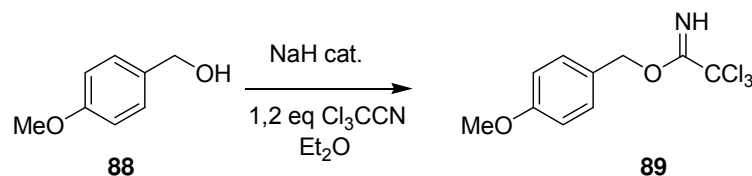
A proteção da hidroxila secundária de **78** empregando 2,2,2-tricloroacetimidato de PMB (**89**), na presença de ácido trifílico como catalizador, levou a formação da metilcetona **79** em 64% de rendimento (Esquema 1.21).⁵⁴ Outras condições reacionais típicas foram empregadas para a obtenção de **79**, utilizando CSA (ácido canforsulfônico) ou *p*-TsOH apresentando, no entanto, rendimentos inferiores. Tentou-se aumentar o número de equivalentes do acetimidado de PMB bem como o tempo reacional, porém não houve melhora nos rendimentos. De maneira análoga, empregamos o 2,2,2-tricloroacetimidato de PMB (**89**), na presença de ácido trifílico como catalizador, levando a formação metilcetona **84** em 57% de rendimento (Esquema 1.21). Os baixos rendimentos reacionais nas reações de proteção são em parte devido a formação dos produtos α,β -insaturados **86** e **87**. Particularmente no caso de **78** foi observada a formação do produto de eliminação em pequena quantidade apenas com o emprego do ácido trifílico (muito mais ácido que o CSA e *p*-TsOH). Para **84**, com o emprego de CSA já observou-se em poucas horas a formação do produto de eliminação em grande quantidade, fato este justificado pela grande facilidade em ter-se a formação de um carbocátion secundário alílico, em meio ácido, estabilizado pelo anel aromático em virtude da doação eletrônica do substituinte OMe.



Esquema 1.21: Preparação dos metilcetonas **79** e **84**.

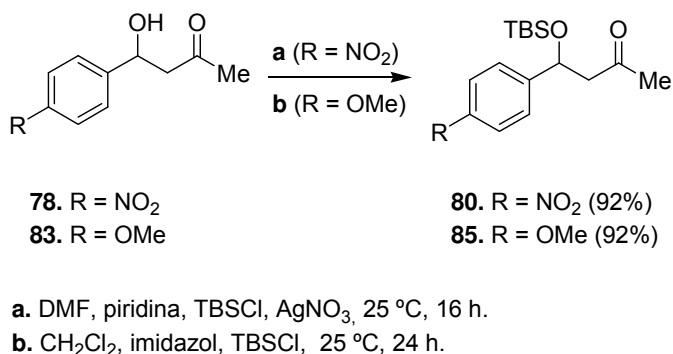
⁵⁴ Paterson, I.; Florence, G. J.; Gerlach, K.; Scott, J. P.; Sereinig, N. J. *Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9535.

O 2,2,2-tricloroacetimidato de PMB (**89**) foi preparado a partir do álcool *p*-metoxibenzílico, na presença de NaH catalítico e tricloroacetoneitrila, em rendimento quantitativo (Esquema 1.22).⁵⁵



Esquema 1.22: Preparação do 2,2,2-tricloroacetimidato de PMB (**89**).

A preparação *in situ* de um intermediário mais reativo, no caso TBSNO₃,⁵⁶ foi utilizada para proteção da hidroxiketona **78**, empregando TBSCl, piridina e AgNO₃, levando a formação da metilcetona **80** num rendimento de 92% (Esquema 1.23). Tentou-se inicialmente empregar TBSCl e imidazol na preparação de **80** a partir de **78**,⁵⁷ condição esta que levou a um rendimento inferior (70%). Por outro lado, a metilcetona **85** foi preparada utilizando TBSCl e imidazol, a partir da hidroxiketona **83**, em um rendimento de 92%.⁴⁶



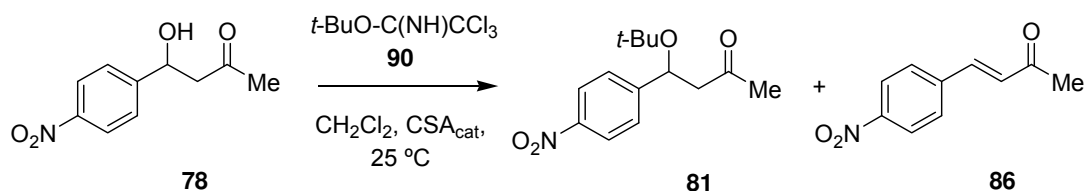
Esquema 1.23: Preparação das metilcetonas **80** e **85**.

⁵⁵ Walkup, R. D.; Kahl, J. D.; Kane, R. R. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9113.

⁵⁶ TBSNO₃ pode ser isolada em condições ordinárias de destilação, como descrito por Ogilvie. Veja em: Hakimelahi, G. H.; Proba, Z. A.; Ogilvie, K. K. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *48*, 4775.

⁵⁷ TBSOTf é empregado frequentemente na proteção de álcoois secundários mais impedidos, levando a melhores rendimentos comparativamente ao emprego de TBSCl.

A metilcetona **81** foi preparada a partir da hidroxiketona **78**. Diversas metodologias são encontradas para proteção de álcoois com o grupo *t*-Bu.⁵⁸ Por ser mais conveniente as nossas condições experimentais, adotamos o procedimento descrito por Jackson e *col.* o qual utiliza 2,2,2-tricloroacetimidado de *t*-butila, em hexano/CH₂Cl₂, e BF₃ como ácido de Lewis.⁵⁹ Nestas condições não obtivemos o produto desejado. Tentamos então as mesmas condições experimentais para proteção com acetimidatos de PMB, utilizando diclorometano e CSA, obtendo o produto desejado **81** em apenas 23% de rendimento (Esquema 1.24). Acompanhando esta reação por placa cromatográfica, observa-se a formação do produto de eliminação **86** transcorrido 15 horas, e completa conversão a este após 24 horas. A reação não foi otimizada uma vez que o objetivo inicial era de avaliar o comportamento destas metilcetonas nas reações aldólicas estudadas. Não existem exemplos na literatura de reações aldólicas de metilcetonas β-O*t*-Bu substituídas.

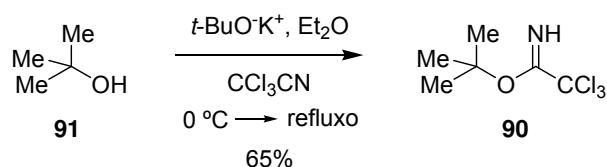


Esquema 1.24: Preparação da metilcetona **81**.

O 2,2,2-tricloroacetimidato de *t*-Bu (**90**) foi preparado a partir do *t*-butanol (**91**), na presença de *t*-BuO⁻K⁺ e tricloroacetetonitrila, obtendo-se um rendimento de 65% após destilação (Esquema 1.25).

⁵⁸ Wuts, P. G. M.; Greene, T. W. "Green's protective groups in organic synthesis" Wiley-Interscience, 4^a ed., 2007, USA.

⁵⁹ Armstrong, A.; Brackenridge, I.; Jackson, R. F. W.; Kirk, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 2483.



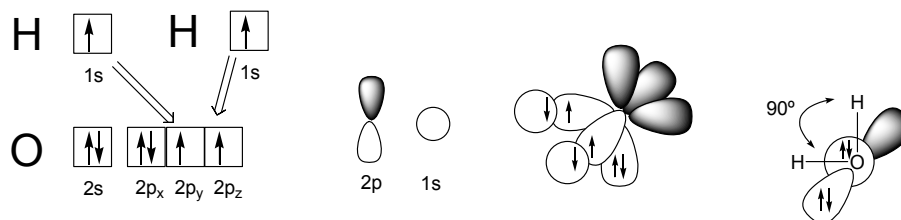
Esquema 1.25: Preparação do 2,2,2-tricloroacetimidato de *t*-Bu (**90**).

1.3.2. Reatividade do Oxigênio β das Metilcetonas

A Teoria de Ligação de Valência sugere que a combinação e a sobreposição de dois orbitais atômicos de valência de dois elementos químicos leva a formação da ligação química. Além disso, em um aprimoramento desta teoria a fim de explicar a geometria de moléculas poliatômicas, sugeriu-se a possibilidade de hibridização entre os orbitais de valência formando-se orbitais híbridos que seriam de fato os envolvidos na ligação química.⁶⁰ Por estas teorias, temos a descrição da estrutura eletrônica da molécula de água, mostrada na Figura 1.14.

⁶⁰ Atkins, P.; Jones, L. *“Princípios de Química: questionando a vida moderna.”* Porto Alegre, Bookman, 2001.

Ligação de Valência



Hibridização

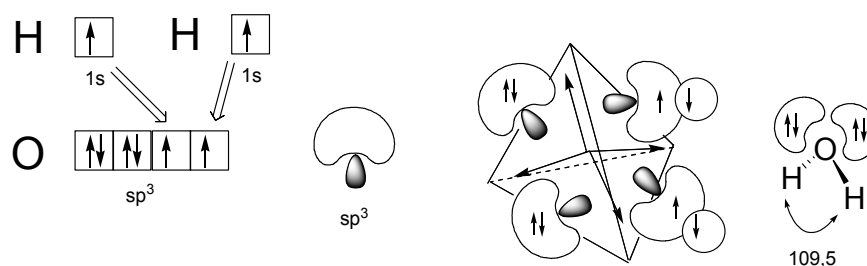


Figura 1.14: Estrutura eletrônica para a molécula da água prevista pela teoria da ligação de valência e hibridização.

Apesar da teoria de hibridização prever aproximadamente o ângulo de ligação da água ($109,5^\circ$ sendo $104,5^\circ$ experimental), ela assume que os orbitais correspondentes aos pares de elétrons não ligantes seriam degenerados. Experimentalmente, temos energias de ionização diferentes, sugerindo que os orbitais não são degenerados. Este fato é explicado a partir da teoria do orbital molecular, o qual assume que a molécula é constituída de orbitais moleculares que se espalham por toda a molécula. Os orbitais moleculares são construídos a partir da combinação linear dos orbitais atômicos. Desta forma, para a água as ligações O-H da molécula terão contribuição de todos os orbitais atômicos dos elementos em questão. Cada orbital molecular terá contribuições diferentes de cada orbital atômico em função da simetria e das energias relativas destes orbitais. Observa-se então para a água, que os orbitais moleculares que corresponderão aos pares de elétrons não ligantes apresentarão simetria “*p*” de maior energia (HOMO – maior coeficiente $2p$ do oxigênio), e outro com alta simetria “*s*” de

menor energia (HOMO-1 – maior coeficiente 2s do oxigênio) (Figura 1.15). Serão estes orbitais os responsáveis pelas reações envolvendo o ataque nucleofílico da água sobre os eletrófilos correspondentes.

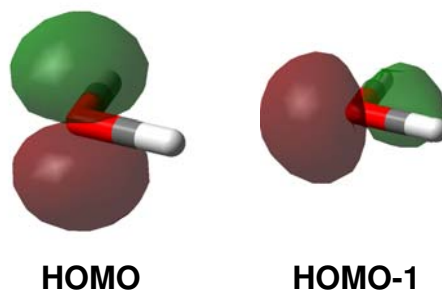


Figura 1.15: Orbitais moleculares da água

Tendo por base os resultados obtidos na seção 3.1, em especial na formação de **80** e **85**, verificou-se uma grande diferença na reatividade das hidroxiketonas **78** e **83**, o qual sugere que a presença dos grupos R no anel aromático das metilcetonas influi significativamente na estrutura eletrônica do oxigênio na posição β . Estas conclusões foram suportadas a partir de cálculos teóricos, onde propomos duas estruturas modelo **92** e **93** (Figura 1.16), estruturalmente semelhantes as nossas metilcetonas protegidas **79** e **84**, respectivamente.

As estruturas **92** e **93** foram completamente otimizadas em B3LYP/6-31G(d,p) utilizando o programa Gaussian 03 Rev. D02. A estas geometrias, foram feitos cálculos de energia utilizando o nível de teoria HF/6-31G(d,p).⁶¹ A análise da estrutura eletrônica dos orbitais moleculares revelou que os orbitais com maior coeficiente 2p e 2s do oxigênio alílico são respectivamente HOMO-2 e HOMO-4 para **92** e HOMO-2 e HOMO-3 para **93**. Estes orbitais podem ser visualizados na Figura 1.16.

⁶¹ Os orbitais gerados a partir da teoria funcional de densidade (DFT), que incorporam orbitais de Kohn-Sham (KS), são na verdade gerados a partir de um funcional de densidade que incorpora uma função densidade eletrônica do sistema, e são desprovidos de sentido físico. Teorias como HF (Hartree-Fock), MP (Moller-Plesset), etc, incorporam na descrição do hamiltoniano orbitais atômicos. Alguns trabalhos no entanto mostram que os orbitais KS apresentam simetria e superfície semelhante aos orbitais construídos pela teoria HF, servindo muito bem em interpretações qualitativas e comparativas, mas desviando de valores experimentais absolutos (energias de ionização, por exemplo). Veja em: Stowasser, R.; Hoffmann, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3414.

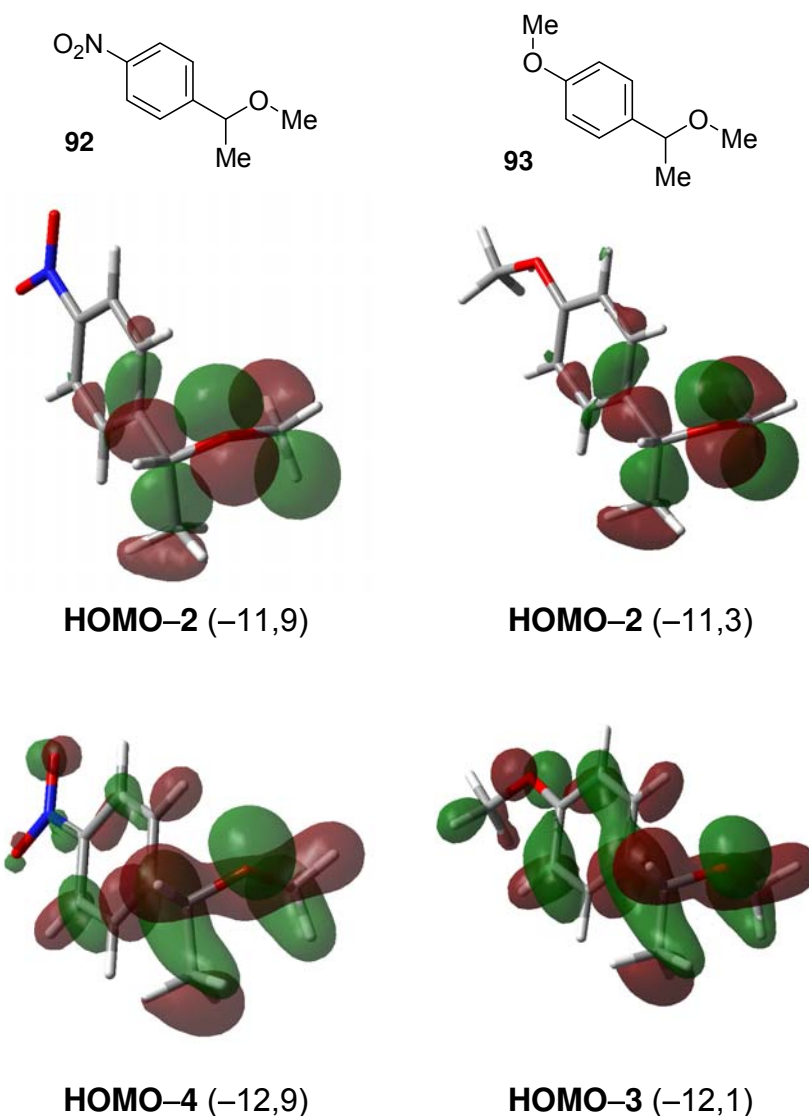


Figura 1.16: Orbitais moleculares de **92** e **93** (energias em eV).⁶²

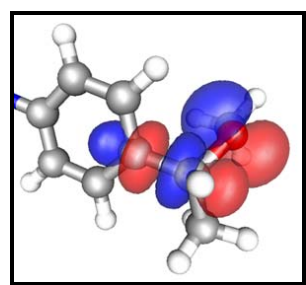
Como podemos observar, as energias para os orbitais correspondentes aos pares de elétrons não ligantes do oxigênio alílico são de menor energia para o composto **92** contendo o substituinte NO₂ no anel aromático, comparado com o composto **93**, uma vez que NO₂ é um substituinte mais eletronegativo, causando esta redução na energia.⁶³ Também foi realizada a análise eletrônica dos orbitais naturais de

⁶² Energias calculadas em HF/6-31G(d,p).

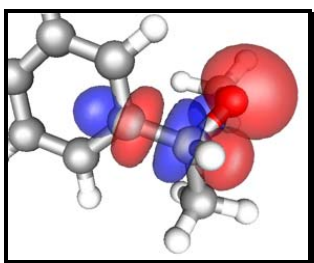
⁶³ (a) Rauk, A. *"The Orbital Interaction Theory of Organic Chemistry"*, Second Edition, Wiley-Interscience, New York, **2001**. (b) Fleming, I. *"Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions"* John Wiley & Sons Ltda, England, **2002**.

ligação (NBO)^{64,65} em nível B3LYP/6-31G(d,p), dos compostos **92** e **93**, esquematizados na Tabela 1.2.

Tabela 1.2: Energia de delocalização^a ($LP_{O} \rightarrow \sigma^*_{C-Ar}$), ocupância^b de σ^*_{C-Ar} e distância^c para as estruturas **92** e **93**.



$LP_{O1} \rightarrow \sigma^*_{C-Ar}$



$LP_{O2} \rightarrow \sigma^*_{C-Ar}$

	92	93
$LP_{O1} \rightarrow \sigma^*_{C-Ar}$	1,37	1,54
$LP_{O2} \rightarrow \sigma^*_{C-Ar}$	6,79	5,99
$\Sigma LP_{O} \rightarrow \sigma^*_{C-Ar}$	8,16	7,53
Ocup. (LP_{O1})	1,96520	1.96541
Ocup. (LP_{O2})	1,92186	1.92233
Ocup. (σ^*_{C-Ar})	0,04324	0.04141
d_{C-O}	1,430	1.430

a) energia em kcal mol⁻¹;

b) ocupância em e ;

c) distâncias em Å

A partir da análise eletrônica dos NBOs foi possível quantificar a energia de deslocalização dos pares de elétron do oxigênio alílico (LP – *Lone Pair*) sobre a ligação σ^*_{C-Ar} .⁶⁶ Verificou-se que as energias de deslocalização são relativamente iguais, com uma pequena diminuição para o composto **93**. Da mesma forma, observou-se que a ocupação eletrônica do oxigênio alílico é igual para os dois compostos.

A partir destes resultados, foi possível concluir que a menor reatividade da hidroxiketona **78** ($R = NO_2$), comparado a **83** ($R = OMe$) se deve exclusivamente a

⁶⁴ A análise NBO transforma os orbitais moleculares em orbitais localizados, que são bastante próximos ao conceito químico de orbitais de Lewis. Neste caso, a análise de NBO transforma os orbitais DFT de Kohn-Sham em orbitais localizados.

⁶⁵ (a) Weinhold, F. *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)* **1997**, 398-399, 181. (b) Weinhold, F. *Nature* **2001**, 411, 539. (c) Schreiner, P. R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, 41, 3579. (d) Pophristic, V.; Goodman, L. *Nature* **2001**, 411, 565.

⁶⁶ A partir da análise dos NBOs, a deslocalização de orbitais ligantes sobre os orbitais antiligantes (conceito conhecido como hiperconjugação) pode ser quantificado.

redução da energia dos orbitais ocupados de fronteira, não apresentando indícios de redução da densidade eletrônica do oxigênio β -carbonílico.

A análise da reatividade envolvendo doação e aceitação de elétrons é frequentemente feita a partir da análise dos orbitais moleculares de fronteira HOMO e LUMO, como proposto inicialmente por Fukui⁶⁷ e ampliado para outros fenômenos.⁶⁸ No entanto, a explicação para a reatividade dos compostos **78** e **83** foi feita a partir da análise da energia dos orbitais HOMO- n das estruturas modelo **92** e **93**, sendo suportada pelos estudos de Figueroa e *col.*⁶⁹ que mostram a não correlação da energia HOMO para certas propriedade como o pKa, bem como a dureza e moleza de certos ácidos e bases. Nestes estudos eles introduziram o conceito FERMO (*frontier effective-for-reaction molecular orbital* – orbital molecular de fronteira efetivo para a reação) onde são analisados a composição do orbital molecular, bem como sua superfície a fim de identificar o orbital molecular de fronteira que realmente está envolvido em uma dada reação.

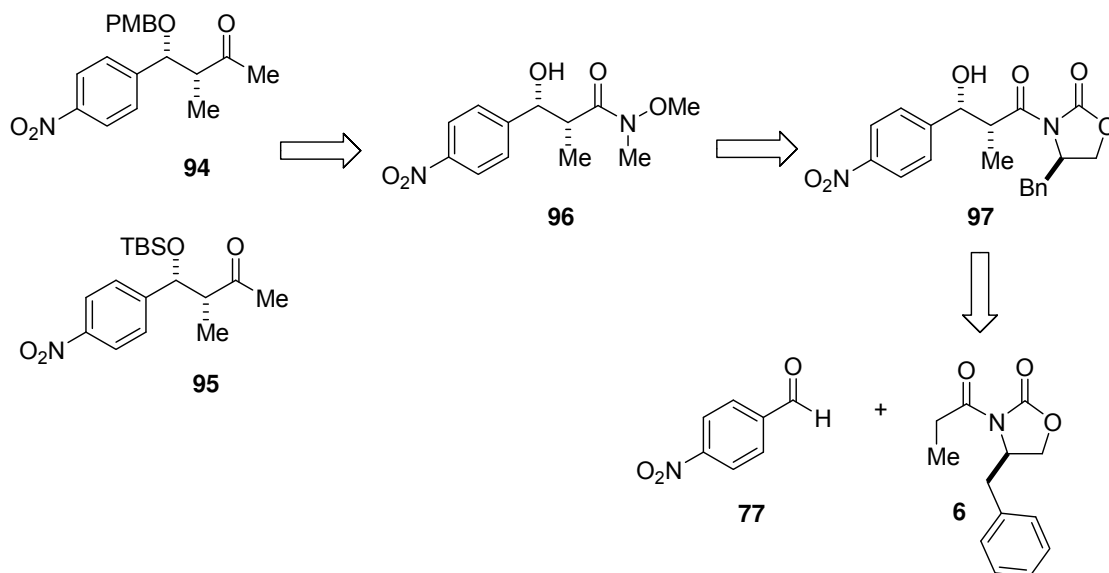
1.3.3. Tentativa de Preparação das Metilcetonas Quirais α -metil- β -alcóxi substituídas **94** e **95**.

Nesta etapa, tentamos preparar as metilcetonas **94** e **95** representadas no Esquema 1.26, a fim de avaliarmos a competição na seletividade 1,5-*anti*, 1,4-*syn*, na presença de um substituinte retirador de elétrons na posição alfa frente a reações aldólicas com aldeídos aquirais. A seguir, temos a primeira análise retrosintética proposta para a síntese destes compostos (Esquema 1.26).

⁶⁷ (a) Fukui, K.; Yonezawa, T.; Shingu, H. *J. Chem. Phys.* **1952**, *20*, 722. (b) Fukui, K.; Yonezawa, T.; Nagata, C.; Shingu, H. *J. Chem. Phys.* **1954**, *22*, 1433.

⁶⁸ Carey, F. A.; Sundberg, R. J. "Advanced organic Chemistry" 4^a ed.; Springer, USA, Part A, p. 23-52, **2000**.

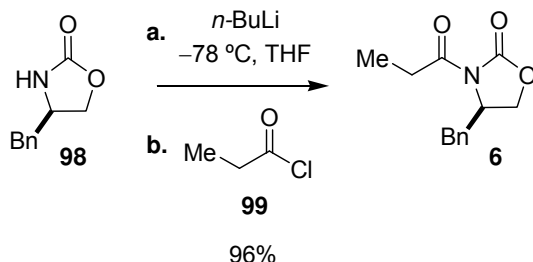
⁶⁹ (a) Silva, R. R.; Ramalho, T. C.; Santos, J. M.; Figueroa-Villar, J. D. *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110*, 1031. (b) Silva, R. R.; Ramalho, T. C.; Santos, J. M.; Figueroa-Villar, J. D. *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110*, 10653. (c) Silva, R. R.; Santos, J. M.; Ramalho, T. C.; Figueroa-Villar, J. D. *J. Braz. Chem. Soc.* **2006**, *17*, 223.



Esquema 1.26: Análise retrossintética das metilcetonas **94** e **95**.

As metilcetonas **94** e **95** podem ser preparadas a partir da proteção da hidroxila da amida de Weinreb **96**, com posterior reação com MeLi, formando as metilcetonas desejadas. A amida de Weinreb **96** é preparada a partir da transamidação do aduto de aldol **97**, que será convenientemente preparado a partir da reação aldólica entre o *p*-nitrobenzaldeído **77** e a *N*-propioniloxazolidinona **6**.

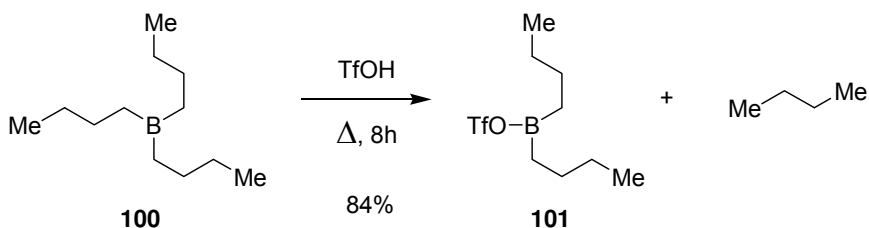
A *N*-propioniloxazolidinona **6** foi preparada a partir da (*R*)-4-benzil-2-oxazolidinona **98**, *n*-BuLi e cloreto de propionila (**99**) em 96% de rendimento (Esquema 1.27).⁷⁰



Esquema 1.27: Preparação da *N*-propioniloxazolidinona **6**.

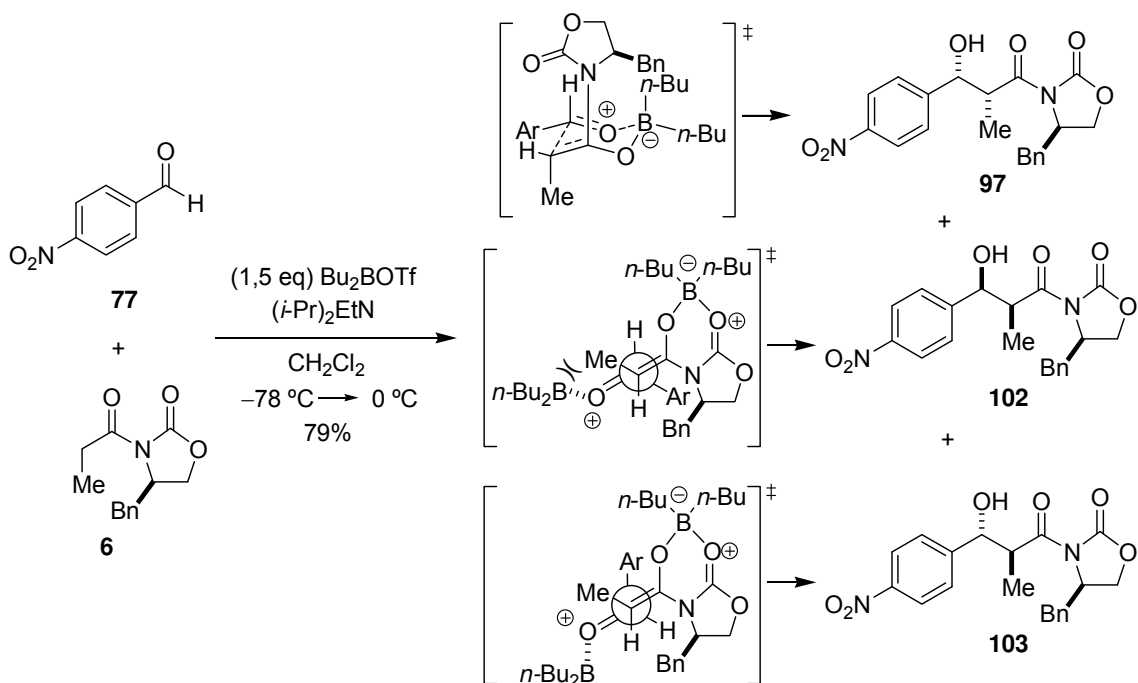
⁷⁰ Gage, J. R.; Evans, D. A. *Org. Synth.* **1990**, *68*, 83.

A próxima etapa envolveu a preparação da di-*n*-butilborotriflato (**101**), tratando-se tri-*n*-butilborana (**100**) com ácido trifílico, e posterior destilação.⁷¹



Esquema 1.28: Preparação da di-*n*-butilborotriflato.

Dando prosseguimento ao trabalho, foi realizada a reação aldólica entre o aldeído **77** e a oxazolidinona **6**, empregando uma condição padrão de nosso grupo de pesquisa. Porém, obteve-se uma mistura dos diastereoisômeros **97**, **102** e **103** numa proporção de 14:17:69 respectivamente, com rendimento total de 79% (Esquema 1.29).



Esquema 1.29: Formação dos adutos de aldol **97**, **102** e **103**.

⁷¹ Inoue, T.; Mukaiyama, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, 53, 174.

A estereoquímica da mistura foi determinada a partir do espectro de RMN de ^1H levando-se em conta uma conformação do tipo cadeira prevista na estrutura através da ligação de hidrogênio entre a hidroxila e a carbonila do aduto de aldol.⁷² Também por comparação com dados da literatura foi possível a confirmação da presença do aduto 1,2-*anti* **103**.⁷³ Na Figura 1.17 estão representadas as possíveis estruturas, bem como os valores de constantes de acoplamento obtidas no espectro de RMN de ^1H . A expansão no espectro de RMN de ^1H corresponde aos hidrogênios do carbono carbinólico da mistura de **97**, **102** e **103**. As constantes de acoplamento para **97** e **102** foram de 2,7 e 2,9 Hz. Para o composto **103**, observou-se 7,4 Hz. Nestes sistemas a tendência de formação de uma ligação de hidrogênio leva a uma conformação do tipo meia cadeira em que os hidrogênios do carbono carbinólico, em axial, para **97** e **102** apresentam uma relação axial-equatorial com o hidrogênio do anel formado ao passo que para **103**, esta relação é trans-diaxial.

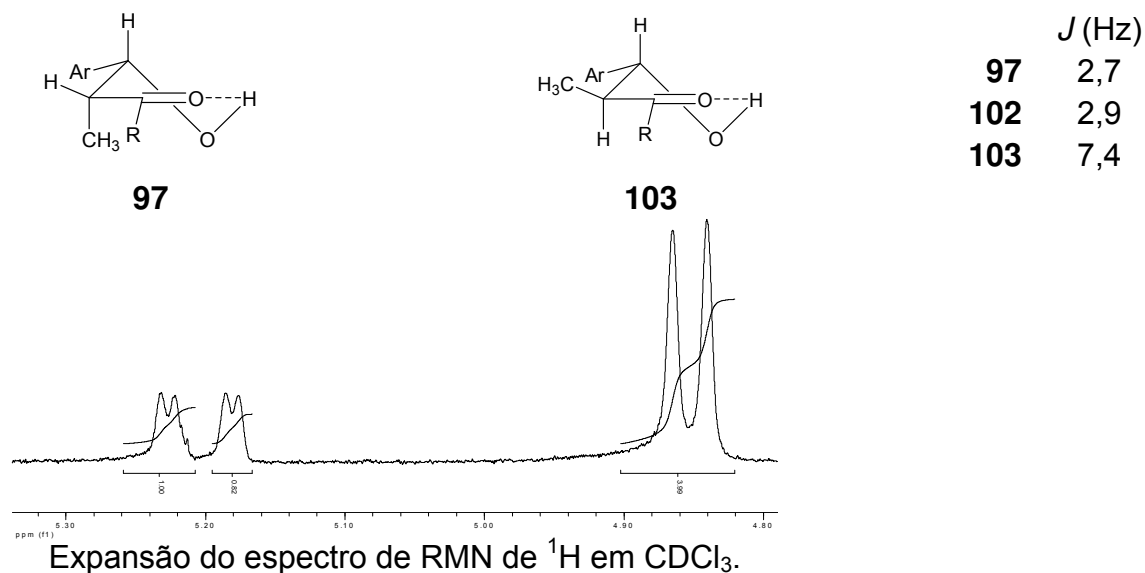


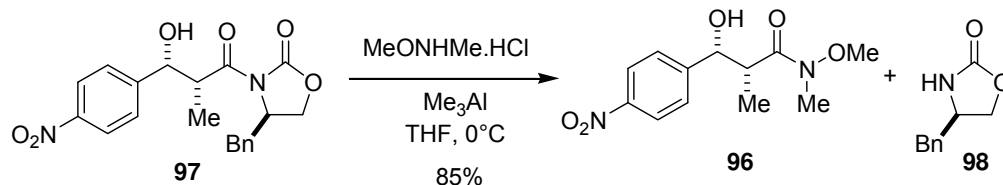
Figura 1.17: Expansão do espectro de RMN de ^1H em CDCl_3 para os adutos **97**, **102** e **103**.

⁷² Dias, L. C.; Aguilar, A. M.; Salles Jr., A. G.; Steil, L. J.; Roush, W. R. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10461.

⁷³ Evans, D. A.; Tedrow, J. S.; Shaw, J. T.; Downey, C. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*.

Uma possível explicação para a seletividade encontrada pode estar relacionada a competição entre um estado de transição fechado e um estado de transição aberto do tipo Mukaiyama. A presença de ácido de Lewis em excesso no meio reacional leva a uma complexação da carbonila do aldeído que impede o estado de transição cíclico quelado, explicando a formação de **102** e **103** (Esquema 1.29).⁷⁴ Ao reduzir para 1,1 eq de borotrilflato foi possível obter **97** em 71% de rendimento, em uma diastereosseletividade >95:5.

A transamidação do aduto de aldol **97** com 3 eq de trimetilalumínio e 2,9 eq de cloridrato de *N,O*-dimetil-hidroxilamina forneceu a amida de Weinreb **96** em 85% de rendimento.⁷⁵ Nesta etapa, o auxiliar quiral **98** foi recuperado (Esquema 1.30).

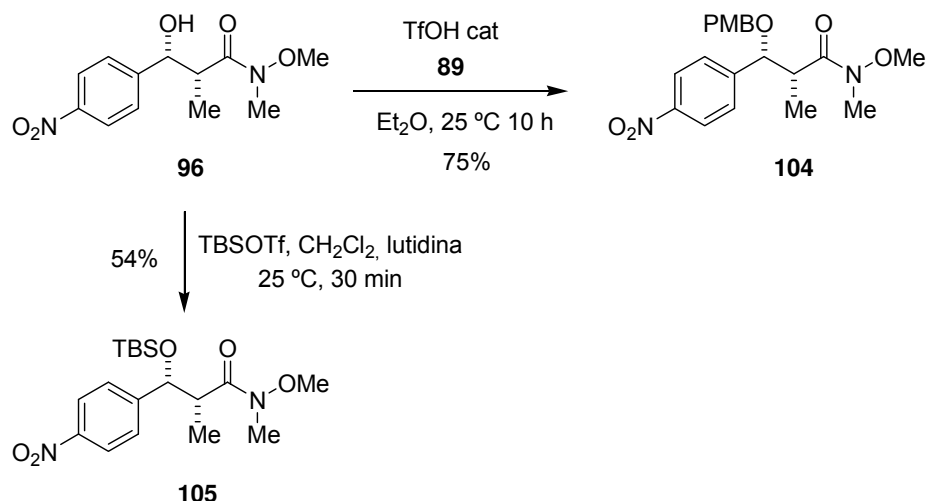


Esquema 1.30: Preparação da amida de Weinreb **96**.

Em seguida, tratou-se **96** com acetimidato de PMB (**89**) utilizando TfOH catalítico, obtendo-se 75% de rendimento para formação de **104**. O composto **105** foi preparado a partir da amida de Weinreb **96** empregando TBSOTf e 2,6-lutidina, em apenas 54% de rendimento não otimizado (Esquema 1.31).

⁷⁴ Walker, M. A.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5747.

⁷⁵ Smith III, A. B.; Beauchamp, T. J.; LaMarche, M. J.; Kaufman, M. D.; Qiu, Y.; Arimoto, H.; Jones, D. R.; Kobayashi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8654.

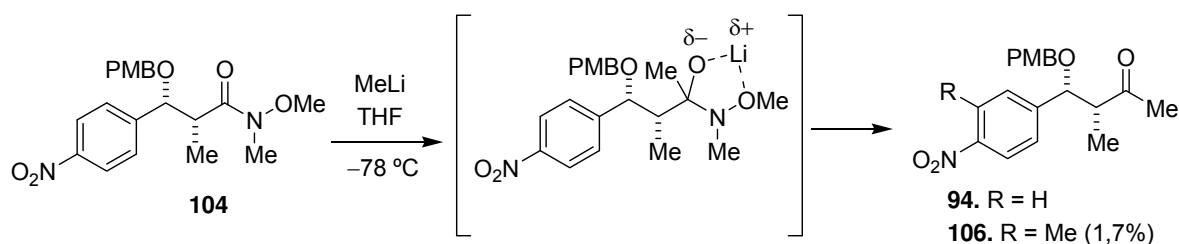


Esquema 1.31: Preparação das amidas de Weinreb **104** e **105**.

Na tentativa de obter-se a metilcetona **94**, tratou-se a amida de Weinreb **104** com 5 eq de MeLi em THF a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Surpreendentemente, obteve-se a metilcetona **106** em 1,7% de rendimento, juntamente com uma mistura de produtos de difícil separação (Esquema 1.32). Repetiu-se a reação, agora utilizando apenas 1,5 eq de MeLi por 45 min, e em outro experimento por 5 min. Obtivemos em ambos os casos apenas uma mistura complexa de difícil separação. É descrito na literatura a obtenção de substituições em *orto* e *para* em anéis aromáticos contendo o grupo nitro, tratando-se com alquilítio ou reagentes de Grignard, na presença de Br₂ ou O₂.⁷⁶ Além disso, estudos mostram que reagentes organomagnésio, organolítios e organocupratos possuem grande preferência em adicionar-se em anéis aromáticos contendo grupo nitro.⁷⁷ Verifica-se portanto que reagentes organometálicos são incompatíveis com o grupo nitro, mas as amidas de Weinreb são muito reativas a estes reagentes.

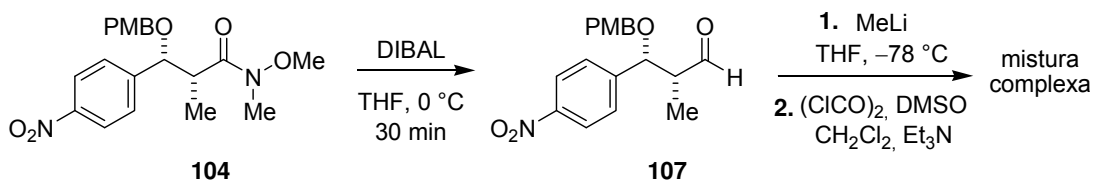
⁷⁶ Kienzle, F. *Helv. Chim. Acta* **1978**, 61, 449.

⁷⁷ (a) Adam, W.; Makosza, M.; Zhao, C.-G.; Surowiec, M. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 1099. (b) Lin, S.-T.; Yang, F.-M. *J. Chem. Res. (S)* **1994**, 292; Le Guilly, L.; Setton, R.; Tatibouet, F. *J. Organomet. Chem.* **1972**, 40, C5.



Esquema 1.32: Tentativa de preparação da metilcetona **94**.

Tentou-se então a partir da amida de Weinreb **104** preparar um intermediário mais reativo, no caso, um aldeído, a fim de obter-se **94**. Tratou-se então **104** com DIBAL-H, e obteve-se o aldeído **107**, caracterizado a partir da análise de RMN de ^1H da mistura bruta (Esquema 1.33). Sem purificação prévia, tratou-se o aldeído com 2 eq de MeLi, submetido em seguida em condições de oxidação de Swern. No entanto, obteve-se apenas uma mistura complexa que não foi possível caracterizar.

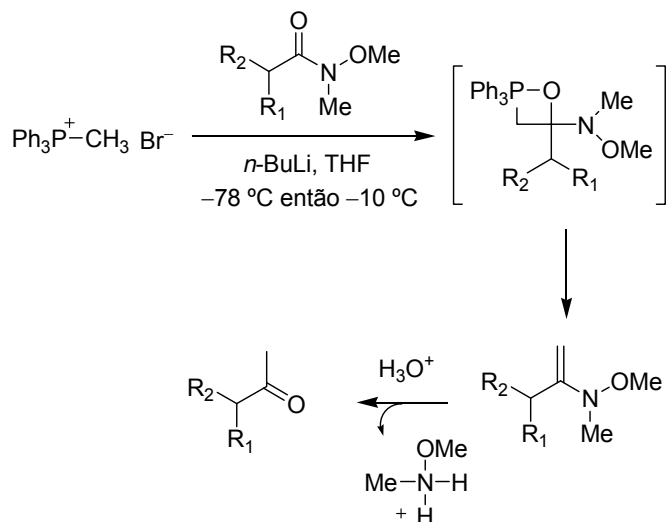


Esquema 1.33: Segunda tentativa de preparação da metilcetona **94**.

Outra abordagem para a obtenção da metilcetona **94** a partir de **104** foi preparando MeCeCl_2 , utilizando MeLi e CeCl_3 , visto que este reagente apresenta menor basicidade que o MeLi, porém grande nucleofilicidade e oxofilicidade, o que poderia levar a uma mudança da regiosseletividade na metilação favorecendo o ataque no carbono da carbonila. O trabalho de Kishi mostra este tipo de aplicação na preparação de metilcetonas a partir de amidas de Weinreb.⁷⁸ Porém ao tentar esta metodologia, a amida de Weinreb **104** foi totalmente recuperada, e não foi observado a formação da metilcetona **94**.

⁷⁸ Kurosu, M.; Kishi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 4793.

Por fim, tentou-se a obtenção da metilcetona **94** utilizando o procedimento de Murphy, em que consegue-se uma conversão direta de amidas de Weinreb para cetonas a partir de uma reação de Wittig não clássica.⁷⁹ Esta metodologia foi desenvolvida tendo em vista substratos que possuam grupos funcionais sensíveis a bases fortes. A reação procede por um mecanismo clássico, porém forma-se um intermediário do tipo enamina, que sofre hidrólise formando a metilcetona (Esquema 1.34).



Esquema 1.34: Preparação de metilcetonas a partir de amidas de Weinreb.

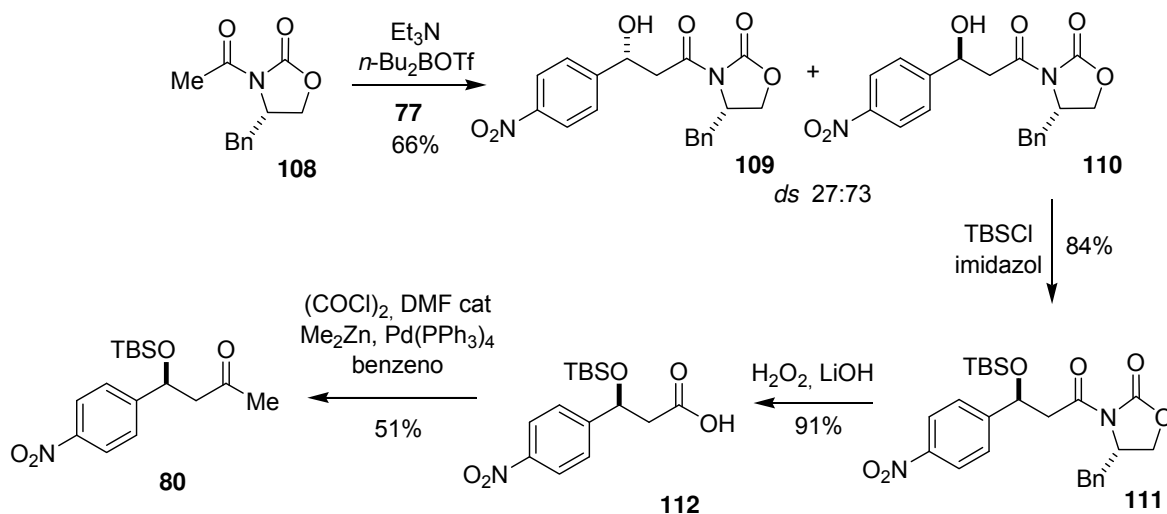
Desta forma, o substrato **104** foi submetido as condições reacionais citadas no trabalho anterior sem a formação do produto desejado, mas com todo o material de partida recuperado. Outras condições reacionais foram testadas, variando-se o solvente (DMF) e a base utilizada para a formação da fosforana (KHMDs, NaHMDs), porém sem sucesso. Não encontramos uma explicação para a não reatividade de nosso substrato neste tipo de reação.

No decurso deste projeto de pesquisa, encontramos o trabalho de Gouverneur *et al.*, mostrando a síntese assimétrica da metilcetona **80** (Esquema 1.35).⁸⁰ Neste trabalho, foi possível a obtenção da metilcetona **80** opticamente pura, a partir dos

⁷⁹ Murphy, J. A.; Commeurec, A. G. J.; Snaddon, T. N.; McGuire, T. M.; Khan, T. A.; Hisler, K.; Dewis, M. L.; Carling, R. *Org. Lett.* **2005**, 7, 1427.

⁸⁰ Maggiotti, V.; Wong, J.-B.; Razet, R.; Cowley, A. R.; Gouverneur, V. *Tetrahedron Asymmetry* **2002**, 13, 1789.

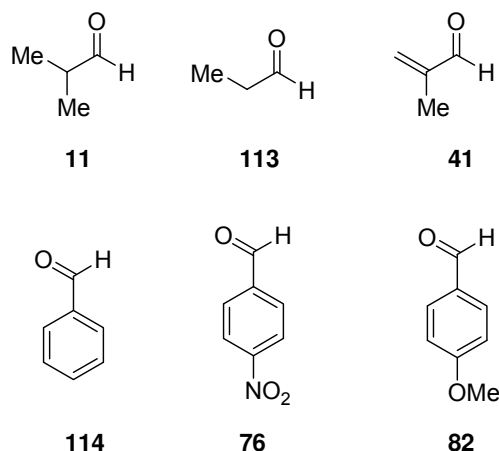
adutos de aldol **109** e **110**, seguido da hidrólise do auxiliar quiral do aduto protegido com TBS (**111**), obtendo-se o ácido carboxílico **112**. Este aduto pode então ser transformado em um cloreto ácido e sofrer uma adição de um organozinco na presença de um catalisador de paládio. O autor também encontrou dificuldade para a obtenção de **80** a partir da amida de Weinreb, pelos mesmos caminhos sintéticos empregados neste trabalho. Seguramente esta metodologia poderá futuramente ser aplicada na preparação das metilcetonas **94** e **95**.



Esquema 1.35: Síntese enantiosseletiva da metilcetona **80**.

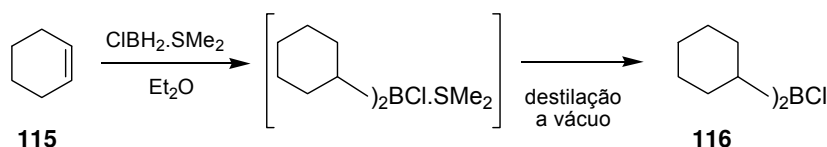
1.3.4. Reações Aldólicas entre Enolatos de Boro de Metilcetonas Quirais e Aldeídos Aquirais

Os aldeídos empregados nesta etapa tem por objetivo fazer um *screening* da reação aldólica com os enolatos de boro das metilcetonas permitindo avaliar a diastereosseletividade desta reação, mostrados no esquema a seguir, sendo todos disponíveis comercialmente (Esquema 1.36).



Esquema 1.36: Aldeídos empregados no estudo das reações aldólicas.

As reações aldólicas foram realizadas inicialmente segundo condições empregadas em nosso grupo de pesquisa a sistemas semelhantes, utilizando a dicicloexilcloroborana (*c*-Hex)₂BCl.⁵¹ A dicicloexilcloroborana **116** foi preparada a partir da hidroboração do cicloexeno com o complexo monocloroborana-dimetilsulfeto, com posterior destilação a vácuo (Esquema 1.37).

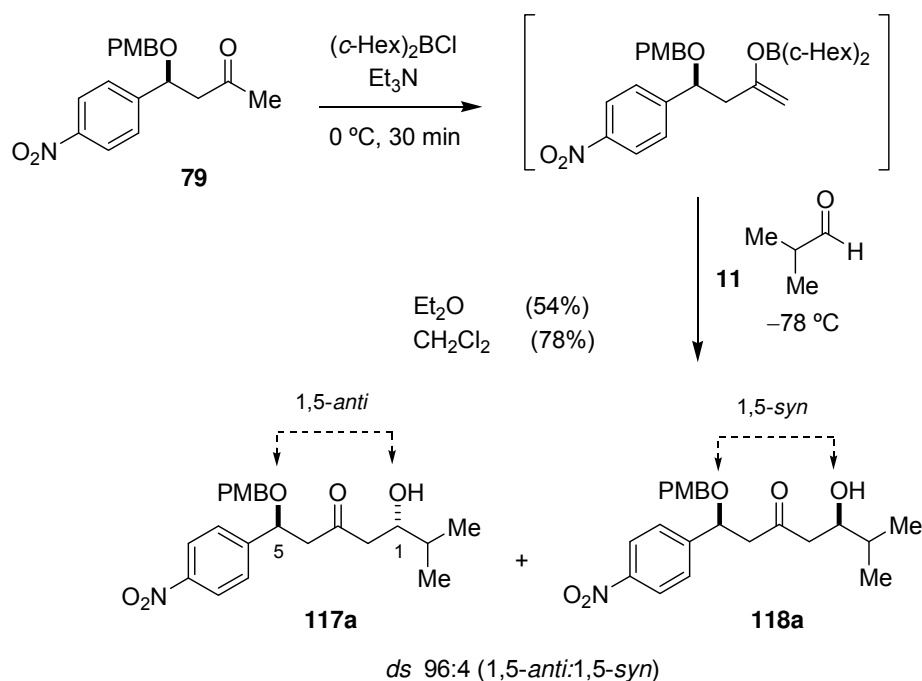


Esquema 1.37: Preparação da (*c*-Hex)₂BCl (**116**).

1.3.4.1. Reações Aldólicas das Metilcetonas **79** e **80**

As temperaturas de enolização empregadas inicialmente para a metilcetona **79** (P = PMB) foram de $-78\text{ }^\circ\text{C}$ ou $-30\text{ }^\circ\text{C}$, mantidas por cerca de 1 h, elevando-se a temperatura a $0\text{ }^\circ\text{C}$ por 30 min, adicionando em seguida o aldeído a $-78\text{ }^\circ\text{C}$. No entanto, não obtivemos os adutos de aldol esperados. Tentou-se então a enolização da metilcetona **79**, em éter etílico, a $0\text{ }^\circ\text{C}$, por 30 min, nas mesmas condições empregadas

acima, sendo a mistura resfriada a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ seguido da adição do aldeído. A mistura reacional foi separada em 2 frações, sendo que na primeira foi feito o procedimento oxidativo padrão, e na segunda fração apenas a adição de MeOH, seguido em ambos os casos de separação por cromatografia flash.⁸¹ Após análise de RMN de ^1H , verificou-se que o processo oxidativo não foi necessário, obtendo-se os adutos com alto grau de pureza. A análise da diastereosseletividade por RMN de ^1H da amostra bruta não foi possível, sendo necessário uma prévia purificação da mistura reacional por cromatografia flash em sílica gel, obtendo-se uma diastereosseletividade de 96:4 (1,5-*anti*:1,5-*syn*) em ambos os casos. Foi verificada a formação dos adutos de aldol **117a** (1,5-*anti*) e **118a** (1,5-*syn*) em 54% de rendimento, somando as duas frações analisadas (Esquema 1.38).



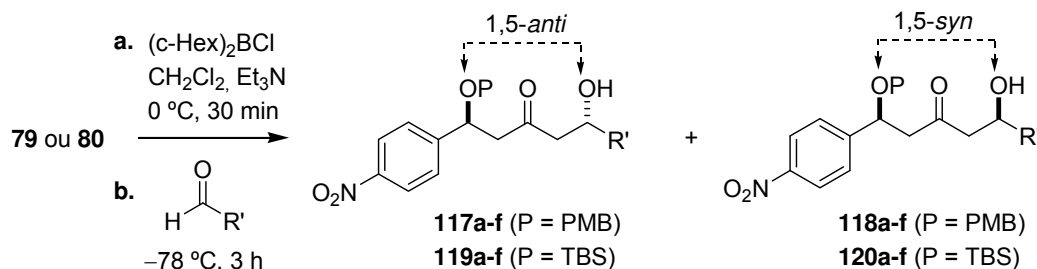
Esquema 1.38: Efeito do solvente nas reações aldólicas.

⁸¹ Os resíduos da borana frequentemente permanecem presentes mesmo após purificação dos adutos de aldol por cromatografia. O processo oxidativo na maioria das vezes é necessário a fim de eliminar este resíduo, levando a intermediários do ácido bórico, solúvel em água.

Ao repetir a reação em diclorometano, avaliando assim o efeito do solvente na reação, obteve-se um aumento para 78% no rendimento reacional, e a mesma diastereosseletividade de 96:4 foi observada (1,5-*anti*:1,5-*syn*).

A partir destes resultados preliminares, investigamos as reações entre os aldeídos representados no Esquema 1.36 e os enolatos de boro das metilcetonas **79** e **80** (Tabela 1.3).

Tabela 1.3: Reações aldólicas das β -alcóxi metilcetonas **79** e **80**.



entradas	P (metilcetona)	Aldeído (R')	ds^a (1,5- <i>anti</i> :1,5- <i>syn</i>)	rendimento (%) ^b
1 ^c	PMB (79)		96:04	57
2	PMB (79)	10 , <i>i</i> -Pr	96:04	78
3	TBS (80)		39:61	90
4	PMB (79)	113 , Et	92:08	51
5	TBS (80)		41:59	65
6	PMB (79)	41 , $\text{CH}_2=\text{C}(\text{Me})$	93:07	54
7	TBS (80)		41:59	70
8	PMB (79)		> 95:05	65
9 ^d	PMB (79)	114 , Ph	87:13	74
10	TBS (80)		29:71	81
11	PMB (79)	77 , $p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$	> 95:05	56
12	TBS (80)		43:57	69
13	PMB (79)	82 , $p\text{-OMeC}_6\text{H}_4$	> 95:05	63
14	TBS (80)		37:63	67

^{a)} Proporção foi determinada por análise de RMN de ^1H da mistura diastereoisomérica. ^{b)} Determinados após cromatografia de SiO_2 flash. ^{c)} Et_2O como solvente. ^{d)} Adição do aldeído foi feita a $0\text{ }^\circ\text{C}$. ^{e)} Utilizou-se nas reações 4,0 eq do aldeído, 2,0 eq da borana e 2,5 eq de base.

Para o caso da metilcetona **79** (P = PMB), a reação aldólica com os aldeídos correspondentes, a $-78\text{ }^\circ\text{C}$, forneceu os adutos de aldol 1,5-*anti* (**117a-f**) e 1,5-*syn*

(**118a-f**) em bons rendimentos. Altos níveis de estereoindução remota 1,5-*anti* foram obtidos. O aduto 1,5-*anti* foi isolado como produto principal em todos os casos. Observou-se elevados níveis de seletividade independente do grupo R' do aldeído utilizado. A temperatura de adição do aldeído teve influência significativa na seletividade da reação, como mostram as entradas 8 e 9. Obteve-se uma seletividade de 87:13 com a adição do aldeído a 0 °C, sendo >95:5 a seletividade com a adição do aldeído a -78 °C.

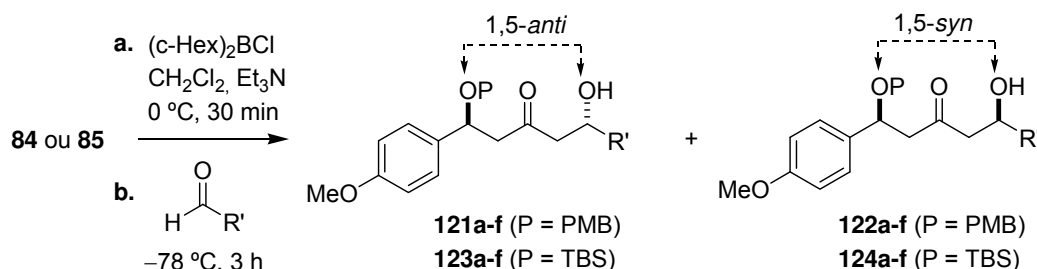
A metilcetona **80** contendo o grupo TBS como protetor apresentou seletividades de moderadas a baixas, obtendo-se uma mistura dos adutos de aldol 1,5-*anti* (**119a-f**) e 1,5-*syn* (**120a-f**), em favor dos adutos de aldol 1,5-*syn*. As reações contendo o grupo TBS apresentaram maiores rendimentos quando comparados aos adutos contendo o grupo PMB. Foi observado que com os adutos derivados da metilcetona **79** (P = PMB), formou-se uma pequena quantidade de *p*-MeOC₆H₄-CH₂Cl no meio reacional. Especulamos que a sua formação se deve a temperatura de enolização relativamente alta, porém, não conseguimos impedir a sua formação, uma vez que a condição reacional de enolização que necessita de temperaturas mais altas, parece levar a queda do protetor de PMB. Este fato pode explicar a diminuição nos rendimentos da reação nestes casos.

1.3.4.2. Reações Aldólicas das Metilcetonas **84** e **85**

As reações aldólicas das metilcetonas **84** e **85** foram inicialmente conduzidas nas mesmas condições reacionais utilizadas no estudo com as metilcetonas **79** e **80**. Desta forma, a reação entre o isobutiraldeído **10** e a metilcetona **84** (P = PMB) forneceu o aduto de aldol **121a** (1,5-*anti*) em alta diastereosseletividade (*ds* >95:05) porém, em apenas 37% de rendimento com consumo total do material de partida. Tendo em vista estes resultados, optou-se por reduzir o número de equivalentes da amina de 2,5 para 2,1 eq. Repetiu-se a reação anterior mantendo as mesmas condições, obtendo-se da mesma forma o aduto de aldol **121a** (1,5-*anti*) numa diastereosseletividade >95:05, porém com um rendimento de 84%. Esta condição então foi empregada para as

reações entre as metilcetonas **84** e **85** e os aldeídos representados no Esquema 1.36 (Tabela 1.4).

Tabela 1.4: Reações aldólicas das β -alcóxi metilcetonas **84** e **85**.



entradas	P (metilcetona)	Aldeído (R')	ds^a (1,5- <i>anti</i> :1,5- <i>syn</i>)	rendimento (%) ^b
1 ^c	PMB (84)		> 95:05	37
2	PMB (84)	11 , <i>i</i> -Pr	> 95:05	84
3	TBS (85)		44:56	87
4	PMB (84)	113 , Et	94:06	60
5	TBS (85)		29:71	65
6	PMB (84)	41 , $\text{CH}_2=\text{C}(\text{Me})$	> 95:05	75
7	TBS (85)		32:68	81
8	PMB (84)	114 , Ph	> 95:05	89
9	TBS (85)		33:67	74
10	PMB (84)	77 , $p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$	> 95:05	85
11	TBS (85)		35:65	78
12	PMB (84)	82 , $p\text{-OMeC}_6\text{H}_4$	> 95:05	79
13	TBS (85)		33:67	50

^a) Proporção foi determinada por análise de RMN de ^1H da mistura diastereoisomérica. ^b) Determinados após cromatografia de SiO_2 flash. ^c) Utilizou-se 2,5 eq da base. ^d) Utilizou-se nas reações 4,0 eq do aldeído, 2,0 eq da borana e 2,1 eq de base.

Para o caso da metilcetona **84** (P = PMB), a reação aldólica com os aldeídos correspondentes, a -78°C , forneceu os adutos de aldol 1,5-*anti* (**121a-f**) e 1,5-*syn* (**122a-f**) em bons rendimentos. Com a metilcetona **84**, o aduto 1,5-*anti* foi isolado como produto principal, em excelentes diastereosseletividades. Além disso, a natureza estereoeletrônica dos aldeídos não influenciou na seletividade da reação. Quando comparado com os adutos obtidos a partir da metilcetona **79**, obtivemos seletividades semelhantes. No entanto, os rendimentos dos adutos provenientes da metilcetona **84**

apresentaram-se superiores quando comparados aos rendimentos obtidos para os adutos de aldol provenientes da metilcetona **79**.

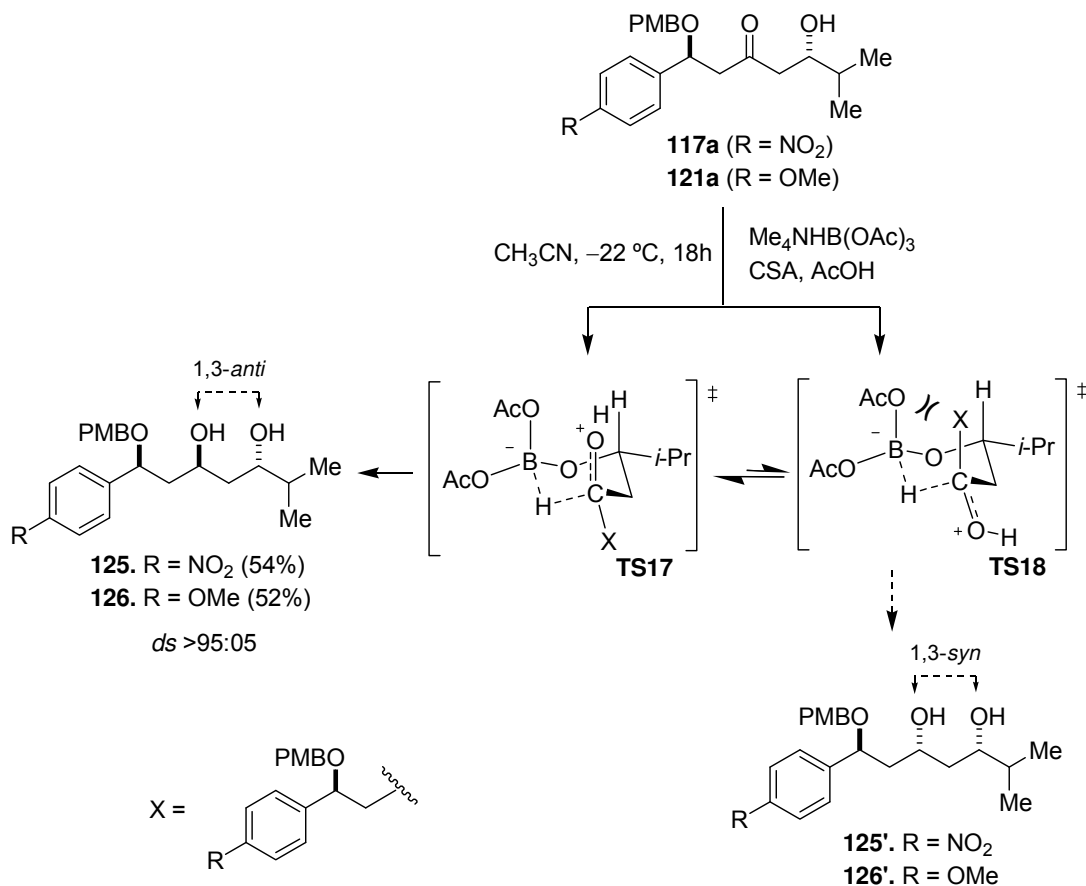
A metilcetona **85** contendo o grupo TBS como protetor apresentou seletividades de moderadas a baixas, obtendo-se uma mistura dos adutos de aldol 1,5-*anti* (**123a-f**) e 1,5-*syn* (**124a-f**), favorecendo os adutos de aldol 1,5-*syn*, em bons rendimentos. A natureza estereoeletrônica dos aldeídos não influenciou na seletividade da reação. Por fim, quando comparados com os adutos de aldol obtidos a partir da metilcetona **80**, as seletividades foram semelhantes.

1.3.4.3. Determinação da Estereoquímica dos Adutos de Aldol derivados das Metilcetonas **79** e **84** (P = PMB).

A confirmação da estereoquímica relativa dos adutos de aldol obtidos foi feita a partir da derivatização dos adutos **117a** e **121a** (Esquemas 1.39, 1.40 e 1.42). Inicialmente o aduto de aldol **117a** foi submetido a condição de redução 1,3-*anti*, na presença de triacetóxi-borohidreto de tetrametilamônio ($\text{Me}_4\text{NHB}(\text{OAc})_3$), levando a formação do diol **125** em alta diastereosseletividade 1,3-*anti* (>95:05), em 54% de rendimento.⁸² De maneira análoga, o aduto de aldol **121a** foi submetido a mesma condição de redução 1,3-*anti*, na presença de ($\text{Me}_4\text{NHB}(\text{OAc})_3$), fornecendo o diol **126** em alta diastereosseletividade 1,3-*anti* (>95:05) e 52% de rendimento.

O mecanismo desta redução, que explica a alta seletividade, pode ser visualizado nos estados de transição **TS17** e **TS18** (Esquema 1.39), onde a presença do grupo hidroxila no substrato permite a complexação com o boro, formando um estado de transição cíclico, do tipo cadeira. A preferência por **TS17** é porque este mantém o substituinte volumoso X da carbonila na posição pseudo-*equatorial*, levando à transferência de quiralidade do centro estereogênico da hidroxila ao centro formado da carbonila.

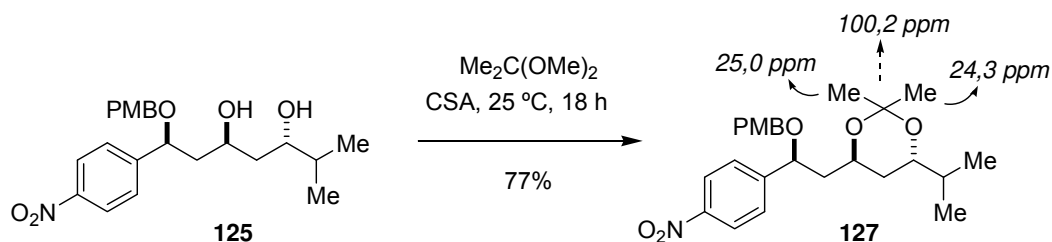
⁸² Evans, D. A.; Chapman, K. T.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3560.



Esquema 1.39: Preparação dos dióis **125** e **126**.

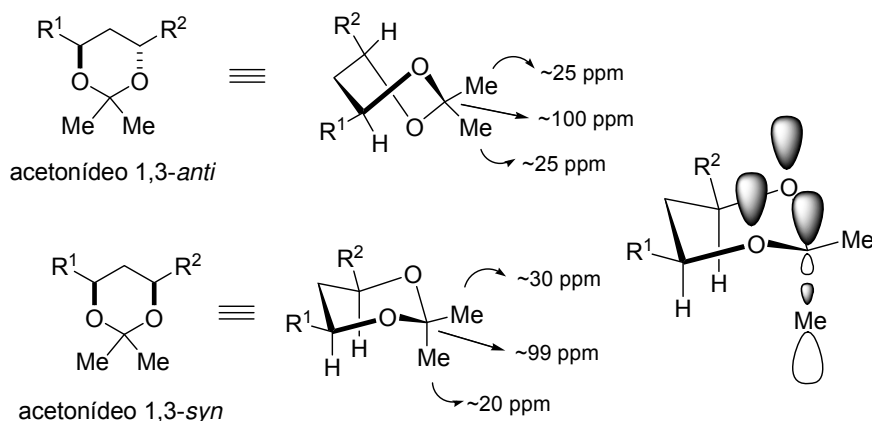
A proteção do diol **125** com 2,2-dimetóxiopropano, levou a formação do acetonídeo **127** em 77% de rendimento (Esquema 1.40). A análise do espectro de RMN de ¹³C levou a confirmação da configuração relativa 1,3-*anti*, onde observamos deslocamentos químicos de 25,0 e 24,3 ppm para as metilas e 100,2 ppm para o carbono quaternário do acetonídeo, consistentes com a configuração relativa 1,3-*anti*. Esta análise tem como base o trabalho de Rychnovsky *e col.*⁸³ onde acetonídeos derivados de dióis 1,3-*syn* apresentam-se em uma conformação do tipo cadeira, e as metilas do anel dimetilacetonídeo apresentam deslocamentos químicos com cerca de 10 ppm de diferença, com a metila em *axial* mais protegida que a *equatorial* (Esquema 1.41).

⁸³ Rychnovsky, S. D.; Rogers, J. B.; Yang, G. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3511.



Esquema 1.40: Preparação do isopropilideno acetal **127**.

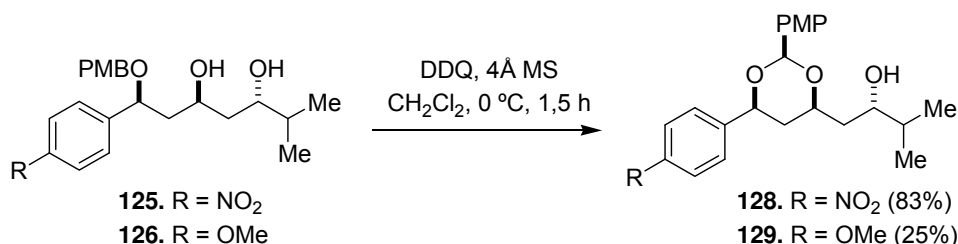
Por outro lado, acetonídeos derivados de dióis 1,3-*anti* existem em uma conformação do tipo bote torcido e apresentam deslocamentos químicos para as metilas com valores muito próximos (Esquema 1.41). Verifica-se também que o carbono C₀ do acetonídeo 1,3-*syn* é mais protegido, quando comparado ao carbono C₀ do acetonídeo 1,3-*anti*. A origem desta diferença nas propriedades magnéticas nos dois casos foi estudada posteriormente por Tormena, Dias e Rittner, mostrando que na conformação cadeira é possível uma grande estabilização energética entre os pares de elétrons (LP_(O)) dos oxigênios, na posição *axial*, com o orbital antiligante σ^*_{C-Me} , também em *axial*, levando a um aumento na densidade eletrônica no carbono da metila em *axial*, o que explica o aumento de sua blindagem.⁸⁴



Esquema 1.41: Deslocamentos químicos para acetonídeos 1,3-*anti* e 1,3-*syn*.

⁸⁴ Tormena, C. F.; Dias, L. C.; Rittner, R. *J. Phys. Chem. A* **2005**, *109*, 6077.

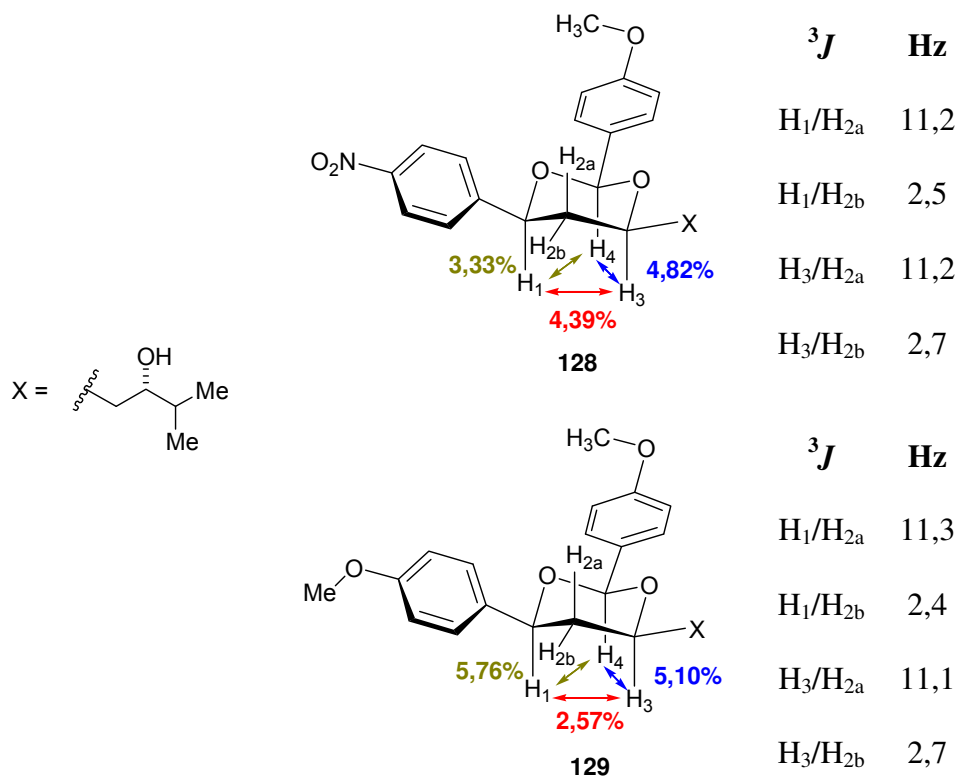
Confirmada a relação 1,3-*anti*, submeteu-se o diol **125** na presença de DDQ e peneira molecular, isolando-se o benzilideno acetal **128** em 83% de rendimento (Esquema 1.42). Por outro lado, o diol **126**, quando submetido a estas mesmas condições de ciclização, forneceu o benzilideno acetal **129** em apenas 25% de rendimento, não otimizado.



Esquema 1.42: Preparação dos benzilideno acetais **128** e **129**.

A formação de um benzilideno acetal com configuração relativa 1,3-*syn*, neste caso, leva a uma estrutura com conformação tipo cadeira. A estereoquímica foi confirmada por análise de RMN de ¹H, através da análise das constantes de acoplamento. Verificou-se que os dois hidrogênios dos carbonos carbinólicos em *axial* (H₁ e H₃) do anel para os benzilideno acetais **128** e **129**, apresentam constantes de acoplamento na faixa de 11 Hz, evidenciando acoplamentos *trans-diaxiais* com o hidrogênio H_{2a} (Esquema 1.43). Também foram realizados experimentos de NOE dif., verificando-se o efeito NOE nas intensidades indicadas no Esquema 1.43.

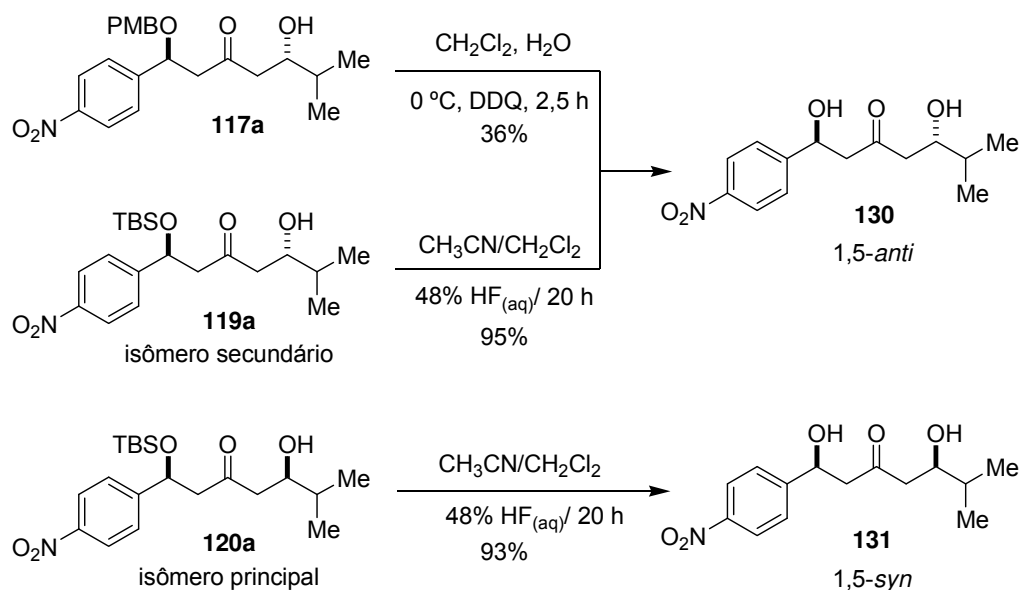
A partir destes resultados, concluímos que a estereoquímica relativa dos adutos de aldol provenientes das metilcetonas **79** e **84** (P = PMB) apresenta a relação 1,5-*anti*.



Esquema 1.43: Constantes de acoplamento e NOE dif. dos benzilideno acetais **128** e **129**.

1.3.4.4. Determinação da Estereoquímica dos Adutos de Aldol derivados das Metilcetonas **80** e **85** (P = TBS).

Para determinar a estereoquímica relativa dos adutos de aldol obtidos a partir da metilcetona **80** (P = TBS, R = NO₂), o aduto **117a** (P = PMB, R = NO₂), que apresenta estereoquímica relativa já determinada 1,5-*anti*, foi tratado com DDQ e água em CH₂Cl₂, conduzindo ao diol 1,5-*anti* **130** em 36% de rendimento (Esquema 1.44).

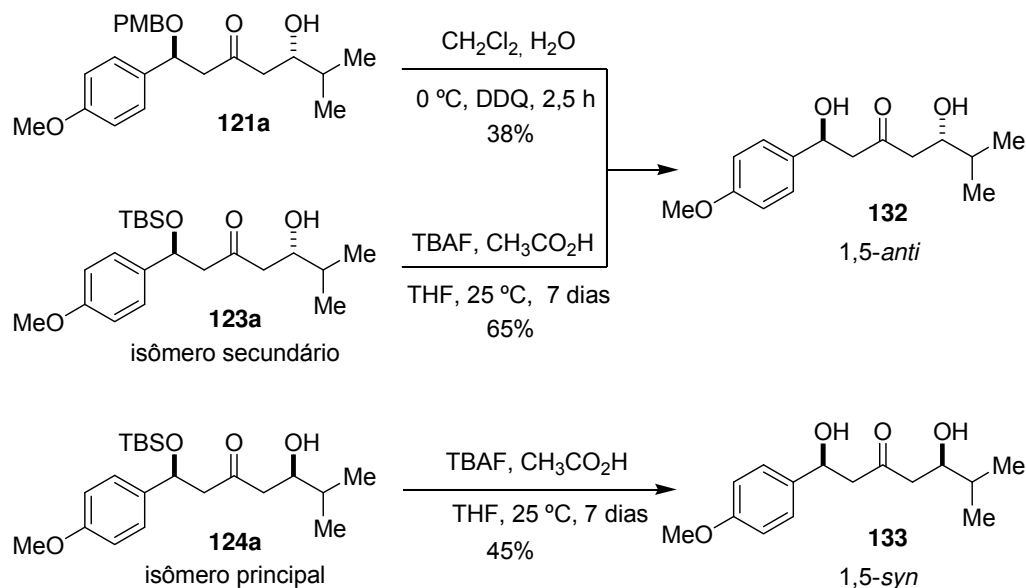


Esquema 1.44: Preparação dos dióis **130** e **131**.

Os adutos 1,5-*anti* **119a** ($\text{P} = \text{TBS}$, $\text{R} = \text{NO}_2$), obtido em menor proporção, e 1,5-*syn* **120a** ($\text{P} = \text{TBS}$, $\text{R} = \text{NO}_2$), foram então separados por coluna cromatográfica e tratados independentemente com HF em acetonitrila conduzindo aos dióis **130** e **131** respectivamente, em bons rendimentos (Esquema 1.44). O diol **130**, preparado a partir do aduto de aldol **119a**, obtido em menor proporção, foi idêntico em todos os aspectos com o diol preparado a partir do aduto de aldol **117a**, obtido pela remoção do grupo PMB. Já o aduto de aldol **120a** deu origem ao diol **131** cujos dados de RMN de ^1H , ^{13}C e de IV são diferentes do diol **130**.

De maneira análoga, foi determinada a estereoquímica dos adutos de aldol obtidos a partir da metilcetona **85** ($\text{P} = \text{TBS}$, $\text{R} = \text{OMe}$). Para isso, o aduto de aldol **121a** ($\text{P} = \text{PMB}$, $\text{R} = \text{OMe}$), que apresenta estereoquímica relativa 1,5-*anti* definida, foi tratado com DDQ, conduzindo ao diol 1,5-*anti* **132** em 38% de rendimento (Esquema 1.45). Os adutos 1,5-*anti* **123a** ($\text{P} = \text{TBS}$, $\text{R} = \text{OMe}$), obtido em menor proporção e 1,5-*syn* **124a** ($\text{P} = \text{TBS}$, $\text{R} = \text{OMe}$), obtido em maior proporção, foram então separados por coluna cromatográfica e tratados independentemente com HF em acetonitrila. Porém, não foram isolados os dióis **132** e **133** correspondentes, obtendo-se subprodutos dentre os quais não foi possível a identificação estrutural. Adotou-se então um procedimento

descrito por Smith III para a desproteção de grupos TBS empregando TBAF, em THF e ácido acético, obtendo-se desta forma os dióis **132** e **133** a partir dos adutos **123a** e **124a**, respectivamente.⁸⁵ O diol **132**, preparado a partir do aduto de aldol **123a** obtido em menor proporção, mostrou-se idêntico em todos os aspectos ao diol preparado do aduto de aldol **85**, obtido pela remoção do PMB. Já o aduto de aldol **124a** deu origem ao diol **133** cujos dados de RMN de ^1H , ^{13}C e de IV são diferentes do diol **132**.



Esquema 1.45: Preparação dos dióis **132** e **133**.

Isto prova que o aduto de aldol 1,5-*syn* proveniente da reação com a metilcetona contendo TBS (**80** ou **85**) é o isômero principal.

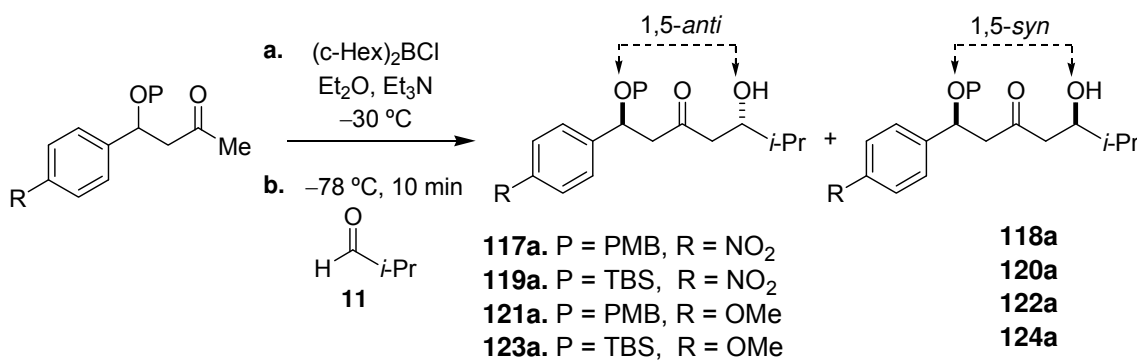
1.3.4.5. Estudos de Enolização

O processo de enolização das metilcetonas em nosso grupo de pesquisa têm se mostrado uma etapa longe de ser trivial, e tem levado a alguns avanços no processo de otimização das reações aldólicas, principalmente no que diz respeito aos rendimentos. Em particular para metilcetonas, o uso de cloroboranas tem sido adotado na maioria

⁸⁵ Smith III, A. B.; Ott, G. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 13095.

das vezes nas reações aldólicas feitas em nosso grupo de pesquisa.⁴⁶ Como exemplo, a utilização da (c-Hex)₂BCl para a enolização de β-tricloro e β-trifluorometilcetonas tem sido empregada convenientemente na obtenção de adutos de aldol, nos quais temperaturas mais baixas que a temperatura ambiente não permitem a obtenção dos mesmos. Por outro lado, adutos de aldol só foram obtidos em rendimentos significativos quando empregado um processo de enolização em que metilcetonas derivadas de benzilidenoacetais, são tratados a -30 °C com a borana e a amina, e ao resfriar-se a solução à -78 °C, adiciona-se o aldeído, sem um tempo reacional durante a adição dos componentes. O solvente utilizado é o éter dietílico. Em particular, este último procedimento levou a rendimentos >80%, em tempos reacionais de 5 min. Motivados por estes resultados, testou-se esta metodologia em alguns dos substratos utilizados neste trabalho. Os resultados são mostrados na Tabela 1.5.

Tabela 1.5: Reações aldólicas entre **79**, **80**, **84**, **85** e isobutiraldeído.



entradas	metilcetona	ds (1,5- <i>anti</i> :1,5- <i>syn</i>) ^a	rendimento (%) ^b
1	P = PMB, R = NO ₂ (79)	96:04	70
2	P = TBS, R = NO ₂ (80)	34:66	91
3	P = PMB, R = OMe (84)	> 95:05	91
4	P = TBS, R = OMe (85)	32:68	88

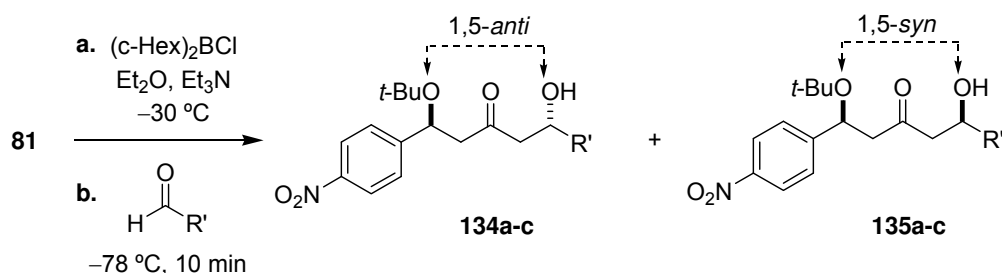
^{a)} Proporção foi determinada por análise de RMN de ¹H da mistura diastereoisomérica. ^{b)} Determinados após cromatografia de SiO₂ flash. ^{c)} Utilizou-se nas reações 4,0 eq do aldeído, 2,0 eq da borana e 2,1 eq de base.

As seletividades obtidas para as metilcetonas contendo P = PMB (**79** e **84**) nestas condições de enolização não apresentaram mudanças comparativamente as condições de enolização iniciais empregadas. Já os adutos obtidos por esta

metodologia de enolização com as metilcetonas contendo P = TBS (**80** e **85**) tiveram uma pequena melhora em favor da seletividade 1,5-*syn*. O rendimento do aduto obtido a partir da metilcetona **79** apresentou um considerável aumento, passando de 57% a 70%. Nos outros casos, a faixa permaneceu a mesma. Até o momento, acreditamos que esta metodologia, para os nossos substratos, seja mais eficiente. A partir daqui adotaremos este procedimento por ser mais rápido e eficiente, e por não apresentar mudanças significativas nas seletividades apresentadas nos substratos estudados.

1.3.4.6. Reações Aldólicas da Metilcetona **81**

A metilcetona **81** (P = *t*-Bu, R = NO₂) quando submetida as condições de enolização utilizadas no item 1.3.4.5, com os aldeídos correspondentes, a -78 °C, forneceu os adutos de aldol 1,5-*anti* (**134a-c**) e 1,5-*syn* (**135a-c**) em bons rendimentos, apresentando em todos os casos baixos níveis de diastereosseletividade obtendo-se os adutos 1,5-*syn* em maior proporção (Tabela 1.6). Além disso, a natureza estereoeletrônica do substituinte no anel aromático dos aldeídos não influencia na seletividade da reação. Segundo os nossos conhecimentos, estes foram os primeiros exemplos na literatura de uma reação aldólica com uma metilcetona contendo o grupo β-*Ot*-Bu. Os níveis de estereoindução obtidos para esta metilcetona seguiram a mesma tendência dos adutos de aldol obtidos a partir das metilcetonas **80** e **85**, contendo protetores de silício (P = TBS).

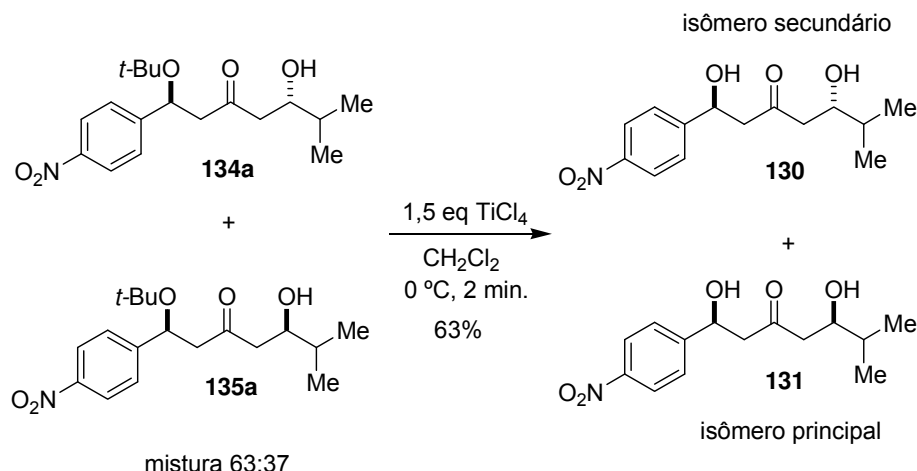
Tabela 1.6: Reações aldólicas das β -alcóxi metilcetonas **81**.

entradas	Aldeído (R')	ds ^a (1,5- <i>anti</i> :1,5- <i>syn</i>)	rendimento (%) ^b
1	11 , <i>i</i> -Pr	37:63	91
2	114 , Ph	36:64	66
3	82 , <i>p</i> -OMeC ₆ H ₄	32:68	65

^{a)} Proporção foi determinada por análise de RMN de ¹H da mistura diastereoisomérica. ^{b)} Determinados após cromatografia de SiO₂ flash. ^{c)} Utilizou-se nas reações 4,0 eq do aldeído, 2,0 eq da borana e 2,1 eq de base.

1.3.4.7. Determinação da Estereoquímica dos Adutos de Aldol derivados da Metilcetona **81** (P = *t*-Bu)

A estereoquímica relativa para o produto principal da reação aldólica da metilcetona **81** foi confirmada após o tratamento da mistura 37:63 dos adutos de aldol 1,5-*anti* (**134a**) e 1,5-*syn* (**135a**), com TiCl₄ em CH₂Cl₂, removendo o grupo protetor *t*-Bu, levando a mistura dos dióis **130** e **131** em um rendimento total de 63% (Esquema 1.46). Depois da comparação dos espectros de RMN de ¹H e ¹³C, observou-se que o diol 1,5-*anti* **130**, preparado pela remoção do grupo protetor PMB do aduto de aldol **117a** (Esquema 1.44), foi idêntico, em todos os aspectos com o isômero presente em menor proporção preparado a partir da mistura dos adutos de aldol **134a** e **135a**. Isso prova que o isômero 1,5-*syn* é o diastereoisômero presente em maior proporção nas reações aldólicas com a metilcetona **81** (P = *t*-Bu).



Esquema 1.46: Preparação dos dióis **130** e **131**.

1.3.4.8. Estados de Transição para as Reações Aldólicas das Metilcetonas β -alcoxi- β -aril substituídas

Concluimos que para as metilcetonas **79** e **84** contendo o grupo PMB como protetor, a indução assimétrica 1,5-*anti* governa a reação aldólica mediada por $(c\text{-Hex})_2\text{BCl}$. Por outro lado, as metilcetonas **80** e **85** contendo grupos protetores de silício levam a indução 1,5-*syn*. Não foi observada nenhuma influência significativa na indução assimétrica em virtude dos substituintes aromáticos introduzidos na posição beta das metilcetonas estudadas. Esperava-se que a introdução de grupos fortemente retiradores pudessem influenciar na seletividade da reação, ao diminuir a densidade eletrônica do oxigênio da metilcetona, mas isto não foi observado. Desta forma, estes resultados estão de acordo com os dados experimentais descritos na literatura, onde metilcetonas contendo protetores alquílicos apresentam altas diastereosseletividades em favor dos adutos 1,5-*anti*, e metilcetonas contendo protetores de silício levam a diastereosseletividades baixas em favor dos adutos 1,5-*syn* (Figura 1.14).^{2a,40-48,51} De maneira inédita, no entanto, foi mostrado que a metilcetona **81** contendo protetor *t*-Bu conduziu a adutos de aldol 1,5-*syn* em favor do mesmo estereoisômero e com o mesmo nível de seletividade que as metilcetonas contendo grupo protetor TBS. Essa informação é extremamente relevante, uma vez que o grupo *t*-Bu apresenta volume

estéreo semelhante ao grupo TBS. Sabe-se que a natureza eletrônica do oxigênio ligado ao grupo *t*-Bu é a mesma do oxigênio ligado ao grupo protetor alquílico, como o PMB por exemplo. Esses dados permitem afirmar que a baixa seletividade nestas reações se deve especialmente ao volume estérico destes grupos protetores, e não à natureza eletrônica do oxigênio, como é comumente atribuído na literatura, em especial a éteres de silício que supostamente apresentariam uma menor possibilidade de fazer ligações de hidrogênio em função da sua baixa basicidade.^{50,48,86}

Dado a grande diferença da natureza estereoeletrônica de substituintes aril, comparado a substituintes alquílicos empregados até o momento em trabalhos teóricos,⁴⁸ achou-se relevante o estudo dos estados de transição para as metilcetonas utilizadas neste trabalho, a fim de avaliar possíveis diferenças entre os caminhos reacionais até então admitidos como prováveis.

Para isso, foram conduzidos cálculos teóricos dos possíveis estados de transição para as reações aldólicas de metilcetonas contendo protetores de PMB, TBS e *t*-Bu.

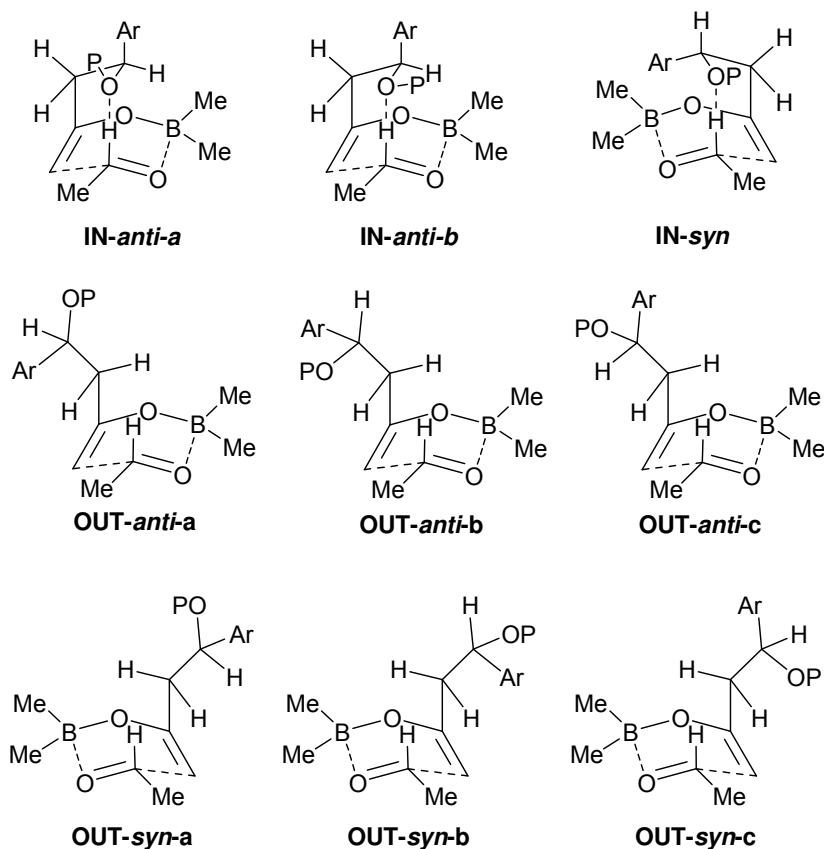
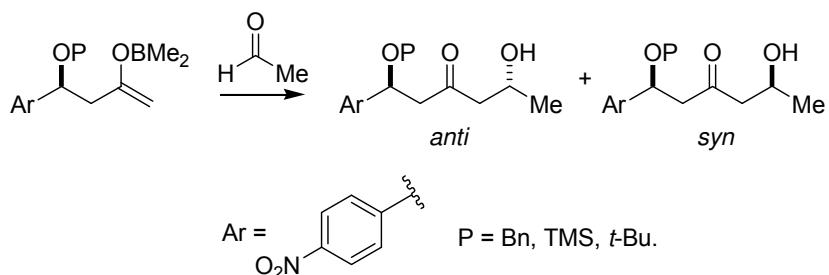
Os cálculos foram feitos utilizando o programa Gaussian 03 Rev. D02. Escolheu-se a metilcetona contendo o substituinte β -*p*-NO₂C₆H₄ para estes cálculos. As geometrias iniciais foram contruídas tendo como base os estudos feitos por Goodman e Paton,⁴⁸ que mostram:

- Estados de transição de enolatos de boro de metilcetonas passam preferencialmente por uma conformação do tipo bote.
- A fim de simplificar os cálculos e reduzir o custo computacional, admitiu-se a reação do enolato de boro das metilcetonas com o etanal. Além disso, substituiu-se o protetor PMB por Bn e TBS por TMS, bem como os ligantes da borana pelo grupo Me.

Desta forma, foram calculados todas as estruturas 1,5-*anti* e 1,5-*syn* **IN** (envolvendo ligação de hidrogênio entre LP_O→σ*_{C-H}) bem como as estruturas **OUT** (com o substituinte alquílico do enolato ocupando uma posição para fora do anel)

⁸⁶ Uma discussão mais detalhada será feita, na segunda parte deste trabalho, entre a relação eletrônica do oxigênio e ligações de hidrogênio.

geradas a partir da rotação dos diedros correspondentes para as metilcetonas **136** (P = Bn e Ar = *p*-NO₂C₆H₄), **137** (P = TMS e Ar = *p*-NO₂C₆H₄) e **138** (P = *t*-Bu e Ar = *p*-NO₂C₆H₄) (Esquema 1.47).



Esquema 1.47: Geometrias iniciais empregadas nos estados de transição.

Os cálculos de otimização de geometria foram feitos utilizando o funcional híbrido B3LYP⁸⁷ e a função de base 6-31G(d,p).⁸⁸ Esta escolha foi baseada em trabalhos recentes de Cramer e Evans, onde estados de transição de reações aldólicas apresentam energias relativas iguais, concluindo que o nível B3LYP/6-31G(d) não apresenta nenhuma deficiência em estimar energias relativas, quando comparada a cálculos com um custo computacional muito mais elevado, como a teoria de perturbação de segunda ordem (MP2).³⁰ Da mesma forma, Goodman emprega este mesmo nível de teoria em seus estudos de estereoindução 1,5, mostrando excelentes correlações entre previsões teóricas e resultados experimentais.⁴⁸

Cálculos das frequências confirmaram que os pontos estacionários representam um máximo na superfície de energia potencial a partir da frequência negativa (ou frequência imaginária).

Além disso, foi considerado o efeito do solvente nas reações em questão. Goodman mostrou que as geometrias nos estados de transição de enolatos de boro de metilcetonas otimizadas como molécula isolada não se alteram quando comparados com geometrias completamente otimizadas considerando o efeito do solvente, uma vez que o estado de transição cíclico apresenta alto grau de apolaridade.⁴⁸ No entanto, as interações eletrostáticas intramoleculares, advindas das ligações C-O principalmente, podem ser exageradamente estimadas quando os cálculos são realizados para moléculas isoladas. Estas são atenuadas pela presença do solvente, sendo possível fazer um cálculo de energia (*single point*) incluindo o efeito do solvente, que demanda menos custo computacional do que uma otimização completa.⁸⁹ Para isso, empregou-se o mesmo nível de teoria utilizado na otimização (B3LYP/6-31G(d,p)).

⁸⁷ (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.

⁸⁸ Hehre, W. J.; Radom, L.; Schleyer, P. v. R.; Pople, J. A.; *Ab Initio Molecular Orbital Theory*; Wiley: New York, 1986.

⁸⁹ Neste trabalho, foi empregado o modelo PCM (*Polarizable Continuum model*) implementado no Gaussian03 Rev. D02. Este modelo de solvatação se baseia na criação de uma cavidade criada a partir de uma série de sobreposição de esferas. Estas esferas são derivadas das superfícies de van der Waals dos átomos do solvente, e derivadas de propriedades intrínsecas das moléculas do solvente como carga total e constante dielétrica. Desta forma, por esta teoria teremos as estruturas dispostas dentro de um campo reacional (cavidade).

Também foi realizada a análise eletrônica dos orbitais naturais de ligação (NBO)^{64,65} em nível B3LYP/6-31G(d,p) para os estados de transição **IN**, quantificando assim as ligações de hidrogênio.

A Tabela 1.7 mostra os estados de transição competitivos para a metilcetona com protetor de benzil **136** (P = Bn e Ar = *p*-NO₂C₆H₄).

Tabela 1.7: Energia absoluta^a ($E_{ab/g}$) e energia relativa^b ($E_{rel/g}$) para molécula isolada, distância^c de ligação C-C em formação (d_{C-C}), Freqüência Imaginária^d (**F**), Energia^b (E_{HB}) e distância^c (d_{CH-O}) da ligação de hidrogênio, Energia absoluta^a ($E_{ab/s}$) e energia relativa^b ($E_{rel/s}$) em CH₂Cl₂ para a metilcetona **136** (P = Bn e Ar = *p*-NO₂C₆H₄).

	Molécula Isolada						Single Point (CH ₂ Cl ₂)	
	$E_{ab/g}$	$E_{rel/g}$	d_{C-C}	F	E_{HB}	d_{CH-O}	$E_{ab/s}$	$E_{rel/s}$
IN-anti-a	-1271,574479	4,3	2,239	-262,35	2,8	2,375	-1271,590496	3,7
IN-anti-b	-1271,581317	0,0	2,290	-220,19	2,8	2,386	-1271,596360	0,0
OUT-anti-a	-1271,576803	2,8	2,309	-222,97			-1271,592661	2,3
OUT-anti-b	-1271,572664	5,4	2,361	-190,50			-1271,589769	4,1
OUT-anti-c	-1271,574287	4,4	2,360	-190,57			-1271,591785	2,9
IN-syn	-1271,572899	5,3	2,242	-268,57	2,1	2,462	-1271,589937	4,0
OUT-syn-a	-1271,573618	4,8	2,321	-215,32			-1271,590966	3,4
OUT-syn-b	-1271,572133	5,8	2,347	-194,05			-1271,589026	4,6
OUT-syn-c	-1271,577292	2,5	2,324	-213,94			-1271,593699	1,7

^a) Energia absoluta em Hartree. ^b) Energia relativa em kcal.mol⁻¹. ^c) Distâncias em Å.

^d) Freqüência em cm⁻¹.

Verifica-se que o estado de transição de menor energia é representado por **IN-anti-b**, em favor do aduto de aldol 1,5-*anti*. O estado de transição **IN-anti-a** é cerca 3,7 kcal mol⁻¹ mais energético que **IN-anti-b**, em função das interações gauche entre OP e Ar, visto que as energias de estabilização das ligações de hidrogênio apresentam a mesma magnitude de 2,8 kcal.mol⁻¹ (Figura 1.18).

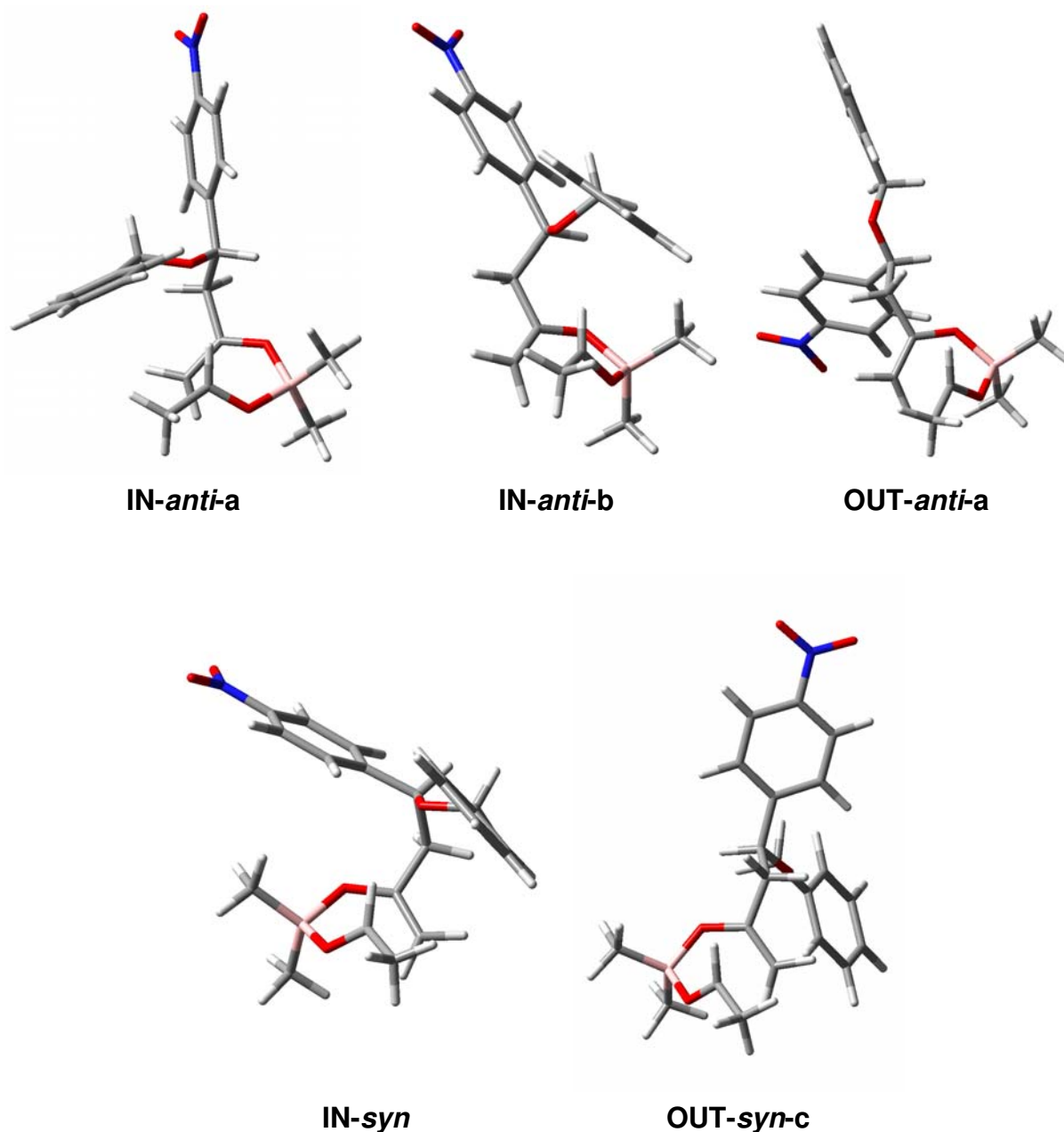


Figura 1.18: Estados de transição de menor energia para a metilcetona **136** (P = Bn e Ar = *p*-NO₂C₆H₄).

Além disso, o estado de transição **OUT-*syn*-c** foi de menor energia em favor do aduto 1,5-*syn* para a metilcetona **136** (Tabela 1.7). Pelo modelo do Goodman, por outro lado, esperar-se-ia que o estado de transição **IN-*syn*** competisse com **IN-*anti*-b**. Essa diferença se deve ao grande volume do substituinte β-Ar, que provoca interações

repulsivas muito severas com o ligante da borana em **IN-syn**, não sendo compensadas pela ligação de hidrogênio, que apresenta magnitude de $2,1 \text{ kcal.mol}^{-1}$. A distribuição de Boltzmann prevê a $-78 \text{ }^{\circ}\text{C}$ uma proporção de 99:1 (1,5-*anti*:1,5-*syn*) dos adutos, em concordância com os resultados experimentais obtidos.

Os estados de transição competitivos para o enolato de boro da metilcetona contendo protetor de TMS **137** ($P = \text{TMS}$ e $\text{Ar} = p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$), apresentaram menor energia para as estruturas com o grupo alquil do enolato ocupando a posição fora do anel (**OUT-anti-a** vs **OUT-syn-c**), com um pequeno favorecimento em favor da estrutura que leva ao aduto 1,5-*syn*, mais estável em cerca de $0,5 \text{ kcal.mol}^{-1}$ em energia (Tabela 1.8 e Figura 1.19). Os estados de transição **IN-anti** e **IN-syn** envolvendo ligações de hidrogênio apresentaram energias muito superiores a **OUT-anti-a** e **OUT-syn-c**. Não foi possível caracterizar o estado de transição **IN-anti-b**.

Tabela 1.8: Energia absoluta^a ($E_{\text{ab/g}}$) e energia relativa^b ($E_{\text{rel/g}}$) para molécula isolada, distância^c de ligação C-C em formação ($d_{\text{C-C}}$), Frequência Imaginária^d (F), Energia^b (E_{HB}) e distância^c ($d_{\text{CH-O}}$) da ligação de hidrogênio, Energia absoluta^a ($E_{\text{ab/s}}$) e energia relativa^b ($E_{\text{rel/s}}$) em CH_2Cl_2 para a metilcetona **137** ($P = \text{TMS}$ e $\text{Ar} = p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$).

Molécula Isolada							Single Point (CH_2Cl_2)	
	$E_{\text{ab/g}}$	$E_{\text{rel/g}}$	$d_{\text{C-C}}$	F	E_{HB}	$d_{\text{CH-O}}$	$E_{\text{ab/s}}$	$E_{\text{rel/s}}$
IN-anti-a	-1409,934551	3,5	2,287	-229,67	1,4	2,541	-1409,947177	3,6
IN-anti-b	não convergiu							
OUT-anti-a	-1409,939736	0,3	2,318	-216,60			-1409,952104	0,5
OUT-anti-b	-1409,935339	3,0	2,358	-191,11			-1409,948927	2,5
OUT-anti-c	-1409,937032	2,0	2,367	-183,60			-1409,950628	1,4
IN-syn	-1409,936109	2,5	2,281	-241,04	1,6	2,597	-1409,949661	2,0
OUT-syn-a	-1409,936369	2,4	2,333	-207,07			-1409,949968	1,9
OUT-syn-b	-1409,936104	2,5	2,366	-181,01			-1409,949171	2,4
OUT-syn-c	-1409,940159	0,0	2,341	-198,42			-1409,952925	0,0

^{a)} Energia absoluta em Hartree. ^{b)} Energia relativa em kcal.mol^{-1} . ^{c)} Distâncias em Å.

^{d)} Frequência em cm^{-1} .

Além disso, a distribuição de Boltzmann prevê a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ uma proporção de 23:77 (1,5-*anti*:1,5-*syn*) dos adutos, em concordância com os resultados experimentais obtidos.

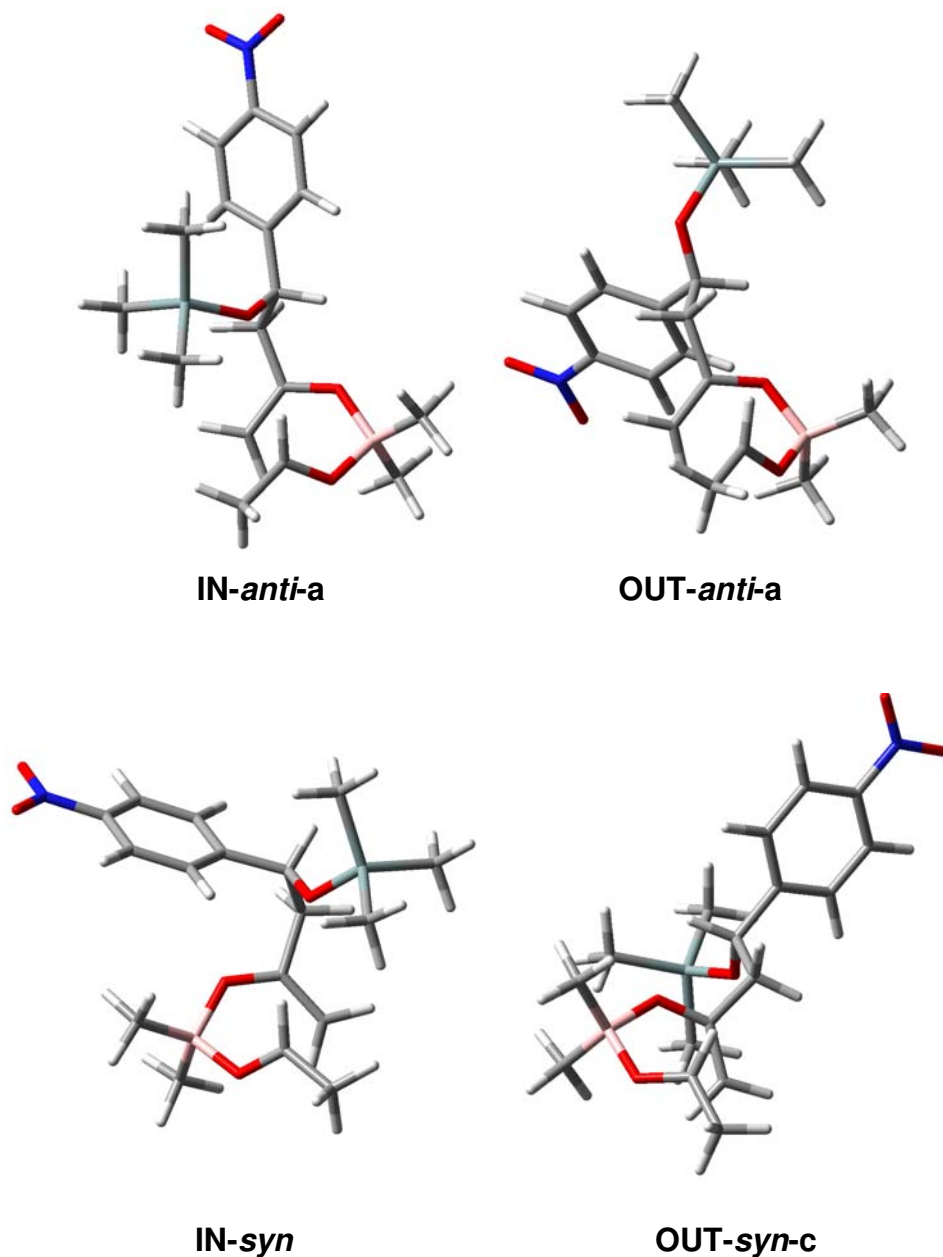


Figura 1.19: Estados de transição de menor energia para a metilcetona **137** (P = TMS e Ar = $p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$).

Por fim, os estados de transição competitivos para o enolato de boro da metilcetona contendo protetor de *t*-Bu **138** ($P = t\text{-Bu}$ e $\text{Ar} = p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$), apresentaram menor energia para as estruturas com o grupo alquil do enolato ocupando a posição fora do anel (**OUT-anti-a** vs **OUT-syn-c**), favorecendo o aduto 1,5-*syn*, em apenas 0,4 kcal.mol⁻¹ em energia (Tabela 1.9 e Figura 1.20). Estes resultados são muito semelhantes aos da metilcetona **137** contendo protetor TMS, reforçando a hipótese de que a influência do volume dos protetores de silício é muito mais importante do que sua natureza eletrônica.

Tabela 1.9: Energia absoluta^a ($E_{\text{ab/g}}$) e energia relativa^b ($E_{\text{rel/g}}$) para molécula isolada, distância^c de ligação C-C em formação ($d_{\text{C-C}}$), Freqüência Imaginária^d (F), Energia^b (E_{HB}) e distância^c ($d_{\text{CH-O}}$) da ligação de hidrogênio, Energia absoluta^a ($E_{\text{ab/s}}$) e energia relativa^b ($E_{\text{rel/s}}$) em CH₂Cl₂ para a metilcetona **138** ($P = t\text{-Bu}$ e $\text{Ar} = p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$).

	Molécula Isolada						Single Point (Et ₂ O)	
	$E_{\text{ab/g}}$	$E_{\text{rel/g}}$	$d_{\text{C-C}}$	F	E_{HB}	$d_{\text{CH-O}}$	$E_{\text{ab/s}}$	$E_{\text{rel/s}}$
IN-anti-a	-1158,463270	7,6	2,286		1,7	2,533	-1158,473180	7,5
IN-anti-b	-1158,474152	0,8	2,318	-216,35	0,7	2,757	-1158,483745	0,8
OUT-anti-a	-1158,475192	0,1	2,318	-216,41			-1158,484508	0,4
OUT-anti-b	-1158,470629	3,0	2,362	-190,11			-1158,480897	2,6
OUT-anti-c	-1158,471983	2,1	2,273	-184,55			-1158,482263	1,8
IN-syn	-1158,471714	2,3	2,292	-230,03	2,0	2,464	-1158,482329	1,7
OUT-syn-a	-1158,471554	2,4	2,330	-210,93			-1158,481734	2,1
OUT-syn-b	-1158,470391	3,1	2,372				-1158,480516	2,9
OUT-syn-c	-1158,475371	0,0	2,338	-201,74			-1158,485088	0,0

^{a)} Energia absoluta em Hartree. ^{b)} Energia relativa em kcal.mol⁻¹. ^{c)} Distâncias em Å.

^{d)} Freqüência em cm⁻¹.

Da mesma forma, os estados de transição para o enolato de boro da metilcetona **138** envolvendo ligação de hidrogênio (**IN-anti-a** e **IN-syn**), apresentam valores de 1,7 e 2,0 kcal.mol⁻¹, respectivamente, e possuem a mesma magnitude dos estados de transição análogos da metilcetona **137** ($P = \text{TMS}$), mostrando que a natureza eletrônica

do oxigênio ligado ao silício não afeta significativamente em sua capacidade de fazer ligações de hidrogênio. A distribuição de Boltzmann prevê, a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, uma proporção de 33:67 (1,5-*anti*:1,5-*syn*) dos adutos, em concordância com os resultados experimentais obtidos.

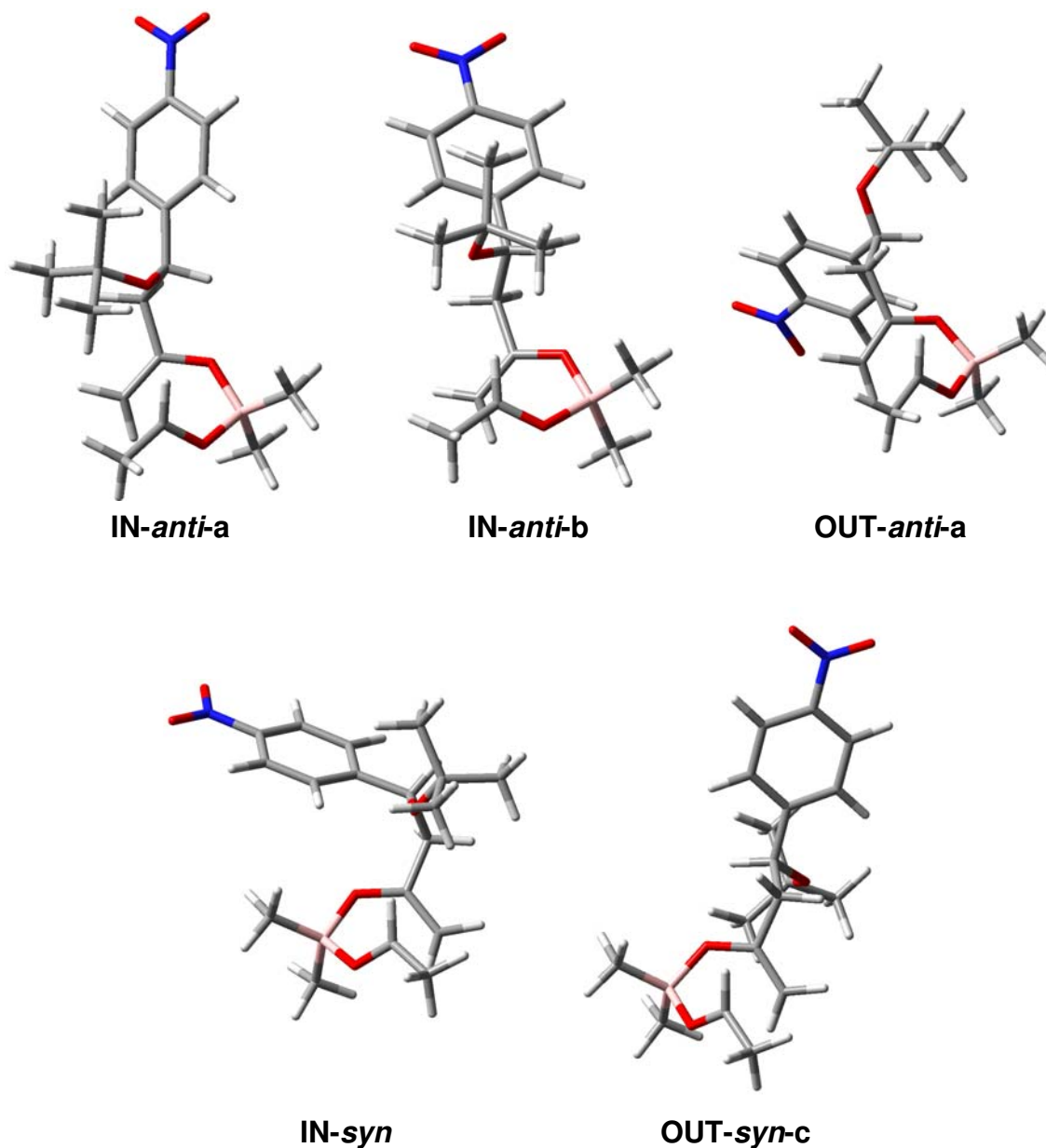


Figura 1.20: Estados de transição de menor energia para a metilcetona **138** ($P = t\text{-Bu}$ e $\text{Ar} = p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$).

1.4. Conclusões e Perspectivas

Foram preparadas 6 metilcetonas inéditas neste trabalho (**79**, **80**, **81**, **84** e **85**). As metilcetonas **79**, **80**, **84** e **85** foram obtidas em moderados a bons rendimentos. Já a metilcetona **81** foi obtida em baixo rendimento, não otimizados, sendo necessário o emprego de outras metodologias para a proteção de álcoois com *t*-Bu.

As reações aldólicas dos enolatos de boro gerados a partir das metilcetonas contendo protetor de PMB (**79** e **84**), apresentaram altos níveis de estereoindução 1,5-*anti*, em ótimos rendimentos. No entanto, o emprego de protetores mais volumosos como TBS (**80** e **85**) e *t*-Bu (**82**) levou a baixos níveis de estereosseletividade em favor de adutos de aldol 1,5-*syn*, de moderados a bons rendimentos. Mostrou-se também a partir de cálculos teóricos que a menor basicidade do oxigênio ligado a éteres de sílico parece não influenciar em sua habilidade de formação de ligações de hidrogênio.

A natureza dos grupos aromáticos na posição beta das metilcetonas não afetou as seletividades das reações aldólicas estudadas, apesar de apresentarem uma grande influência eletrônica no oxigênio da posição β , que participa nos estados de transição. Verificou-se também que a natureza eletrônica dos aldeídos não influenciou nos níveis de seletividade das reações aldólicas estudadas.

Os adutos de aldol obtidos a partir das metilcetonas são inéditos, e suas estereoquímicas foram confirmadas a partir de derivatização em compostos cíclicos. Além disso, neste trabalho apresentou-se pela primeira vez uma reação aldólica mediada por um enolato de boro β -O*t*-Bu substituído.

Estes resultados foram recentemente publicados inicialmente na forma de comunicação no *Organic Letters* intitulada “*The influence of a beta-electron withdrawing substituent in aldol reactions of methylketone boron enolates*”, e posteriormente na forma de um artigo completo no *Journal of Organic Chemistry* intitulado “*1,5-Asymmetric induction in boron-mediated aldol reactions of β -alkoxy methylketones*”.⁵¹

Não foi possível a preparação das metilcetonas α -metil- β -alcóxi- β -*p*-nitrofenil **94** e **95** a partir das amidas de Weinreb **104** e **105**. Como perspectivas futuras, deve-se empregar um acoplamento cruzado entre o cloreto ácido correspondente e ZnMe_2 , mediado por paládio.

Capítulo 2:
Ligações de Hidrogênio Intra e Intermoleculares de Éteres
Alquílicos e de Silício: Estudo Teórico e Experimental.

2.1. Introdução

2.1.1. Ligações de Hidrogênio

A ligação de hidrogênio desempenha um papel organizacional fundamental na matéria, a partir da agregação de moléculas isoladas levando a formação de agregados (ou *clusters*) que acabam por caracterizar algumas das propriedades macroscópicas de sólidos, líquidos e gases.^{65a,90}

Uma ligação de hidrogênio pode ser caracterizada como uma interação entre um elemento doador e um aceptor de elétrons, envolvendo especificamente o hidrogênio. Deve-se ressaltar que existe uma diferença conceitual entre ligação de hidrogênio e transferência protônica.⁹¹ A ligação de hidrogênio é formada quando a eletronegatividade⁹² de **A** relativo a **H**, em uma ligação covalente **A–H**, é tal que deixa o hidrogênio parcialmente desblindado. Para interagir com a ligação doadora **A–H**, o átomo aceptor **B** deve ter um par de elétrons não ligantes (*lone pair* - LP) ou elétrons π polarizáveis.⁹³ No entanto, este conceito simples esconde a dificuldade de uma definição consistente a respeito de sua natureza eletrônica. Ligações de hidrogênio muito fortes estão muito perto do conceito de ligações covalentes ou iônicas, ao passo que ligações de hidrogênio fracas muitas vezes se perdem no conceito de forças de van der Waals. Pimental e McClellan⁹⁴ oferecem uma definição pragmática a respeito disso, deixando a cargo dos experimentalistas com suas respectivas técnicas, a resposta para a pergunta: “o que é uma ligação de hidrogênio?”. Isso porque para cada método observacional empregado, têm-se diferentes visões a respeito da evidência e da natureza das ligações de hidrogênio.

As ligações de hidrogênio podem ser caracterizadas de acordo com a magnitude das energias destas interações, podendo ser fortes, moderadas e fracas. Ligações de hidrogênio fortes apresentam energias de ligação em torno de 15-40 kcal.mol⁻¹,

⁹⁰ Jeffrey, G. A. “*An introduction to hydrogen bonding*”, Oxford University Press, New York, **1997**.

⁹¹ Transferência protônica é um conceito relacionado a química de ácido-base, onde a ligação de hidrogênio é apenas um dos componentes, atuando como um facilitador da transferência de prótons neste caso. Para uma definição veja: Arnett, E. M.; Mitchell, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 4052.

⁹² Pauling, L. “*The nature of the chemical bond*”, Cornell University Press, New York, **1939**.

⁹³ Os termos doador (**A–H**) e aceptor (**B**) são frequentemente usados por analogia com os ácidos e bases de Brönsted-Lowry os quais são por definição doadores e aceptores de prótons, respectivamente.

⁹⁴ Pimental, G. C.; McClellan, A. L. “*The hydrogen bond*”, Freeman, San Francisco, **1960**.

apresentando em geral ângulos de ligação **A–H...B** próximos de 180°. Elas são formadas por elementos doadores com alta deficiência eletrônica, como exemplo ^+O-H , ^+N-H , ou elementos aceptores com densidade eletrônica acentuada, como por exemplo F^- , ^-OH , ^-OC , N^- . Ligações de hidrogênio moderadas apresentam energias de ligação em torno de 4-15 kcal.mol⁻¹, formadas por elementos doadores e aceptores neutros, como O–H, N–H, e O, O=C, N. Ligações de hidrogênio fracas se estendem em torno de 1-4 kcal.mol⁻¹, formadas por elementos doadores onde o átomo de hidrogênio é ligado covalentemente a um elemento que apresenta eletronegatividade levemente superior, como C–H, Si–H, ou por elementos aceptores contendo elétrons π , como anéis aromáticos e triplas ligações.

Evidências experimentais da existência de ligações de hidrogênio têm sido obtidas a partir de diversos métodos. Um dos métodos mais importantes é a difração de raios X, onde a partir da análise das estruturas cristalinas é possível obter-se o posicionamento de cada átomo da molécula, deixando em evidência as ligações de hidrogênio intra e intermoleculares das substâncias.^{95a,b} Neste contexto, em sistemas biológicos, é possível a identificação de vários cristais de proteínas onde as ligações de hidrogênio desempenham um papel fundamental de organização estrutural,^{96a-b} bem como de reatividade nos sítios ativos das enzimas. A ressonância magnética nuclear também se destaca neste contexto, evidenciando a presença de ligações de hidrogênio através de RMN em estado sólido.⁹⁷

2.1.2. Natureza Eletrônica das Ligações de Hidrogênio

A natureza eletrônica da ligação de hidrogênio tem sido proposta controversamente desde a sua descoberta. Lewis inicialmente atribuiu a ligação de

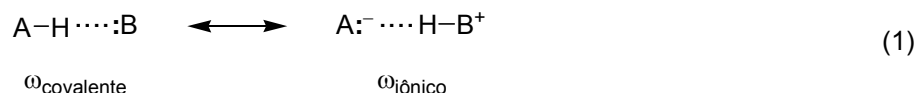
⁹⁵ (a) Espinosa, E.; Molins, E.; Miravittles, C.; Wallet, J.-C. *J. Phys. Org. Chem.* **1999**, *12*, 499. (b) Boenigk, D. Mootz, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2135. (c) Leiserowitz, L.; Tuval, M. *Acta Cryst B* **1978**, *34*, 1230.

⁹⁶ (a) Lipscomb, L. A.; Peek, M. E.; Morninsgstar, M. L.; Verghis, S. M.; Miller, E. M.; Rich, A.; Essigmann, J. M.; Williams, L. D. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1995**, *92*, 719. (b) Fraenkel, E.; Pabo, C. O. *Nature Structural Biology*, **1998**, *5*, 692. (c) Wilmouth, R. C.; Edman, K.; Neutze, R.; Wright, P. A.; Clifton, I. J.; Schneider, T. R.; Schofield, C. J.; Hajdu, J. *Nature*, **2001**, *8*, 689.

⁹⁷ (a) Traer, J. W.; Goward, G. R. *Magn. Reson. Chem.* **2007**, *45*, 135. (b) Gu, Z.; Drueckhammer, D. G.; Kurz, L.; Liu, K.; Martin, D. P.; McDermott, A. *Biochemistry* **1999**, *38*, 8022.

hidrogênio como sendo de natureza intermediária a uma ligação covalente.⁹⁸ Pauling, por outro lado, propõe que a ligação de hidrogênio pode ser descrita como interações eletrostáticas dipolo-dipolo baseadas em interações Coulombicas, suportado pelo seu conceito de eletronegatividade, uma vez que a magnitude das ligações de hidrogênio para os elementos doadores **A–H** é qualitativamente proporcional as suas eletronegatividades.⁹⁹ O fato é que esta visão é expressa em praticamente todos os livros introdutórios de química geral.¹⁰⁰

Coulson foi o primeiro a afirmar que esta interpretação eletrostática para as ligações de hidrogênio não era suficiente, particionando-a em contribuições covalentes, iônicas e de delocalização intermolecular.¹⁰¹ A delocalização intermolecular, é um tipo de força química originária da teoria mecânico-quântica, que envolve estruturas de ressonância (ressonância covalente-iônica – CT, *charge transfer* ou transferência de carga) representado neste caso por:



Na linguagem dos orbitais naturais de ligação (NBO)^{64,102} é possível representar os híbridos de ressonância na equação (1) como sendo $\text{LP}_B \rightarrow \sigma^*_{\text{A-H}}$, em que a densidade eletrônica do par de elétrons LP_B da base de Lewis B: delocaliza-se no orbital antiligante vazio $\sigma^*_{\text{A-H}}$ do ácido de Brønsted A–H. Como delocalização intermolecular também corresponde a uma transferência de carga (CT) parcial entre a base e o ácido, é conferida uma carga parcial positiva e negativa, semelhante ao

⁹⁸ Lewis, G. N. “*Valence and the structure of atoms and molecules*”, Chemical Catalog Co., New York **1923**.

⁹⁹ (a) Pauling, L. *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* **1928**, 14, 359. (b) Pauling, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1931**, 53, 1367.

¹⁰⁰ Algumas citações: “*Hydrogen bonding is a special form of dipole-dipole attraction...*” (Kotz e Purcell, p. 507); “*The hydrogen bond is a special type of dipole-dipole interaction...*” (Chang, p. 384); “*Hydrogen bonds are a particularly strong form of dipole-dipole attraction...*” (McQuarrie e Rock, p.475) “*Very strong dipole-dipole attractions...*” (Solomons e Fryhle).

¹⁰¹ (a) Coulson, C. A. “*Valence*”, Oxford University Press, Oxford, **1952**. (b) Coulson, C. A. “*Hydrogen bonding*”, Pergamon Press, New York, **1959**. (c) Coulson, C. A. *Research* **1957**, 10, 149.

¹⁰² (a) Foster, J. P.; Weinhold, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 7211. (b) Reed, A. E.; Curtiss, L. A.; Weinhold, F. *Chem. Rev.* **1988**, 88, 899.

esquematizado na equação (1).^{65a,103} Uma forte delocalização $LP_B \rightarrow \sigma^*_{A-H}$ leva a um aumento de contribuição da estrutura iônica ($\omega_{iônico}$) no híbrido de ressonância.

Outras teorias têm sido desenvolvidas mostrando outros componentes para as energias das ligações de hidrogênio, como repulsão, dispersão, polarização e delocalização eletrônica.^{104a-d} Independente dos componentes que são importantes para a descrição das ligações de hidrogênio, deve-se ressaltar que a contribuição covalente em moléculas orgânicas é preponderante na maioria dos casos, fato este exemplificado no trabalho de Rychnovsky onde o acoplamento escalar H-H via ligação de hidrogênio são quantificados, sendo isso possível apenas devido a natureza covalente destas reações.^{104e}

2.1.3. Ligações de Hidrogênio e Equilíbrio Conformacional

As ligações de hidrogênio desempenham um papel fundamental em sistemas acíclicos, por muitas vezes serem o fator predominante que governa a preferência conformacional nestes sistemas.

A ressonância magnética nuclear (RMN) de 1H e ^{13}C tem sido amplamente utilizada como ferramenta na determinação da estereoquímica relativa de moléculas acíclicas, a partir da determinação de constantes de acoplamento (J) de 1H - 1H , ou mesmo através de deslocamentos químicos de ^{13}C , sendo feitas a partir de regras empíricas.^{72,105} Particularmente para adutos de aldol, existem regras bem estabelecidas que predizem com grande sucesso as estereoquímicas relativas. Neste contexto, Heathcock^{105b} apresenta um trabalho bastante interessante onde a ligação de hidrogênio entre a hidroxila e a carbonila (Figura 2.1A) leva o aduto *syn* a manter uma

¹⁰³ Weinhold, F.; Landis, C. R. *“Valency and Bonding: A natural bond orbital donor–acceptor perspective”*, Cambridge University Press., New York, **2005**.

¹⁰⁴ (a) Morokuma, K. *J. Chem. Phys.* **1971**, *55*, 1236. (b) Morokuma, K. *Accts. Chem. Res.* **1977**, *10*, 294. (c) Spackman, M. A. *J. Chem. Phys.* **1986**, *85*, 6587. (d) Spackman, M. A. *J. Phys. Chem.* **1987**, *91*, 3179. (e) Loening, N. M.; Anderson, C. E.; Iskenderian, W. S.; Anderson, C. D.; Rychnovsky, S. D.; Barfield, M.; O’Leary, D. J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5321.

¹⁰⁵ (a) Roush, W. R.; Bannister, T. D.; Wendt, M. D.; VanNieuwenhze, M. S.; Gustin, D. J.; Dilley, G. J.; Lane, G. C.; Scheidt, K. A.; Smith III, W. J. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4284. (b) Heathcock, C. H.; Pirrung, M. C.; Sohn, J. E. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4294. (c) Kleinpeter, E.; Meusinger, R.; Duschek, C.; Borsdorf, R. *Magn. Reson. Chem.* **1987**, *25*, 990. (d) Ströhl, D.; Kleinpeter, E. *J. Prakt. Chem.* **1993**, *335*, 694. (e) Whitesell, J. K.; Hildebrandt, B. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5975.

conformação em que a metila α a carbonila apresenta-se mais blindada em função de interações γ -gauche entre a Me e C-O, com diferenças de deslocamento de ^{13}C das metilas em torno de 4 ppm entre os adutos.¹⁰⁶ Por outro lado, a possibilidade de um elemento aceptor adicional, como um grupo metóxi α -carbonílico, leva a preferência pela formação da ligação de hidrogênio formando um anel de 5 membros onde os adutos *anti* apresentam uma metila em campo mais alto em função do efeito de blindagem do grupo R (Figura 2.1B).

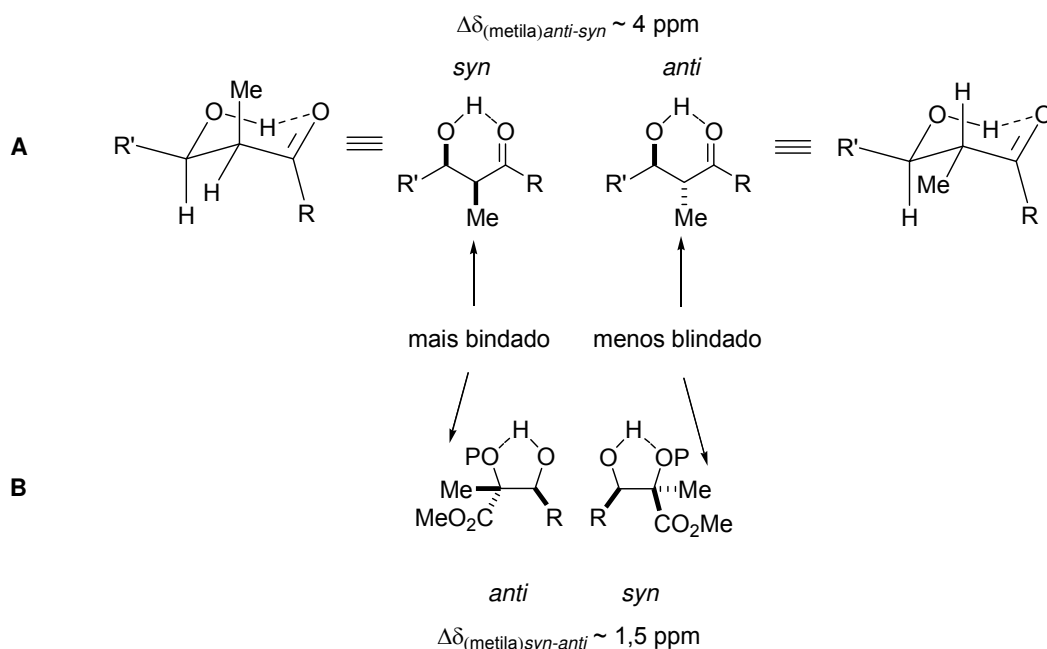
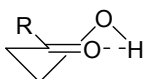


Figura 2.1: Equilíbrio conformacional para cetonas α,β -substituídas.^{105c}

Trabalhos semelhantes foram conduzidos por Roush e *col.*^{105a} e por Dias e *col.*⁷² agora envolvendo adutos de aldol derivados de metilcetonas β,γ -substituídas e ramificadas na posição β com relação a hidroxila do aduto, onde a partir da ligação de hidrogênio entre a hidroxila e a carbonila do aduto é possível a diferenciação dos hidrogênios α -carbonílicos, com o hidrogênio Ha apresentando-se mais desprotegido

¹⁰⁶ A representação de estruturas do tipo cadeira foi uma reprodução do artigo original do Heathcock (Ref. 105c). No entanto anéis de 6 membros contendo uma insaturação apresentam conformação do tipo meia cadeira.



em função do efeito exercido pelo grupo metila, uma vez que o grupo mais volumoso é mantido para fora do anel (Figura 2.2).

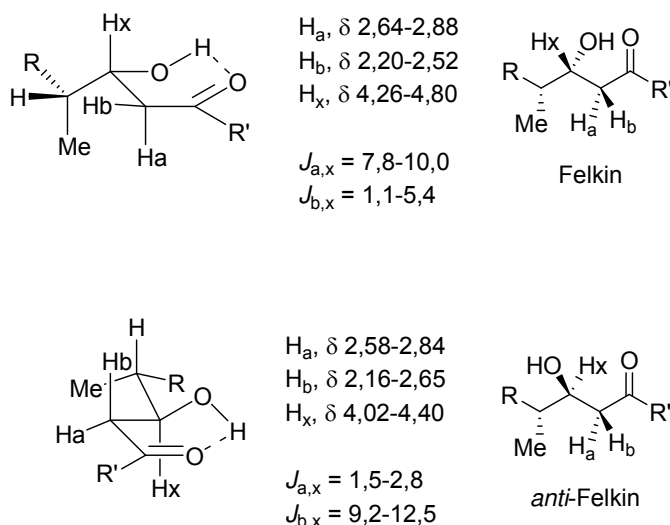


Figura 2.2: Sumário da análise de RMN de ^1H do sistemas ABX para a atribuição da estereoquímica de β -hidroxicetonas.^{105a,b}

A presença de ligação de hidrogênio intramolecular no *cis*-3-etoxicicloexanol foi atribuída como sendo de maior predominância em soluções diluídas, a partir da análise de infravermelho (Figura 2.3), bem como a partir das constantes de acoplamento vicinais 3J de H_1 com H_2 e H_6 , bem como de H_3 com H_2 e H_4 , levando a uma preferência pela conformação ax-ax.¹⁰⁷

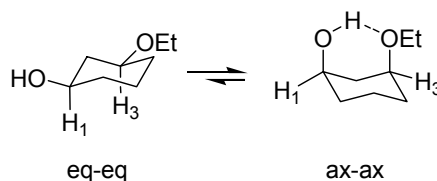


Figura 2.3: Equilíbrio conformacional para o *cis*-3-etoxicicloexanol.¹⁰⁷

¹⁰⁷ Oliveira, P. R.; Ortiz, D. S.; Rittner, R. *THEOCHEM* **2006**, 788, 16.

2.1.4. Éteres de Silício

Éteres de silício apresentam grande importância dentro da química orgânica, sendo notadamente utilizados como grupos protetores de álcoois.⁵⁸ Usualmente, um grupo protetor de silício dificulta a complexação deste oxigênio com um ácido de Lewis.¹⁰⁸ Esta baixa basicidade em éteres de silício, quando comparada a éteres alquílicos, tem sido explicada a partir da delocalização dos pares de elétrons não ligantes do oxigênio sobre os orbitais vazios do silício, bem como a partir do seu grande volume estérico. Diversos autores buscaram esta explicação a partir de uma suposta sobreposição entre os elétrons não ligantes do oxigênio com os orbitais 3d vazios do silício.^{107,109}

Em um estudo interessante, Schreiber e *col.* mostraram que esta interação não é o fator mais importante para a redução da basicidade do oxigênio.⁵⁰ Em seu trabalho, os autores propuseram uma explicação alternativa, baseada na análise de estruturas cristalinas utilizando raio-X e análise dos orbitais de fronteira. Eles observaram uma grande interação entre os pares de elétrons não ligantes do oxigênio com os orbitais $\pi^*_{\text{SiR}_3}$ do silício, levando a diminuição da energia no HOMO nos éteres de silício, comparado aos éteres alquílicos (Figura 2.4). Isso porque sendo o silício menos eletronegativo que o carbono, tem-se que o orbital antiligante $\pi^*_{\text{SiR}_3}$ apresenta menor energia do que o orbital antiligante $\pi^*_{\text{CR}_3}$. Na Figura 2.4 apresenta-se as energias dos orbitais $\pi^*_{\text{XR}_3}$ obtidas a partir das energias de ionização do silano (11,7 eV) e do metano (12,7 eV), bem como as energias de ionização para o dissiloxano (11,2 eV) e éter metílico (10,0 eV).¹¹⁰ A alta energia de ionização do dissiloxano, comparada com a do éter metílico, comprova a afirmação de diminuição da energia do HOMO destes compostos.

¹⁰⁸ (a) Varma, R.; MacDiarmid, A. G.; Miller, G. *Inorg. Chem.* **1964**, *3*, 1754. (b) Sternbach, B.; MacDiarmid, A. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 3384. (c) Keck, G. E.; Castellino, S. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 281. (d) Keck, G. E.; Boden, E. P. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 265. (e) West, R.; Wilson, L. S.; Powell, D. L. *J. Organomet. Chem.* **1979**, *178*, 5.

¹⁰⁹ (a) Glidewell, C.; Rankin, D. W. H.; Robiette, A. G.; Sheldrick, G. M.; Beagly, B.; Freeman, J. M. *J. Mol. Struct.* **1970**, *5*, 417. (b) Almenningen, A.; Bastiansen, O.; Hedberg, K.; Traetteberg, M. *Acta Chem. Scand.* **1963**, *17*, 2455.

¹¹⁰ <http://www.nist.gov/srd/chemistry.htm>

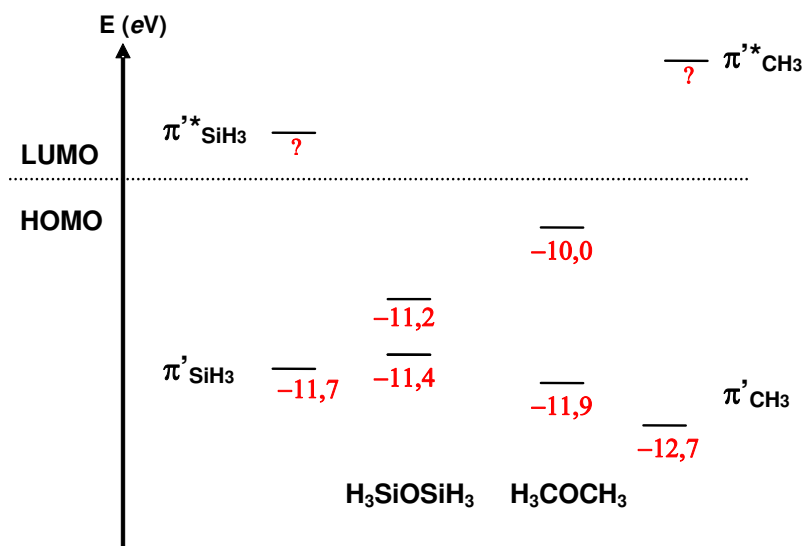


Figura 2.4: Energia dos orbitais de fronteira de éteres de silício e éteres alquílicos.⁵⁰

As conclusões de Schreiber e *col.* foram feitas a partir da observação de que o coeficiente do oxigênio nos orbitais HOMO e HOMO-1 reduziu consideravelmente no caso dos éteres de silício, quando comparado aos éteres alquílicos. A rigor, tem-se inicialmente a combinação entre os orbitais degenerados π'_{SiR_3} e os pares de elétrons não ligantes do oxigênio, interagindo cada qual com os orbitais de simetria adequado formando então $\text{LP}_{\text{O}_2} + \pi'_{\text{SiR}_3}$ e $\text{LP}_{\text{O}_1} + \pi'_{\text{SiR}_3}$ (Figura 2.5). Estes orbitais então irão interagir com os orbitais antiligantes degenerados $\pi'^*_{\text{SiR}_3}$.

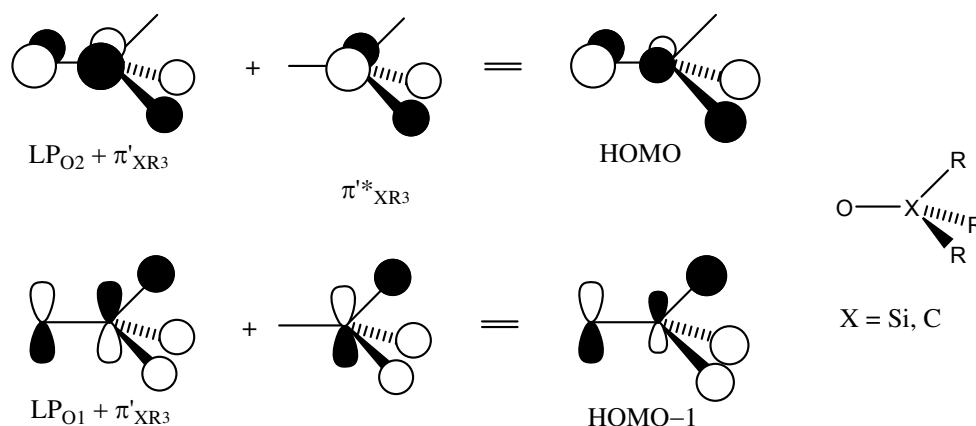


Figura 2.5: Orbitais de fronteira de éteres de silício e éteres alquílicos.⁵⁰

Neste contexto, diversos estudos teóricos tem sido conduzidos tentando compreender a possibilidade da existência de ligações de hidrogênio em éteres de silício.¹¹¹ Um estudo teórico de Blake e Jorgensen confirmou a baixa basicidade em molécula isolada para dissiloxanos quando comparada a éteres alquílicos.¹¹² Um estudo teórico recente publicado por Beckmann e Grabowsky¹¹³ mostrou que a força das ligações de hidrogênio entre o silanol $\text{CH}_3\text{SiO-H} \cdots \text{O(X)(Y)}$ e aquil éteres ($\text{X} = \text{Y} = \text{CH}_3$), alquil silil éteres ($\text{X} = \text{CH}_3$, $\text{Y} = \text{SiH}_3$) e dissiloxanos ($\text{X} = \text{Y} = \text{SiH}_3$), são maiores quanto mais básico for o oxigênio, em concordância com os resultados de Jorgensen¹¹² e Schreiber.⁵⁰ Os autores investigaram a magnitude das ligações de hidrogênio empregando a teoria funcional de densidade (DFT), usando cálculos da energia de adsorção (E_{add}), energia de delocalização ($E_{\text{LPn} \rightarrow \sigma^*(\text{O-H})}$) a partir da análise populacional (NBO) bem como a teoria de Bader AIM (*Atoms in Molecules*).¹¹³ As energias das ligações de hidrogênio tornaram-se menores com a introdução de grupos de silício.

A possibilidade de envolvimento de ligações de hidrogênio em estados de transição pode levar a diferentes caminhos reacionais e influenciar na diastereosseletividade de alguns processos.¹¹⁴ Como já indicado na primeira parte deste trabalho, a baixa basicidade dos éteres de silício tem sido atribuída como uma das responsáveis pela baixa seletividade em reações aldólicas envolvendo enolatos de boro de β -alcoxi metilcetonas substituídas com grupo β -OSilil, em que a ligação de hidrogênio entre o oxigênio do grupo β -alcoxi do enolato de boro e o hidrogênio formil do aldeído é mais fraca.⁴⁸ No modelo proposto, a ligação de hidrogênio estabiliza uma conformação preferencial no estado de transição, favorecendo o produto 1,5-*anti*.

¹¹¹ (a) Ignatyev, I. S.; Partal, F.; González, J. J. L. *Theochem* **2004**, 678, 249. (b) Cypryk, M. J. *Organomet. Chem.* **1997**, 545-546, 483.

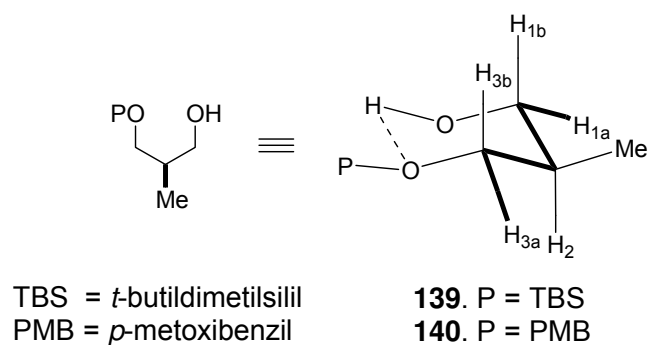
¹¹² Blake, J. F.; Jorgensen, W. L. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 6052.

¹¹³ Beckmann, J.; Grabowsky, S. *J. Phys. Chem. A* **2007**, 111, 2011.

¹¹⁴ (a) Kiyooka, S.; Kira, H.; Hena, M. A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 2597. (b) Notz, W.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 7386. (c) Corey, E. J.; Rohde, J. J.; Fischer, A.; Azimioara, M. D. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 33. (d) Corey, E. J.; Rohde, J. J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 37.

2.2. Objetivos

O objetivo nesta parte do trabalho foi avaliar a influência do grupo protetor P (TBS ou PMB) no equilíbrio conformacional dos álcoois α -metil substituídos (*R*)-**139** (P = TBS) e (*R*)-**140** (P = PMB) (Esquema 2.1), avaliando a extensão da ligação de hidrogênio entre a função OH e o oxigênio do grupo OP.



Esquema 2.1: Alcoóis **139** e **140** estudados.

2.3. Detalhes Computacionais

Todas as estruturas foram completamente otimizadas utilizando o programa Gaussian 03¹¹⁵ aplicando o funcional híbrido B3LYP,^{61,116} e a função de base 6-311+G(2d,p).¹¹⁷ As superfícies de energia potencial (PES) foram construídas utilizando o nível HF/3-21g. As estruturas eletrônicas dos compostos foram estudadas utilizando o programa NBO 5.G.¹¹⁸ A análise perturbativa de 2º ordem dos NBOs permite que a delocalização de orbitais ligantes sobre os orbitais antiligantes (conceito conhecido como hiperconjugação) seja quantificado.⁶⁴ As energias de NBO foram calculadas usando o nível B3LYP/6-311+G(2d,p), calculadas a partir das geometrias otimizadas no mesmo nível de teoria.

¹¹⁵ Gaussian 03, Revision D.02, M. Frisch, J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Montgomery Jr., J. A.; Vreven, T.; Kudin, K. N.; Burant, J. C.; Millam, J. M.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Barone, V.; Mennucci, B.; Cossi, M.; Scalmani, G.; Rega, N.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Klene, M.; Li, X.; Knox, J. E.; Hratchian, H. P.; 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.; Ayala, P. Y.; Morokuma, K.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Zakrzewski, V. G.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cui, Q.; Baboul, A. G.; Clifford, S.; Cioslowski, J.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M. W.; Gonzalez, C.; Pople, J. A. Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2004.

¹¹⁶ (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.

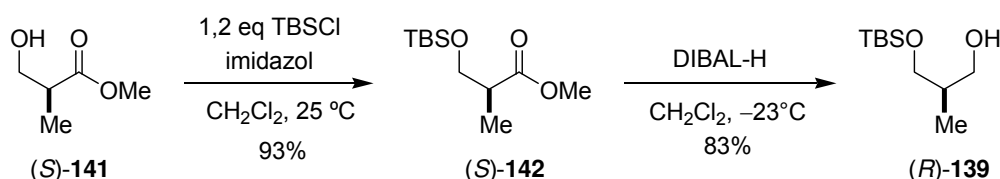
¹¹⁷ Este nível de teoria tem demonstrado ser suficiente para a descrição de moléculas simples contendo heteroátomos. Veja: Andersson, M. P.; Uvdal, P. *J. Phys. Chem. A* **2005**, *109*, 2937.

¹¹⁸ Glendening, E. D.; Badenhoop, J. K.; Reed, A. E.; Carpenter, J. E.; Bohmann, J. A.; Morales, C. N.; Weinhold, J. NBO 5.G compilado com Gaussian 03.

2.4. Resultados e Discussão

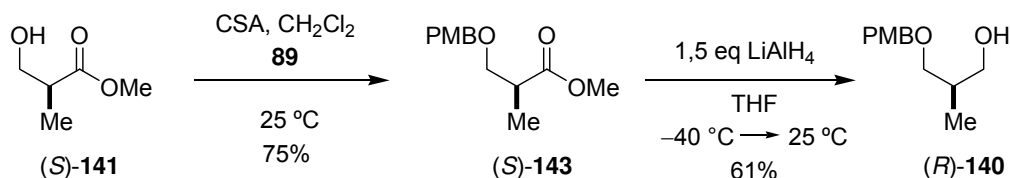
2.4.1. Preparação dos Alcoóis (*R*)-139 e (*R*)-140

O álcool (*R*)-139 foi preparado através da proteção da hidroxila do éster de Roche (*S*)-141 com cloreto de *t*-butildimetilsilila, utilizando-se imidazol como base, obtendo-se o éster protegido (*S*)-142 em 93% de rendimento. A redução de (*S*)-142 foi realizada utilizando-se DIBAL-H como agente redutor, fornecendo o álcool (*R*)-139 em 83% de rendimento (Esquema 2.2).^{46b}



Esquema 2.2: Preparação do álcool (*R*)-139.

A preparação do álcool (*R*)-140 foi realizada a partir do éster de Roche (*S*)-141 disponível comercialmente, que foi protegido utilizando 2,2,2-tricloroacetimidato de PMB (**89**) e CSA como catalisador, fornecendo o éster (*S*)-143 em 75% de rendimento. A redução do éster (*S*)-143 foi promovida por LiAlH₄, obtendo-se o álcool (*R*)-140 em 61% de rendimento (Esquema 2.3).^{46b}



Esquema 2.3: Preparação do álcool (*R*)-140.

2.4.2. Análise Espectroscópica de RMN e IV dos Alcoóis (*R*)-**139** e (*R*)-**140**

Os espectros de RMN de ^1H para os álcoois (*R*)-**139** e (*R*)-**140** foram feitos em um espectrômetro equipado com um probe com gradiente de campo de 5 mm, operando a 499,89 MHz. As medidas foram feitas a temperatura de 25 °C usando soluções de 10 mg cm $^{-3}$ em CDCl_3 e em CD_3CN utilizando o solvente como referência de deslocamento químico. As condições típicas para os espectros de ^1H foram: NS 16; janela espectral de 10 kHz com número total de pontos de 32 k, num tempo de aquisição de 3,28 s; *zero filled* de 128 k dando uma resolução digital de 0,15 Hz/ponto.

O espectro de RMN de ^1H para os álcoois **139** e **140** e as constantes de acoplamento (J) e os deslocamentos químicos (δ) foram mensurados diretamente do espectro. Dados de RMN de ^1H pertinentes aos compostos **139** e **140** são apresentados na Tabela 2.1. Na Figura 2.6 apresentam-se a expansão dos espectros de RMN de ^1H dos hidrogênios H_{1a} , H_{1b} , H_{3a} and H_{3b} para os álcoois **139** (3,50-3,75 ppm) e **140** (3,35-3,65 ppm) em CDCl_3 .

A predominância de um confôrmero que seja favorecido pela ligação de hidrogênio, como representada no Esquema 2.1 para os compostos em questão, deve ser refletida nas diferentes constantes de acoplamento vicinais.¹⁰² De fato, existem fortes evidências experimentais para a existência de ligações de hidrogênio intramoleculares para os álcoois **139** e **140**, vindos das constante de acoplamento mensuradas a partir do espectro de RMN de ^1H em CDCl_3 .

Para o álcool **139** ($P = \text{TBS}$, Figura 2.6A e Tabela 2.1), as constantes de acoplamento entre H_{3b}/H_2 e H_{1b}/H_2 são 8,0 e 7,4 Hz, respectivamente, refletindo uma orientação *trans*-diaxial entre estes dois hidrogênios. Para H_{3a}/H_2 e H_{1a}/H_2 as constantes de acoplamento são 4,4 e 4,2 Hz, respectivamente, e são relatados para uma orientação axial-equatorial. Para o álcool **140** ($P = \text{PMB}$, Figura 2.6B e Tabela 2.1), as constantes de acoplamento entre H_{3b}/H_2 e H_{1b}/H_2 são 8,1 e 7,2 Hz, mostrando novamente uma relação *trans*-diaxial entre esses hidrogênios. No caso de H_{3a}/H_2 e H_{1a}/H_2 , as constantes de acoplamento são 4,6 e 4,7 Hz, respectivamente, advindas de uma orientação axial-equatorial.

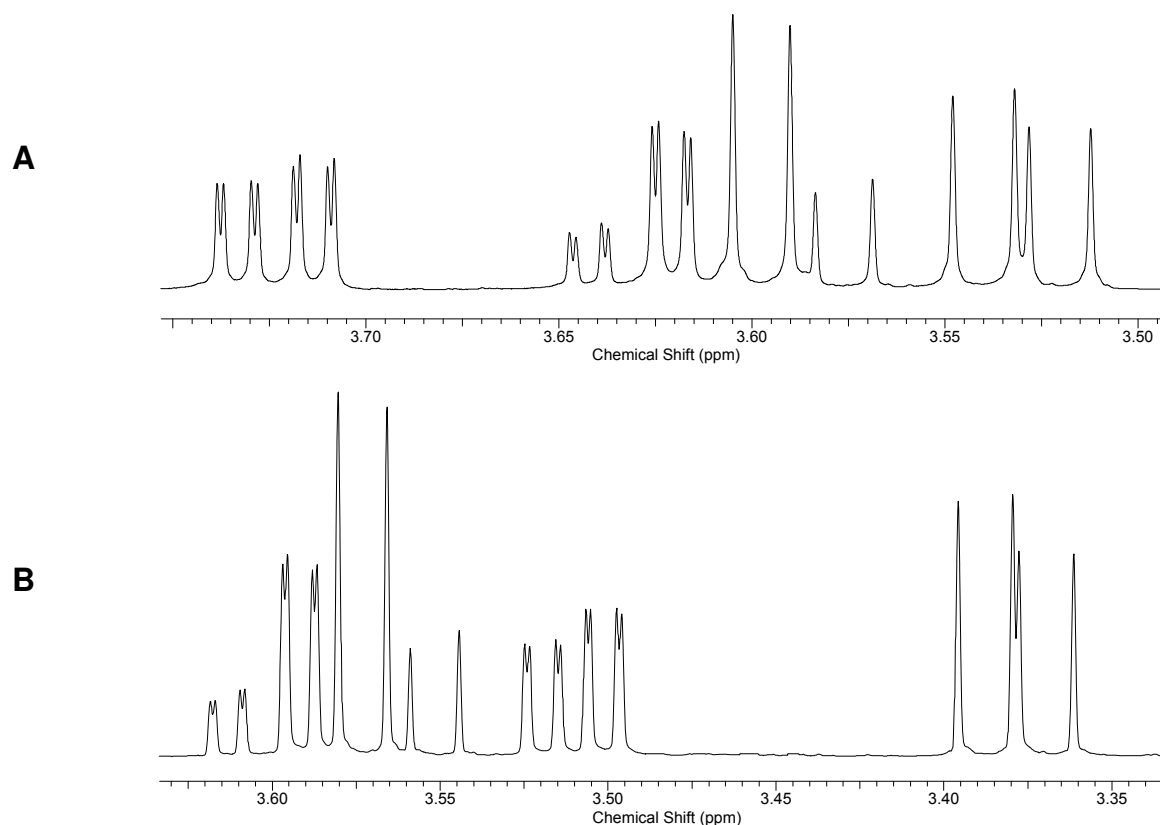


Figura 2.6. Expansão do espectros de RMN de ^1H em CDCl_3 : **A) 139**; **B) 140** (500 MHz).

Além disso, tanto **139** quanto **140** exibem um acoplamento característico a longa distância ($^4J_{\text{H}_1\text{aH}_{3\text{a}}}$) com valores de 0,8 e 0,6 Hz, respectivamente (Figura 2.1). Este tipo de acoplamento a longa distância é esperado para sistemas rígidos e acredita-se que no caso tanto de **139** quanto de **140** a ligação de hidrogênio entre o grupo hidroxila e o oxigênio do grupo OP (para $\text{P} = \text{TBS}$ e $\text{P} = \text{PMB}$), leva a formação de um anel de seis membros do tipo cadeira, como ilustrado no Esquema 2.1, que é provavelmente o confôrmero mais estável, com o grupo metila ocupando uma posição pseudo-equatorial. Tanto o deslocamento químico, quanto as constantes de acoplamento variaram com emprego de CD_3CN como solvente. Além disso, não foi observado acoplamento a longa distância neste caso, como esperado para solventes polares, capazes de fazer uma ligação de hidrogênio. Até onde sabemos, não existem evidências na literatura que suportam a noção de grupos β -OTBS fazerem uma quelação interna ou formarem uma

ligação de hidrogênio num anel de seis membros. Por outro lado, Hoffmann e col. sugerem a existência de uma ligação de hidrogênio intramolecular de β -hidroxil sililéteres levando a anéis de cinco membros, sendo possível a distinção entre os isômeros *syn* e *anti* a partir dos deslocamentos químicos do hidrogênio da hidroxila no espectro de RMN de ^1H .¹¹⁹

Tabela 2.1: Constantes de acoplamento $^2J_{HH}$, $^3J_{HH}$ and $^4J_{HH}$ (Hz) e deslocamentos químicos de hidrogênio (ppm) para os álcoois **139** e **140** em CDCl_3 e CD_3CN como solventes.

		álcool 139 (P = TBS)		álcool 140 (P = PMB)	
		δ	J	δ	J
CDCl_3	H_{1a}	3,63	$J_{\text{H}_{1a}\text{H}_{3a}} = 0,8$; $J_{\text{H}_{1a}\text{H}_2} = 4,2$; $J_{\text{H}_{1a}\text{H}_{1b}} = 10,7$	3,60	$J_{\text{H}_{1a}\text{H}_{3a}} = 0,6$; $J_{\text{H}_{1a}\text{H}_2} = 4,7$; $J_{\text{H}_{1a}\text{H}_{1b}} = 10,7$
	H_{1b}	3,59	$J_{\text{H}_{1b}\text{H}_2} = 7,4$; $J_{\text{H}_{1b}\text{H}_{1a}} = 10,7$	3,57	$J_{\text{H}_{1b}\text{H}_2} = 7,2$; $J_{\text{H}_{1b}\text{H}_{1a}} = 10,7$
	H_{3a}	3,72	$J_{\text{H}_{3a}\text{H}_{1a}} = 0,8$; $J_{\text{H}_{3a}\text{H}_2} = 4,4$; $J_{\text{H}_{3a}\text{H}_{3b}} = 9,9$	3,53	$J_{\text{H}_{3a}\text{H}_{1a}} = 0,6$; $J_{\text{H}_{3a}\text{H}_2} = 4,6$; $J_{\text{H}_{3a}\text{H}_{3b}} = 9,1$
	H_{3b}	3,53	$J_{\text{H}_{3b}\text{H}_2} = 8,0$; $J_{\text{H}_{3b}\text{H}_{3a}} = 9,9$	3,39	$J_{\text{H}_{3b}\text{H}_2} = 8,1$; $J_{\text{H}_{3b}\text{H}_{3a}} = 9,1$
CD_3CN	H_1	3,38	$J_{\text{H}_1\text{OH}} = J_{\text{H}_1\text{H}_2} = 5,7$; $J_{\text{H}_{1a}\text{H}_{1b}} = 10,5$	3,45	$J_{\text{H}_1\text{OH}} = 5,3$; $J_{\text{H}_1\text{H}_2} = 6,3$; $J_{\text{H}_{1a}\text{H}_{1b}} = 10,6$
		3,45	$J_{\text{H}_1\text{OH}} = 5,2$; $J_{\text{H}_1\text{H}_2} = 6,5$; $J_{\text{H}_{1a}\text{H}_{1b}} = 10,5$	3,38	$J_{\text{H}_1\text{OH}} = J_{\text{H}_1\text{H}_2} = 5,9$; $J_{\text{H}_{1a}\text{H}_{1b}} = 10,6$
	H_3	3,53	$J_{\text{H}_3\text{H}_2} = 5,7$; $J_{\text{H}_{3a}\text{H}_{3b}} = 9,9$	3,40	$J_{\text{H}_3\text{H}_2} = 6,4$; $J_{\text{H}_{3a}\text{H}_{3b}} = 9,1$
		3,56	$J_{\text{H}_3\text{H}_2} = 6,3$; $J_{\text{H}_{3a}\text{H}_{3b}} = 9,9$	3,33	$J_{\text{H}_3\text{H}_2} = 5,9$; $J_{\text{H}_{3a}\text{H}_{3b}} = 9,1$

Para **139** e **140**, os espectros a baixa temperatura (0 a -20°C) mostram que com a diminuição da temperatura, foi observado um aumento na constante de acoplamento $^4J_{\text{H}_{1a}\text{H}_{3a}}$ de 0,7-1,1 Hz para **139**, e de 0,6-0,7 Hz para **140**. O mesmo efeito foi observado para $^3J_{\text{H}_{ax}\text{-H}_{ax}}$ (Figura 2.7).

¹¹⁹ Landmann, B.; Hoffmann, R. W. *Chem. Ber.* **1987**, *120*, 331.

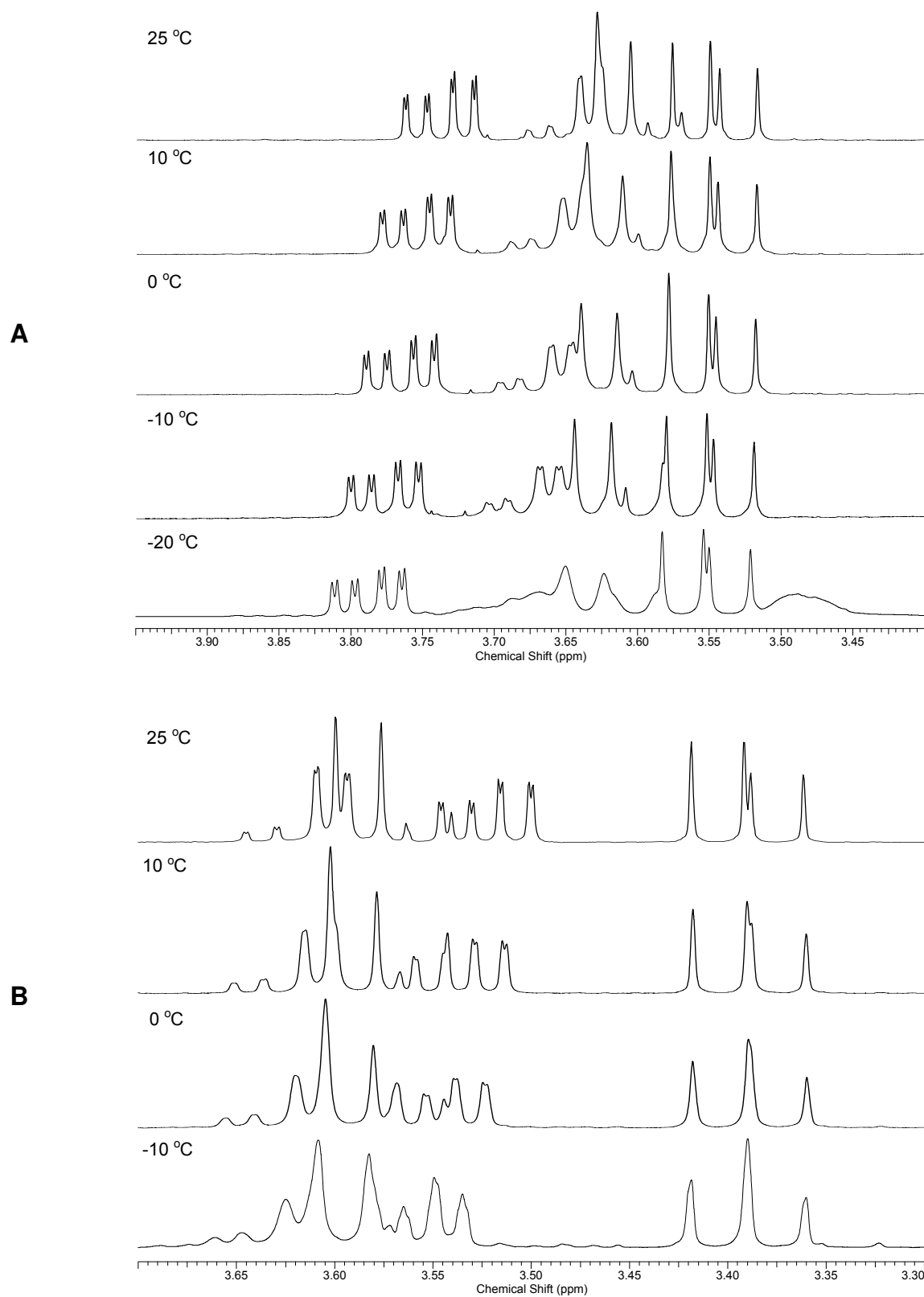


Figura 2.7. Expansões dos espectros de RMN de ^1H a baixa temperatura em CDCl_3 : **A)** 139; **B)** 140 (300 MHz).

A atribuição dos sinais de hidrogênio do composto **140** (P = PMB) foi feita a partir da análise dos mapas de contorno dos espectros de HSQC e HMBC. Nas Figuras 2.8 e 2.9 estão representados os mapas de contorno da expansão dos espectros de RMN de HSQC e HMBC, respectivamente, para o composto **140**.

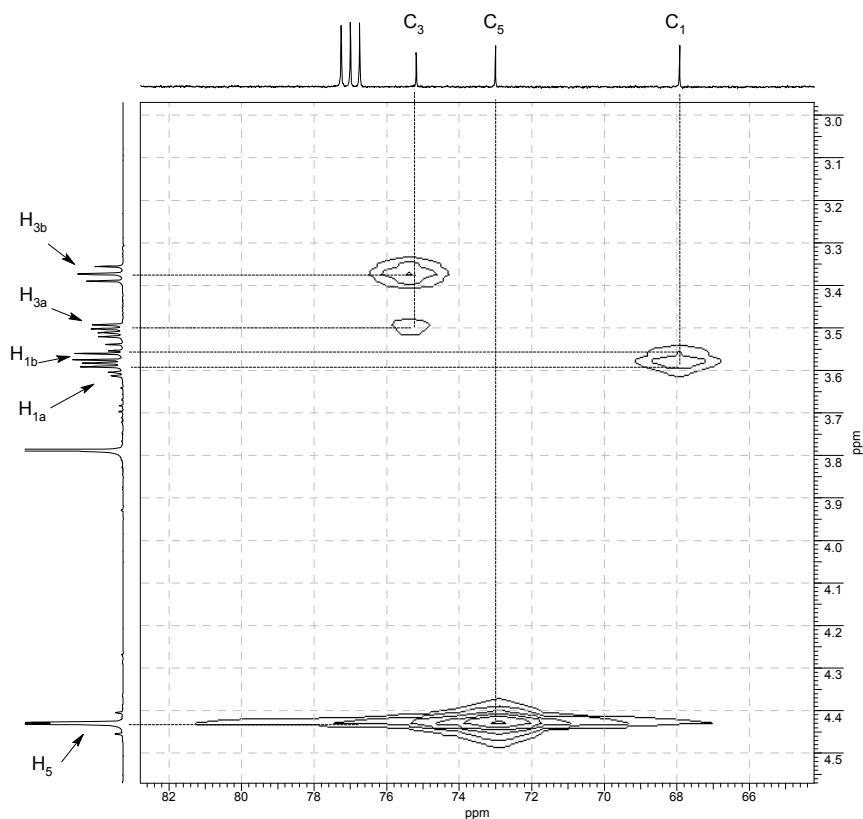


Figura 2.8. Expansão do mapa de contorno do espectro de RMN HSQC para o composto **140** em CDCl_3 .

Pelo mapa de contorno do espectro de RMN de HSQC foi possível atribuir o sinal de ^{13}C em 73,0 ppm como sendo o carbono C_5 , do grupo CH_2 do PMB (Figura 2.8). A análise do mapa de contorno do espectro de RMN de HMBC forneceu a correlação entre os hidrogênios H_{3a} e H_{3b} (3,53 e 3,39 ppm, respectivamente) e o C_5 , a uma distância de 3 ligações. Com isso, por exclusão foram atribuídos os sinais em 3,60 e 3,57 ppm para os hidrogênios H_{1a} e H_{1b} , respectivamente, e 67,9 ppm para o C_1 .

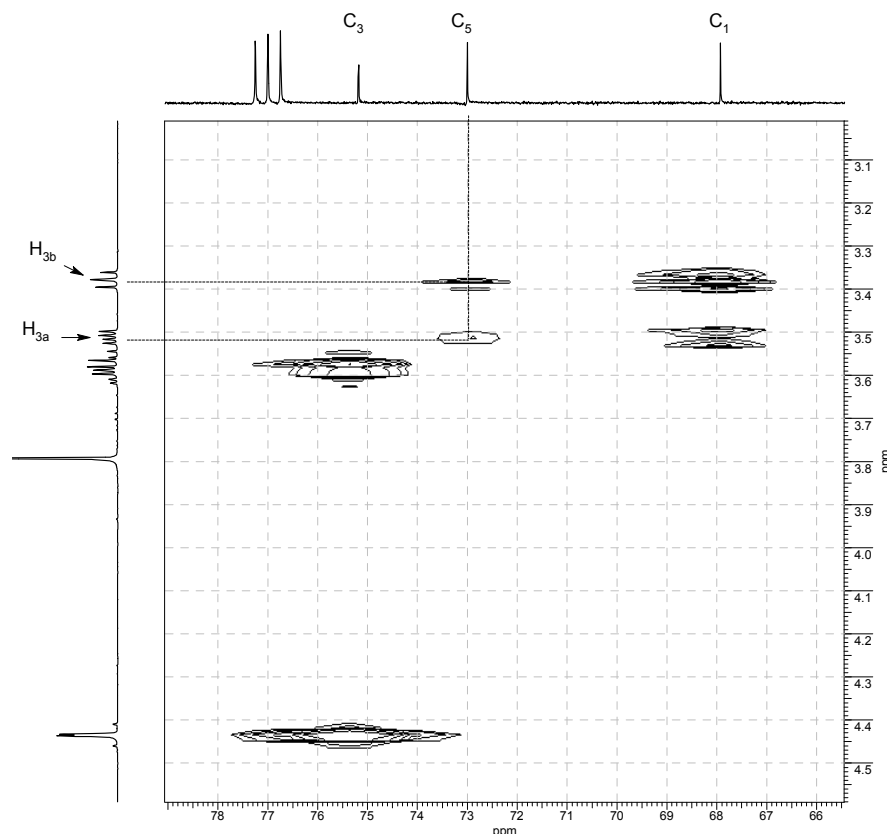


Figura 2.9. Expansão do mapa de contorno do espectro de RMN HMBC para o composto **140** em CDCl_3 .

Tentou-se esta mesma análise para o álcool **139** ($\text{P} = \text{TBS}$). No entanto não foram observadas correlações no espectro de RMN de HMBC entre as metilas do TBS e os hidrogênios H_{3a} e H_{3b} . Por outro lado, analisando a estrutura deste composto, espera-se que os deslocamentos químicos para H_{1a} e H_{1b} não se alterem significativamente em função do grupo protetor (P) presente. Concluiu-se portanto, que os sinais em 3,63 e 3,59 ppm no espectro de RMN de ^1H (Figura 2.6A) correspondem respectivamente, aos hidrogênios H_{1a} e H_{1b} do composto **139**. De fato, os deslocamentos químicos, feição dos sinais e constantes de acoplamento são muito semelhantes, quando comparados aos hidrogênios correspondentes para o composto **140** (Tabela 2.1). Com isso, por exclusão foram atribuídos os deslocamentos químicos para os hidrogênios H_{3a} e H_{3b} como sendo 3,72 e 3,53 ppm, respectivamente, para o composto **139**.

Além disso, observa-se que o protetor de PMB exerce um efeito de blindagem em torno de 0,2 ppm, sobre os sinais de H_{3a} e H_{3b} , em função de sua anisotropia.¹²⁰

A análise dos espectros de IV para os álcoois **139** e **140** foi realizada em duas concentrações diferentes (0,03 e 0,06 mol.L⁻¹) em CHCl₃ e corroborou com os dados de RMN, apresentando duas absorções distintas, uma em torno de 3650 cm⁻¹ (muito fraca) correspondente ao estiramento O-H livre, e uma segunda banda centrada a 3500 cm⁻¹ (muito intensa) que corresponde ao estiramento OH quando este apresenta ligação de hidrogênio intramolecular (Figuras 2.10 e 2.11).¹⁰⁷ Não existe evidência de ligação de hidrogênio intermolecular, uma vez que não observamos estiramentos em torno de 3400-3300 cm⁻¹ nos espectros de IV.

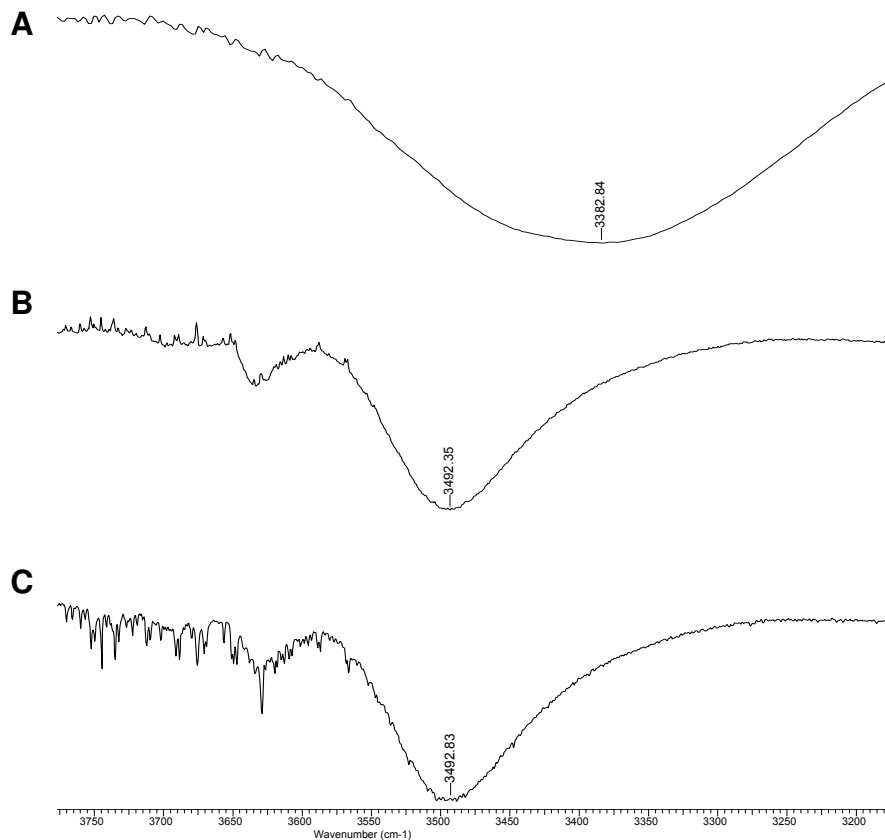


Figura 2.10. Espectro de IV do álcool **139**: **A)** em filme; **B)** 0,03 mol L⁻¹; **C)** 0,03 mol L⁻¹

¹²⁰ Klod, S.; Kleinpeter, E. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **2001**, 1893.

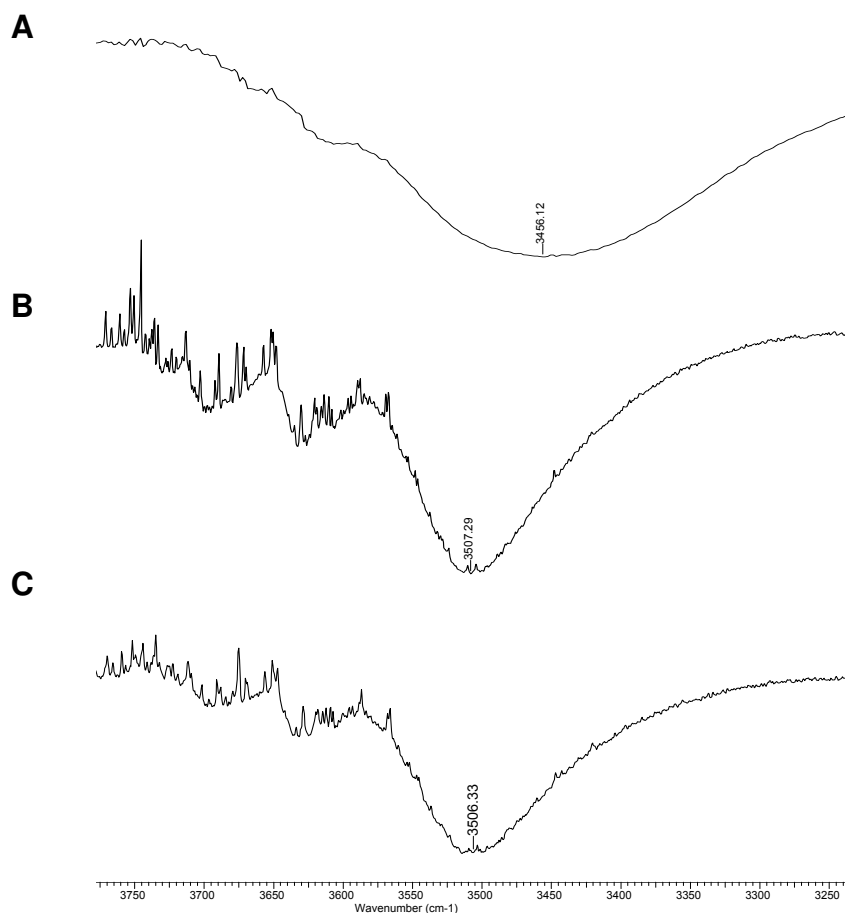


Figura 2.11. Espectro de IV do álcool **140**: **A)** em filme; **B)** 0,03 mol L⁻¹; **C)** 0,03 mol L⁻¹

Todas as observações experimentais apresentadas são consistentes com os álcoois adotando uma ligação de hidrogênio intramolecular, levando a uma conformação como indicada no Esquema 2.1. Estes resultados preliminares sugerem que a baixa basicidade do oxigênio ligado ao silício não influencia em sua capacidade de formar ligações de hidrogênio intramoleculares.

2.4.3. Ligação de Hidrogênio e Análise dos NBOs

Foram construídas as superfícies de energia potencial para os álcoois **139** e **140** a fim de determinar seus confôrmeros mais estáveis. Para o álcool **139** o gráfico de energia potencial foi construído variando-se o diedro ϕ_1 , e para o álcool **140** a PES

(*Potencial Energy Surface* – Superfície de Energia Potencial) foi construída variando-se os diedros ϕ_1 e ϕ_2 (Esquema 2.4, Figura 2.12).

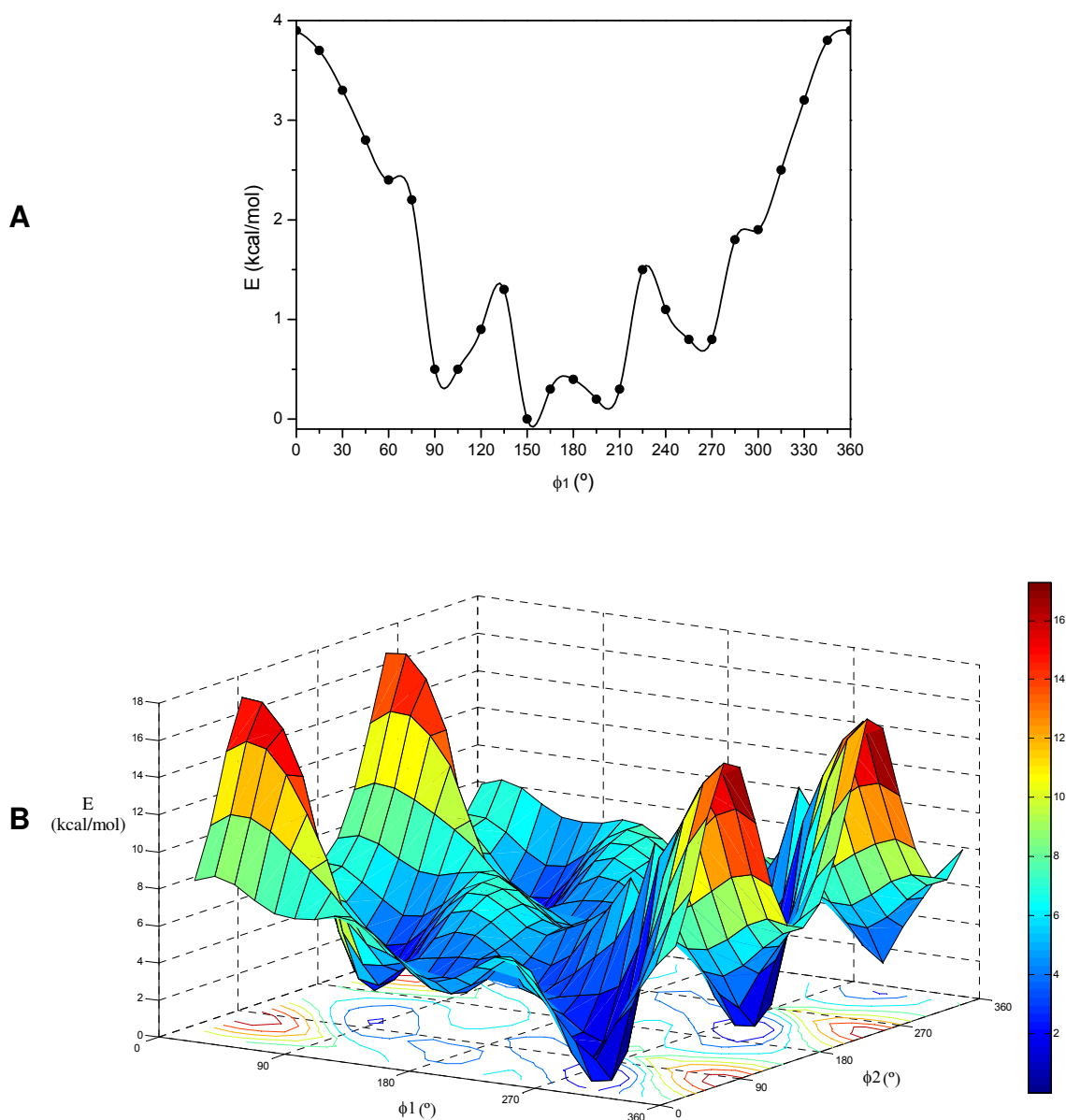
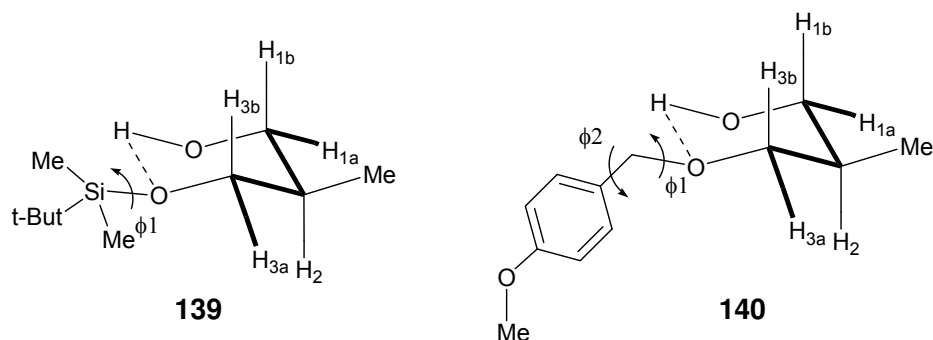


Figura 2.12: **A)** Curva de energia potencial do composto **139** onde $\Delta\phi_1 = 15^\circ$. **B)** PES da estrutura **140** onde $\Delta\phi_1 = 15^\circ$ e $\Delta\phi_2 = 20^\circ$.



Esquema 2.4: Ângulos diedros ϕ_1 e ϕ_2 usados para a construção das PES para os álcoois **139** e **140**.

As geometrias dos confôrmeros mais estáveis dos álcoois **139** e **140** foram reotimizadas em B3LYP/6-311+G(2d,p), sendo apresentadas na Figura 2.13.

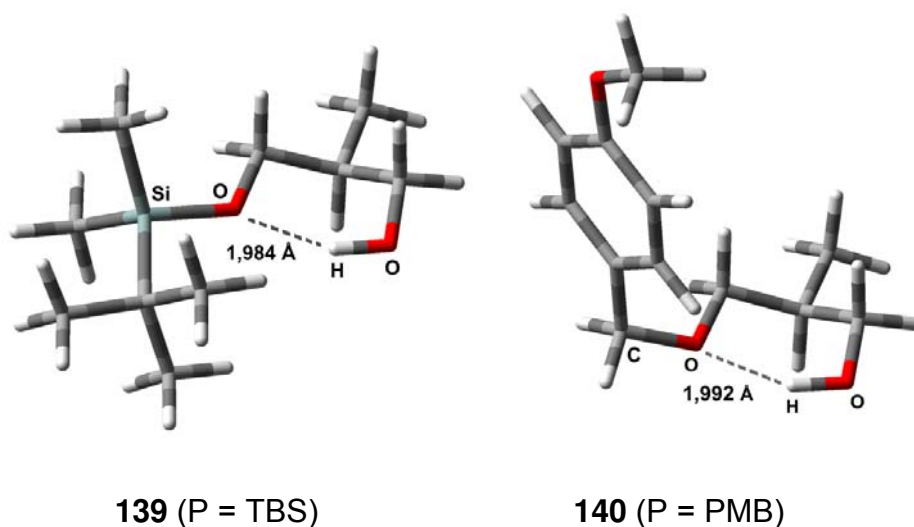


Figura 2.13: Confôrmeros de menor energia para os álcoois **139** e **140**, otimizados em B3LYP/6-311+g(2d,p).

Destas estruturas, foram obtidas as distâncias das ligações de hidrogênio, sendo de 1,984 e 1,992 Å para **139** e **140**, respectivamente. Como pode ser observado, curiosamente, a ligação de hidrogênio é mais curta para o éter de silício **139**. As energias associadas com a ligação de hidrogênio ($LP_O \rightarrow \sigma^*_{OH}$) foram obtidas a partir da análise dos NBOs (4,92 e 4,56 kcal/mol para **139** e **140**, respectivamente). Observa-se

uma concordância entre os valores obtidos a partir da otimização de geometria e a partir da análise dos NBOs, onde o álcool **139** apresenta a distância mais curta (1,984 Å) para a ligação de hidrogênio bem como maior energia de delocalização (4,92 kcal mol⁻¹). No entanto, esperava-se que houvesse um resultado oposto devido a suposta menor basicidade do oxigênio do éter de silício em comparação com o álcool **140** contendo um grupo protetor de PMB.^{48,50}

A partir destes resultados investigou-se se a magnitude inesperada para as ligações de hidrogênio de **139** e **140** é devido a interações repulsivas estéreo-eletrônicas causadas pelos grupos protetores destes álcoois. Para isso, foi realizada otimização de geometria, energia e análise dos NBOs para os compostos **141** (P = SiH₃) e **142** (P = CH₃) (Tabela 2.2, Figura 2.14) e para os complexos entre o metanol e algumas moléculas aceptores, tal como [CH₃OH----O(CH₃)P] (P = CH₃, SiH₃, TMS e *t*-butil), realizados no nível B3LYP/6-311+g(d,p).

Tabela 2.2: Energia de delocalização^a (LP_O → σ*_{O-H}), ocupâncias (*e*) e % de caráter “s” dos *lone pairs* (LP), ocupâncias de σ*_{O-H} da análise de NBO, distâncias^b e ângulos^c para a ligação de hidrogênio das estruturas **139-146**.

Parametros	139	140	141	142	143	144	145	146
LP _{O1} →σ* _{O-H}	4,26	3,17	3,26	2,79	3,71	6,04	6,64	3,13
LP _{O2} →σ* _{O-H}	0,66	1,39	0,41	1,47	4,42	0,33	1,54	5,50
ΣLP _O →σ* _{O-H}	4,92	4,56	3,67	4,26	8,13	6,37	8,18	8,63
Occup. (LP _{O1})	1,9409	1,9603	1,9491	1,9627	1,9603	1,9445	1,9384	1,9540
Occup. (LP _{O2})	1,9157	1,9238	1,9147	1,9230	1,9204	1,9160	1,9161	1,9241
Occup. σ* _{OH}	0,0183	0,0186	0,0146	0,0178	0,0256	0,0191	0,0230	0,0281
% s LP _{O1}	28,59	42,04	32,49	42,33	41,38	32,84	30,00	37,37
% s LP _{O2}	0,16	0,68	0,03	0,53	2,10	0,11	0,85	4,22
R _{OH---O}	1,984	1,992	2,039	2,012	1,909	1,945	1,902	1,898
∠O-H---O	141,3	139,5	137,9	138,2	176,8	168,0	173,8	175,3
∠R-O-C	123,7	114,3	122,1	113,1	112,8	121,8	123,5	117,9
d _{R-O}	1,679	1,430	1,661	1,416	1,420	1,663	1,680	1,456

^a) energia em kcal mol⁻¹; ^b) distancia em Å; ^c) ângulo em grau.

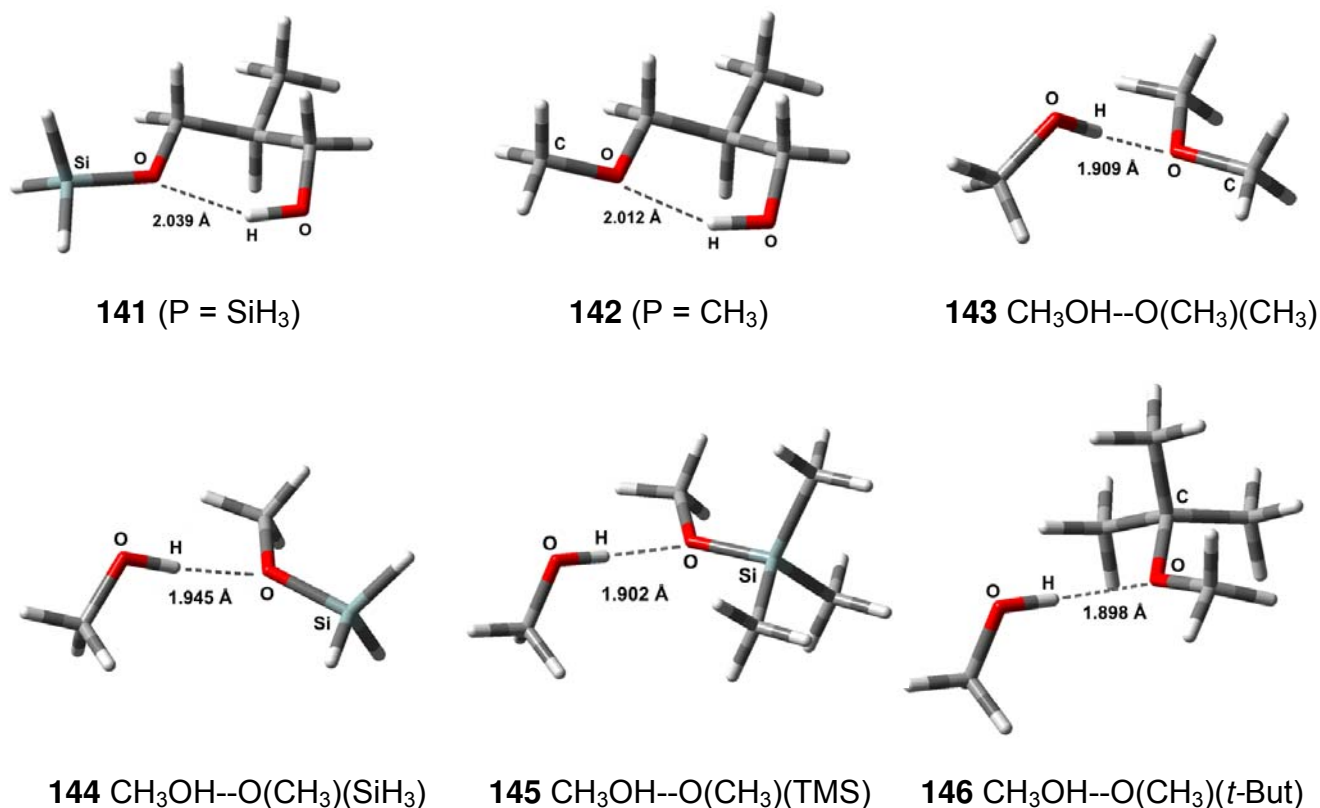


Figura 2.14: Geometrias otimizadas em B3LYP/6-311+g(2d,p) para os compostos **141** e **142**, e para os complexos **143-146**.

Como pode ser observado na Tabela 2.2, as energias de delocalização para as ligações de hidrogênio intermoleculares ($E_{\text{LP}_\text{O} \rightarrow \sigma^*_{\text{OH}}}$) são maiores para os complexos **143-146** em comparação com as ligações de hidrogênio intramoleculares dos compostos cíclicos **139-142**, um fato esperado devido a melhor superposição entre os orbitais envolvidos na ligação de hidrogênio ($\angle \text{O-H} \cdots \text{O}$) para as estruturas dos complexos.¹²¹ Notadamente, os ângulos da ligação de hidrogênio refletem esta observação, com valores mais próximos de 180° para os complexos.

As energias das ligações de hidrogênio, obtidas a partir da análise dos NBOs ($\text{LP}_\text{O} \rightarrow \sigma^*_{\text{OH}}$) são menores para os compostos contendo o grupo SiH_3 , com valores de 3,67 e 6,37 kcal mol^{-1} , para **141** e **144**, respectivamente. No entanto, para grupos protetores de silício substituído, como TBS (álcool **139**) e TMS (complexo **145**),

¹²¹ Rozas, I.; Alkorta, I.; Elguero, J. *J. Phys. Chem. A*. **2001**, *105*, 10462.

observa-se que a energia das ligações de hidrogênio ($LP_O \rightarrow \sigma^*_{OH}$) aumentam para 4,92 e 8,18 kcal mol⁻¹, respectivamente, quando comparadas ao álcool **141** e ao complexo **144**. Da mesma forma, para o complexo **146** ($P = t\text{-Bu}$) a energia $LP_O \rightarrow \sigma^*_{OH}$ é similar (8,63 kcal mol⁻¹) à observada para o complexo **145** ($P = \text{TMS}$).

No caso dos éteres alquílicos, os álcoois **140** ($P = \text{PMB}$) e **142** ($P = \text{CH}_3$), bem como os complexos **143** ($P = \text{CH}_3$) e **146** ($P = t\text{-Bu}$) as energias das ligações de hidrogênio são 4,45, 4,26, 8,13 e 8,63 kcal mol⁻¹, respectivamente. Nestes casos, observa-se também que a substituição do grupo protetor leva a um aumento na energia de delocalização associada as ligações de hidrogênio.

Desta forma, é possível representar uma série decrescente (**146**>**145**>**143**>**144**) de energia de delocalização associada as ligações de hidrogênio intermoleculares, e do mesmo modo, uma série decrescente (**139**>**140**>**142**>**141**) de energia das ligações de hidrogênio intramoleculares. Estas duas séries são consistentes com a série (CH_3OY ; $Y = t\text{-Bu} \approx \text{TMS} > \text{CH}_3\text{SiH}_2 > \text{CH}_3\text{CH}_2 > \text{CH}_3 \approx \text{SiH}_3$) observada por Jorgensen para a afinidade protônica em éteres de silício e alquílicos substituídos.¹¹² Uma série similar foi observada por Pitt para a basicidade do oxigênio das moléculas isoladas.¹²²

As distâncias (O-H---O) seguem as mesmas tendências das energias das ligações de hidrogênio. As distâncias são mais curtas para os compostos contendo grupos protetores de silício substituído (**139** (1,984 Å) e **145** (1,902 Å)), do que para os compostos com o grupo protetor SiH_3 (**141** (2,039 Å) e **144** (1,945 Å)). A distância de ligação de hidrogênio para os complexos **143-146** apresentou uma grande variação quando comparada com os álcoois **139-142** refletindo a melhor aproximação entre as moléculas individuais.

Também observou-se que o oxigênio ligado ao silício apresenta menor ocupância eletrônica em seus pares de elétrons não ligantes (Tabela 2.2) devido a grande interação com o orbital antiligante $\sigma^*_{\text{Si-R}}$ ($LP_O \rightarrow \sigma^*_{\text{Si-R}}$). Esta maior doação reflete no aumento dos ângulos $\angle_{\text{R-O-C}}$ em cerca de 10°. A partir das análises de NBO (Tabela 2.3), observa-se que estas doações são maiores para os compostos contendo silício (**139**, **141**, **144** e **145**). As energias dos orbitais antiligantes $\sigma^*_{\text{Si-R}}$ são menores do que para $\sigma^*_{\text{C-R}}$ ($R = \text{H}$ ou C), permitindo que a delocalização dos elétrons do oxigênio

¹²² Pitt, C. G.; Bursey, M. M.; Chatfield, D. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1976**, 434.

nos compostos contendo silício seja maior.⁶³ Estes resultados estão de acordo com as observações feitas por Schreiber e *col.*⁵⁰

Tabela 2.3: Energia de delocalização (kcal.mol⁻¹) dos pares de elétrons não ligantes do oxigênio sobre o orbital antiligante σ^*_{X-R} (X = Si ou C) nos álcoois protegidos **139-142** e complexos **143-146**.

	139	140	141	142	143	144	145	146
LP _{O1} → σ^*_{X-R}	5,51	4,49	4,56	3,38	3,92	4,44	5,17	4,01
LP _{O2} → σ^*_{X-R}	11,60	10,50	12,20	12,17	11,25	12,12	11,65	9,27
Total LP _O → σ^*_{X-R}	17,11	14,99	16,76	16,05	15,17	16,56	16,82	13,28

Uma racionalização para o efeito de substituição no silício pode ser feita levando-se em conta a hibridização dos LP_O e as energias dos orbitais moleculares das moléculas estudadas.

A análise das hibridizações dos LP_O dos compostos estudados revela um resultado bastante curioso. Na Tabela 2.2 verifica-se um caráter “s” de LP_{O1} em torno de 28-32% para os éteres de silício **139**, **142**, **144** e **145**, e para os éteres alquílicos **140**, **142**, **143** e **146** observa-se um caráter “s” em torno de 37-42%. A maior doação de LP_{O1} sobre o orbital antiligante σ^*_{Si-R} (LP_{O1} → σ^*_{Si-R}) (Tabela 2.3), leva ao aumento de seu caráter “p”, pois para que esta delocalização ocorra é necessário que o LP_{O1} torne-se mais direcionado. Este aumento do caráter “p” para o LP_{O1} acompanha o aumento na substituição do silício (Tabela 2.2). O aumento do caráter “p” de LP_{O1} favorece a sobreposição sobre o orbital antiligante σ^*_{OH} da hidroxila, levando ao aumento na energia de delocalização (LP_{O1} → σ^*_{OH}) associada as ligações de hidrogênio (Tabela 2.2). Já para LP_{O2}, parece existir um favorecimento positivo em sua sobreposição sobre o orbital antiligante σ^*_{OH} na ligação de hidrogênio com o aumento do caráter “s”. Essa tendência pode ser observada na Tabela 2.2, e está associada ao efeito de repolarização (redistribuição de carga) dos orbitais envolvidos na ligação de hidrogênio.

A Figura 2.15 representa esquematicamente as ligações de hidrogênio entre os pares de elétrons não ligantes do oxigênio ($LP_{O1} \rightarrow \sigma^*_{OH}$) obtidas a partir da sobreposição dos orbitais para o composto **142** (Figura 2.15A), e entre o complexo **143** (Figura 2.15B) das estruturas otimizadas em B3LYP/6-311+g(2d,p).

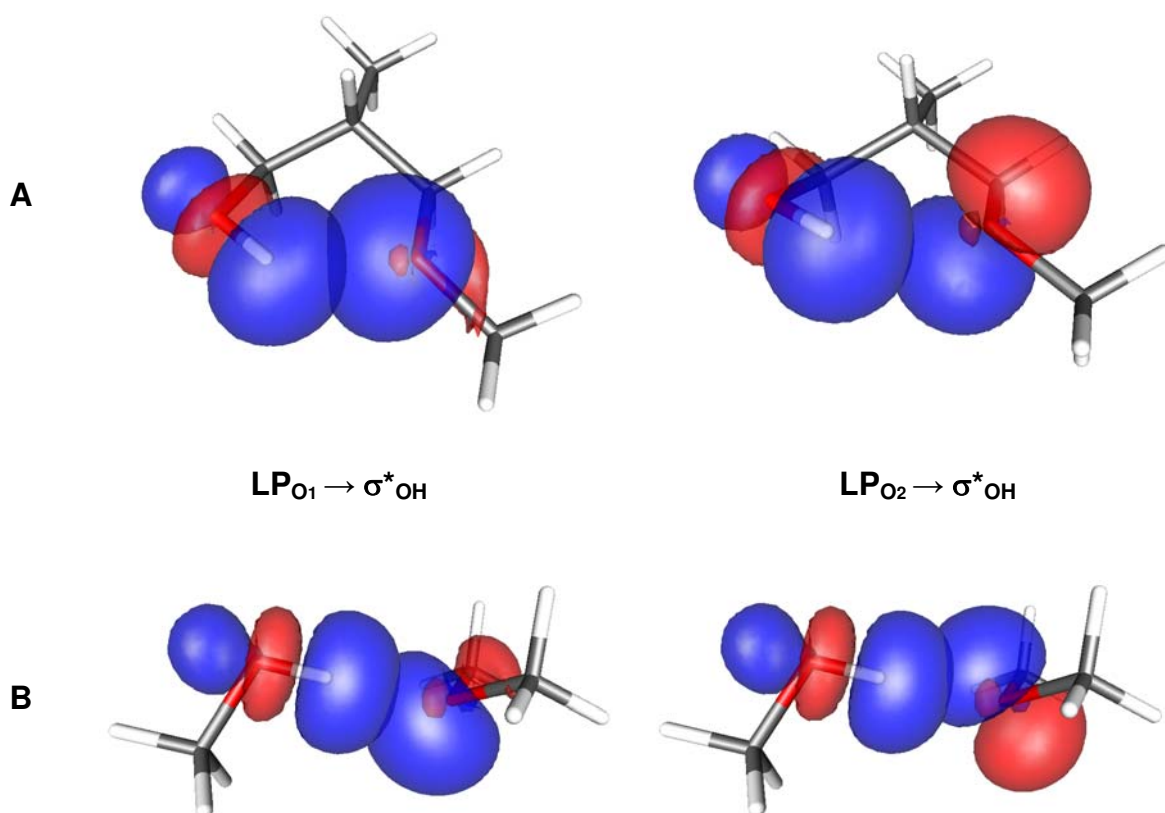


Figura 2.15: Sobreposição de LP_{O1} e LP_{O2} sobre o orbital antiligante σ^*_{O-H} : **A)** composto **142** ($P = CH_3$); **B)** complexo **143** ($P = CH_3$).

Com relação a contribuição dos LP_O na magnitude das ligações de hidrogênio, observa-se que para os compostos **139-142**, a aproximação dos orbitais é limitada pela geometria da molécula. Desta forma a contribuição de LP_{O2} é sempre menor com relação a LP_{O1} (Figura 2.15, Tabela 2.2). No caso dos complexos **143-146**, a aproximação não é limitada pela geometria, e, a menor contribuição na ligação de hidrogênio para os LP_{O2} dos compostos contendo protetor de silício está associada a sua grande participação nas interações híperconjugativas com o orbital antiligante σ^*_{Si-R} .

($LP_{O_2} \rightarrow \sigma^*_{Si-R}$) quando comparado aos protetores alquílicos. Este fato é explicado tendo em vista que o orbital LP_{O_2} é mais envolvido que LP_{O_1} nas interações hiperconjugativas com o grupo σ^*_{Si-R} para os éteres de silício.

Tendo em vista estes dados, resta saber por que as ligações de hidrogênio entre os éteres de silício substituídos (**139** e **145**) se igualam em magnitude quando comparadas aos éteres alquílicos, e por que os éteres **141** e **144** não seguem esta mesma tendência. Fica claro pelos dados apresentados que a explicação não se resume a hibridização e ocupância dos pares de elétrons não ligantes destes compostos, visto serem relativamente iguais. Analisando as moléculas aceptoras **147-150**, é possível uma melhor compreensão a respeito da magnitude das ligações de hidrogênio levando-se em conta as energias dos orbitais HOMO e HOMO-1. As estruturas foram completamente otimizadas em B3LYP/6-311+G(2d,p) e estas geometrias foram utilizadas para os cálculos de energia utilizando o nível de teoria HF/6-311+G(2d,p).⁶¹ Na Tabela 2.4 estão representadas as energias HOMO e HOMO-1 para as moléculas aceptoras **147-150**.

Tabela 2.4: Energias HOMO e HOMO-1 das moléculas aceptoras **147-150**.^a

$$P-O-CH_3$$

147. P = CH₃
148. P = SiH₃
149. P = TMS
150. P = *t*-Bu

	147	148	149	150
HOMO-1	-13,1	-12,6	-11,5	-12,1
HOMO	-11,5	-12,0	-11,2	-11,2

^a Energias de orbitais moleculares em eV.

Na Figura 2.16 temos representado as funções de onda correspondentes aos orbitais HOMO e HOMO-1.

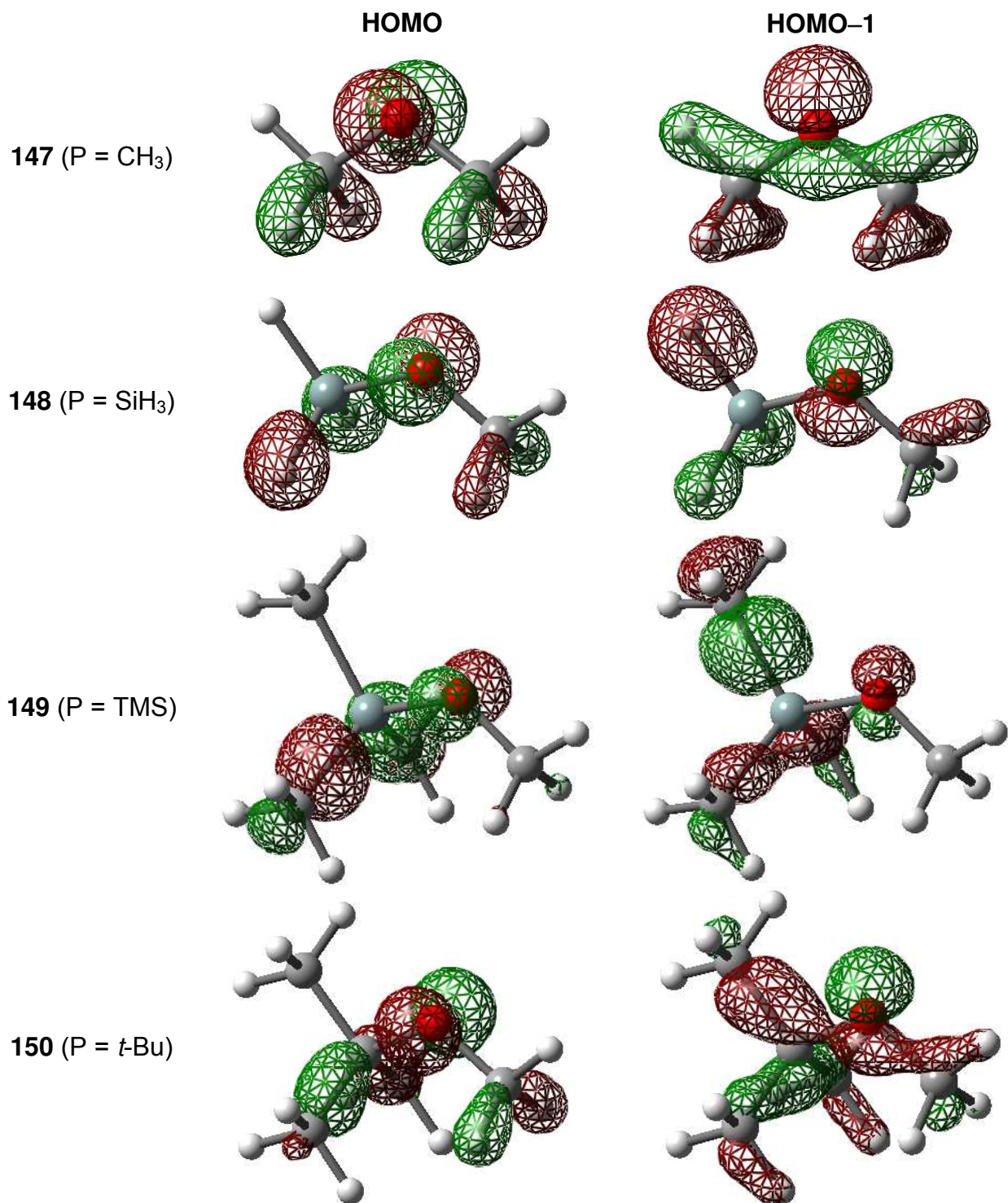


Figura 2.16: Orbitais HOMO e HOMO-1 das moléculasceptoras **147-150** em HF/6-311+G(2d,p). Função de onda com nível de contorno de $\pm 0,08$ ua.

A partir da Figura 2.16, verifica-se que os coeficientes do oxigênio são reduzidos frente a um protetor de silício. Além disso, observa-se claramente que os coeficientes do oxigênio para os orbitais contendo protetores substituídos são menores, indicando uma maior combinação entre $LP_{O_2} + \pi'_{X-R}$ e $LP_{O_1} + \pi'_{X-R}$ com π'^*_{X-R} (Figura 2.5).

Também observou-se para os éteres de silício que uma maior energia HOMO e HOMO–1 (Tabela 2.4) leva à ligações de hidrogênio de maior intensidade (Tabela 2.2). Supõe-se que os orbitais π'_{SiH_3} e $\pi'^*_{SiH_3}$ sejam de menor energia do que os orbitais $\pi'_{Si(CH_3)_3}$ e $\pi'^*_{Si(CH_3)_3}$, respectivamente. Desta forma, as interações propostas por Schreiber⁵⁰ entre $LP_{O_2} + \pi'_{Si(CH_3)_3}$ e $LP_{O_1} + \pi'_{Si(CH_3)_3}$ (Figura 2.5) das moléculas acceptoras contendo silício substituído, com o orbital antiligante $\pi'^*_{Si(CH_3)_3}$ deverão levar a orbitais HOMO e HOMO–1 de maior energia, levando a ligações de hidrogênio mais intensas. Além disso, na Tabela 2.4 verifica-se curiosamente que a energia HOMO–1 é maior para **149** ($CH_3OSi(CH_3)_3$) quando comparada com a de **150** ($CH_3OC(CH_3)_3$). Esta tendência se expressa claramente no maior valor da energia para a ligação de hidrogênio $LP_{O_1} \rightarrow \sigma^*_{OH}$ para os compostos **145** e **146**.

Os dados de energia de ionização para as moléculas acceptoras **148** e **149** são mostrados na Figura 2.17 e corroboram com as observações feitas anteriormente de que as energias HOMO e HOMO–1 são maiores para éteres de silício substituídos.¹⁰⁷

A partir da análise dos orbitais moleculares do SiH_4 e do $Si(CH_3)_4$, foram estimadas as energias para os orbitais π'_{Si-R} e π'^*_{Si-R} (Figura 2.17). Verifica-se um valor teórico cerca de 1,5 eV menor que os valores experimentais obtidos a partir da energia de ionização destas moléculas. No entanto, os valores teóricos mostram claramente a mesma tendência relativa, comparados aos valores experimentais. Dito isso, observa-se que a energia do orbital antiligante $\pi'^*_{Si(CH_3)_3}$ é cerca de 3 eV maior que o orbital antiligante $\pi'^*_{SiH_3}$. Verifica-se também que o *gap* de energia entre os orbitais $\pi'_{Si(CH_3)_3}$ e $\pi'^*_{Si(CH_3)_3}$ é de 4,5 eV, ou seja, metade do valor entre π'_{SiH_3} e $\pi'^*_{SiH_3}$, o que explica a maior sobreposição dos orbitais $LP_{O_2} + \pi'_{Si(CH_3)_3}$ e $LP_{O_1} + \pi'_{Si(CH_3)_3}$ (Figura 2.5) com $\pi'^*_{Si(CH_3)_3}$ apesar da grande energia deste orbital antiligante comparado com $\pi'^*_{SiH_3}$.

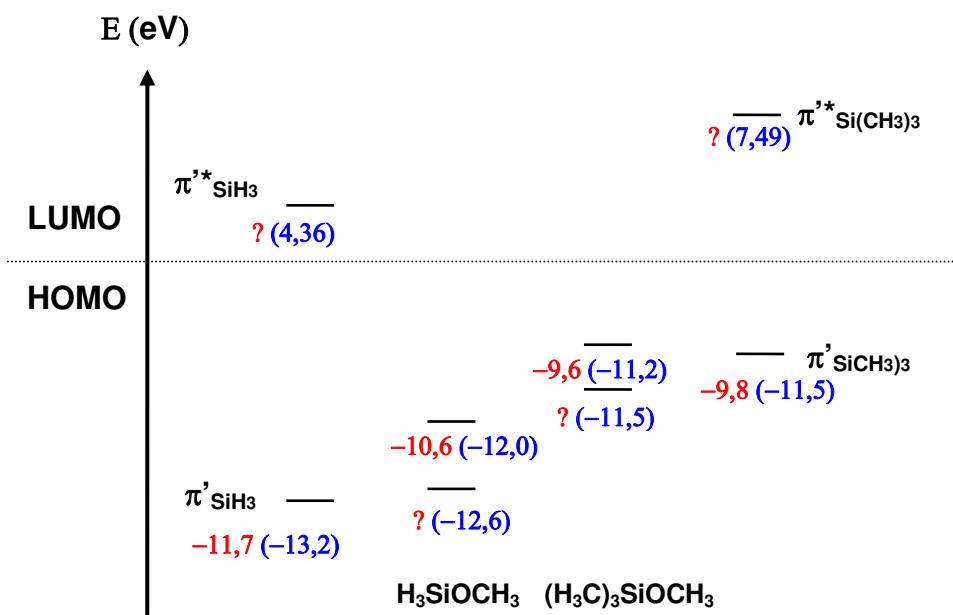


Figura 2.17: Energia dos orbitais de fronteira de éteres de silício. Energias experimentais obtidas a partir da energia de ionização das moléculas (eV). Energias estimadas em HF/6-311+G(2d,p) em parênteses (eV).

2.5. Conclusões

Nesta segunda parte do trabalho, mostrou-se que é possível a existência de ligações de hidrogênio em éteres de silício substituídos, com a mesma magnitude de éteres alquílicos, contrariando um consenso que foi disseminado na literatura, em virtude da diminuição na basicidade no oxigênio em éteres de silício. Para isso, um estudo experimental foi conduzido em álcoois protegidos com TBS (**139**) e PMB (**140**), mostrando que as magnitudes das ligações de hidrogênio intramoleculares nestes compostos são semelhantes. Estudos teóricos foram conduzidos avaliando-se os fatores que influenciam a ligação de hidrogênio nestes tipos de sistema, corroborando com os resultados experimentais obtidos. Observou-se que as ligações de hidrogênio não estão associadas apenas a basicidade do oxigênio doador, mas que fatores como a energia, simetria e hibridização dos pares de elétrons não ligantes contribuem na magnitude das ligações de hidrogênio.

Parte deste trabalho foi publicado na forma de um artigo completo na revista *Journal of Physical Chemistry A* intitulado “*Intra- and Intermolecular Hydrogen Bonds in Alkyl and Silyl Ethers: Experimental and Theoretical Analysis*”.¹²⁰

¹²⁰ Dias, L. C.; Ferreira, M. A. B.; Tormena, C. F. *J. Phys. Chem. A* **2008**, *112*, 232.

3. Parte Experimental

3.1. Reagentes e Solventes

Os reagentes e solventes disponíveis comercialmente foram previamente purificados e secos conforme procedimentos descritos na literatura.¹²¹ Trietilamina, DIPEA, acetonitrila, tolueno, e diclorometano foram tratados com hidreto de cálcio e destilados antes do uso. Hexano foi tratado com sódio metálico e destilado antes do uso. Ácido acético foi destilado na presença de anidrido acético e óxido de crômio (III) antes do uso. Tetraidrofurano (THF) e éter etílico foram tratados com sódio metálico e benzofenona e destilados antes do uso. Benzaldeído, anisalaldeído, propionaldeído e butiraldeído foram destilados sobre hidroquinona e mantidos sob atmosfera de argônio. Ácido trifílico e tetracloreto de titânio foram destilados antes do uso. Os demais reagentes foram utilizados sem tratamento prévio. As reações foram realizadas sob atmosfera de argônio.

3.2. Métodos Cromatográficos

Utilizou-se cromatografia de adsorção em coluna (cromatografia flash), cuja fase estacionária foi sílica-gel (200-400 Mesh, Acros), 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 (CCD ou TLC), utilizando placas obtidas a partir de cromatofolhas de alumínio impregnadas com sílica gel 60 F₂₅₄ (Merck).

3.3. Métodos Espectrofotométricos

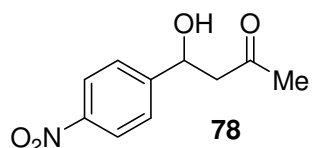
¹²¹ Armarego, W. L. F.; Chai, C. L. L. *"Purification of Laboratory Chemical"* Elsevier, Cornwall, 5^a ed., 2003.

Os espectros na região do infravermelho foram obtidos em um aparelho Perkin-Elmer 1600 FTIR. Os espectros de massas de alta resolução foram realizados utilizando um instrumento q-Tof da Waters (Micromass), cujas voltagens do capilar, do cone e do extractor foram 3000 V, 30 V, e 5 V respectivamente. A temperatura do bloco de dessolvatação e do gás de solvatação foi de 150 °C.

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de ^1H) e de carbono desacoplado (RMN de ^{13}C) foram obtidos nos aparelhos Varian Gemini (250), Varian Inova (500), Bruker 250 e Bruker 300, e os deslocamentos químicos (δ) foram expressos por parte por milhão (ppm) tendo como referência interna o clorofórmio e benzeno deuterados (7,25 e 7,16 ppm respectivamente) para os espectros de RMN de ^1H e para os espectros de RMN de ^{13}C (77,0 e 128,0 ppm respectivamente). A multiplicidade das bandas de absorção dos hidrogênios nos espectros de ^1H foram reportados como: s = simpleto, sl = simpleto largo, d = duplete, t = tripleto, q = quarteto, quint = quintuplete, sext = sexteto, dd = duplo duplete, dt = duplo tripleto, ddd = duplo duplo duplete, m = multiplete. As constantes de acoplamento em Hz. Sinais entre parênteses correspondem aos hidrogênios que se diferenciaram dos produtos diastereoisoméricos em menor proporção.

3.4. Procedimentos Experimentais

(4*RS*)-hidroxi-4-(4-nitrofenil)butan-2-one (**78**)



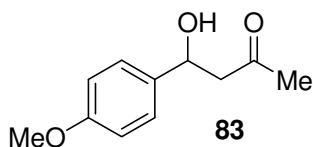
A uma solução de 4-nitrobenzaldeído (5,00 g; 33,1 mmol), acetona (45 mL) e água (45 mL) foi adicionado pirrolidina (0,42 mL; 5,97 mmol). Manteve-se sob agitação a temperatura ambiente por 5 min. A solução foi então extraída com CH_2Cl_2 (2 x 250 mL). A fase orgânica foi lavada com água (2 x 500 mL) e seca sobre MgSO_4 , filtrada, e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica flash (sílica gel 200-400 mesh) utilizando como eluente uma mistura de hexano:acetato de etila (6:4), dando 5,86 g (85%) de **78** como um sólido amarelo.

Rf 0,21 (30% EtOAc em Hexano)

RMN ^1H (300 MHz; CDCl_3) δ 2,23 (s, 3H); 2,84-2,90 (m, 2H); 3,60 (s, 1H); 5,27 (dd, J = 5,0 e 7,4 Hz, 1H); 7,55 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 8,22 (d, J = 8,8 Hz, 2H).

RMN ^{13}C (75 MHz; CDCl_3) δ 30,7; 51,5; 68,9; 123,8; 126,4; 147,3; 149,9; 208,5.

(4*RS*)-hidroxi-4-(4-metóxfenil)butan-2-one (83)



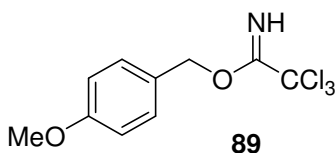
A uma solução de anisaldeído (3,00 g; 2,68 mL; 22,0 mmol), acetona (30 mL) e água (30 mL) foi adicionado pirrolidina (0,54 mL; 6,6 mmol). Manteve-se sob agitação a temperatura ambiente por 5 min. A solução foi então extraída com CH_2Cl_2 (2 x 250 mL). A fase orgânica foi lavada com água (2 x 500 mL) e seca sobre MgSO_4 , filtrada, e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica flash (sílica gel 200-400 mesh) utilizando como eluente uma mistura de hexano:acetato de etila (6:4), dando 2,05 g (48%) de **83** como um óleo amarelo.

R_f 0,24 (40% EtOAc em Hexano)

RMN ^1H (250 MHz; CDCl_3) δ 2,18 (s, 3H); 2,77 (dd, J = 3,3 e 17,3 Hz, 1H); 2,88 (dd, J = 8,8 e 17,3 Hz, 1H); 2,79 (s, 3H); 5,09 (dd, J = 3,3 e 2,8 Hz, 1H); 6,87 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,26 (d, J = 8,5 Hz, 2H).

RMN ^{13}C (75 MHz; CDCl_3) δ 30,7; 51,9; 55,3; 69,5; 113,9; 126,9; 134,9; 159,1; 209,1.

2,2,2-tricloroacetimidado de *p*-metoxibenzila (89)

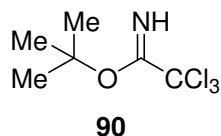


Em uma suspensão de NaH 60% (0,018 g; 0,45 mmol) em 7 mL de Et_2O , sob atmosfera de argônio a temperatura ambiente, foi adicionado gota a gota 0,61 mL (0,68 g; 4,9 mmol) do álcool 4-metoxibenzílico. A suspensão resultante foi agitada por cerca de 1 hora. Então, a mistura foi resfriada a 0 °C, e 0,49 mL (0,71 g; 4,9 mmol) de tricloroacetoneitrila foi adicionado durante 15 min. Deixou-se por um tempo adicional de 5 min a 0 °C e a temperatura ambiente por 20 min. A mistura foi transferida para um funil de separação, lavado com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio, e seca sobre MgSO_4 , filtrada, e concentrada em vácuo, fornecendo o acetimidato como um óleo incolor.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,37 (s, 1H); 7,38 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H); 6,92 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H); 5,28 (s, 2H); 3,82 (s, 3H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 162,5; 159,7; 129,7; 127,4; 113,9; 70,6; 55,2.

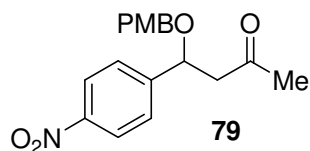
2,2,2-tricloroacetimidado de *t*-butila (**90**)



Terc-butóxido de potássio (0,168 g; 1,50 mmol) foi dissolvido em *terc*-butanol (3,0 mL) e esta solução foi adicionada durante 15 minutos a uma solução de tricloroacetetonitrila (2,16 g; 1,50 mL; 15,5 mmol) em éter etílico seco (5 mL) resfriado a 0 °C sobre atmosfera de argônio. A mistura amarela foi então aquecida a temperatura ambiente e agitada por 1 hora. Em seguida, a solução foi aquecida sob refluxo por 1 hora. A mistura reacional foi então concentrada a vácuo e o óleo residual foi dissolvido em *n*-pentano (10 mL). O resíduo foi então filtrado, concentrado a vácuo e o óleo residual foi então destilado (p.e. 65-69 °C/12 mm de Hg), levando a 2,2 g (65%) de **90** como um óleo incolor, tornando-se sólido ao ser armazenado no freezer.

RMN ^1H (250 MHz, C_6D_6) δ 1,45 (s, 9H); 8,30 (sl, 1H).

(4*RS*)-4-(4-metoxibenziloxi)-4-(4-nitrofenil)butan-2-one (**79**)



A uma solução do álcool **78** (1,00 g; 4,78 mmol) e 2,2,2-tricloroacetimidato de *p*-metóxi benzila **89** (2,02 g; 7,15 mmol) em Et_2O (30 mL), sob atmosfera de argônio, a 0 °C, foi cuidadosamente adicionado uma solução 0,14 M de ácido trifílico em Et_2O (0,5 mL; 0,0683 mmol) gota a gota. Depois de 10 horas a temperatura ambiente, a reação foi particionada com solução 10% de NaHCO_3 e a fase aquosa foi extraída com Et_2O . A fase orgânica foi combinada e seca sobre MgSO_4 , filtrada, e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica flash (sílica gel 200-400 mesh) utilizando como eluente uma mistura de hexano:acetato de etila (7:3), fornecendo a metilcetona **79** como um sólido amarelo claro em 64% (1,01 g, 3,07 mmol) de rendimento.

Rf 0,54 (40% EtOAc in hexane).

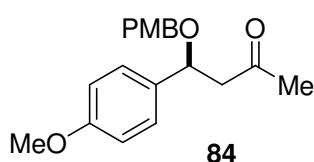
^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 2,15 (s, 3H); 2,63 (dd, J = 4,6 e 16,5 Hz, 1H); 3,05 (dd, J = 8,5 e 16,5 Hz, 1H); 3,80 (s, 3H); 4,27 (d, J = 11,0 Hz, 1H); 4,34 (d, J = 11,0 Hz, 1H); 4,99 (dd, J = 4,6 e 8,5 Hz, 1H); 6,86 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,17 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,56 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 8,23 (d, J = 8,8 Hz, 2H).

^{13}C NMR (75MHz, CDCl_3) δ 31,0; 51,6; 55,3; 71,2; 76,2; 113,8; 123,9; 127,4; 129,3; 129,5; 147,5; 149,0; 159,3; 205,2.

IR ν_{max} (film) 3485, 3392, 3055, 2958, 2842, 1720, 1612, 1515, 1418, 1348, 1265, 1175, 1093, 1034, 856, 73

HRMS calculado $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_5\text{Na}$: 352,1161; encontrado: 352,1196.

(4*RS*)-4-(4-metoxibenziloxi)-4-(4-metoxifenil)butan-2-one (84):



A uma solução de **83** (1,60 g, 8,24 mmol) e 2,2,2-tricloroacetimidato de *p*-metóxi-benzila **89** (4.66 g, 16.5 mmol) em CH_2Cl_2 (25 mL), sob atmosfera de argônio, a 25 °C, foi adicionado ácido canforsulfônico (catalítico). Depois de 7 horas a temperatura ambiente, a reação foi particionada com solução 10% de NaHCO_3 e a fase aquosa foi extraída com Et_2O . A fase orgânica foi combinada e seca sobre MgSO_4 , filtrada, e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica flash (sílica gel 200-400 mesh) utilizando como eluente uma mistura de hexano:acetato de etila (7:3), fornecendo a metilcetona **84** como um óleo amarelo claro em 57% (1,48 g, 4,70 mmol) de rendimento.

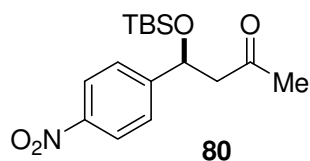
Rf 0,55 (40% EtOAc em hexano).

^1H NMR (250 MHz, C_6D_6) δ 1,72 (s, 3H); 2,31 (dd, J = 4,6 e 15,6 Hz, 1H); 2,83 (dd, J = 8,7 e 15,6 Hz, 1H); 3,29 (s, 3H); 3,33 (s, 3H); 4,21 (d, J = 11,1 Hz, 1H); 4,37 (d, J = 11,1 Hz, 1H); 4,90 (dd, J = 4,6 e 8,7 Hz, 1H); 6,85-6,75 (m, 4H); 7,26-7,14 (m, 4H).

^{13}C NMR (63 MHz, C_6D_6) δ 30,6; 52,1; 54,8; 70,4; 77,3; 114,0; 114,3; 128,3; 129,6; 131,0; 134,0; 159,7; 159,9; 204,5.

IR ν_{max} (film) 3001, 2957, 2935, 2908, 2837, 1715, 1612, 1585, 1514, 1463, 1357, 1302, 1248, 1173, 1070, 1034, 835.

HRMS (ESI TOF-MS): calculado $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{Na}$: 337,1416; found: 337,1228.

(4*RS*)-4-(*t*-butildimetilsililoxi)-4-(4-nitrofenil)butan-2-one (80)

A uma solução do álcool **78** (1,00 g; 4,78 mmol) em DMF (15,4 mL), sob atmosfera de argônio e temperatura ambiente, adicionou-se 3,85 mL de piridina (47,8 mmol) e em seguida AgNO_3 (3,25 g; 19,1 mmol) e esperou-se a sua completa dissolução. Em seguida foi adicionado TBSCl (2,88 g; 19,1 mmol), formando-se um precipitado branco na solução. Deixou-se a reação nestas condições por cerca de 18 horas. Filtrou-se a solução e lavou-se o precipitado com Et_2O . Adicionou-se água na solução com DMF e extraiu-se a fase aquosa. A fase orgânica foi combinada e seca sobre MgSO_4 , filtrada, e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica flash (sílica gel 200-400 mesh) utilizando como eluente uma mistura de hexano:acetato de etila (7:3), fornecendo a metilcetona **80** em 92% (1,43 g, 4,42 mmol) de rendimento como um sólido amarelo claro.

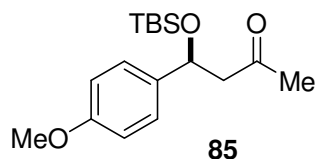
Rf 0,56 (30% EtOAc em hexano).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ -0,14 (s, 3H); 0,04 (s, 3H); 0,86 (s, 9H); 2,16 (s, 3H); 2,58 (dd, J = 4,4 e 15,8 Hz, 1H); 2,95 (dd, J = 8,1 e 15,8 Hz, 1H); 5,28 (dd, J = 4,4 e 8,1 Hz, 1H); 7,52 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 8,19 (d, J = 8,8 Hz, 2H).

^{13}C NMR (75MHz, CDCl_3) δ -5,2; -4,7; 18,1; 25,7; 31,8; 53,9; 70,7; 123,6; 126,5; 147,2; 151,9; 205,9.

IR ν_{max} (film) 3060, 2931, 1718, 1608, 1523, 1348, 1263, 1089, 838.

HRMS (ESI TOF-MS): calculado $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{NO}_4\text{Si}$: 324,1631; encontrado: 324,1627.

(4*RS*)-4-(*t*-butildimetilsililoxi)-4-(4-metoxifenil)butan-2-one (85):

A uma solução do álcool **83** (1,16 g, 5,97 mmol) em CH_2Cl_2 (15 mL), sob atmosfera de argônio, a 25 °C, foi adicionado TBSCl (1,08 g, 7,16 mmol) seguido de imidazol (0,569 g, 8,36 mmol), esperando para a completa dissolução. A mistura resultante foi agitada por 24 horas. A solução foi diluída com água e a fase aquosa foi extraída com Et_2O . A fase orgânica foi seca sobre MgSO_4 , o solvente foi removido a prerssão

reduzida e o óleo resultante foi purificado por cromatografia flash (silica gel 200-400 mesh, 20% EtOAc em hexano), fornecendo a metilcetona **85** em 92% (1.69 g, 5.49 mmol) de rendimento.

Rf 0,58 (20% EtOAc em hexano).

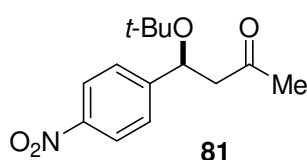
¹H NMR (250 MHz, C₆D₆) δ -0,06 (s, 3H); 0,14 (s, 3H); 0,96 (s, 9H); 1,72 (s, 3H); 2,24 (dd, *J* = 4,1 e 15,4 Hz, 1H); 2,73 (dd, *J* = 8,7 e 15,4 Hz, 1H); 3,29 (s, 3H); 5,24 (dd, *J* = 4,1 e 8,7 Hz, 1H); 6,80 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H); 7,19 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H).

¹³C NMR (62,5 MHz, C₆D₆) δ -4,93; -4,48; 18,4; 26,0; 31,2; 54,3; 54,7; 71,8; 114,0; 127,3; 128,3; 137,1; 159,5; 204,9.

IR ν_{max} (film) 3001, 2957, 2932, 2897, 2856, 1719, 1612, 1514, 1472, 1362, 1304, 1250, 1173, 1084, 1038, 1005, 868, 837, 779.

HRMS (ESI TOF-MS): calculado C₁₇H₂₈O₃SiNa: 331.1705; encontrado: 331.1543.

(4*RS*)-4-*t*-butoxi-4-(4-nitrofenil)butan-2-one (**81**):



To a solution of **77** (3,30 g, 15,8 mmol) 2,2,2-trichloroacetimidate de *t*-butila **90** (6,90 g, 31,6 mmol) em CH₂Cl₂ (35 mL), sob atmosfera de argônio, a 25 °C, foi adicionado ácido canforsulfônico (catalítico). Depois de 15 horas a temperatura

ambiente, a reação foi particionada com solução 10% de NaHCO₃ e a fase aquosa foi extraída com Et₂O. A fase orgânica foi combinada e seca sobre MgSO₄, filtrada, e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica flash (silica gel 200-400 mesh) utilizando como eluente uma mistura de hexano:acetato de etila (6:4), fornecendo a metilcetona **81** como um óleo amarelo claro em 23% (0,964 g, 3.64 mmol) de rendimento.

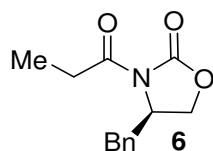
Rf 0,70 (40% EtOAc em hexano).

¹H NMR (250 MHz, C₆D₆) δ 0,95 (s, 9H); 1,68 (s, 3H); 1,90 (dd, *J* = 4,1 e 15,7 Hz, 1H); 2,45 (dd, *J* = 8,7 e 15,7 Hz, 1H); 4,89 (dd, *J* = 4,1 e 8,5 Hz, 1H); 6,96 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H); 7,83 (dd, *J* = 8,7 Hz, 2H).

¹³C NMR (63 MHz, C₆D₆) δ 28,5; 31,2; 52,3; 70,2; 74,9; 123,6; 126,7; 147,3; 153,2; 204,1.

IR ν_{max} (film) 2974, 2931, 1705, 1599, 1518, 1346, 1190, 1163, 1065, 1011, 845, 750, 698.

(*R*)-4-benzil-3-propionil-2-oxazolidinona (6).

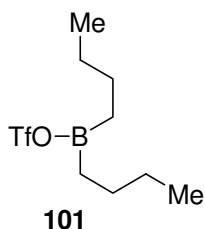


Em um balão de 250 mL contendo uma solução da (*R*)-4-benzil-2-oxazolidinona (**98**) (5,02 g; 28,3 mmol) em THF e a -78°C , sob atmosfera de argônio, adicionou-se *n*-BuLi (0,70 M em hexano, 42,3 mL, 30,0 mmol) lentamente. Em seguida, adicionou-se cloreto de propionila (2,8 mL, 32,2 mmol) recentemente preparado e previamente destilado. Manteve-se a mistura reacional a -78°C por 1h e a temperatura ambiente por 3 horas. Adicionou-se uma solução saturada de NH_4Cl (23 mL) e evaporou-se o solvente da reação no evaporador a pressão reduzida. Extraíu-se a fase aquosa com CH_2Cl_2 (3 vezes), lavou-se a fase orgânica com solução de NaOH 1 M e com solução aquosa saturada de NaCl. Secou-se com MgSO_4 . O solvente foi evaporado, restando um óleo amarelo viscoso que foi purificado através de cromatografia em coluna de flash (silica gel 200-400 mesh), utilizando-se como eluente uma mistura de hexano:acetato de etila (8: 2), fornecendo o composto **6** (96%; 6,34 g; 27,1 mmol) como um sólido cristalino branco.

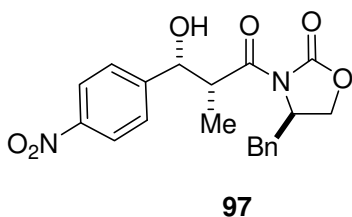
Rf 0,50 (40% EtOAc em hexano).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,21 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H); 2,77 (dd, $J = 9,7$ e 13,3 Hz, 1H); 2,92 (dq, $J = 7,3$ e 17,7 Hz, 1H); 3,00 (dq, $J = 7,3$ e 17,7 Hz, 1H); 3,30 (dd, $J = 3,3$ e 13,3 Hz, 1H); 4,16 (dd, $J = 3,5$ e 9,1 Hz, 1H); 4,22 (dd, $J = 0,7$ e 9,1 Hz, 1H); 4,62-4,72 (m, 1H); 7,18-7,37 (m, 5H).

RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 8,3; 29,2; 37,9; 55,1; 66,2; 127,3; 128,9; 129,4; 135,3; 153,5; 174,0.

Di-*n*-butilborotriflato (*n*-Bu₂BOTf) (101)

Em um balão de 50 mL provido de condensador de refluxo e contendo a terça parte do volume total de ácido trifílico (6,1 mL; 68,9 mmol), sob atmosfera de argônio, adicionou-se tri-*n*-butil-borana **100** (16,8 mL; 68,9 mmol). A mistura reacional foi aquecida a 50 °C, observando-se a evolução de gás. Adicionou-se o restante de ácido trifílico, gota a gota, e a mistura reacional foi mantida sob essas condições por 2 horas. O di-*n*-butilborotriflato foi isolado através de destilação a vácuo (60°C, 2 mmHg (lit. 37°C, 0,12 mmHg)) como um óleo incolor. Este reagente foi armazenado em recipiente selado e utilizado em até duas semanas.

(*R*)-4-benzil-3-((2*R*,3*R*)-3-hidroxi-2-metil-3-(4-nitrofenil)propanoil)oxazolidin-2-ona (97)

A uma solução do auxiliar quiral **6** (1,00 g, 4,29 mmol) em CH₂Cl₂ anidro (8,8 mL), sob atmosfera de argônio e a -12 °C, adicionou-se Bu₂BOTf (1,2 mL; 4,73 mmol), gota a gota, por um período de 20 min, obtendo-se uma solução de cor vermelha. Em seguida, adicionou-se Et₃N (0,72 mL, 5,15 mmol), gota a gota, por um período de 20 min, obtendo-se uma solução de cor amarela. A temperatura foi reduzida a -78°C e *p*-nitrobenzaldeído (0,843 g; 5,58 mmol) foi adicionado gota a gota, por um período de 20 min. A mistura reacional foi mantida sob essas condições por 1,5 h, e a -12 °C por 3 h. Adicionou-se, lentamente, uma solução de tampão fosfato pH 7 (50 mM, 4,4 mL) e MeOH (13 mL). Em seguida, adicionou-se uma mistura 2:1 de MeOH e H₂O₂ 25% (9,0 mL / 4,4 mL), gota a gota, através de um funil de adição, agitando-se por 1 hora a -5°C. Os solventes foram retirados através de evaporação a pressão reduzida (temperatura do banho 25-30 °C) e sob alto vácuo. O resíduo obtido foi extraído com éter etílico (3 vezes). A fase orgânica combinada foi lavada com solução aquosa saturada de NaHCO₃, com solução aquosa saturada de NaCl e seca com MgSO₄. O solvente foi evaporado, restando um resíduo, que foi purificado através de

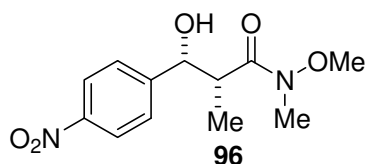
cromatografia em coluna de sílica flash (sílica gel 200-400 mesh), utilizando-se como eluente uma mistura de diclorometano : hexano : acetato de etila (7 : 2,5 : 0,5). Obteve-se o produto **97** (71%; 1.17 g; 3,05 mmol) como um sólido amarelo e com nível de diastereosseletividade > 95:5. Recuperou-se o auxiliar quiral **6** impuro.

Rf 0,26 (Hex : EtOAc : CH₂Cl₂, 2,5 : 2 : 7).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,13 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H); 2,82 (dd, *J* = 9,2 e 13,4 Hz, 1H); 3,26 (dd, *J* = 3,5 e 13,4 Hz, 1H); 4,06 (qd, *J* = 2,7 e 6,9 Hz, 1H); 4,20-4,30 (m, 2H); 4,67-4,79 (m, 1H); 5,26 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H); 7,16-7,38 (m, 5H); 7,59 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H); 8,20 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 10,1; 37,7; 44,0; 55,0; 66,7; 72,2; 123,4; 126,9; 127,5; 129,0; 129,1; 134,7; 147,2; 148,4; 152,9; 176,6.

(2*R*,3*R*)-3-hidroxi-*N*-metoxi-*N*,2-dimetil-3-(4-nitrofenil)propanamida (**96**)



A uma suspensão de cloridrato de *N*,*O*-dimetil-hidroxilamina (1,14 g, 11,7 mmol) em THF anidro (6,0 mL), sob atmosfera de argônio e a 0 °C, adicionou-se AlMe₃ (2 M em tolueno, 6,0 mL, 11,9 mmol).

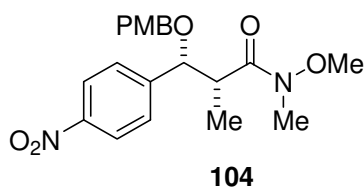
Agitou-se por 30 min a temperatura ambiente. Resfriou-se a -15 °C e adicionou-se uma solução do aduto de aldol **97** (1,50 g, 3,90 mmol) em THF (6,0 mL), gota a gota, através de cânula. Agitou-se a mistura reacional por 3 h a 0 °C. A mistura reacional foi transferida, para um erlenmeyer contendo uma solução aquosa de HCl 0,5 M (60 mL) em CH₂Cl₂ (30 mL) a 0 °C e sob agitação. Agitou-se por 1 h e extraiu-se a fase aquosa com CH₂Cl₂ (3 vezes). A fase orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de NaCl, seca com MgSO₄ e o solvente foi evaporado, restando um sólido amarelo, que foi purificado através de cromatografia em coluna de sílica flash (sílica gel 200-400 mesh), utilizando-se como eluente uma mistura de diclorometano : hexano : acetato de etila (8,5 : 0,5 : 1). Obteve-se o produto **96** (85%; 0,895 g; 3,38 mmol) como um sólido amarelo. A oxazolidinona recuperada foi isolada através da eluição da coluna com AcOEt.

Rf 0,28 (Hex : EtOAc : CH₂Cl₂, 0,5 : 1 : 8,5).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,04 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H); 3,14 (m, 1H); 3,23 (s, 3H); 3,72 (s, 3H); 5,18 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H); 7,56 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H); 8,22 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H).

RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3) δ 9,8; 32,0; 40,7; 61,7; 72,6; 77,2; 123,4; 126,9; 147,2; 149,1; 177,3.

(2*R*,3*R*)-3-(4-metoxibenziloxi)-N-metoxi-N,2-dimetil-3-(4-nitrofenil)propanamida (104)

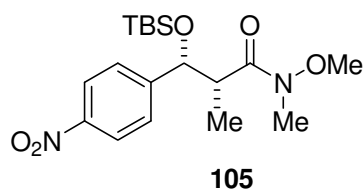


A uma solução de **96** (0,135 g, 0,503 mmol) e 2,2,2-tricloroacetimidato de *p*-metóxibenzila **89** (0,280 g, 1,00 mmol) em Et_2O (4,5 mL), sob atmosfera de argônio, a 0 °C, foi cuidadosamente adicionado uma solução 0,14 M de ácido trifílico em Et_2O (0,1 mL; 0,0143 mmol) gota a gota. Depois de 10 horas a temperatura ambiente, a reação foi particionada com solução aquosa 10% de NaHCO_3 e a fase aquosa foi extraída com Et_2O . As fases orgânicas foram combinadas e seca sobre MgSO_4 , filtrada, e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica flash (sílica gel 200-400 mesh) utilizando como eluente uma mistura de hexano : acetato de etila (7 : 3), dando **104** (75%; 0,147 g; 0,379 mmol) como um sólido amarelo.

R_f 0,21 (30% EtOAc em hexano).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,37 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H); 2,95 (s, 3H); 3,38 (m, 1H); 3,46 (s, 3H); 3,83 (s, 3H); 4,23 (d, $J = 11,1$ Hz, 1H); 4,35 (d, $J = 11,1$ Hz, 1H); 4,58 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H); 6,86 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 7,20 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 7,56 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 8,20 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 15,1; 31,8; 43,5; 55,3; 61,4; 71,1; 81,5; 113,9; 123,4; 128,5; 129,5; 147,5; 148,6; 159,4; 174,4.

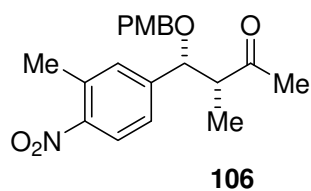
(*t*-butildimetilsililoxi)-N-metoxi-N,2-dimetil-3-(4-nitrofenil) propanamida (105)

Em um balão de 25 mL contendo uma solução da β -hidróxi-amida **96** (0,0932 g, 0,347 mmol) em CH_2Cl_2 anidro (0,5 mL), sob atmosfera de argônio, adicionou-se 2,6-lutidina (0,056 g, 0,06 mL, 0,52 mmol). Agitou-se por 5 min e adicionou-se TBSOTf (0,128 g, 0,12 mL, 0,486 mmol) gota a gota. Agitou-se por 15 min a temperatura ambiente e adicionou-se água destilada (2 mL). Extraíu-se com éter etílico (4 vezes). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl e seca sobre MgSO_4 . O solvente foi evaporado e o resíduo obtido foi purificado através de cromatografia em coluna de sílica flash (sílica gel 200-400 mesh), utilizando-se como eluente uma mistura de hexano : acetato de etila (7 : 3), fornecendo o composto **105** (54%, 0,0720 g, 0,188 mmol) como um óleo amarelo límpido.

Rf 0,43 (30% EtOAc em hexano).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ -0,22 (s, 3H); 0,08 (s, 3H); 0,89 (s, 9H); 1,32 (d, J = 6,8 Hz, 1H); 2,95 (s, 3H); 3,12 (m, 1H); 3,37 (s, 3H); 4,91 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,52 (d, J = 8,9 Hz, 2H); 8,13 (d, J = 8,9 Hz, 2H).

RMN ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3) δ -5,1; -4,7; 14,8; 18,0; 25,7; 31,8; 45,2; 61,3; 75,6; 123,1; 127,6; 147,2; 151,6; 174,6.

(3*R*,4*R*)-4-(4-metoxibenziloxi)-3-metil-4-(3-metil-4-nitrofenil)butan-2-ona (106)

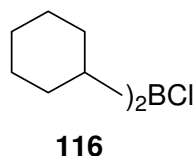
A uma solução do composto **104** (0,740 g, 1,90 mmol) em THF anidro (13 mL), sob atmosfera de argônio e a -78°C , adicionou-se MeLi (0,65 M em éter etílico, 14,6 mL, 9,5 mmol) lentamente. Agitou-se por 45 min sob essas condições. A mistura reacional foi transferida, através de cânula, para um erlenmeyer contendo uma solução de NH_4Cl e éter etílico a 0°C e sob agitação vigorosa. Extraíu-se com éter etílico (3 vezes), lavou-se a fase orgânica com solução aquosa saturada de NaCl e secou-se com MgSO_4 . O solvente foi evaporado, e o resíduo obtido foi purificado através de cromatografia em coluna de sílica flash, utilizando-se como eluente uma mistura de diclorometano :

hexano : acetato de etila (7,5 : 2,0 : 0,5), obtendo-se o produto **106** (1,7%, 11 mg, 0,032 mmol).

Rf 0,67 (Hex : EtOAc : CH₂Cl₂, 2 : 0,5 : 7,5).

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1,19 (d, J = 7,0 Hz, 3H); 1,98 (s, 3H); 2,62 (s, 3H); 2,85 (quint, J = 6,9 Hz, 1H); 3,81 (s, 3H); 4,19 (d, J = 11,3 Hz, 1H); 4,38 (d, J = 11,3 Hz, 1H); 4,64 (d, J = 6,9 Hz, 1H); 6,87 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 7,17 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 7,28 (s, 1H); 7,31 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 7,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H).

Dicicloexilcloroborana (**116**)



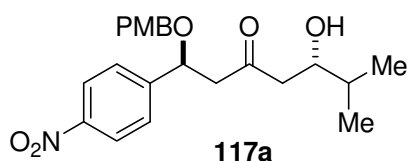
Em um balão de 25 mL contendo uma solução de cicloexeno (4,6 mL, 45,6 mmol) em éter etílico (15 mL) e imerso em um banho de água (25 °C), adicionou-se cuidadosamente o complexo de monocloroborana-dimetilsulfeto (2,5 mL). Agitou-se por 2 h a temperatura ambiente. O solvente foi removido em evaporador a pressão reduzida e o resíduo foi destilado sob vácuo (temp. do banho a 140 °C, 0,5 mmHg), obtendo-se um óleo incolor. O reagente foi armazenado em recipiente selado, por semanas, sem decomposição visível.

Procedimento representativo para as metilcetonas **79**, **80**, **84** e **85**

A uma solução da metilcetona correspondente (0,296 mmol) em CH₂Cl₂ (3,7 mL), sob atmosfera de argônio a –10 °C foi adicionado gota a gota (*c*-Hex)₂BCl (2,0 equiv, 0,592 mmol). Em seguida, Et₃N (2,5 equiv, 0,740 mmol) foi adicionada gota a gota. A mistura resultante foi agitada por 15 minutos a 0 °C. A solução do enolato foi resfriada a –78 °C. A esta solução foi adicionado gota a gota o aldeído correspondente (4,0 equiv, 1,18 mmol) e a mistura resultante foi agitada por 3 h a –78 °C. A reação foi interrompida pela adição de 3,0 mL de MeOH e aquecida a temperatura ambiente. O solvente foi removido a pressão reduzida e o óleo resultante foi purificado por cromatografia flash (sílica gel 200-400 mesh), fornecendo os adutos de aldol.

Adutos de aldol da metilcetona 79

(1*SR*,5*SR*)-1-(4-metoxibenziloxi)-5-hidroxi-6-metil-1-(4-nitrofenil)heptan-3-ona (117a)



O aduto de aldol **117a** (78%, 0,0927 g, 0,168 mmol) foi obtido como um óleo amarelo numa diastereosseletividade >95:5.

Rf 0,25 (Hex : EtOAc: CH₂Cl₂, 20 : 5 : 75).

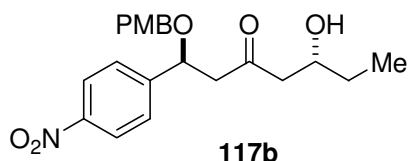
¹H NMR (250 MHz, C₆D₆) δ 0,81 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H); 0,87 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H); 1,42-1,58 (m, 1H); 2,07 (dd, *J* = 3,8 e 16,2 Hz, 1H); 2,19 (s, 1H); 2,21 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H); 2,63 (dd, *J* = 9,3 e 16,2 Hz, 1H); 2,69 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H); 3,29 (s, 3H); 3,74-3,85 (m, 1H); 4,08 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H); 4,15 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H); 4,79 (dd, *J* = 3,8 e 9,3 Hz, 1H); 6,81 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H); 6,94 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H); 7,14 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H); 7,88 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H).

¹³C NMR (75 MHz, C₆D₆) δ 17,8; 18,7; 33,6; 48,0; 51,5; 54,9; 71,3; 72,2; 76,5; 114,2; 123,9; 127,3; 129,78; 129,83; 147,9; 148,8; 160,0; 207,9.

IR ν_{max} (film) 3465, 3077, 2960, 1712, 1612, 1515, 1346, 1246, 1033, 856.

HRMS (ESI TOF-MS): calculado C₂₂H₂₇NO₆Na: 424,1736; encontrado: 424,1687.

(1*SR*,5*SR*)-1-(4-metoxibenziloxi)-5-hidroxi-1-(4-nitrofenil)heptan-3-ona (117b)



O aduto de aldol **117b** (51%; 0,0400 g; 0,103 mmol) foi obtido como um óleo amarelo numa diastereosseletividade de 92:8.

Rf 0,26 (Hex : EtOAc : CH₂Cl₂, 20 : 5 : 75).

¹H NMR (300 MHz, C₆D₆) δ 0,86 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H); 1,15-1,43 (m, 2H); 2,04 (dd, *J* = 4,0 e 16,2 Hz, 1H); 2,08-2,16 (m, 2H); 2,61 (dd, *J* = 9,2 e 16,2 Hz, 1H); 2,66-2,76 (m, 1H); 3,29 (s, 3H); 3,83-3,93 (m, 1H); 4,09 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H); 4,15 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H); 4,79

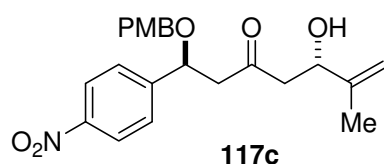
(dd, $J = 4,0$ e $9,0$ Hz, 1H); 6,81 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H); 6,94 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H); 7,14 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H); 7,87 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H).

^{13}C NMR (62,5 MHz, C_6D_6) δ 9,9; 29,8; 50,4; 51,3; 54,8; 68,8; 71,3; 76,4; 114,1; 123,9; 127,3; 128,4; 129,8; 147,9; 148,8; 160,1; 207,6.

IR ν_{max} (film) 3544, 3055, 2935, 1712, 1612, 1515, 1348, 1249, 1108, 1033, 858, 742.

HRMS (ESI TOF-MS): calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_6\text{Na}$: 410,1580; found: 410,1521.

(1*SR*,5*SR*)-1-(*t*-butildimetilsililoxi)-5-hidroxi-6-metil-1-(4-nitrofenil)hept-6-en-3-one (117c)



o aduto de aldol **117c** (54%, 0,0662 g, 0,166 mmol) foi obtido como um óleo amarelo numa diastereosseletividade de 93:7.

Rf 0,43 (Hex : EtOAc: CH_2Cl_2 , 17 : 8 : 75).

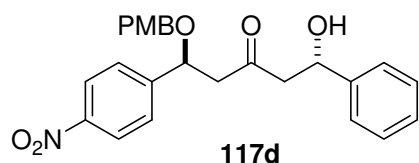
^1H NMR (250 MHz, C_6D_6) δ 1,56 (s, 3H); 2,08 (dd, J 3,9, 16,3 Hz, 1H); 2,20-2,41 (m, 2H); 2,52 (d, J 3,3 Hz, 1H); 2,60 (dd, J 9,1, 16,3 Hz, 1H); 3,29 (s, 3H); 4,07 (d, J 11,0 Hz, 1H); 4,15 (d, J 11,0 Hz, 1H); 4,41-4,50 (m, 1H); 4,74-4,81 (m, 2H); 4,99-5,03 (m, 1H); 6,81 (d, J 8,7 Hz, 2H); 6,91 (d, J 8,7 Hz, 2H); 7,14 (d, J 8,7 Hz, 2H); 7,86 (d, J 8,7 Hz, 2H).

^{13}C NMR (125 MHz, C_6D_6) δ 18,3; 49,2; 51,5; 54,8; 71,2; 76,3; 110,9; 114,1; 123,8; 127,3; 129,8; 146,4; 147,9; 148,7; 160,0; 206,8.

IR ν_{max} (film) 3504, 3057, 2937, 1713, 1612, 1516, 1348, 1250, 1034, 907, 854, 733.

HRMS (ESI TOF-MS): calculado $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{NO}_6$: 400,1760; encontrado: 400,1873.

(1*SR*,5*SR*)-1-(4-metoxibenziloxi)-5-hidroxi-1-(4-nitrofenil)-5-fenilpentan-3-ona (117d)



O aduto **117d** (65%; 0,0732 g; 0,168 mmol) foi obtido como um óleo amarelo numa diastereosseletividade >95:5.

Rf 0,40 (Hex : EtOAc : CH₂Cl₂, 20 : 5 : 75).

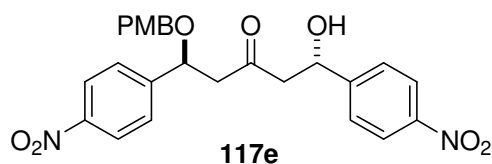
¹H NMR (300 MHz, C₆D₆) δ 2,05 (dd, *J* = 4,0 e 16,1 Hz, 1H); 2,41 (dd, *J* = 3,7 e 17,2 Hz, 1H); 2,51 (dd, *J* = 8,8 e 17,2 Hz, 1H); 2,56 (dd, *J* = 9,2 e 16,1 Hz, 1H); 2,97 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H); 3,30 (s, 3H); 4,05 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H); 4,14 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H); 4,74 (dd, *J* = 4,0, 9,2 Hz, 1H); 5,09 (dt, *J* = 3,3 e 8,8 Hz, 1H); 6,81 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 6,90 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 7,04-7,28 (m, 7H); 7,86 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H).

¹³C NMR (75 MHz, C₆D₆) δ 51,4; 52,7; 54,8; 70,0; 71,3; 76,3; 114,2; 123,9; 125,9; 127,3; 127,6; 128,6; 129,80; 143,8; 147,9; 148,6; 160,0; 206,9.

IR ν_{max} (film) 3487, 3058, 2906, 1714, 1612, 1515, 1348, 1249, 1033, 856, 736.

HRMS (ESI TOF-MS): calculado C₂₅H₂₅NO₆Na: 458,1580; encontrado: 458.1777.

(1*SR*,5*SR*)-1-(4-metoxibenziloxi)-5-hidroxi-1,5-bis(4-nitrofenil)pentan-3-ona (117e)



O aduto **117e** (56%; 0,0830 g; 0,173 mmol) foi obtido como um óleo amarelo numa diastereosseletividade >95:5.

Rf 0.36 (Hex : EtOAc : CH₂Cl₂, 20 : 5 : 75).

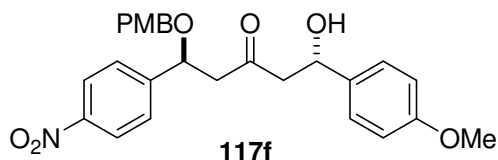
¹H NMR (300 MHz, C₆D₆) δ 2,01 (dd, *J* = 3,6 e 15,9 Hz, 1H); 2,23-2,30 (m, 2H); 2,54 (dd, *J* = 9,4 e 15,9 Hz, 1H); 3,01 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H); 3,32 (s, 3H); 4,00 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H); 4,14 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H); 4,73 (dd, *J* = 3,6 e 9,4 Hz, 1H); 4,87-4,97 (m, 1H); 6,75-6,85 (m, 4H); 6,92 (t, *J* = 8,8 Hz, 4H); 7,05-7,15 (m, 4H); 7,84 (d, *J* = 8,8 Hz, 4H).

¹³C NMR (62,5 MHz, C₆D₆) δ 51,2; 52,2; 54,8; 68,8; 71,3; 76,5; 114,2; 123,6; 124,0; 126,3; 127,2; 129,6; 129,8; 147,6; 148,0; 148,2; 150,2; 160,2; 206,4.

IR ν_{max} (film) 3465, 3056, 2931, 1714, 1608, 1515, 1346, 1247, 1072, 854, 748.

HRMS (ESI TOF-MS): calculado C₂₅H₂₄N₂O₈Na: 503,1430; encontrado: 503,1393.

(1*SR*,5*SR*)-1-(4-metoxibenziloxi)-5-hidroxi-5-(4-metoxifenil)-1-(4-nitrofenil)pentan-3-ona (117f)



O aduto **117f** (63%; 0,0914 g; 0,196 mmol) foi obtido como um óleo amarelo numa diastereosseletividade >95:5.

Rf 0,31 (Hex : EtOAc : CH₂Cl₂, 20 : 5 : 75).

¹H NMR (300 MHz, C₆D₆) δ 2,08 (dd, *J* = 4,0 e 16,2 Hz, 1H); 2,45 (dd, *J* = 3,6 e 16,9 Hz, 1H); 2,57 (dd, *J* = 9,2 e 16,9 Hz, 1H); 2,59 (dd, *J* = 9,0 e 16,2 Hz, 1H); 2,87 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H); 3,30 (s, 3H); 3,32 (s, 3H); 4,06 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H); 4,15 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H); 4,76 (dd, *J* = 4,0 e 9,0 Hz, 1H); 3,09 (dt, *J* = 3,2 e 8,8 Hz, 1H); 6,80 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H); 6,82 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H); 6,90 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H); 7,13 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H); 7,18 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H); 7,86 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H).

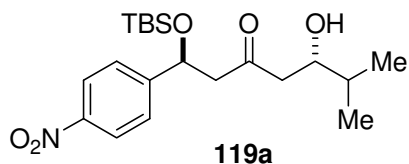
¹³C NMR (75 MHz, C₆D₆) δ 51,5; 52,8; 54,8; 69,7; 71,2; 76,3; 114,1; 114,2; 123,8; 127,1; 127,3; 127,7; 129,8; 129,9; 135,9; 147,9; 148,7; 159,6; 160,0; 206,9.

IR ν_{max} (film) 3446, 3055, 2933, 1716, 1610, 1516, 1346, 1248, 1032, 833, 700.

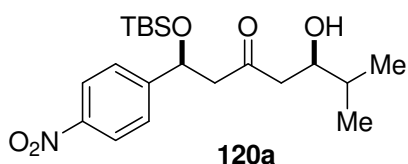
HRMS (ESI TOF-MS): calculado C₂₆H₂₇NO₇Na: 488,1685; encontrado: 488,1737.

Adutos de aldol da metilcetona 80

(1*SR*,5*SR*)-1-(*t*-butildimetilsililoxi)-5-hidroxi-6-metil-1-(4-nitrofenil)heptan-3-ona (119a) e (1*SR*,5*RS*)-1-(*t*-butildimetilsililoxi)-5-hidroxi-6-metil-1-(4-nitrofenil)heptan-3-ona (120a)



A mistura dos adutos **119a** e **120b** (90%; 0,106 g; 0,268 mmol) foi obtida como um óleo amarelo claro numa diastereosseletividade de 39:61. Eles foram separados por cromatografia flash.



**(1*SR*,5*SR*)-1-(*t*-butildimetilsililoxi)-5-hidroxi-6-metil-1-(4-nitrofenil)heptan-3-ona
(119a)**

Rf 0,50 (Hex : EtOAc : CH₂Cl₂, 40 : 10 : 50).

¹H NMR (250 MHz, C₆D₆) δ -0,19 (s, 3H); 0,07 (s, 6H); 0,83 (d, J = 6,8 Hz, 3H); 0,89 (d, J = 6,8 Hz, 3H); 0,90 (s, 9H); 1,42-1,62 (m, 1H); 1,99 (dd, J = 3,5 e 16,0 Hz, 1H); 2,17-2,25 (m, 2H); 2,51 (dd, J = 9,0 e 16,0 Hz, 1H); 2,61 (d, J = 3,3 Hz, 1H); 3,75-3,87 (m, 1H); 5,11 (dd, J = 3,5 e 9,0 Hz, 1H); 6,93 (d, J = 8,9 Hz, 2H); 7,85 (d, J = 8,9 Hz, 2H).

¹³C NMR (62,5 MHz, C₆D₆) δ -5,1; -4,7; 17,7; 18,2; 18,5; 25,9; 33,4; 48,3; 53,7; 70,8; 71,9; 123,7; 126,4; 147,6; 151,5; 208,4.

IR $\nu_{\max}$ (film) 3446, 3082, 2956, 1714, 1608, 1523, 1348, 1261, 1081, 838, 700.

HRMS (ESI TOF-MS): calculado C₂₀H₃₄NO₅Si: 396,2206; encontrado: 396,2310.

**(1*SR*,5*RS*)-1-(*t*-butildimetilsililoxi)-5-hidroxi-6-metil-1-(4-nitrofenil)heptan-3-ona
(120a)**

Rf 0,63 (Hex : EtOAc : CH₂Cl₂, 40 : 10 : 50).

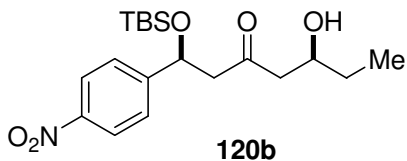
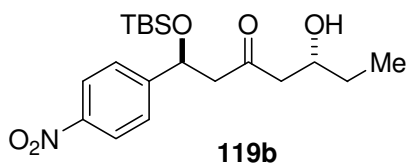
¹H NMR (250MHz, C₆D₆) δ -0,19 (s, 3H); 0,07 (s, 6H); 0,83 (d, J = 6,7 Hz, 3H); 0,88 (d, J = 6,7 Hz, 3H); 0,91 (s, 9H); 1,40-1,60 (m, 1H); 2,02 (dd, J = 3,6 e 16,0 Hz, 1H); 2,06 (dd, J = 2,5 e 17,1 Hz, 1H); 2,28 (dd, J = 9,6 e 17,1 Hz, 1H); 2,54 (dd, J = 8,8 e 16,0 Hz, 1H); 2,72 (d, J = 3,5 Hz, 1H); 3,66-3,77 (m, 1H); 5,12 (dd, J = 3,6 e 8,8 Hz, 1H); 6,96 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,86 (d, J = 8,9 Hz, 2H).

¹³C NMR (62,5MHz, C₆D₆) δ -5,1; -4,7; 17,6; 18,2; 18,6; 25,9; 33,4; 48,4; 53,5; 70,8; 72,1; 123,7; 126,5; 147,6; 151,6; 208,6.

IR $\nu_{\max}$ (film) 3465, 3077, 2958, 2858, 1708, 1608, 1523, 1348, 1253, 1081, 838.

HRMS (ESI TOF-MS): calculado C₂₀H₃₄NO₅Si: 396,2206; encontrado: 396,2310.

(1*SR*,5*SR*)-1-(*t*-butildimetilsililoxi)-5-hidroxi-1-(4-nitrofenil)heptan-3-ona (119b) e (1*SR*,5*RR*)-1-(*t*-butildimetilsililoxi)-5-hidroxi-1-(4-nitrofenil)heptan-3-ona (120b)



A mistura dos adutos **119b** e **120b** (65%; 0,0630 g; 0,165 mmol) foi obtida como um óleo amarelo claro numa diastereosseletividade de 41:59.

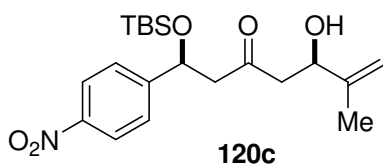
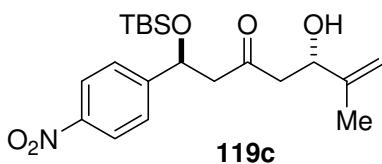
R_f 0,40 (Hex : EtOAc : CH₂Cl₂, 40 : 10 : 50).

¹H NMR (300 MHz, C₆D₆) δ -0,19 (s, 3H); (-0,18 (s, 3H)); 0,08 (s, 6H); 0,83-0,94 (m, 24H); 1,16-1,44 (m, 4H); 1,95-2,07 (m, 3H); (2,14 (s, 1H)); 2,16 (s, 1H); 2,22 (dd, *J* = 9,2, 17,2 Hz, 1H); (2,50 (dd, *J* 8,6, 16,0 Hz, 1H)); 2,53 (dd, *J* 8,7, 16,0 Hz, 1H); (2,60 (s, 1H)); 2,66 (s, 1H); 3,75-3,95 (m, 2H); 5,07-5,15 (m, 2H); (6,93 (d, *J* 8,7 Hz, 2H)); 6,96 (d, *J* 8,7 Hz, 2H); 7,85 (d, *J* 8,7 Hz, 4H).

¹³C NMR (62,5 MHz, CDCl₃) δ -5,1; -4,7; 9,91; (9,93); 18,2; 25,9; 29,8; (50,80); 50,85; 53,5; (53,6); (68,7); 68,8; (70,71); 70,74; 123,7; (126,46); 126,5; 147,6; (151,58); 151,63; (208,06); 208,17.

IR ν_{max} (film) 3446, 3078, 2929, 1712, 1608, 1521, 1348, 1257, 1091, 837, 700.

(1*SR*,5*SR*)-1-(*t*-butildimetilsililoxi)-5-hidroxi-6-metil-1-(4-nitrofenil)hept-6-en-3-ona (119c) e (1*SR*,5*RS*)-1-(*t*-butildimetilsililoxi)-5-hidroxi-6-metil-1-(4-nitrofenil)hept-6-en-3-ona (120c):



A mistura dos adutos **119c** e **120c** (70%, 0,0885 g, 0,225 mmol) foi obtida como um óleo amarelo claro numa diastereosseletividade de 41:59.

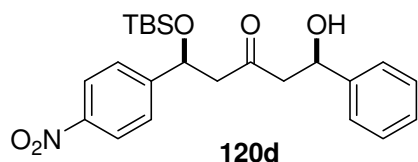
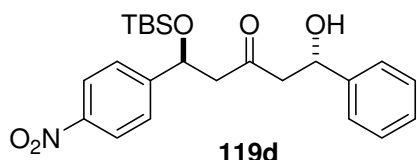
R_f 0,50 (Hex : EtOAc : CH₂Cl₂, 40 : 10 : 50).

¹H NMR (250 MHz, C₆D₆) δ -0,19 (s, 6H); 0,08 (s, 6H); 0,90 (s, 18H); 1,60 (s, 6H); 2,00-2,67 (m, 10H); 4,34-4,44 (m, 1H); (4,44-4,53 (m, 1H)); 5,01 (s, 2H); 5,01 (s, 1H); (5,03 (s, 1H)); 5,12 (dd, *J* = 3,1 e 8,5 Hz, 2H); 6,94 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H); 6,98 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 7,85 (d, *J* = 8,3 Hz, 4H).

^{13}C NMR (125 MHz, C_6D_6) δ -5,1; -4,69; (-4,67); 18,18; 18,22; (18,3); (25,86); 25,88; 49,65; (49,74); 53,6; (53,8); 70,68; (70,71); (71,15); 71,24; (110,9); 111,0; 123,7; (126,45); 126,52; 146,3; (146,4); (147,57); 147,59; (151,53); 151,58; (207,3); 207,4.

IR ν_{max} (film) 3465, 3078, 2929, 2858, 1712, 1608, 1523, 1348, 1257, 1087, 838, 700.

(1*SR*,5*SR*)-1-(*t*-butildimetilsililoxi)-5-hidroxi-1-(4-nitrofenil)-5-fenilpentan-3-ona (119d) e (1*SR*,5*RS*)-1-(*t*-butildimetilsililoxi)-5-hidroxi-1-(4-nitrofenil)-5-fenilpentan-3-ona (120d)



A mistura dos adutos **119d** e **120d** (81%, 0,117 g, 0,272 mmol) foi obtida como um óleo amarelo claro numa diastereosseletividade de 29:71.

Rf 0,41 and 0,52 (Hex : EtOAc : CH_2Cl_2 , 40 : 10 : 50).

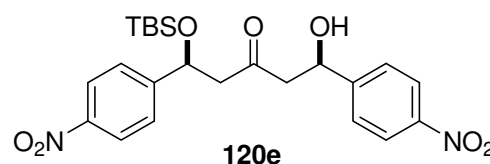
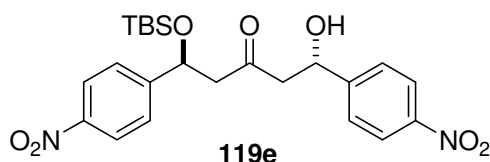
^1H NMR (300 MHz, C_6D_6) δ -0.43 (s, 6H); (-0.17 (s, 3H)); -0.16 (s, 3H); (0.65 (s, 9H)); 0.67 (s, 9H); 1.70-1.80 (m, 2H); 2.02-2.41 (m, 6H); 2.61 (d, J = 2.1 Hz, 2H);

4.74-4.81 (m, 1H); 4.85 (dd, J = 3.6 e 8.7 Hz, 3H); 6.66 (d, J = 8.5 Hz, 2H); 6.68 (d, J = 8.7 Hz, 2H); 6.81-7.07 (m, 10H); 7.59 (d, J = 8.8 Hz, 4H).

^{13}C NMR (125 MHz, C_6D_6) δ -5.1; -4.69; (-4.66); 18.2; (25.87); 25.89; (53.3); 53.4; 53.5; (53.6); (69.9); 70.1; (70.65); 70.68; 123.7; (125.9); 126.0; (126.47); 126.52; 128.6; 143.74; 143.80; 147.5; (151.51); 151.53; 207.25; (207.26).

IR ν_{max} (film) 3481, 3060, 2929, 1712, 1606, 1521, 1346, 1261, 1087, 838.

(1*SR*,5*SR*)-1-(*t*-butildimetilsililoxi)-5-hidroxi-1,5-bis(4-nitrofenil)pentan-3-ona (119e)
e (1*SR*,5*RS*)-1-(*t*-butildimetilsililoxi)-5-hidroxi-1,5-bis(4-nitrofenil)pentan-3-ona (120e)



A mistura dos adutos **119e** e **120e** (69%; 0,103 g; 0,217 mmol) foi obtida como um óleo amarelo claro numa diastereosseletividade de 43:57.

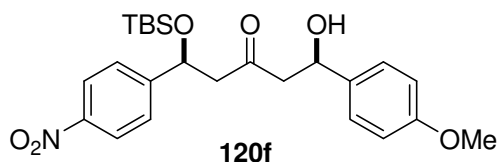
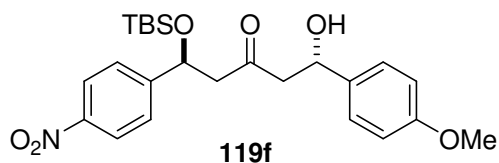
Rf 0,40 (Hex : EtOAc : CH₂Cl₂, 40 : 10 : 50).

¹H NMR (300 MHz, C₆D₆) δ (−0,19 (s, 3H)); −0,18 (s, 3H); 0,08 (s, 6H); (0,90 (s, 9H)); 0,91 (s, 9H); (2,06 (dd, *J* = 3,5 e 16,2 Hz, 1H)); 2,08 (dd, *J* = 3,8 e 15,9 Hz, 1H); 2,19 (dd, *J* = 3,1 e 17,7 Hz, 1H); 2,27 (dd, *J* = 3,7 e 17,7 Hz, 1H); 2,36 (dd, *J* = 8,7 e 17,7 Hz, 1H); 2,42 (dd, *J* = 9,3 e 17,7 Hz, 1H); 2,52 (dd, *J* = 8,9 e 16,2 Hz, 1H); (2,55 (dd, *J* = 8,7 e 15,9 Hz, 1H)); 3,02 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H); 3,14 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H); 4,84-4,91 (m, 1H); 4,92-4,99 (m, 1H); 5,12 (dd, *J* = 3,9 e 8,6 Hz, 2H); 6,93-7,05 (m, 8H); 7,83-7,93 (m, 8H).

¹³C NMR (62,5 MHz, C₆D₆) δ −5,12; −5,08; −4,7; 18,2; 25,8; 52,5; 52,6; 53,4; 53,6; 68,87; 68,94; 70,6; 70,8; 123,62; 123,64; 123,78; 126,41; 126,43; 126,5; 126,6; 147,56; 147,64; 150,3; 150,4; 151,3; 151,4; 206,7; 207,0.

IR ν_{max} (film) 3481, 2929, 2856, 1710, 1598, 1519, 1346, 1081, 838, 698.

(1*SR*,5*SR*)-1-(*t*-butildimetilsililoxi)-5-hidroxi-5-(4-metoxifenil)-1-(4-nitrofenil)pentan-3-ona (119f) e (1*SR*,5*RS*)-1-(*t*-butildimetilsililoxi)-5-hidroxi-5-(4-metoxifenil)-1-(4-nitrofenil)pentan-3-ona (120f)



A mistura dos adutos **119f** e **120f** (67%; 0,0956 g; 0,208 mmol) foi obtida como um óleo amarelo claro numa diastereosseletividade de 37:63.

Rf 0,38 (Hex : EtOAc : CH₂Cl₂, 40 : 10 : 50).

¹H NMR (300 MHz, C₆D₆) δ −0,17 (s, 6H); (0,09 (s,

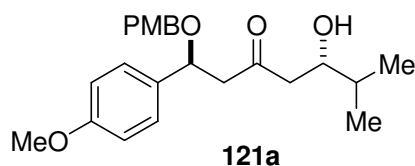
3H)); 0,10 (s, 3H); (0,90 (s, 9H)); 0,92 (s, 9H); (2,04 (dd, $J = 3,7$ e $16,1$ Hz, 1H)); 2,06 (dd, $J = 3,7$ e $16,1$ Hz, 1H); 2,37 (dd, $J = 3,7$ e $17,0$ Hz, 1H); 2,41-2,64 (m, 3H); 2,66 (dd, $J = 9,0$ e $17,0$ Hz, 1H); 2,80 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H); (2,83 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H)); 3,83 (s, 6H); 4,99-5,09 (m, 2H); 5,12 (dd, $J = 3,6$ e $8,6$ Hz, 1H); 6,77-6,85 (m, 4H); 6,90-6,99 (m, 4H); 7,18-7,26 (m, 4H); 7,84 (d, $J = 8,7$ Hz, 4H).

^{13}C NMR (125 MHz, C_6D_6) δ -5,0; -4,68; (-4,66); (18,19); 18,20; (25,88); 25,90; (53,3); 53,4; 53,6; (53,7); 54,8; (69,7); 69,8; (70,6); 70,7; 114,09; (114,11); 123,7; (126,47); 126,5; (127,13); 127,22; 135,79; (135,84); 147,6; (151,53); 151,55; (159,62); 159,64; 207,2; (207,3).

IR ν_{max} (film) 3535, 3055, 2931, 2858, 1710, 1610, 1519, 1348, 1251, 1083, 837, 700.

Adutos de aldol da metilcetona 84

(1*SR*,5*SR*)-1-(4-metoxibenziloxi)-5-hidroxi-1-(4-metoxifenil)-6-metilheptan-3-ona (121a)



O aduto de aldol **121a** (84%, 0,0960 g, 0,248 mmol) foi obtido como um óleo amarelo numa diastereosseletividade >95:5.

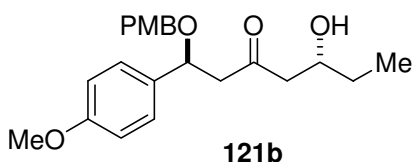
R_f 0,27 (Hex : EtOAc : CH_2Cl_2 , 20 : 5 : 75).

^1H NMR (250 MHz, C_6D_6) δ 0,82 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H); 0,89 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H); 1,63-1,43 (m, 1H); 2,41-2,14 (m, 3H); 2,89 (dd, $J = 9,3$ e $15,5$ Hz, 1H); 3,05 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H); 3,29 (s, 3H); 3,34 (s, 3H); 4,18 (d, $J = 11,1$ Hz, 1H); 4,36 (d, $J = 11,1$ Hz, 1H); 4,91 (dd, $J = 3,9$ e $9,2$ Hz, 1H); 6,79 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H); 6,82 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H); 7,19 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H); 7,20 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H).

^{13}C NMR (75 MHz, C_6D_6) δ 17,7; 18,7; 33,4; 48,0; 52,0; 54,7; 54,8; 70,4; 72,1; 77,3; 114,1; 114,4; 128,2; 129,8; 130,7; 133,6; 159,8; 159,9; 209,3.

IR ν_{max} (film) 3514, 2959, 2907, 2837, 1711, 1612, 1585, 1514, 1466, 1367, 1301, 1248, 1175, 1074, 1034, 833.

HRMS (ESI TOF-MS): calculado $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_5\text{Na}$: 409,1991; encontrado: 409,1892.

(1*SR*,5*SR*)-1-(4-metoxibenziloxi)-5-hidroxi-1-(4-metoxifenil)heptan-3-ona (121b)

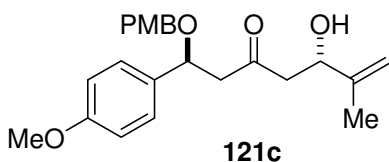
O aduto de aldol **121b** (60%, 0,0716 g, 0,192 mmol) foi obtido como um óleo amarelo numa diastereosseletividade 96:4.

Rf 0,26 (Hex : EtOAc : CH₂Cl₂, 20 : 5 : 75).

¹H NMR (250 MHz, C₆D₆) δ 0,87 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H); 1,50-1,13 (m, 2H); 2,23-2,05 (m, 2H); 2,30 (dd, *J* = 4,1 e 15,5 Hz, 1H); 2,87 (dd, *J* = 9,3 e 15,5 Hz, 1H); (sl, 1H); 3,28 (s, 3H); 3,33 (s, 3H); 3,99-3,85 (m, 1H); 4,17 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H); 4,36 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H); 4,90 (dd, *J* = 4,1 e 9,3 Hz, 1H); 6,80 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 6,82 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 7,19 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 7,20 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H).

¹³C NMR (63 MHz, C₆D₆) δ 10,0; 29,7; 50,5; 51,9; 54,7; 54,8; 68,8; 70,4; 77,2; 114,1; 114,4; 128,2; 129,8; 130,6; 133,6; 159,8; 159,9; 209,0.

IR ν_{max} (film) 3449, 2999, 2955, 2872, 2837, 1612, 1585, 1514, 1464, 1443, 1302, 1248, 1173, 1072, 1034, 833, 736.

(1*SR*,5*SR*)-1-(4-metoxibenziloxi)-5-hidroxi-1-(4-metoxifenil)-6-metilhept-6-en-3-ona (121c)

O aduto de aldol **121c** (75%, 0,0712 g, 0,185 mmol) foi obtido como um óleo amarelo numa diastereosseletividade >95:5.

Rf 0,22 (Hex : EtOAc: CH₂Cl₂, 17 : 8 : 75).

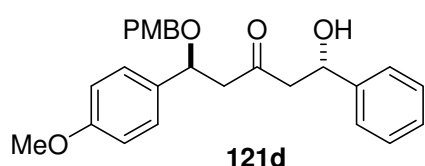
¹H NMR (250 MHz, C₆D₆) δ 1,59 (s, 3H); 2,31 (dd, *J* = 4,1, 15,5 Hz, 1H); 2,41-2,35 (m, 2H); 2,86 (dd, *J* = 9,3 e 15,5 Hz, 1H); 2,96 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H); 3,28 (s, 3H); 3,33 (s, 3H); 4,17 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H); 4,35 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H); 4,57-4,47 (m, 1H); 4,78 (sl, 1H); 4,89 (dd, *J* = 4,0 e 9,3 Hz, 1H); 5,06 (sl, 1H); 6,80 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H); 6,81 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H); 7,18 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H); 7,19 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H).

¹³C NMR (63 MHz, C₆D₆) δ 18,4; 49,4; 52,0; 54,7; 54,8; 70,4; 71,2; 77,2; 110,7; 114,1; 114,4; 128,2; 129,8; 130,7; 133,6; 146,5; 159,8; 159,9; 208,4.

IR $\nu_{\max}$ (film) 3506, 2999, 2933, 2837, 1713, 1612, 1585, 1514, 1464, 1443, 1369, 1301, 1248, 1175, 1074, 1034, 903, 833, 735.

HRMS (ESI TOF-MS): calculado $C_{23}H_{28}O_5Na$: 407,1834; encontrado: 407,1721.

(1*SR*,5*SR*)-1-(4-metoxibenziloxi)-5-hidroxi-1-(4-metoxifenil)-5-fenilpentan-3-ona (121d):



O aduto de aldol **121d** (89%, 0,107 g, 0,255 mmol) foi obtido como um óleo amarelo numa diastereosseletividade >95:5.

R_f 0,20 (Hex : EtOAc : CH_2Cl_2 , 20 : 5 : 75).

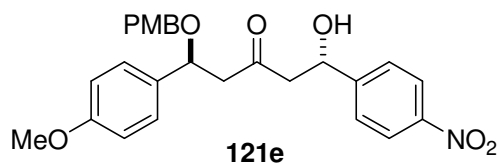
1H NMR (250 MHz, C_6D_6) δ 2,27 (dd, J = 4,1 e 15,3 Hz, 1H); 2,56-2,45 (m, 2H); 2,81 (dd, J = 9,4 e 15,3 Hz, 1H); 3,29 (s, 3H); 3,33 (s, 3H); 3,36 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 4,14 (d, J = 11,1 Hz, 1H); 4,35 (d, J = 11,1 Hz, 1H); 4,85 (dd, J = 4,0 e 9,4 Hz, 1H); 5,20-5,10 (m, 1H); 6,86-6,75 (m, 4H); 7,22-7,03 (m, 7H); 7,31-7,24 (m, 2H).

^{13}C NMR (63 MHz, C_6D_6) δ 52,0; 52,9; 54,7; 54,8; 69,9; 70,4; 77,2; 114,1; 114,4; 126,0; 127,4; 128,2; 128,5; 129,8; 130,6; 133,4; 144,0; 159,8; 159,9; 208,5.

IR $\nu_{\max}$ (film) 3489, 3032, 3001, 2934, 2837, 1713, 1612, 1585, 1514, 1454, 1367, 1301, 1248, 1175, 1061, 1034, 833, 756, 702.

HRMS (ESI TOF-MS): calculado $C_{26}H_{28}O_5Na$: 443,1834; encontrado: 443,1781.

(1*SR*,5*SR*)-1-(4-metoxibenziloxi)-5-hidroxi-1-(4-metoxifenil)-5-(4-nitrofenil)pentan-3-ona (121e):



O aduto de aldol **121e** (85%, 0,0973 g, 0,209 mmol) foi obtido como um óleo amarelo numa diastereosseletividade >95:5.

R_f 0,16 (Hex : EtOAc : CH_2Cl_2 , 20 : 5 : 75).

1H NMR (250 MHz, C_6D_6) δ 2,24 (dd, J = 9,0 e 17,5 Hz, 1H); 2,27 (dd, J = 3,8 e 15,2 Hz, 1H); 2,37 (dd, J = 3,3 e 17,5 Hz, 1H); 2,80 (dd, J = 9,5 e 15,2 Hz, 1H); 3,31 (s, 3H); 3,34 (s, 3H); 3,41 (d, J = 3,3 Hz, 1H); 4,10 (d, J = 11,1 Hz, 1H); 4,33 (d, J = 11,1 Hz, 1H);

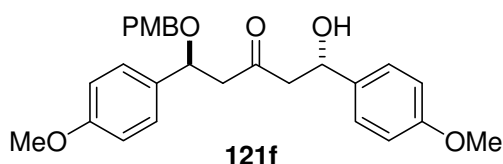
4,83 (dd, $J = 3,8$ e $9,5$ Hz, 1H); 4,94 (dt, $J = 3,3$ e $9,0$ Hz, 1H); 6,78 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H); 6,83 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H); 6,95 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H); 7,14 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H); 7,18 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 7,86 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H).

^{13}C NMR (125 MHz, C_6D_6) δ 51,9; 52,2; 54,8; 54,9; 68,8; 70,4; 77,4; 114,1; 114,5; 123,5; 126,4; 128,2; 129,9; 130,4; 133,0; 147,5; 150,4; 159,9; 160,1; 208,1.

IR ν_{max} (film) 3510, 3001, 2955, 2934, 2908, 2837, 1713, 1610, 1514, 1464, 1346, 1303, 1248, 1175, 1072, 1034, 833, 748, 700.

HRMS (ESI TOF-MS): calculado $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{NO}_7\text{Na}$: 488,1685; encontrado: 488,1550.

(1*SR*,5*SR*)- 1-(4-metoxibenziloxi)-5-hidroxi-1,5-bis(4-metoxifenil)pentan-3-ona (121f):



O aduto de aldol **121f** (79%, 0,0881 g, 0,196 mmol) foi obtido como um óleo amarelo numa diastereosseletividade >95:5.

Rf 0,21 (Hex : EtOAc : CH_2Cl_2 , 20 : 5 : 75).

^1H NMR (250 MHz, C_6D_6) δ 2,31 (dd, $J = 4,0$ e $15,5$ Hz, 1H); 2,61-2,53 (m, 2H); 2,85 (dd, $J = 9,5$ e $15,5$ Hz, 1H); 3,29 (s, 3H); 3,31 (s, 1H); 3,32 (s, 3H); 3,33 (s, 3H); 4,16 (d, $J = 11,1$ Hz, 1H); 4,36 (d, $J = 11,1$ Hz, 1H); 4,87 (dd, $J = 4,0$ e $9,2$ Hz, 1H); 3,09 (t, $J = 6,2$ Hz, 1H); 6,89-6,75 (m, 6H); 7,27-7,12 (m, 6H).

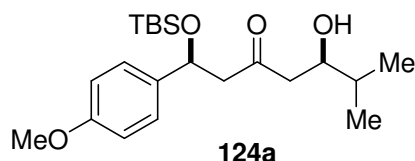
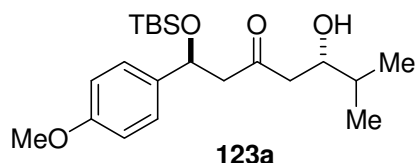
^{13}C NMR (62,5 MHz, C_6D_6) δ 52,0; 53,0; 54,72; 54,75; 54,80; 69,6; 70,4; 77,2; 114,0; 114,1; 114,4; 127,2; 128,2; 129,8; 130,7; 133,5; 136,1; 159,4; 159,8; 159,9; 208,5.

IR ν_{max} (film) 3506, 3001, 2954, 2934, 2908, 2837, 1713, 1612, 1585, 1514, 1464, 1302, 1248, 1175, 1067, 1034, 833.

HRMS (ESI TOF-MS): calculado $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{O}_6\text{Na}$: 473,1940; encontrado: 473,1681.

Adutos de aldol da metilcetona 85

(1*SR*,5*SR*)-1-(*t*-butildimetilsililoxi)-5-hidroxi-6-metil-1-(4-metoxifenil)heptan-3-ona (123a) e **(1*SR*,5*RS*)-1-(*t*-butildimetilsililoxi)-5-hidroxi-6-metil-1-(4-metoxifenil)heptan-3-ona (124a)**



A mistura dos adutos de aldol **123a** e **124a** (87%, 0,138 g, 0,363 mmol) foi obtida como um óleo incolor, numa diastereosseletividade de 44:56. Eles foram separados por cromatografia flash.

(1*SR*,5*SR*)-1-(*t*-butildimetilsililoxi)-5-hidroxi-6-metil-1-(4-metoxifenil)heptan-3-ona (123a)

R_f 0,47 (Hex : EtOAc : CH₂Cl₂, 40 : 10 : 50).

¹H NMR (250 MHz, C₆D₆) δ -0,07 (s, 3H); 0,13 (s, 6H); 0,86 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H); 0,93 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H); 0,95 (s, 9H); 1,64-1,48 (m, 1H); 2,31-2,15 (m, 3H); 2,77 (dd, *J* = 9,2 e 15,3 Hz, 1H); 2,96 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H); 2,29 (s, 3H); 3,86 (ddt, *J* = 3,0, 5,5 e 8,8 Hz, 1H); 5,24 (dd, *J* = 3,6 e 9,2 Hz, 1H); 6,78 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H); 7,18 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H).

¹³C NMR (63 MHz, C₆D₆) δ -4,9; -4,5; 17,7; 18,3; 18,6; 26,0; 33,4; 48,4; 54,4; 54,7; 71,8; 71,9; 114,0; 127,2; 136,8; 159,6; 209,8.

IR ν_{max} (film) 3545, 2959, 2932, 2897, 2858, 1709, 1612, 1587, 1514, 1472, 1364, 1304, 1250, 1173, 1076, 1038, 1005, 947, 837, 779, 667.

HRMS (ESI TOF-MS): calculado C₂₁H₃₆O₄SiNa: 403,2281; encontrado: 403,2238.

(1*SR*,5*RS*)-1-(*t*-butildimetilsililoxi)-5-hidroxi-6-metil-1-(4-metoxifenil)heptan-3-ona (124a)

R_f 0,51 (Hex : EtOAc : CH₂Cl₂, 40 : 10 : 50).

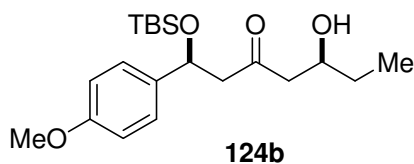
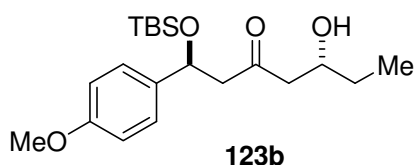
^1H NMR (250 MHz, C_6D_6) δ -0,08 (s, 3H); 0,13 (s, 6H); 0,84 (d, J = 6,8 Hz, 3H); 0,90 (d, J = 6,8 Hz, 3H); 0,96 (s, 9H); 1,52 (octeto, J = 6,8 Hz, 1H); 2,11 (dd, J = 2,4 e 17,2 Hz, 1H); 2,29 (dd, J = 4,4 e 15,0 Hz, 1H); 2,33 (dd, J = 9,7 e 17,2 Hz, 1H); 2,79 (dd, J = 8,6 e 15,0 Hz, 1H); 3,10 (d, J = 3,3 Hz, 1H); 3,29 (s, 3H); 3,79-3,68 (m, 1H); 5,24 (dd, J = 4,0 e 8,6 Hz, 1H); 6,77 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 7,19 (d, J = 8,8 Hz, 2H).

^{13}C NMR (62,5 MHz, C_6D_6) δ -4,9; -4,5; 17,6; 18,3; 18,6; 26,0; 33,4; 48,4; 54,5; 54,7; 71,9; 72,1; 114,1; 127,3; 136,8; 159,6; 210,0.

IR ν_{max} (film) 3518, 2957, 2932, 2895, 2856, 1707, 1612, 1587, 1514, 1464, 1362, 1304, 1250, 1173, 1076, 1038, 1005, 949, 837, 779, 667.

HRMS (ESI TOF-MS): calculado $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{O}_4\text{SiNa}$: 403,2281; encontrado: 403,2002.

(1*SR*,5*SR*)-1-(*t*-butildimetilsililoxi)-5-hidroxi-1-(4-metoxifenil)heptan-3-ona (123b) e (1*SR*,5*RS*)-1(*t*-butildimetilsililoxi)-5-hidroxi-1-(4-metoxifenil)heptan-3-ona (124b):



A mistura dos adutos de aldol **123b** e **124b** (65%, 0,0455 g, 0,124 mmol) foi obtida como um óleo incolor, numa diastereosseletividade de 29:71.

R_f 0,52 (Hex : EtOAc : CH_2Cl_2 , 40 : 10 : 50).

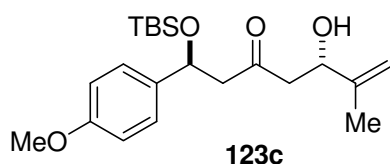
^1H NMR (250 MHz, C_6D_6) δ -0,08 (s, 6H); (0,12 (s, 3H)); 0,13 (s, 3H); 0,88 (t, J = 7,4 Hz, 3H); (0,90 (t, J = 7,4 Hz, 3H)); (0,95 (s, 9H)); 0,96 (s, 9H); 1,51-1,13 (m, 4H); 2,05

(dd, J = 2,9 e 17,4 Hz, 1H); 2,35-2,12 (m, 5H); (2,74 (dd, J = 9,1 e 15,3 Hz, 1H)); 2,77 (dd, J = 8,9 e 15,3 Hz, 1H); (2,93 (d, J = 3,3 Hz, 1H)); 3,00 (d, J = 3,2 Hz, 1H); 3,29 (s, 6H); 3,89-3,76 (m, 1H); (4,01-3,89 (m, 1H)); 5,28-5,19 (m, 2H); 6,77 (d, J = 8,9 Hz, 4H); 7,19 (d, J = 8,9 Hz, 4H).

^{13}C NMR (62,5 MHz, C_6D_6) δ -4,9; -4,5; 9,96; (10,0); 18,3; (26,00); 26,02; 29,7; 50,9; (53,3); (54,34); 54,38; 54,7; (68,7); 68,8; 71,8; 114,0; (127,2); 127,3; (136,8); 136,9; 159,6; (209,4); 206,5.

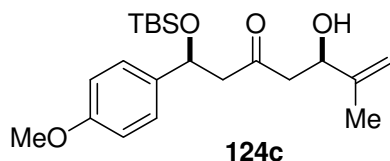
IR ν_{max} (film) 3529, 2959, 2930, 2856, 1711, 1612, 1514, 1464, 1362, 1304, 1250, 1173, 1092, 1036, 941, 837, 779.

(1*SR*,5*SR*)-1-(*t*-butildimetilsililoxi)-5-hidroxi-6-metil-1-(4-metoxifenil)hept-6-en-3-ona (123c) e (1*SR*,5*RS*)-1-(*t*-butildimetilsililoxi)-5-hidroxi-6-metil-1-(4-metoxifenil)hept-6-en-3-ona (124c):



A mistura dos adutos de aldol **123c** e **124c** (81%, 0,0730 g, 0,193 mmol) foi obtida como um óleo incolor, numa diastereosseletividade de 32:68.

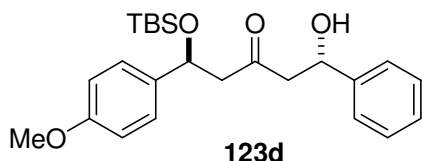
Rf 0,41 (Hex : EtOAc : CH₂Cl₂, 40 : 10 : 50).



¹H NMR (250 MHz, C₆D₆) δ -0,08 (s, 6H); (0,12 (s, 3H)); 0,13 (s, 3H); (0,94 (s, 9H)); 0,95 (s, 9H); 1,60 (s, 3H); (1,63 (s, 3H)); 2,54-2,16 (m, 6H); (2,75 (dd, *J* = 9,0 e 15,3 Hz, 1H)); 2,78 (dd, *J* = 8,7 e 15,3 Hz, 1H); (2,91 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H)); 3,01 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H); 3,29 (s, 6H); 4,42 (ad, *J* = 9,6 Hz, 1H); (4,58-4,49 (m, 1H)); 4,82-4,76 (m, 2H); 5,06-5,02 (m, 1H); (5,09-5,06 (m, 1H)); 5,22 (dd, *J* = 4,0 e 8,7 Hz, 2H); 6,76 (d, *J* = 8,7 Hz, 4H); 7,21-7,19 (m, 4H).

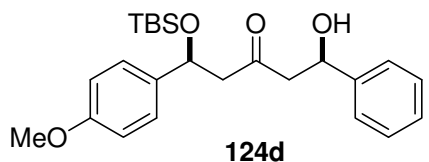
¹³C NMR (62,3 MHz, C₆D₆) δ -4,9; -4,5; 18,3; 26,0; 49,8; (49,9); (54,4); 54,5; 54,7; (71,1); 71,2; 71,7; (71,8); 110,8; 114,0; (127,2); 127,3; (136,78); 136,81; 146,39; (146,44); 159,6; (208,8); 208,9.

(1*SR*,5*SR*)-1-(*t*-butildimetilsililoxi)-5-hidroxi-1-(4-metoxifenil)-5-fenilpentan-3-ona (123d) e (1*SR*,5*RS*)-1-(*t*-butildimetilsililoxi)-5-hidroxi-1-(4-metoxifenil)-5-fenilpentan-3-ona (124d)



A mistura dos adutos de aldol **123d** e **124d** (74%, 0,0747 g, 0,180 mmol) foi obtida como um óleo incolor, numa diastereosseletividade de 33:67.

Rf 0,57 (Hex : EtOAc : CH₂Cl₂, 40 : 10 : 50).



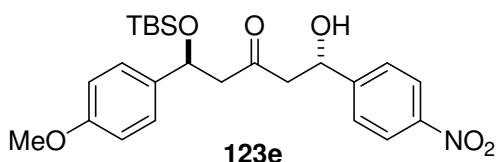
¹H NMR (250 MHz, C₆D₆) δ -0,08 (s, 6H); 0,13 (s, 6H); (0,94 (s, 9H)); 0,96 (s, 9H); 2,39-2,19 (m, 3H); 2,80-2,49 (m, 5H); 3,30 (s, 6H); (3,32 (m, 1H)); 2,73 (d, *J* = 2,9 Hz,

1H); 5,05 (dt, $J = 2,8$ e $9,5$ Hz, 1H); (5,20-5,12 (m, 2H)); 5,21 (dd, $J = 4,0$ e $8,9$ Hz, 2H); 6,76 (d, $J = 8,8$ Hz, 4H); 7,36-7,04 (m, 14H).

^{13}C NMR (62,5 MHz, C_6D_6) δ -4,9; -4,5; 13,3; 26,0; 53,5; 54,3; 54,7; (69,8); 69,9; 71,8; 114,1; 126,0; 127,2; (127,3); 127,5; 128,5; (128,5); (136,7); 136,7; 143,9; (144,0); (159,5); 159,6; (208,7); 208,8.

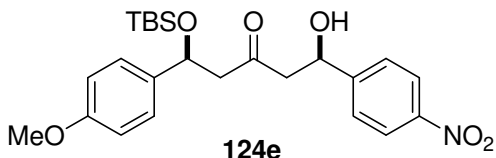
IR ν_{max} (film) 3506, 3065, 3032, 3001, 2955, 2930, 2897, 2856, 1709, 1612, 1514, 1464, 1362, 1304, 1250, 1173, 1074, 1036, 939, 837, 779, 700.

(1*SR*,5*SR*)-1-(*t*-butildimetilsililoxi)-5-hidroxi-1-(4-metoxifenil)-5-(4-nitrofenil)pentan-3-ona (123e) and (1*SR*,5*RS*)-1-(*t*-butildimetilsililoxi)-5-hidroxi-1-(4-metoxifenil)-5-(4-nitrofenil)pentan-3-ona (124e)



A mistura dos adutos de aldol **123e** e **124e** (78%, 0,0951 g, 0,207 mmol) foi obtida como um óleo incolor, numa diastereosseletividade de 35:65.

Rf 0,52 (Hex : EtOAc : CH_2Cl_2 , 40 : 10 : 50).

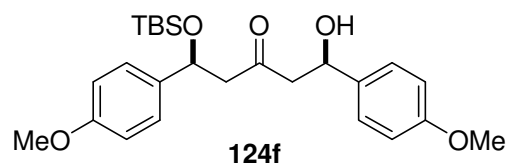
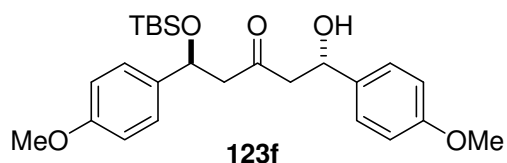


^1H NMR (250 MHz, C_6D_6) δ -0,09 (s, 3H); (-0,08 (s, 3H)); 0,11 (s, 6H); 0,95 (s, 18H); 2,08 (dd, J 3,0, 18,0 Hz, 1H)); 2,43-2,16 (m, 5H); (2,70 (dd, J 8,8, 15,3 Hz, 1H)); 2,72 (dd, J 8,5, 15,2 Hz, 1H); 3,22 (d, J 3,5 Hz, 1H); 3,28 (s, 3H); (3,29 (s, 3H)); 3,2 (d, J 3,2 Hz, 1H); 4,81 (dt, J 3,0, 9,3 Hz, 1H); (4,81 (dt, J 3,3, 8,5 Hz, 1H)); (5,19 (dd, J 3,4, 8,8 Hz, 1H)); 5,20 (dd, J 4,4, 8,7 Hz, 1H); 6,77 (d, J 8,8 Hz, 4H); 7,02-6,92 (m, 4H); 7,20-7,12 (m, 4H); 7,87 (d, J 8,9 Hz, 2H); (7,88 (d, J 8,7 Hz, 2H)).

^{13}C NMR (62,5 MHz, C_6D_6) δ -4,99; (-4,95); -4,48; (-4,45); 18,3; 26,0; (52,5); 52,7; (54,2); 54,3; 54,8; (68,8); 68,9; (71,7); 71,8; (114,12); 114,14; 123,52; (123,55); (126,32); 126,33; (127,2); 127,3; 128,3; (136,35); 136,4; 147,5; 150,18; (150,23); (159,69); 159,72; (208,2); 208,4.

IR ν_{max} (film) 3530, 2955, 2930, 2897, 2856, 1711, 1610, 1514, 1472, 1348, 1304, 1250, 1173, 1078, 1036, 941, 837, 779.

(1*SR*,5*SR*)-1-(*t*-butildimetilsililoxi)-5-hidroxi-1,5-bis(4-metoxifenil)pentan-3-ona (123f) e (1*SR*,5*RS*)-1-(*t*-butildimetilsililoxi)-5-hidroxi-1,5-bis(4-metoxifenil)pentan-3-ona (124f)



A mistura dos adutos de aldol **123f** e **124f** (50%, 0,0613 g, 0,138 mmol) foi obtida como um óleo incolor, numa diastereosseletividade de 33:67.

Rf 0,52 (Hex : EtOAc : CH₂Cl₂, 40 : 10 : 50).

¹H NMR (250 MHz, C₆D₆) δ -0,07 (s, 6H); (0,14 (s, 3H)); 0,15 (s, 3H); (0,95 (s, 9H)); 0,97 (s, 9H); 2,44-2,21 (m, 3H); 2,85-2,53 (m, 2H); 3,29 (s, 3H);

(3,31 (s, 3H)); 3,32 (s, 3H); 3,32-3,26 (m, 2H); (3,33 (s, 3H)); 5,06 (dd, *J* = 3,0 e 9,4 Hz, 1H); (5,26-5,12 (m, 2H)); 5,23 (dd, *J* = 4,3 e 8,8 Hz, 1H); 6,86-6,73 (m, 8H); 7,29-7,12 (m, 8H).

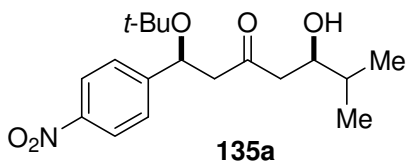
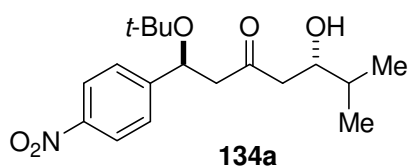
¹³C NMR (62,5 MHz, C₆D₆) δ -4,9; -4,5; 18,3; 26,1; (53,5); 53,6; 54,4; 54,7; 54,8; (69,6); 69,7; 71,8; (114,0); 114,1; 127,2; (127,26); 127,3; 136,0; 136,8; 159,5; 159,6; (208,76); 208,82.

IR ν_{max} (film) 3516, 2955, 2930, 2901, 2856, 1711, 1612, 1587, 1514, 1464, 1362, 1302, 1250, 1173, 1078, 1036, 939, 835, 777.

Procedimento representativo para as reações aldólicas com a metilcetona 81

Em uma solução com a metilcetona correspondente (0,296 mmol) em Et₂O (3,7 mL), sob atmosfera de argônio a -30 °C foi adicionado gota a gota, sem intervalo (*c*-Hex)₂BCl (2,0 equiv, 0,592 mmol), Et₃N (2,1 equiv, 0,621 mmol) e a mistura resultante foi rapidamente resfriada a -78 °C e o aldeído correspondente (4,0 equiv, 1,18 mmol) foi adicionado gota a gota a solução do enolato. A mistura resultante foi agitada por 10 minutos a -78 °C. A reação foi particionando com a adição de 3,0 mL de MeOH e aquecida a temperatura ambiente. O solvente foi removido a pressão reduzida, e o óleo resultante foi purificado por cromatografia flash (silica gel 200-400 mesh), fornecendo os adutos de aldol.

(1*SR*,5*SR*)-1-*t*-butoxi-5-hidroxi-1-(4-nitrofenil)-6-metileptan-3-ona (134a) e
(1*SR*,5*RS*)- 1-*t*-butoxi-5-hidroxi-1-(4-nitrofenil)-6-metileptan-3-ona (135a)

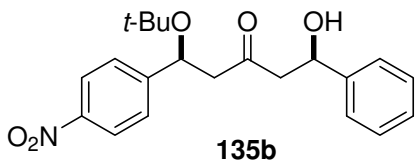
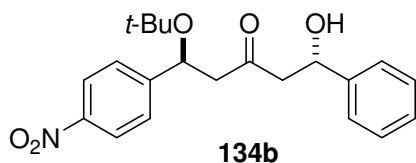


A mistura dos adutos de aldol **134a** e **135a** (91%, 0,0611 g, 0,181 mmol) foi obtida como um óleo incolor, numa diastereosseletividade de 37:63.

Rf 0,45 (Hex : EtOAc : CH₂Cl₂, 20 : 10 : 70).

¹H NMR (250 MHz, C₆D₆) δ (0,84 (d, J = 6,8 Hz, 3H)); 0,85 (d, J = 6,8 Hz, 3H); 0,90 (d, J = 6,8 Hz, 3H); (0,91 (d, J = 6,8 Hz, 3H)); 0,94 (s, 18H); 1,62-1,47 (m, 2H); (1,94 (dd, J = 3,6 e 15,4 Hz, 1H)); 1,97 (dd, J = 3,8 e 15,3 Hz, 1H); 2,10 (dd, J = 2,4 e 16,7 Hz, 1H); (2,28-2,21 (m, 2H)); 2,38 (dd, J = 9,9 e 16,7 Hz, 1H); (2,52 (dd, J = 9,3 e 15,4 Hz, 1H)); 2,58 (dd, J = 9,3 e 15,3 Hz, 1H); (2,87 (d, J = 3,2 Hz, 1H)); 3,04 (d, J = 2,9 Hz, 1H); 3,88-3,69 (m, 2H); (4,89 (dd, J = 3,6 e 9,3 Hz, 1H)); 4,90 (dd, J = 3,9 e 9,3 Hz, 1H); (6,95 (d, J = 8,8 Hz, 2H)); 6,96 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 7,85 (d, J = 8,8 Hz, 2H); (7,86 (d, J = 8,8 Hz, 2H)).

(1*SR*,5*SR*)-1-*t*-butoxi-5-hidroxi-1-(4-nitrofenil)-5-fenilpentan-3-ona (134b) e
(1*SR*,5*RS*)- 1-*t*-butoxi-5-hidroxi-1-(4-nitrofenil)-5-fenilpentan-3-ona (135b)



A mistura dos adutos de aldol **134b** e **135b** (66%, 0,0330 g, 0,0888 mmol) foi obtida como um óleo incolor, numa diastereosseletividade de 36:64.

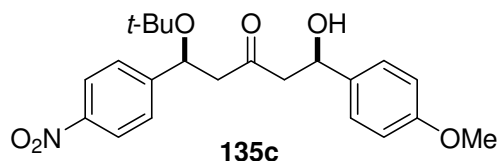
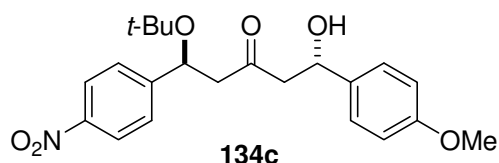
Rf 0,59 (Hex : EtOAc : CH₂Cl₂, 20 : 10 : 70).

¹H NMR (250 MHz, C₆D₆) δ 0,93 (s, 9H); (0,94 (s, 9H)); 1,99-1,87 (m, 2H); 2,75-2,28 (m, 6H); 4,92-4,82 (m, 2H); 5,15-5,01 (m, 2H); 6,96-6,87 (m, 4H); 7,33-7,04 (m, 10H); 7,83 (d, J = 8,8 Hz, 4H).

^{13}C NMR (125 MHz, C_6D_6) δ 28,45; (28,52); 52,58; (52,61); 53,6; 53,9; (69,9); 70,2; (70,3); 70,5; (75,1); 75,3; (123,68); 123,69; (125,89); 125,93; (126,56); 126,6; (127,65); 127,68; 127,7; 143,76; (143,83); 147,4; 152,6; (152,7); (207,5); 207,8.

IR ν_{max} (film) 3474, 3065, 3032, 2976, 2934, 1711, 1607, 1522, 1346, 1190, 1067, 858, 754, 700.

(1*SR*,5*SR*)-1-*t*-butoxi-5-hidroxi-5-(4-metoxifenil)-1-(4-nitrofenil)pentan-3-ona (134c) e (1*SR*,5*RS*)-1-*t*-butoxi-5-hidroxi-5-(4-metoxifenil)-1-(4-nitrofenil)pentan-3-ona (135c)



A mistura dos adutos de aldol **134c** e **135c** (65%, 0,0380 g, 0,0957 mmol) foi obtida como um óleo incolor, numa diastereosseletividade de 32:68.

R_f 0,57 (Hex : EtOAc : CH_2Cl_2 , 20 : 10 : 70).

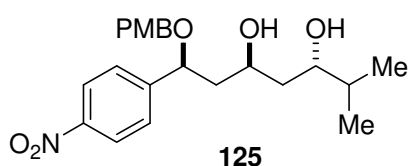
^1H NMR (250 MHz, C_6D_6) δ (0,94 (s, 9H)); 0,95 (s, 9H); 1,94 (dd, J = 3,9 e 15,4 Hz, 1H); (1,96 (dd, J = 3,9 e 15,4 Hz, 1H)); 2,37 (dd, J = 3,6 e 18,8 Hz, 1H); 2,60-2,44 (m, 4H); 2,72 (dd, J = 9,2 e 16,8 Hz, 1H); (2,90 (d, J = 2,9 Hz, 1H)); 3,02 (d, J = 2,7 Hz, 1H); (4,88 (dd, J = 3,6 e 8,9 Hz, 1H)); 4,89 (dd, J = 3,6 e 8,9 Hz, 1H); 6,81 (d, J = 8,8 Hz, 4H); (6,91 (d, J = 8,8 Hz, 2H)); 6,92 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 7,23 (d, J = 8,9 Hz, 4H); 7,83 (d, J = 8,9 Hz, 4H).

^{13}C NMR (125 MHz, C_6D_6) δ 28,47; (28,53); 52,69; (52,71); (53,63); 54,0; 54,8; (69,7); 70,0; (70,3); 70,5; (75,1); 75,2; 114,1; 123,7; (126,57); 126,59; (127,1); 127,2; 135,8; (135,9); 147,4; 152,7; (152,8); (159,60); 159,62; (207,5); 207,7.

IR ν_{max} (film) 3528, 2974, 2918, 1711, 1609, 1516, 1346, 1248, 1180, 1069, 1034, 833, 700.

Determinação da estereoquímica dos adutos de aldol derivados das metilcetonas 79 e 84.

(1*SR*,3*SR*,5*SR*)-1-(4-metoxibenziloxi)-6-metil-1-(4-nitrofenil)heptano-3,5-diol (**125**)

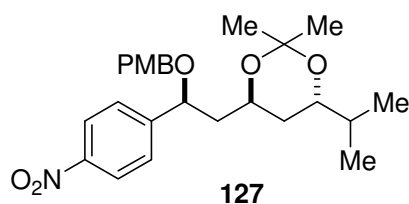


Ácido acético (1 mL) foi adicionado a uma suspensão sob agitação de $\text{Me}_4\text{NHB}(\text{OAc})_3$ (0,758 g, 2,88 mmol) em acetonitrila (1 mL) a temperatura ambiente. A mistura foi agitada a temperatura ambiente por 30 min e então resfriada a $-40\text{ }^\circ\text{C}$. O aduto **117a** (0,145 g, 0,360 mmol) em acetonitrila (1 mL), foi adicionado gota a gota a esta temperatura. Uma solução de CSA (0,041 g; 0,18 mmol) em ácido acético (1 mL) e acetonitrila (1 mL) foi adicionada e a mistura foi agitada até atingir $-22\text{ }^\circ\text{C}$ por 18 h. A reação foi interrompida pela adição de uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (25 mL). Uma solução aquosa saturada de tartarato de potássio (25 mL) foi adicionado, seguida de Et_2O (50 mL), e a mistura foi agitada vigorosamente a temperatura ambiente por 8 h. A fase orgânica foi separada, e a fase aquosa foi extraído várias vezes com Et_2O . A fase orgânica foi combinada, e seca sobre MgSO_4 . O solvente foi evaporado, restando um óleo amarelo que foi purificado através de cromatografia em coluna de flash (silica gel 200-400 mesh, diclorometano : hexano : acetato de etila, 7,5 : 2,0 : 0,5), fornecendo o composto **125** (54%; 0,0787 g; 0,195 mmol) como um óleo amarelo numa diastereosseletividade $>95:5$.

Rf 0,41 (Hex : EtOAc : CH_2Cl_2 , 5 : 20 : 75).

^1H NMR (300MHz, C_6D_6) δ 0,87 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H); 0,96 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H); 1,33-1,46 (m, 2H); 1,50-1,66 (m, 2H); 1,97 (dt, $J = 9,6$ e $14,4$ Hz, 1H); 2,69 (sl, 1H); 3,31 (s, 3H); 3,65-3,75 (m, 1H); 3,81 (sl, 1H); 3,90 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H); 4,01-4,11 (m, 1H); 4,13 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H); 4,40 (dd, $J = 4,2$ e $9,6$ Hz, 1H); 6,80 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 6,93 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 7,08 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 7,90 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H).

(4*SR*,6*SR*)-4-((*SR*)-2-(4-metoxibenziloxi)-2-(4-nitrofenil)etil)-6-isopropil-2,2-dimetil-1,3-dioxano (**127**)



Em um balão contendo o diol **117a** (0,0207 g, 0,0513 mmol), foi adicionado 1 mL de 2,2-dimetoxipropano. A seguir adicionou-se CSA dissolvido em 1 mL de 2,2-dimetoxipropano. Manteve-se a mistura sob agitação

magnética por 18 h. Interrompeu-se a reação com a adição de Et₂O. O solvente foi evaporado, restando um óleo amarelo que foi purificado através de cromatografia em coluna flash (silica gel 200-400 mesh, diclorometano : hexano : acetato de etila, 7,5 : 2 : 0,5), fornecendo o composto **127** (77%, 0,0175 g, 0,0395 mmol) como um óleo incolor.

R_f 0,80 (Hex : EtOAc : CH₂Cl₂, 20 : 5 : 75).

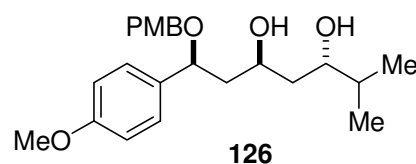
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0,79 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H); 0,87 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H); 1,23 (s, 3H); 1,31 (s, 3H); 1,40-1,57 (m, 3H); 1,74 (ddd, *J* = 4,8, 8,0 e 12,8 Hz, 1H); 2,20 (ddd, *J* = 6,4, 8,7 e 13,9 Hz, 1H); 3,37 (dt, *J* = 7,2 e 14,4 Hz, 1H); 3,45-3,56 (m, 1H); 3,79 (s, 3H); 4,19 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H); 4,30 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H); 4,57 (d, *J* = 6,5 e 7,8 Hz, 1H); 6,85 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 7,17 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 7,52 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 8,23 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 17,5; 18,7; 24,3; 25,1; 32,9; 36,2; 44,0; 55,3; 63,3; 70,6; 71,4; 77,1; 100,2; 113,8; 123,7; 128,0; 129,5; 129,7; 147,6; 149,7; 159,3.

IR ν_{max} (film) 3054, 2987, 1610, 1523, 1348, 1265, 1033, 740.

HRMS (ESI TOF-MS): calculado C₂₅H₃₃NO₆Na: 466,2206; encontrado: 466,2124.

(1SR,3SR,5SR)-1-(4-metoxibenziloxy)-6-metil-1-(4-metoxifenil)heptan-3,5-diol (**126**)



Ácido acético (1 mL) foi adicionado a uma suspensão sob agitação de Me₄NHB(OAc)₃ (0,577 g, 2,19 mmol) em acetonitrila (1 mL) a temperatura ambiente. A mistura foi agitada a temperatura ambiente por 30 min e então

resfriada a -40 °C. O aduto **121a** (0,145 g, 0,360 mmol) em acetonitrila (1 mL), foi adicionado gota a gota a esta temperatura. Uma solução de CSA (0,031 g, 0,14 mmol) em ácido acético (1 mL) e acetonitrila (1 mL) foi adicionada e a mistura foi agitada até atingir -22 °C por 18 h. A reação foi interrompida pela adição de uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (25 mL). Uma solução aquosa saturada de tartarato

de potássio (25 mL) foi adicionado, seguida de Et₂O (50 mL), e a mistura foi agitada vigorosamente a temperatura ambiente por 8 h. A fase orgânica foi separada, e a fase aquosa foi extraída várias vezes com Et₂O. A fase orgânica foi combinada, e seca sobre MgSO₄. O solvente foi evaporado, restando um óleo amarelo que foi purificado através de cromatografia em coluna de flash (silica gel 200-400 mesh, diclorometano : hexano : acetato de etila, 7,5 : 2,0 : 0,5), fornecendo o composto **126** (52%, 0,0556 g, 0,143 mmol) como um óleo amarelo numa diastereosseletividade >95:5.

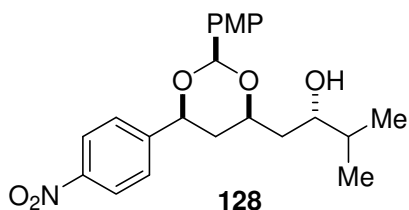
¹H NMR (250 MHz, C₆D₆) δ 0,90 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H); 1,01 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H); 1,73-1,38 (m, 4H); 2,21 (dt, *J* = 10,0 e 14,6 Hz, 1H); 3,11 (sl, 1H); 3,29 (s, 3H); 3,35 (s, 3H); 3,83-3,74 (m, 1H); 4,06 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H); 4,30-4,15 (m, 2H); 4,32 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H); 4,44 (dd, *J* = 3,2 e 10,0 Hz, 1H); 6,77 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 6,84 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H); 7,19-7,10 (m, 4H).

¹³C NMR (63 MHz, C₆D₆) δ 18,1; 18,9; 34,4; 40,4; 45,5; 54,75; 54,84; 70,0; 70,2; 73,3; 81,9; 114,3; 114,4; 128,3; 129,8; 130,2; 134,0; 159,9; 160,0.

IR *v*_{max} (film) 3449, 2955, 2872, 2837, 1614, 1585, 1514, 1464, 1302, 1248, 1173, 1072, 1034, 833, 737.

HRMS (ESI TOF-MS): calculado C₂₃H₃₂O₅Na: 411,2148; encontrado: 411,2113.

(*SR*)-1-((2*SR*,4*SR*,6*SR*)-2-(4-metoxifenil)-6-(4-nitrofenil)-1,3-dioxan-4-il)-3-metilbutan-2-ol (128**)**



Em um balão contendo uma solução do diol **125** (0,0580 g, 0,144 mmol) em CH₂Cl₂ anidro (2 mL), sob atmosfera de argônio, adicionou-se peneira molecular 4Å em pó (0,060 g) previamente ativada. Resfriou-se a -10 °C e adicionou-se o DDQ (0,0390 g; 0,173 mmol). Agitou-se a

mistura reacional por 1,5 h a 0 °C. Diluiu-se com éter etílico, e lavou-se a fase orgânica com solução saturada de NaHCO₃ (2 vezes), com solução saturada de NaCl e seco com MgSO₄. O solvente foi evaporado, restando um óleo, que foi purificado através de cromatografia flash (silica gel 200-400 mesh, diclorometano : hexano : acetato de etila,

7,5 : 2,0 : 0,5). Obteve-se o produto **128** (83%, 0,0480 g, 0,120 mmol) como um óleo amarelo.

Rf 0,44 (Hex : EtOAc : CH₂Cl₂, 15 : 10 : 75).

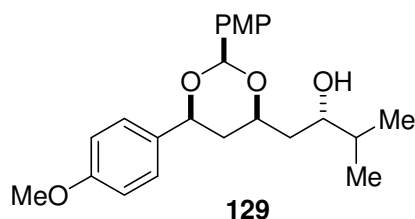
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0,85 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H); 0,91 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H); 1,25 (dt, *J* = 2,6 e 13,0 Hz, 1H); 1,34-1,66 (m, 5H); 3,28 (s, 3H); 3,70 (ddd, *J* = 2,0, 5,1, 9,9 Hz, 1H); 4,03 (ddt, *J* = 2,7, 8,4 e 11,2 Hz, 1H); 4,40 (dd, *J* = 2,5 e 11,2 Hz, 1H); 5,54 (s, 1H); 6,87 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H); 7,04 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H); 7,62 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H); 7,91 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 17,4; 18,7; 34,4; 39,1; 40,1; 54,8; 72,1; 74,4; 77,5; 101,4; 113,9; 123,6; 126,3; 127,7; 127,9; 131,6; 148,8; 160,7.

IR ν_{max} (film) 3487, 3082, 2958, 1614, 1517, 1348, 1249, 1110, 1010, 831, 698.

HRMS (ESI TOF-MS): calculado C₂₂H₂₈NO₆: 402,1917; encontrado: 402,1845

(*SR*)-1-((2*SR*,4*SR*,6*SR*)-2-(4-metoxifenil)-6-(4-metoxifenil)-1,3-dioxan-4-il)-3-metilbutan-2-ol (129)



Em um balão contendo uma solução do diol **126** (0,0427 g, 0,109 mmol) em CH₂Cl₂ anidro (1,5 mL), sob atmosfera de argônio, adicionou-se peneira molecular 4Å em pó (0,046 g) previamente ativada. Resfriou-se a –10

°C e adicionou-se o DDQ (0,0290 g; 0,130 mmol). Agitou-se a mistura reacional por 1,5 h a 0 °C. Diluiu-se com éter etílico, e a solução resultante foi filtrada em um pad de silica gel (200-400 mesh) e lavado repetidamente com CH₂Cl₂. O solvente foi evaporado, restando um óleo, que foi purificado através de cromatografia flash (silica gel 200-400 mesh, diclorometano : hexano : acetato de etila (7,5 : 1,5 : 1,0). Obteve-se o produto **129** (25%, 0,0106 g, 0,0274 mmol) como um óleo amarelo.

Rf 0,32 (Hex : EtOAc : CH₂Cl₂, 15 : 10 : 75).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0,86 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H); 0,93 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H); 1,43 (dt, *J* = 2,2 e 13,1 Hz, 1H); 1,58-1,48 (m, 2H); 1,62 (ddd, *J* = 2,2, 8,2 e 14,5 Hz, 1H); 1,82-1,73 (m, 2H) 3,26 (s, 3H); 3,33 (s, 3H); 3,77-3,72 (m, 1H); 4,07 (ddt, *J* = 2,7, 8,4 e 11,1

Hz, 1H); 4,62 (dd, $J = 2,5$ e $11,3$ Hz, 1H); 5,64 (s, 1H); 6,83 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H); 6,87 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H); 7,34 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 7,67 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H).

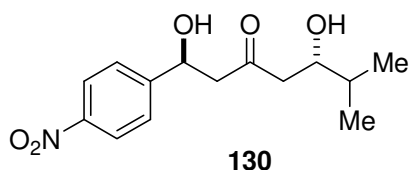
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 17,6; 18,8; 34,4; 39,5; 40,1; 54,7; 54,8; 72,2; 74,7; 78,6; 101,5; 113,8; 114,0; 127,5; 128,3; 132,2; 159,7; 160,4.

IR ν_{max} (film) 3530, 2959, 2874, 2837, 1614, 1516, 1466, 1302, 1250, 1173, 1101, 1034, 829.

HRMS (ESI TOF-MS): calculado $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_5\text{Na}$: 409,1991; encontrado: 409,1892.

Determinação da estereoquímica dos adutos de aldol derivados das metilcetonas 80 e 85.

(1*SR*,5*SR*)-1,5-dihidroxi-6-metil-1-(4-nitrofenil)heptan-3-ona (**130**)



Método 1: A uma solução do éter de PMB **117a** (36,1 mg, 0,0899 mmol) em CH_2Cl_2 (1 mL) e H_2O (0,10 mL) a 0°C foi adicionado DDQ (20,1 mg, 0,0910 mmol). Depois de 2,5 h a 0°C a solução foi aquecida a temperatura

ambiente e agitada por um tempo adicional de 30 min. A mistura reacional foi particionada com solução aquosa saturada de NaHCO_3 (4 mL) e extraída com CH_2Cl_2 (3 x 8 mL). As fases orgânicas foram combinadas e secas sobre MgSO_4 . Cromatografia flash (silica gel 200-400 mesh, 50% EtOAc em hexano) forneceu **130** (36%, 9,2 mg, 0,033 mmol) como um óleo amarelo.

Rf 0,23 (Hex : EtOAc : CH_2Cl_2 , 5 : 20 : 75).

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 0,77 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H); 0,83 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H); 1,32-1,52 (m, 1H); 1,95 (dd, $J = 2,5$ e $16,4$ Hz, 1H); 2,07 (dd, $J = 3,0$ e $17,2$ Hz, 1H); 2,16 (dd, $J = 8,1$ e $16,4$ Hz, 1H); 2,26 (dd, $J = 9,5$ e $17,2$ Hz, 1H); 2,45 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H); 3,24 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H); 3,62-3,73 (m, 1H); 4,82-4,92 (m, 1H); 6,97 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H); 7,90 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H).

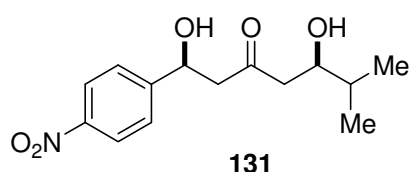
^{13}C NMR (75MHz, CDCl_3) δ 17,5; 18,4; 33,6; 47,2; 51,7; 68,8; 72,2; 123,6; 126,3; 147,6; 150,3; 210,5.

IR ν_{max} (film) 3425, 2962, 1704, 1606, 1519, 1348, 1064, 856, 750, 702.

HRMS (ESI TOF-MS): calculado $C_{14}H_{39}NO_5Na$: 304,1161; encontrado: 304,1218.

Método 2: 119a (24,1 mg, 0,0609 mmol) foi dissolvido em 1,5 mL de 4:1 $CH_3CN:CH_2Cl_2$ a temperatura ambiente e quatro gotas de uma solução aquosa 48% de HF foi adicionada. Depois de 20 h, 5 mL de uma solução saturada de $NaHCO_3$ foi adicionada interrompendo a reação, sendo a mistura extraída com CH_2Cl_2 (3 x 10 mL). As fases orgânicas foram combinadas e secas sobre Na_2SO_4 anidro, e concentrada a vácuo. Purificação por cromatografia flash (silica gel 200-400 mesh, 50% EtOAc em hexano) forneceu **130** (95%, 16,3 mg, 0,0579 mmol) como um óleo amarelo.

(1*SR*,5*RS*)- 1,5-dihidroxi-6-metil-1-(4-nitrofenil)heptan-3-ona (131)



120a (30,1 mg, 0,0761 mmol) foi dissolvido em 1,5 mL de 4:1 $CH_3CN:CH_2Cl_2$ a temperatura ambiente e quatro gotas de uma solução aquosa 48% de HF foi adicionada.

Depois de 20 h, 5 mL de uma solução saturada de $NaHCO_3$ foi adicionada interrompendo a reação, sendo a mistura extraída com CH_2Cl_2 (3 x 10 mL). As fases orgânicas foram combinadas e secas sobre Na_2SO_4 anidro, e concentrada a vácuo. Purificação por cromatografia flash (silica gel 200-400 mesh, 50% EtOAc em hexano) forneceu **131** (93%, 19,9 mg, 0,0708 mmol) como um óleo amarelo.

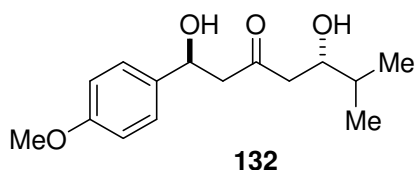
R_f 0,15 (Hex : EtOAc : CH_2Cl_2 , 5 : 20 : 75).

¹H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,78 (d, J = 6,8 Hz, 3H); 0,83 (d, J = 6,8 Hz, 3H); 1,35-1,54 (m, 1H); 1,96 (dd, J = 2,5 e 16,5 Hz, 1H); 2,07 (dd, J = 2,9 e 17,2 Hz, 1H); 2,20 (dd, J = 9,9 e 16,5 Hz, 1H); 2,33 (dd, J = 9,6 e 17,2 Hz, 1H); 2,59 (s, 1H); 3,38 (s, 1H); 3,68 (ddd, J = 2,5, 5,4 e 9,7 Hz, 1H); 4,89 (dd, J = 2,5 e 9,5 Hz, 1H); 6,99 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,90 (d, J = 8,8 Hz, 2H).

¹³C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 17,5; 18,4; 33,6; 47,4; 51,9; 69,0; 72,5; 123,6; 126,3; 147,6; 150,3; 210,7.

IR ν_{max} (film) 3384, 3072, 2962, 1716, 1598, 1517, 1342, 1056, 854, 748.

HRMS (ESI TOF-MS): calculado $C_{14}H_{39}NO_5Na$: 304,1161; encontrado: 304,1218

(1*SR*,5*SR*)-1,5-dihidroxi-6-metil-1-(4-metoxifenil)heptan-3-ona (132)

A uma solução do éter de PMB **121a** (0,128 g, 0,331 mmol) em CH₂Cl₂ (3,7 mL) e H₂O (0,5 mL) a 0 °C foi adicionado DDQ (0,0788 g, 0,347 mmol). Depois de 2,5 h a 0 °C a solução foi aquecida a temperatura ambiente e agitada por um tempo adicional de 30 min. A mistura reacional foi particionada com solução aquosa saturada de NaHCO₃ (4 mL) e extraída com CH₂Cl₂ (3 x 10 mL). As fases orgânicas foram combinadas e secas sobre MgSO₄. Cromatografia flash (silica gel 200-400 mesh, 50% EtOAc em hexano) forneceu **132** (38%, 0,0335 g, 0,126 mmol) como um óleo amarelo.

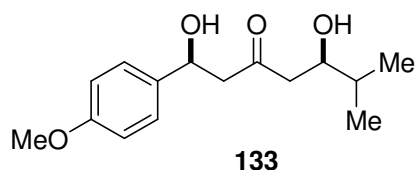
Rf 0,28 (Hex : EtOAc : CH₂Cl₂, 5 : 20 : 75).

¹H NMR (250 MHz, C₆D₆) δ 0,80 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H); 0,87 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H); 1,48 (octet, *J* = 6,7 Hz, 1H); 2,05 (ddd, *J* = 1,3, 2,7 e 16,7 Hz, 1H); 2,21 (ddd, *J* = 1,6, 9,8 e 16,7 Hz, 1H); 2,32 (ddd, *J* = 1,3, 3,0 e 16,7 Hz, 1H); 2,60 (ddd, *J* = 1,9, 9,5 e 16,7 Hz, 1H); 3,41-2,81 (sl, 2H); 3,33 (s, 3H); 3,74 (dddd, *J* = 1,2, 2,5, 5,4 e 8,1 Hz, 1H); 5,09 (d, *J* = 2,7 e 9,5 Hz, 1H); 6,82 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 7,23 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H).

¹³C NMR (62,5 MHz, C₆D₆) δ 17,7; 18,6; 33,5; 47,5; 52,5; 54,8; 69,8; 72,1; 114,1; 127,2; 136,0; 159,6; 211,4.

IR ν_{max} (film) 3329, 2961, 2916, 2849, 1705, 1612, 1514, 1464, 1385, 1302, 1248, 1177, 1034, 833.

Método 2: Uma solução de **123a** (0,0286 g, 0,165 mmol) em THF anidro (4,0 mL) a temperatura ambiente, foi tratado com uma solução de TBAF/AcOH (1:1, 1 M in THF, 0,75 mL, 0,752 mmol). Depois de 7 dias, foi adicionado 20 mL de solução aquosa saturada de NaHCO₃ e 20 mL de solução aquosa saturada de tartarato de potássio/sódio e 100 mL de Et₂O. Esta solução foi vigorosamente agitada por 8 h. As fases orgânicas foram combinadas e secas sobre MgSO₄ e concentradas a vácuo. Purificação por cromatografia flash (silica gel 200-400 mesh, 50% EtOAc em hexano) forneceu **132** como um óleo amarelo (65%, 0,0492 g, 0,0492 mmol).

(1*SR*,5*RS*)-1,5-dihidroxi-6-metil-1-(4-metoxifenil)heptan-3-ona (133)

Uma solução de **124a** (0,0626 g, 0,165 mmol) em THF anidro (8,5 mL) a temperatura ambiente, foi tratado com uma solução de TBAF/AcOH (1:1, 1 M in THF, 1,65 mL, 1,65 mmol). Depois de 7 dias, foi adicionado 20 mL de

solução aquosa saturada de NaHCO₃ e 20 mL de solução aquosa saturada de tartarato de potássio/sódio e 100 mL de Et₂O. Esta solução foi vigorosamente agitada por 8 h. As fases orgânicas foram combinadas e secas sobre MgSO₄ e concentradas a vácuo. Purificação por cromatografia flash (silica gel 200-400 mesh, 50% EtOAc em hexano) forneceu **133** como um óleo amarelo (45%, 0,0198 g, 0,0743 mmol).

R_f 0,22 (Hex : EtOAc : CH₂Cl₂, 5 : 20 : 75).

¹H NMR (250 MHz, C₆D₆) δ 0,82 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H); 0,88 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H); 1,61-1,43 (m, 1H); 2,10-1,98 (m, 1H); 2,42-2,27 (m, 2H); 2,81-2,66 (m, 1H); 3,33 (s, 3H); 4,12-3,09 (sl, 2H); 3,84-3,73 (m, 1H); 5,19-5,10 (m, 1H); 6,83 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 7,27 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H).

¹³C NMR (62,5 MHz, C₆D₆) δ 17,7; 18,6; 33,6; 47,7; 52,9; 54,8; 69,9; 72,4; 114,1; 127,3; 136,2; 159,6; 211,5.

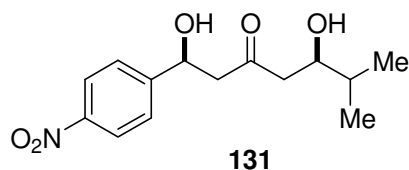
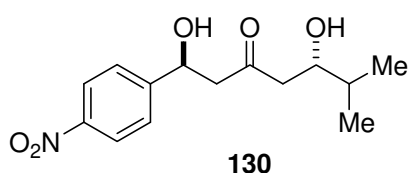
IR *v*_{max} (film) 3414, 2961, 2916, 1707, 1612, 1514, 1466, 1387, 1304, 1248, 1177, 1034, 833.

HRMS (ESI TOF-MS): calculado C₁₅H₂₂O₄Na: 289,1416; encontrado: 289,1276.

Determinação da estereoquímica dos adutos de aldol derivados da metilcetona

81.

(1*SR*,5*SR*)-1,5-dihidroxi-6-metil-1-(4-nitrofenil)heptan-3-ona (**130**) e (1*SR*,5*RS*)-1,5-dihidroxi-6-metil-1-(4-nitrofenil)heptan-3-ona (**131**)



Uma solução da mistura de **134a** e **135a** (0,0200 g, 0,0590 mmol) em CH₂Cl₂ anidro (0,5 mL) a 0 °C, foi tratado com 1,5 eq de TiCl₄ (0,01 mL, 0,09 mmol). Depois de 2 min foi adicionado 1 mL de solução aquosa saturada de NH₄Cl e 5 mL de Et₂O. A fase aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ e a fase orgânica foi seca sobre MgSO₄, e concentrada a vácuo. Purificação por cromatografia flash (silica gel 200-400 mesh, Hex :

EtOAc : CH₂Cl₂, 20 : 5 : 75) forneceu **130** e **131** (63%, 0,0104 g, 0,0370 mmol) como um óleo amarelo, numa proporção de 35:65.

(1*SR*,5*SR*)-1,5-dihidroxi-6-metil-1-(4-nitrofenil)heptan-3-ona (**130**)

¹H NMR (250 MHz, C₆D₆) δ 0,77 (d, *J* 6,8 Hz, 3H); 0,83 (d, *J* 6,8 Hz, 3H); 1,52-1,28 (m, 1H); 1,96 (dd, *J* 2,5, 16,4 Hz, 1H); 2,08 (dd, *J* 3,0, 17,2 Hz, 1H); 2,16 (dd, *J* 8,1, 16,4 Hz, 1H); 2,26 (dd, *J* 9,5, 17,2 Hz, 1H); 2,48 (d, *J* 3,5 Hz, 1H); 3,30 (d, *J* 3,4 Hz, 1H); 3,74-3,63 (m, 1H); 4,94-4,84 (m, 1H); 6,98 (d, *J* 8,7 Hz, 2H); 7,90 (d, *J* 8,9 Hz, 2H).

¹³C NMR (62,5 MHz, CDCl₃) δ 17,5; 18,4; 33,6; 47,2; 51,7; 68,8; 72,2; 123,6; 126,3; 147,6; 150,3; 210,5.

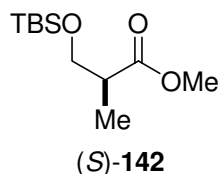
(1*SR*,5*RS*)- 1,5-dihidroxi-6-metil-1-(4-nitrofenil)heptan-3-ona (**131**)

¹H NMR (250 MHz, C₆D₆) δ 0,78 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H); 0,83 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H); 1,35-1,54 (m, 1H); 1,97 (dd, *J* = 2,5 e 16,5 Hz, 1H); 2,08 (dd, *J* = 2,9 e 17,2 Hz, 1H); 2,21 (dd, *J* = 9,9 e 16,5 Hz, 1H); 2,34 (dd, *J* = 9,6 e 17,2 Hz, 1H); 2,60 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H); 3,40 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H); 3,74-3,63 (m, 1H); 4,94-4,84 (m, 1H); 7,00 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H); 7,90 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H).

^{13}C NMR (62,5 MHz, CDCl_3) δ 17,5; 18,4; 33,6; 47,4; 51,9; 69,0; 72,5; 123,65; 126,3; 147,6; 150,3; 210,7.

Preparação dos álcoois 139 e 140.

5.2.19. (S)-3-(*t*-butildimetilsililóxi)-2-metil-propanoato de metila (142)

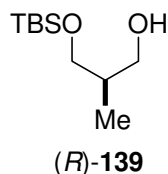


Em um balão de duas bocas contendo uma solução do (S)-(-)-3-hidróxi-2-metil-propanoato de metila (**141**) (0,557 g, 4,71 mmol) em CH_2Cl_2 (10 mL), sob atmosfera de argônio, adicionou-se imidazol (0,456 g, 6,70 mmol). Agitou-se vigorosamente por 5 min. Adicionou-se TBSCl (0,855 g, 5,67 mmol) e agitou-se a mistura reacional por 12 h a temperatura ambiente. Adicionou-se uma solução aquosa saturada de NaHSO_4 e extraiu-se com CH_2Cl_2 (3 vezes). Lavou-se a fase orgânica com solução aquosa saturada de NaCl e secou-se com MgSO_4 . O solvente foi evaporado, restando um óleo amarelo, que foi purificado através de cromatografia flash (silica gel 200-400 mesh, 3% de AcOEt em Hexano). Obteve-se o produto (S)-**142** (93%; 1,018 g; 4,38 mmol) como um óleo amarelo claro.

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 0,04 (s, 6H); 0,88 (s, 9H); 1,14 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H); 2,62-2,70 (m, 1H); 3,66 (dd, $J = 6,0$ e 9,7 Hz, 1H); 3,68 (s, 3H); 3,78 (dd, $J = 6,9$ e 9,7 Hz, 1H).

RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ -5,5; 13,4; 18,2; 25,8; 42,5; 51,5; 65,2; 175,5.

5.2.20. (R)-3-(*t*-butildimetilsililóxi)-2-metil-1-propanol (139)



A uma solução do éster (S)-**142** (0,995 g, 4,04 mmol) em CH_2Cl_2 anidro (12 mL), sob atmosfera de argônio e a -23°C , adicionou-se DIBAL-H (1,5M em tolueno, 9,9 mL, 14,9 mmol) gota a gota. Agitou-se por 2,5 h sob essas condições. A mistura reacional foi transferida, através de cânula, para um erlenmeyer contendo uma solução de tartarato de sódio e potássio (31 mL), agitando-se vigorosamente por 1 h. O solvente foi evaporado e a fase aquosa

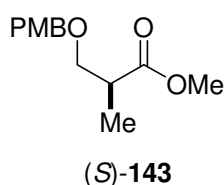
restante foi extraída com éter etílico (3 vezes). Lavou-se a fase orgânica combinada com solução aquosa saturada de NaCl e secou-se com MgSO₄. O solvente foi evaporado, e o resíduo obtido foi purificado através de cromatografia flash (sílica gel 200-400 mesh, 20% de AcOEt em Hexano), obtendo-se o produto (*R*)-**139** (83%, 0,724 g, 3,54 mmol) como um óleo amarelo claro.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 0,06 (s, 6H); 0,82 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H); 0,88 (s, 9H); 1,92 (m, 1H); 2,63 (s, 1H); 3,53 (dd, *J* = 8,0 e 9,9 Hz, 1H); 3,59 (dd, *J* = 7,4 e 10,7 Hz, 1H); 3,63 (ddd, *J* = 0,8, 4,2 e 10,7 Hz, 1H); 3,72 (ddd, *J* = 0,8, 4,4 e 9,9 Hz, 1H).

RMN ¹H (500 MHz, CD₃CN) δ 0,07 (s, 6H); 0,84 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H); 0,91 (s, 9H); 1,94 (m, 1H); 2,63 (dd, *J* = 5,2 e 5,7 Hz, 1H); 3,38 (dt, *J* = 5,7 e 10,5 Hz, 1H); 3,45 (ddd, *J* = 5,2, 6,5 e 10,5 Hz, 1H); 3,53 (dd, *J* = 5,7 e 9,9 Hz, 1H); 3,56 (dd, *J* = 6,3 e 9,9 Hz, 1H).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ -5,63; -5,56; 13,1; 18,2; 25,8; 37,0; 68,2; 68,7.

(*S*)-metil 3-(4-metoxibenziloxi)-2-metilpropanoato (**143**)

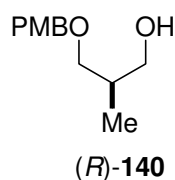


A uma solução do (*S*)-(+)-3-hidróxi-2-metil-propanoato de metila (**141**) (0,464 g, 3,93 mmol) em CH₂Cl₂ (10 mL), sob atmosfera de argônio, adicionou-se 2,2,2-tricloroacetimidato de *p*-metóxi-benzila (2,25 g, 7,96 mmol). Em seguida, adicionou-se ácido canforsulfônico

(catalítico) e agitou-se por 16 h a temperatura ambiente, observando-se a mudança da cor do meio reacional de amarelo límpido para amarelo turvo. A mistura reacional foi diluída com éter etílico e lavada com solução aquosa saturada de NaHCO₃ (2 vezes), com água (2 vezes) e com solução aquosa saturada de NaCl. Secou-se sobre MgSO₄ e o solvente foi evaporado, restando um sólido amarelado, que foi purificado através de cromatografia flash (sílica gel 200-400 mesh, 10% de AcOEt em Hexano), fornecendo o composto (*S*)-**143** (73%; 0,683 g; 2,87 mmol) como um óleo amarelo claro.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,14 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H); 2,63-2,79 (m, 1H); 3,43 (dd, *J* = 5,9 e 9,1 Hz, 1H); 3,60 (dd, *J* = 7,3 e 9,1 Hz, 1H); 3,66 (s, 3H); 3,77 (s, 3H); 4,42 (s, 2H); 6,84 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H); 7,21 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 14,0; 40,1; 51,7; 55,2; 71,6; 72,7; 113,7; 129,2; 130,2; 159,1; 175,3.

5.2.18. (*R*)-3-(4-metóxi-benzilóxi)-2-metil-1-propanol (140)

A uma solução de LiAlH_4 (0,410 g, 10,8 mmol) em THF anidro (60 mL), sob atmosfera de argônio, a -40°C , adicionou-se uma solução do éster (*S*)-**143** (1,73 g, 7,26 mmol), em THF (12 mL), gota a gota, através de um funil de adição. Agitou-se por 2 h. Após esse período a temperatura foi elevada a temperatura ambiente agitando-se por 16 h. A mistura reacional foi diluída com éter etílico (80 mL) e água destilada (1,2 mL), agitando-se por 30 min. Adicionou-se uma solução aquosa de NaOH 16% (0,80 mL) e agitou-se por mais 30 min. Adicionou-se água destilada (2,6 mL) e agitou-se por 30 min, observando-se a precipitação de um sólido branco no fundo do balão. A mistura foi lavada com solução aquosa saturada de NaCl e seca com MgSO_4 . O solvente foi evaporado e o resíduo foi purificado através de cromatografia flash (sílica gel 200-400 mesh, 40% de AcOEt em Hexano), fornecendo o álcool (*R*)-**140** (70%, 1,06 g, 5,05 mmol) como um óleo amarelo claro.

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 0,86 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H); 2,00-2,09 (m, 1H); 2,40 (s, 1H); 3,38 (dd, $J = 8,1$ e $9,1$ Hz, 1H); 3,51 (ddd, $J = 0,6$, $4,6$ e $9,1$ Hz, 1H); 3,56 (dd, $J = 7,2$ e $10,8$ Hz, 1H); 3,60 (ddd, $J = 0,6$, $4,4$ e $10,8$ Hz, 1H); 6,87 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H); 7,24 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H).

RMN ^1H (500 MHz, CD_3CN) δ 0,87 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H); 1,81-1,90 (m, 1H); 3,33 (dd, $J = 5,9$ e $9,1$ Hz, 1H); 3,38 (dt, $J = 5,9$ e $10,6$ Hz, 1H); 3,40 (dd, $J = 6,4$ e $9,1$ Hz, 1H); 3,45 (ddd, $J = 5,3$, $6,3$ e $10,6$ Hz, 1H); 3,66 (dd, $J = 5,3$ e $5,9$ Hz, 1H); 3,77 (s, 3H); 4,41 (s, 2H); 6,92 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 7,26 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H).

RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 13,4; 35,5; 55,2; 67,8; 73,0; 75,1; 113,8; 129,2; 130,1; 159,2.

4. Espectros Seleccionados

marco mab23 cdc13 jan25mabH1

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: CDCl₃

Ambient temperature

File: jan25mabH1

INOVA-500 "nmrsun"

Relax. delay 0.200 sec

Pulse 42.0 degrees

Acq. time 2.667 sec

Width 6000.0 Hz

16 repetitions

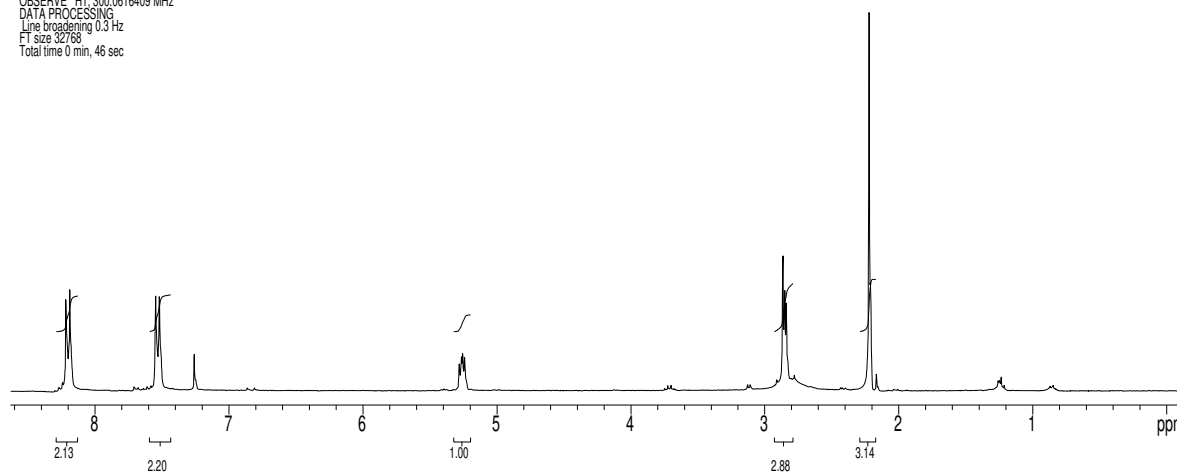
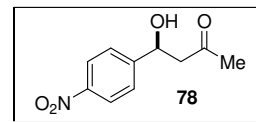
OBSERVE: H1, 300.0616409 MHz

DATA PROCESSING

Line broadening 0.3 Hz

FT size 32768

Total time 0 min, 46 sec



Anexo 1: Espectro de RMN de ¹H de **78** (300 MHz; CDCl₃).

Marco MAB23B cdc13 fev04mabC

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: CDCl₃

Ambient temperature

File: fev04mabC

INOVA-500 "nmrsun"

Relax. delay 2.000 sec

Pulse 39.5 degrees

Acq. time 0.800 sec

Width 20000.0 Hz

1821 repetitions

OBSERVE: C13, 75.4505607 MHz

DECOUPLE: H1, 300.0631420 MHz

Power 39 dB

continuously on

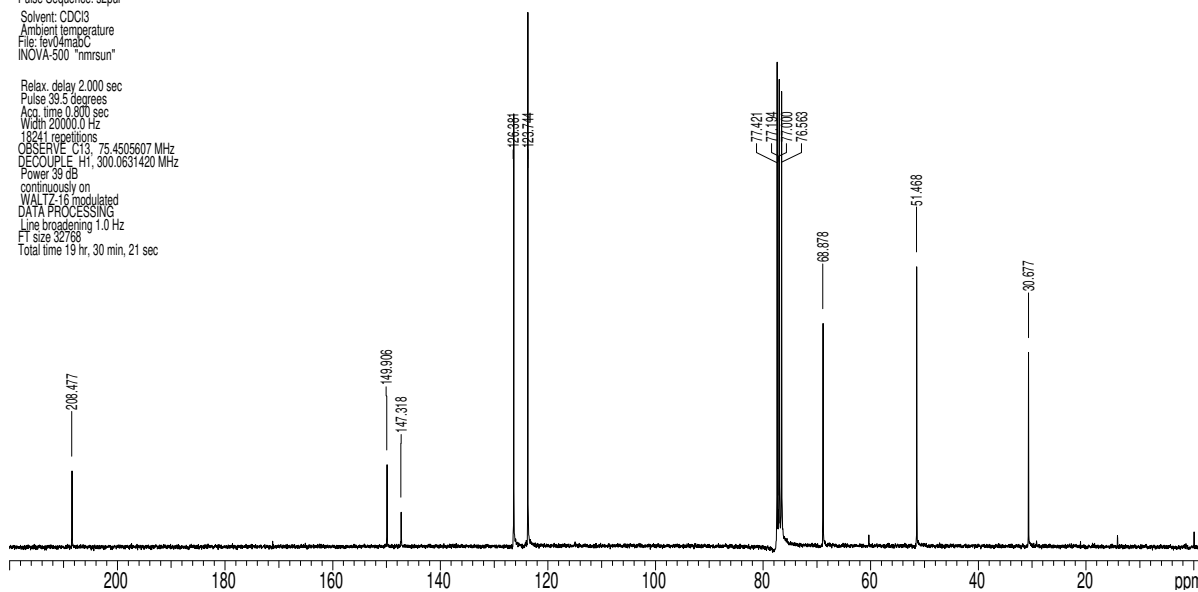
WALTZ-16 modulated

DATA PROCESSING

Line broadening 1.0 Hz

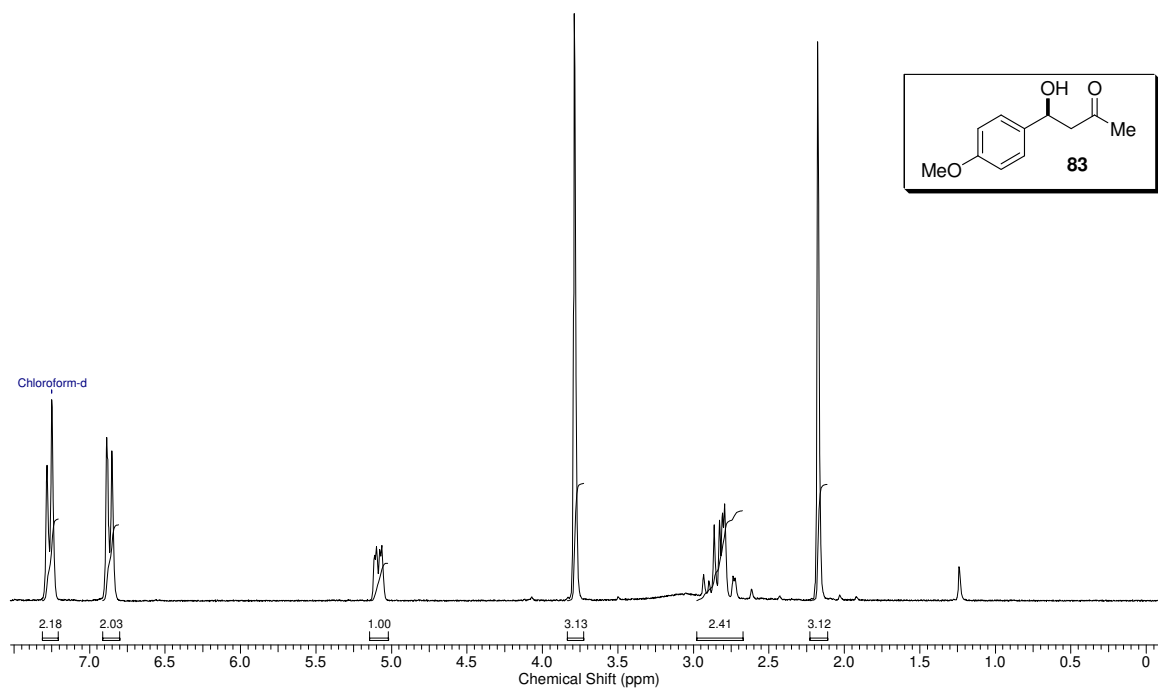
FT size 32768

Total time 19 hr, 30 min, 21 sec



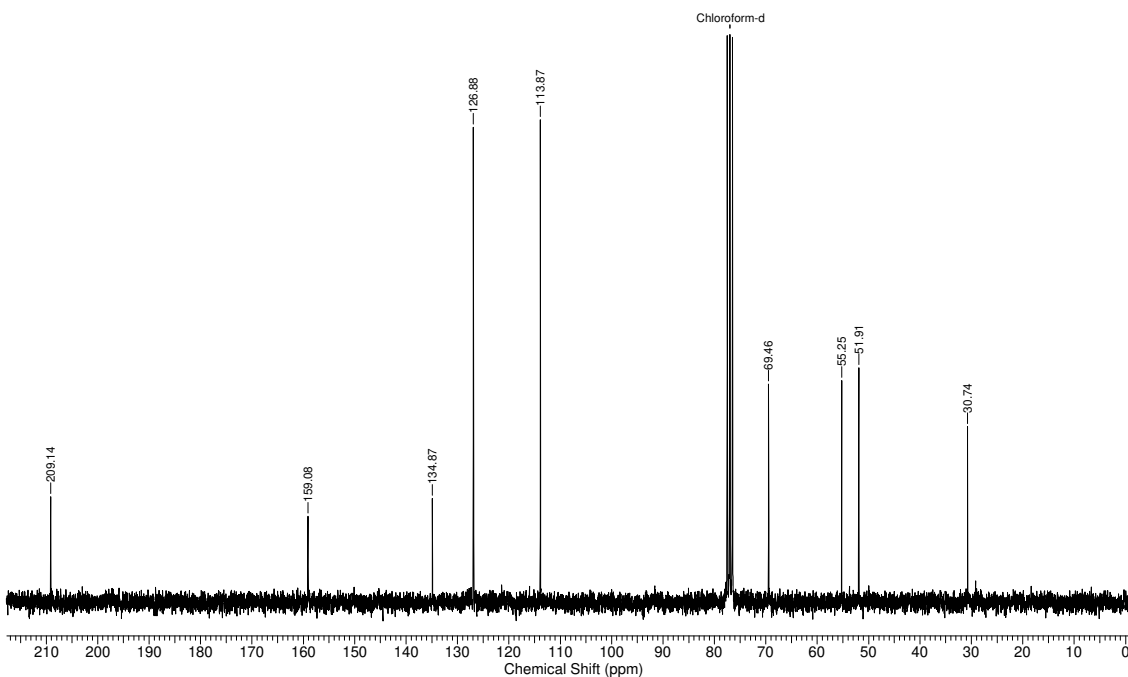
Anexo 2: Espectro de RMN de ¹³C de **78** (75 MHz; CDCl₃).

Acquisition Time (sec)	3.1654	Date	12 Jul 2007 21:11:28	File Name	\\nmrsun.igq.unicamp.br\spectros\archive\bruker250\2007\jul07\data\Luiz Carlos\nmr\jul12mabH1\jul12mabH1_001000.fid	Frequency (MHz)	250.13
Nucleus	¹ H	Number of Transients	16	Original Points Count	16384	Points Count	65536
Pulse Sequence	zg30	Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	5175.98	Temperature (degree C)	27.000



Anexo 3: Espectro de RMN de ¹H de **83** (250 MHz; CDCl₃).

Acquisition Time (sec)	1.0879	Comment	Marco Antonio MAB-45A1 cdc13/250qnpC jul13mabC		Date	13 Jul 2007 15:26:56	
File Name	\\nmrsun.igq.unicamp.br\spectros\archive\bruker250\2007\jul07\data\Luiz Carlos\nmr\jul13mabC_001001.f				Frequency (MHz)	62.90	
Nucleus	¹³ C	Number of Transients	602	Original Points Count	16384	Points Count	32768
Pulse Sequence	zgpg30	Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	15060.24	Temperature (degree C)	27.000



Anexo 4: Espectro de RMN de ¹³C de **83** (62,5 MHz; CDCl₃).

marco mab26 cdc13 fev27mabH1

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: CDCl₃

Ambient temperature

File: fev27mabH1

NOVA-500 "nmrsun"

Relax. delay 0.200 sec

Pulse 42.0 degrees

Acq. time 2.657 sec

Width 6000.0 Hz

16 repetitions

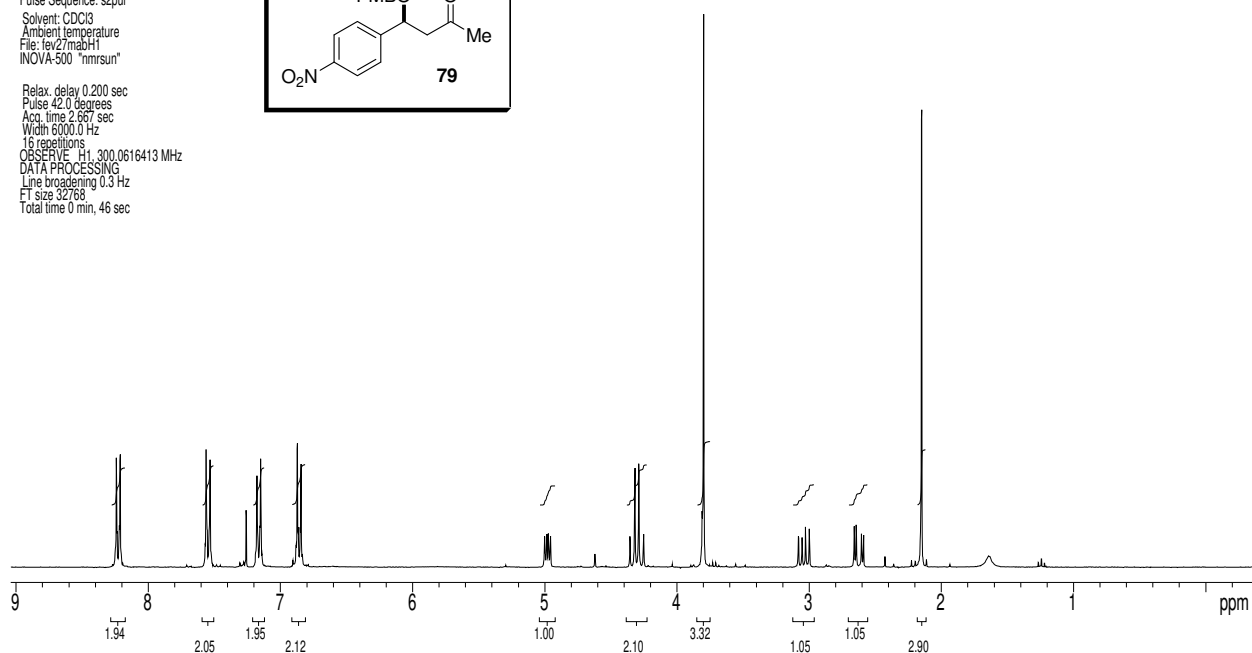
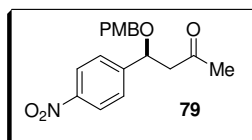
OBSERVE: H1, 300.0616413 MHz

DATA PROCESSING

Line broadening 0.3 Hz

F1 size 32768

Total time 0 min, 46 sec

Anexo 5: Espectro de RMN de ¹H de **79** (300 MHz; CDCl₃).

marco mab26 cdc13 fev27mabC1

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: CDCl₃

Ambient temperature

File: fev27mabC1

NOVA-500 "nmrsun"

Relax. delay 2.000 sec

Pulse 39.5 degrees

Acq. time 0.800 sec

Width 20000.0 Hz

400 repetitions

OBSERVE: C13, 75.4505644 MHz

DECOUPLE: H1, 300.0631420 MHz

Power 39 dB

continuously on

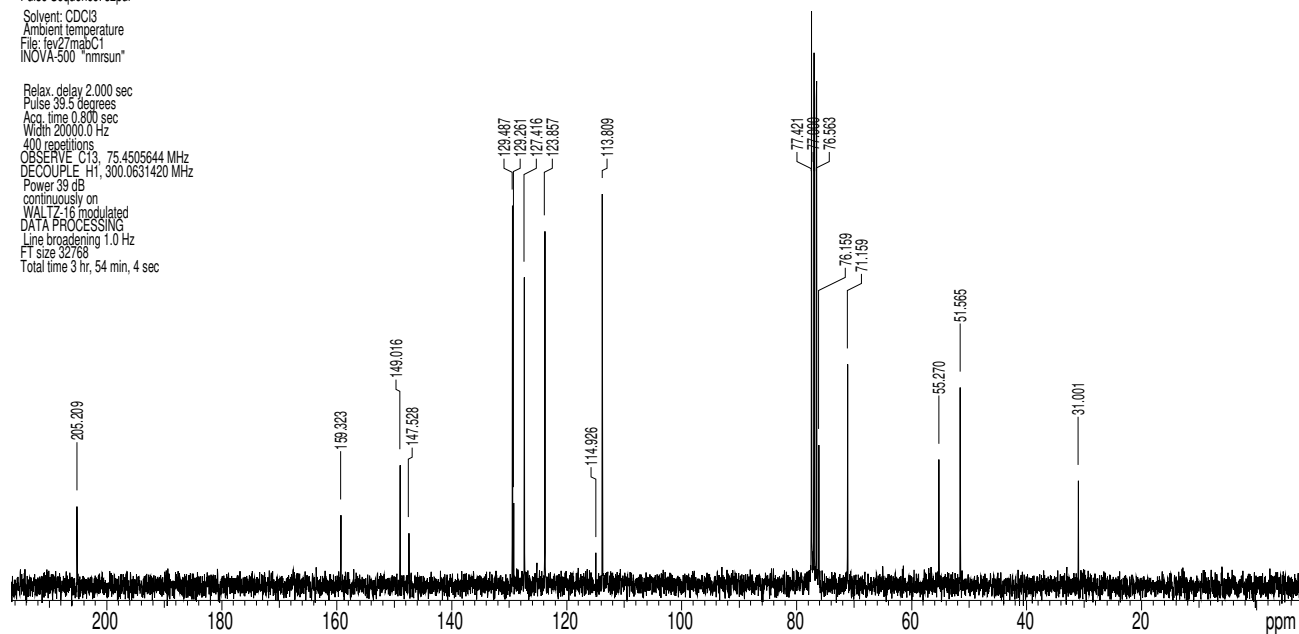
WALTZ-16 modulated

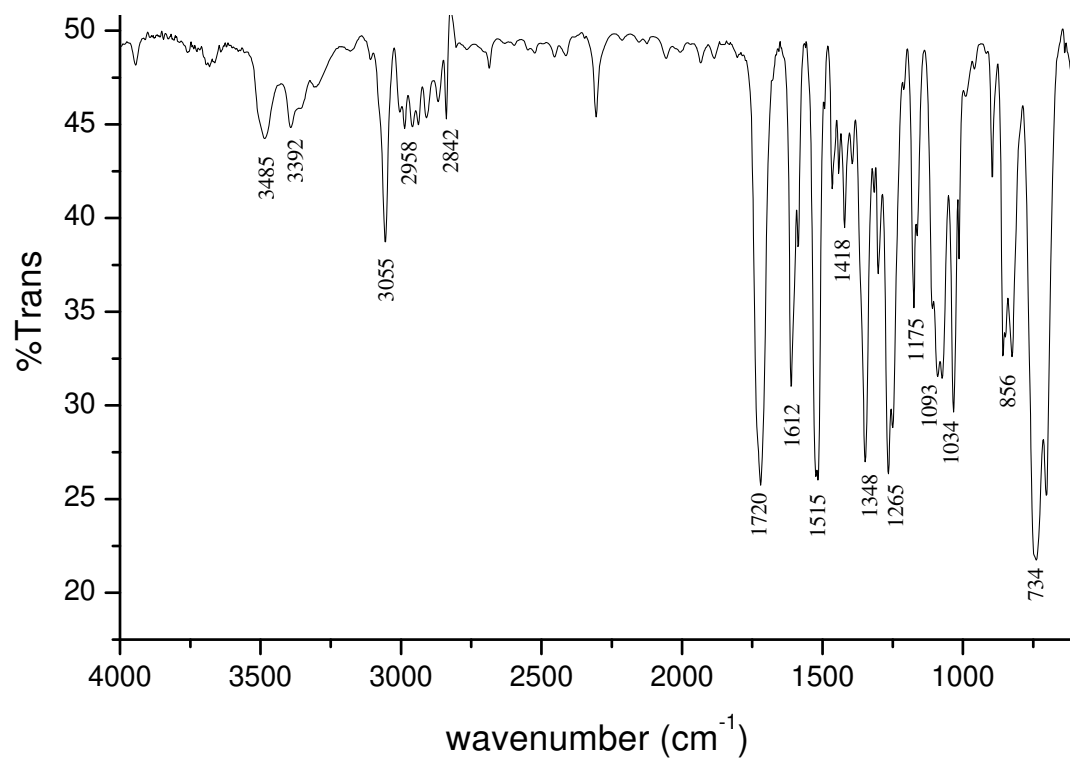
DATA PROCESSING

Line broadening 1.0 Hz

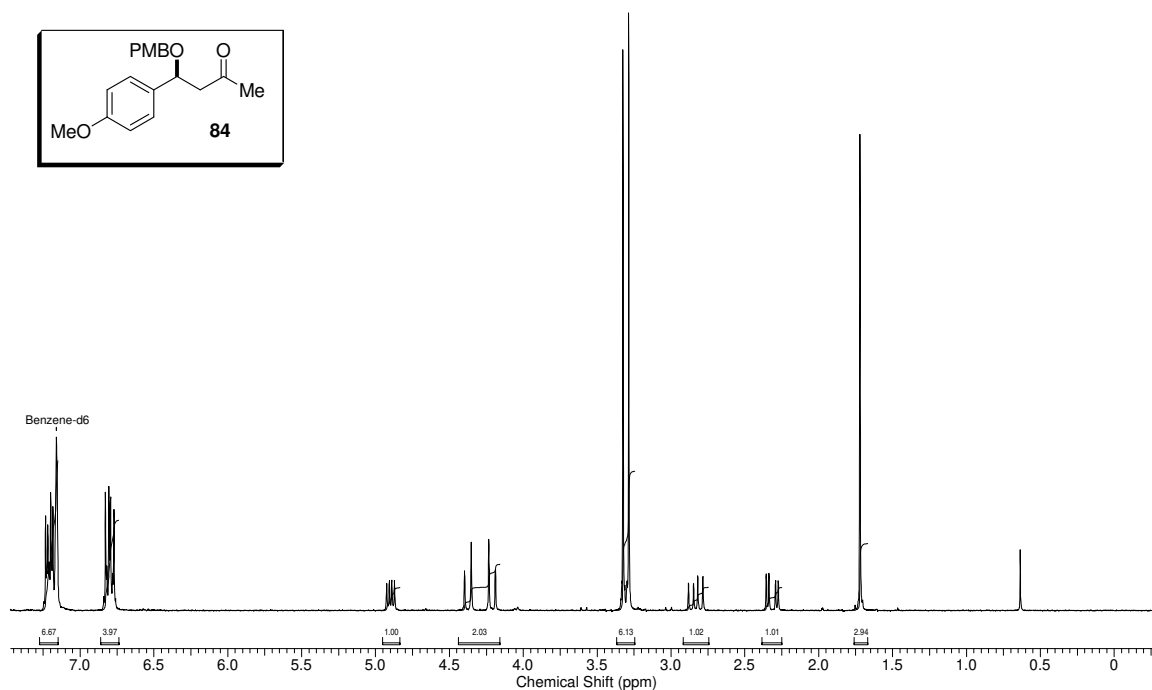
F1 size 32768

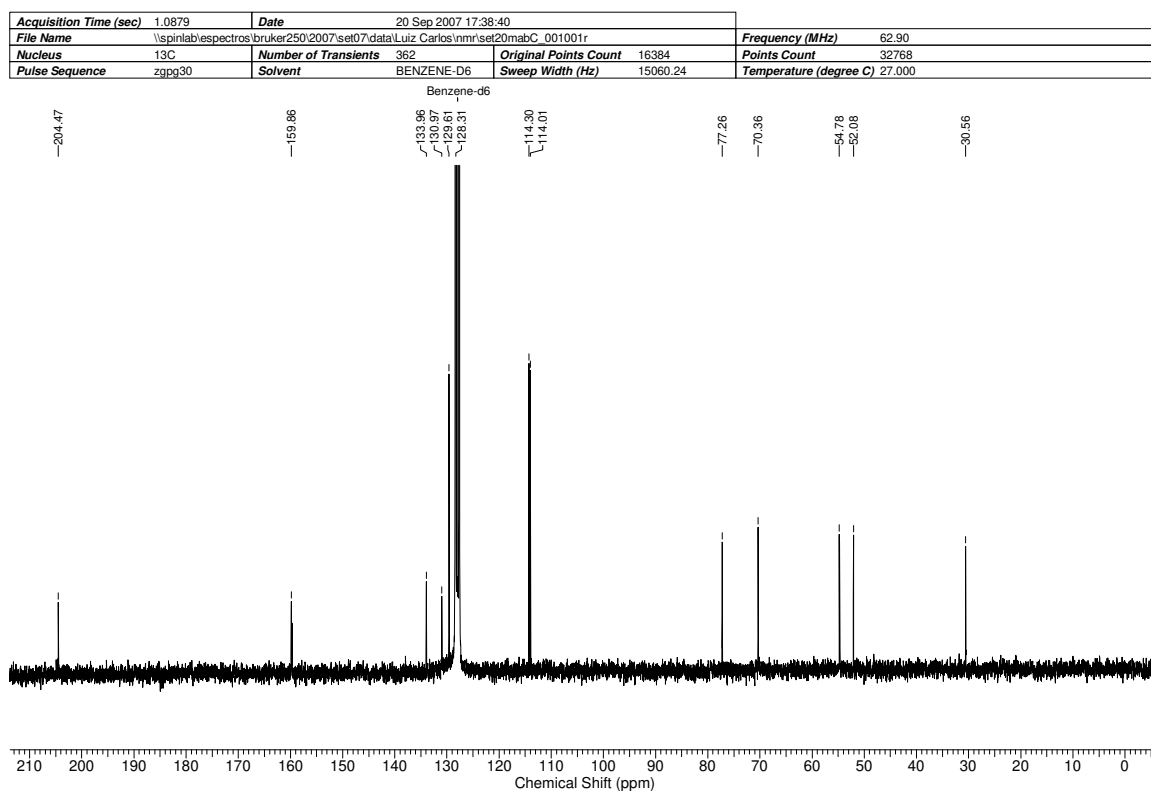
Total time 3 hr, 54 min, 4 sec

Anexo 6: Espectro de RMN de ¹³C de **79** (75 MHz; CDCl₃).

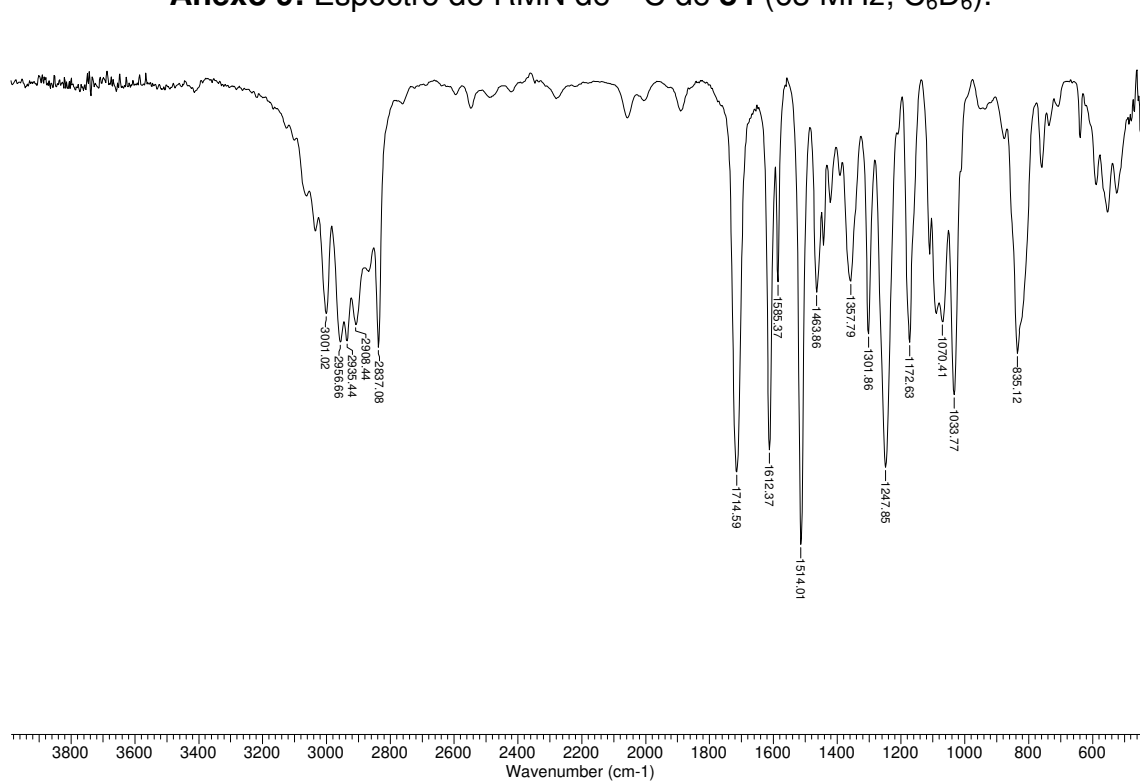
Anexo 7: IV (filme) de **79**.

Acquisition Time (sec)	3.1654	Comment	MAB48C	Date	19 Sep 2007 19:10:26		
File Name	\spinlab\spectros\bruker250\2007\set07\data\Luiz Carlos\nmr\set19mabH_002001r				Frequency (MHz)	250.13	
Nucleus	1H	Number of Transients	16	Original Points Count	16384	Points Count	32768
Pulse Sequence	zg30	Solvent	BENZENE-D6	Sweep Width (Hz)	5175.98	Temperature (degree C)	27.000

Anexo 8: Espectro de RMN de ¹H de **84** (250 MHz; C₆D₆).



Anexo 9: Espectro de RMN de ^{13}C de **84** (63 MHz; C_6D_6).



Anexo 10: IV (filme) de **84**.

marco mab27 cdc3 fev27mabH2

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: CDCl₃

Ambient temperature

File: fev27mabH2

INOVA-500 "nmrsun"

Relax. delay 0.200 sec

Pulse 42.0 degrees

Acq. time 2.567 sec

Width 6000.0 Hz

16 repetitions

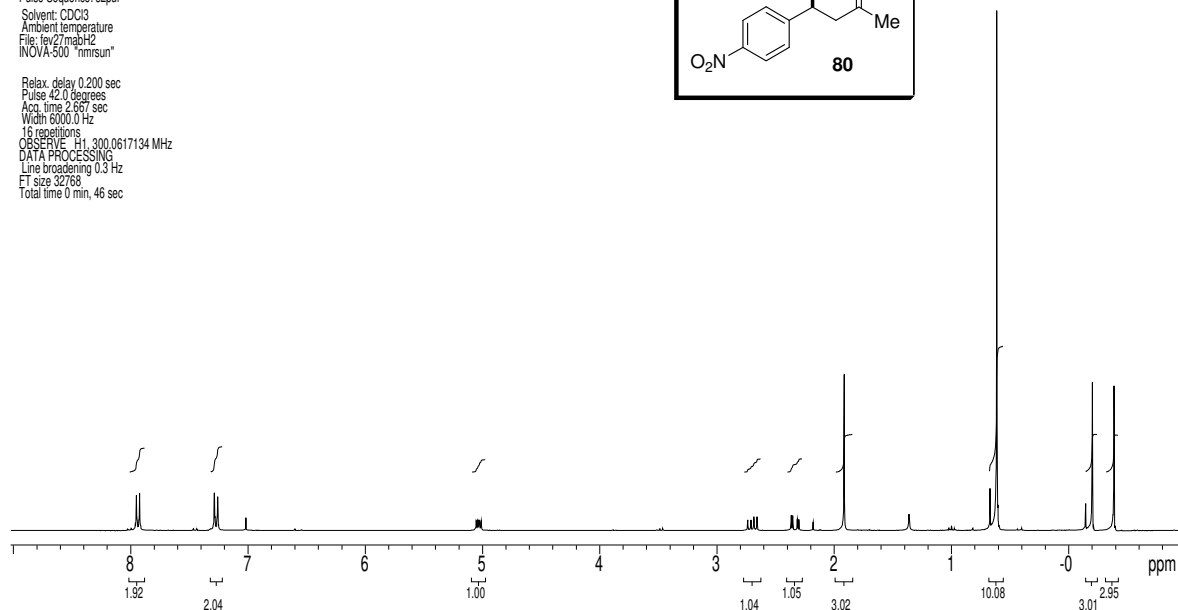
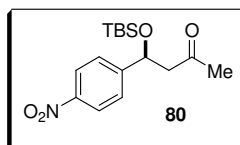
OBSERVE H1, 300.0617134 MHz

DATA PROCESSING

Line broadening 0.3 Hz

FT size 32768

Total time 0 min, 46 sec



Anexo 11: Espectro de RMN de ^1H de **80** (300 MHz; CDCl₃).

marco mab27 cdc3 fev27mabC2

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: CDCl₃

Ambient temperature

File: fev27mabC2

INOVA-500 "nmrsun"

Relax. delay 2.000 sec

Pulse 39.5 degrees

Acq. time 0.800 sec

Width 20000.0 Hz

512 repetitions

OBSERVE C13, 75.4505632 MHz

DECOUPLE H1, 300.0631420 MHz

Power 39 db

continuously on

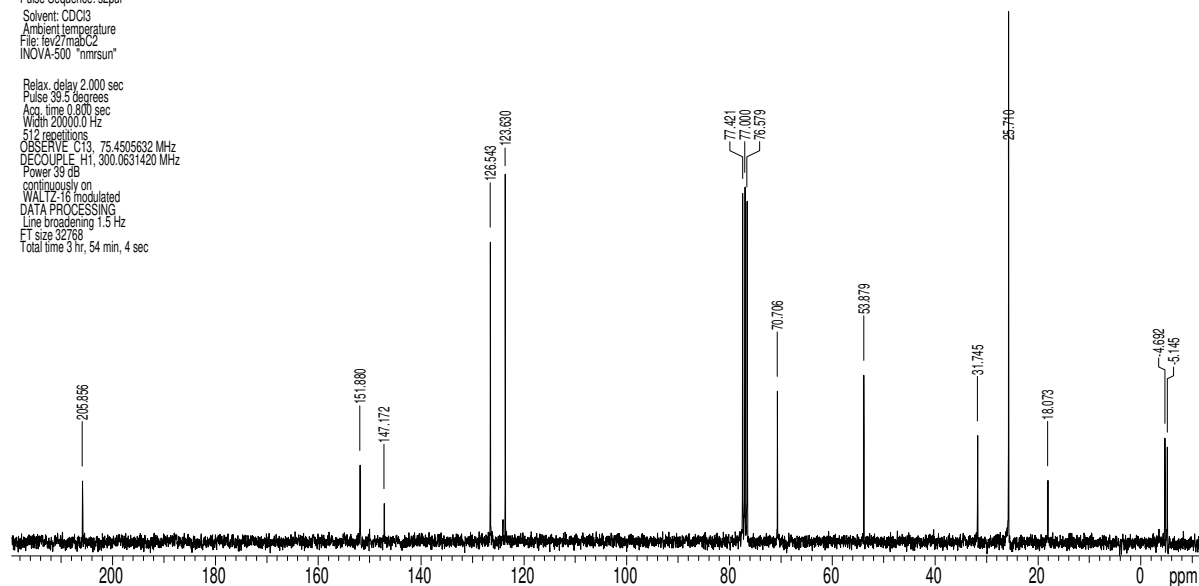
WALTZ-16 modulated

DATA PROCESSING

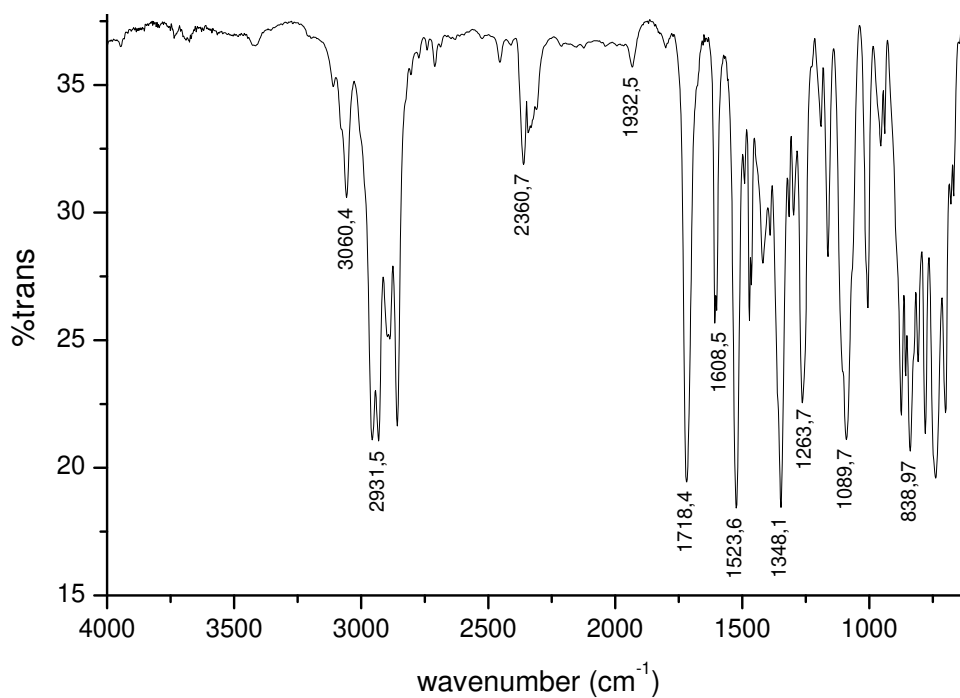
Line broadening 1.5 Hz

FT size 32768

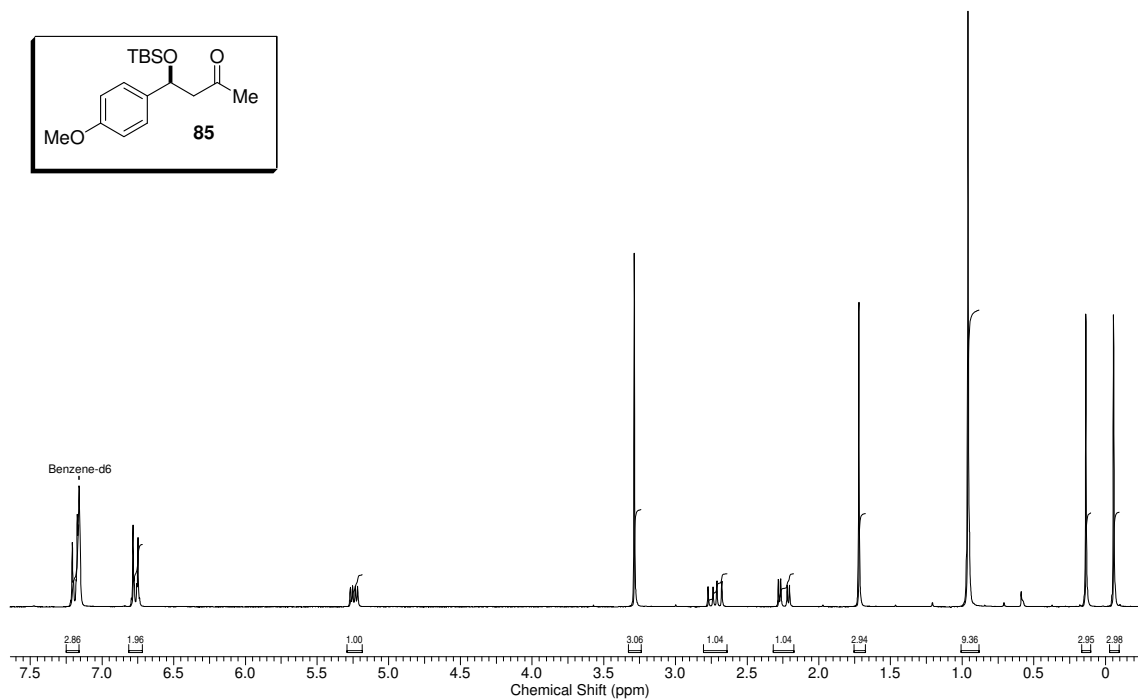
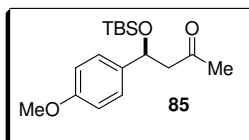
Total time 3 hr, 54 min, 4 sec

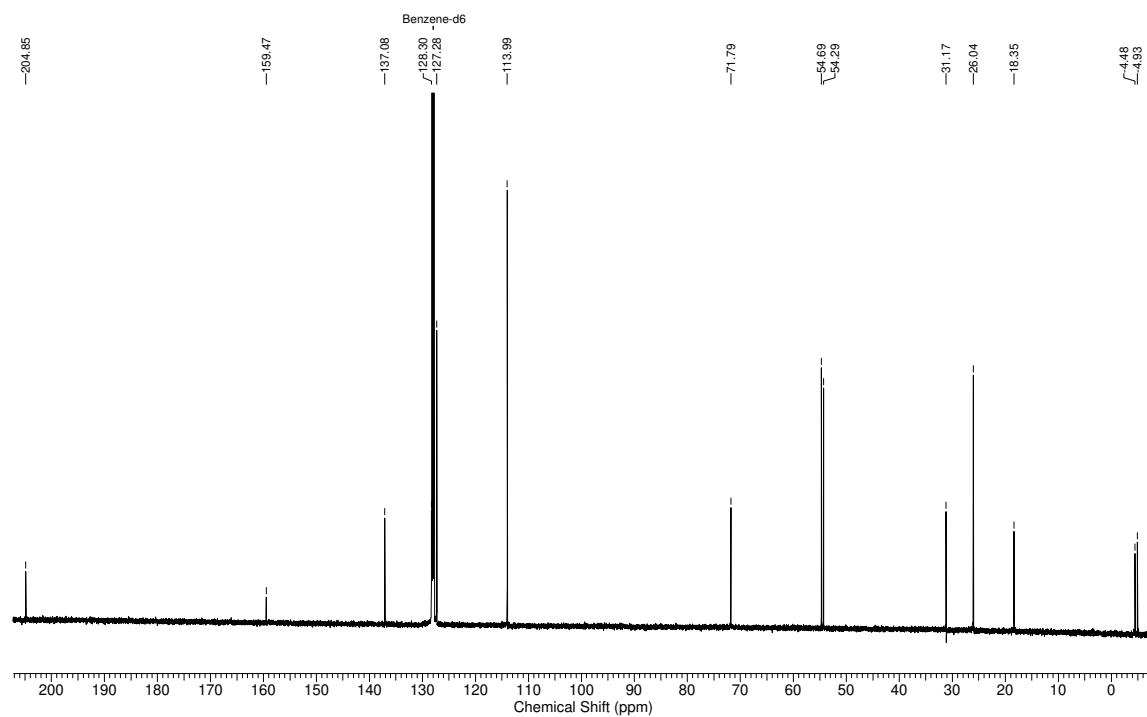


Anexo 12: Espectro de RMN de ^{13}C de **80** (75 MHz; CDCl₃).

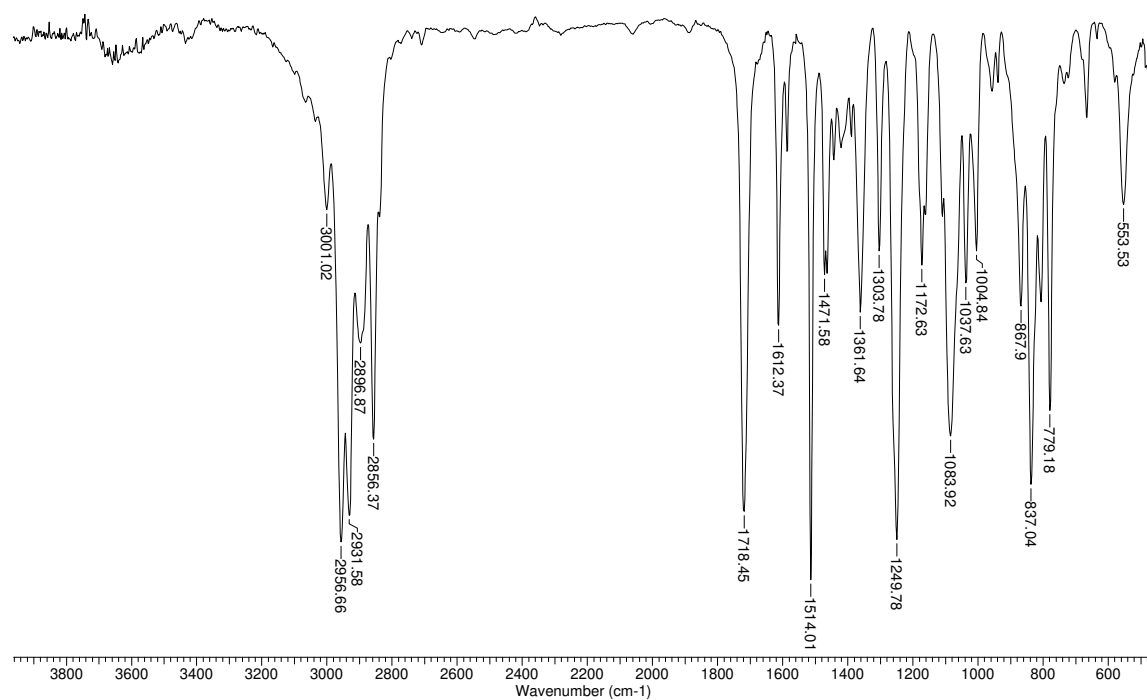
Anexo 13: IV (filme) de **80**.

Acquisition Time (sec)	3.1654	Comment	MAB349A Marco Brucker 250 21ago	Date	21 Aug 2007 11:15:04
File Name	\\spinlab\espectros\bruker250\2007\ago07\data\Luiz Carlos\nmr\ago21mab\H1_001001.r			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 14: Espectro de RMN de ^1H de **85** (250 MHz; C_6D_6).

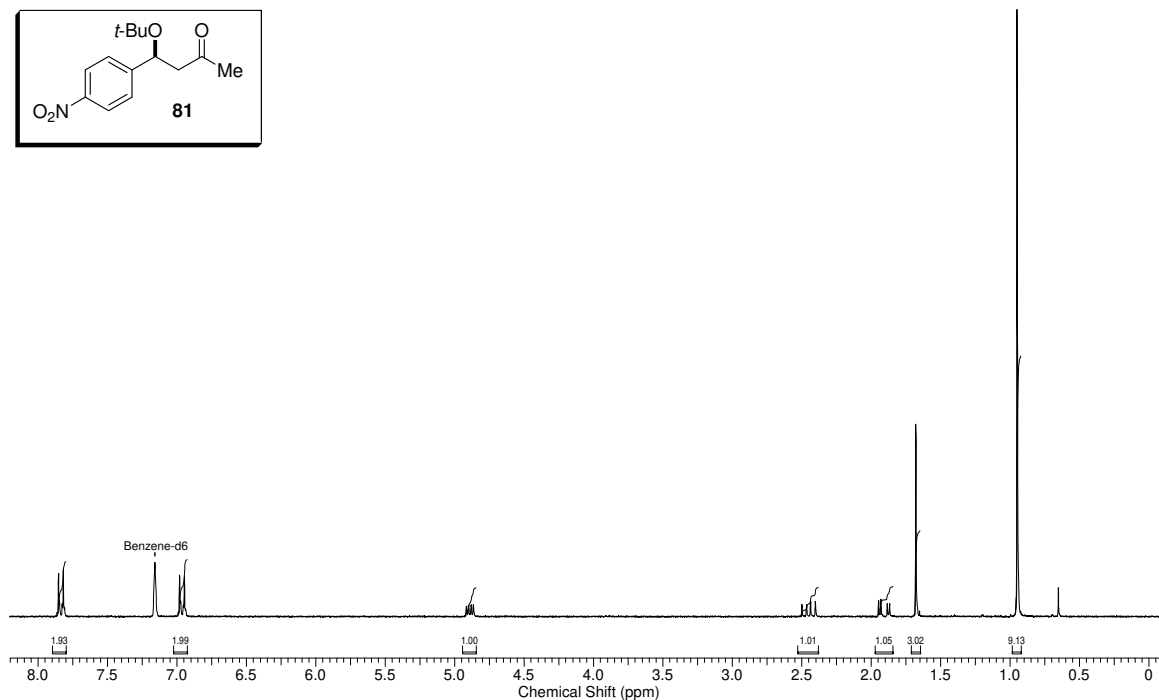
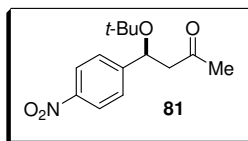


Anexo 15: Espectro de RMN de ^{13}C de **85** (62,5 MHz; C_6D_6).



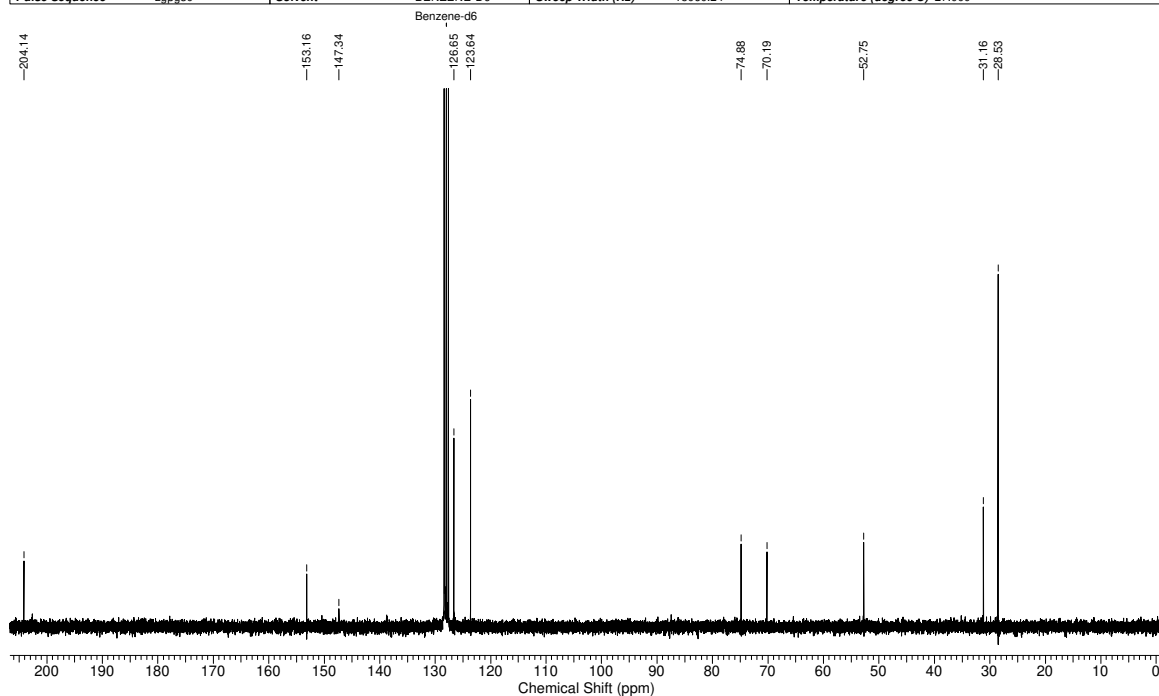
Anexo 16: IV (filme) de **85**.

Acquisition Time (sec)	3.1654	Comment	Marco "MAB69" C6D6/250MHz jan30mabH	Date	30 Jan 2008 18:07:10
File Name	\spinlab\espectros\bruker250\2008\jan08\data\Luis Carlos\nmr\jan30mabH_001001r			Frequency (MHz)	250.13
Nucleus	¹ 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

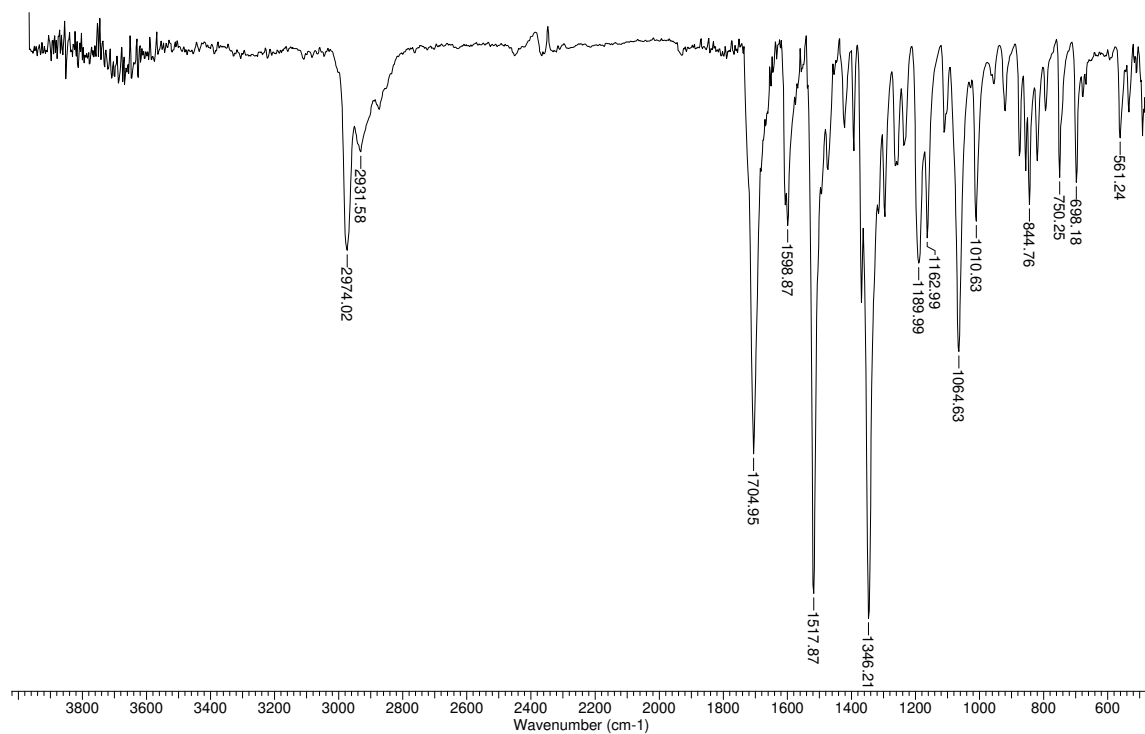


Anexo 17: Espectro de RMN de ^1H de **81** (250 MHz; C_6D_6).

Acquisition Time (sec)	1.0879	Comment	Marco "MAB69" C6D6/250MHz jan30mabC 13C	Date	30 Jan 2008 18:23:20
File Name	\spinlab\espectros\bruker250\2008\jan08\data\Luis Carlos\nmr\jan30mabC_001001r			Frequency (MHz)	62.90
Nucleus	¹³ C	Number of Transients	273	Original Points Count	16384
Pulse Sequence	zgpg30	Solvent	BENZENE-D6	Sweep Width (Hz)	15060.24
				Points Count	32768
				Temperature (degree C)	27.000



Anexo 18: Espectro de RMN de ^{13}C de **81** (62,5 MHz; C_6D_6).



Anexo 19: IV (filme) de **81**.

Marco Antonio MAB5A1 CDCI3/bb5 out25mah

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: CDCl3

Ambient temperature

File: out25mah

NOVA-500 "nmrsum"

Relax. delay 0.200 sec

Pulse 42.0 degrees

Acq. time 2.567 sec

Width 6000.0 Hz

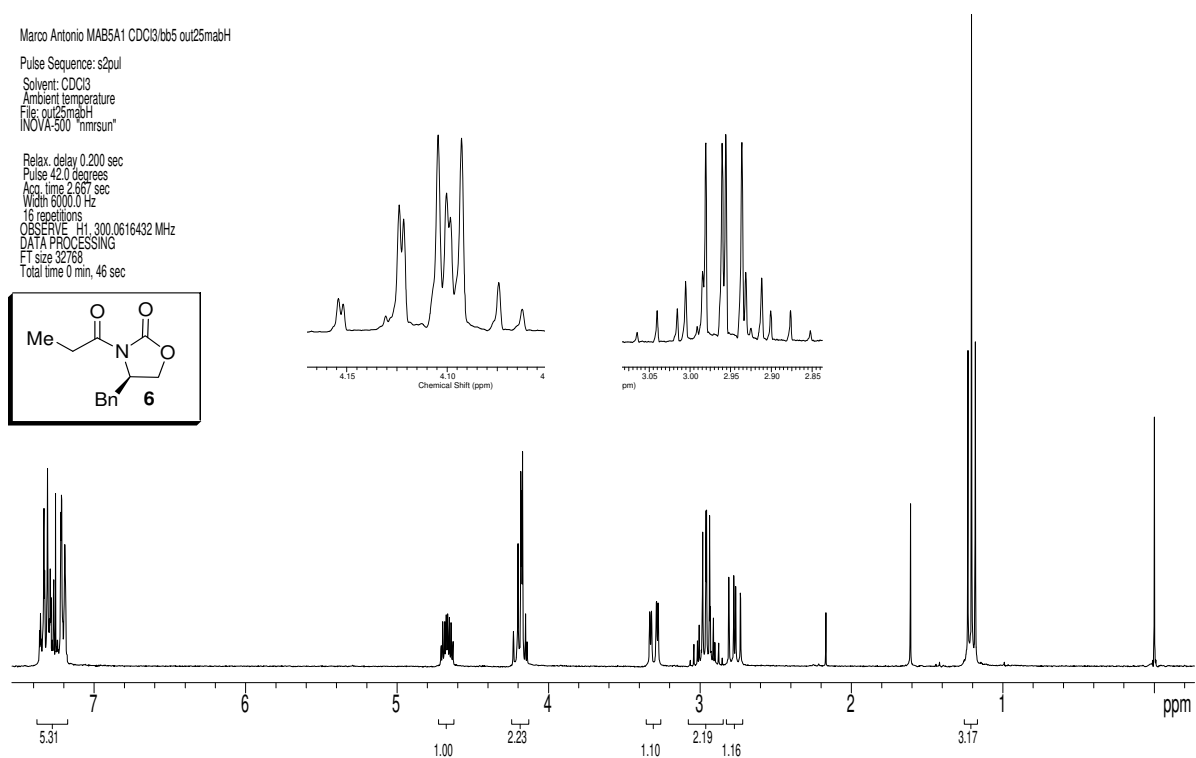
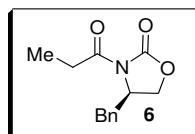
16 repetitions

OBSERVE: ¹H, 300.0616432 MHz

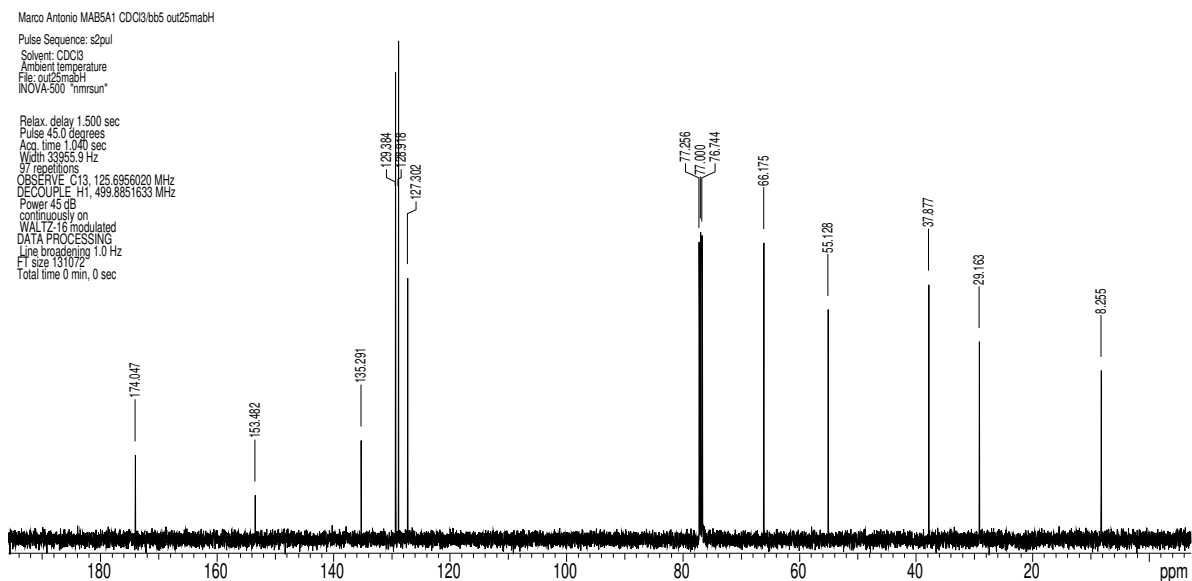
DATA PROCESSING

FT size 32768

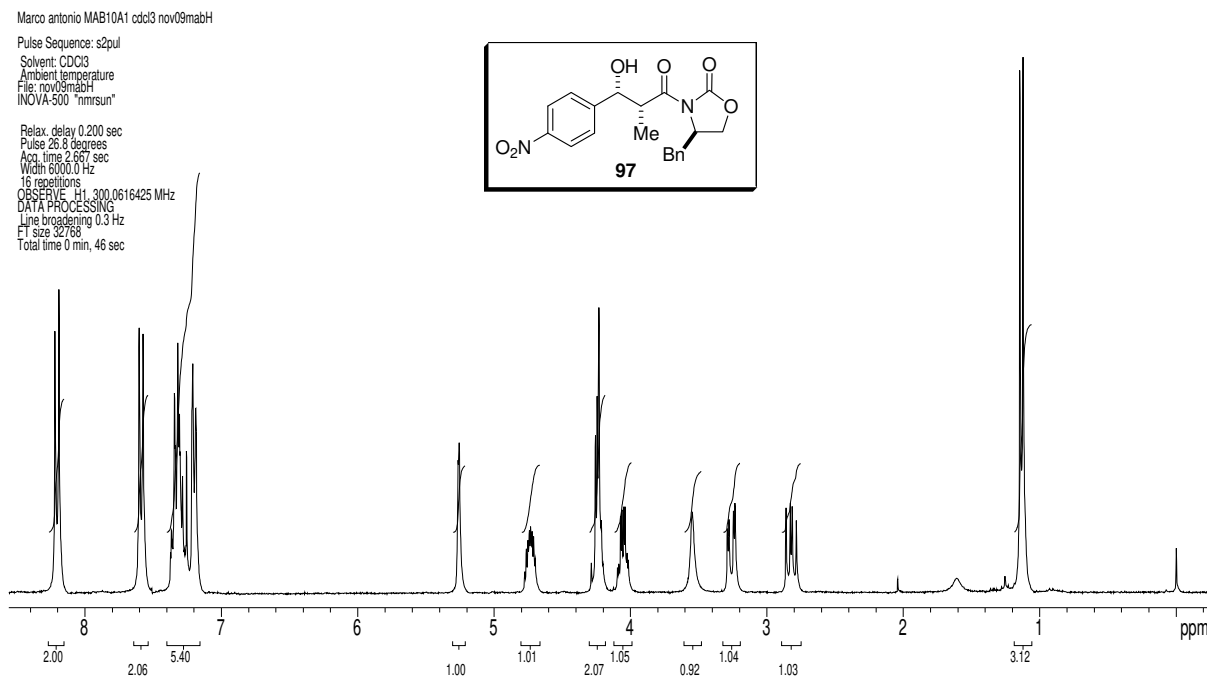
Total time 0 min, 46 sec



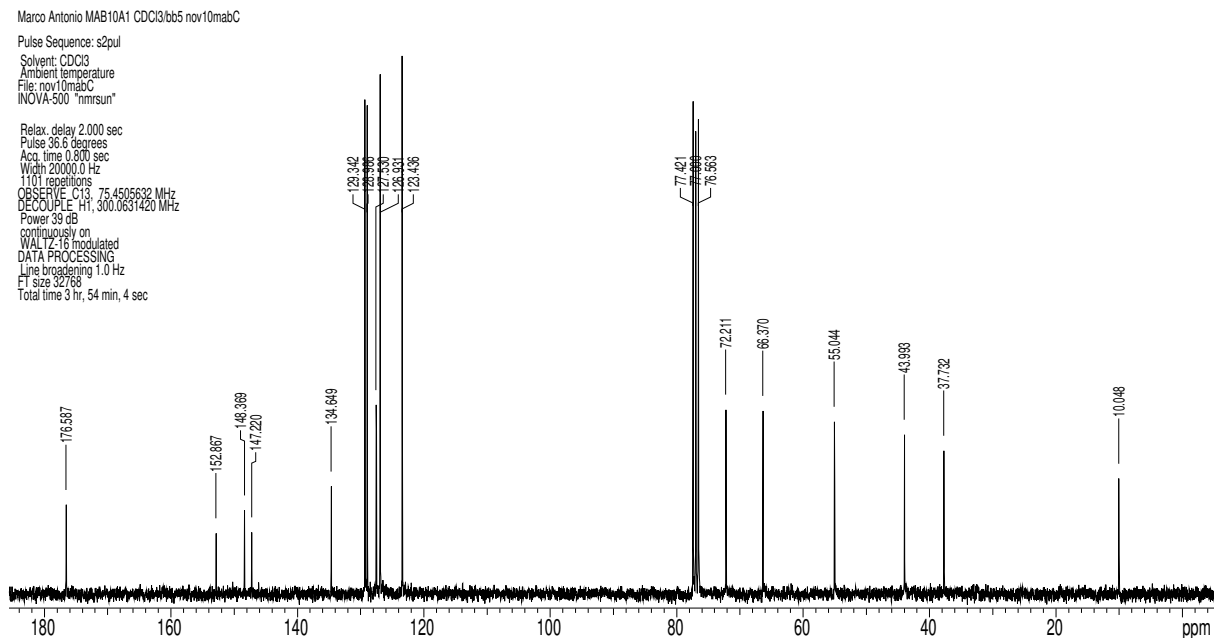
Anexo 20: Espectro de RMN de ¹H de **6** (300 MHz; CDCl₃).



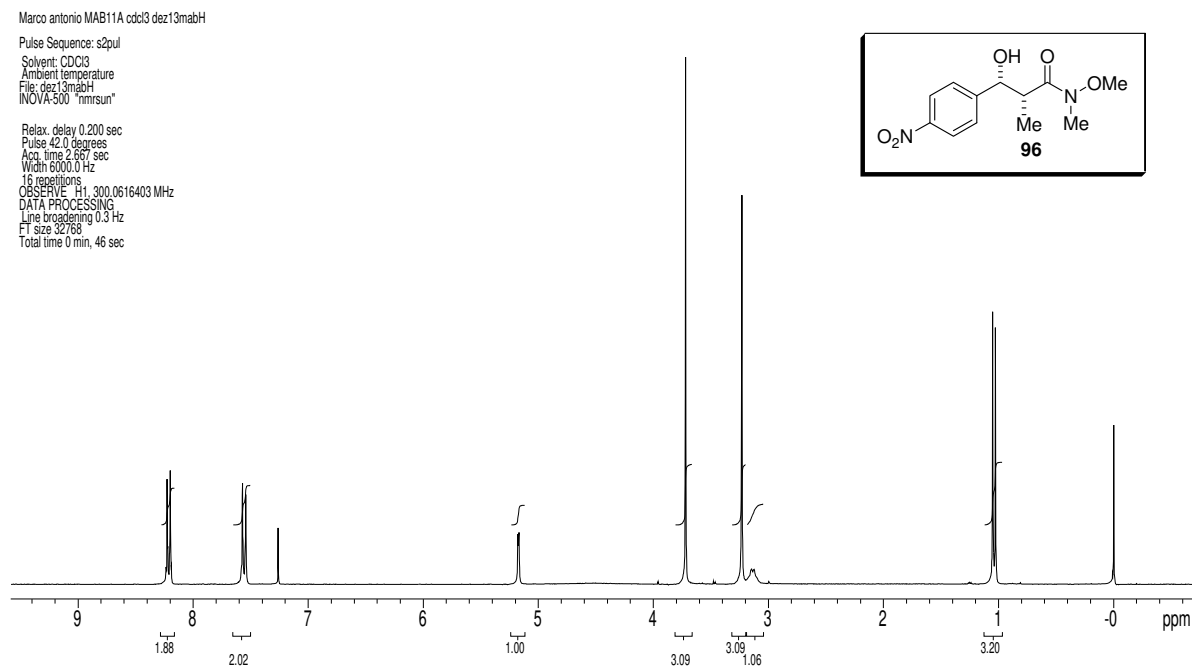
Anexo 21: Espectro de RMN de ^{13}C de **6** (125 MHz; CDCl_3).



Anexo 22: Espectro de RMN de ^1H de **97** (300 MHz; CDCl_3).



Anexo 23: Espectro de RMN de ^{13}C de **97** (75 MHz; CDCl_3).



Anexo 24: Espectro de RMN de ^1H de **96** (300 MHz; CDCl_3).

Marco antonio MAB11A cdcl3 dez13mabC

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: CDCl3

Ambient temperature

File: dez13mabC

INOVA-500 "nmrsun"

Relax. delay 2.000 sec

Pulse 38.5 degrees

Acq. time 0.800 sec

Width 20000.0 Hz

5000 repetitions

OBSERVE C13, 75.4505595 MHz

DECOUPLE H1, 300.0631420 MHz

Power 39 dB

continuously on

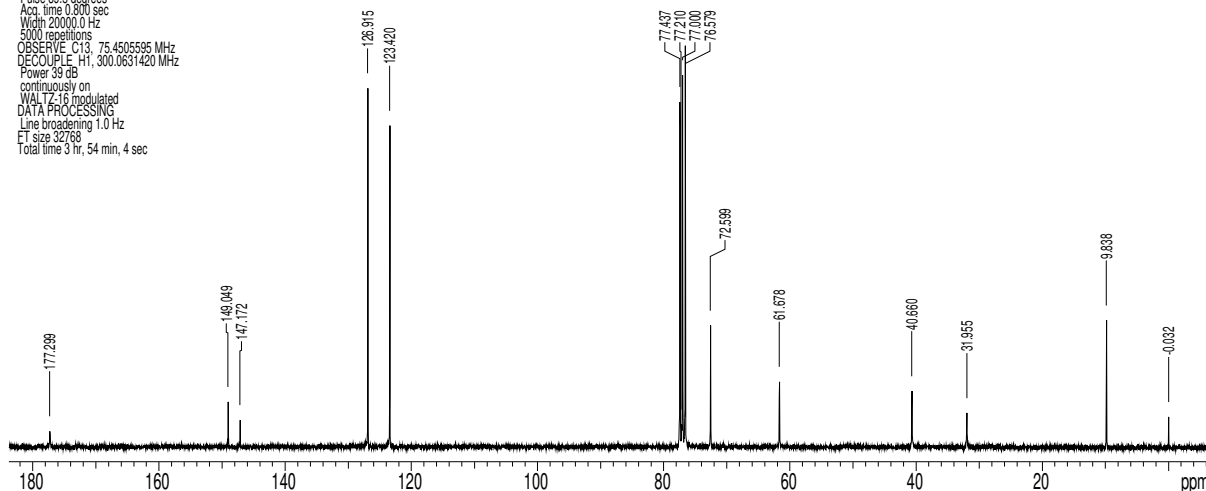
WAL TZ-16 modulated

DATA PROCESSING

Line broadening 1.0 Hz

ET size 32768

Total time 3 hr, 54 min, 4 sec


Anexo 25: Espectro de RMN de ^{13}C de **96** (75 MHz; CDCl_3).

marco mab12a1 cdcl3 jan11mabH1

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: CDCl3

Ambient temperature

File: jan11mabH1

INOVA-500 "nmrsun"

Relax. delay 0.200 sec

Pulse 42.0 degrees

Acq. time 2.667 sec

Width 6000.0 Hz

16 repetitions

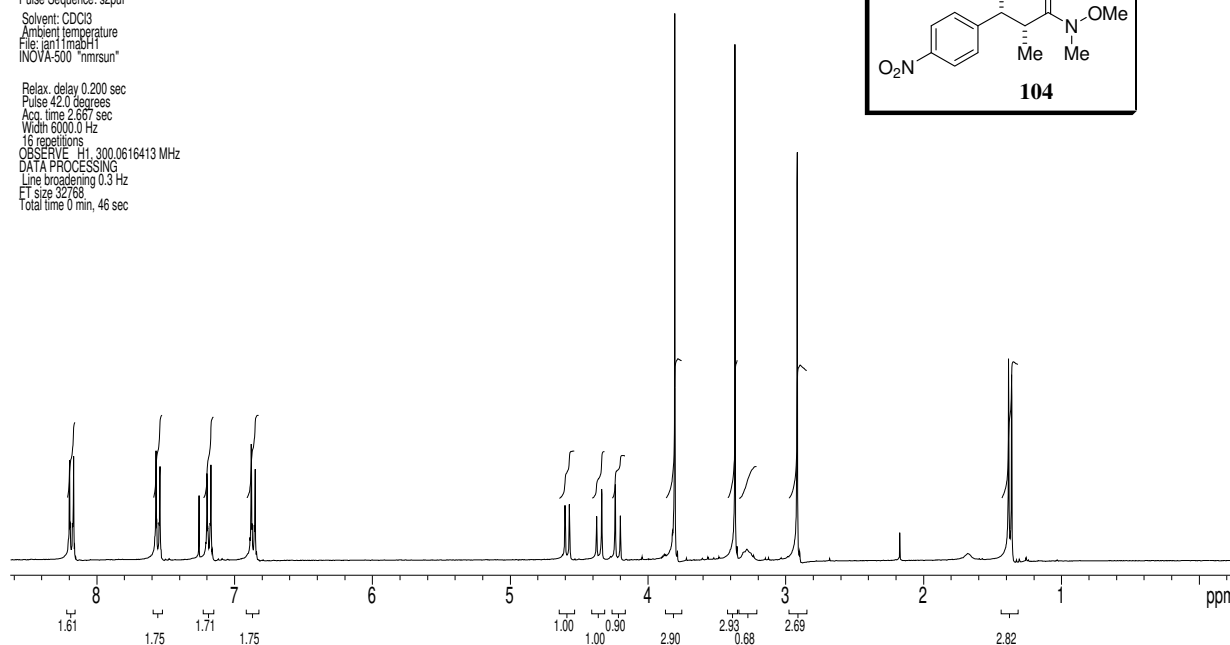
OBSERVE H1, 300.0616413 MHz

DATA PROCESSING

Line broadening 0.3 Hz

ET size 32768

Total time 0 min, 46 sec


Anexo 26: Espectro de RMN de ^1H de **104** (300 MHz; CDCl_3).

Marco Antonio MAB-12A1 CDCl₃/bb5 jan12mabC

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: CDCl₃

Ambient temperature

File: jan12mabC

INOVA-500 "nmrsun"

Relax. delay 2.000 sec

Pulse 39.5 degrees

Acq. time 0.900 sec

Width 20000.0 Hz

2333 repetitions

OBSERVE C13, 75.4505607 MHz

DECOUPLE H1, 300.0631420 MHz

Power 39 db

continuously on

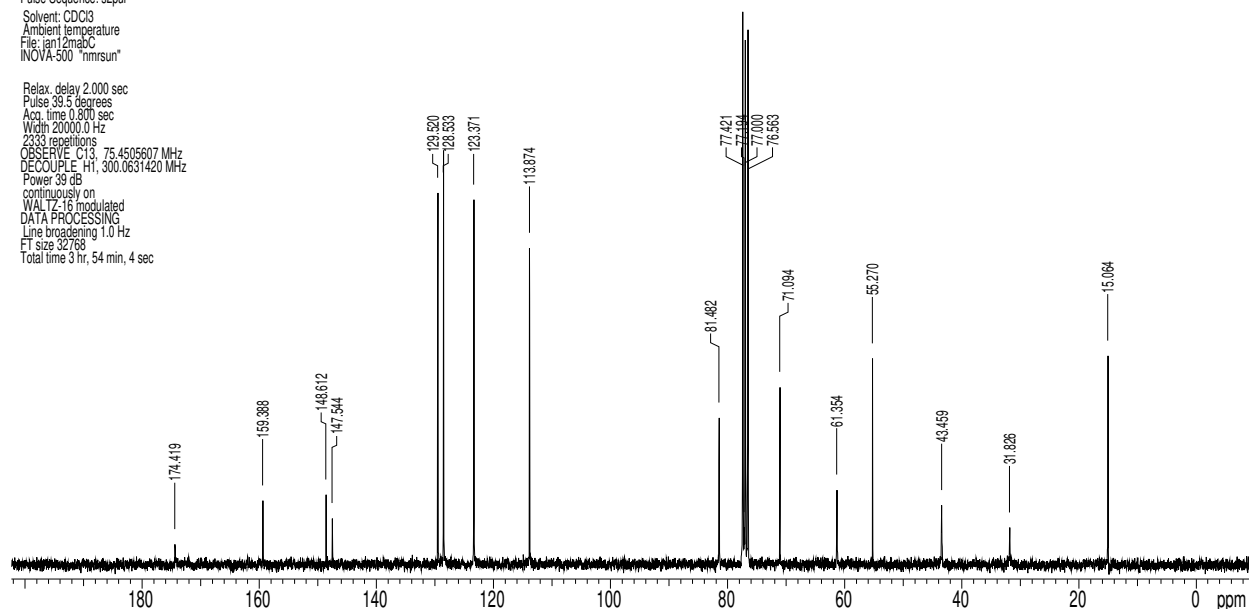
WALTZ-16 modulated

DATA PROCESSING

Line broadening 1.0 Hz

FT size 32768

Total time 3 hr, 54 min, 4 sec

**Anexo 27:** Espectro de RMN de ¹³C de **104** (75 MHz; CDCl₃).

marco mab20a1 cdcl3 jan18mabH3

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: CDCl₃

Ambient temperature

File: jan18mabH3

INOVA-500 "nmrsun"

Relax. delay 0.200 sec

Pulse 42.0 degrees

Acq. time 2.667 sec

Width 6000.0 Hz

16 repetitions

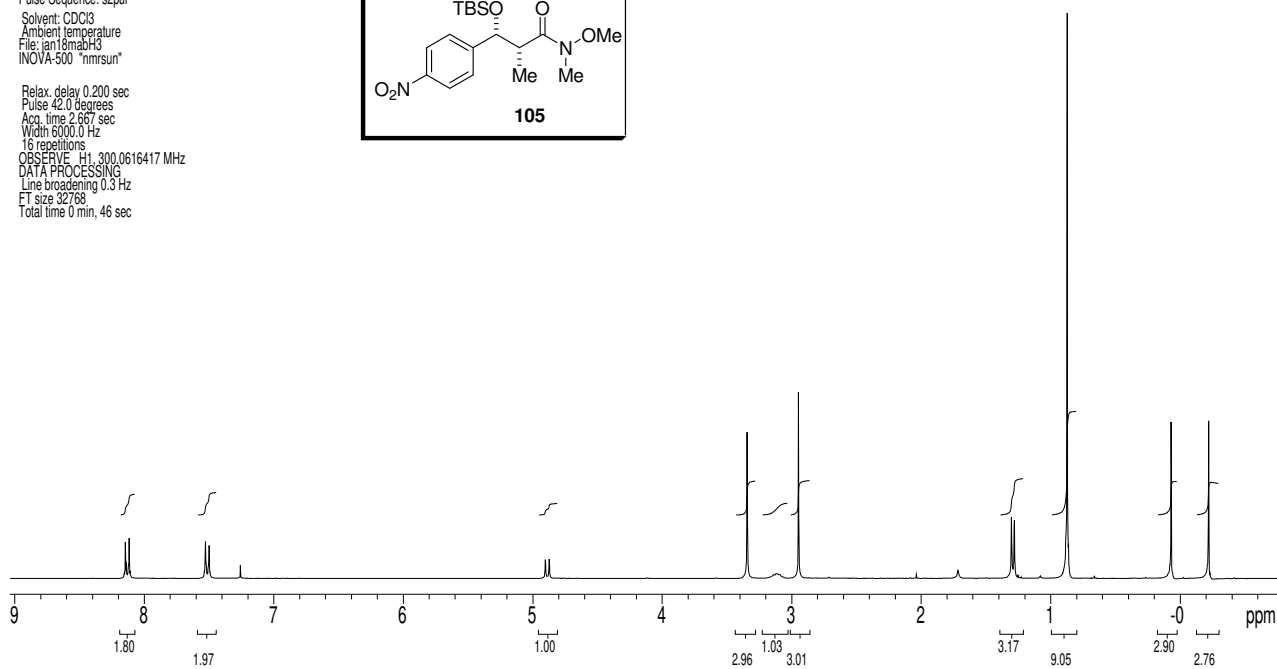
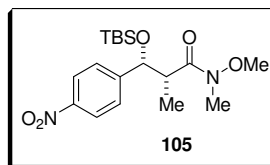
OBSERVE H1, 300.0616417 MHz

DATA PROCESSING

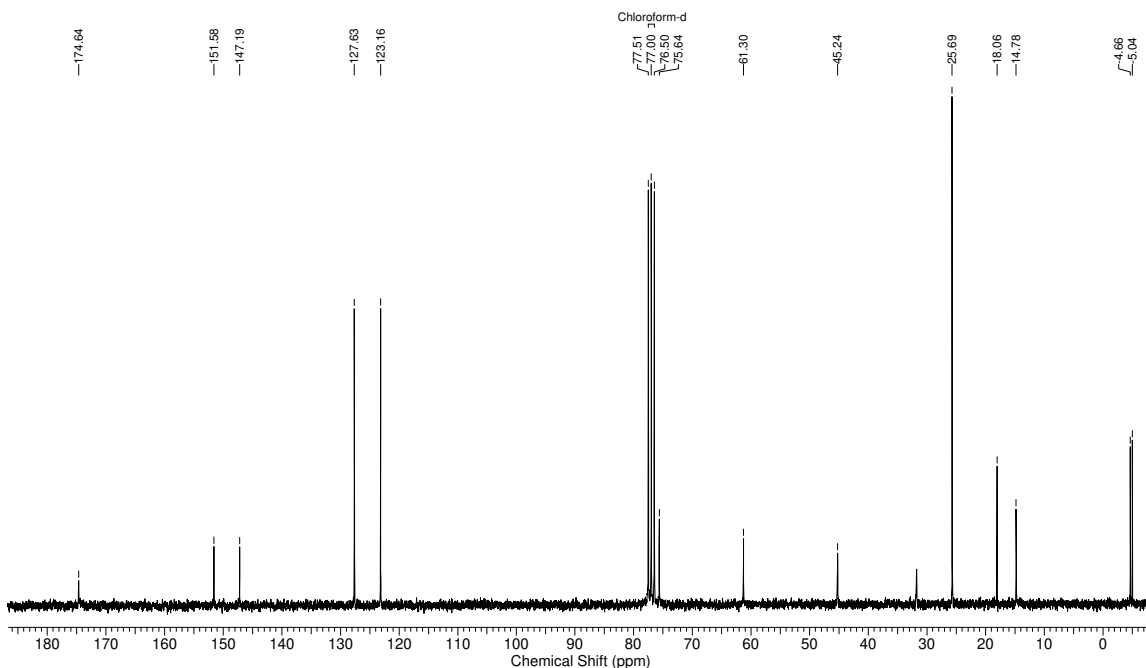
Line broadening 0.3 Hz

FT size 32768

Total time 0 min, 46 sec

**Anexo 28:** Espectro de RMN de ¹H de **105** (300 MHz; CDCl₃).

Acquisition Time (sec)	2.1758	Date	25 Jan 2007 13:50:46	Frequency (MHz)	62.90
File Name	\nmrsun\spectros\archive\bruker250\2007\jan07\data\Luiz Carlos\nmr\jan25mabC_001001r			Points Count	32768
Nucleus	¹³ C	Number of Transients	902	Original Points Count	32768
Pulse Sequence	zgpg30	Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	15060.24
Temperature (degree C)	27.000				

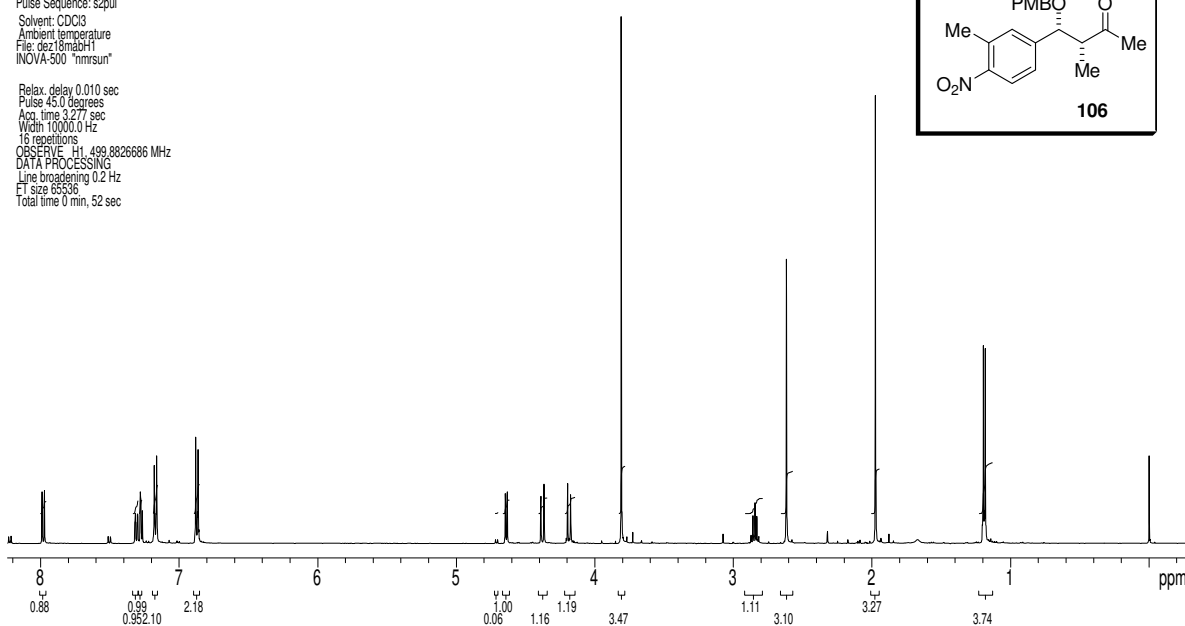
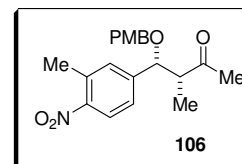


Anexo 29: Espectro de RMN de ^{13}C de **105** (62,5 MHz; CDCl_3).

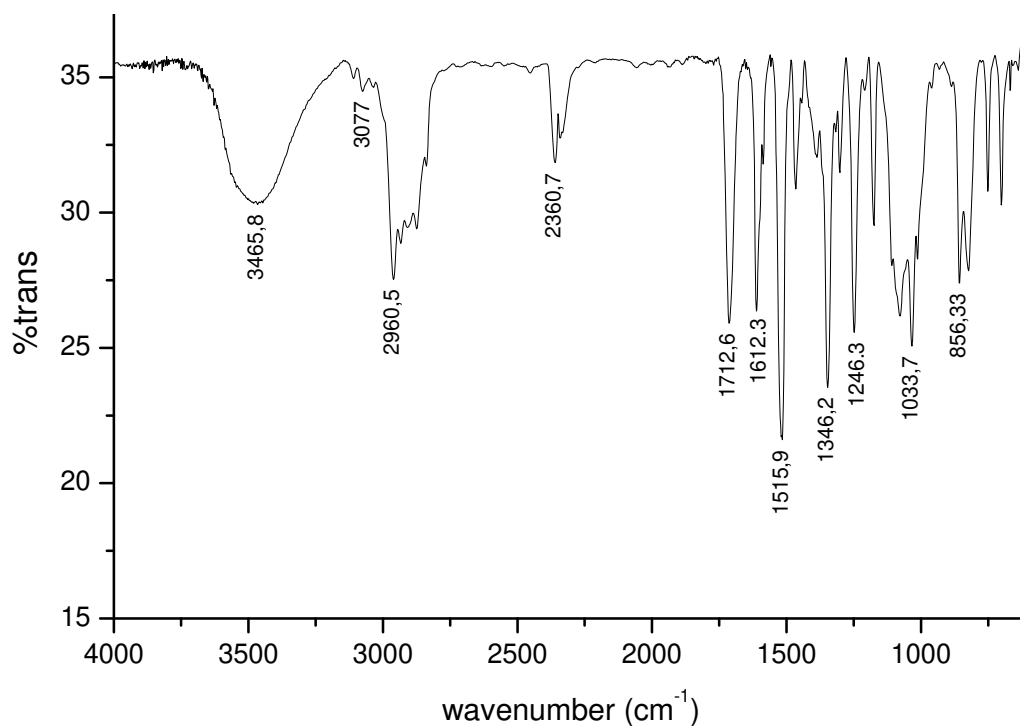
Marco Antonio MAB14B1 CDCl_3 /bbsw dez18mabH1

Pulse Sequence: s2pul
Solvent: CDCl_3
Ambient temperature
File: dez18mabH1
INNOVA-500 "nmrsun"

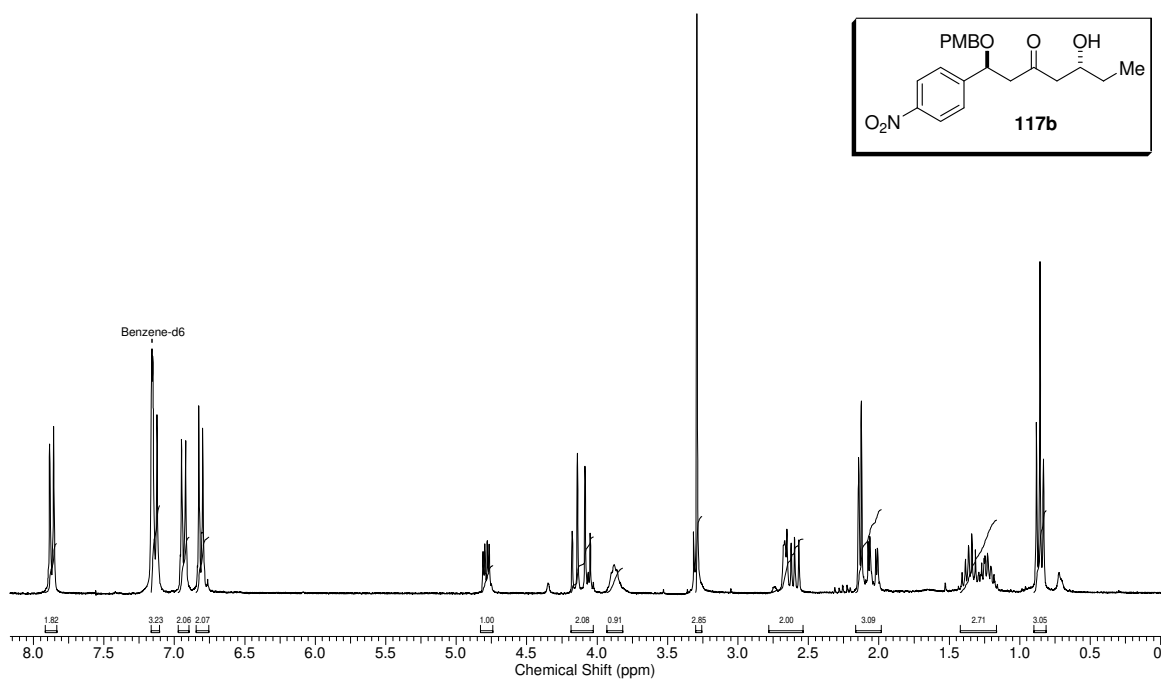
Relax. delay 0.010 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 3.277 sec
Width 10000.0 Hz
16 repetitions
OBSERVE: H1, 499.8826886 MHz
DATA PROCESSING
Line broadening 0.2 Hz
F1 size 6536
Total time 0 min, 52 sec



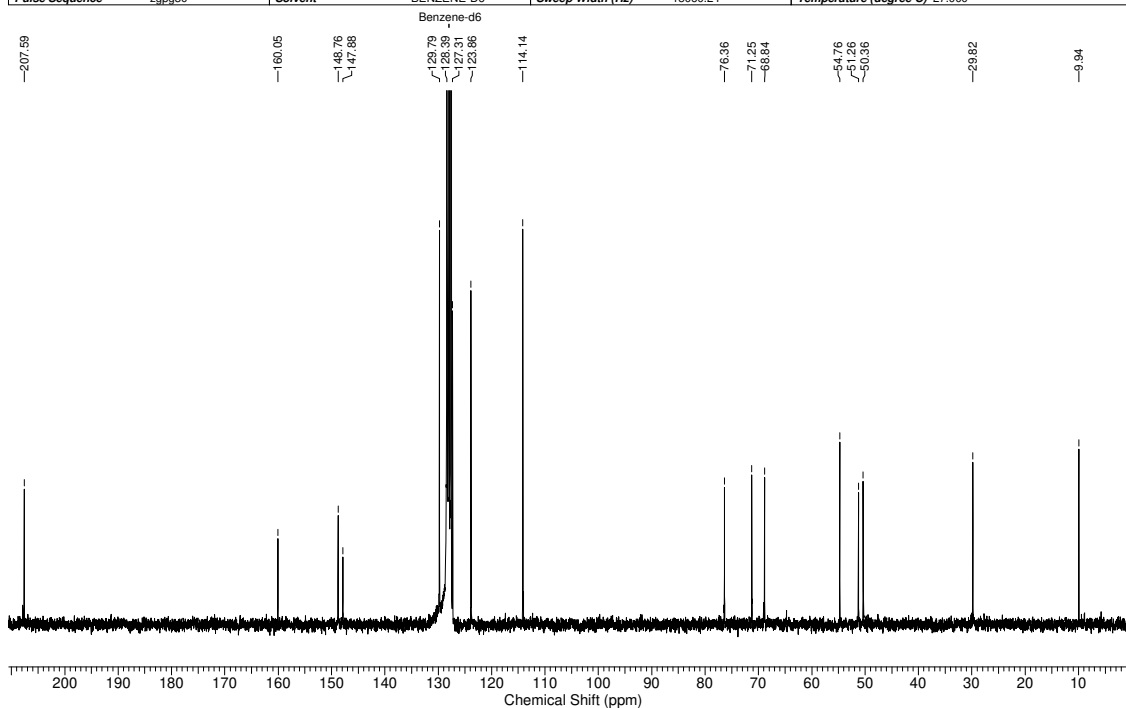
Anexo 30: Espectro de RMN de ^1H de **106** (300 MHz; CDCl_3).


 Anexo 33: IV (filme) de **117a**.

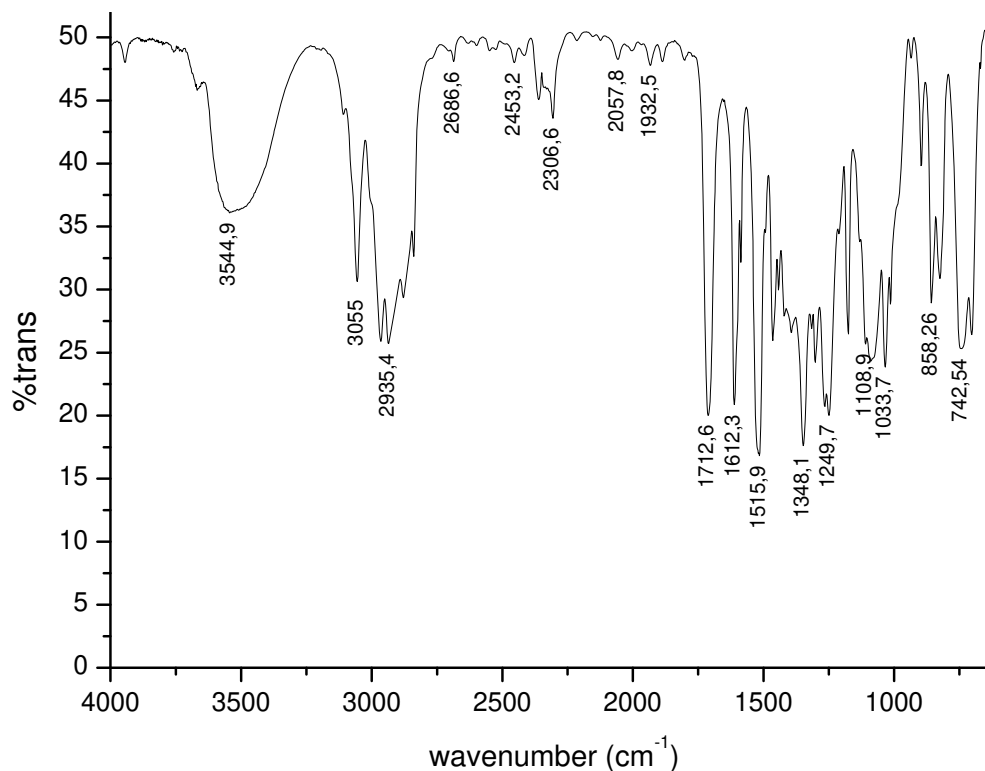
Acquisition Time (sec)	2.6667	Comment	marco MAB40A1 c6d6 mai08mabH4	Date	May 6 2007	
File Name	\nmrsun\espectros\geminii\2007\mai07\mai08mabH4	Frequency (MHz)	300.06	Nucleus	¹ H	Number of Transients
Original Points Count	16000	Points Count	524288	Pulse Sequence	s2pul	Solvent
Temperature (degree C)	21.000				Benzene	Sweep Width (Hz)
						6000.00


 Anexo 34: Espectro de RMN de ¹H de **117b** (300 MHz; C₆D₆).

Acquisition Time (sec)	2.1758	Comment	Marco Antonio MAB40A1 C6D6/250/gnp mai09mabC		Date	09 May 2007 13:17:46	
File Name	\nmrsun\espectros\archive\bruker250\2007\mai07\data\Luiz Carlos\nmr\mai09mabC_001001r				Frequency (MHz)	62.90	
Nucleus	¹³ C	Number of Transients	1483	Original Points Count	32768	Points Count	32768
Pulse Sequence	zgpg30	Solvent	BENZENE-D6	Sweep Width (Hz)	15060.24	Temperature (degree C)	27.000

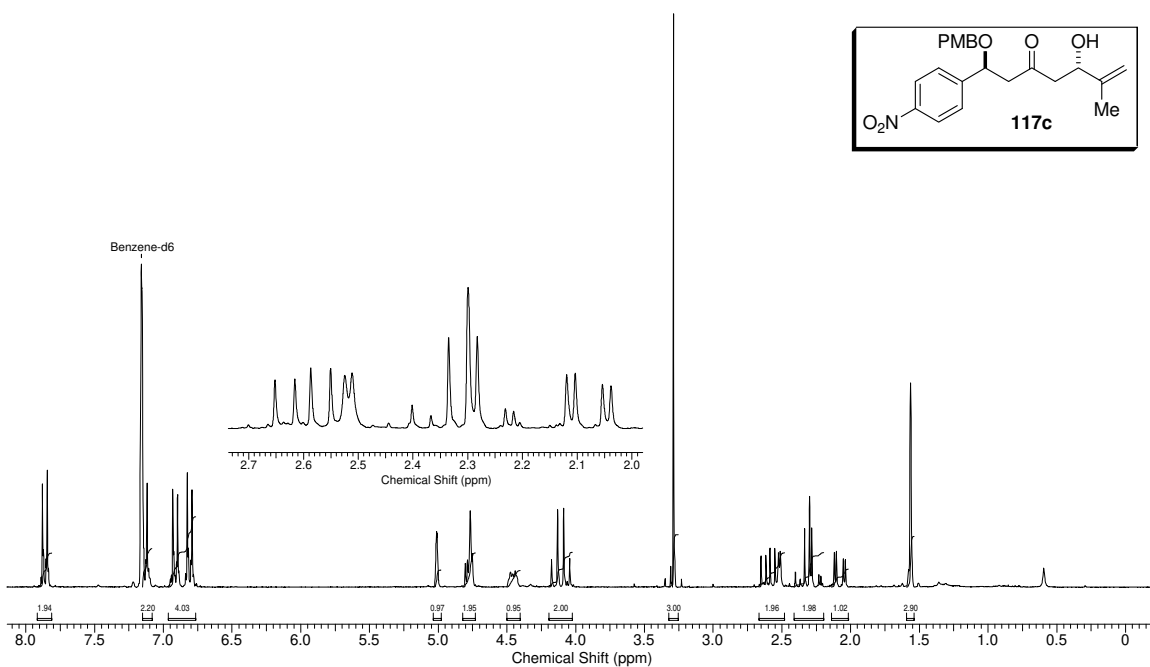


Anexo 35: Espectro de RMN de ^{13}C de **117b** (62,5 MHz; C_6D_6).



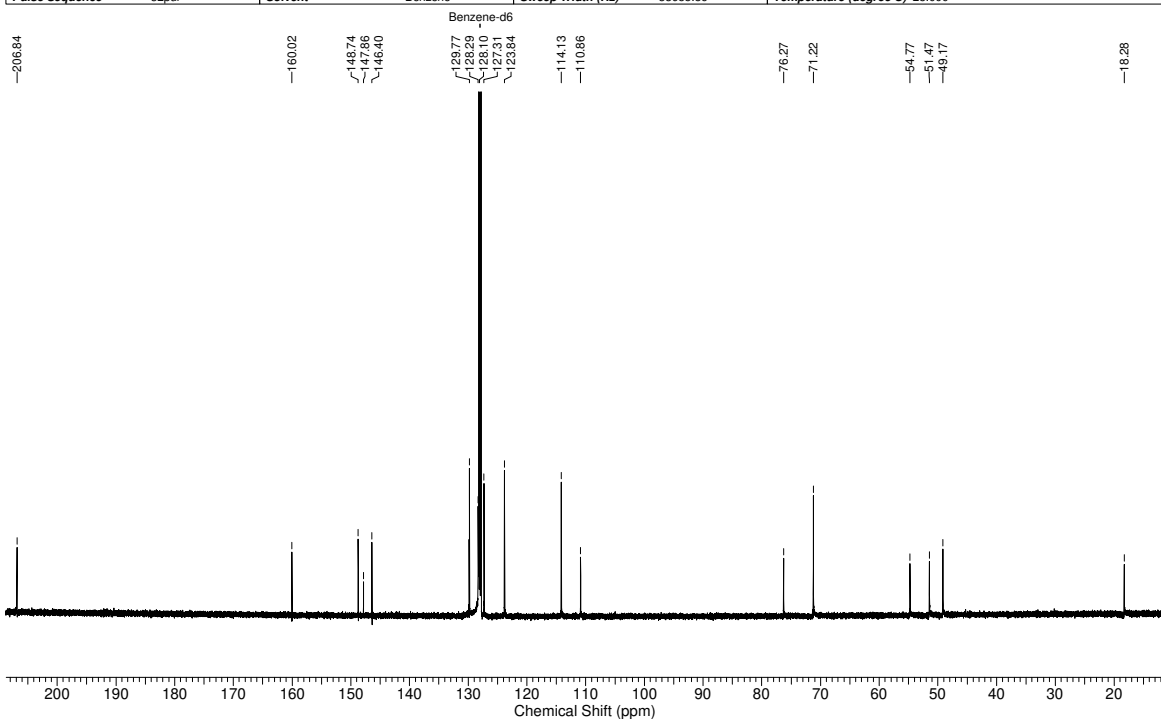
Anexo 36: IV (filme) de **117b**.

Marco "mab43a" c6d6/250qnp ago08mabH1				Date	
Acquisition Time (sec)	3.1654	Comment	Marco "mab43a" c6d6/250qnp ago08mabH1	Date	08 Aug 2007 18:01:36
File Name	C:\Documents and Settings\marco\Meus documentos\espectros\bruker\250\ago08mabH1\ago08mabH1_001000fid	Frequency (MHz)	250.13	Points Count	1048576
Nucleus	¹ H	Number of Transients	16	Original Points Count	16384
Pulse Sequence	zg30	Solvent	BENZENE-D6	Sweep Width (Hz)	5175.98
				Temperature (degree C)	27.000

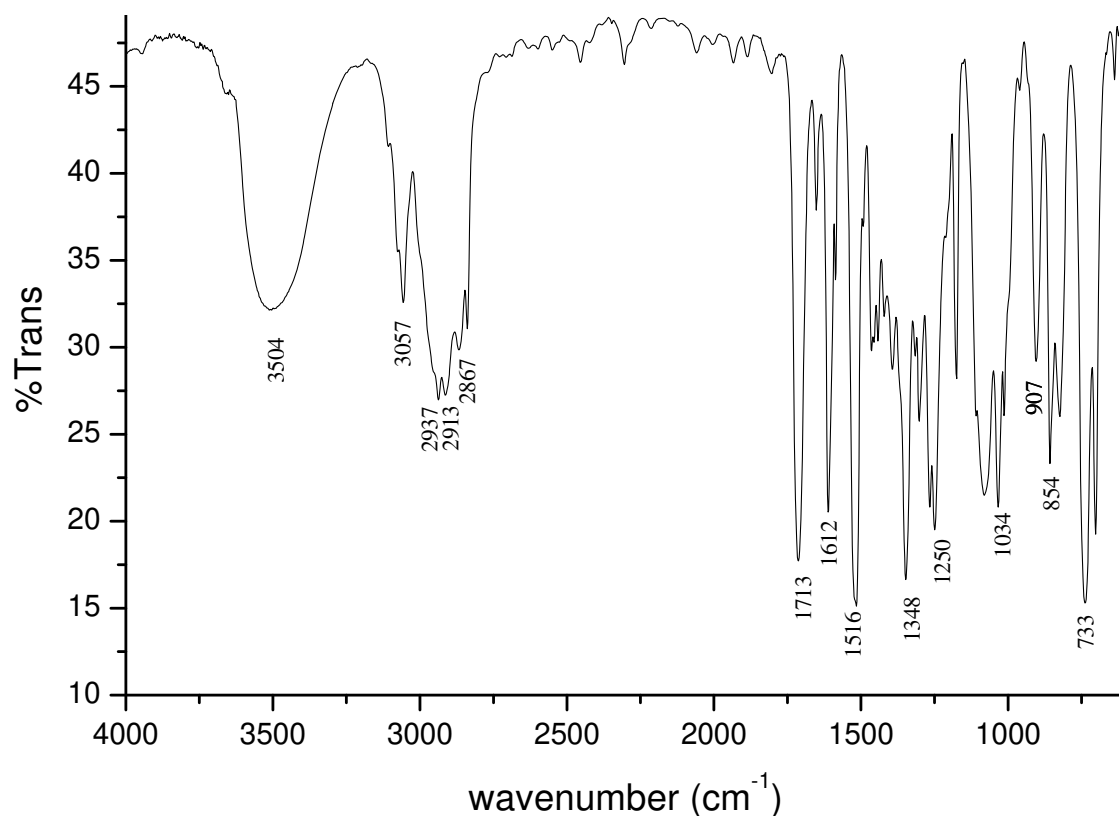


Anexo 37: Espectro de RMN de ¹H de 117c (250 MHz; C₆D₆).

Marco Antonio MAB43A c6d6/bbsw ago09mabC1				Date	
Acquisition Time (sec)	0.9650	Comment	Marco Antonio MAB43A c6d6/bbsw ago09mabC1	Date	Aug 9 2007
File Name	C:\Documents and Settings\marco\Meus documentos\espectros\inova\ago09mabC1	Frequency (MHz)	125.71	Points Count	1048576
Nucleus	¹³ C	Number of Transients	5000	Original Points Count	32768
Pulse Sequence	s2pul	Solvent	Benzene	Sweep Width (Hz)	33955.86
				Temperature (degree C)	25.000

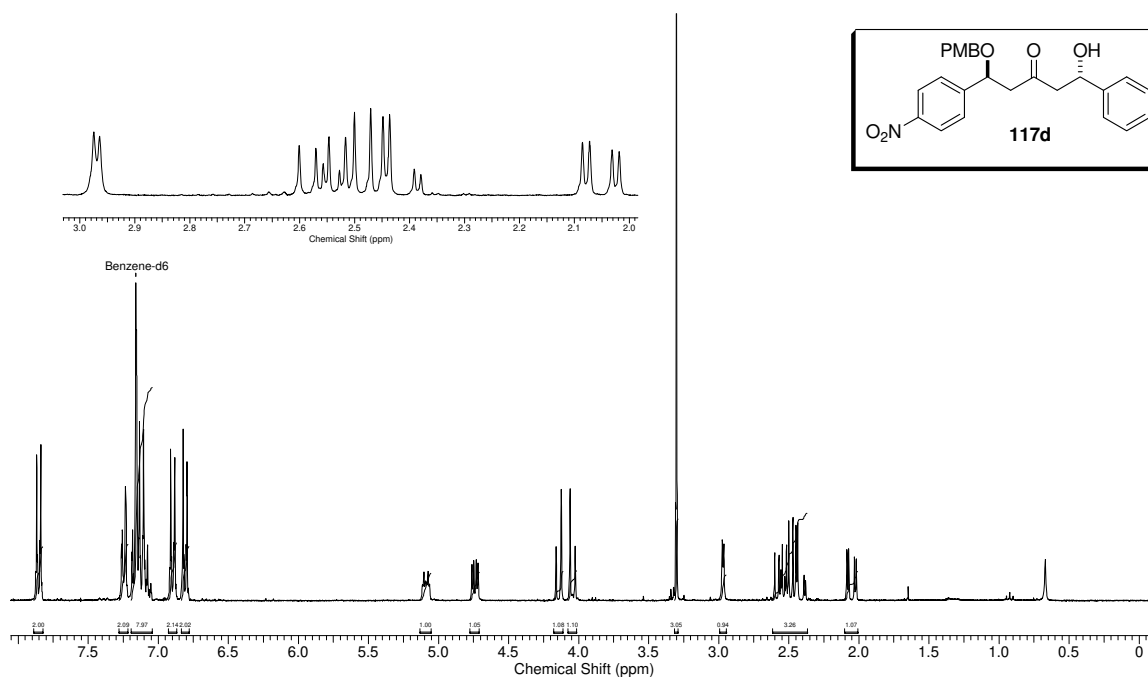


Anexo 38: Espectro de RMN de ¹³C de 117c (125 MHz; C₆D₆).

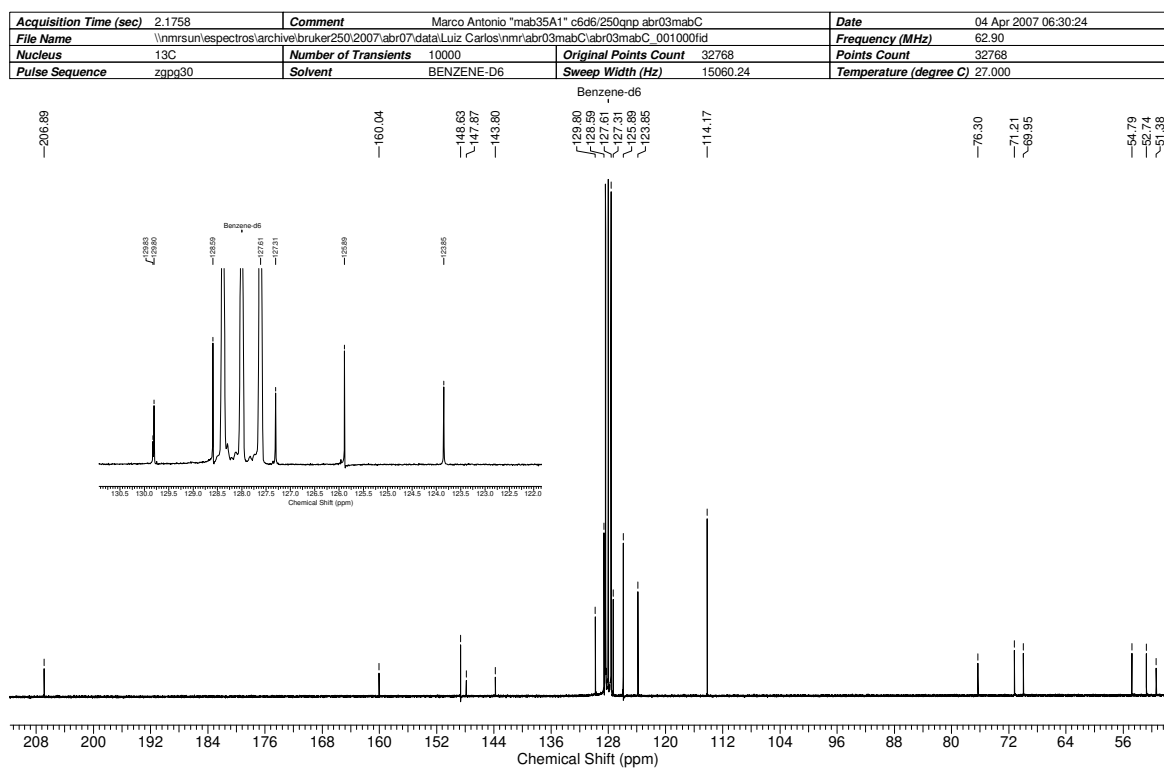


Anexo 39: IV (filme) de 117c.

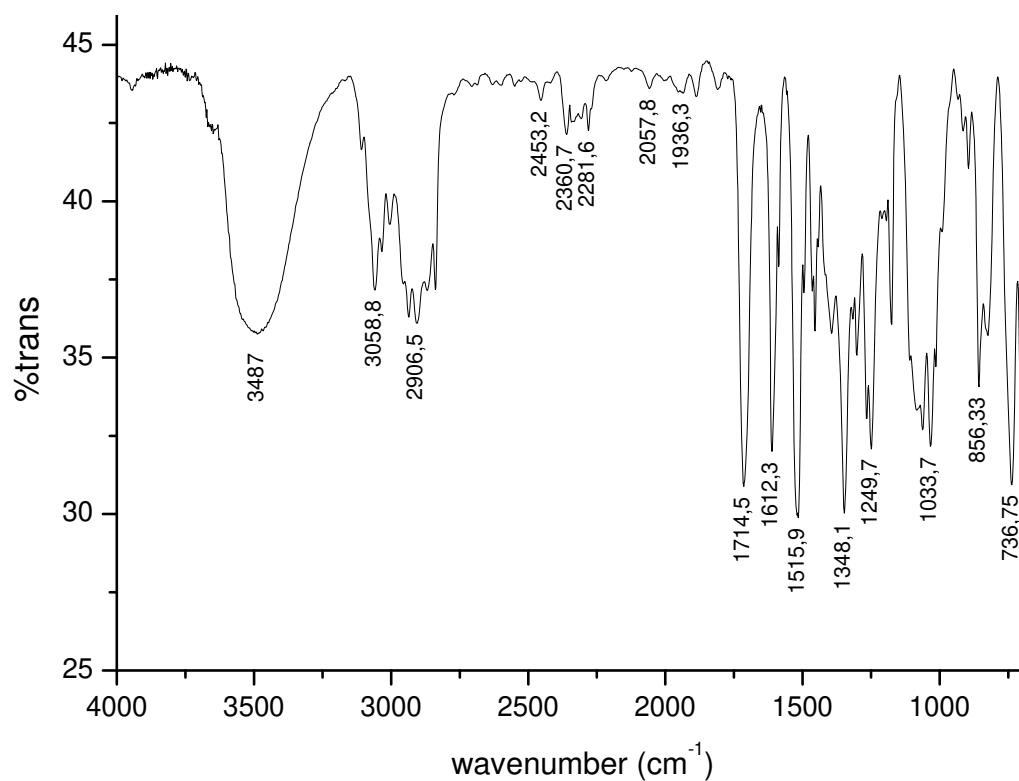
Acquisition Time (sec)	2.6667	Comment	Marco MAB35A1 abr03mabH2	Date	Apr. 3 2007
File Name	\\nmrsun\espectros\gemini\2007\abr07\abr03mabH2	Frequency (MHz)	300.06	Nucleus	1H
Original Points Count	16000	Points Count	524288	Pulse Sequence	s2pul
Temperature (degree C)	21.000	Solvent	Benzene	Number of Transients	16
				Sweep Width (Hz)	6000.00



Anexo 40: Espectro de RMN de ¹H de 117d (250 MHz; C₆D₆).

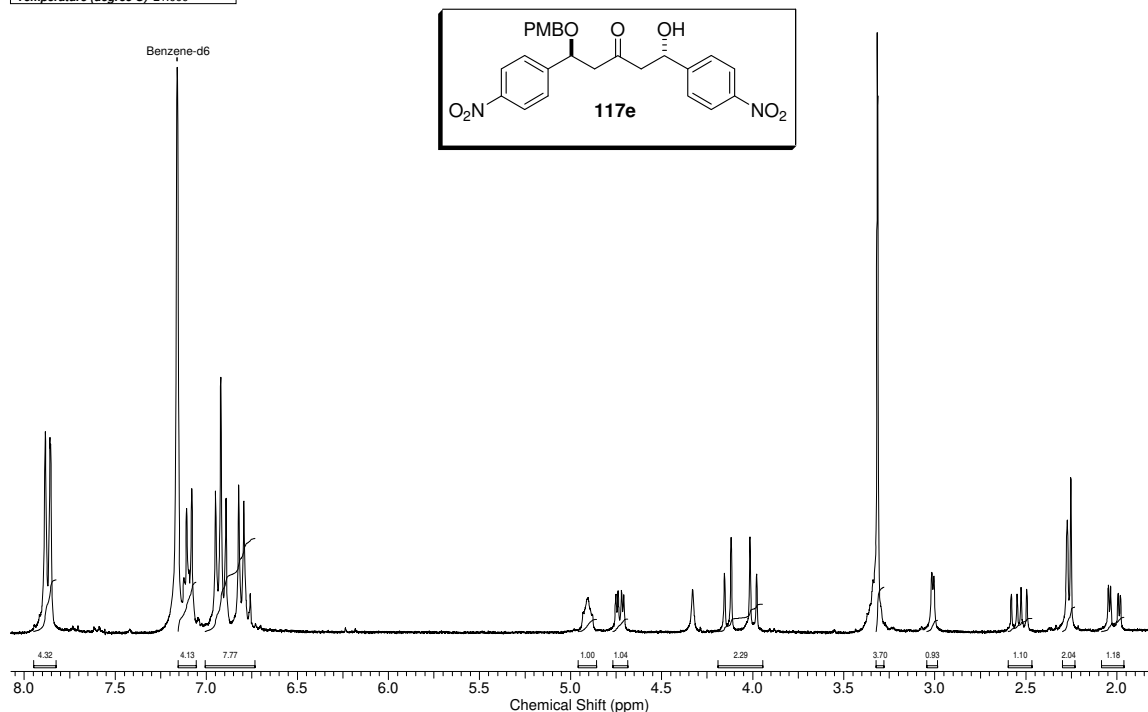


Anexo 41: Espectro de RMN de ¹³C de **117d** (62,5 MHz; C₆D₆).



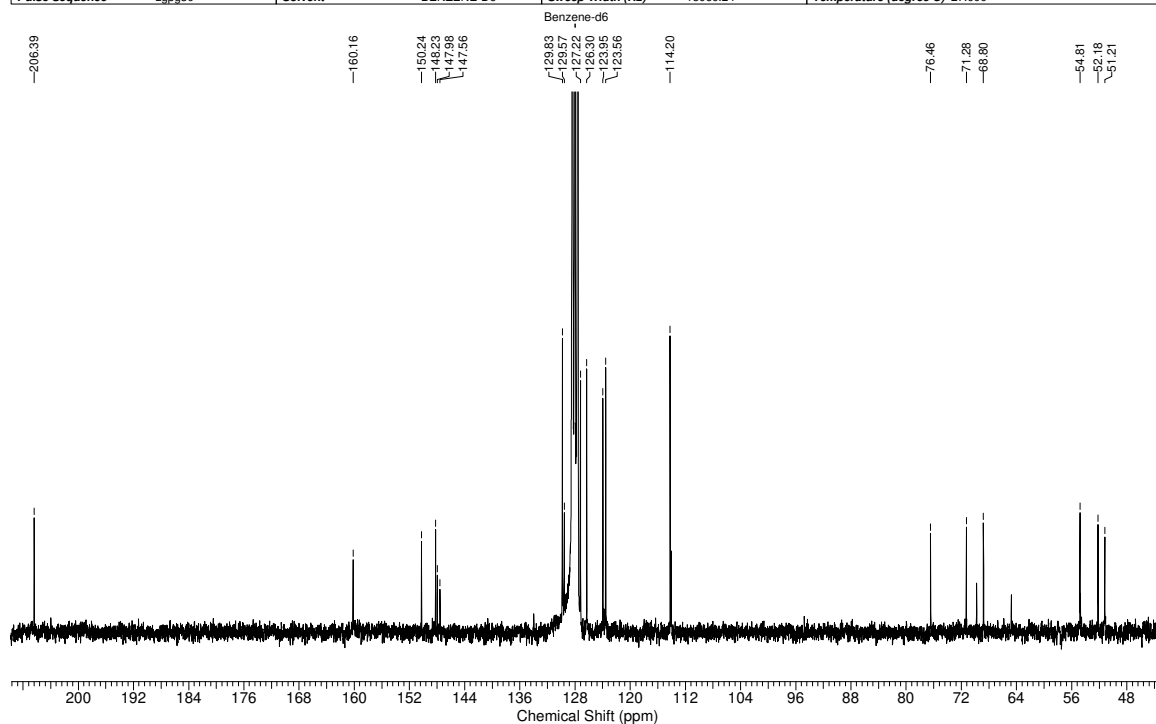
Anexo 42: IV (filme) de **117d**.

Acquisition Time (sec)	2.6667	Comment	marco mab42a1 c6d6 mai10mabH2	Date	May 9 2007
File Name	\\nmrsun\espectros\geminii\2007\mai07\mai10mabH2	Frequency (MHz)	300.06	Nucleus	¹ H
Original Points Count	16000	Points Count	524288	Pulse Sequence	s2pul
Temperature (degree C)	21.000	Solvent	Benzene	Sweep Width (Hz)	6000.00

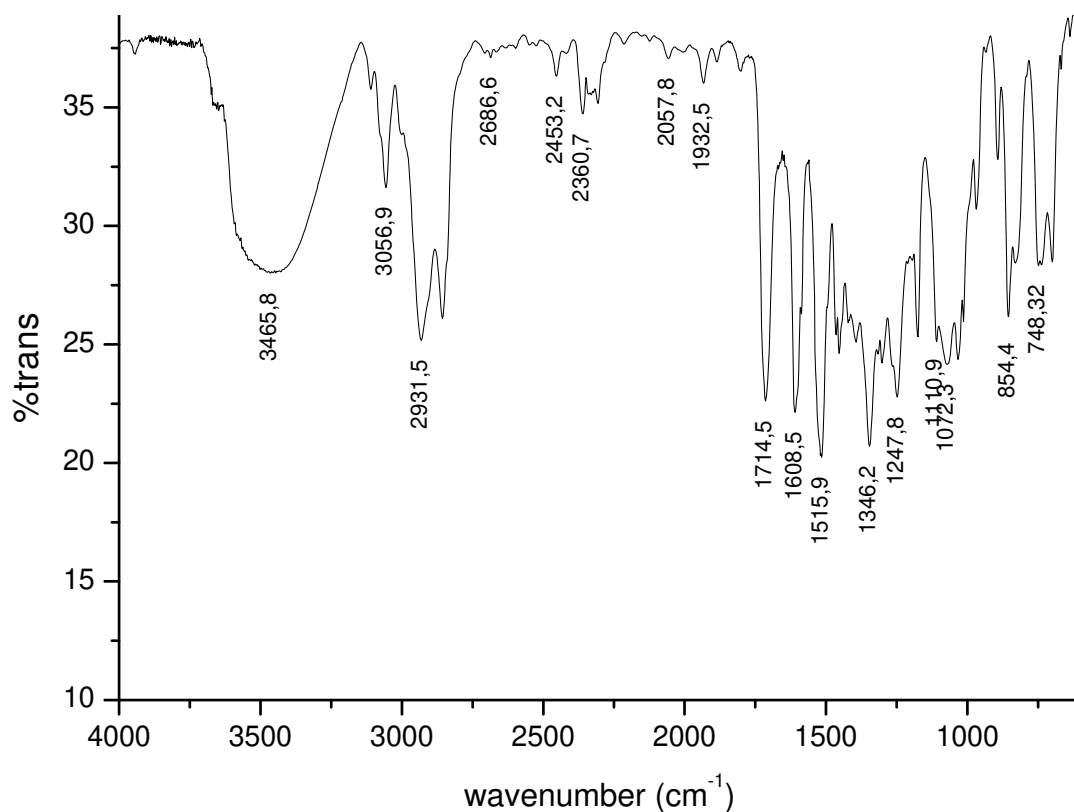


Anexo 43: Espectro de RMN de ¹H de **117e** (300 MHz; C₆D₆).

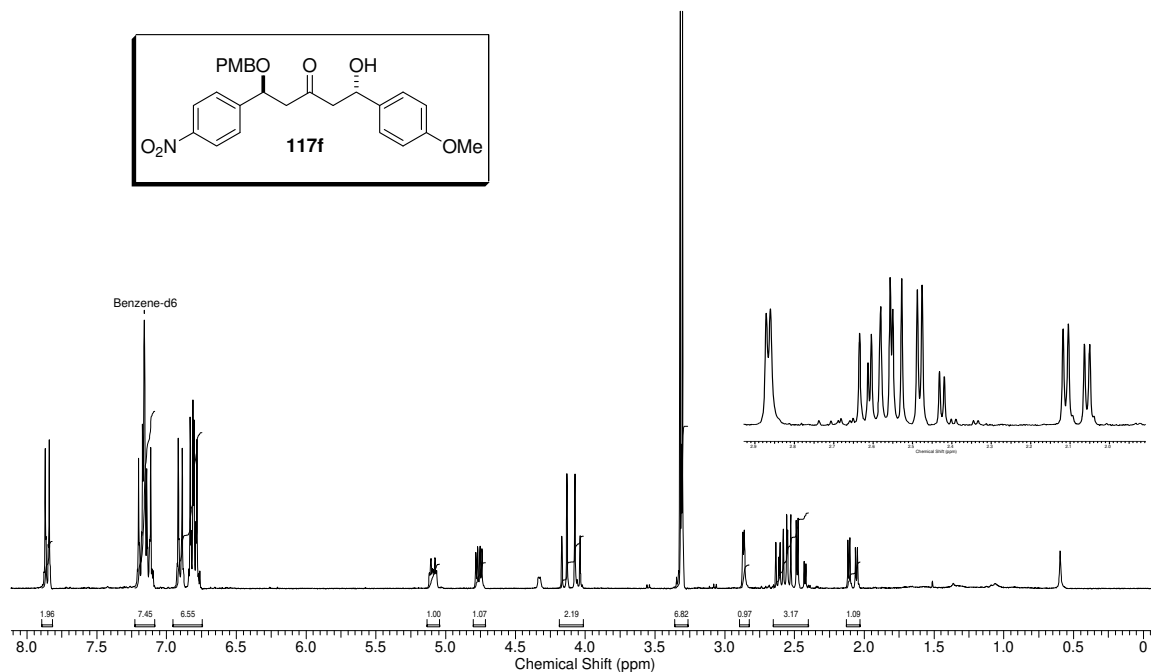
Acquisition Time (sec)	2.1758	Comment	Marco antonio MAB42A1 c6d6/qnp250 mai11mabC	Date	11 May 2007 12:44:22
File Name	\\nmrsun\espectros\archive\bruker250\2007\mai07\data\Luiz Carlos\nmr\mai11mabC_001001r	Frequency (MHz)	62.90	Nucleus	¹³ C
Original Points Count	32768	Points Count	32768	Pulse Sequence	zgpg30
Temperature (degree C)	27.000	Solvent	BENZENE-D6	Sweep Width (Hz)	15060.24



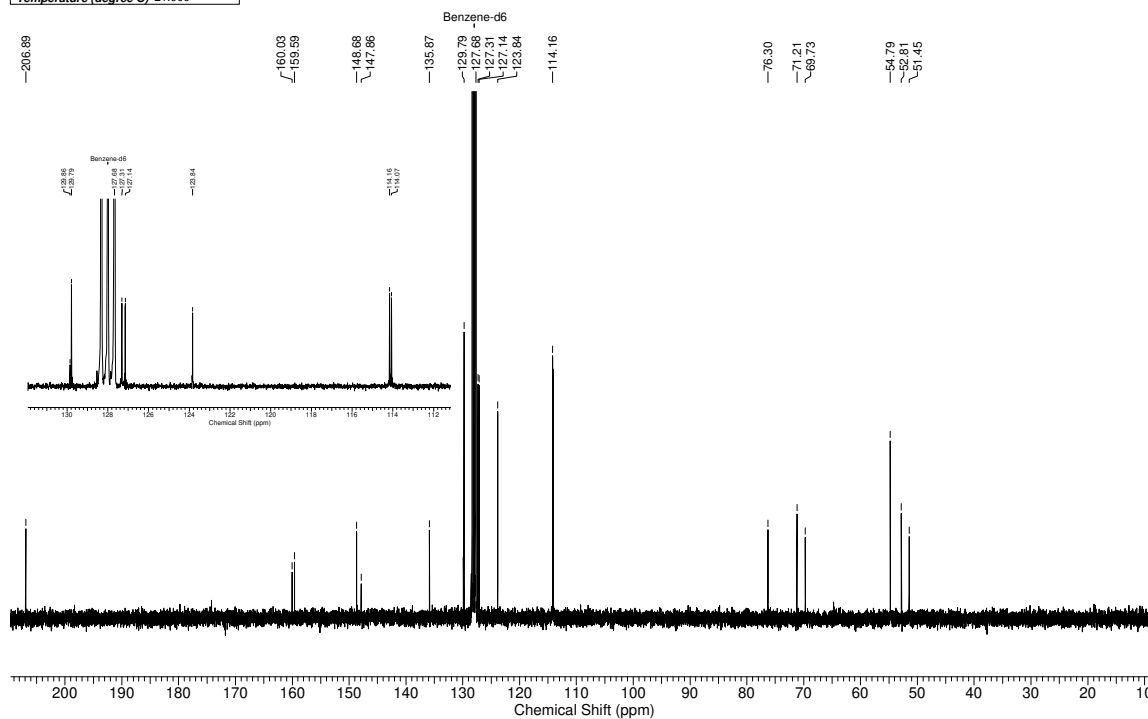
Anexo 44: Espectro de RMN de ¹³C de **117e** (62,5 MHz; C₆D₆).


 Anexo 45: IV (filme) de **117e**.

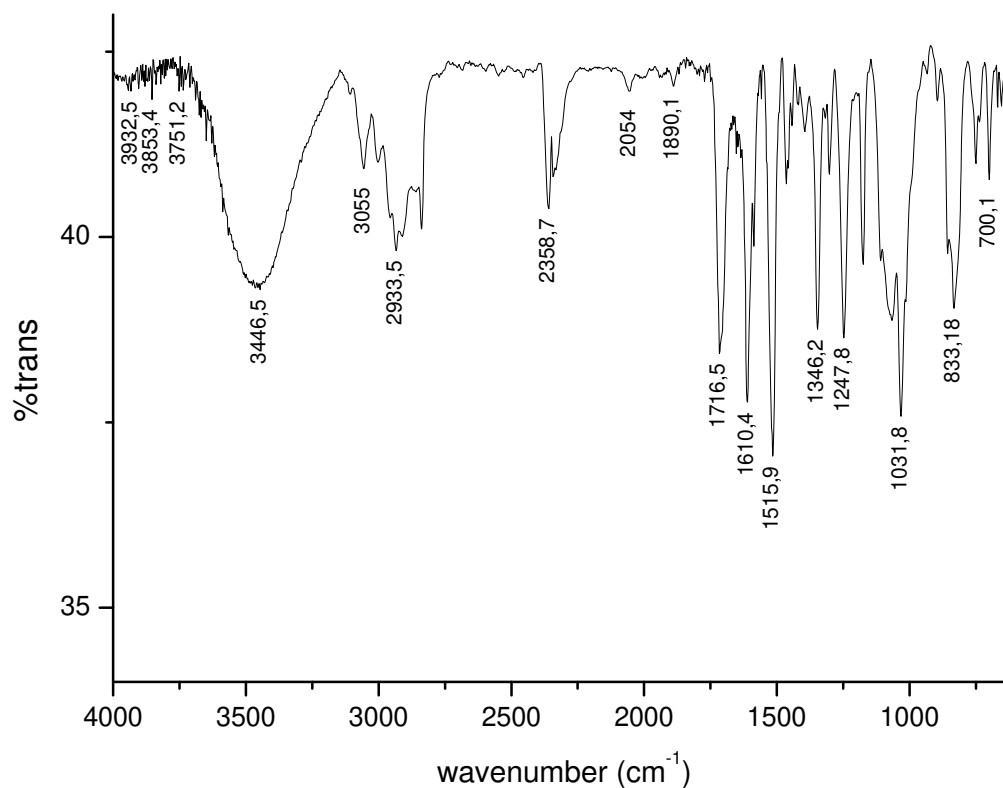
Acquisition Time (sec)	2.6667	Comment	marco MAB41A1 c6d6 mai08mabH5	Date	May 6 2007
File Name	\nmrsun\espectros\gemin\2007\mai07\mai08mabH5			Frequency (MHz)	300.06
Original Points Count	16000	Points Count	1048576	Pulse Sequence	s2pul
Temperature (degree C)	21.000			Nucleus	1H
				Solvent	Benzene
				Number of Transients	32
				Sweep Width (Hz)	6000.00


 Anexo 46: Espectro de RMN de ^1H de **117f** (300 MHz; C_6D_6).

Acquisition Time (sec)	0.8000	Comment	marco MAB41A1 c6d6 mai08mabC5	Date	May 6 2007
File Name	\vmrsun\espectros\gemini\2007\mai07\mai08mabC5	Frequency (MHz)	75.46	Nucleus	¹³ C
Original Points Count	16000	Points Count	32768	Pulse Sequence	s2pul
Temperature (degree C)	21.000	Solvent	Benzene	Sweep Width (Hz)	20000.00

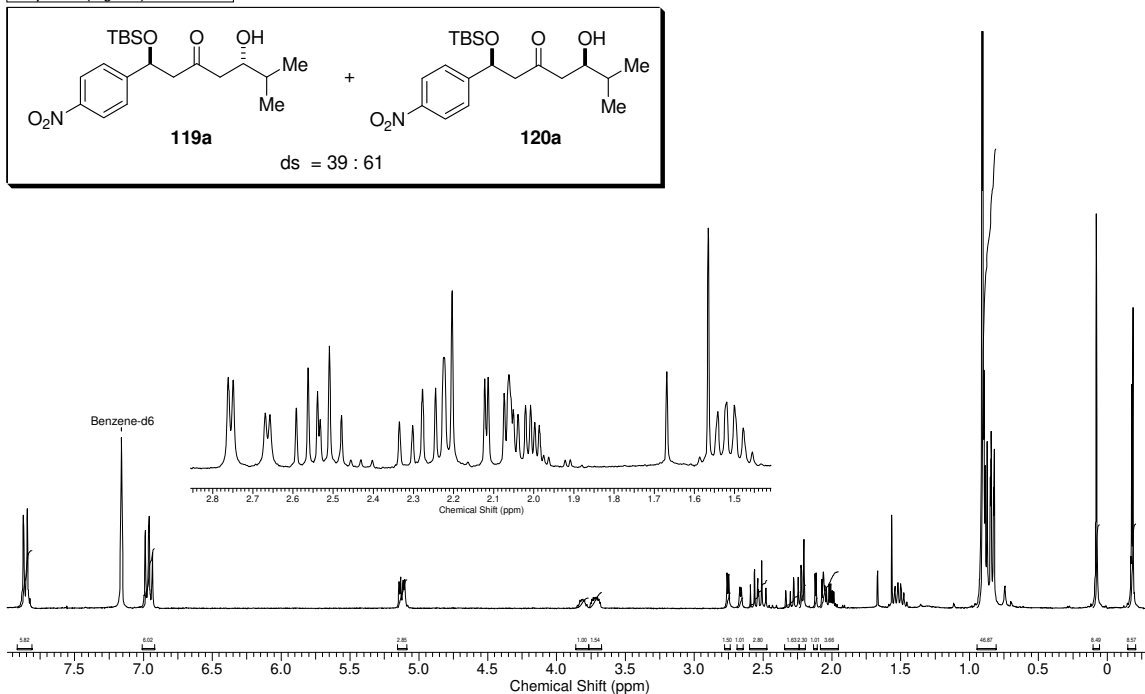


Anexo 47: Espectro de RMN de ¹³C de **117f** (75 MHz; C₆D₆).



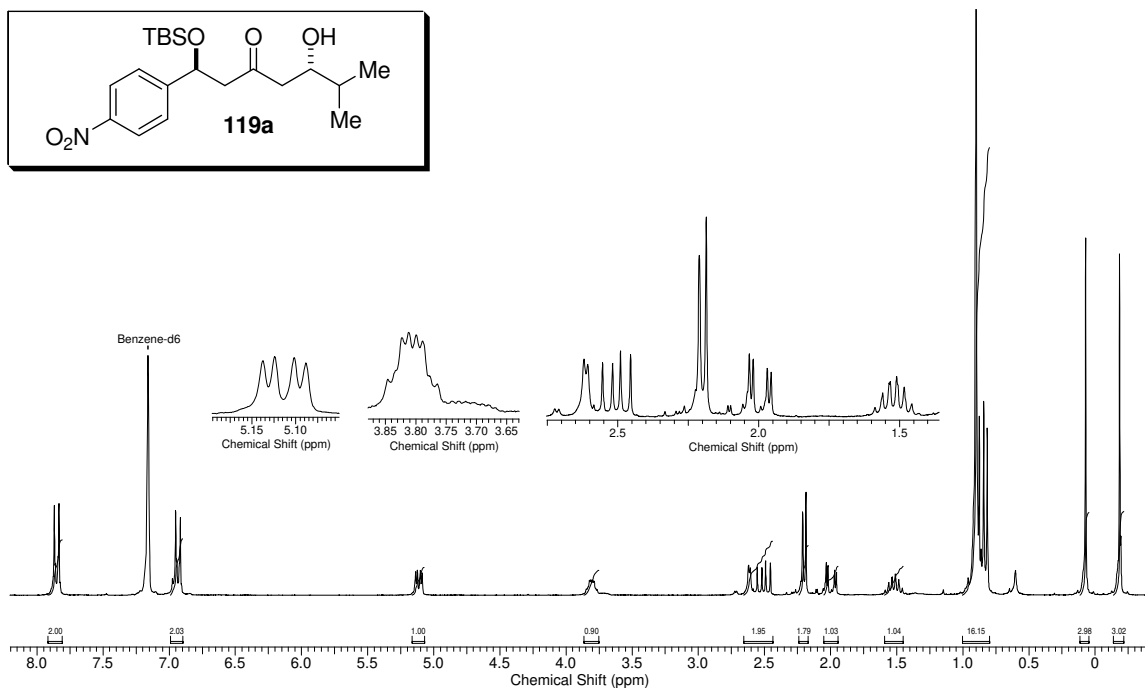
Anexo 48: IV (filme) de **117f**.

Acquisition Time (sec)	2.6667	Comment	marco MAB37A c6d6 abr26mabH1	Date	Apr 25 2007
File Name	\\nmrsun\espectros\gemin\2007\abr07\abr26mabH1	Frequency (MHz)	300.06	Nucleus	¹ H
Original Points Count	16000	Points Count	524288	Pulse Sequence	s2pul
Temperature (degree C)	21.000	Solvent	Benzene	Number of Transients	16
				Sweep Width (Hz)	6000.00

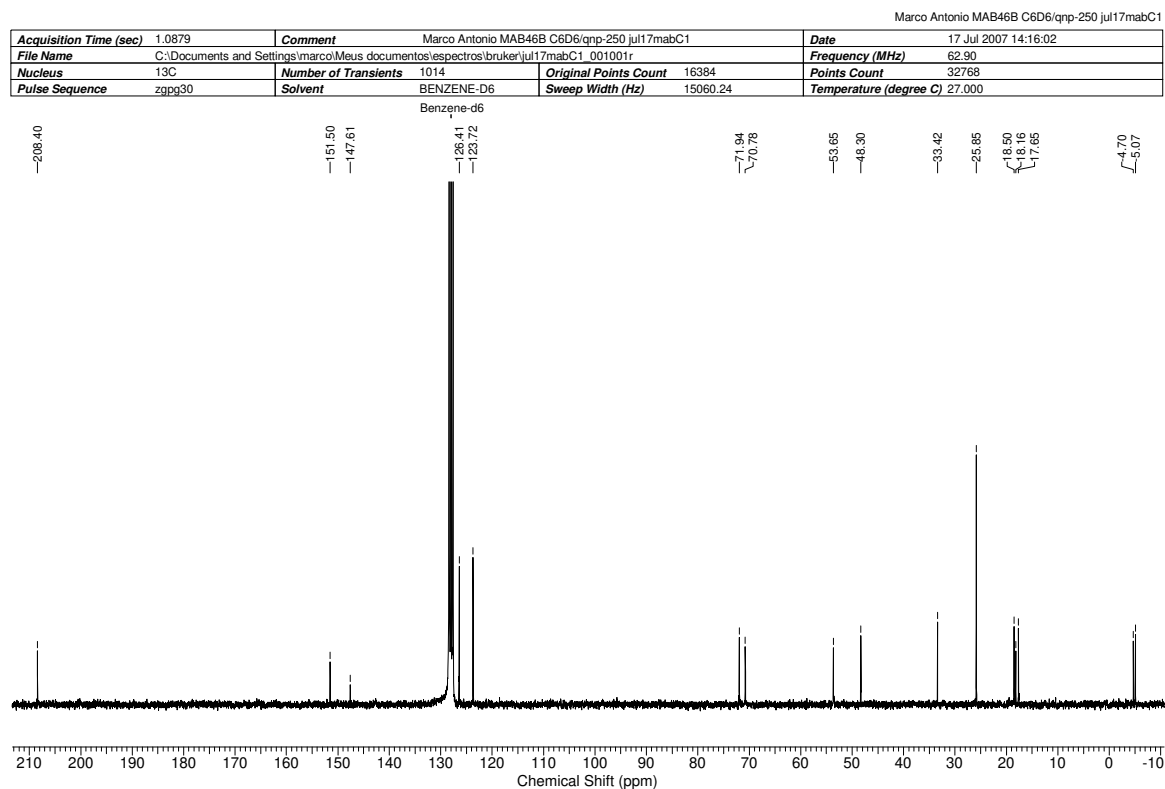


Anexo 49: Espectro de RMN de ^1H da mistura de **119a** e **120a** (300 MHz; C_6D_6).

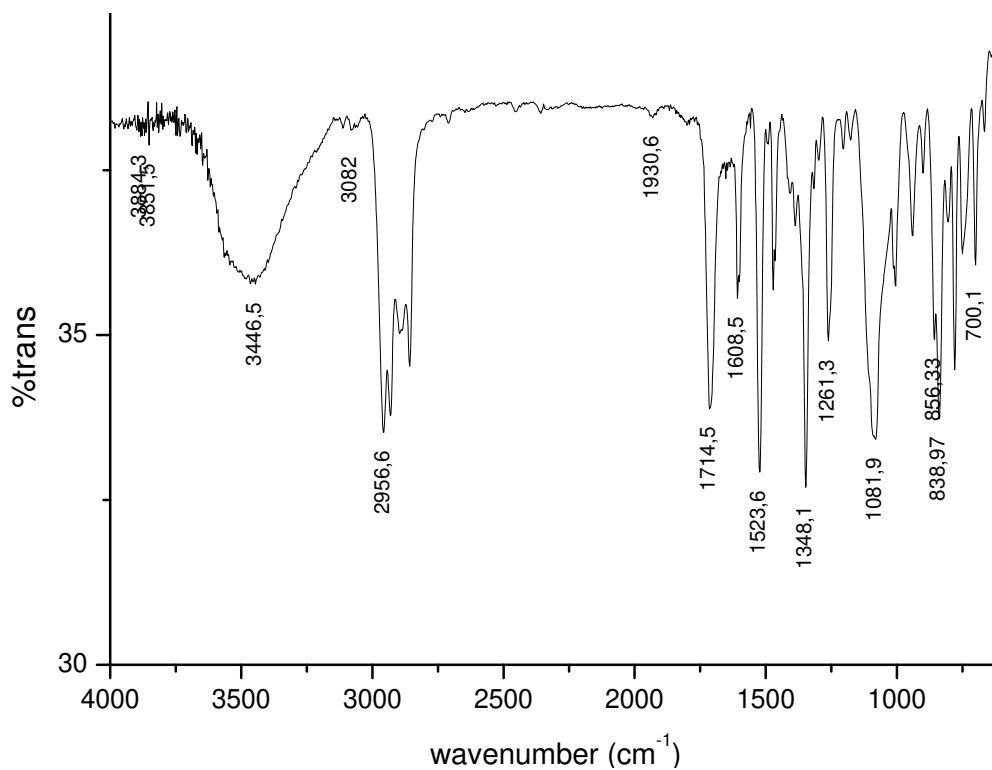
Acquisition Time (sec)	3.1654	Comment	MAB46B	Date	17 Jul 2007 11:27:36
File Name	C:\Documents and Settings\marco\Meus documentos\espectros\bruker\jul17mabH1_001001r	Frequency (MHz)	250.13		
Nucleus	¹ H	Number of Transients	16	Original Points Count	16384
Pulse Sequence	zg30	Solvent	BENZENE-D6	Points Count	32768
				Sweep Width (Hz)	5175.98
				Temperature (degree C)	27.000



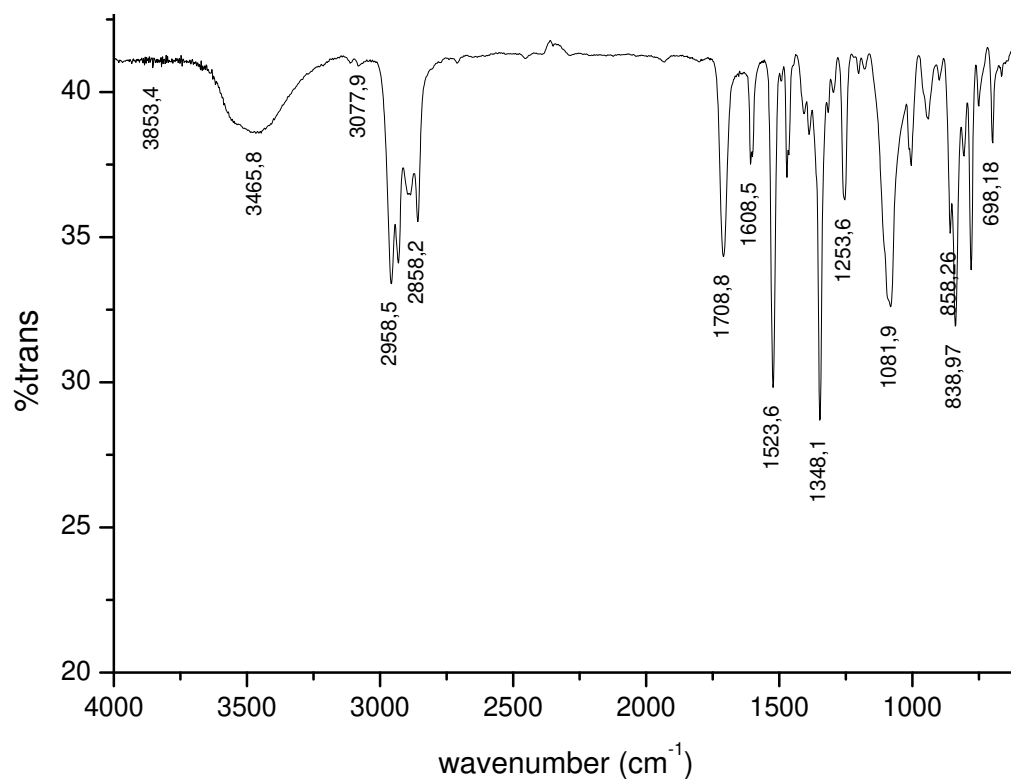
Anexo 50: Espectro de RMN de ^1H de **119a** (250 MHz; C_6D_6).



Anexo 51: Espectro de RMN de ^{13}C de **119a** (62,5 MHz; C_6D_6).

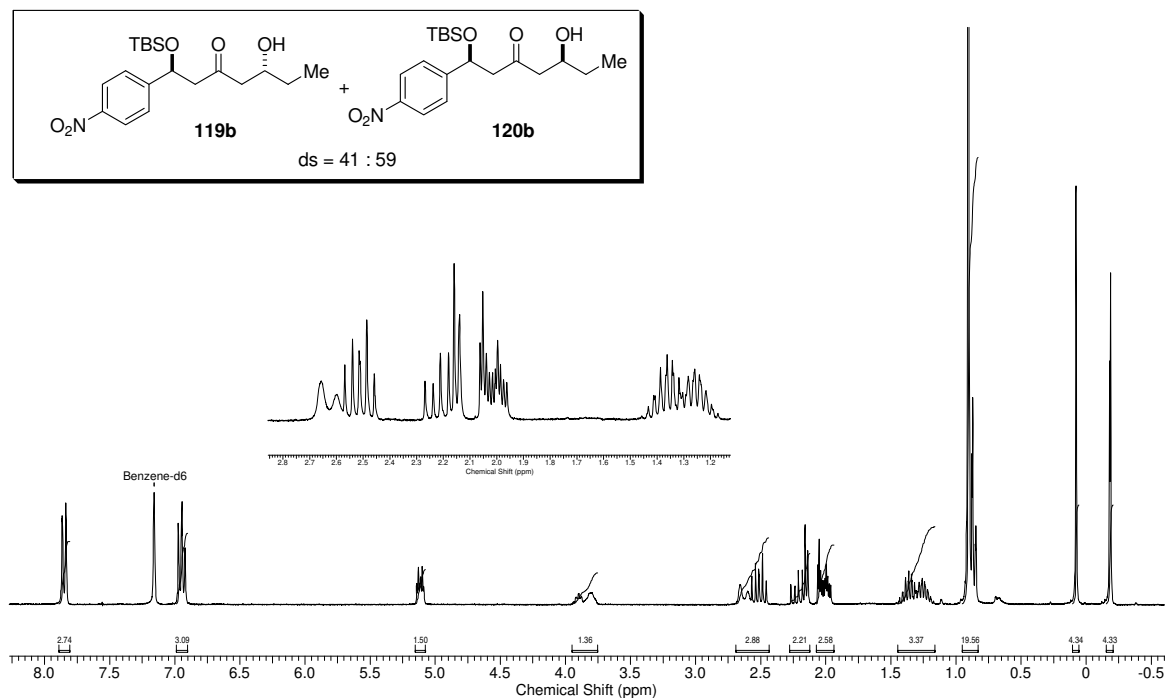


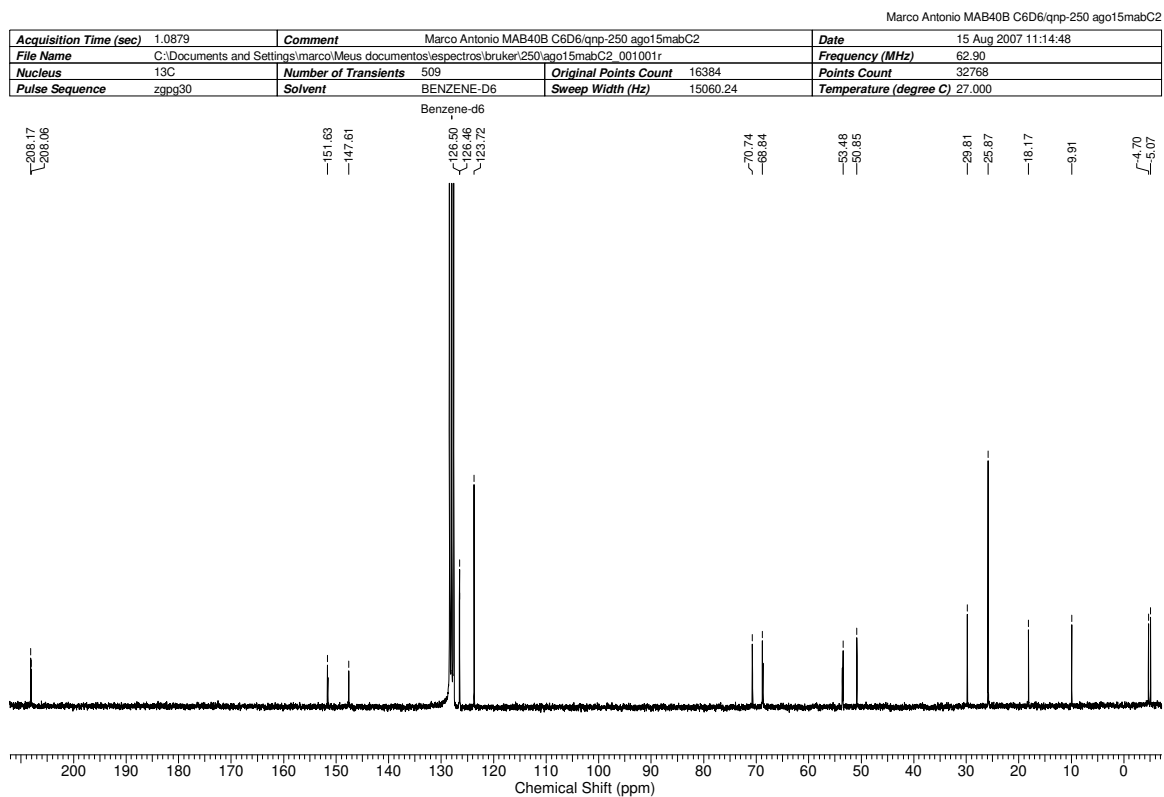
Anexo 52: IV (filme) de **119a**.



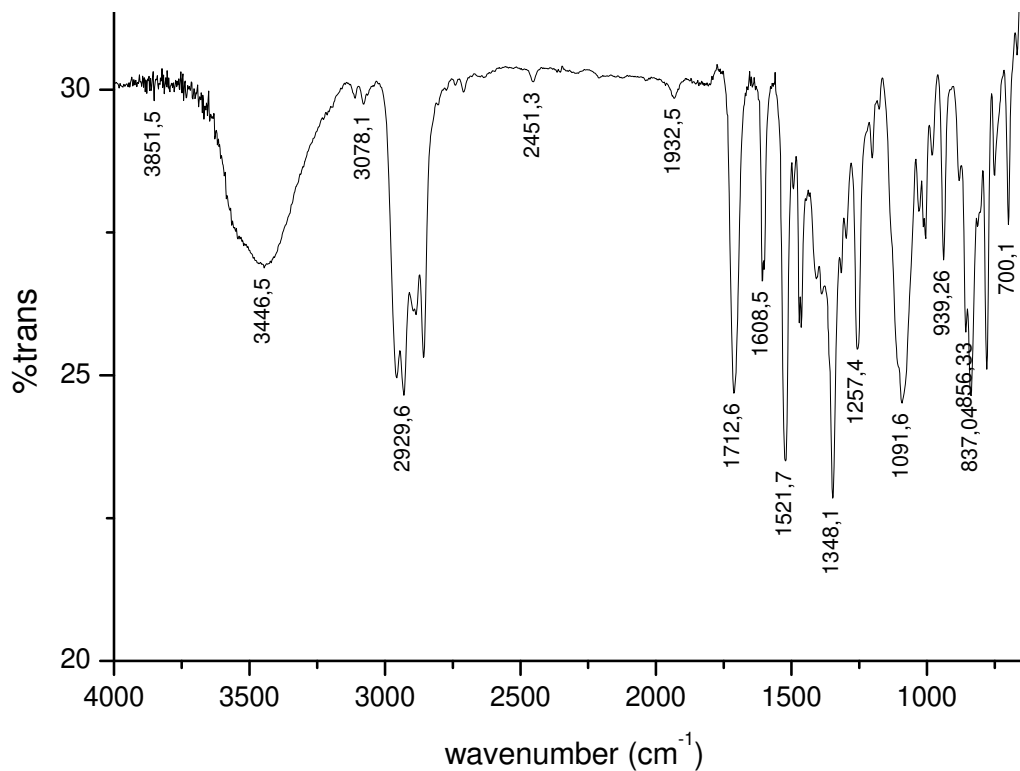
Anexo 55: IV (filme) de 120a.

Acquisition Time (sec)	2.6667	Comment	marco MAB40B1 c6d6 mai08mabH3	Date	May 6 2007
File Name	\\nmrsun\spectros\gemini\2007\mai\mai08mabH3	Frequency (MHz)	300.06	Nucleus	¹ H
Original Points Count	16000	Points Count	1048576	Solvent	Benzene
Temperature (degree C)	21.000	Pulse Sequence	s2pul	Number of Transients	16
				Sweep Width (Hz)	6000.00

Anexo 56: Espectro de RMN de ¹H da mistura de 119b e 120b (300 MHz; C₆D₆).



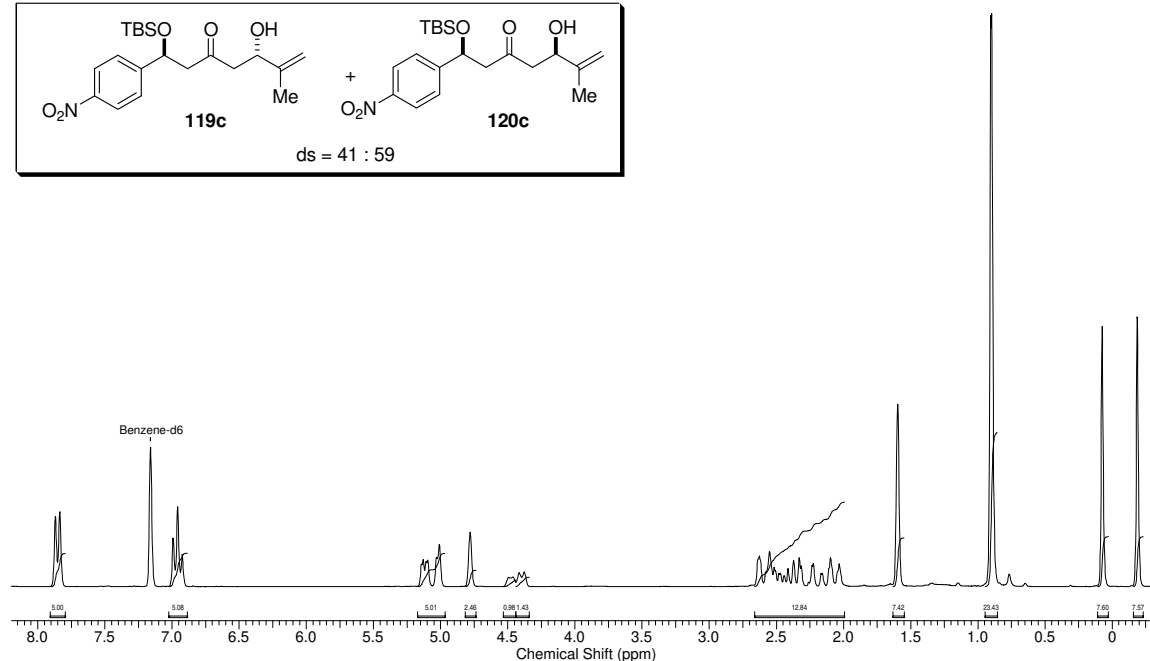
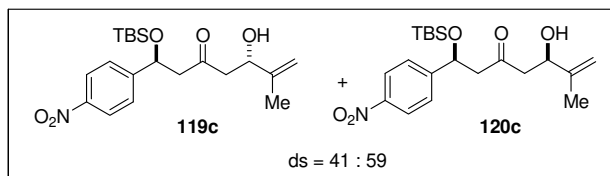
Anexo 57: Espectro de RMN de ¹³C da mistura de **119b** e **120b** (125 MHz; C₆D₆).



Anexo 58: IV (filme) da mistura de **119b** e **120b**.

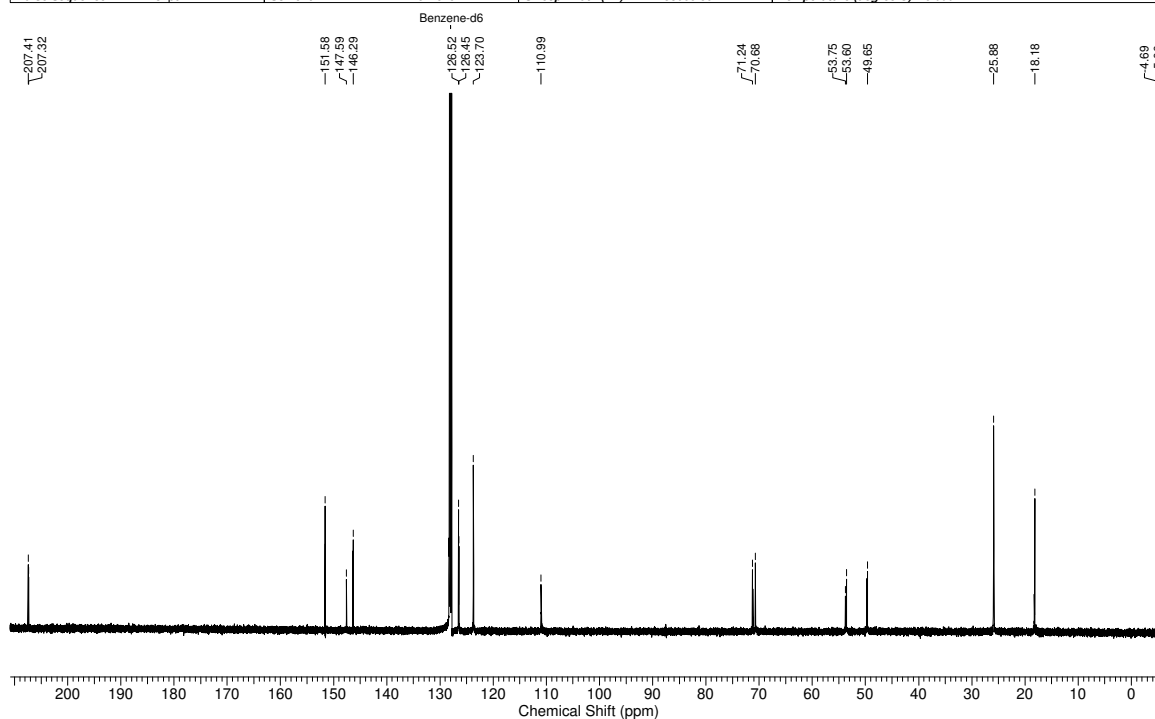
MAB43B1

Acquisition Time (sec)	3.1654	Comment	MAB43B1	Date	12 Jul 2007 22:04:48
File Name	C:\Documents and Settings\marco\Meus documentos\espectros\bruker\250\jul12\mabH3\jul12\mabH3_001000fid	Frequency (MHz)	250.13	Points Count	1048576
Nucleus	¹ H	Number of Transients	16	Original Points Count	16384
Pulse Sequence	zg30	Solvent	BENZENE-D6	Sweep Width (Hz)	5175.98
				Temperature (degree C)	27.000

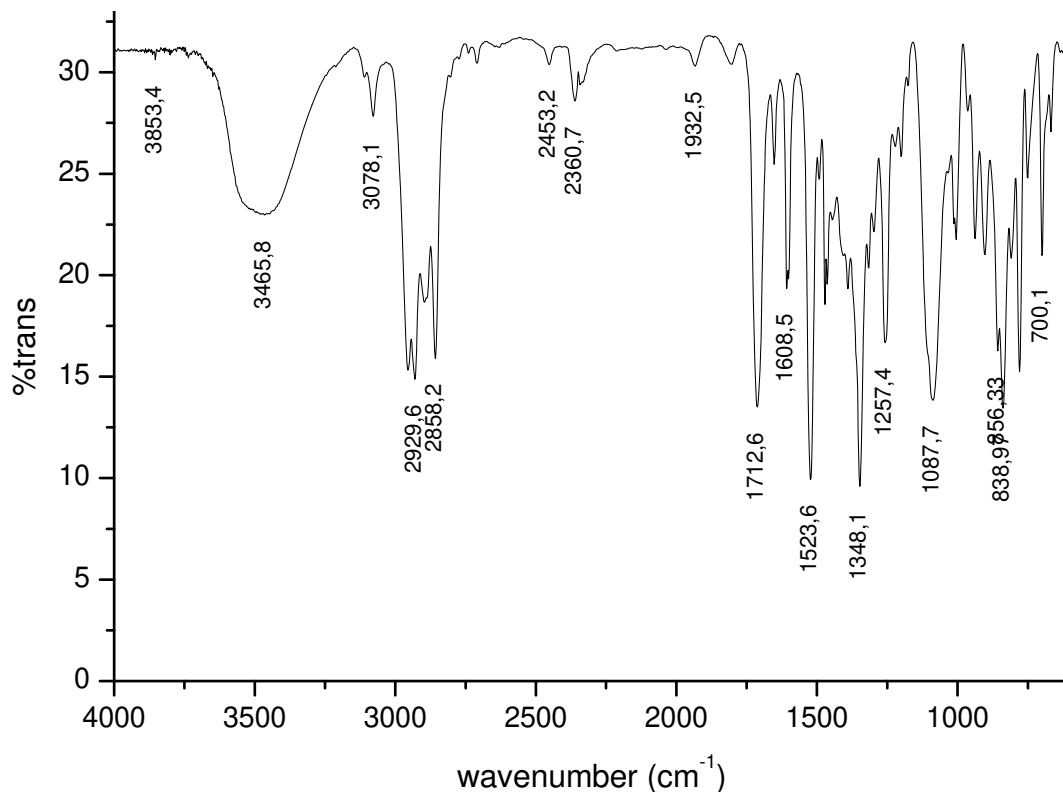


Anexo 59: Espectro de RMN de ¹H da mistura de **119c** e **120c** (300 MHz; C₆D₆).

Acquisition Time (sec)	0.9650	Comment	Marco Antonio MAB43B c5d6/tbsw ago10mabC3	Date	Aug 10 2007
File Name	C:\Documents and Settings\marco\Meus documentos\espectros\inova\ago10\mabC3	Frequency (MHz)	125.71	Points Count	1048576
Nucleus	¹³ C	Number of Transients	5000	Original Points Count	32768
Pulse Sequence	s2pul	Solvent	Benzene	Sweep Width (Hz)	33955.86
				Temperature (degree C)	25.000

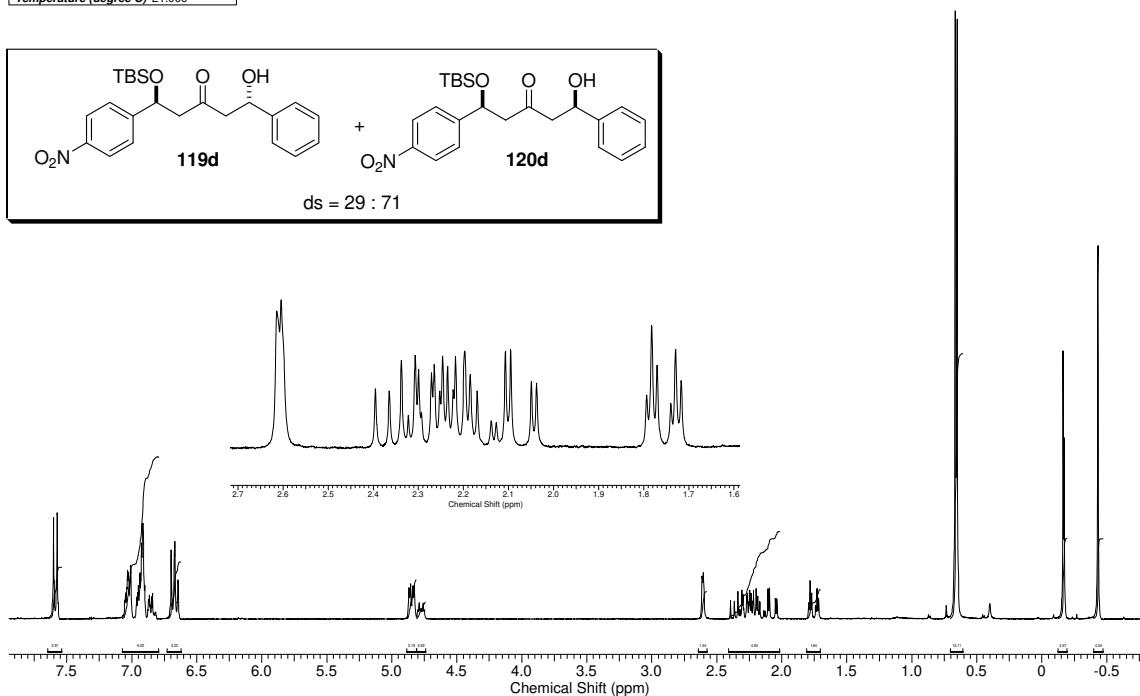
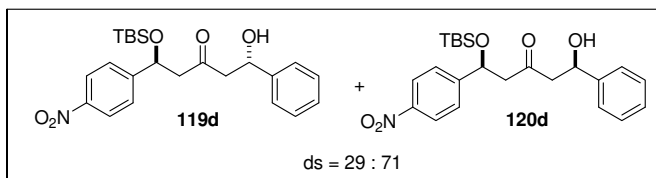


Anexo 60: Espectro de RMN de ¹³C da mistura de **119c** e **120c** (125 MHz; C₆D₆).



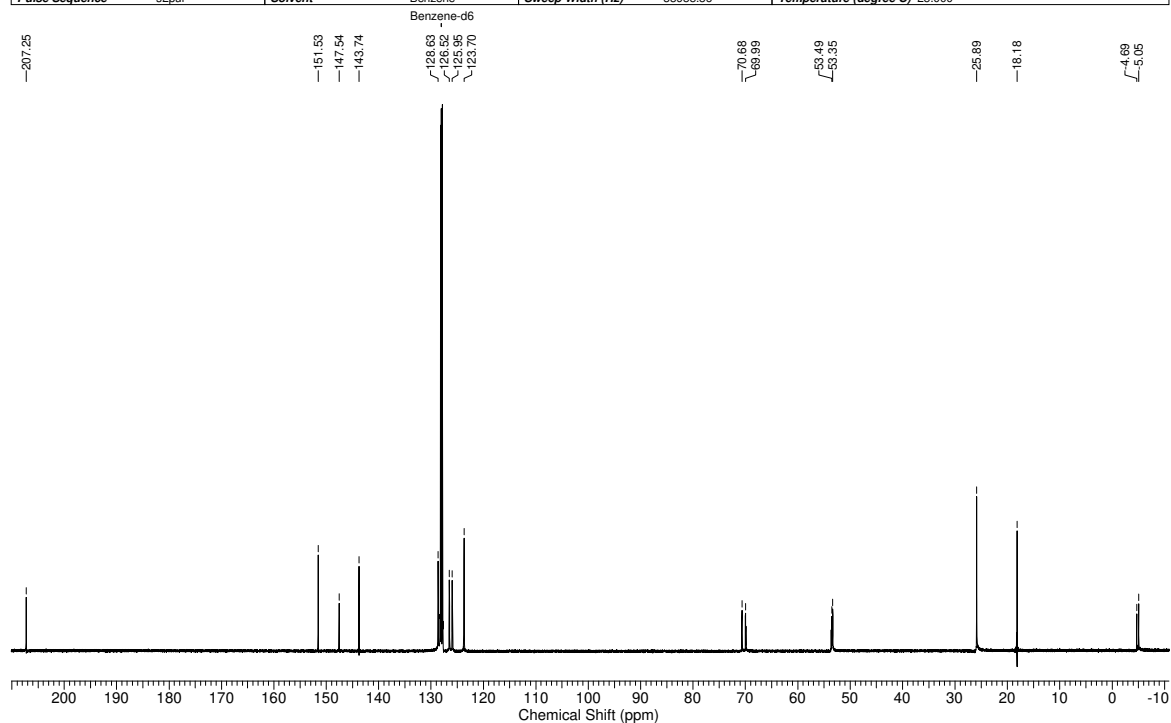
Anexo 61: IV (filme) da mistura de **119c** e **120c**.

Acquisition Time (sec)	2.6667	Comment	marco MAB36B1 c6d6 mai08mabH2	Date	May 6 2007
File Name	\\nmrsun\spectros\geminii\2007\mai07\mai08mabH2	Frequency (MHz)	300.06	Nucleus	¹ H
Original Points Count	16000	Points Count	1048576	Pulse Sequence	s2pul
Temperature (degree C)	21.000	Solvent	Benzene	Sweep Width (Hz)	6000.00

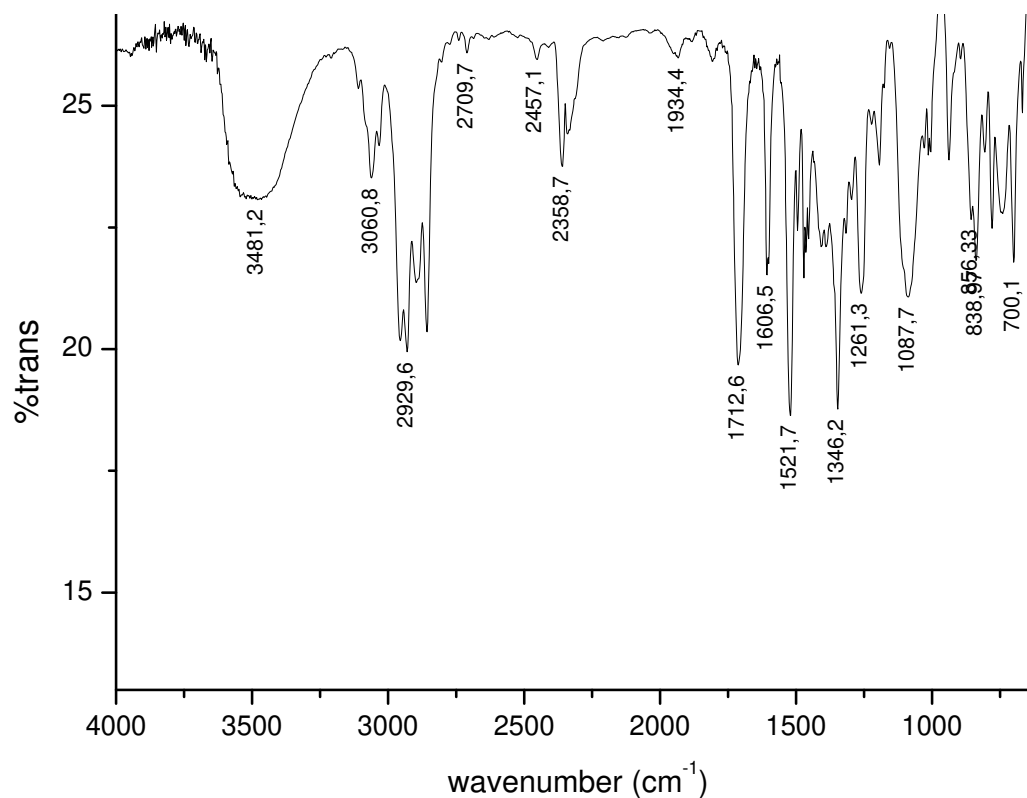


Anexo 62: Espectro de RMN de ¹H da mistura de **119d** e **120d** (300 MHz; C₆D₆).

Acquisition Time (sec)	0.9650	Comment	Marco Antonio MAB36B c6d6/bbsw ago10mabC1		Date	Aug 10 2007	
File Name	C:\Documents and Settings\marco\Meus documentos\espectros\inova\ago10mabC1				Frequency (MHz)	125.71	
Nucleus	¹³ C	Number of Transients	5000	Original Points Count	32768	Points Count	1048576
Pulse Sequence	s2pul	Solvent	Benzene	Sweep Width (Hz)	33955.86	Temperature (degree C)	25.000

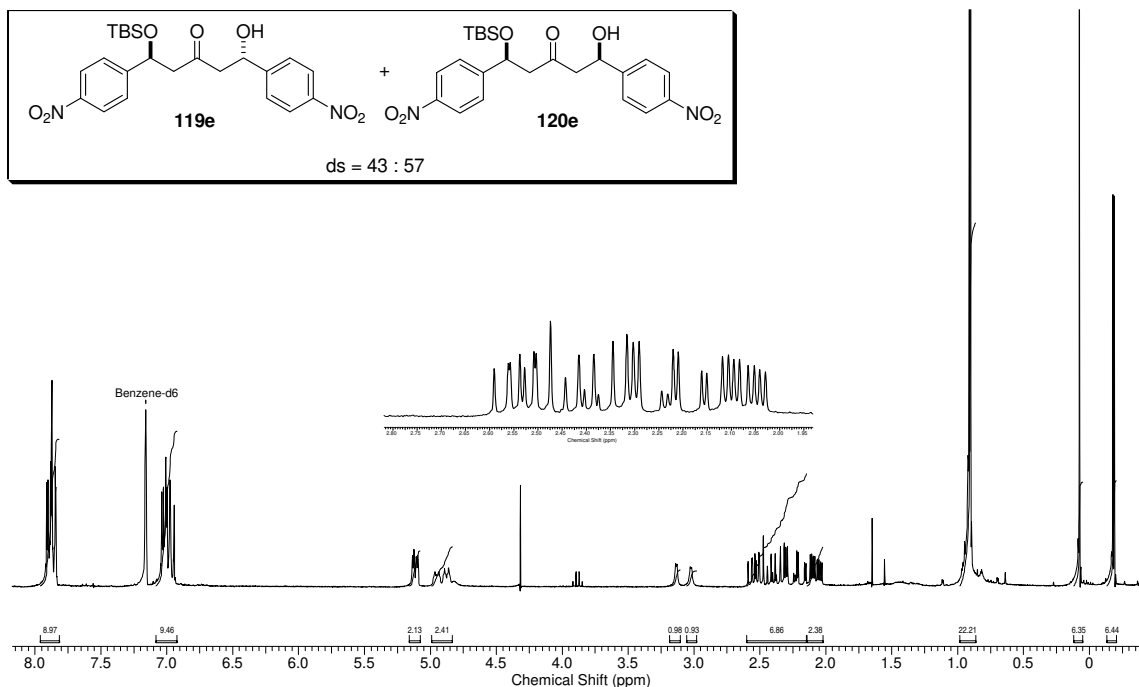


Anexo 63: Espectro de RMN de ^{13}C da mistura de **119d** e **120d** (125 MHz; C_6D_6).

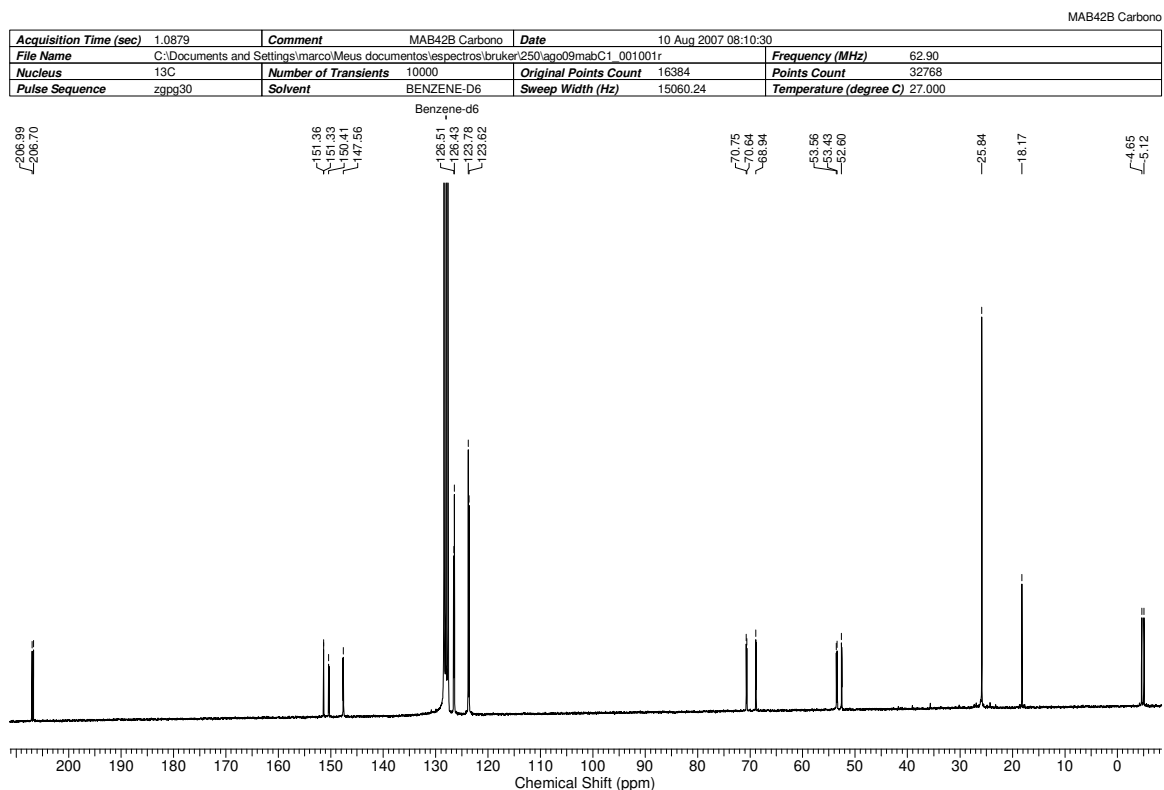


Anexo 64: IV (filme) da mistura de **119d** e **120d**.

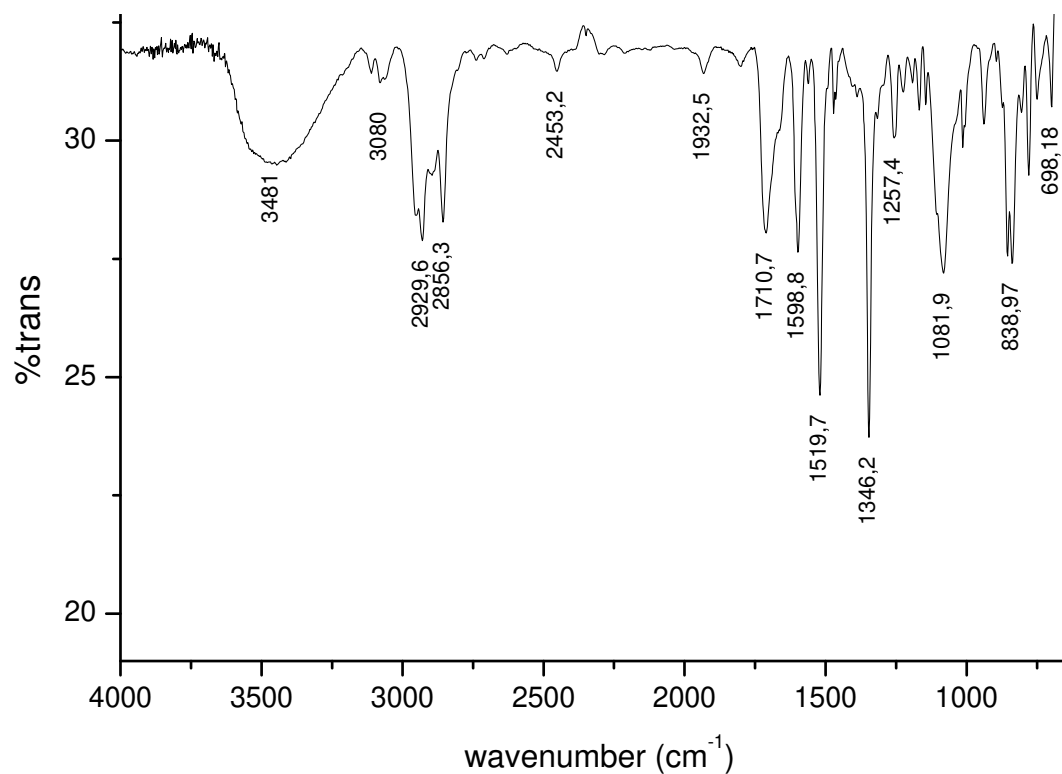
Acquisition Time (sec)	2.6667	Comment	marco mab42b1 c6d6 mai10mabH5	Date	May 9 2007
File Name	\\nmrsun1\espectros\gemin1\2007\mai07\mai10mabH5	Frequency (MHz)	300.06	Nucleus	¹ H
Original Points Count	16000	Points Count	1048576	Pulse Sequence	s2pul
Temperature (degree C)	21.000	Solvent	Benzene	Number of Transients	16
				Sweep Width (Hz)	6000.00



Anexo 65: Espectro de RMN de ¹H da mistura de **119e** e **120e** (300 MHz; C₆D₆).

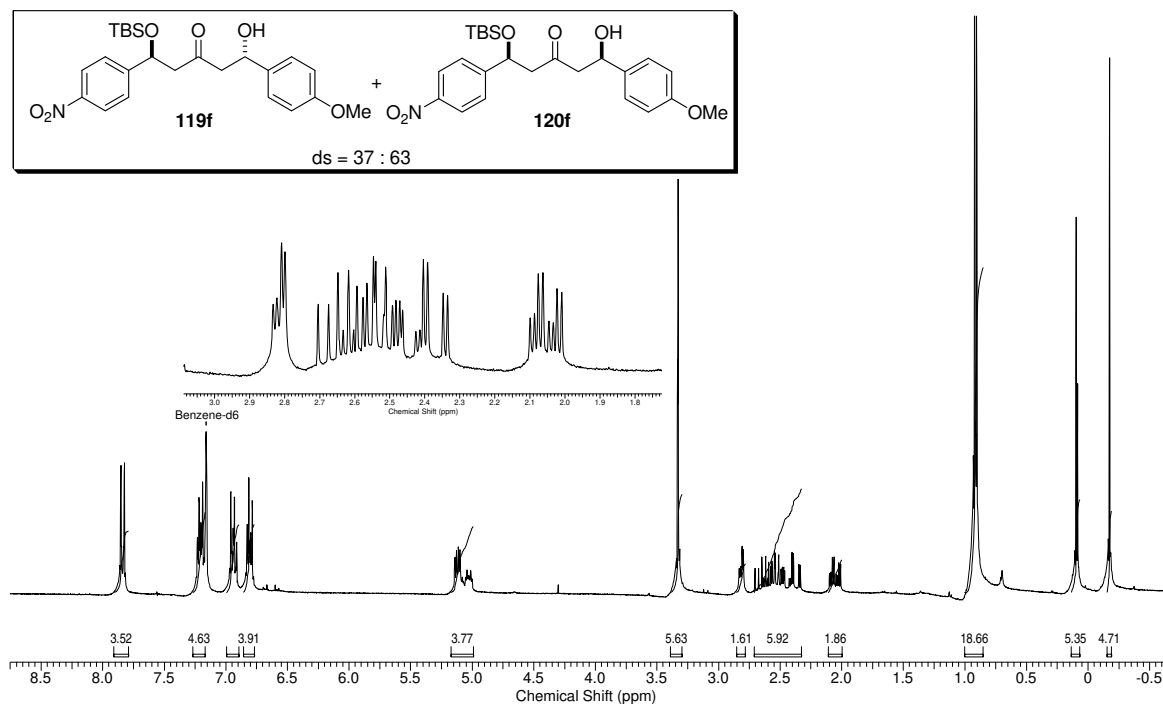


Anexo 66: Espectro de RMN de ¹³C da mistura de **119e** e **120e** (125 MHz; C₆D₆).



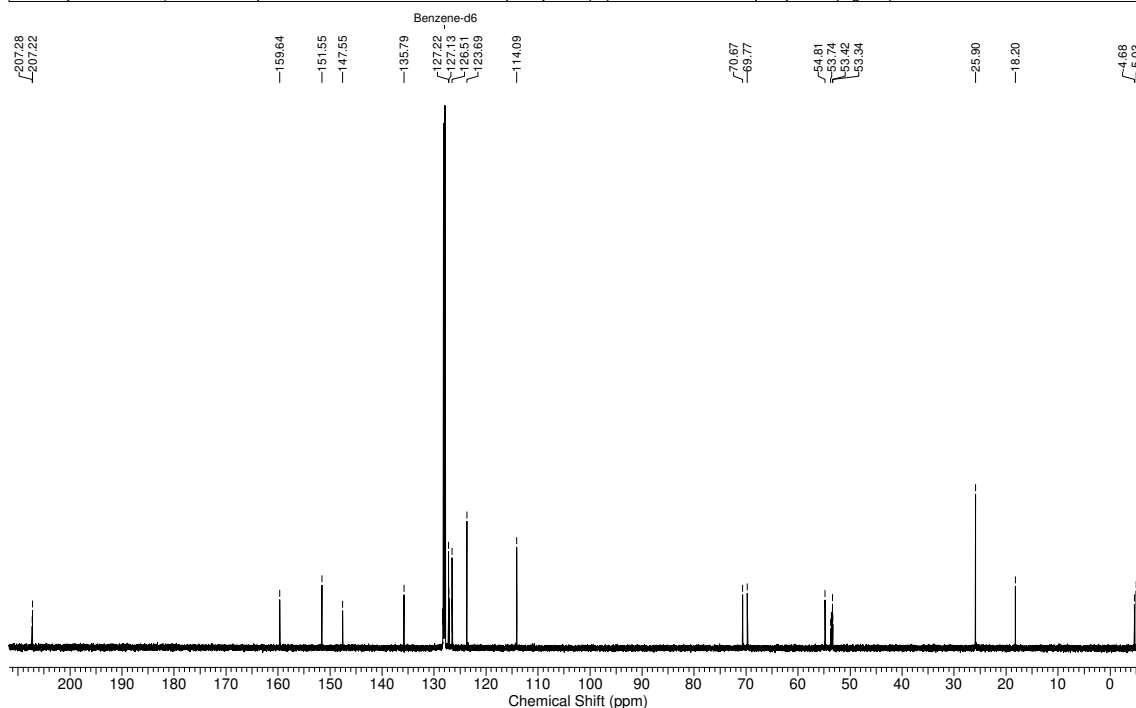
Anexo 67: IV (filme) da mistura de **119e** e **120e**.

Acquisition Time (sec)	2.6667	Comment	marco mab41b1 c6d6 mai10mabH3	Date	May 9 2007
File Name	\\nmrsun\espectros\gemini\2007\mai\07\mai10mabH3	Frequency (MHz)	300.06	Nucleus	¹ H
Original Points Count	16000	Points Count	524288	Pulse Sequence	s2pul
Temperature (degree C)	21.000	Solvent	Benzene	Number of Transients	16
				Sweep Width (Hz)	6000.00

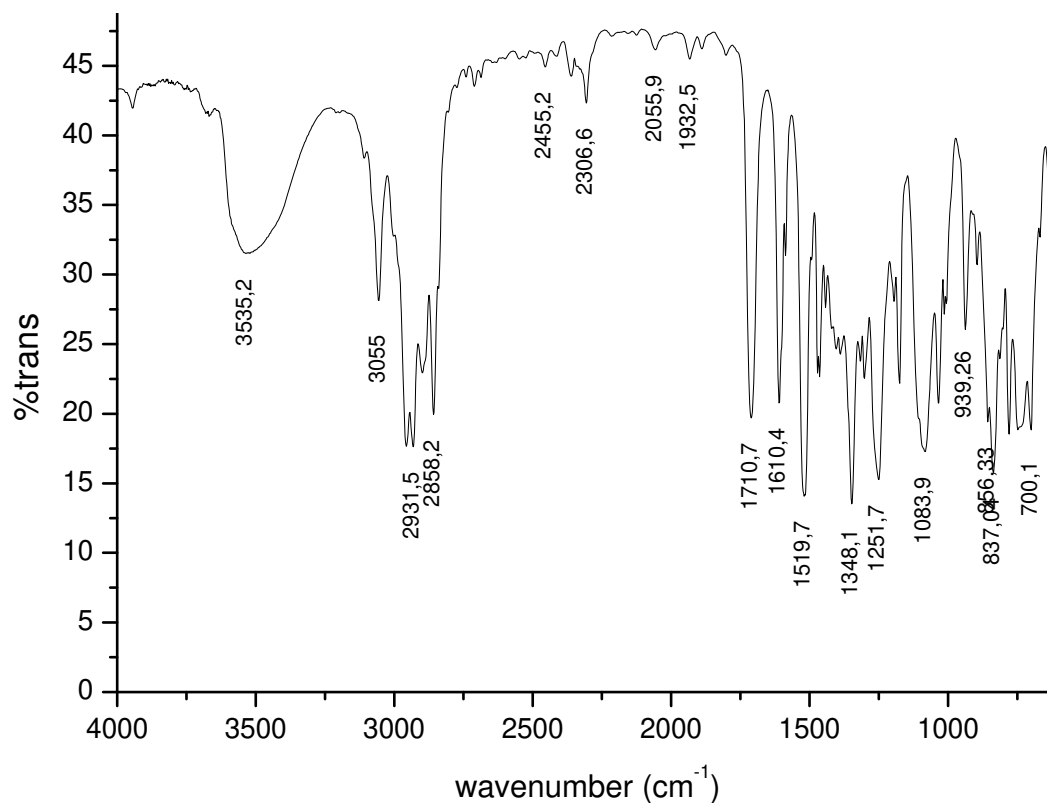


Anexo 68: Espectro de RMN de ¹H da mistura de **119f** e **120f** (300 MHz; C₆D₆).

Acquisition Time (sec)	0.9650	Comment	Marco Antonio MAB41B c6d6/fbsw ago10mabC2	Date	Aug 10 2007
File Name	C:\Documents and Settings\marco\Meus documentos\espectros\inova\ago10mabC2	Frequency (MHz)	125.71		
Nucleus	¹³ C	Number of Transients	5000	Original Points Count	32768
Pulse Sequence	s2pul	Solvent	Benzene	Sweep Width (Hz)	33955.86
				Points Count	524288
				Temperature (degree C)	25.000

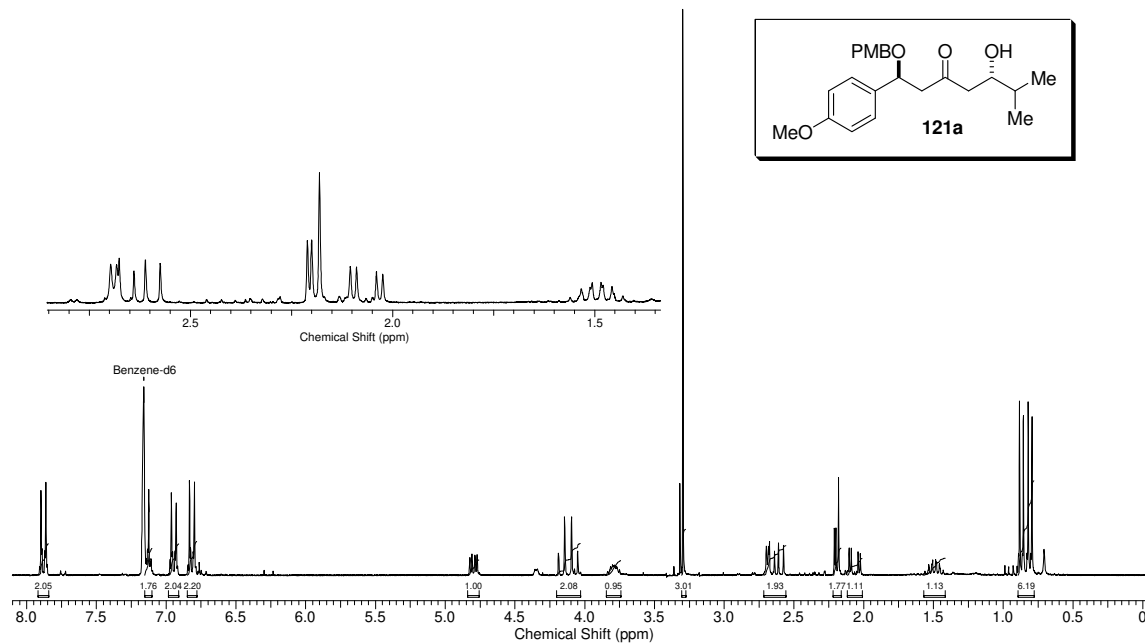


Anexo 69: Espectro de RMN de ^{13}C da mistura de **119f** e **120f** (125 MHz; C_6D_6).



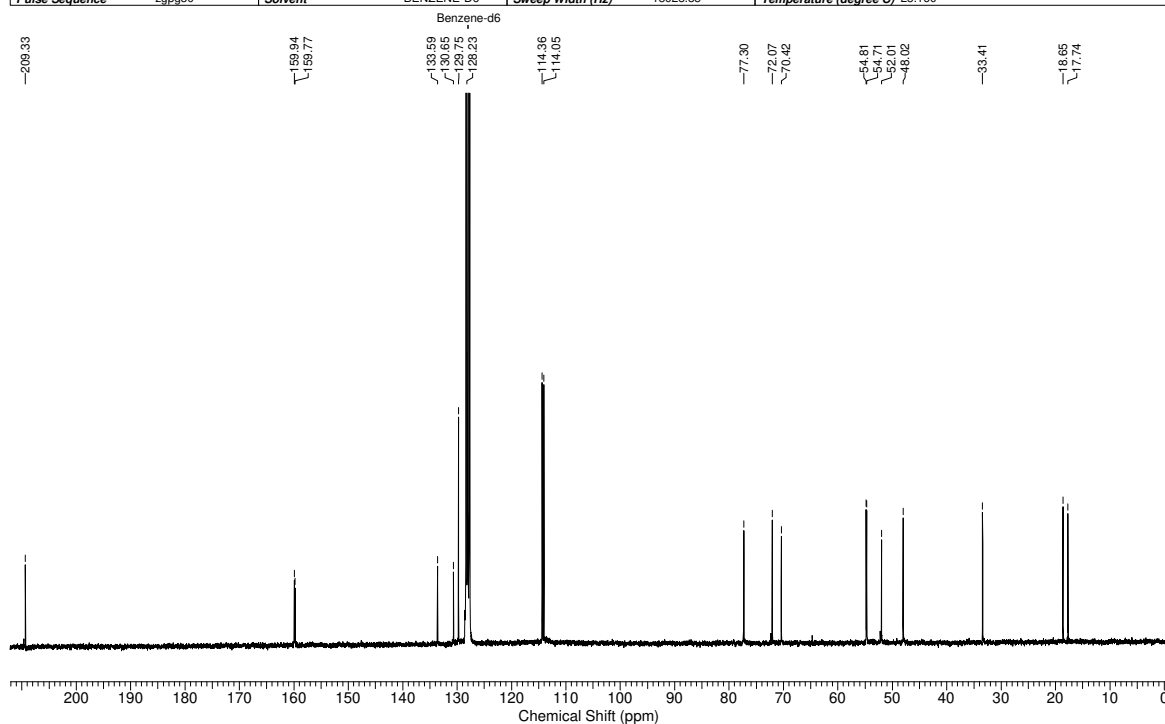
Anexo 70: IV (filme) da mistura de **119f** e **120f**.

Acquisition Time (sec)	6.3308	Comment	Marco_MAB31A_C6D6_mar21mabH	Date	21 Mar 2007 11:56:48
File Name	\nmrsun\spectros\archive\bruker250\2007\mar07\data\Luiz Carlos\nmr\mar21mabH\mar21mabH_001000fid			Frequency (MHz)	250.13
Nucleus	¹ H	Number of Transients	16	Original Points Count	32768
Pulse Sequence	zg30	Solvent	Bezene	Sweep Width (Hz)	5175.98
				Points Count	1048576
				Temperature (degree C)	27.000

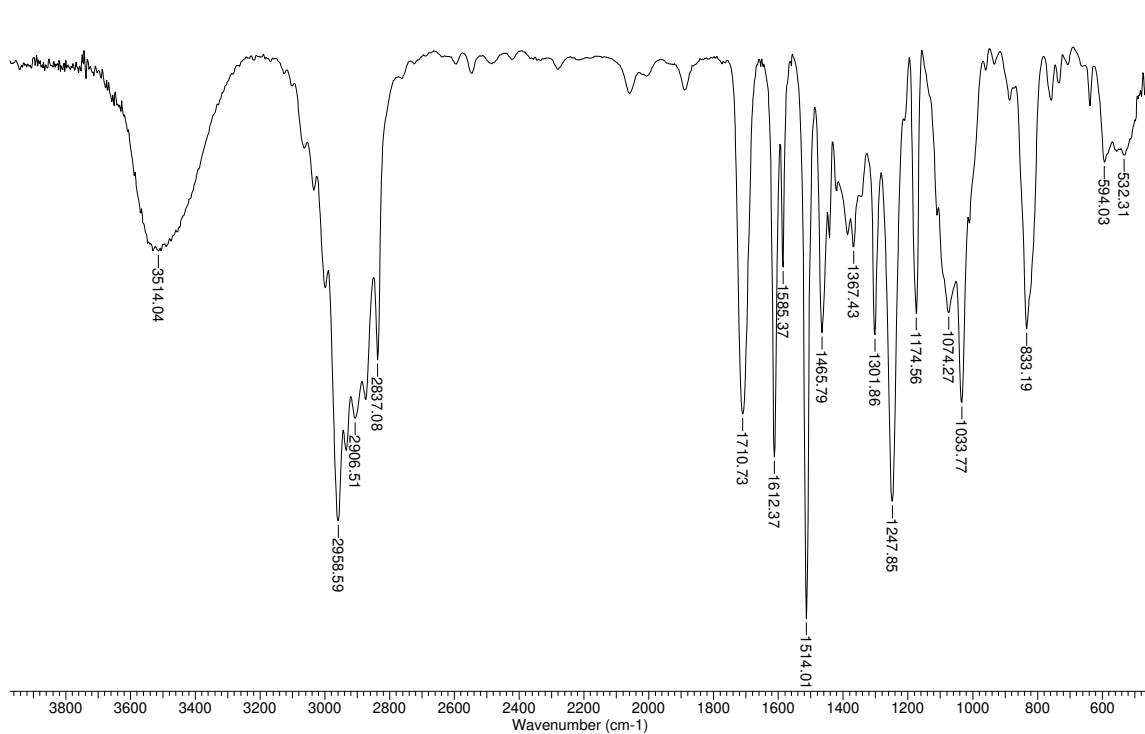


Anexo 71: Espectro de RMN de ^1H de **121a** (250 MHz; C_6D_6).

Acquisition Time (sec)	0.9088	Date	25 Sep 2007 17:57:38	Frequency (MHz)	75.50
File Name	\spinlab\spectros\archive\bruker300\2007\set07\data\Luiz Carlos\nmr\set25mabC_001001r			Points Count	32768
Nucleus	¹³ C	Number of Transients	1450	Original Points Count	16384
Pulse Sequence	zgpg30	Solvent	BENZENE-D6	Sweep Width (Hz)	18028.85
				Temperature (degree C)	25.160

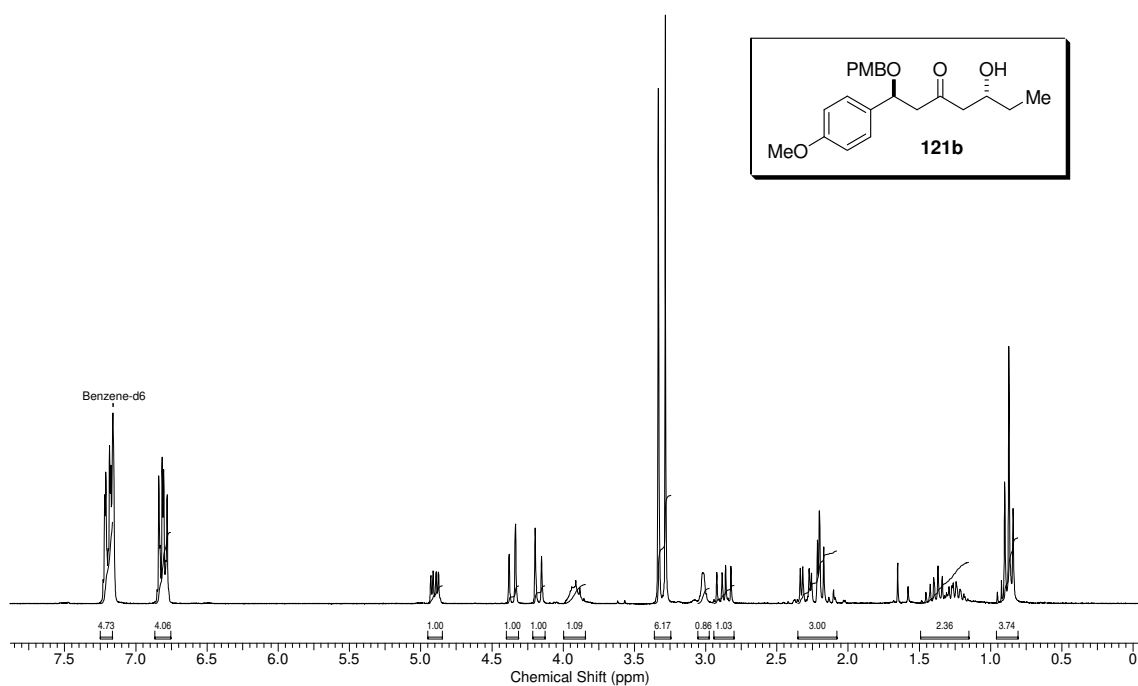


Anexo 72: Espectro de RMN de ^{13}C de **121a** (75 MHz; C_6D_6).



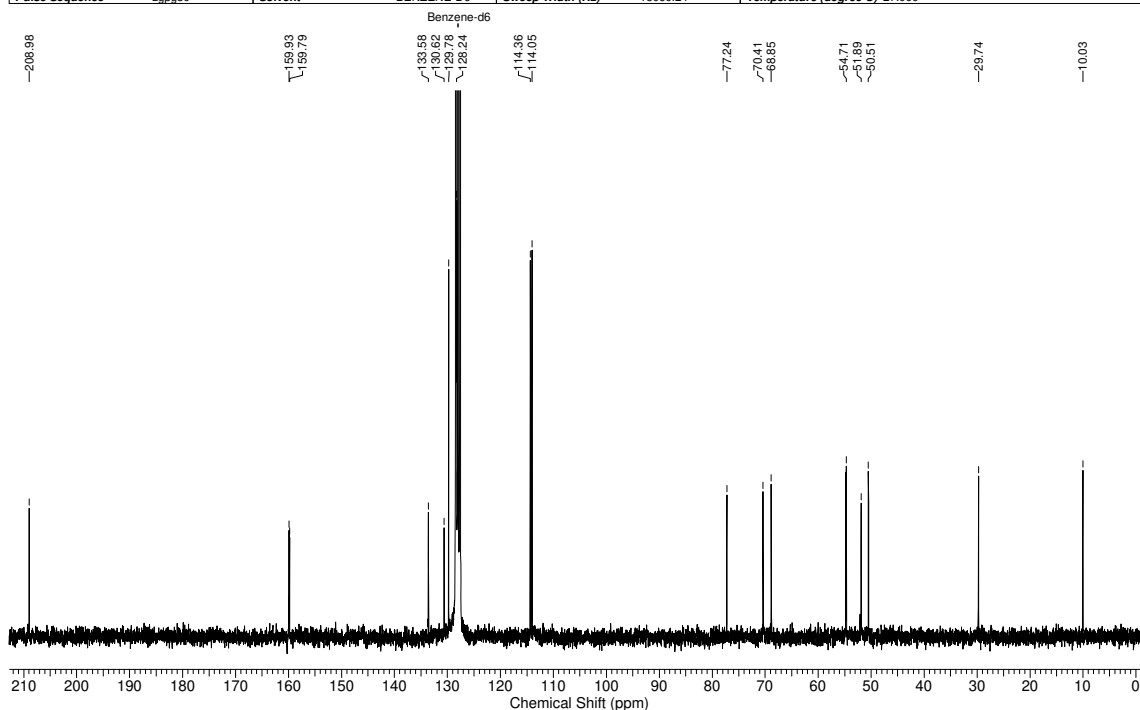
Anexo 73: IV (filme) de **121a**.

Acquisition Time (sec)	3.1654	Date	24 Oct 2007 17:27:48		MAB54A		
File Name	\\spinlab\espectros\archive\bruker250\2007\out07\data\Luiz Carlos\nmr\out24mabH_001001r				Frequency (MHz)	250.13	
Nucleus	1H	Number of Transients	18	Original Points Count	16384	Points Count	32768
Pulse Sequence	zg30	Solvent	BENZENE-D6	Sweep Width (Hz)	5175.98	Temperature (degree C)	27.000

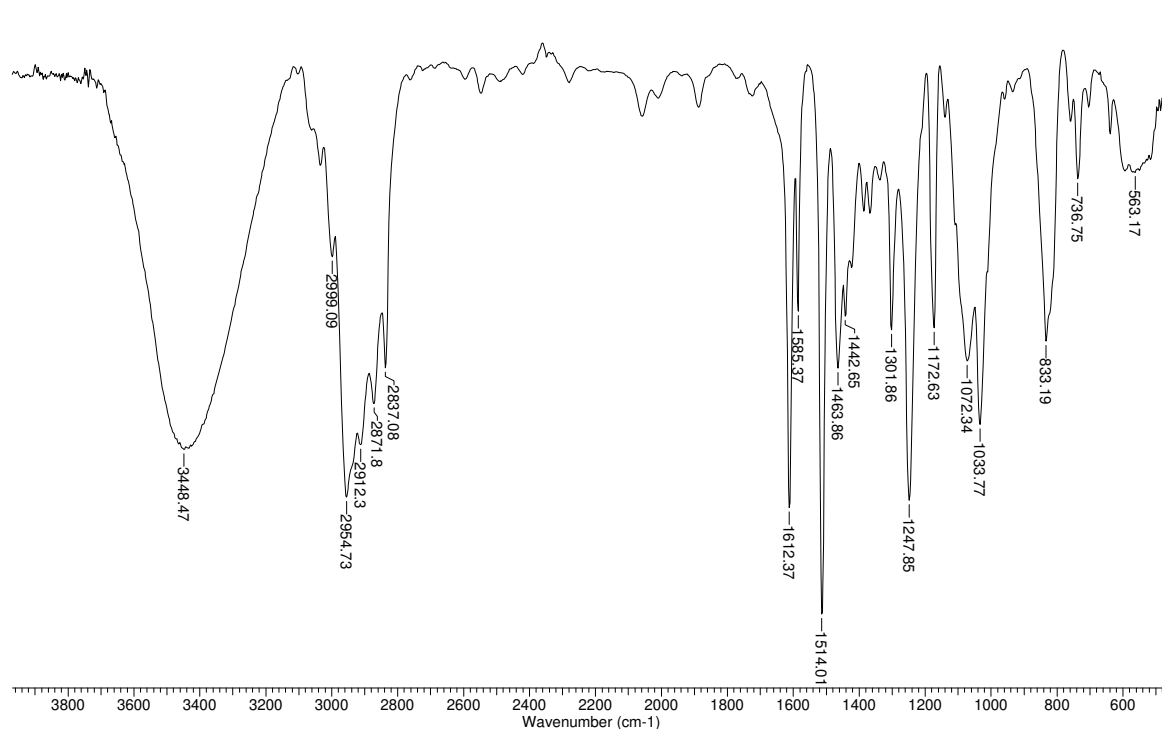


Anexo 74: Espectro de RMN de ¹H de **121b** (250 MHz; C₆D₆).

Acquisition Time (sec)	1.0879	Date	25 Oct 2007 15:38:30		MAB54A		
File Name	\spinlab\spectros\archive\bruker250\2007\out07\data\Luiz Carlos\nmr\out25mabC_001001r				Frequency (MHz)	62.90	
Nucleus	13C	Number of Transients	562	Original Points Count	16384	Points Count	32768
Pulse Sequence	zgpg30	Solvent	BENZENE-D6	Sweep Width (Hz)	15060.24	Temperature (degree C)	27.000



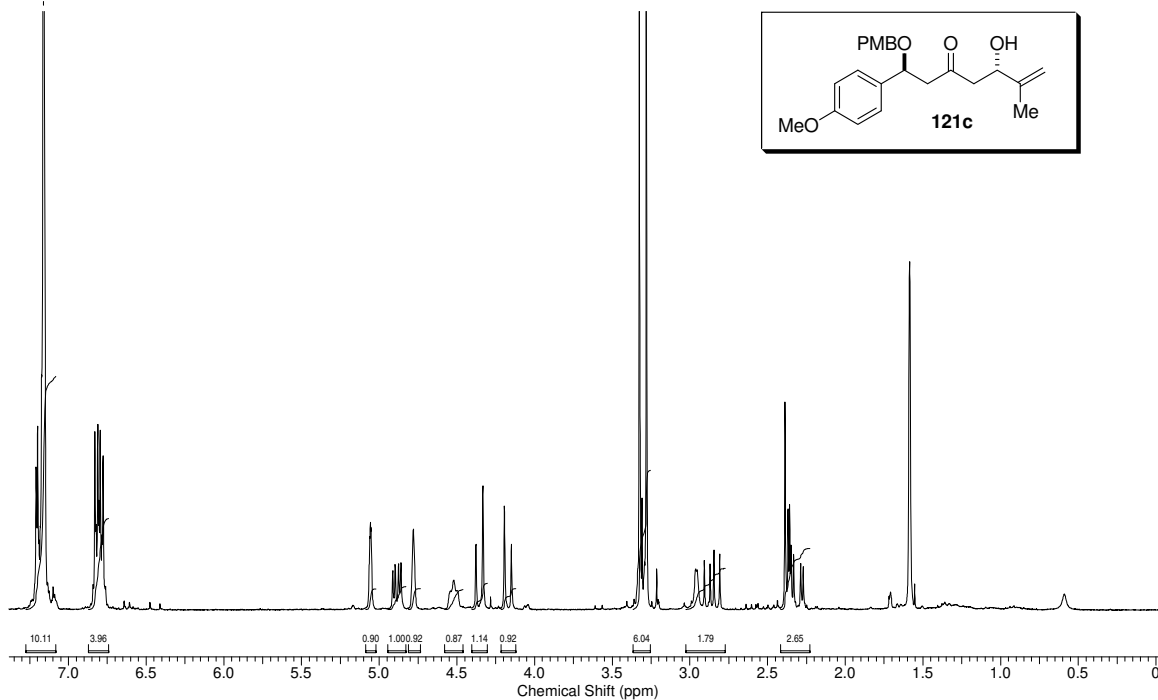
Anexo 75: Espectro de RMN de ^{13}C de **121b** (62,5 MHz; C_6D_6).



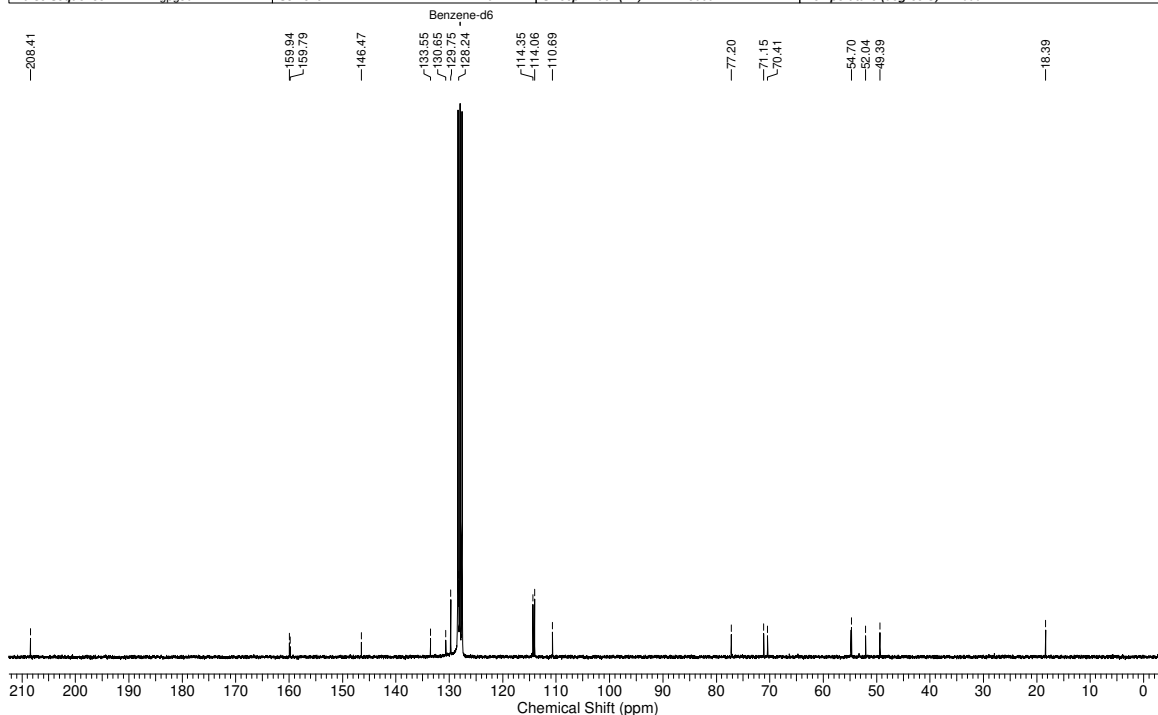
Anexo 76: IV (filme) de **121b**.

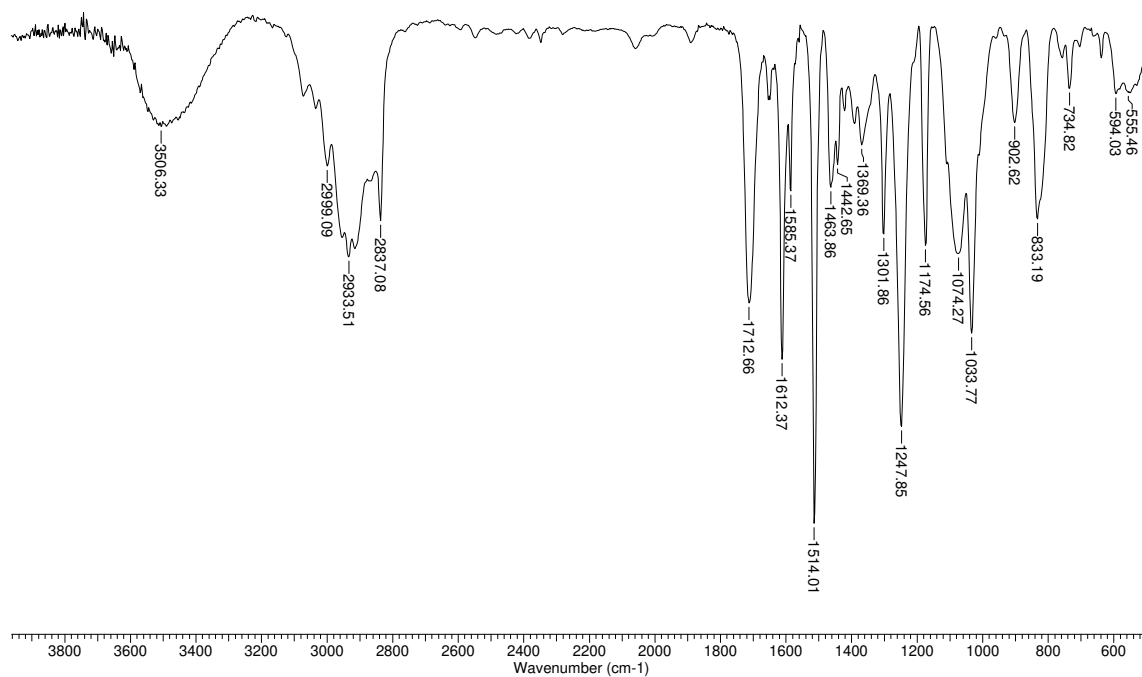
Acquisition Time (sec)	3.1654	Comment	MAB 60 PMB	Date	28 Nov 2007 18:17:50		
File Name	\spinlab\espectros\archive\bruker250\2007\nov07\data\Luiz Carlos\nmr\nov28mabH1_001001r				Frequency (MHz)	250.13	
Nucleus	¹ H	Number of Transients	16	Original Points Count	16384	Points Count	32768
Pulse Sequence	zg30	Solvent	BENZENE-D6	Sweep Width (Hz)	5175.98	Temperature (degree C)	27.000

Benzene-d6


 Anexo 77: Espectro de RMN de ¹H de **121c** (250 MHz; C₆D₆).

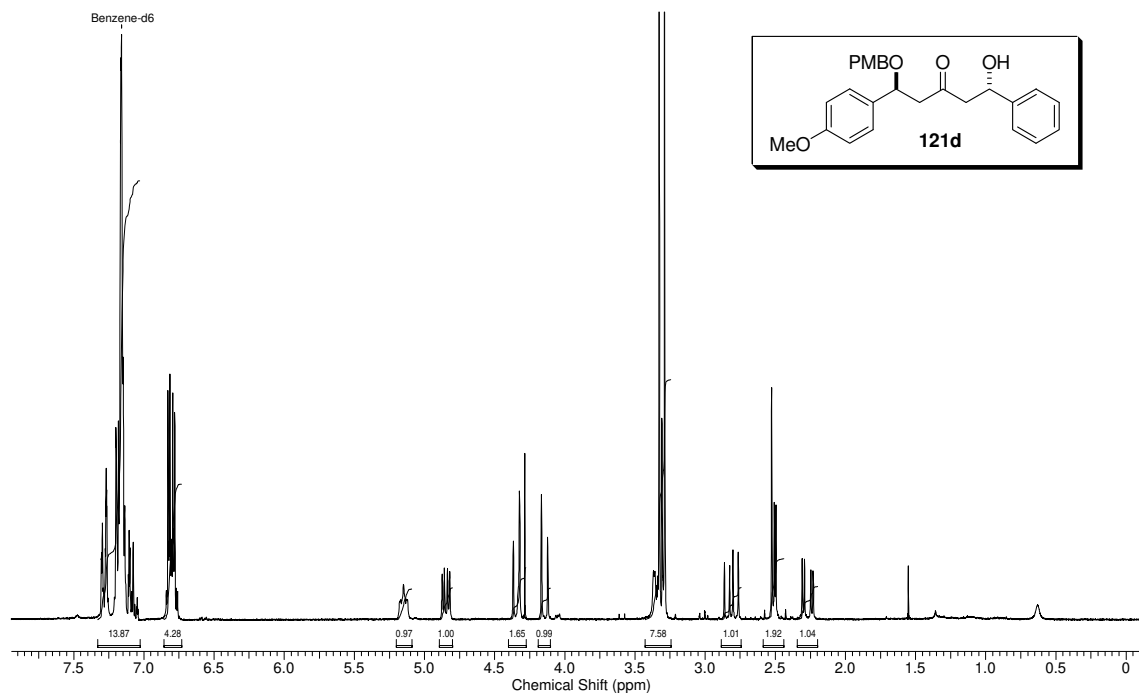
Acquisition Time (sec)	1.0879	Comment	Marco MAB60PMB c6d6/qnp250 dez03mabC		Date	03 Dec 2007 09:01:44	
File Name	\spinlab\espectros\archive\bruker250\2007\dez07\data\Luiz Carlos\nmr\dez03mabC_001001r				Frequency (MHz)	62.90	
Nucleus	¹³ C	Number of Transients	1495	Original Points Count	16384	Points Count	32768
Pulse Sequence	zgpg30	Solvent	BENZENE-D6	Sweep Width (Hz)	15060.24	Temperature (degree C)	27.000


 Anexo 78: Espectro de RMN de ¹³C de **121c** (62,5 MHz; C₆D₆).



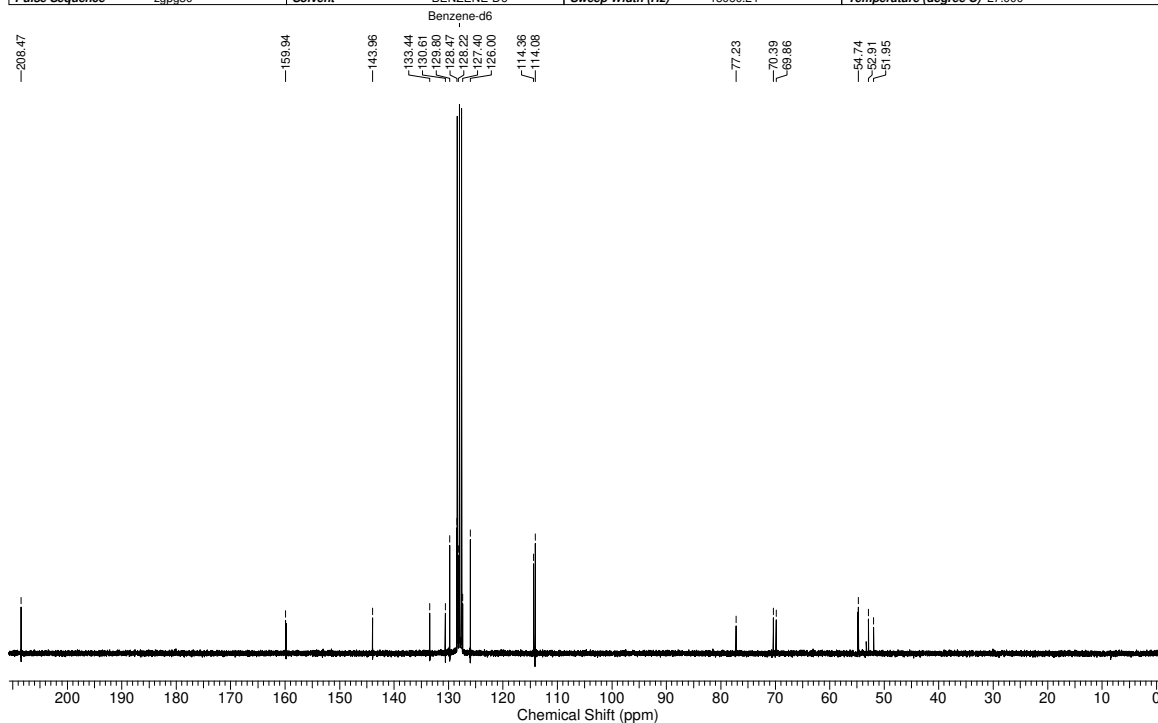
Anexo 79: IV (filme) de **121c**.

Acquisition Time (sec)	3.1654	Comment	MAB61PMB	Date	04 Dec 2007 13:43:28		
File Name	\\spinlab\espectros\archive\bruker250\2007\dez07\data\Luiz Carlos\nmr\dez04\mabH\dez04\mabH_001000.fid				Frequency (MHz)	250.13	
Nucleus	¹ H	Number of Transients	16	Original Points Count	16384	Points Count	65536
Pulse Sequence	zg30	Solvent	BENZENE-D6	Sweep Width (Hz)	5175.98	Temperature (degree C)	27.000

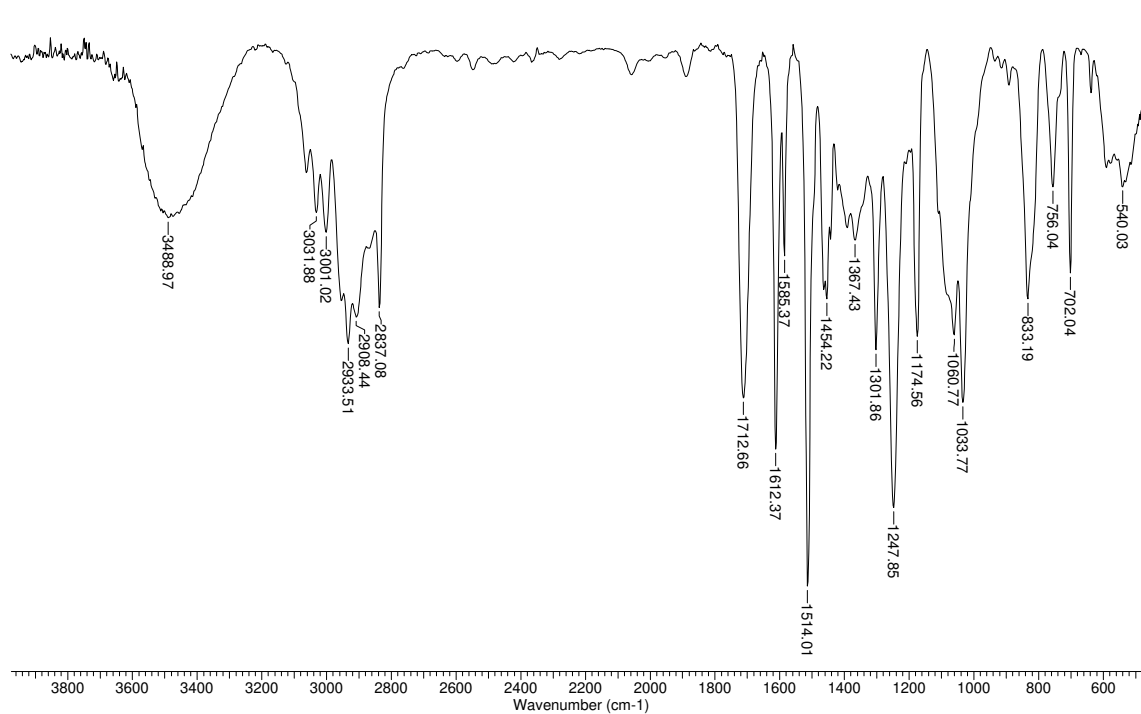


Anexo 80: Espectro de RMN de ¹H de **121d** (250 MHz; C₆D₆).

Acquisition Time (sec)	1.0879	Comment	Marco Antonio MAB61PMB C6D6/qnp-250 dez05mabC3	Date	05 Dec 2007 13:15:44
File Name	\spinlab\espectros\archive\bruker250\2007\dez07\data\Luiz Carlos\nmr\dez05mabC3\dez05mabC3_001000fid			Frequency (MHz)	62.90
Nucleus	¹³ C	Number of Transients	1206	Original Points Count	16384
Pulse Sequence	zgpg30	Solvent	BENZENE-D6	Sweep Width (Hz)	15060.24
				Points Count	131072
				Temperature (degree C)	27.000

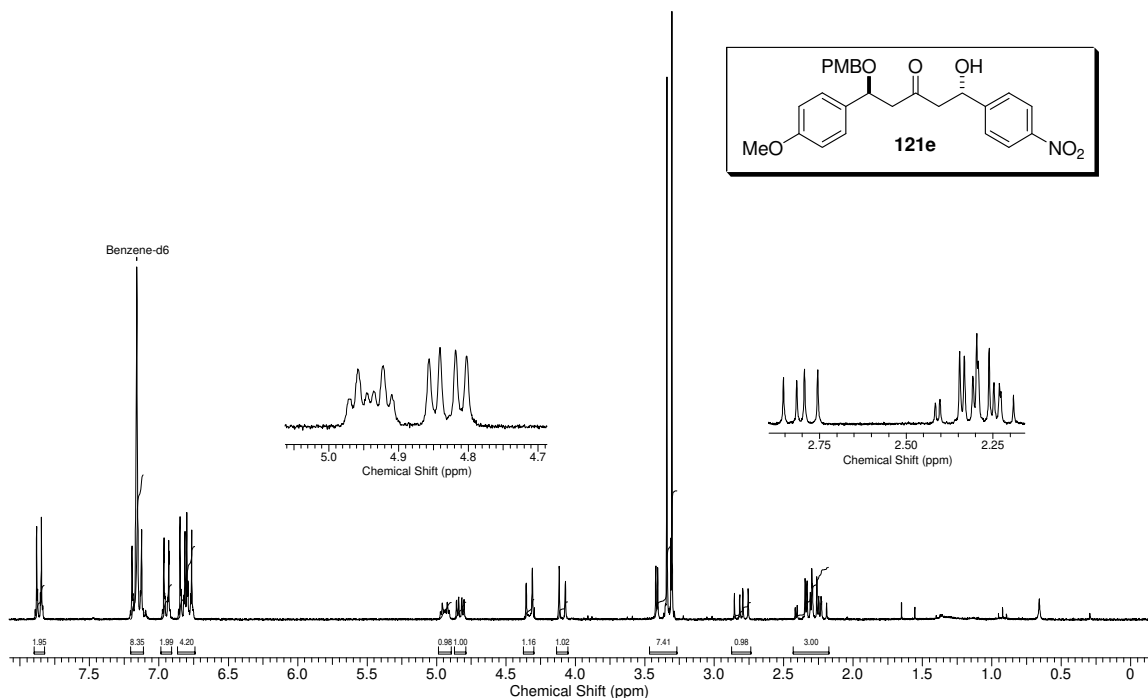


Anexo 81: Espectro de RMN de ^{13}C de **121d** (62,5 MHz; C_6D_6).



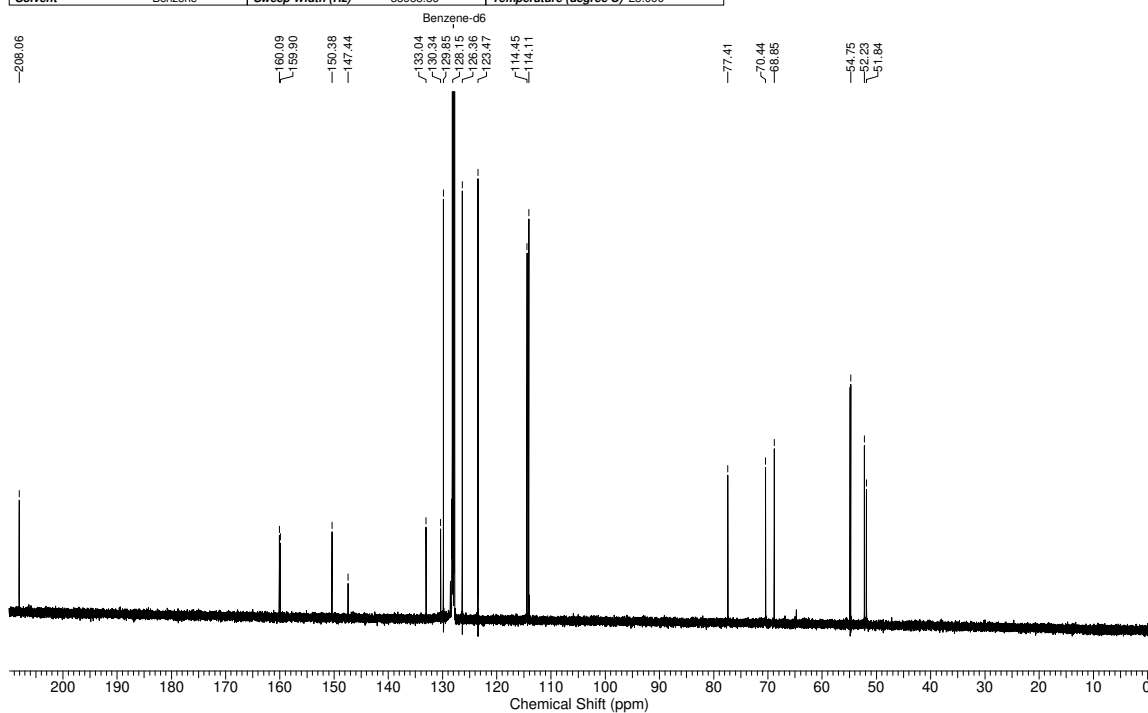
Anexo 82: IV (filme) de **121d**.

Acquisition Time (sec)	3.1654	Date	25 Nov 2007 17:50:30	Frequency (MHz)	250.13
File Name	\\spinlab\espectros\archive\bruker250\2007\nov07\data\Luiz Carlos\nmr\nov25mabH2_001001r	Number of Transients	32	Original Points Count	16384
Nucleus	¹ H	Solvent	BENZENE-D6	Points Count	32768
Pulse Sequence	zg30	Sweep Width (Hz)	5175.98	Temperature (degree C)	27.000

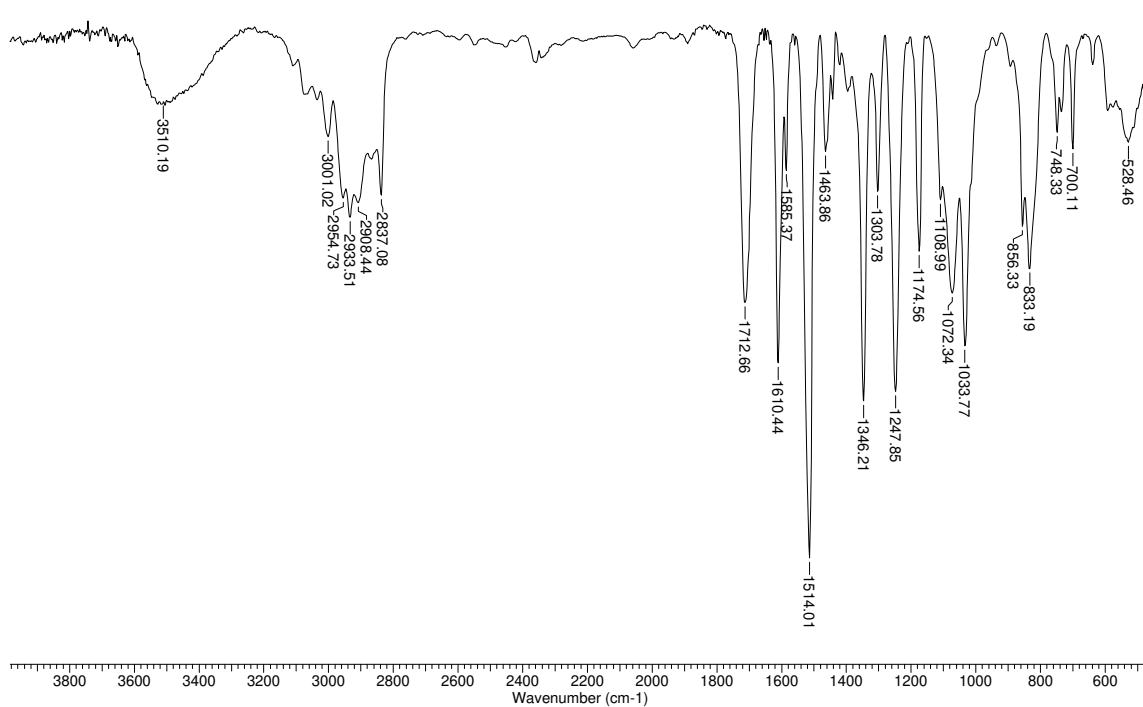


Anexo 83: Espectro de RMN de ¹H de **121e** (250 MHz; C₆D₆).

Acquisition Time (sec)	0.9650	Comment	Marco Antonio 59-PMB C6D6/bbsw nov26mabC1	Date	Nov 26 2007
File Name	\\spinlab\espectros\archive\inova\2007\nov07\nov26mabC1	Frequency (MHz)	125.71	Nucleus	¹³ C
Number of Transients	10000	Original Points Count	32768	Points Count	131072
Solvent	Benzene	Sweep Width (Hz)	33955.86	Temperature (degree C)	25.000
				Pulse Sequence	s2pul

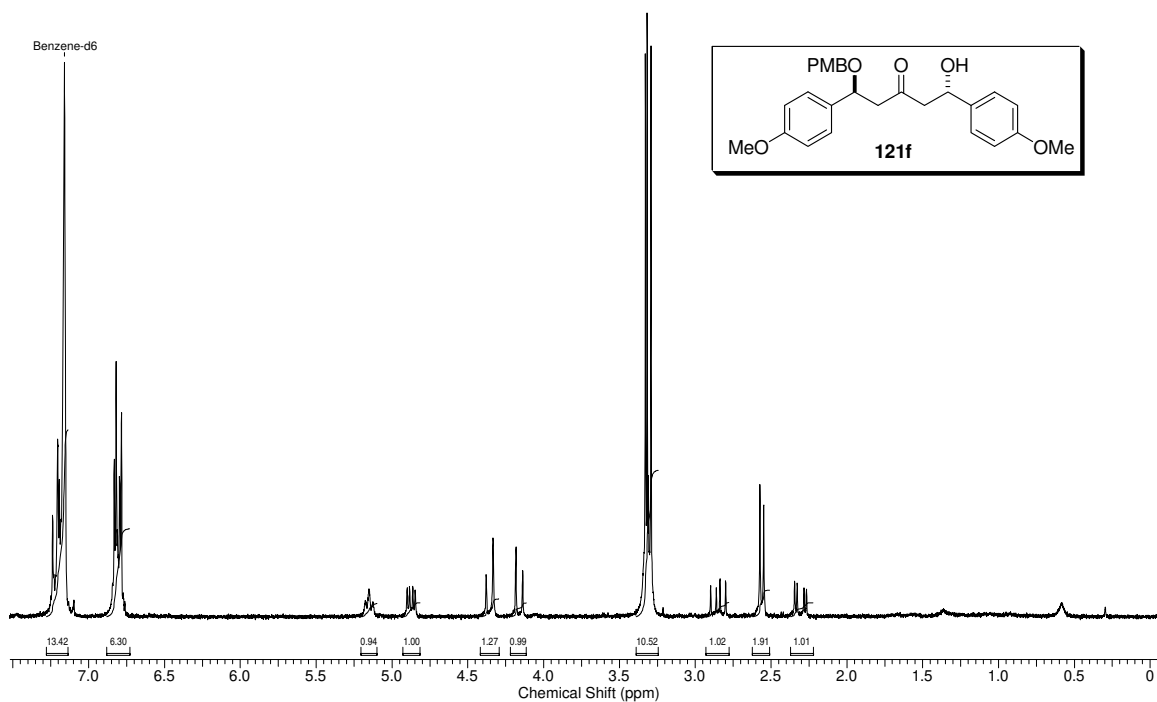


Anexo 84: Espectro de RMN de ¹³C de **121e** (125 MHz; C₆D₆).



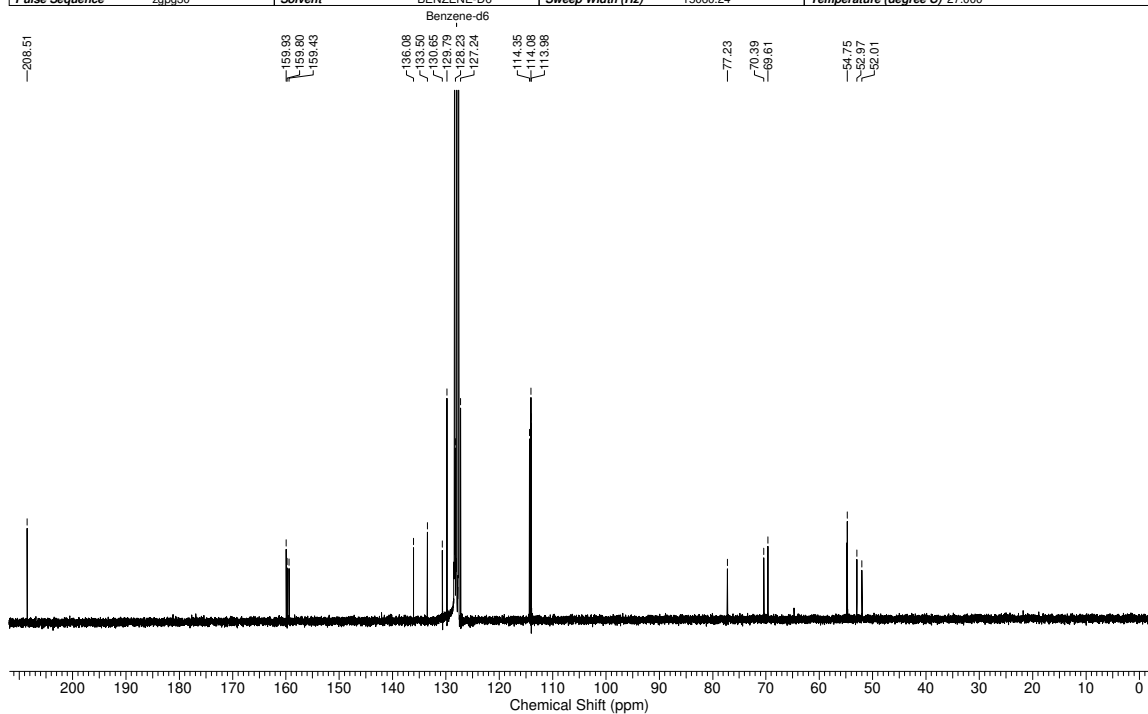
Anexo 85: IV (filme) de 121e.

Acquisition Time (sec)	3.1654	Comment	marco "mab58pmb" C6D6/qnp-250 nov22mabH1	Date	22 Nov 2007 17:16:48
File Name	\spinlab\spectros\archive\bruker250\2007\nov07\data\Luiz Carlos\nmr\nov22mabH1_001001r			Frequency (MHz)	250.13
Nucleus	¹ H	Number of Transients	32	Original Points Count	16384
Pulse Sequence	zg30	Solvent	BENZENE-D6	Sweep Width (Hz)	5175.98
				Points Count	32768
				Temperature (degree C)	27.000

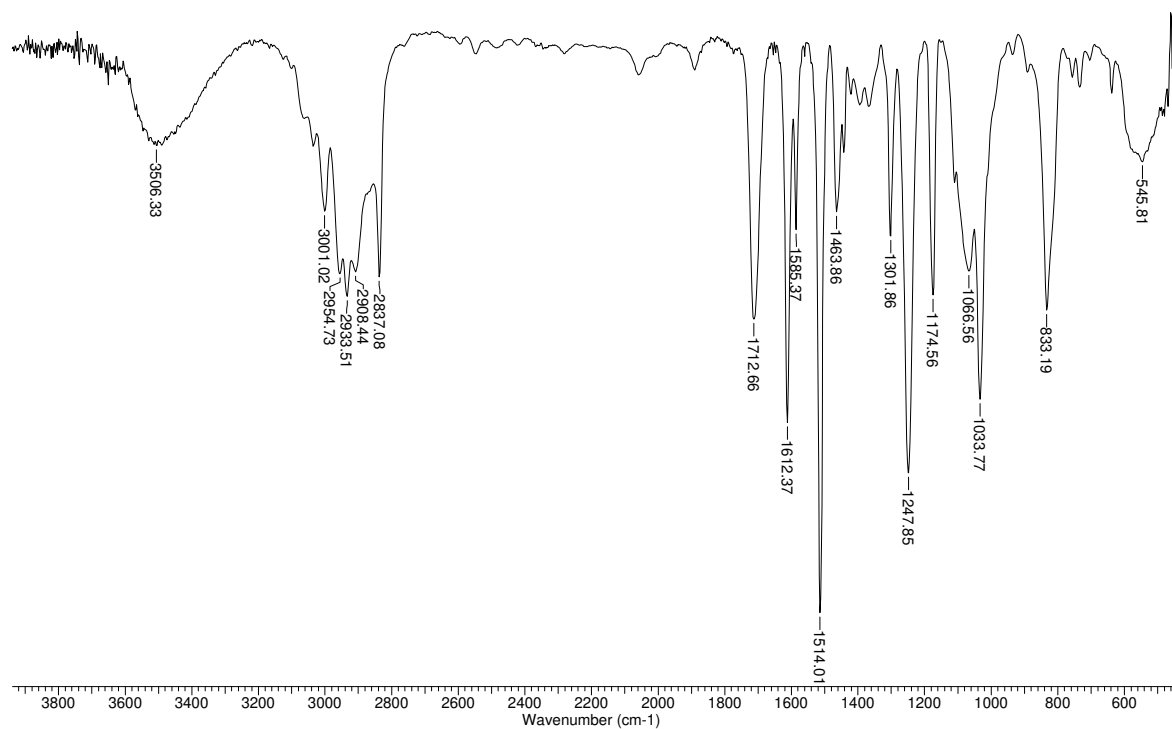


Anexo 86: Espectro de RMN de ¹H de 121f (250 MHz; C₆D₆).

Acquisition Time (sec)	1.0879	Comment	Marco Antonio "MAB58-PMB" c6d6/250MHz nov23mabC	Date	23 Nov 2007 19:09:10
File Name	\spinlab\spectros\archive\bruker250\2007\nov07\data\Luiz Carlos\nmr\nov23mabC_001001r			Frequency (MHz)	62.90
Nucleus	¹³ C	Number of Transients	3158	Original Points Count	16384
Pulse Sequence	zgpg30	Solvent	BENZENE-D6	Sweep Width (Hz)	15060.24
				Points Count	32768
				Temperature (degree C)	27.000

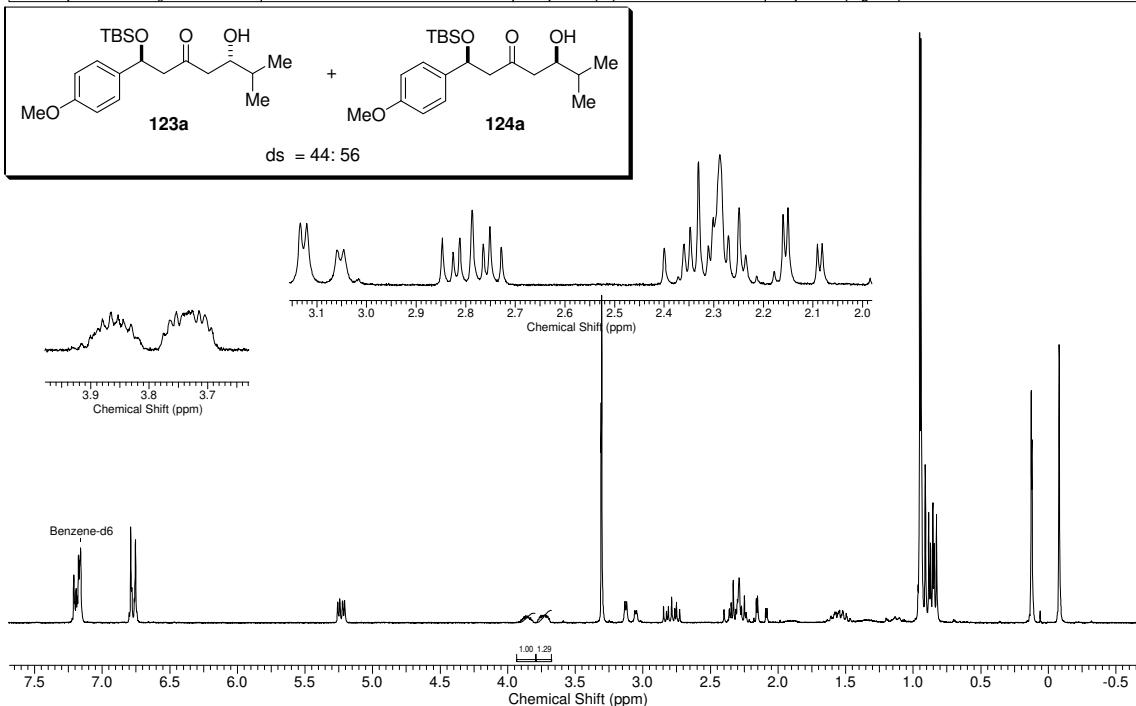


Anexo 87: Espectro de RMN de ^{13}C de **121f** (62,5 MHz; C_6D_6).



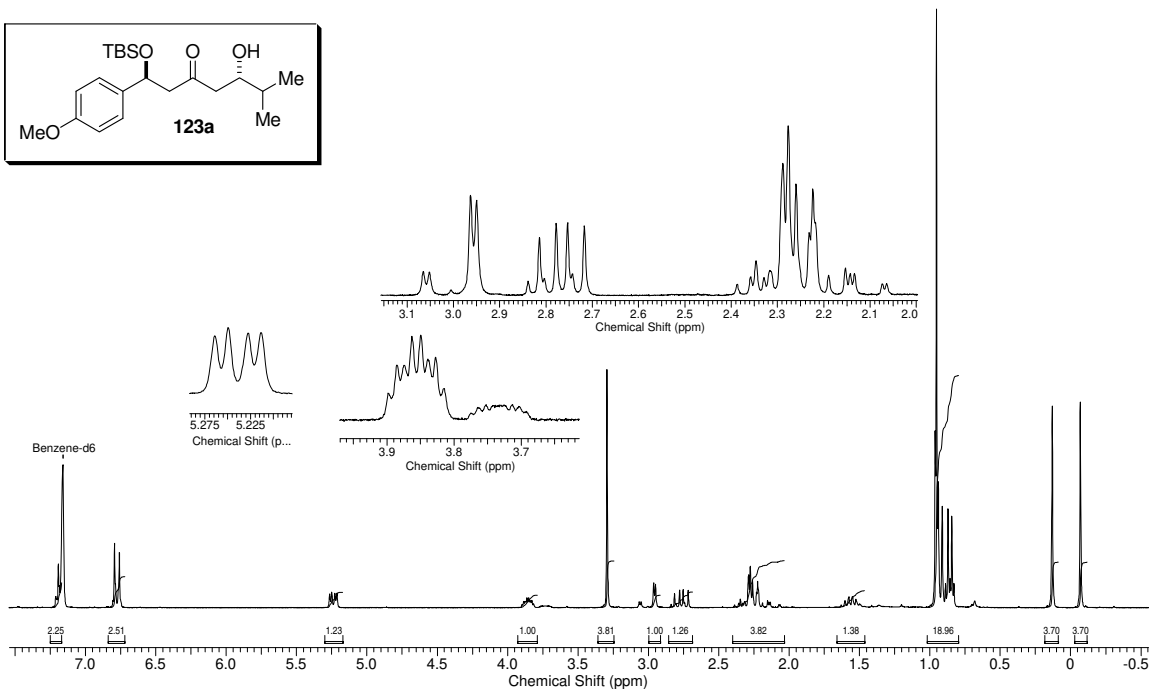
Anexo 88: IV (filme) de **121f**.

Acquisition Time (sec)	3.1654	Comment	Marco "MAB52" C6D6/250MHz set26mabH1	Date	26 Sep 2007 18:10:44
File Name	\spinlab\spectros\bruker250\2007\set07\data\Luiz Carlos\nmr\set26mabH1_001001r			Frequency (MHz)	250.13
Nucleus	¹ 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

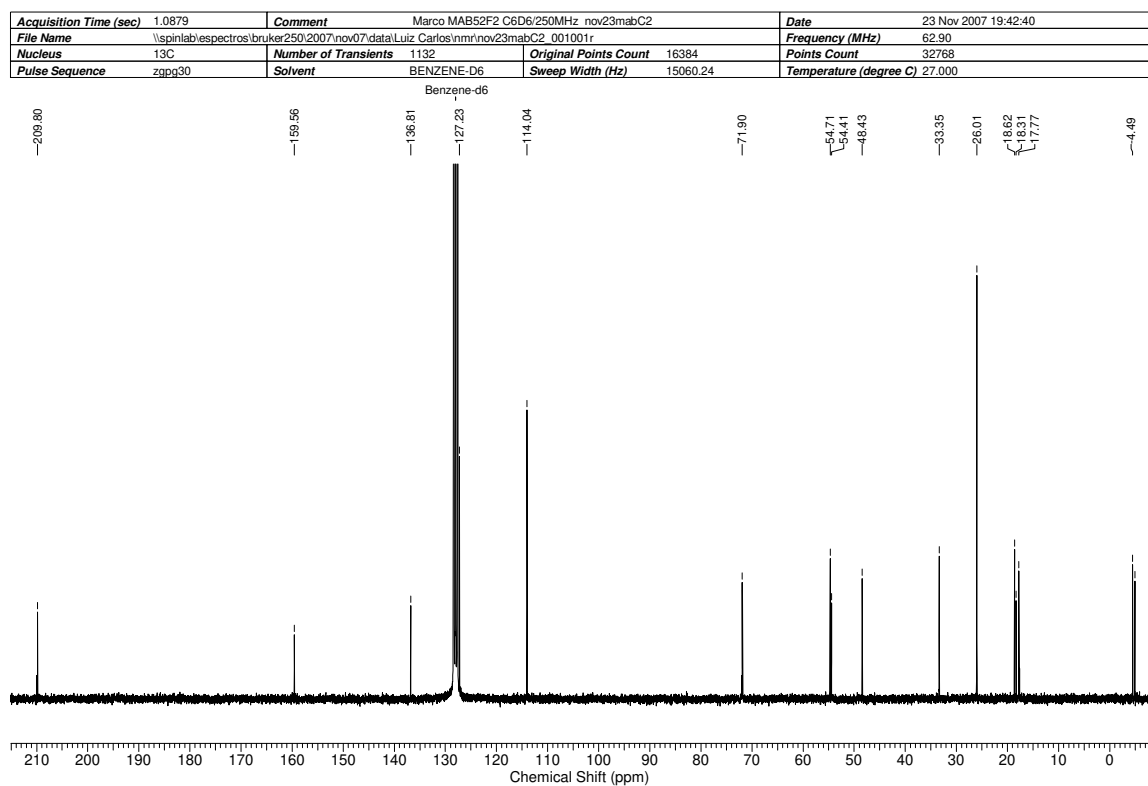


Anexo 89: Espectro de RMN de ^1H da mistura de **123a** e **124a** (250 MHz; C_6D_6).

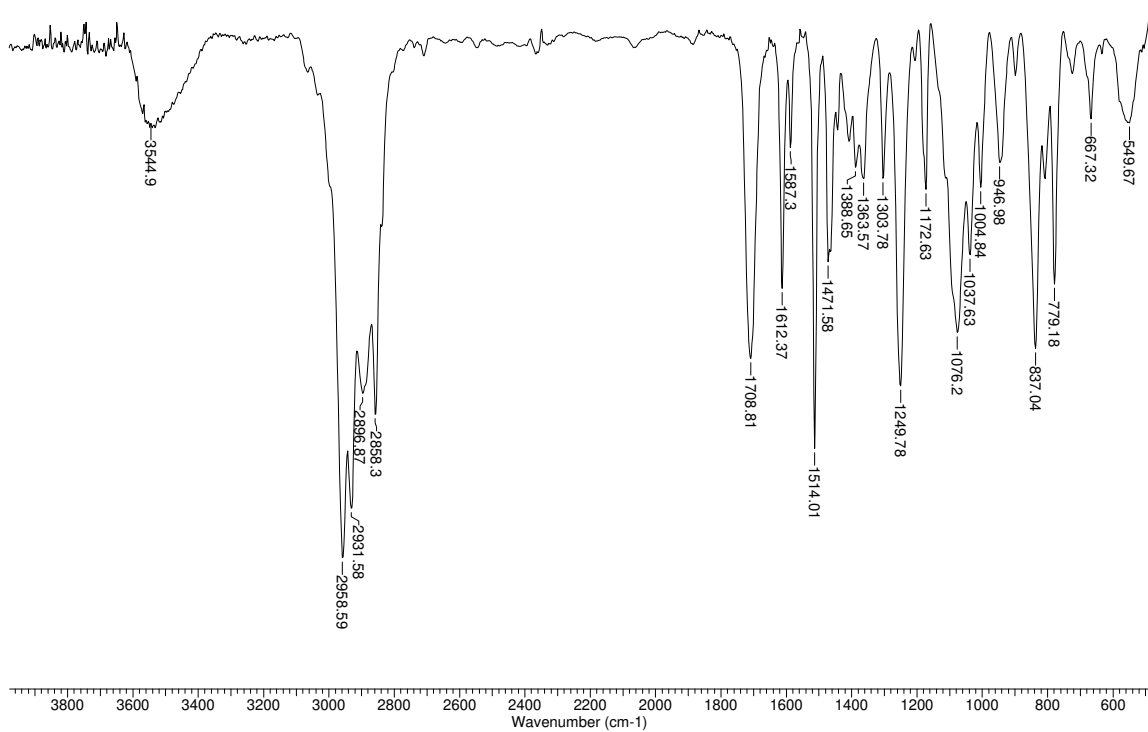
Acquisition Time (sec)	3.1654	Comment	Marco "mab52f2" C6D6/qnp-250 nov21mabH2	Date	21 Nov 2007 22:01:46
File Name	\spinlab\spectros\bruker250\2007\nov07\data\Luiz Carlos\nmr\nov21mabH2_001001r			Frequency (MHz)	250.13
Nucleus	¹ H	Number of Transients	16	Original Points Count	16384
Pulse Sequence	zg30	Solvent	BENZENE-D6	Sweep Width (Hz)	5175.98
				Points Count	32768
				Temperature (degree C)	27.000



Anexo 90: Espectro de RMN de ^1H de **123a** (250 MHz; C_6D_6).

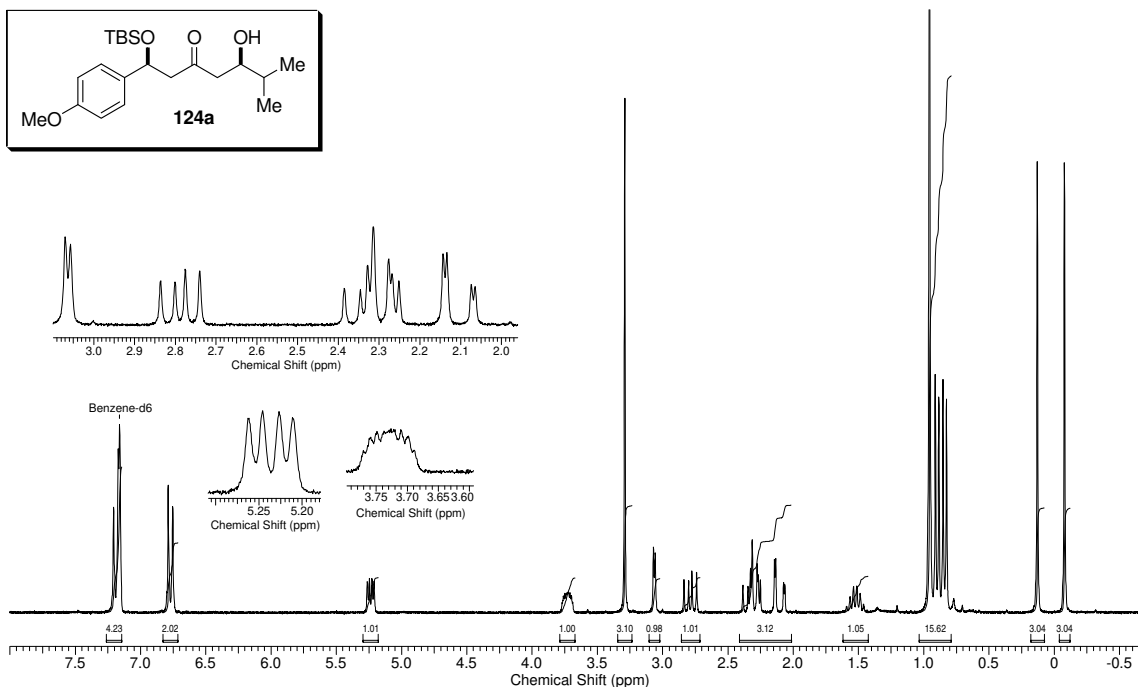


Anexo 91: Espectro de RMN de ¹³C de **123a** (62,5 MHz; C₆D₆).



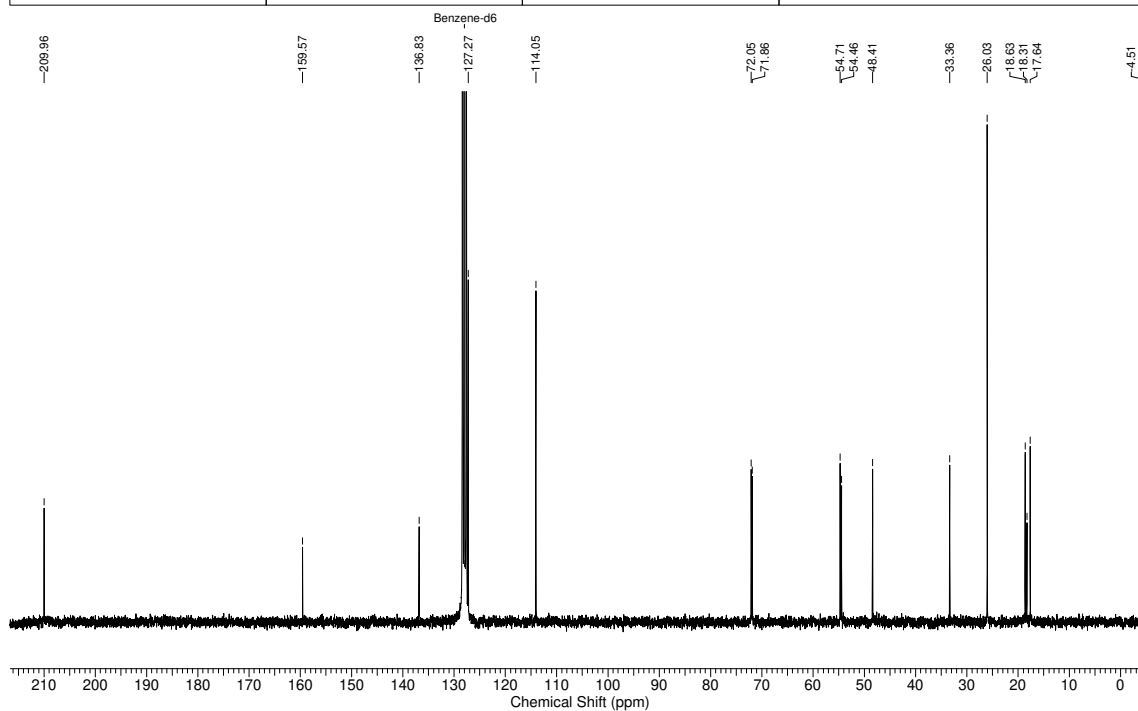
Anexo 92: IV (filme) de **123a**.

Acquisition Time (sec)	3.1654	Comment	Marco "mab52t1" C6D6/gnp-250 nov21mabH3	Date	21 Nov 2007 22:09:58
File Name	\\spinlab\espectros\bruker250\2007\nov07\data\Luiz Carlos\nmr\nov21mabH3_001001r			Frequency (MHz)	250.13
Nucleus	¹ H	Number of Transients	16	Original Points Count	16384
				Points Count	32768

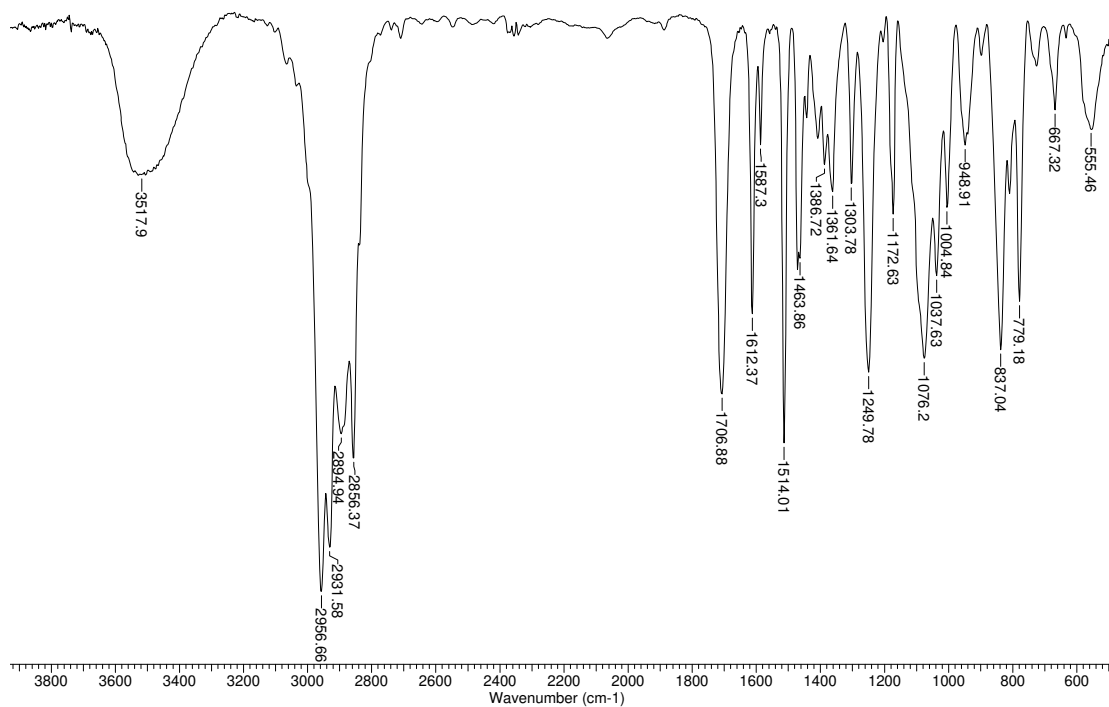


Anexo 93: Espectro de RMN de ¹H de **124a** (250 MHz; C₆D₆).

Acquisition Time (sec)	1.0879	Comment	Marco MAB52F1 C6D6/250MHz nov23mabC1	Date	23 Nov 2007 19:18:40
File Name	\\spinlab\espectros\bruker250\2007\nov07\data\Luiz Carlos\nmr\nov23mabC1_001001r			Frequency (MHz)	62.90
Nucleus	¹³ C	Number of Transients	514	Original Points Count	16384
				Points Count	32768

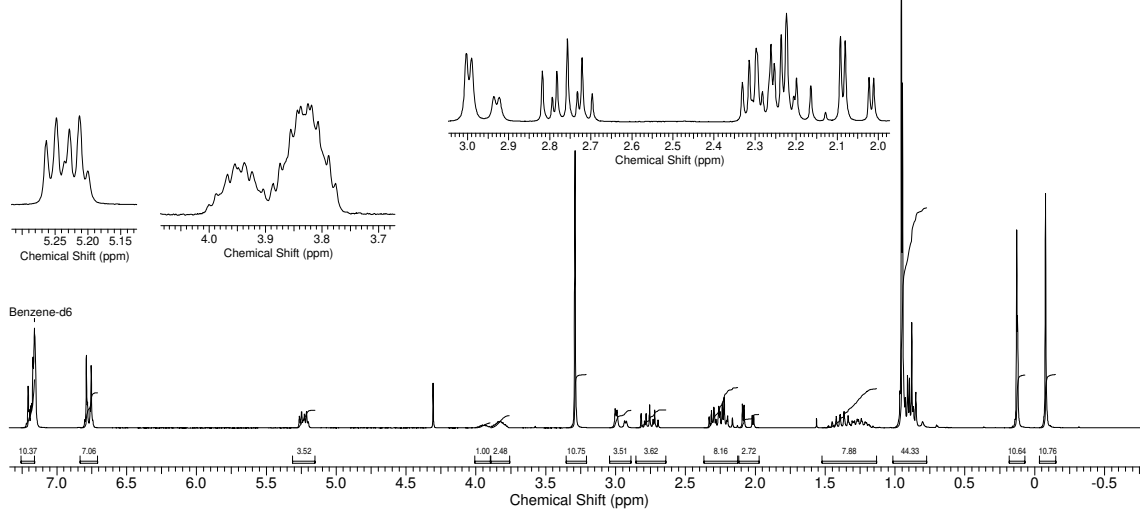
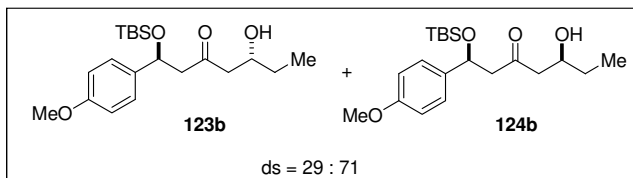


Anexo 94: Espectro de RMN de ¹³C de **124a** (62,5 MHz; C₆D₆).

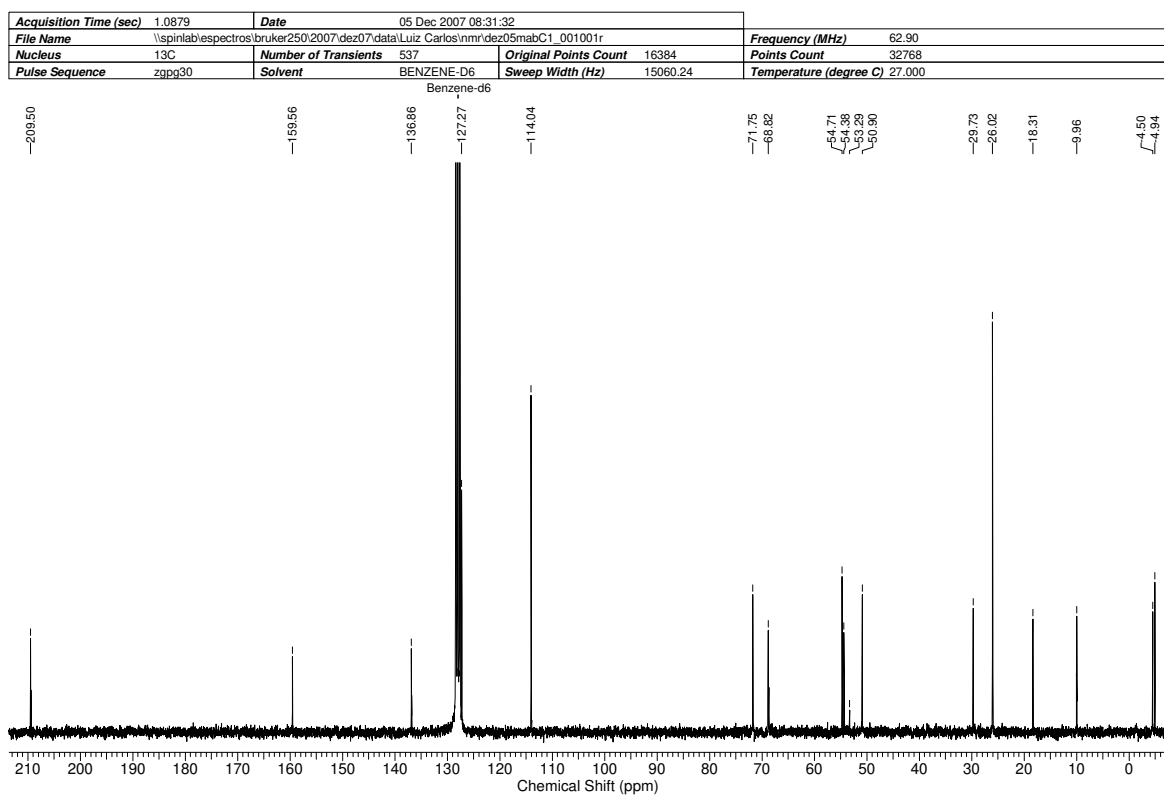


Anexo 95: IV (filme) de 124a.

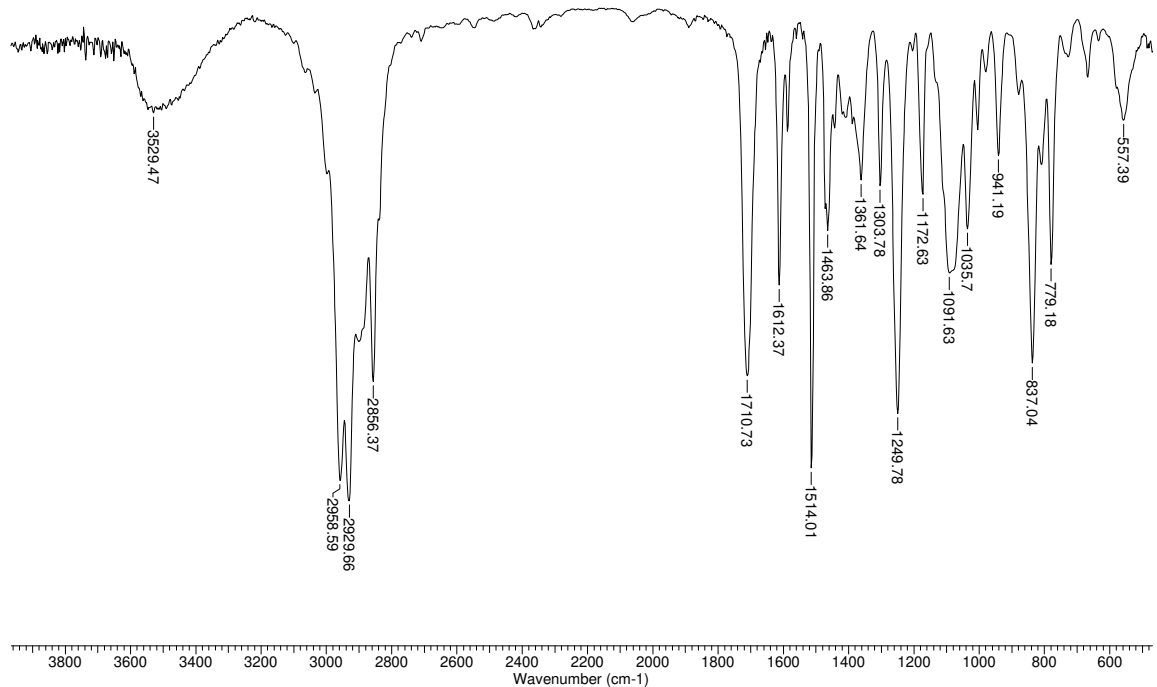
Acquisition Time (sec)	3.1654	Comment	MAB57A		Date	04 Dec 2007 10:58:30		
File Name	\ispin\ablespectro\bruker250\2007\dez07\data\Luiz Carlos\nmr\dez04\mah2_001001r					Frequency (MHz)	250.13	
Nucleus	1H	Number of Transients	16	Original Points Count	16384	Points Count	32768	
Pulse Sequence	zg30	Solvent	BENZENE-D6		Sweep Width (Hz)	5175.98	Temperature (degree C)	27.000



Anexo 96: Espectro de RMN de ^1H da mistura de 123b e 124b (250 MHz; C_6D_6).

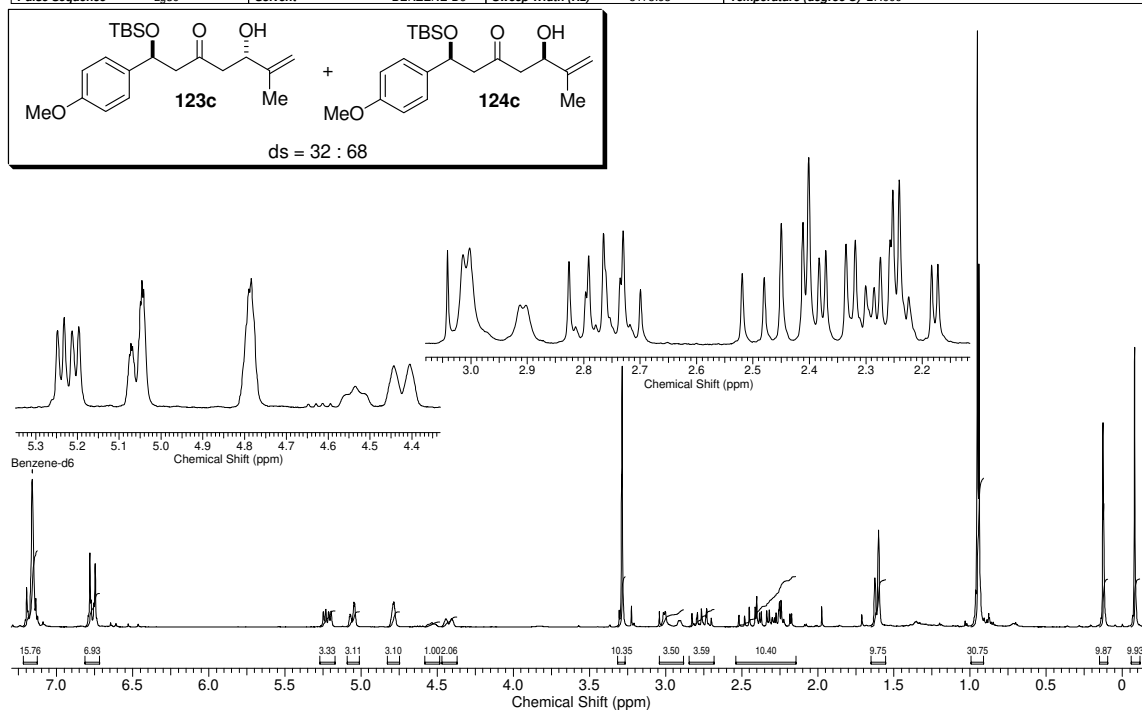


Anexo 97: Espectro de RMN de ^{13}C da mistura de **123b** e **124b** (62,5 MHz; C_6D_6).



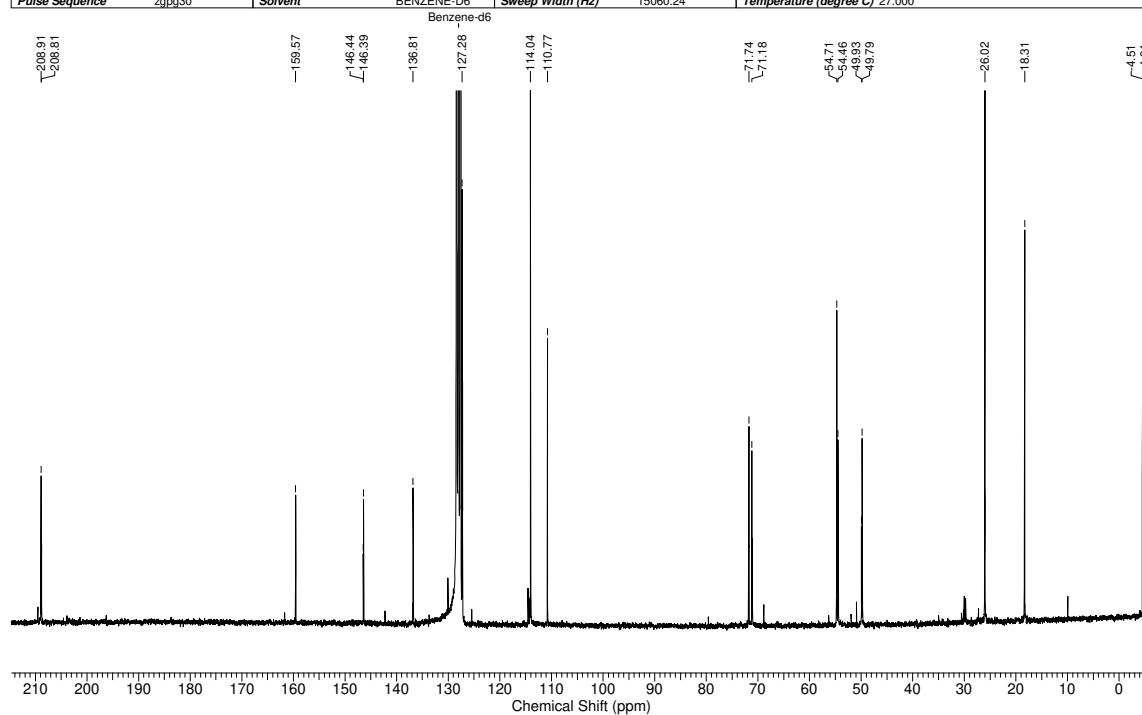
Anexo 98: IV (filme) da mistura de **123b** e **124b**.

Acquisition Time (sec)	3.1654	Comment	MAB 60 TBS	Date	28 Nov 2007 18:07:06		
File Name	\spinlab\spectros\bruker\250\2007\nov07\data\Luiz Carlos\nmr\nov28\mabH_001001r				Frequency (MHz)	250.13	
Nucleus	1H	Number of Transients	16	Original Points Count	16384	Points Count	32768
Pulse Sequence	zg30	Solvent	BENZENE-D6	Sweep Width (Hz)	5175.98	Temperature (degree C)	27.000

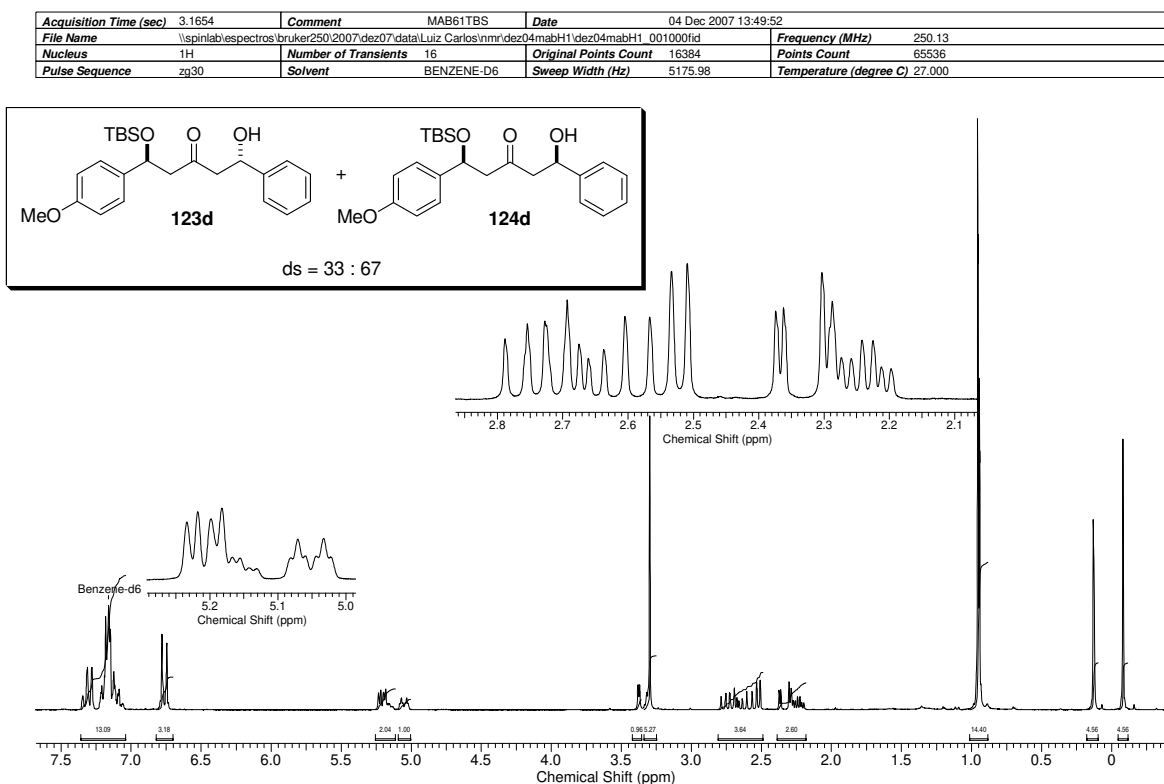


Anexo 99: Espectro de RMN de ^1H da mistura de **123c** e **124c** (250 MHz; C_6D_6).

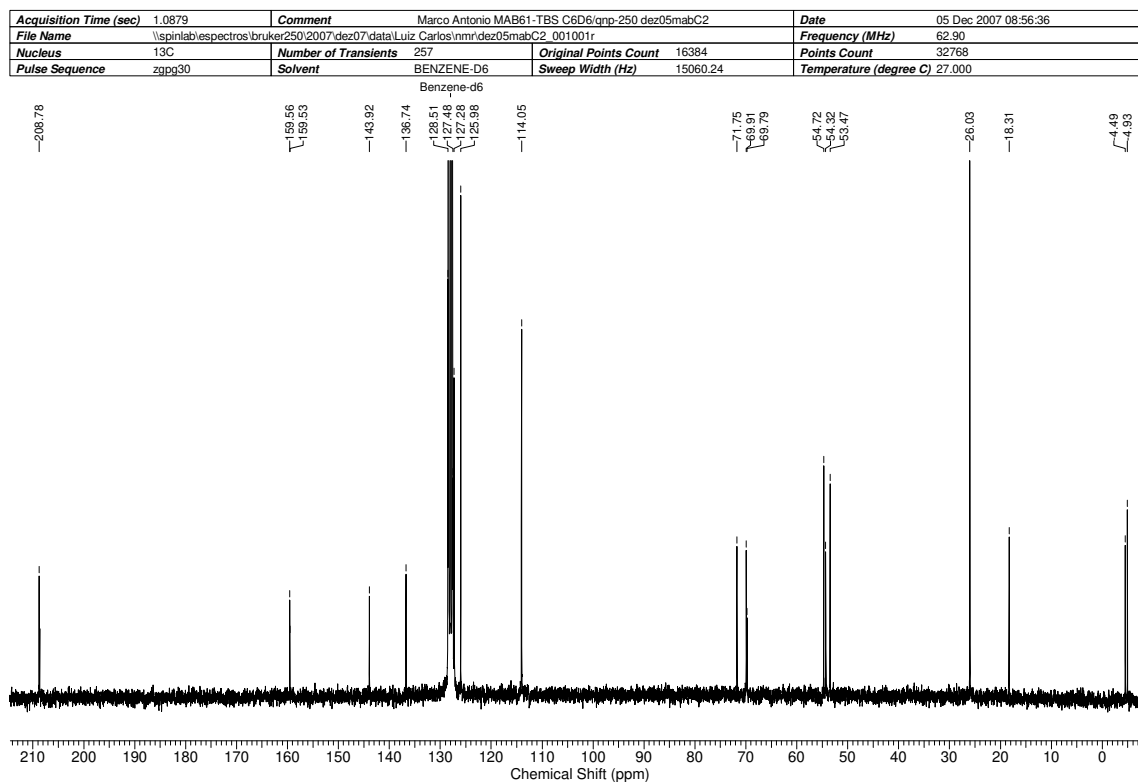
Acquisition Time (sec)	1.0879	Date	01 Dec 2007 09:55:02			MAB60TBS	
File Name	\spinlab\spectros\bruker\250\2007\nov07\data\Luiz Carlos\nmr\nov30\mabC_001001r					Frequency (MHz)	62.90
Nucleus	¹³ C	Number of Transients	12000	Original Points Count	16384	Points Count	32768
Pulse Sequence	zgpg30	Solvent	BENZENE-D6	Sweep Width (Hz)	15060.24	Temperature (degree C)	27.000



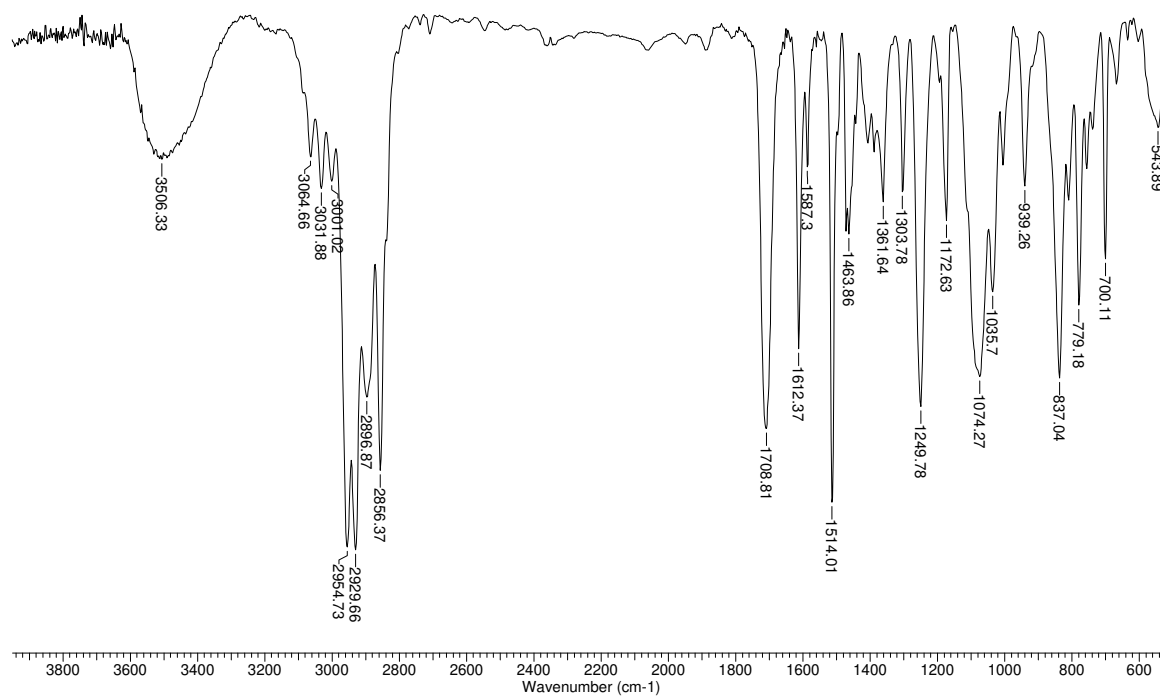
Anexo 100: Espectro de RMN de ^{13}C da mistura de **123c** e **124c** (62,5 MHz; C_6D_6).



Anexo 101: Espectro de RMN de ¹H da mistura de **123d** e **124d** (250 MHz; C₆D₆).

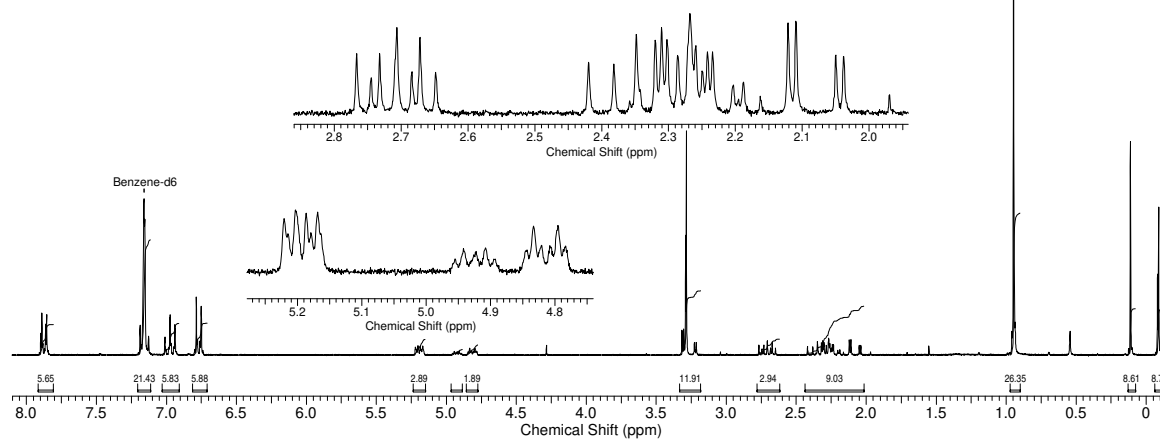
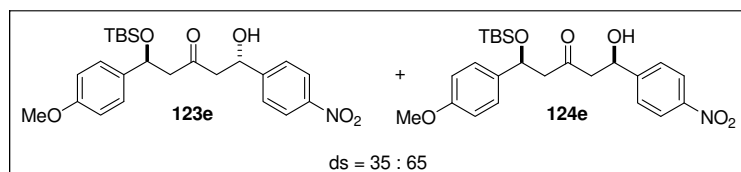


Anexo 102: Espectro de RMN de ¹³C da mistura de **123d** e **124d** (62,5 MHz; C₆D₆).



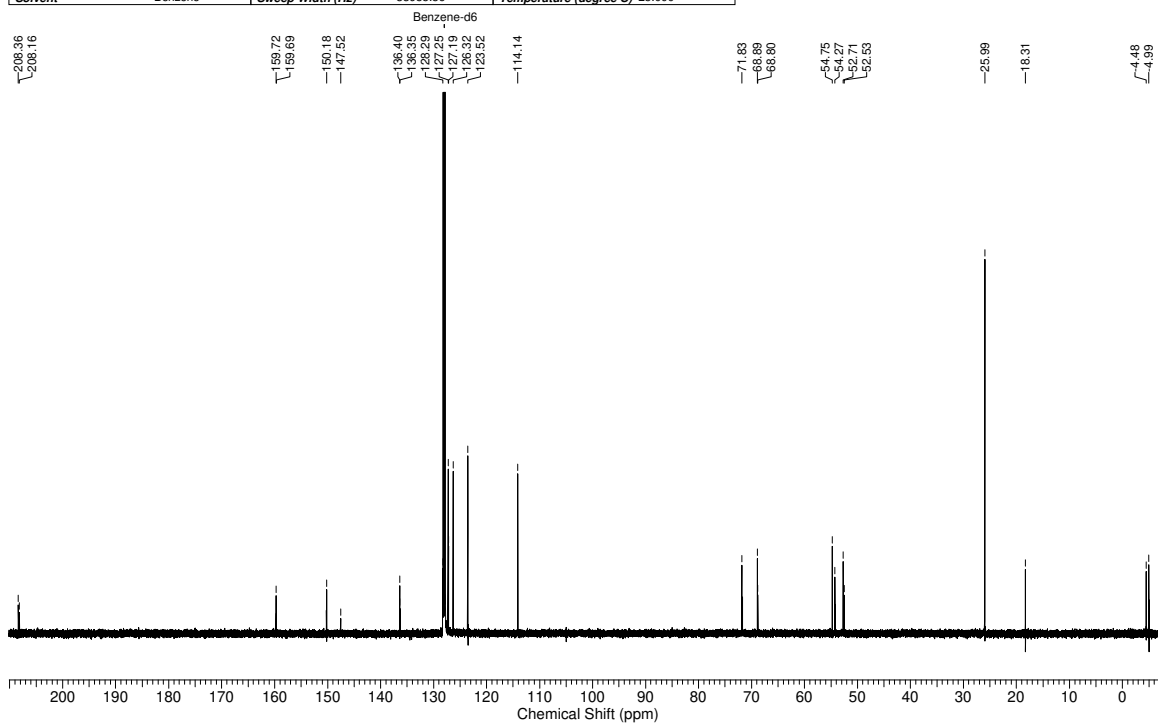
Anexo 103: IV (filme) da mistura de 123d e 124d.

Acquisition Time (sec)	3.1654	Comment	Marco "mab59-1bs" C6D6/250MHz nov25mabH1	Date	25 Nov 2007 17:25:04
File Name	\spinlab\spectros\bruker250\2007\nov07\data\Luiz Carlos\nmr\nov25mabH1_001001r			Frequency (MHz)	250.13
Nucleus	1H	Number of Transients	32	Original Points Count	16384
Pulse Sequence	zg30	Solvent	BENZENE-D6	Sweep Width (Hz)	5175.98
				Temperature (degree C)	27.000

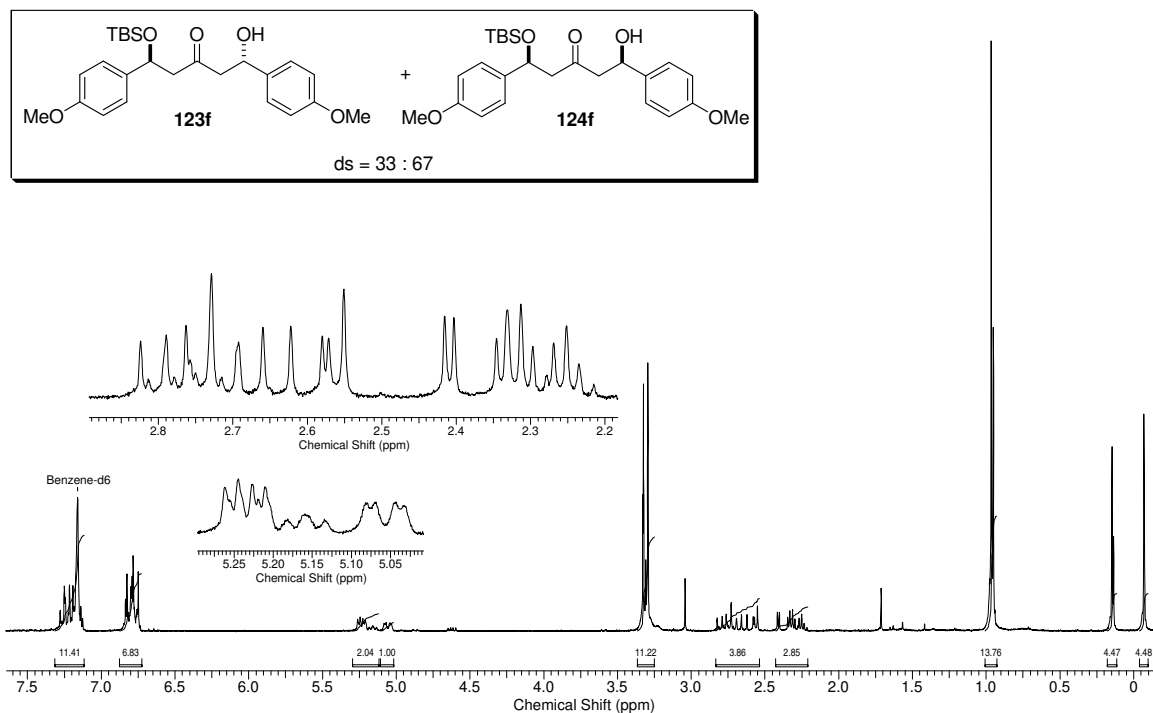


Anexo 104: Espectro de RMN de ^1H da mistura de 123e e 124e (250 MHz; C_6D_6).

Acquisition Time (sec)	0.9650	Comment	Marco Antonio 59-PMB C6D6/bbsw nov26mabC2	Date	Nov 26 2007
File Name	\\spinlab\espectros\archive\inova\2007\nov07\nov26mabC2	Frequency (MHz)	125.71	Nucleus	¹³ C
Number of Transients	10000	Original Points Count	32768	Points Count	131072
Solvent	Benzene	Sweep Width (Hz)	33955.86	Temperature (degree C)	25.000
				Pulse Sequence	s2pul

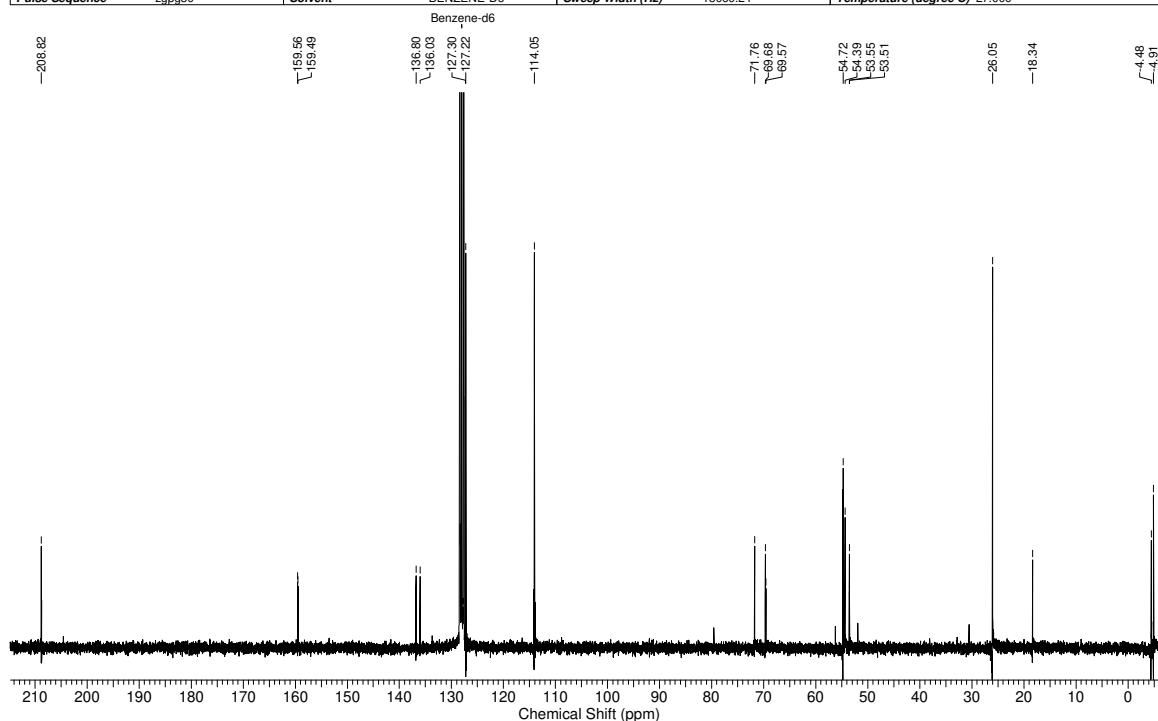


Acquisition Time (sec)	3.1654	Comment	marco "mab58lbs" C6D6/gnp-250 nov22mabH2	Date	22 Nov 2007 20:33:04
File Name	\spinlab\espectros\bruker250\2007\nov07\data\Luiz Carlos\nmr\nov22mabH2\nov22mabH2_001000fid			Frequency (MHz)	250.13
Nucleus	¹ H	Number of Transients	32	Original Points Count	16384
Pulse Sequence	zg30	Solvent	BENZENE-D6	Sweep Width (Hz)	5175.98
				Points Count	65536
				Temperature (degree C)	27.000

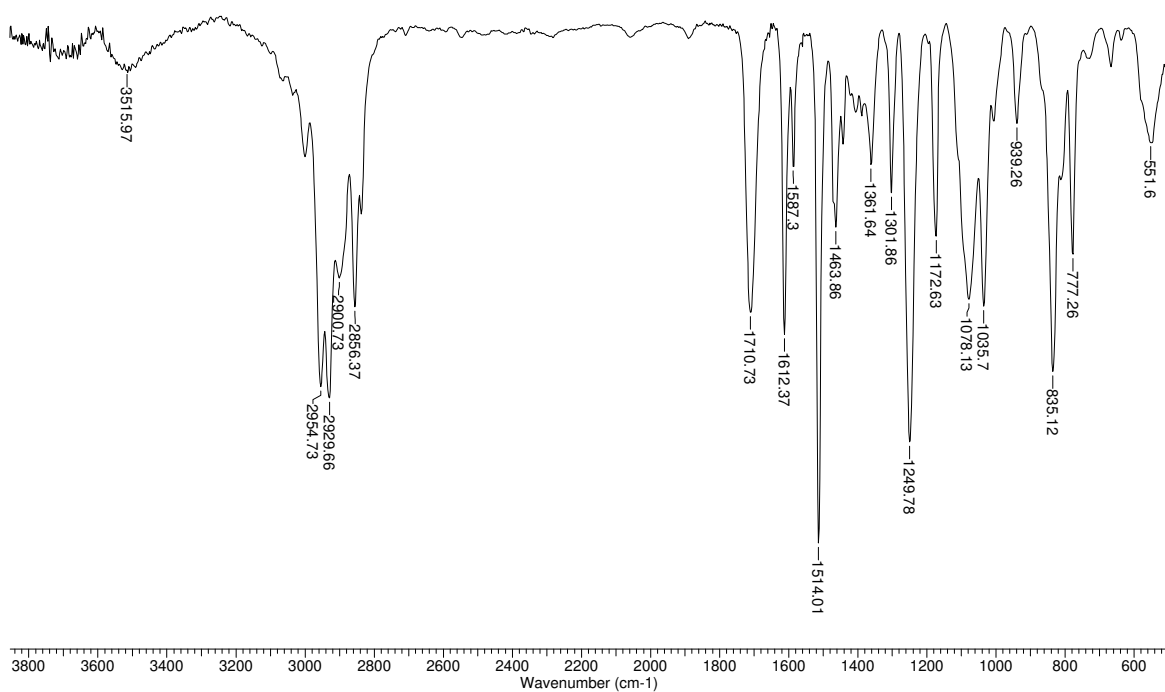


Anexo 107: Espectro de RMN de ¹H da mistura de **123f** e **124f** (250 MHz; C₆D₆).

Acquisition Time (sec)	0.5439	Comment	Marco Antonio "MAB58-TBS" c6d6/250MHz nov23mabC3	Date	24 Nov 2007 00:02:08
File Name	\spinlab\espectros\bruker250\2007\nov07\data\Luiz Carlos\nmr\nov23mabC3\nov23mabC3_001000fid			Frequency (MHz)	62.90
Nucleus	¹³ C	Number of Transients	1292	Original Points Count	8192
Pulse Sequence	zgpg30	Solvent	BENZENE-D6	Sweep Width (Hz)	15060.24
				Points Count	32768
				Temperature (degree C)	27.000

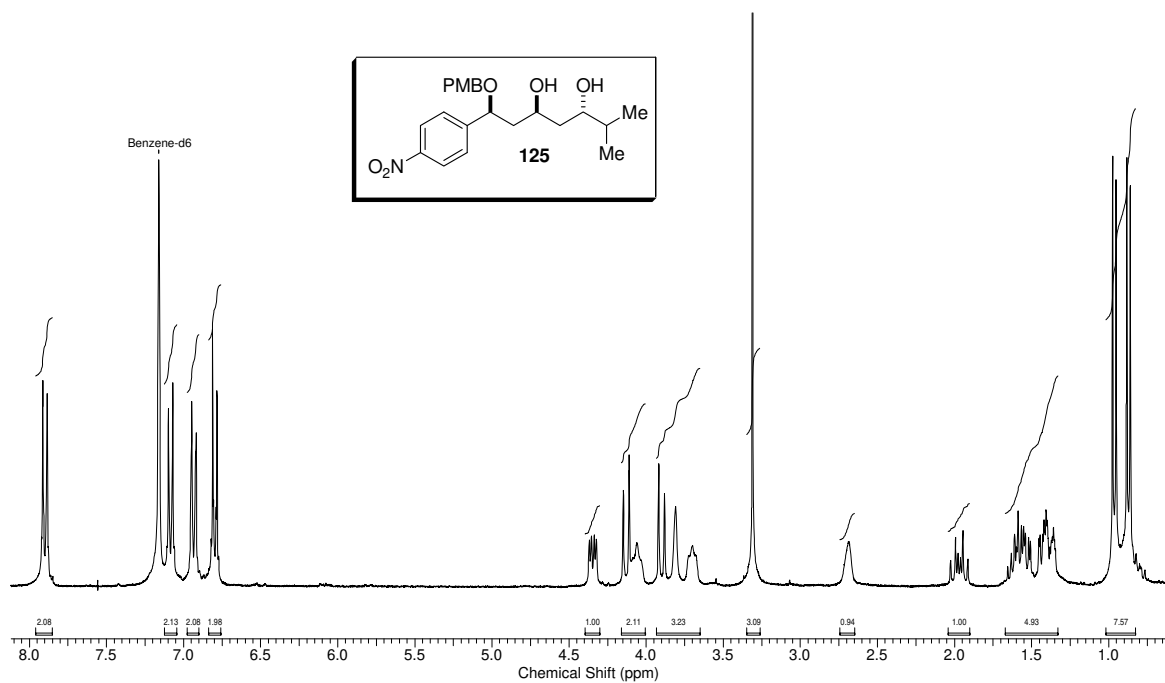


Anexo 108: Espectro de RMN de ¹³C da mistura de **123f** e **124f** (62,5 MHz; C₆D₆).



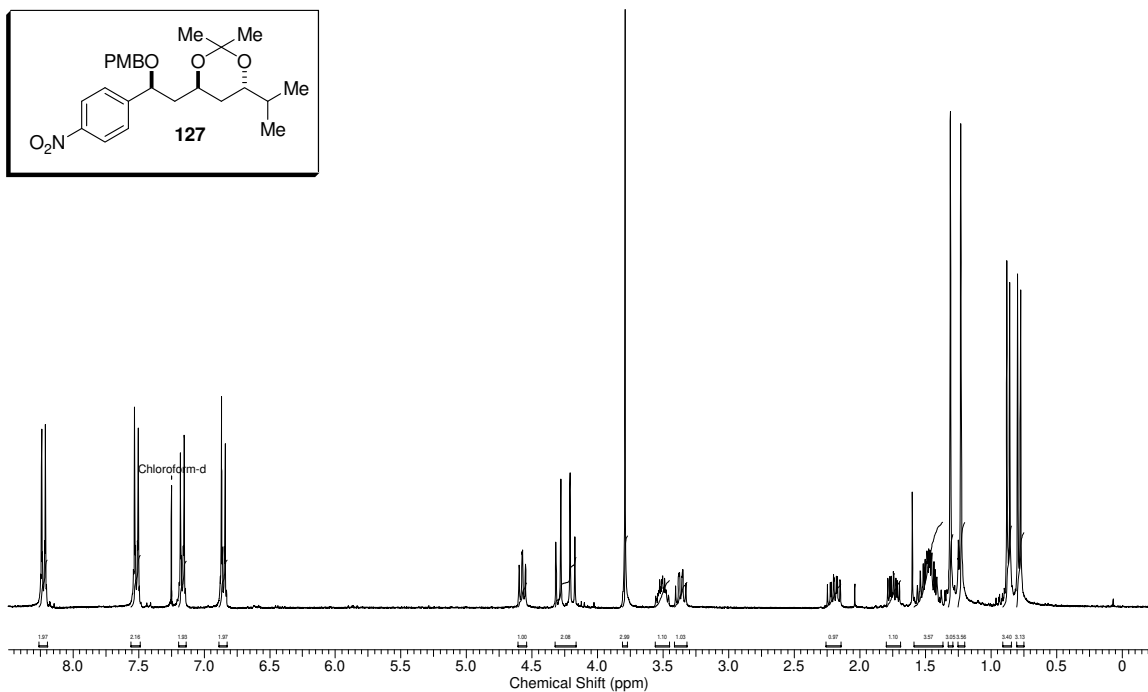
Anexo 109: IV (filme) da mistura de 123f e 124f.

Acquisition Time (sec)	2.6667	Comment	marco mab38a c6d6 abr26mabH2		Date	Apr 25 2007	
File Name	\\nmrsun\espectros\geminii\2007\abr07\abr26mabH2		Frequency (MHz)	300.06	Nucleus	1H	Number of Transients 16
Original Points Count	16000	Points Count	524288	Pulse Sequence	s2pul	Solvent	Benzene
Temperature (degree C)	21.000					Sweep Width (Hz)	6000.00



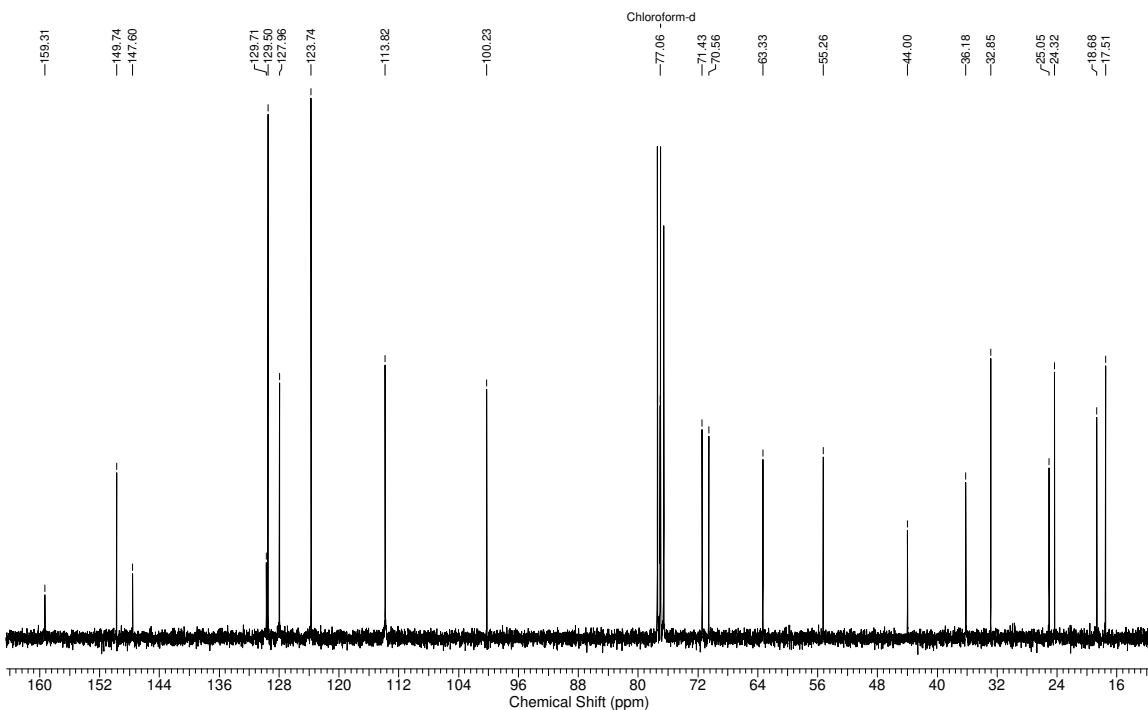
Anexo 110: Espectro de RMN de ^1H de 125 (300 MHz; C_6D_6).

Acquisition Time (sec)	2.6667	Comment	marco.mab39a1.cdc3.mai10.mabH1	Date	May 9 2007
File Name	\nmrsun\espectros\gemin\2007\mai07\mai10.mabH1			Frequency (MHz)	300.06
Number of Transients	16	Original Points Count	16000	Points Count	524288
Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	6000.00	Pulse Sequence	s2pul
				Temperature (degree C)	21.000

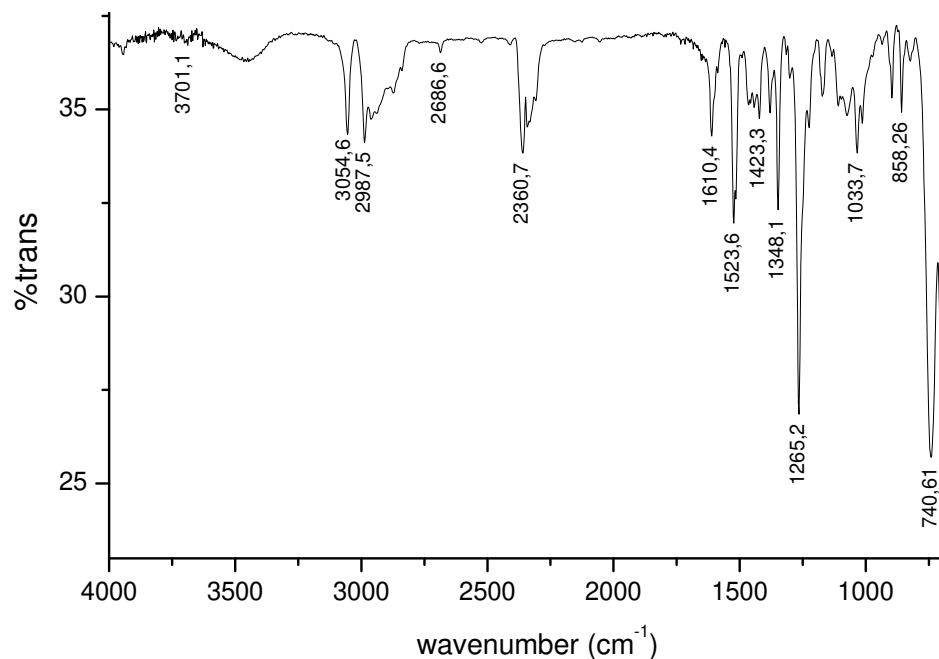


Anexo 111: Espectro de RMN de ^1H de **127** (300 MHz; CDCl_3).

Acquisition Time (sec)	0.8000	Comment	Marco MAB39A1.cdc3.mai11.mabC1	Date	May 9 2007
File Name	\nmrsun\espectros\gemin\2007\mai07\mai11.mabC1			Frequency (MHz)	75.46
Number of Transients	5000	Original Points Count	16000	Points Count	16384
Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	20000.00	Pulse Sequence	s2pul
				Temperature (degree C)	21.000

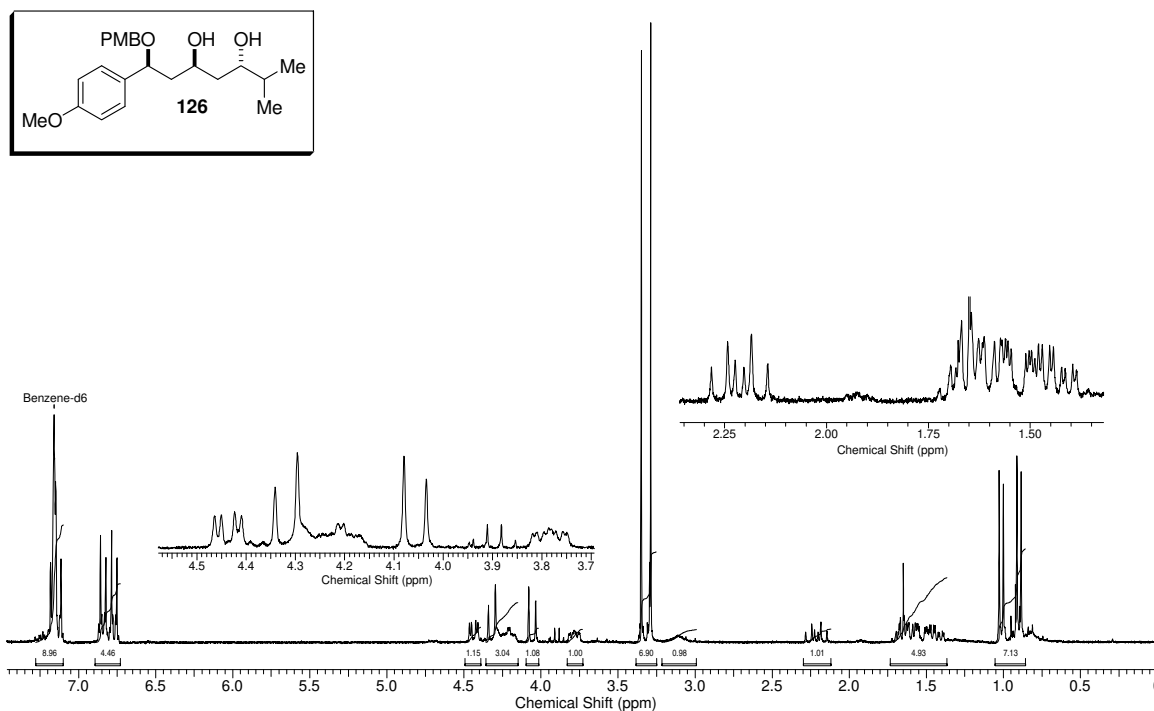


Anexo 112: Espectro de RMN de ^{13}C de **127** (75 MHz; CDCl_3).

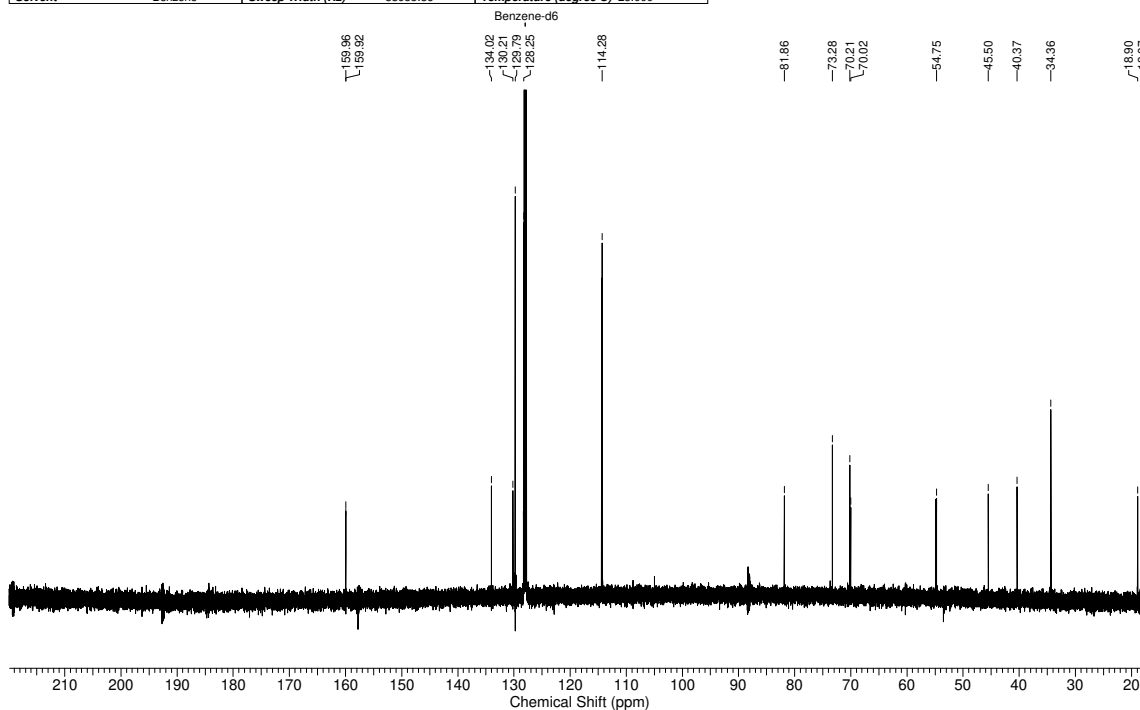


Anexo 113: IV (filme) de 127.

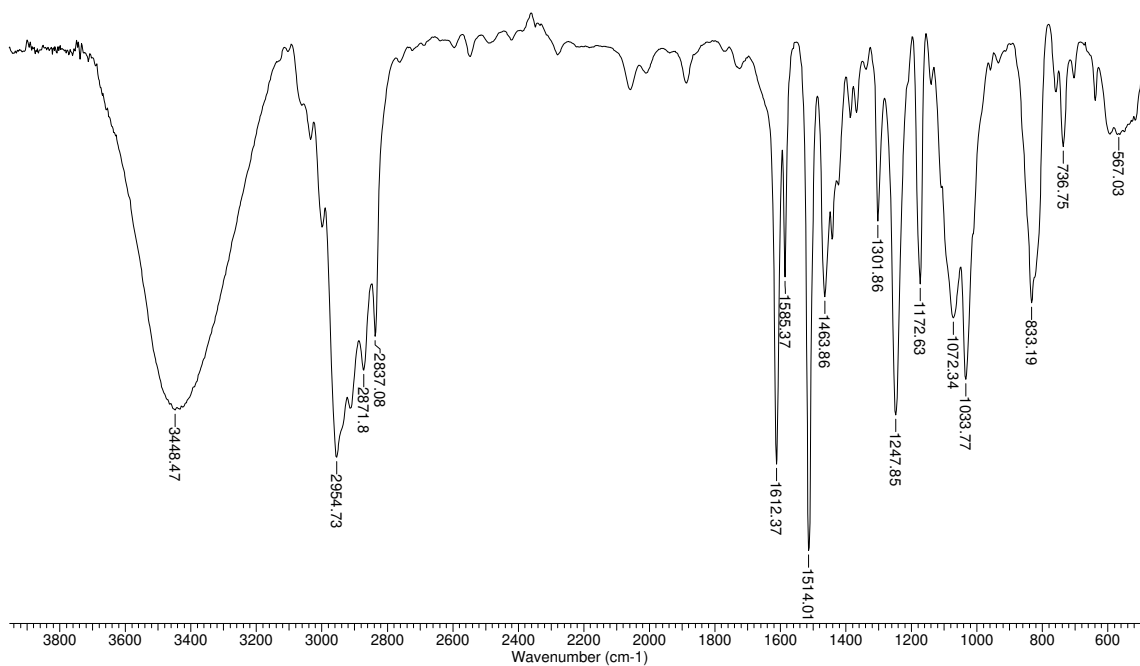
Acquisition Time (sec)	3.1654	Comment	Marco lindo- MAB54B- 250-C6D6	Date	25 Oct 2007 20:43:44
File Name	\spinlab\spectros\bruker250\2007\out07\data\Luiz Carlos\nmr\out25mabH\out25mabH_001000fid			Frequency (MHz)	250.13
Nucleus	1H	Number of Transients	32	Original Points Count	16384
Pulse Sequence	zg30	Solvent	BENZENE-D6	Sweep Width (Hz)	5175.98
				Points Count	65536
				Temperature (degree C)	27.000


 Anexo 114: Espectro de RMN de ^1H de 126 (250 MHz; C_6D_6).

Acquisition Time (sec)	0.9650	Comment	Marco Antonio MAB54B c6d6 out26mabC	Date	Oct 26 2007
File Name	\\spinlab\espectros\archive\inova\2007\out07\out26mabC	Frequency (MHz)	125.71	Nucleus	¹³ C
Number of Transients	5000	Original Points Count	32768	Points Count	131072
Solvent	Benzene	Sweep Width (Hz)	33955.86	Temperature (degree C)	25.000
				Pulse Sequence	s2pul

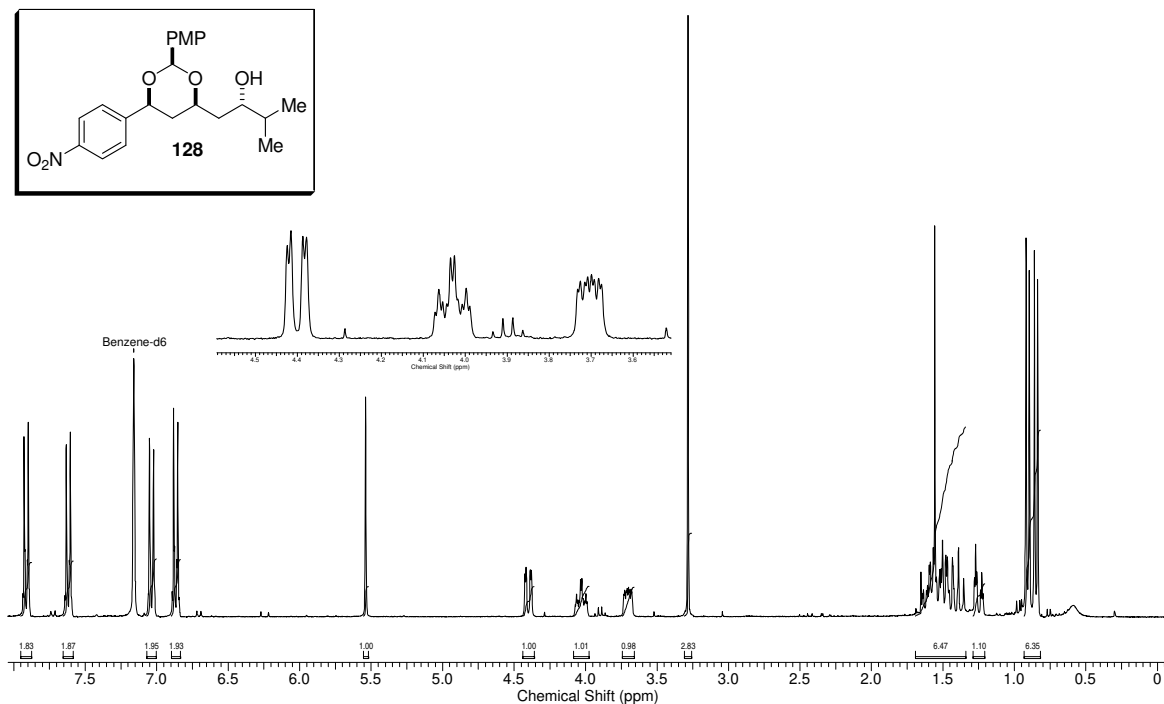
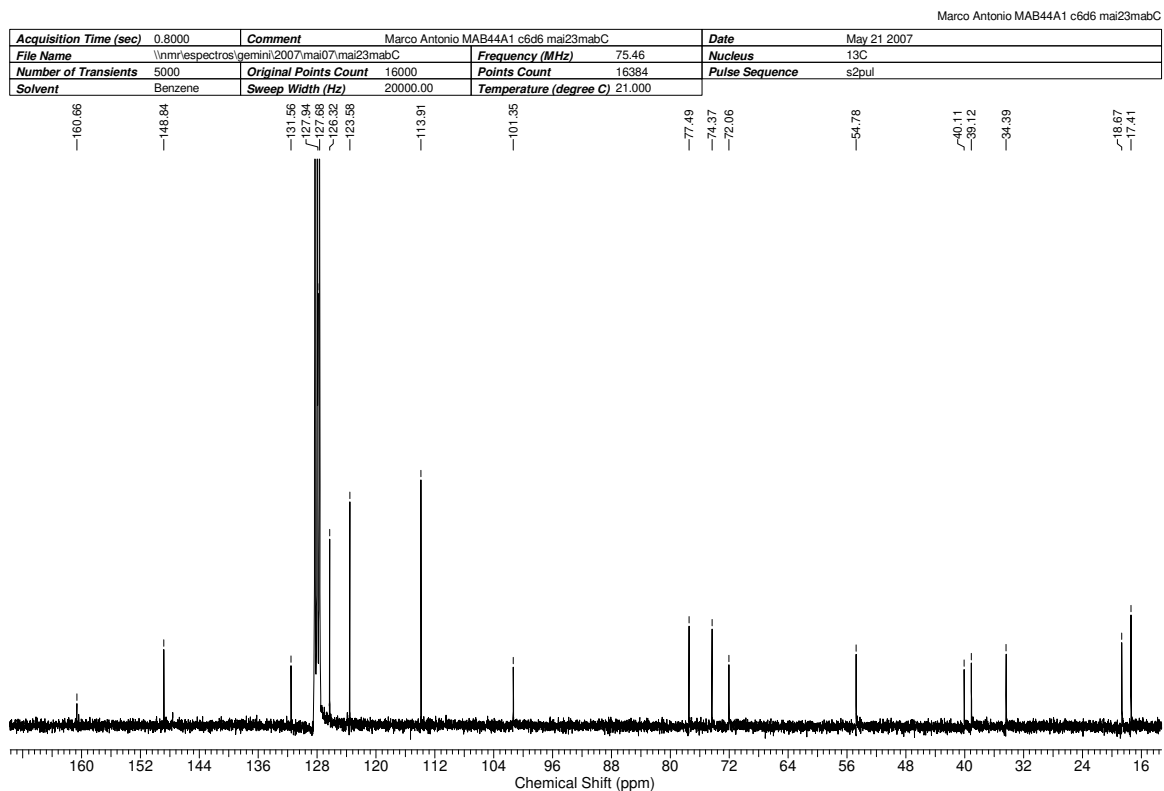


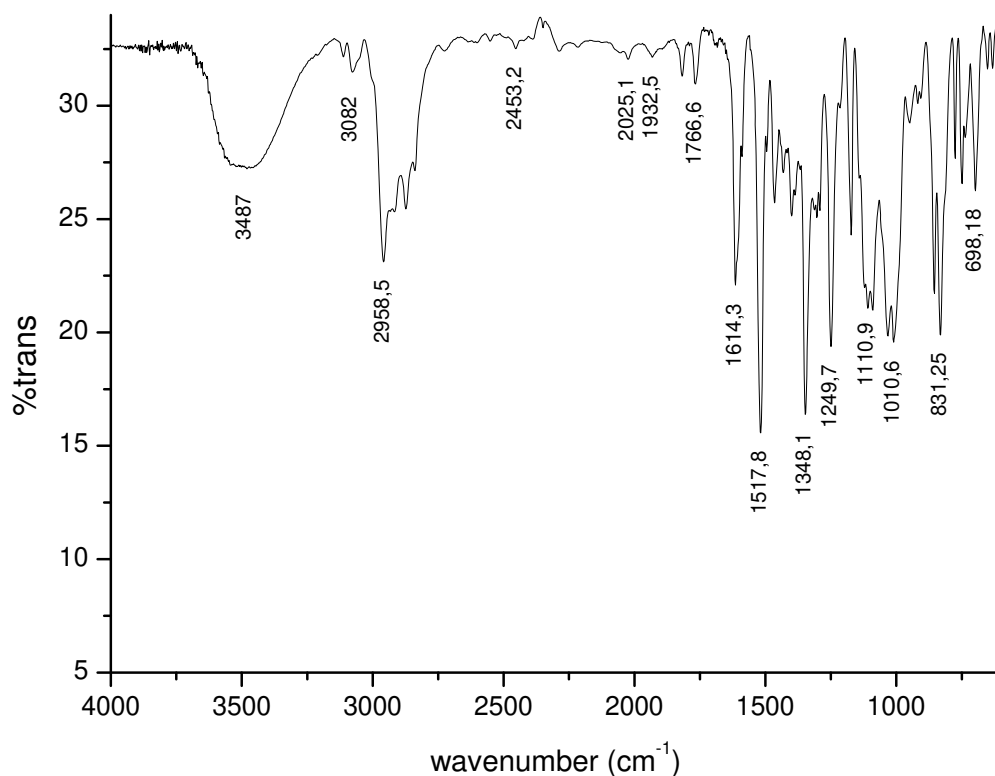
Anexo 115: Espectro de RMN de ¹³C de **126** (125 MHz; C₆D₆).



Anexo 116: IV (filme) de **126**.

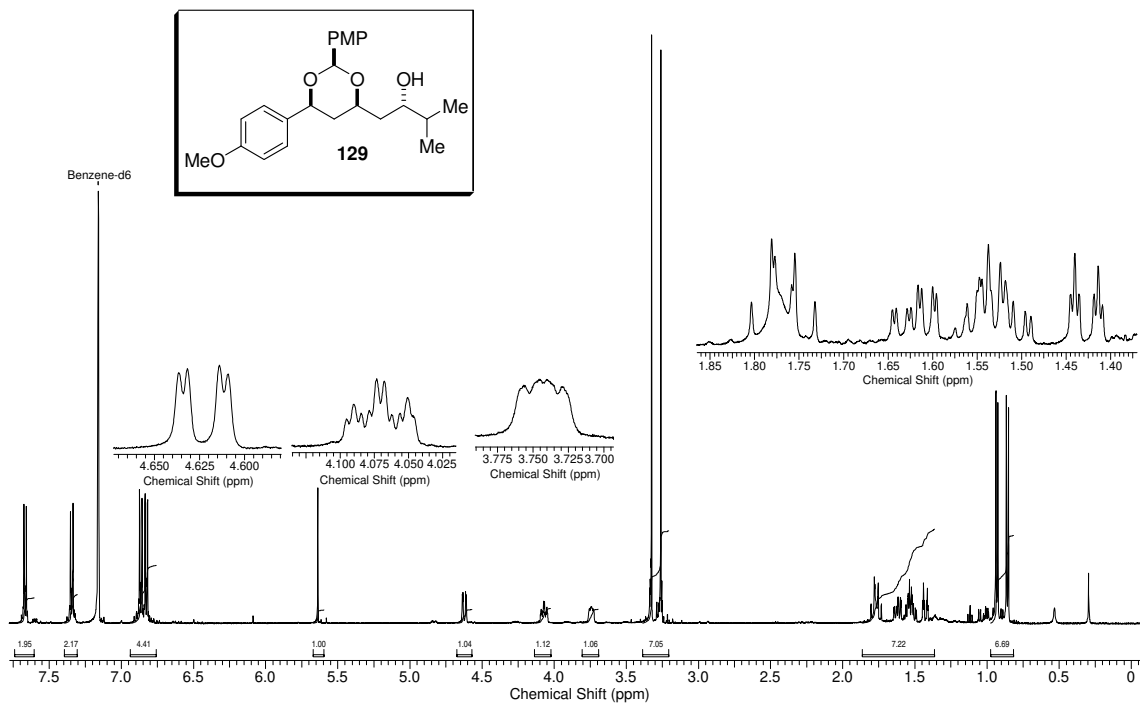
Acquisition Time (sec)	2.6667	Comment	marco MAB44A1 c6d6 mai22mabH2	Date	May 20 2007
File Name	\nmrsun\espectros\geminil\2007\mai07\mai22mabH2			Frequency (MHz)	300.06
Original Points Count	16000	Points Count	524288	Nucleus	¹ H
Temperature (degree C)	21.000	Pulse Sequence	s2pul	Solvent	Benzene
				Number of Transients	32
				Sweep Width (Hz)	6000.00

Anexo 117: Espectro de RMN de ¹H de **128** (300 MHz; C₆D₆).Anexo 118: Espectro de RMN de ¹³C de **128** (75 MHz; C₆D₆).



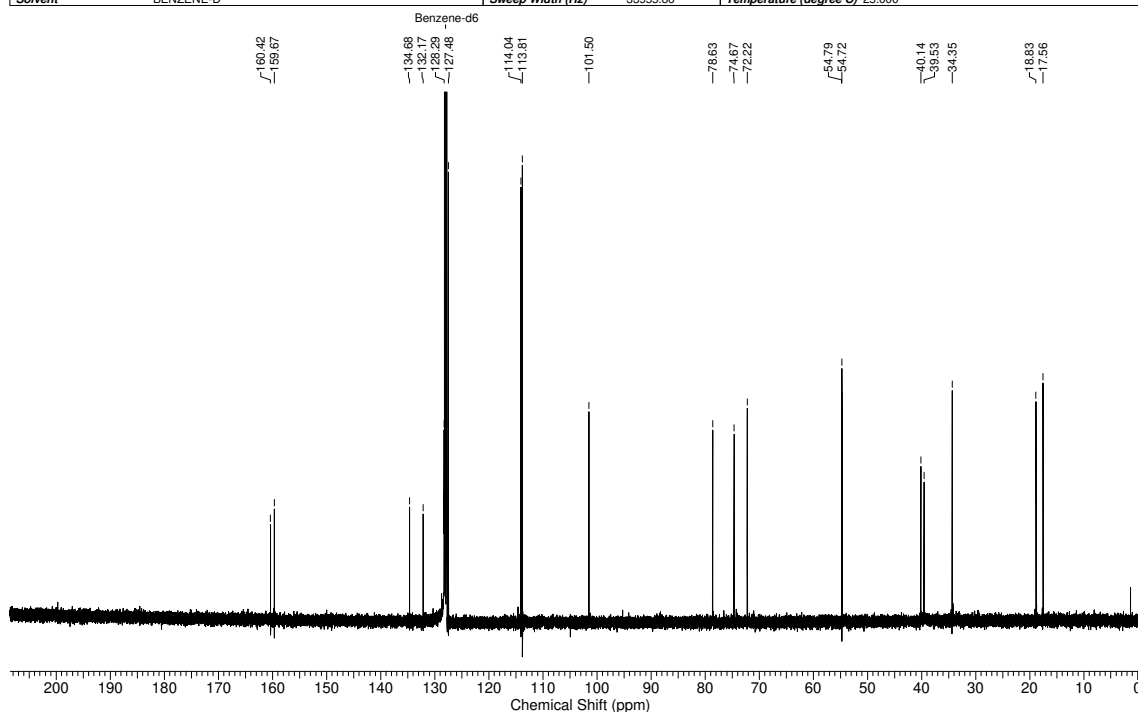
Anexo 119: IV (filme) de 128.

Acquisition Time (sec)	3.2769	Comment	Marco MAB56 c6d6/bbsw nov23mabH	Date	Nov 23 2007
File Name	\\spinlab\espectros\archive\inova\2007\nov07\nov23mabH	Frequency (MHz)	499.88	Nucleus	¹ H
Number of Transients	4	Original Points Count	14928	Points Count	65536
Solvent	BENZENE-D	Sweep Width (Hz)	4555.55	Pulse Sequence	s2pul
				Temperature (degree C)	25.000

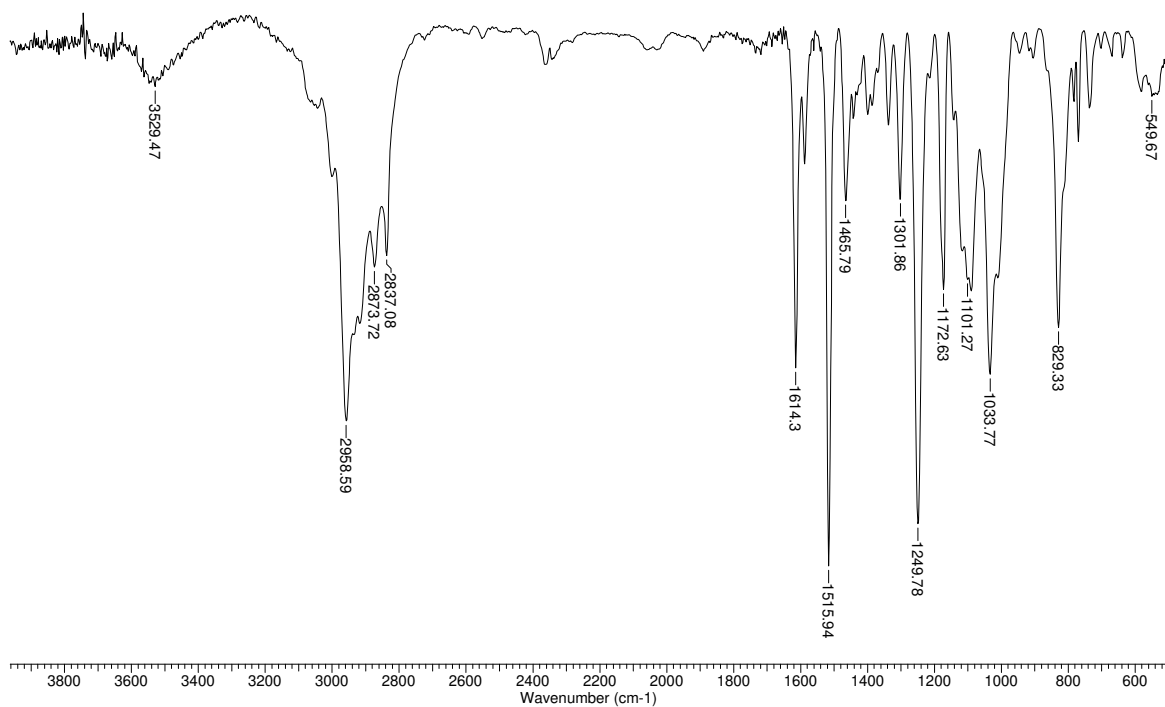


Anexo 120: Espectro de RMN de ¹H de 129 (500 MHz; C₆D₆).

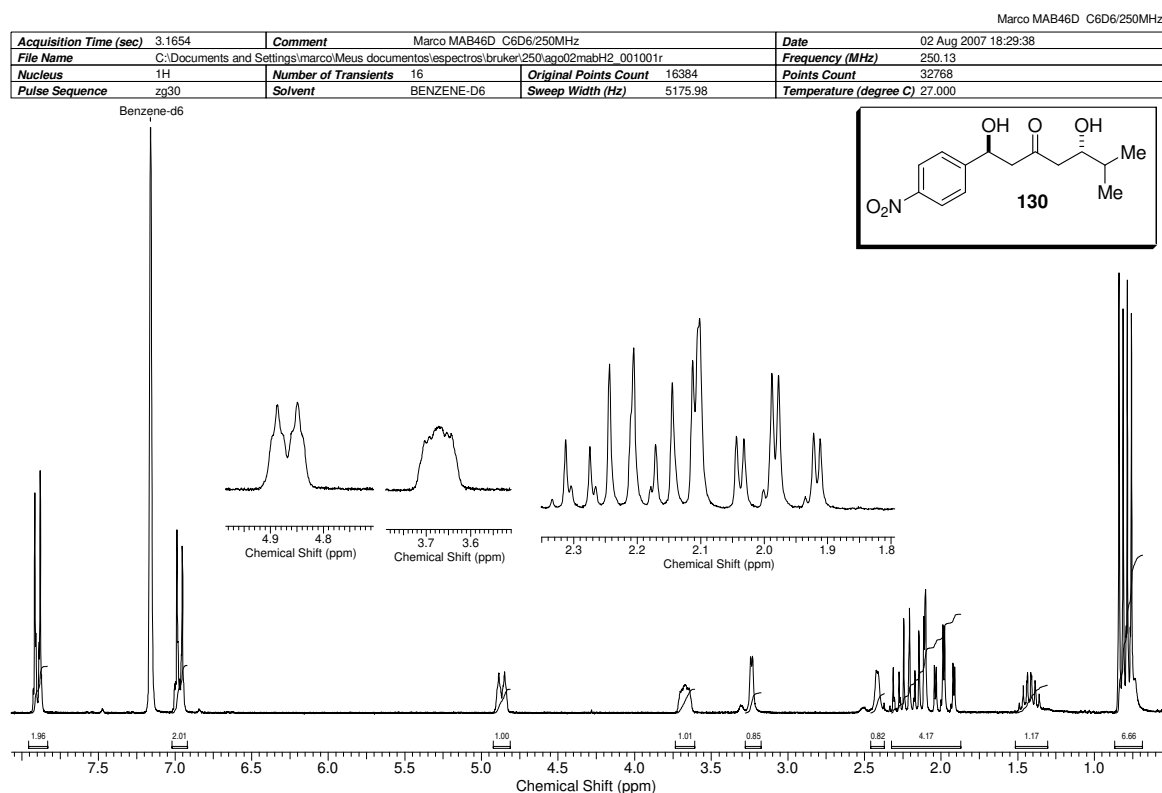
Acquisition Time (sec)	0.9650	Comment	Marco MAB56 c6d6/bbsw nov23mabC	Date	Nov 23 2007
File Name	\\spinlab\espectros\archive\inova\2007\nov07\nov23mabC	Frequency (MHz)	125.71	Nucleus	¹³ C
Number of Transients	5000	Original Points Count	32768	Points Count	131072
Solvent	BENZENE-D	Sweep Width (Hz)	33955.86	Pulse Sequence	s2pul
				Temperature (degree C)	25.000



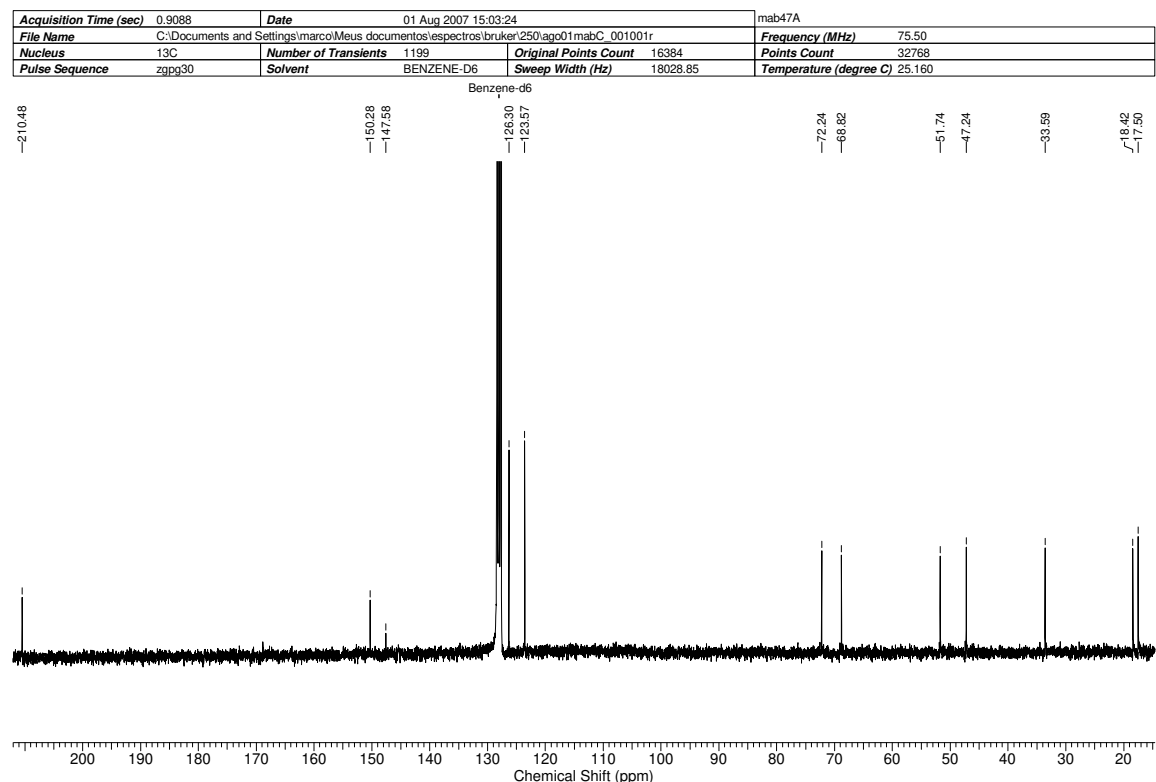
Anexo 121: Espectro de RMN de ^{13}C de **129** (75 MHz; C_6D_6).



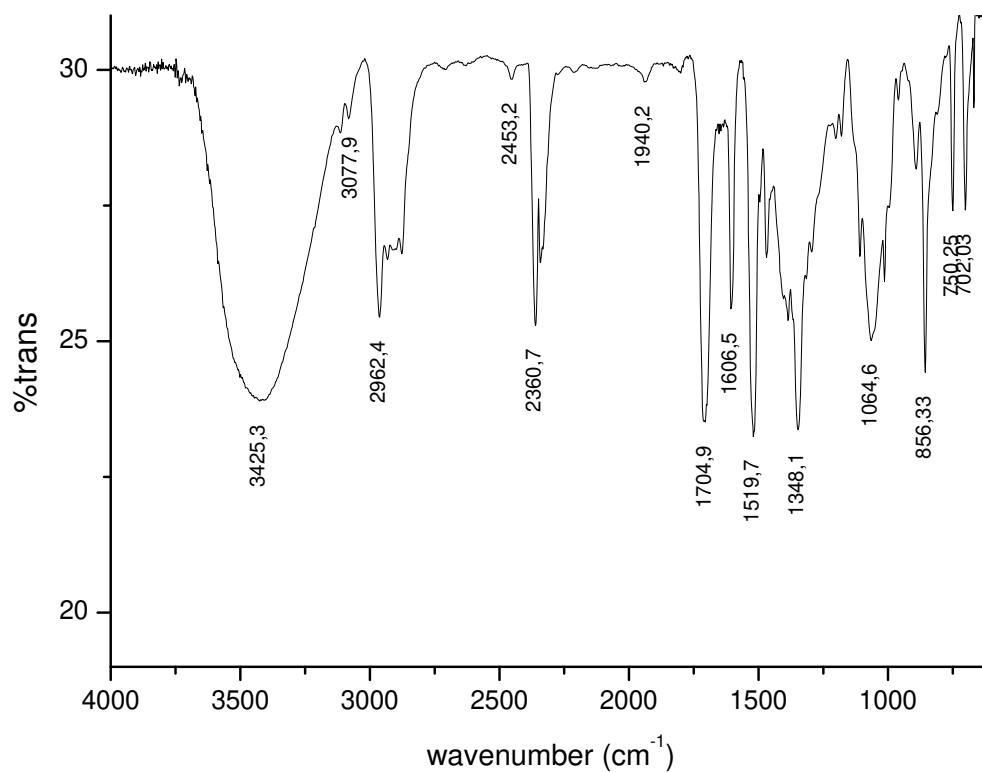
Anexo 122: IV (filme) de **129**.



Anexo 123: Espectro de RMN de ¹H de **130** (250 MHz; C₆D₆).

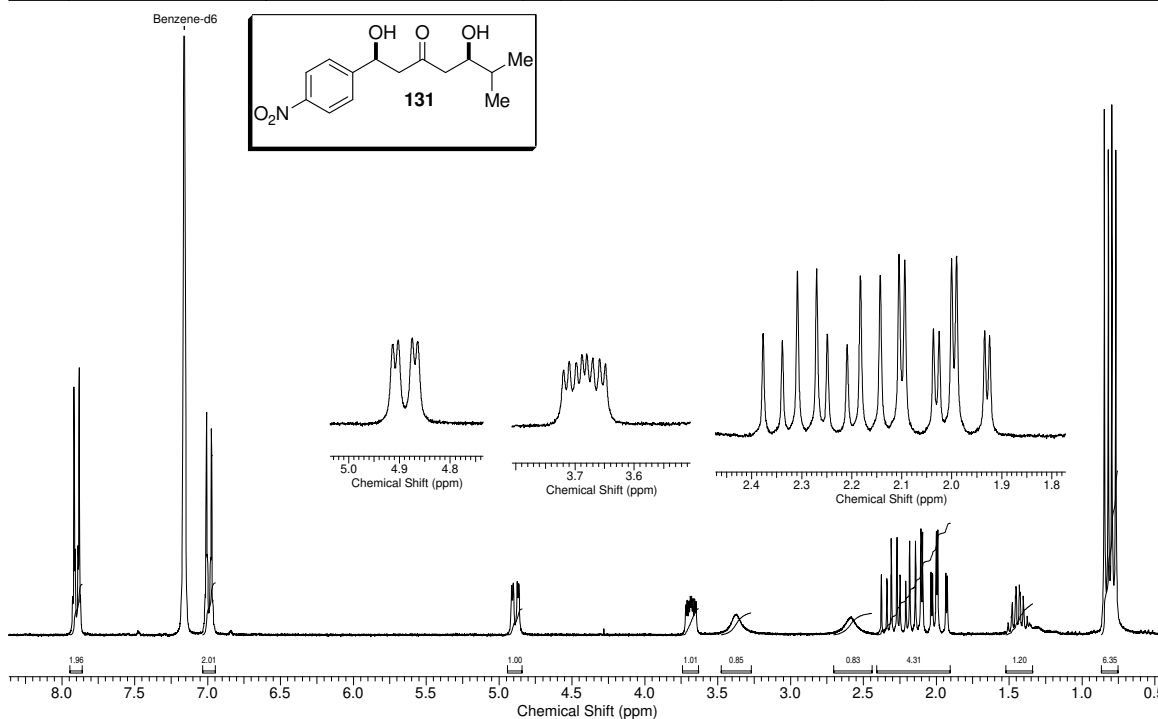


Anexo 124: Espectro de RMN de ¹³C de **130** (75 MHz; C₆D₆).

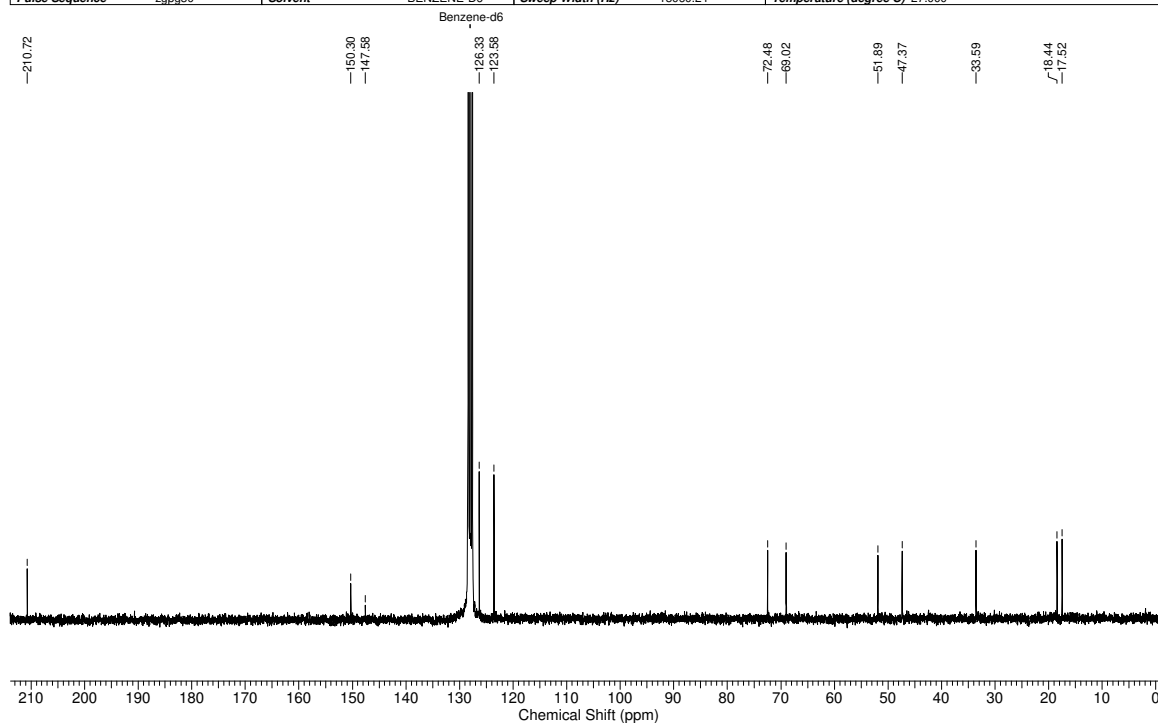


Anexo 125: IV (filme) de 130.

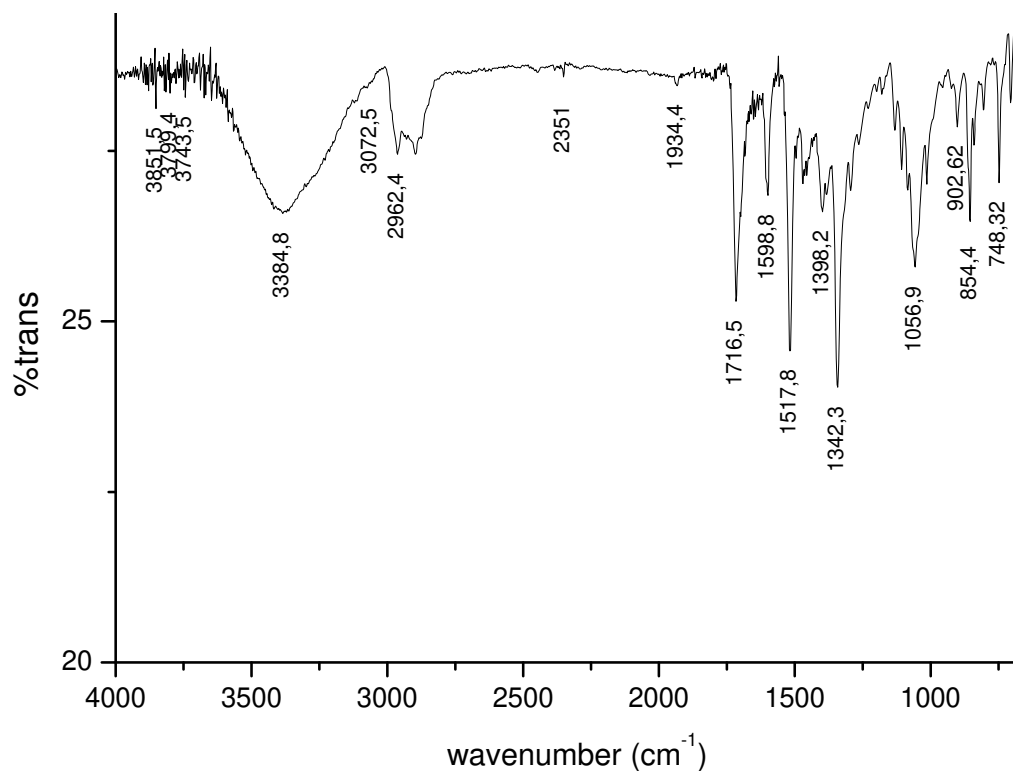
Acquisition Time (sec)	3.1654	Date	02 Aug 2007 21:20:00	mab46c	
File Name	C:\Documents and Settings\marco\Meus documentos\espectros\bruker\250\ago02mabH1\ago02mabH1_001000.fid			Frequency (MHz)	250.13
Nucleus	^1H	Number of Transients	16	Original Points Count	16384
Pulse Sequence	zg30	Solvent	BENZENE-D6	Sweep Width (Hz)	5175.98
				Points Count	524288
				Temperature (degree C)	27.000


 Anexo 126: Espectro de RMN de ^1H de 131 (250 MHz; C_6D_6).

Acquisition Time (sec)	1.0879	Date	03 Aug 2007 17:10:34 / mab46C	Frequency (MHz)	62.90
File Name	C:\Documents and Settings\marco\Meus documentos\espectros\bruker\250\ago03mabC1_001001r	Number of Transients	1253	Original Points Count	16384
Nucleus	¹³ C	Solvent	BENZENE-D6	Sweep Width (Hz)	15060.24
Pulse Sequence	zgpg30			Points Count	32768
				Temperature (degree C)	27.000

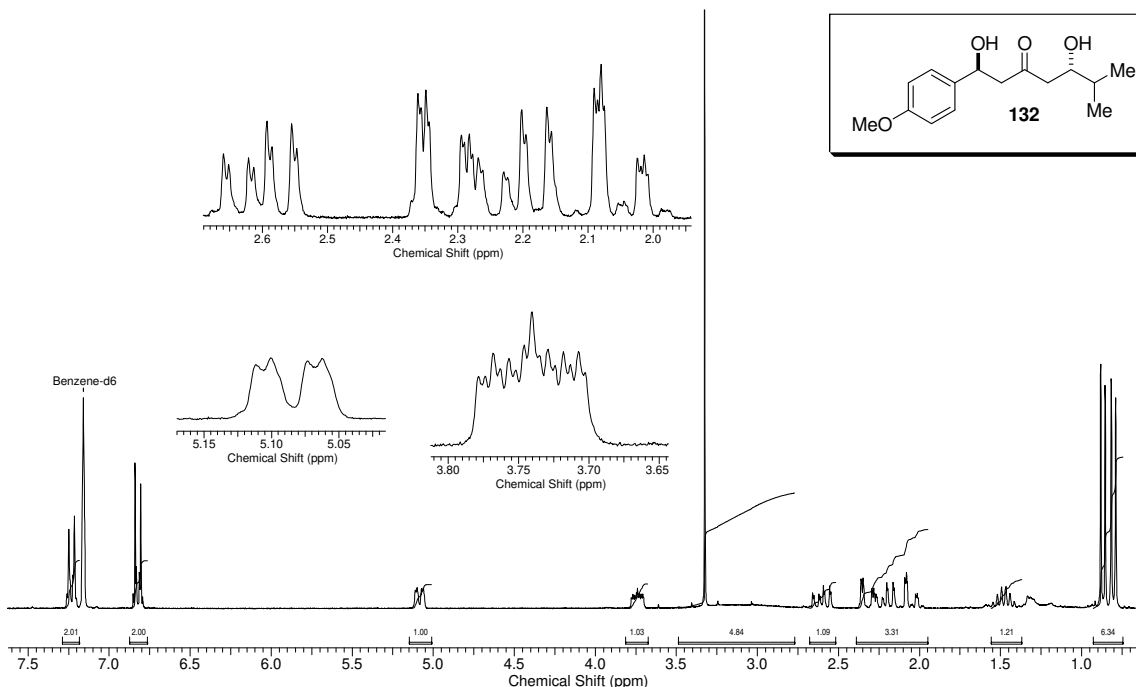


Anexo 127: Espectro de RMN de ¹³C de **131** (62,5 MHz; C₆D₆).



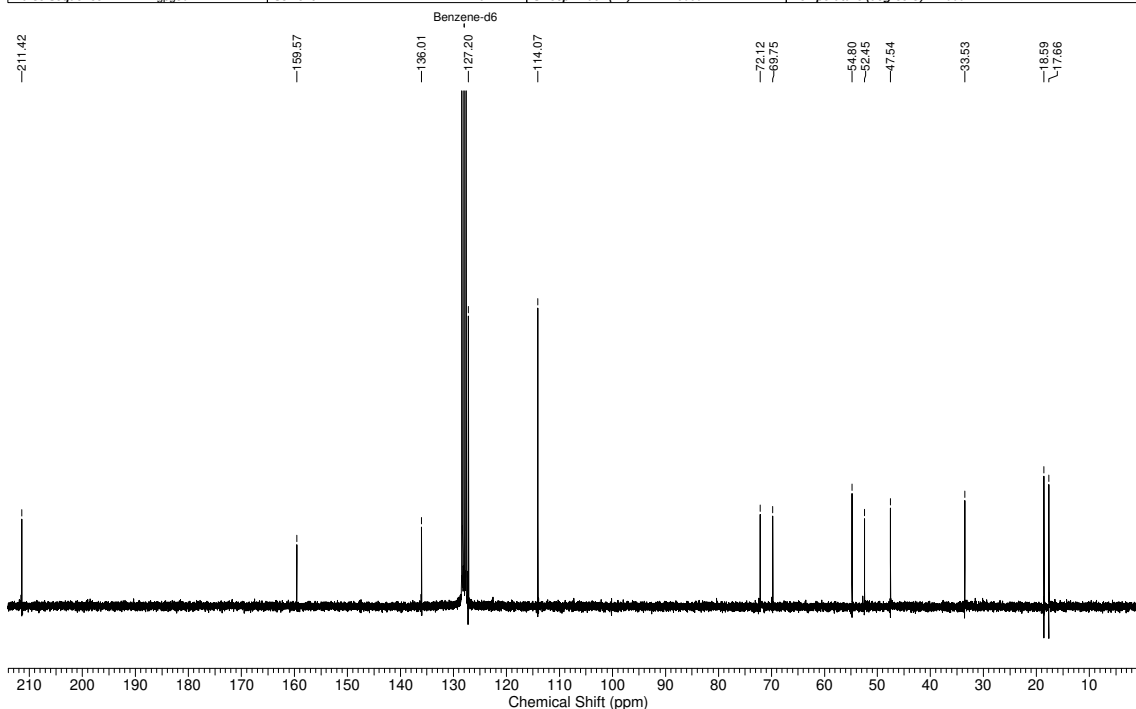
Anexo 128: IV (filme) de **131**.

Acquisition Time (sec)	3.1654	Comment	Marco "mab62BF2" C6D6/250MHz jan16mabH6	Date	16 Jan 2008 19:22:28
File Name	\\spinlab\espectros\bruker250\2008\jan08\data\Luiz Carlos\nmr\jan16mabH6_001001r			Frequency (MHz)	250.13
Nucleus	¹ 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

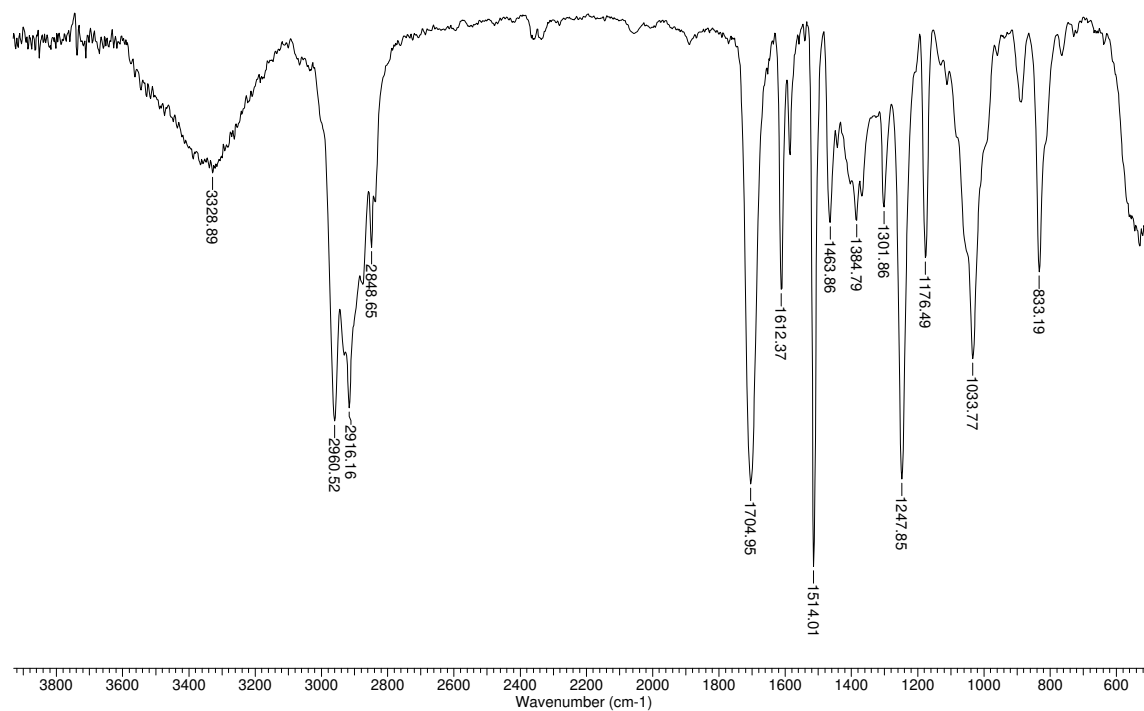


Anexo 129: Espectro de RMN de ¹H de **132** (250 MHz; C₆D₆).

Acquisition Time (sec)	1.0879	Comment	Marco MAB 62BF2 C6D6 jan21mabC2	Date	21 Jan 2008 15:15:12
File Name	\\spinlab\espectros\bruker250\2008\jan08\data\Luiz Carlos\nmr\jan21mabC2_001000fid			Frequency (MHz)	62.90
Nucleus	¹³ C	Number of Transients	2000	Original Points Count	16384
Pulse Sequence	zgpg30	Solvent	BENZENE-D6	Sweep Width (Hz)	15060.24
				Points Count	65536
				Temperature (degree C)	27.000

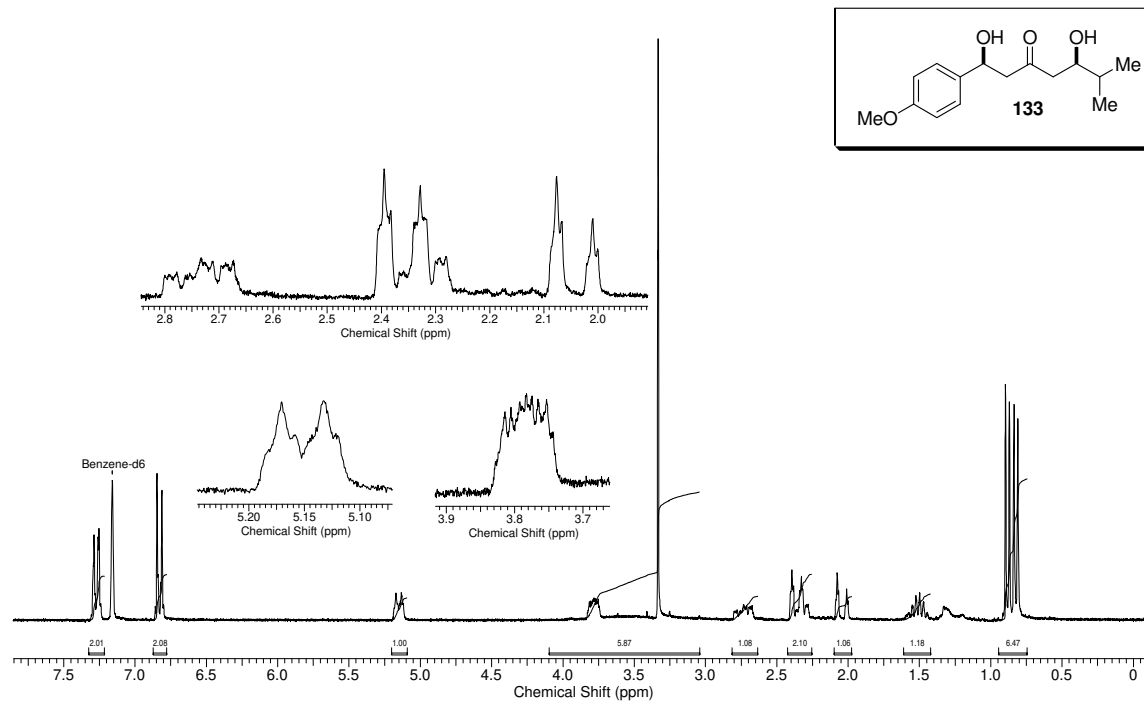


Anexo 130: Espectro de RMN de ¹³C de **132** (62,5 MHz; C₆D₆).



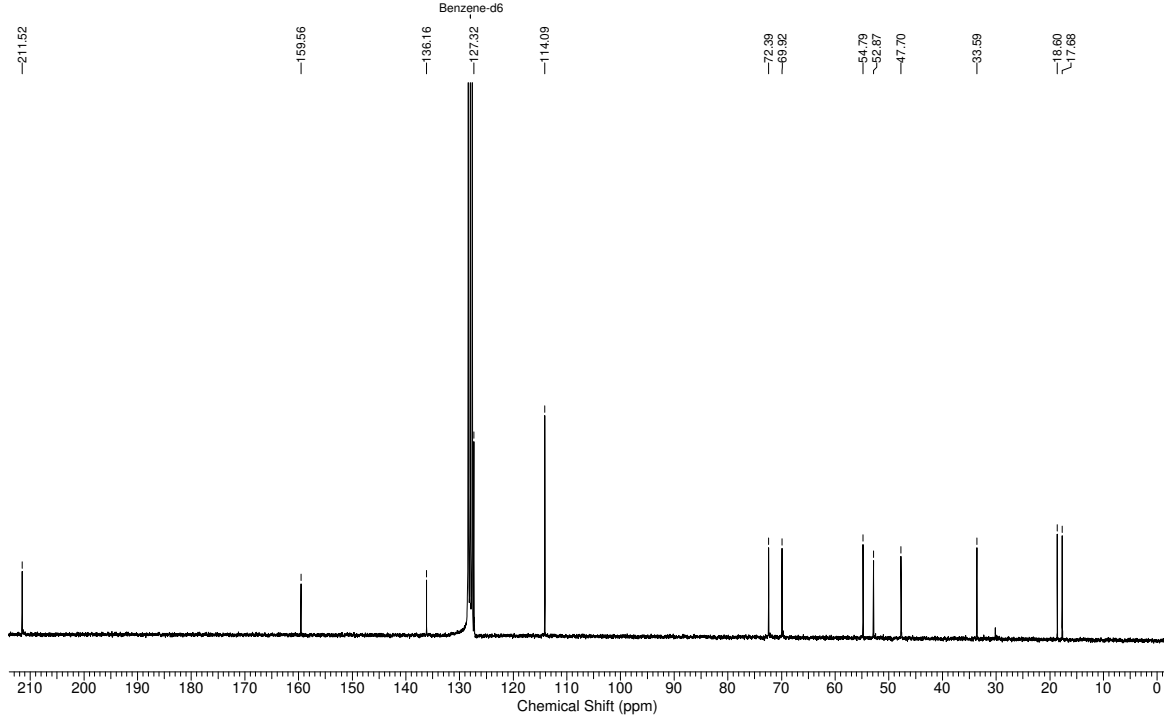
Anexo 131: IV (filme) de 132.

Acquisition Time (sec)	3.1654	Comment	Marco "mab62BF1" C6D6/250MHz jan16mabH4	Date	16 Jan 2008 22:09:04
File Name	\ispin\ab\espectros\braker250\2008\jan08\data\Luiz Carlos\nmr\jan16mabH4\jan16mabH4_001000fid			Frequency (MHz)	250.13
Nucleus	¹ H	Number of Transients	16	Original Points Count	16384
Pulse Sequence	zg30	Solvent	BENZENE-D6	Sweep Width (Hz)	5175.98
				Points Count	65536
				Temperature (degree C)	27.000

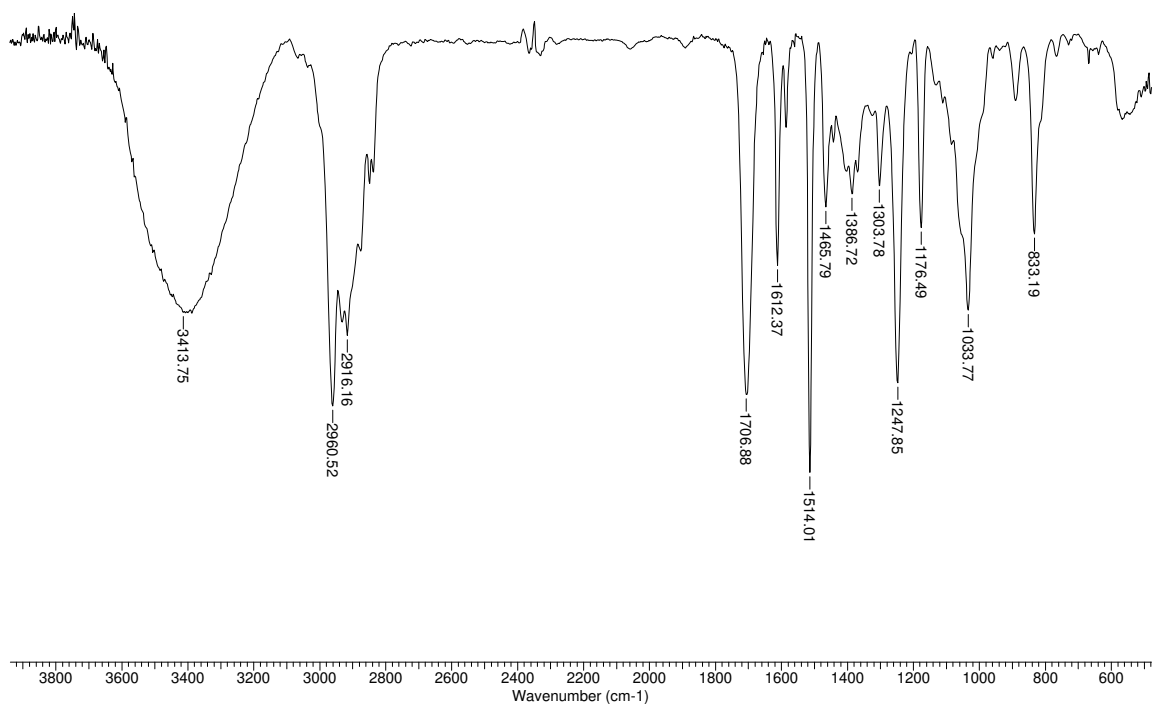


Anexo 132: Espectro de RMN de ¹H de 133 (250 MHz; C₆D₆).

Acquisition Time (sec)	1.0879	Comment	Marco MAB62BF1 c6d6/qnp250 jan18mabC	Date	18 Jan 2008 14:00:32
File Name	\spinlab\espectros\bruker250\2008\jan08\data\Lutz Carlos\nmr\jan18mabC1_005001r			Frequency (MHz)	62.90
Nucleus	¹³ C	Number of Transients	1565	Original Points Count	16384
Pulse Sequence	zgpg30	Solvent	BENZENE-D6	Sweep Width (Hz)	15060.24
			Benzene-d6	Points Count	32768
				Temperature (degree C)	27.000

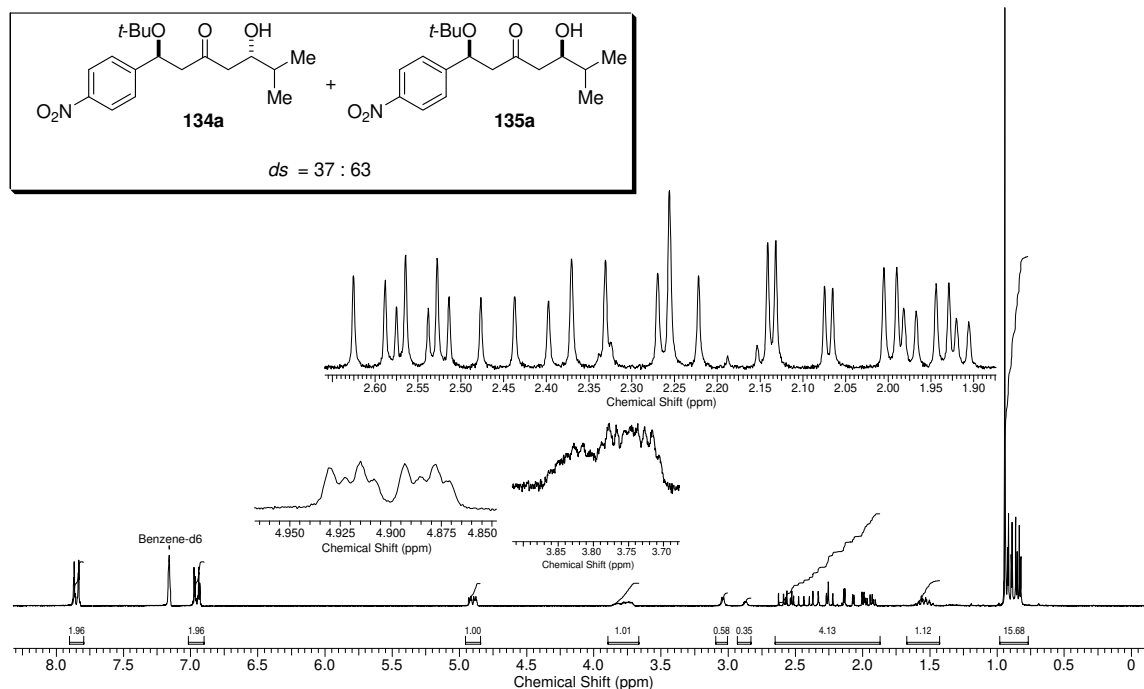


Anexo 133: Espectro de RMN de ¹³C de **133** (62,5 MHz; C₆D₆).



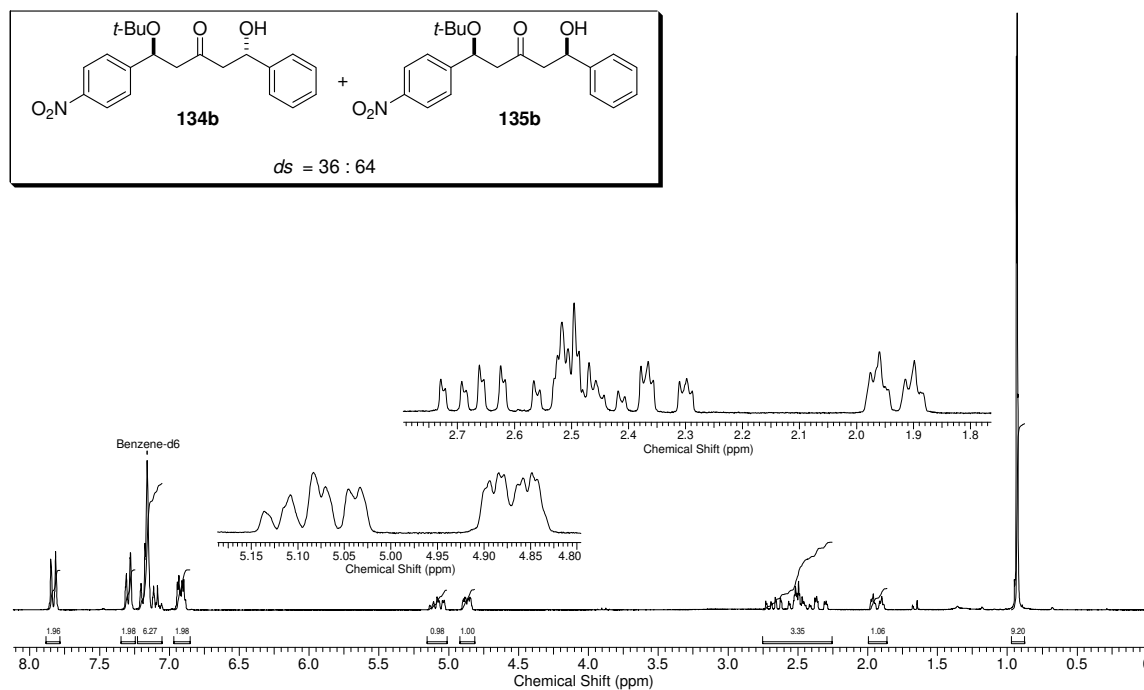
Anexo 134: IV (filme) de **133**.

Acquisition Time (sec)	3.1654	Comment	Marco "mab71" C6D6/250MHz fev02mabH	Date	02 Feb 2008 16:29:52
File Name	\spinlab\espectros\bruker250\2008\fev08\data\Luiz Carlos\nmr\fev02mabH\fev02mabH_001000fid			Frequency (MHz)	250.13
Nucleus	¹ H	Number of Transients	16	Original Points Count	16384
Pulse Sequence	zg30	Solvent	BENZENE-D6	Sweep Width (Hz)	5175.98
				Points Count	65536
				Temperature (degree C)	27.000



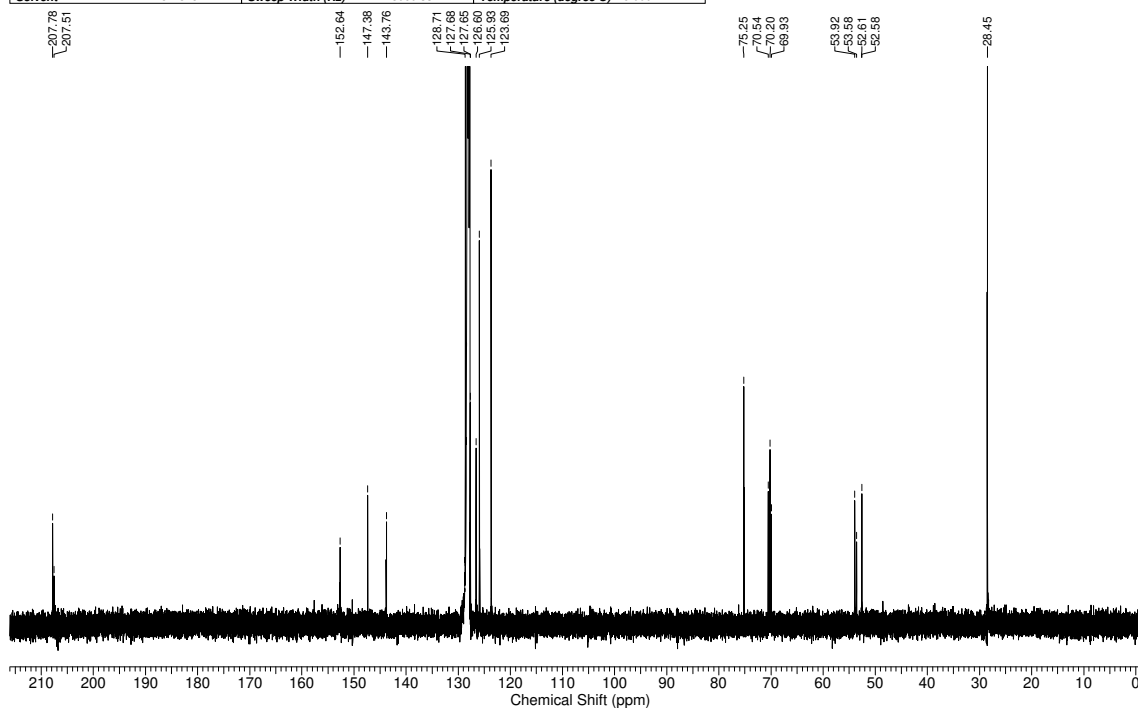
Anexo 135: Espectro de RMN de ¹H da mistura de **134a** e **135a** (250 MHz; C₆D₆).

Acquisition Time (sec)	3.1654	Comment	marco "MAB73" c6d6/250gnp fev28mabH	Date	28 Feb 2008 18:55:16
File Name	\spinlab\espectros\bruker250\2008\fev08\data\Luiz Carlos\nmr\fev28mabH_001001r			Frequency (MHz)	250.13
Nucleus	¹ H	Number of Transients	18	Original Points Count	16384
Pulse Sequence	zg30	Solvent	BENZENE-D6	Sweep Width (Hz)	5175.98
				Points Count	32768
				Temperature (degree C)	27.000

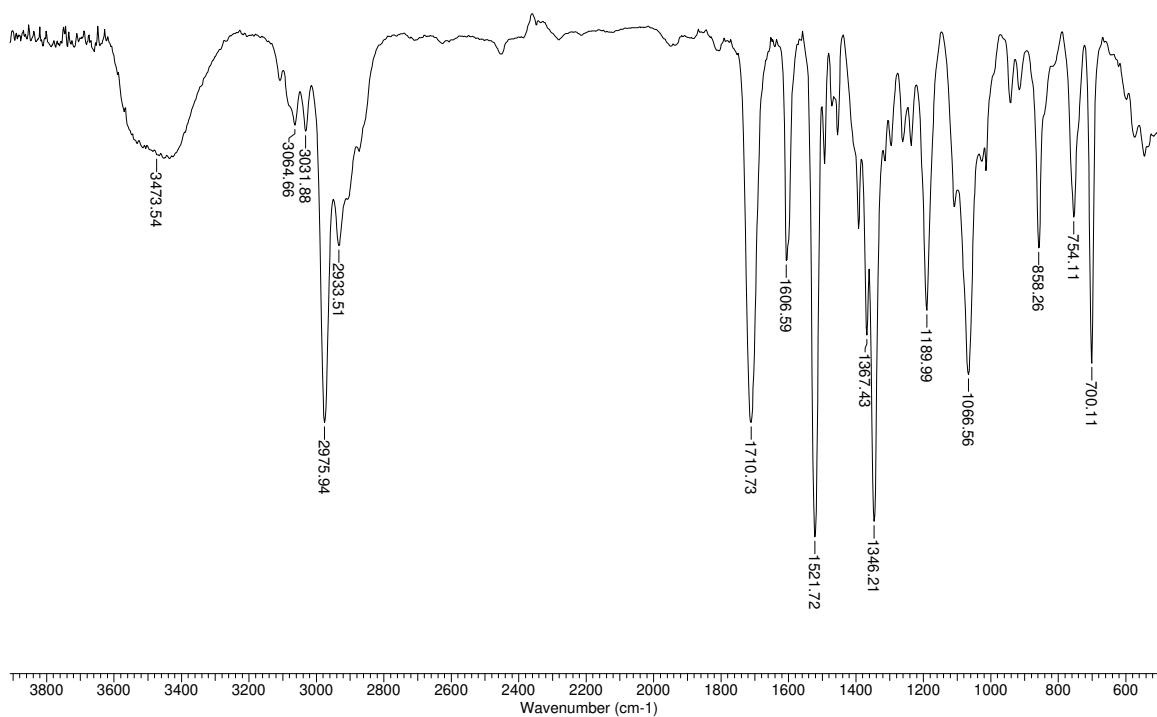


Anexo 136: Espectro de RMN de ¹H da mistura de **134b** e **135b** (250 MHz; C₆D₆).

Acquisition Time (sec)	0.9650	Comment	Marco MAB73 C13-S/NOE c6d6/bbsw fev29macC	Date	Feb 29 2008
File Name	\\nmr\spectros\inova\2008\fev08\fev29macC	Frequency (MHz)	125.71	Nucleus	¹³ C
Number of Transients	5000	Original Points Count	27079	Points Count	131072
Solvent	Benzene	Sweep Width (Hz)	28060.33	Temperature (degree C)	25.000
				Pulse Sequence	s2pul

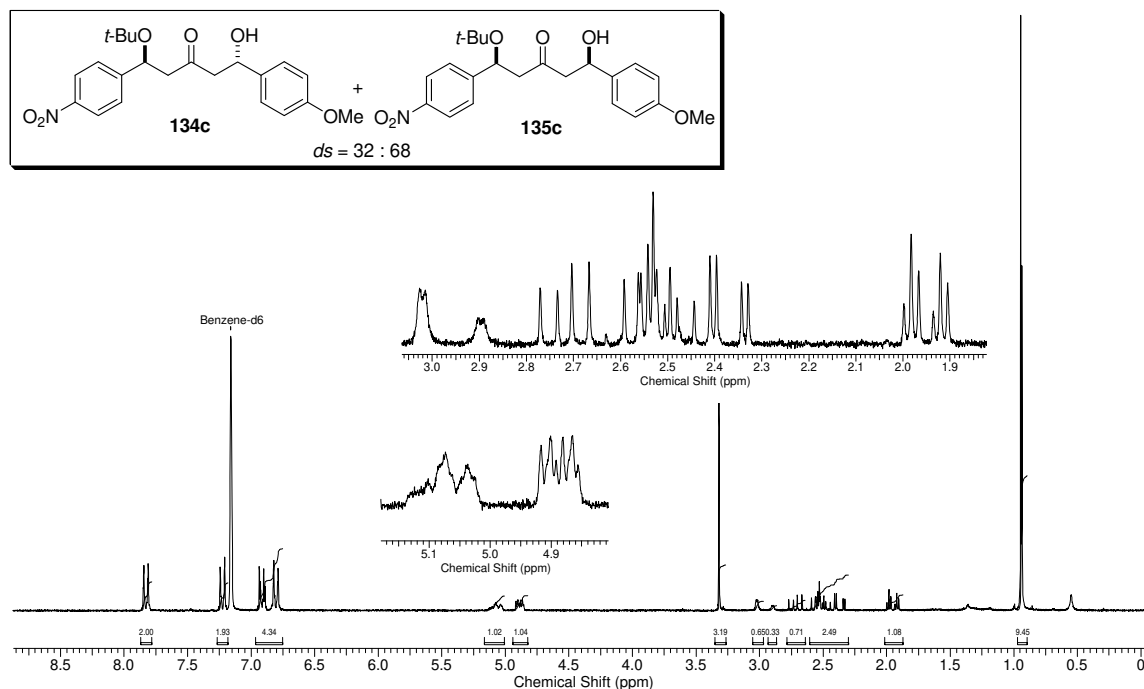


Anexo 137: Espectro de RMN de ^{13}C da mistura de **134b** e **135b** (62,5 MHz; C_6D_6).



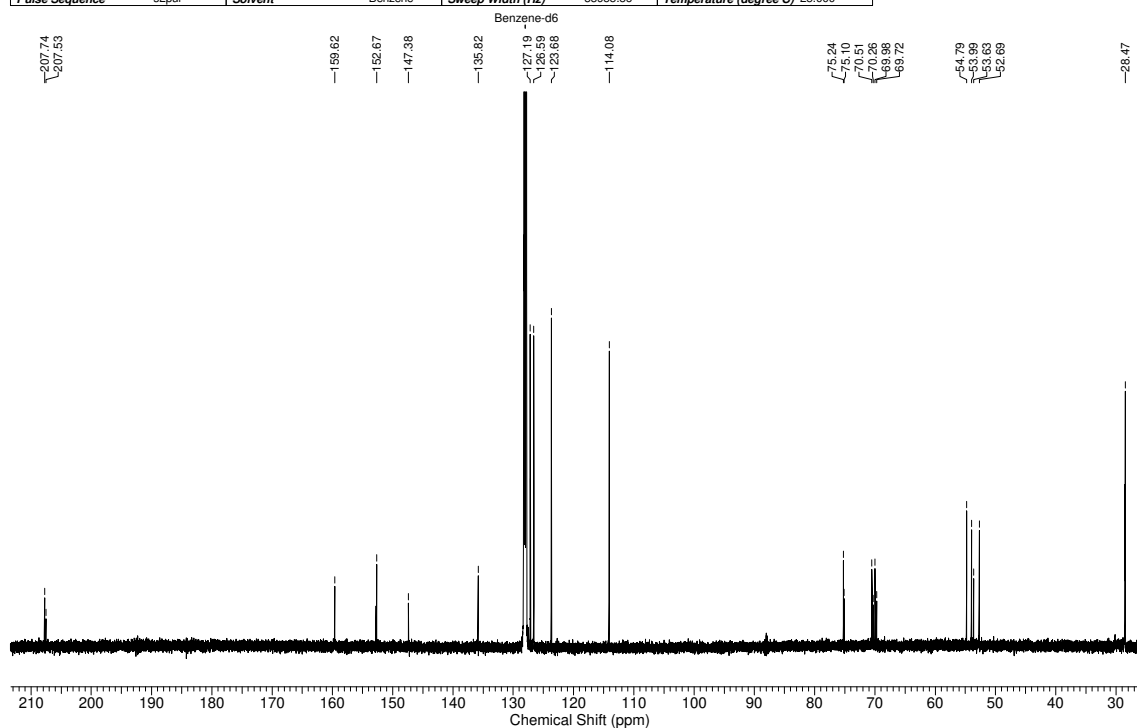
Anexo 138: IV (filme) da mistura de **134b** e **135b**.

Acquisition Time (sec)	3.1654	Comment	marco "mab72" C6D6/250MHz fev24mabH	Date	24 Feb 2008 18:16:32
File Name	E:\fev24mabH\fev24mabH_001000fid	Frequency (MHz)	250.13	Nucleus	¹ H
Number of Transients	64	Original Points Count	16384	Points Count	65536
Solvent	BENZENE-D6	Sweep Width (Hz)	5175.98	Temperature (degree C)	27.000
				Pulse Sequence	zg30

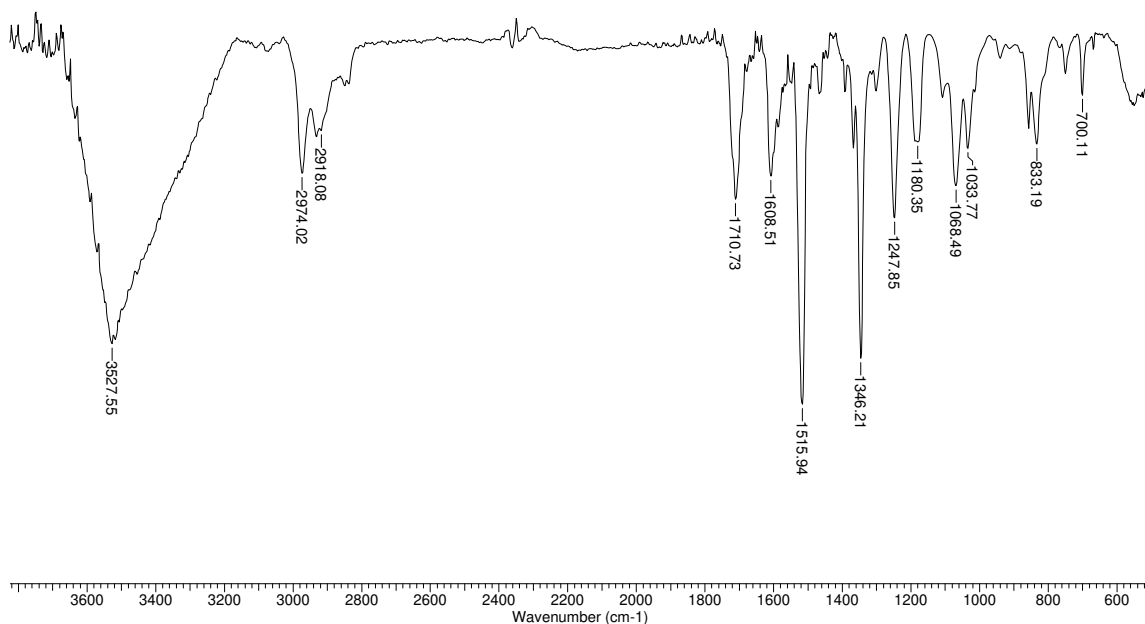


Anexo 139: Espectro de RMN de ¹H da mistura de **134c** e **135c** (250 MHz; C₆D₆).

Acquisition Time (sec)	0.9650	Comment	Marco Antonio MAB72 c6d6/tri-res fev25mabC	Date	Feb 25 2008	File Name	E:\fev25mabC
Frequency (MHz)	125.71	Nucleus	¹³ C	Number of Transients	20000	Original Points Count	32768
Pulse Sequence	s2pul	Solvent	Benzene	Sweep Width (Hz)	33955.86	Points Count	131072
				Temperature (degree C)	25.000		

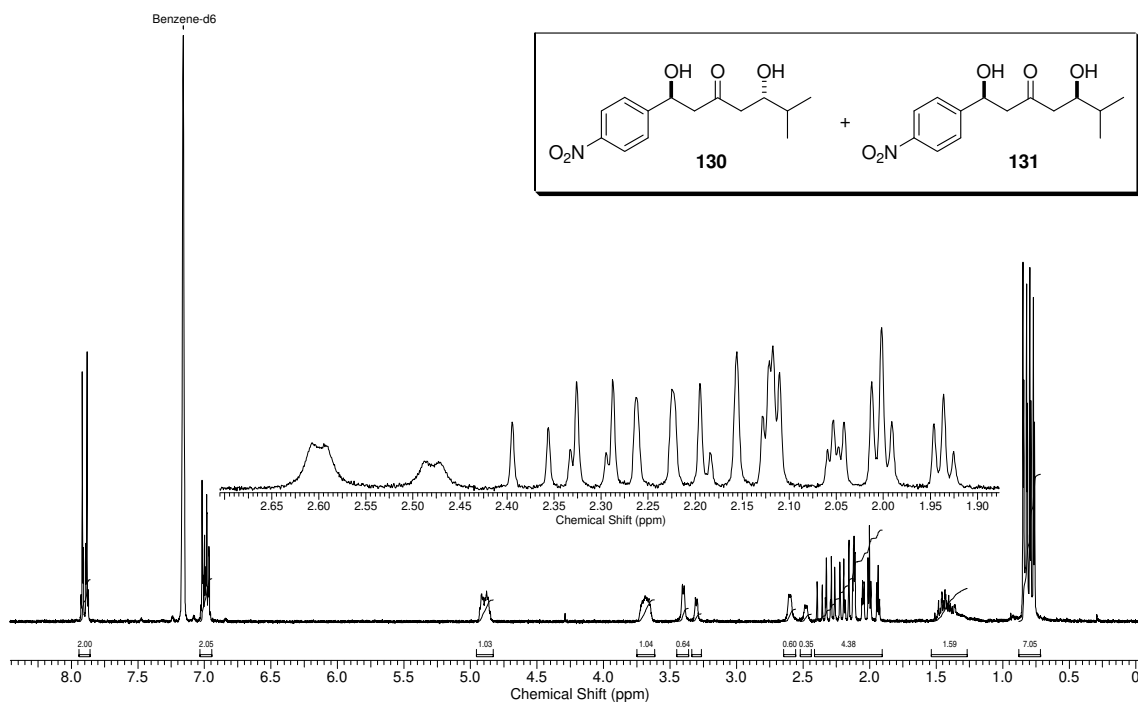


Anexo 140: Espectro de RMN de ¹³C da mistura de **134c** e **135c** (62,5 MHz; C₆D₆).



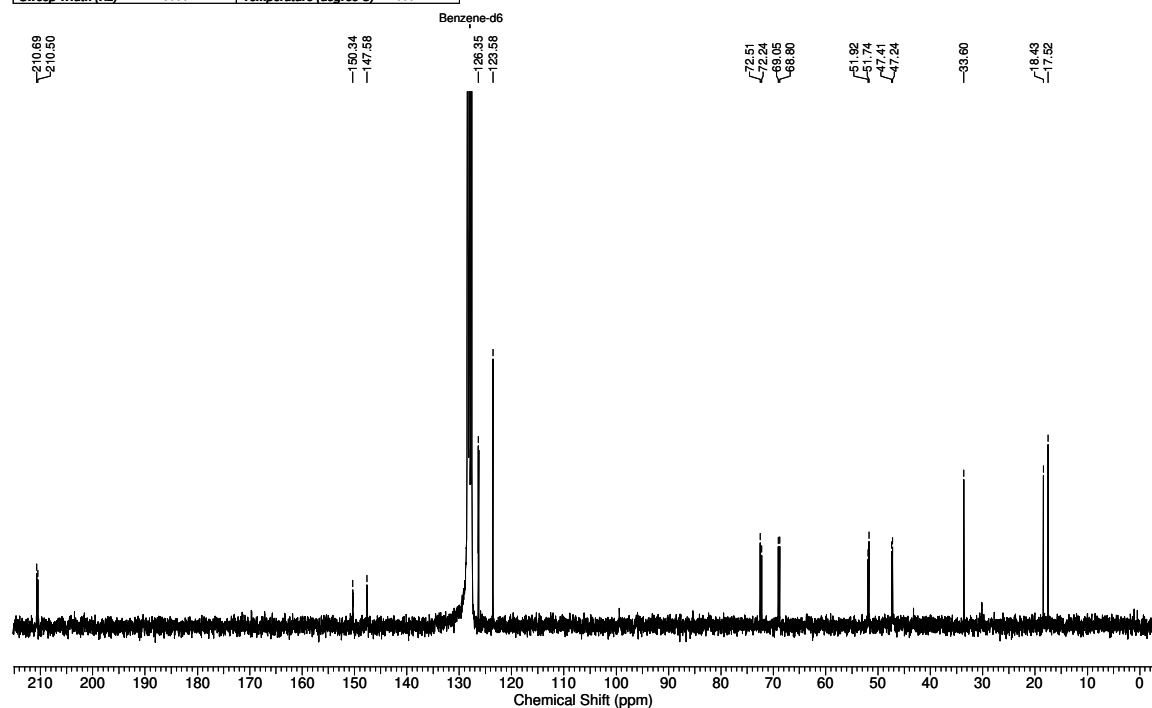
Anexo 141: IV (filme) da mistura de **134c** e **135c**.

Acquisition Time (sec)	3.1654	Comment	Marco "mab75" C6D6/250qnp mar06mabH	Date	06 Mar 2008 19:19:16
File Name	E:\mar06mabH_001001r	Frequency (MHz)	250.13	Nucleus	¹ H
Original Points Count	16384	Pulse Sequence	zg30	Solvent	BENZENE-D6
Sweep Width (Hz)	5175.98	Points Count	32768	Number of Transients	64
		Temperature (degree C)	27.000		

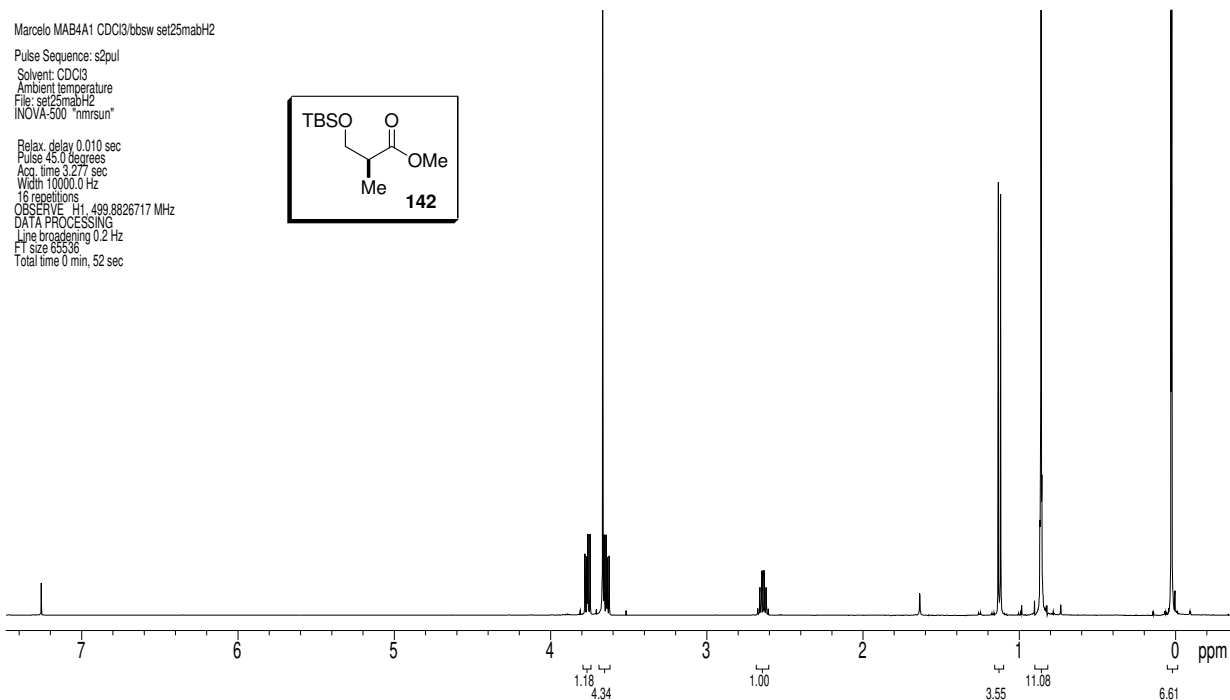


Anexo 142: Espectro de RMN de ¹H da mistura de **130** e **131** (250 MHz; C₆D₆).

Acquisition Time (sec)	1.0879	Comment	Marco MAB75 c6d6-250 mar07mabC	Date	07 Mar 2008 10:37:24
File Name	E:\mar07mabC_001001r	Frequency (MHz)	62.90	Nucleus	¹³ C
Original Points Count	16384	Points Count	32768	Pulse Sequence	zgpg30
Sweep Width (Hz)	15060.24	Temperature (degree C)	27.000	Solvent	BENZENE-D6
				Number of Transients	1633



Anexo 143: Espectro de RMN de ^{13}C da mistura de **130** e **131** (62,5 MHz; C_6D_6).



Anexo 144: Espectro de RMN de ^1H de **142** (500 MHz; CDCl_3).

Marco Antonio MAB4A1 CDCl3/bbsw set27mabC2

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: CDCl3

Ambient temperature

User: 1-14-07

File: set27mabC2

INOVA-500 "nmrSun"

Relax. delay 1.500 sec

Pulse 45.0 degrees

Acq. time 0.965 sec

Width 33955.9 Hz

169 repetitions

OBSERVE: C13, 125.6955975 MHz

DECOUPLE: H1, 499.8851633 MHz

Power 37 dB

continuously on

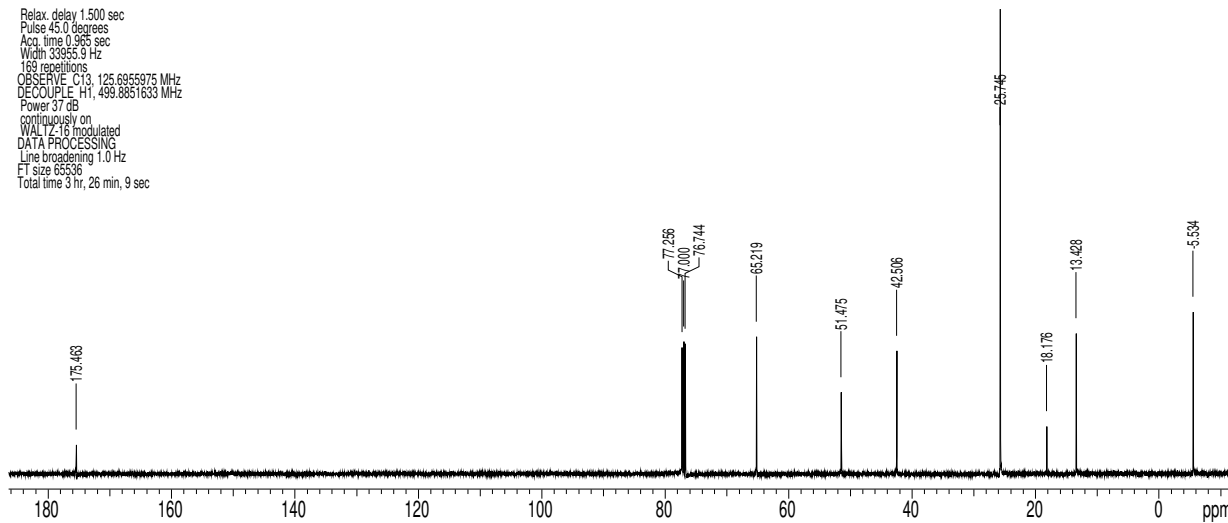
WALTZ-16 modulated

DATA PROCESSING

Line broadening 1.0 Hz

FT size 65536

Total time 3 hr, 26 min, 9 sec



Anexo 145: Espectro de RMN de ^{13}C de **142** (125 MHz; CDCl_3).

Marco Antonio MAB5B1 cdc3 out05mabH1

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: CDCl3

Ambient temperature

File: out05mabH1

INOVA-500 "nmrSun"

Relax. delay 0.010 sec

Pulse 45.0 degrees

Acq. time 3.277 sec

Width 10000.0 Hz

16 repetitions

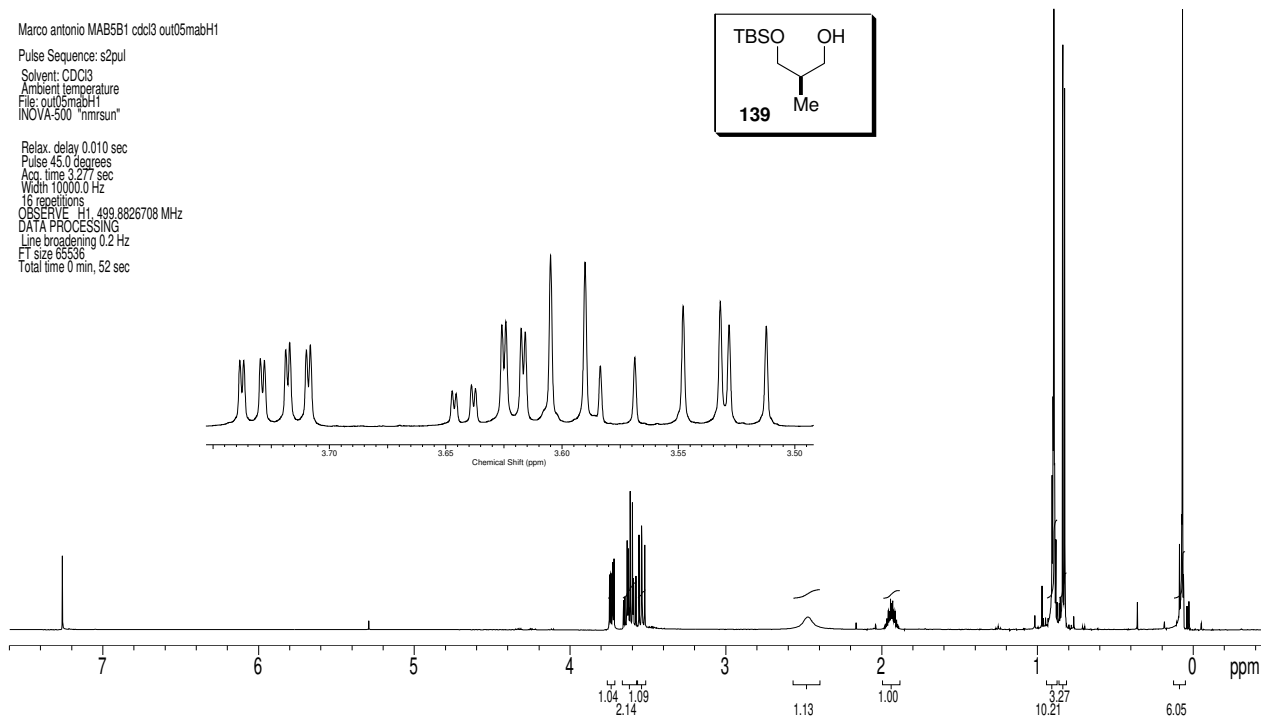
OBSERVE: H1, 499.8826708 MHz

DATA PROCESSING

Line broadening 0.2 Hz

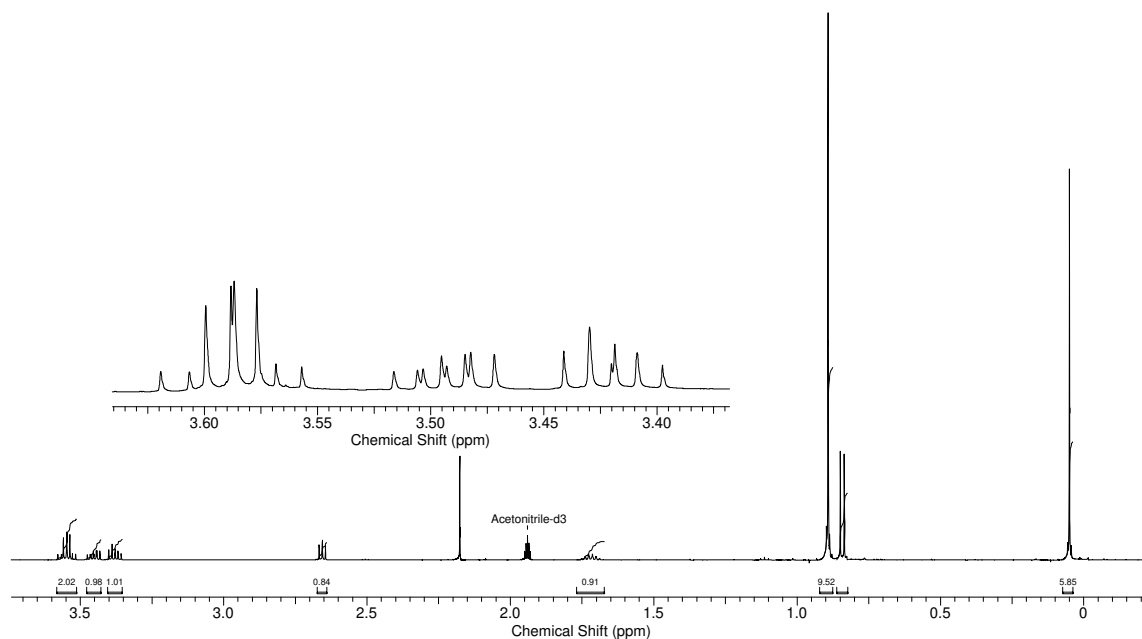
FT size 65536

Total time 0 min, 52 sec



Anexo 146: Espectro de RMN de ^1H de **139** (500 MHz; CDCl_3).

Marco Antonio MAB5B4 cd3cn/tri-res mar01mabH2			
Acquisition Time (sec)	3.2768	Comment	Marco Antonio MAB5B4 cd3cn/tri-res mar01mabH2
File Name	\\nmrsun\espectros\inova\2007\mar07\mar01mabH2	Frequency (MHz)	499.89
Number of Transients	16	Original Points Count	32768
Solvent	ACETONITRILE-D3	Points Count	1048576
		Sweep Width (Hz)	10000.00
		Pulse Sequence	s2pul
		Temperature (degree C)	25.000
		Date	Mar 1 2007
		Nucleus	¹ H



Anexo 147: Espectro de RMN de ¹H de **139** (500 MHz; CD₃CN).

Marco Antonio MAB5B1 CDCl3/bb5old out03mabC1

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: CDCl3

Ambient temperature

File: out03mabC1

INOVA-300 "nmrsun"

Relax. delay 2.000 sec

Pulse 41.0 degrees

Acq. time 0.800 sec

Width 20000.0 Hz

622 repetitions

OBSERVE: C13, 75.4519956 MHz

DECOUPLE: H1, 300.068576 MHz

Power 41 dB

continuously on

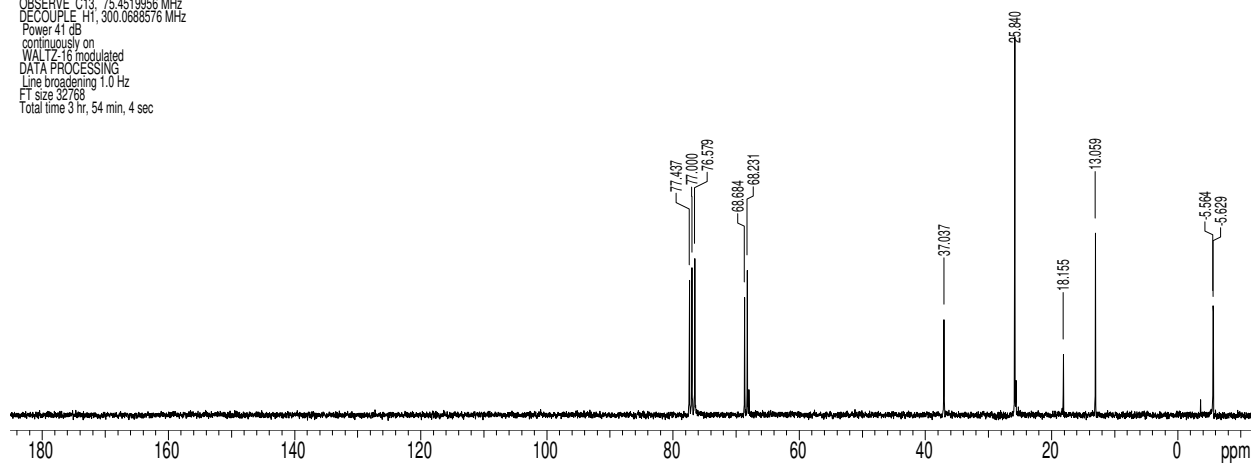
WALTZ-16 modulated

DATA PROCESSING

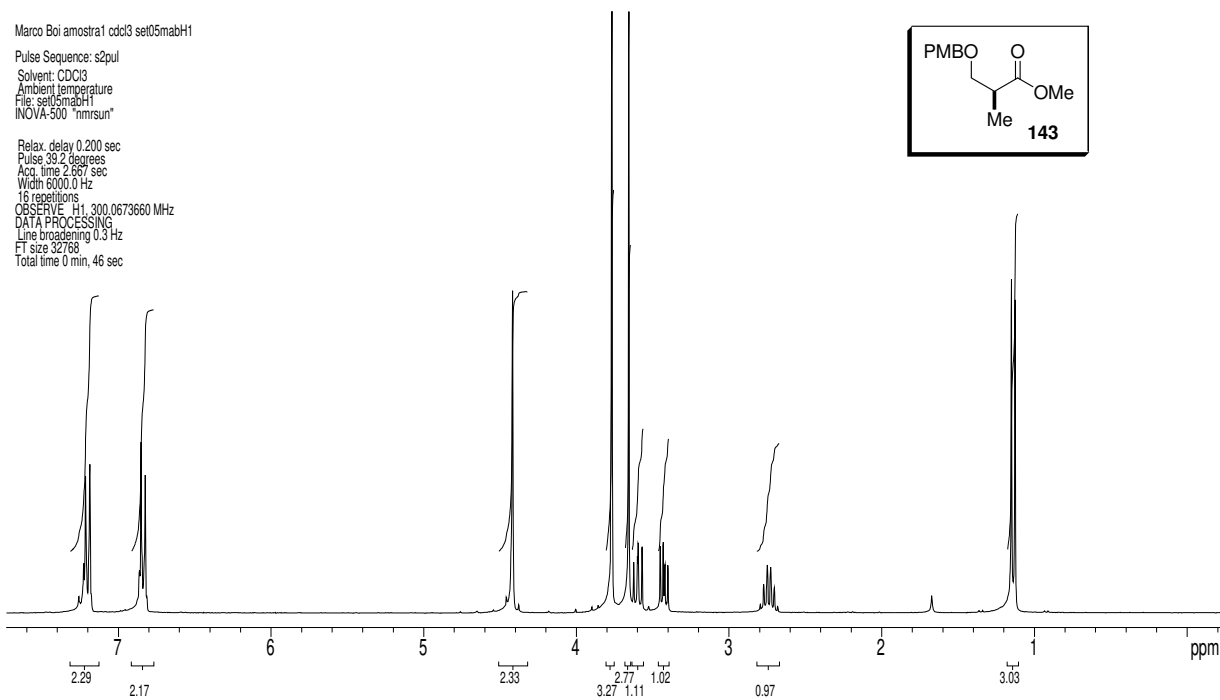
Line broadening 1.0 Hz

FI size 32768

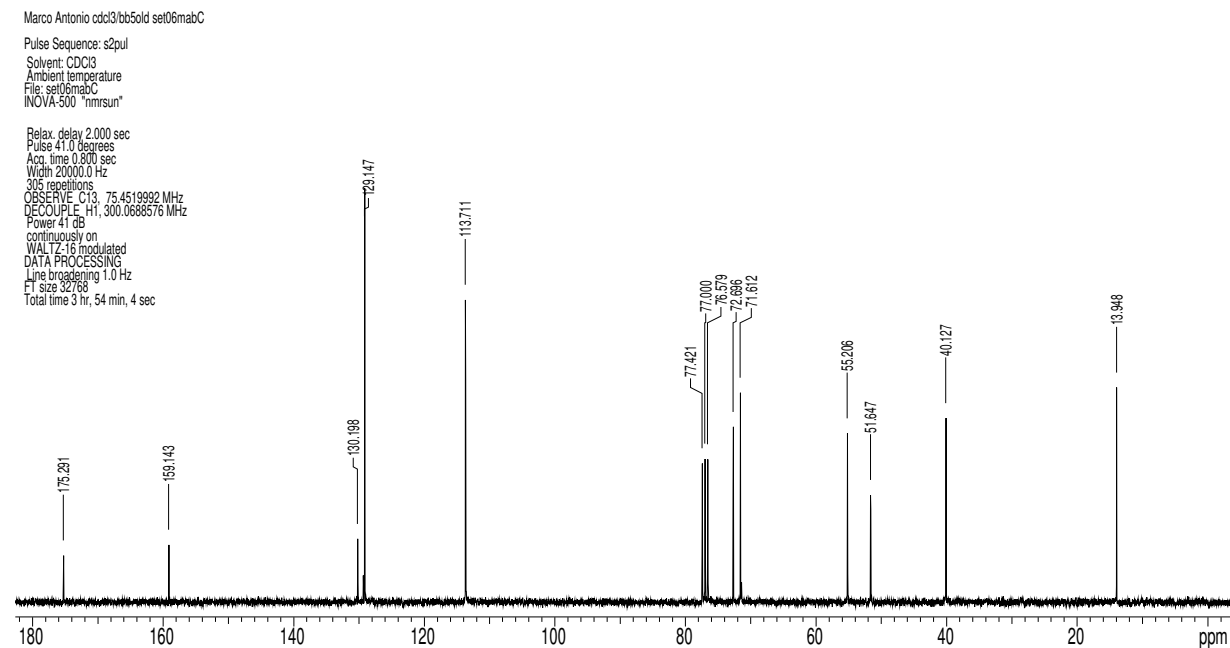
Total time 3 hr, 54 min, 4 sec



Anexo 148: Espectro de RMN de ¹³C de **139** (75 MHz; CDCl₃).

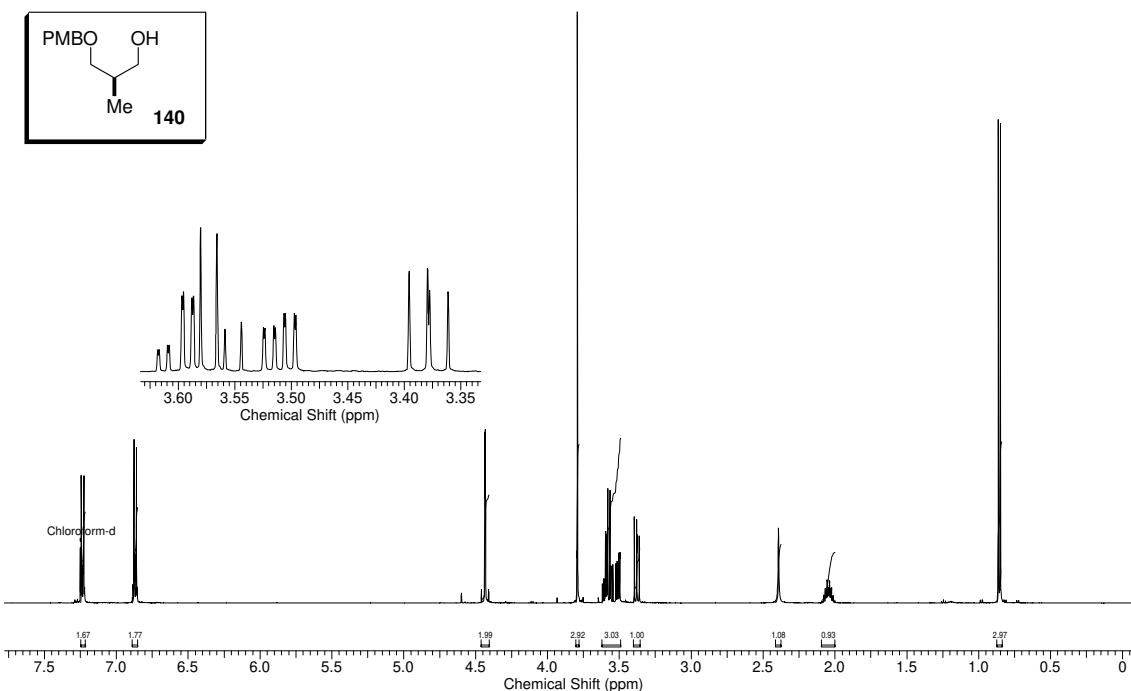


Anexo 149: Espectro de RMN de ^1H de **143** (300 MHz; CDCl_3).



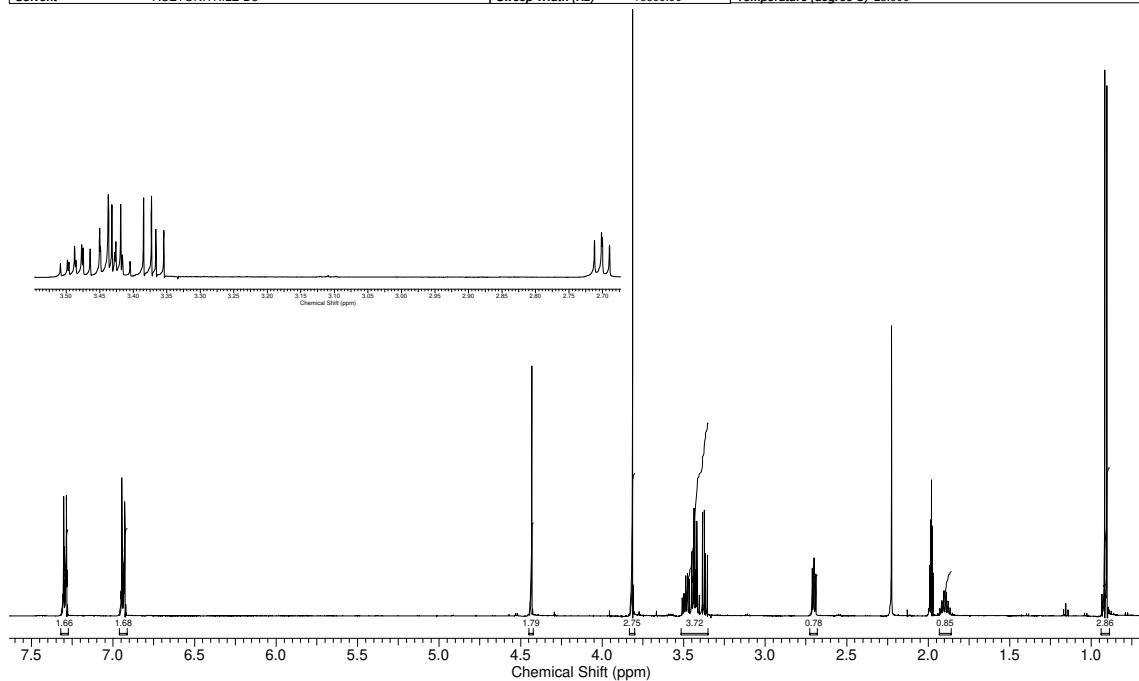
Anexo 150: Espectro de RMN de ^{13}C de **143** (75 MHz; CDCl_3).

Acquisition Time (sec)	3.2768	Comment	Marcelo MAB3A1 CDCI3/bbsw set25mabH3	Date	Sep 25 2006
File Name	\\nmrsun\espectros\inova\2006\set06\set25mabH3	Frequency (MHz)	499.89	Nucleus	¹ H
Number of Transients	16	Original Points Count	32768	Points Count	32768
Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	10000.00	Pulse Sequence	s2pul
				Temperature (degree C)	25.000



Anexo 151: Espectro de RMN de ¹H de **140** (500 MHz; CDCl₃).

Acquisition Time (sec)	3.2768	Comment	Marco Antonio MAB3B2 cd3cn/tri-res mar01mabH1	Date	Mar 1 2007
File Name	\\nmrsun\espectros\inova\2007\mar07\mar01mabH1	Frequency (MHz)	499.89	Nucleus	¹ H
Number of Transients	16	Original Points Count	32768	Points Count	1048576
Solvent	ACETONITRILE-D3	Sweep Width (Hz)	10000.00	Pulse Sequence	s2pul
				Temperature (degree C)	25.000



Anexo 152: Espectro de RMN de ¹H de **140** (500 MHz; CD₃CN).

Marco Antonio MAB3A1 cdc13 out03mabC2

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: CDCl₃

Ambient temperature

User: 1-14-87

File: out03mabC2

INOVA-500 "nmrsum"

Relax delay 1.500 sec

Pulse 45.0 degrees

Acq. time 0.965 sec

Width 33955.9 Hz

352 repetitions

OBSERVE C13 125.6956037 MHz

DECOUPLE H1 499.8851633 MHz

Power 37 dB

continuously on

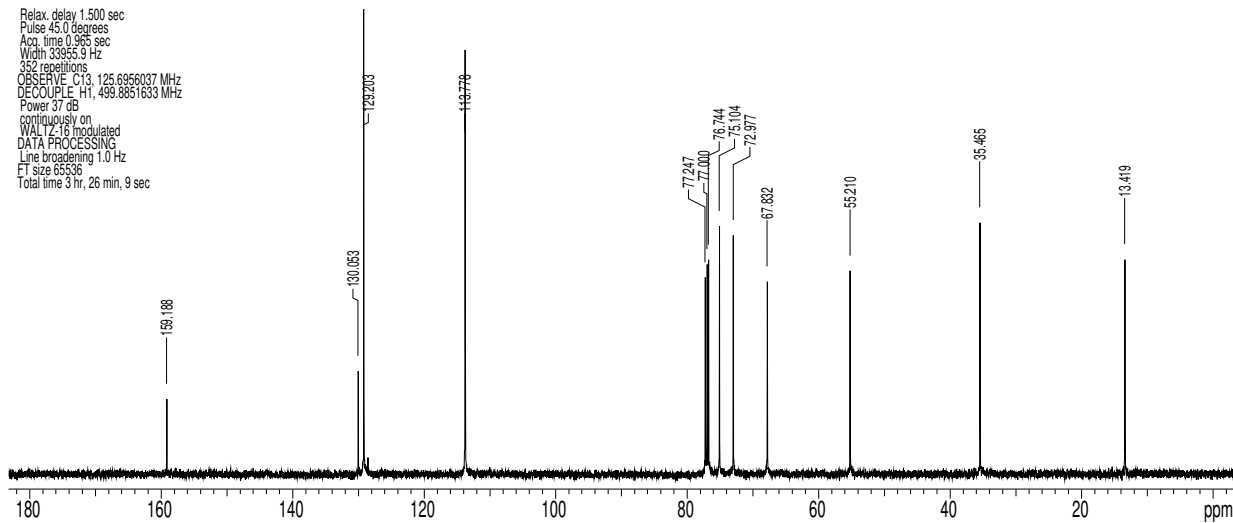
WALTZ-16 modulated

DATA PROCESSING

Line broadening 1.0 Hz

FT size 65536

Total time 3 hr, 26 min, 9 sec



Anexo 153: Espectro de RMN de ¹³C de **140** (125 MHz; CDCl₃).