



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA  
INSTITUTO DE QUÍMICA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

SÍNTESE TOTAL DE ÁCIDOS 4-NITROFENILGLUCÔNICOS EMPREGANDO ORGANOCATÁLISE.  
SÍNTESE DE FRAGMENTOS FUNCIONALIZADOS.

TESE DE DOUTORADO

AUTORA: MARIA CANDEIA KULIAKITA SAKUKUMA  
ORIENTADOR: Prof. Dr. MAURÍCIO MORAES VICTOR

SALVADOR, BAHIA  
MARÇO, 2017



EM QUÍMICA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA  
INSTITUTO DE QUÍMICA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

SÍNTESE TOTAL DE ÁCIDOS 4-NITROFENILGLUCÔNICOS EMPREGANDO ORGANOCATÁLISE.

SÍNTESE DE FRAGMENTOS FUNCIONALIZADOS.

TESE DE DOUTORADO

AUTORA: MARIA CANDEIA KULIAKITA SAKUKUMA

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química,  
Instituto de Química, Universidade Federal da Bahia, como  
requisito parcial para a obtenção do grau de Doutora em  
Química Orgânica.

Orientador: Prof. Dr. Maurício Moraes Victor

SALVADOR, BAHIA

MARÇO, 2017


TERMO DE APROVAÇÃO

MARIA CANDEIA KULIAKITA

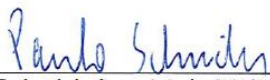
“SÍNTESE TOTAL DE ÁCIDOS 4-NITROFENILGLUCÔNICOS EMPREGANDO  
ORGANOCATÁLISE. SÍNTESE DE FRAGMENTOS FUNCIONALIZADOS”

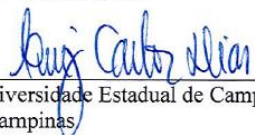
Tese aprovada como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor em Química,  
Universidade Federal da Bahia, pela seguinte banca examinadora:

  
Prof. Dr. Maurício Moraes Victor  
Doutorado em Química, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)  
Universidade Federal da Bahia

  
Prof. Dr. Silvio do Desterro Cunha  
Doutorado em Química, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)  
Universidade Federal da Bahia

  
Prof. Dr. Valéria Belli Riatto  
Doutorado em Química, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)  
Universidade Federal da Bahia

  
Prof. Dr. Paulo Henrique Schneider  
Doutorado em Química, Universidade Federal de Santa Maria (UFSM)  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

  
Prof. Dr. Luis Carlos Dias  
Doutorado em Química, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)  
Universidade Estadual de Campinas

Salvador, 31 de março de 2017.

SAKUKUMA, MARIA CANDEIA KULIAKITA  
SÍNTESE TOTAL DE ÁCIDOS 4-NITROFENILGLUCÔNICOS UTILIZANDO  
ORGANOCATÁLISE. SÍNTESE DE FRAGMENTOS FUNCIONALIZADOS.  
/ MARIA CANDEIA KULIAKITA SAKUKUMA. -- SALVADOR, 2017.  
308 f. : il

Orientador: MAURÍCIO MORAES VICTOR.  
Tese (Doutorado - DOUTORADO EM QUÍMICA ORGÂNICA) --  
Universidade Federal da Bahia, INSTITUTO DE QUÍMICA, 2017.

1. ÁCIDO GLUCÔNICO. 2. REAÇÃO ALDÓLICA. 3. SÍNTESE  
ASSIMÉTRICA. 4. ORGANOCATÁLISE. 5. ALFA-CETOÁCIDOS. I. VICTOR,  
MAURÍCIO MORAES. II. Título.



*Dedico esta tese: a minha amada avó Angelina Katapepo in memoriam,  
e ao meu esposo Alexandre Lucas com todo amor.*

“Once a molecule is asymmetric, its extension proceeds also in an asymmetrical sense. This concept completely eliminates the difference between natural and artificial synthesis. The advance of science has removed the last chemical hiding place for the once so highly esteemed *vis vitalis*.”

Hermann Emil Fischer

## Agradecimentos

*Tudo tem o seu tempo determinado,*

*e há tempo para todo o propósito debaixo do céu.*

*Tempo de buscar, e tempo de perder;*

*tempo de guardar, e tempo de lançar fora;*

*Tempo de rasgar, e tempo de coser;*

*tempo de estar calado, e tempo de falar;*

*Tempo de amar, e tempo de odiar;*

*tempo de guerra, e tempo de paz.*

*Eclesiastes 3,1,6-8.*

*“Uma águia jamais será uma galinha, mesmo que seja a mais extraordinária do mundo. Há nela um fogo interior que cinza alguma pode apagar. É o seu ser de águia. Seu chamado às alturas. O sol que habita seus olhos. Mas, a águia precisa de mestre para recuperar sua natureza ” adaptado por Maria Kuliakita.*

Momentos há, que precisamos nos recolher, para enfrentar novos desafios, é chegado o meu. É com enorme satisfação, que expresso minha gratidão, pois finalizar um doutorado me faz lembrar, que há muito por se aprender, me mostra o quanto pouco ou nada sei... e com certeza precisei de mestres, para a realização deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Maurício Moraes Victor, pela oportunidade de trabalho em seu grupo de pesquisa, pela excelente orientação, pelos ensinamentos valiosos adquiridos nas várias discussões que tivemos e por toda a paciência e amizade que me foram dispensadas. Foi um grande privilégio, trabalharmos juntos. Registro minha admiração por sua persistência com os projetos, mesmo nos momentos em que não se enxerga a salvação, por sua motivação em fazer as coisas acontecerem. Agradeço pela liberdade e incentivo para poder trabalhar. Com certeza em muito fui contagiada, desde a empolgação em

ver a mudança de Rf na plaquinha até a análise de espectros (que espetáculo Maria !!!). Não tem opção ou aprende ou aprende. Muito obrigada por me ajudar a concluir um curso de pós-graduação. E mais, quase parei na Áustria (viva a burocracia, mas fui à Campinas, obrigada por proporcionar este momento). Fica a minha eterna gratidão professor.

Aos meus amigos, irmãos, colegas de laboratório e companheiros de luta: Adervaldo, Ana Clara, Ananda, Ana Victória, Cissa, Cíntia, Danielzinho, Duane, Elizângela, Ederson, Elivana, Fernando, Gálber, Jaqueline Rosa, Jaqueline Reis, Jaqueline França, Marcelo, Nathan, Ravir Thayana e Vanessa, por este percurso acadêmico, muito obrigada por toda a amizade, e momentos de descontração que passamos juntos, assim como por toda a paciência necessária para me aturar, desejo muito sucesso a cada um de vocês. Muito obrigada por me ajudarem a entender o “brasilês”, todo auxílio e aprendizado com cada um de vocês.

Aos professores Jorge David, Silvio Cunha, Valéria Riatto, Wilson Araújo e André Alexandre: muito obrigada pelos ensinamentos e todo apoio proporcionado durante este período. Muito obrigada pela liberdade, que tive em frequentar seus laboratórios. A minha gratidão é extensiva aos seus alunos (Raimundo, Danilo, Daniel, Edson, Joana, Geisy, Glauber, Iva, Nathalia, Lucas, Wilson, Sâmia, Clayton, Klauber, Larissa, Oscar, Patrícia, Marla, Zé Candido e Kã... me desculpem os esquecidos), vocês quebraram meu galho, meus colegas, foi muito importante poder contar com vocês para pedir reagentes e não só.... Um agradecimento especial para o Raimundo por sua prestatividade, desculpa aí as perturbações.

Ao professor Sérgio Ferreira o meu agradecimento por todo apoio.

Ao Prof. Dr. Luiz Carlos Dias, meu sonho se tornou real, pois conhecia-o só de nome, por ler seus trabalhos (muitos), agradeço pela recepção tão calorosa e oportunidade de trabalhar em seu grupo de pesquisa, pela confiança e pelas discussões que foram muito importantes para a minha formação. Agradeço muito pelas prorrogações (que não foram poucas), para que eu ficasse só mais um pouquinho em seu laboratório. Foi uma experiência fantástica, por pouco não voltava, faltou coragem para pedir mais um pouco, o meu muito obrigada.

Aos meus amigos de Campinas Alessandra, Allan, Celso, Cris, Rafael, Desso, Pablo, Marcelle, Maitia, Ellen, Emílio, Everaldo, Susann, Rocío, João Paulo e o Rodrigo...foi

muito bom passar um tempo com vocês, e poder conhecer o outro lado do Brasil. Muito obrigada pelo aprendizado e todo apoio proporcionado (só sucesso !!). A Bárbara, meu agradecimento singular por sua prestatividade, deixando sempre tudo muito certo, para o bom andamento das atividades laboratoriais.... Muito obrigada por sua atenção, foi muito importante.

A Alessandra, o Allan, o Everaldo e a Susann pelas horas e empréstimos extras, por dispensarem seus fins de semana, para que eu pudesse trabalhar, obrigada meus amigos.

Ao Emilio, pelas dicas da destilação da borana (foram muito importantes mesmo) e não só..... a Ellen por seu apoio durante a minha estadia em Campinas. A Alessandra e o Allan, eu fico em falta com vocês.... Sempre prontos para me ajudar, e principalmente pelas análises das minhas amostras, que mercê meus amigos.

A Izabel da CPG Unicamp, por sua celeridade no tratamento da documentação para que eu pudesse passar algum tempo no Instituto de Química da Unicamp.

Aos técnicos de RMN da UNICAMP, muito obrigada, especialmente ao Anderson por sua atenção.

Um agradecimento especial, ao corpo de júri desta tese, por aceitarem o convite, a fim de contribuírem para o meu aprendizado, muito obrigada mesmo.

Ao Prof. Dr. Silvio Cunha, só para lembrar, ainda dá tempo para me tornar embaixatriz, vamos ver, o que essa vida me reserva....rsrs.

Aos funcionários e técnicos do IQ, obrigada pelo trabalho de vocês.

Aos porteiros e as meninas da limpeza do CIENAM, vocês foram essenciais, muito obrigada pelo trabalho e as descontrações acima de tudo.

Agradeço muito a Analice, Delor e ao Ericson, muito obrigada pelo.

Agradeço muito aos meus pais Lídia Mandeka e André Kuliakita, peça chave, representam equilíbrio e exemplo, vocês são minha fonte de inspiração, levo seus conselhos com rigor, suas palavras me incentivam a buscar sempre mais. Obrigada pelas orações, incentivos, amor e preocupação, desculpem a dificuldade para lidar com a minha ausência (a filha prodiga volta a casa), confesso não aprendi a dizer adeus!! Muito obrigada por tudo, amo vocês!

Aos meus irmãos (os Kuliakitas, e agora os Sakukumas), senti falta de vocês... eu entendi a valorização da família como nunca, muito obrigada por tudo.

Ao meu esposo por todo apoio, muito obrigada por disponibilizar seu ombro, para compartilhar os reveses que a vida tem me apresentado e não só...sem você seria muito complicado, você realmente é meu cavaleiro brilhante por isso essa tese é tão minha quanto sua. Te amo Alexandre Lucas.

Aos meus sogros Vitória Saiago e Justino Sakukuma, agradeço a paciência e a força...talvez a pergunta que não cala finalize: quando termina esse curso Mizé? Ou não...A tia Ermelinda e o tio Rolim, por disponibilizarem o “meu quarto” e transporte em quase todos os momentos que passei por Luanda muito obrigada pelo carinho e cuidado.

Ao professor Francisco Pedro do ISCED/Huíla, meu professor de Orgânica, muito obrigada pelas lutas enfrentadas, para manter meu emprego, pela amizade e tudo mais Pai Chico, que mercê!

A professora Lourdes e sua família por me acolherem, agradeço por toda amizade, disponibilidade, pela forma carinhosa e paciência que sempre tiveram comigo.

Ao prof. Alaison e sua família, muito obrigada pela força e a descontração.

Aos meninos da secretaria (a Luciana, o Michel e a Cris... que trio!!) muito obrigada por toda a informação prestada e não só...vocês são a graça da pós-graduação. Ao Bruno do IGEO por sua atenção no processo de videoconferência, muito obrigada.

A CAPES, pela bolsa. A todos que participaram de forma direta ou indireta, muito obrigada.

## **Resumo**

**Palavras-chave:** ácido glucônico, reação aldólica, síntese assimétrica, organocatálise, alfa-cetoácidos.

O ácido glucônico e seus derivados, são compostos orgânicos importantes devido a versatilidade que apresentam. Contudo, as dificuldades sintéticas, conexas a estes compostos, sugerem metodologias eficientes para contornar os problemas encontrados.

Assim sendo, serão apresentados nesta Tese de Doutorado, a síntese de novos compostos, como uma alternativa eficiente e confiável.

A primeira parte dos resultados consiste na síntese total dos ácidos 4-nitrofenilglucônicos (**125** e **125'**) empregando como etapas chaves: reação organocatalisada e redução estereosseletiva utilizando a metodologia de Evans e/ ou de Narasaka. Na mesma ordem de ideia foram sintetizados compostos aldólicos (**126**, **177** e **179** utilizando enolato de boro, além de um derivado do furano (**170**).

Tentativas de reações de acoplamento dos ácidos 4-nitrofenilglucônicos (**125** e **125'**) e do derivado do furano (**170**) foram realizadas com alguns triterpenos e/ ou esteroides, mas sem muito sucesso. Além disso foram realizados estudos visando a síntese de um  $\alpha$ -cetoácido (**127**).

### **Abstract**

**Key words:** Gluconic acid, aldol reaction, asymmetric synthesis, organocatalysis, alpha-keto acids.

Gluconic acid and its derivatives are important organic compounds due to their versatility. However, the synthetic difficulties related to these compounds suggest efficient methodologies to overcome the problems found.

Therefore, the synthesis of new compounds as an efficient and reliable alternative will be presented in this Doctoral Thesis.

The first part of the results consists of the total synthesis of 4-nitrophenyl gluconic acids (**125** and **125'**) using as key steps: organocatalytic reaction and stereoselective reduction using the Evans and / or Narasaka methodology.

In the same order of idea, aldol compounds were synthesized using boron enolates (**126**, **177** e **179**), in addition to a furan derivative (**170**). Attempts of coupling reactions of the 4-nitrophenylgluconic acids (**125** and **125'**) and of the furan derivative (**170**) were performed with some triterpenes and / or steroids, but without much success. In addition, studies were carried towards the synthesis of an  $\alpha$ -ketoacid compound (**127**).



## Sumário

Lista de Tabelas.....	xi
Lista de Figuras .....	xii
Lista de Esquemas.....	xiv
Lista de abreviaturas e acrônimos .....	xvi
<b>1. Introdução.....</b>	<b>1</b>
<b>1.2. Catálise fermentativa .....</b>	<b>2</b>
<b>1.3. Catálise enzimática .....</b>	<b>3</b>
<b>1.4. Cinética de produção do ácido glucônico .....</b>	<b>5</b>
<b>1.4.1. Determinação do ácido glucônico.....</b>	<b>7</b>
<b>1.5. Características gerais do ácido glucônico e seus sais .....</b>	<b>8</b>
<b>1.5.1. Gluconatos ou sais do ácido glucônico .....</b>	<b>9</b>
<b>1.6. Aplicações .....</b>	<b>10</b>
<b>1.6.1. Recuperação .....</b>	<b>12</b>
<b>1.7. Reações aldólicas assimétricas.....</b>	<b>13</b>
<b>1.8. Estereoindução em reações aldólicas.....</b>	<b>15</b>
<b>1.9. Estados de transição propostos por Ireland e Zimmerman-Traxler .....</b>	<b>18</b>
<b>1.10. Introdução a organocatálise.....</b>	<b>20</b>
<b>1.11. Classificação da organocatálise e o papel da bifuncionalidade .....</b>	<b>24</b>
<b>1.12. Catálise assimétrica com ácido de Lewis .....</b>	<b>27</b>
<b>1.13. Catálise assimétrica com ácido de Bronsted .....</b>	<b>28</b>
<b>1.13.1. Catálise ácida de Bronsted com substratos pequenos e imparciais .....</b>	<b>28</b>
<b>1.13.2. Catalisadores de ligação de hidrogênio .....</b>	<b>30</b>
<b>1.14. Indução assimétrica em sistemas acíclicos.....</b>	<b>34</b>
<b>1.15.1. Indução assimétrica do tipo 1,2 .....</b>	<b>34</b>
<b>1.15.2. Indução assimétrica 1,3 em sistemas acíclicos .....</b>	<b>41</b>
<b>2. Objetivos.....</b>	<b>44</b>
<b>3. Proposta para análise retrossintética dos ácidos 4-nitrofenilglucônicos e do <math>\alpha</math>-cetoácido.</b>	<b>44</b>
<b>4. Resultados e discussão .....</b>	<b>45</b>
<b>4.1. Preparação ácido 4-nitrofenilglucônico <i>anti</i> (125).....</b>	<b>46</b>
<b>4.1.1. Preparação do intermediário aldol 126.....</b>	<b>46</b>
<b>4.2. Preparação do ácido nitrofenilglucônico <i>syn</i> (125').....</b>	<b>75</b>
<b>4.2.1. Redução do tipo 1,3-<i>syn</i>.....</b>	<b>75</b>
<b>4.3. Síntese de compostos polifuncionalizados.....</b>	<b>84</b>
<b>4.3.1. Síntese visando à preparação de um alfa-cetoácido.....</b>	<b>84</b>

4.4.	Preparação de ácidos derivados do furano .....	90
4.4.1.	Reações aldólicas empregando enolatos de boro .....	96
4.5.	Síntese dos ésteres .....	106
4.5.1.	Relação estrutura-atividade dos triterpenos.....	107
4.5.2.	Síntese dos ésteres empregando os ácidos provenientes do furano .....	119
5.	Conclusões e perspectivas.....	125
6.	Parte experimental .....	126
6.1.	Reagentes e solventes .....	126
6.2.	Métodos cromatográficos e analíticos .....	126
6.3.	Procedimentos experimentais .....	128

**Lista de Tabelas**

<b>Tabela 1:</b> Condições de fermentação para produção do ácido glucônico utilizando <i>Aspergillus niger</i> . .....	4
<b>Tabela 2:</b> Principais características do ácido glucônico. ....	8
<b>Tabela 3:</b> Modos de ativação utilizados em organocatálise. ....	25
<b>Tabela 4:</b> Comparação dos dados de RMN de <sup>13</sup> C do composto <b>126</b> . ....	55
<b>Tabela 5:</b> Otimização das condições reacionais. ....	59
<b>Tabela 6:</b> Tentativas de remoção do TBS primário. ....	64
<b>Tabela 7:</b> Metodologias testadas para a reação de oxidação.....	66
<b>Tabela 8:</b> Tentativas de remoção dos protetores. ....	71
<b>Tabela 9:</b> Tentativas de remoção do TBS primário. ....	86
<b>Tabela 10:</b> Tentativas de preparação do composto <b>127</b> .....	88

## Lista de Figuras

<b>Figura 1:</b> Estrutura do ácido glucônico ( <b>1</b> ) e glucono- $\delta$ -lactona( <b>2</b> ).....	1
<b>Figura 2:</b> Síntese de produtos naturais envolvendo reações aldólicas. ....	14
<b>Figura 3:</b> Enolatos de metilcetonas e etilcetona. ....	16
<b>Figura 4:</b> Organocatalisadores bifuncionais. ....	27
<b>Figura 5:</b> Ativação de aldeídos por ácido de Lewis e Bronsted. ....	28
<b>Figura 6:</b> Limitações de catalisadores do tipo ácido fosfórico com intermediários. ....	30
<b>Figura 7:</b> Catalisadores de ligação de hidrogênio. ....	31
<b>Figura 8:</b> Exemplos de organocatalisadores.....	32
<b>Figura 9:</b> Modelo de Karabatsos.....	37
<b>Figura 10:</b> Sobreposição dos orbitais e Trajetória de Bürgi-Dunitz. ....	40
<b>Figura 11:</b> Trajetória de Burgi-Dunitz e efeito anti-periplanar. ....	40
<b>Figura 12:</b> Estado de transição e modelo de Reetz. ....	43
<b>Figura 13:</b> Ácidos 4-nitrofenilglucônicos preparados neste trabalho. ....	45
<b>Figura 14:</b> Estudo teórico computacional preliminar.....	51
<b>Figura 15:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>126</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz).....	52
<b>Figura 16:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>126</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz).....	53
<b>Figura 17:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>126</b> , mistura <i>syn: anti</i> [(5:1) ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)]. ....	53
<b>Figura 18:</b> Expansão do espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>126</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) na região de 4.3-5.3 ppm. ....	54
<b>Figura 19:</b> Cromatograma do composto <b>164</b> (coluna, tipo CLAE com fase estacionaria quiral, hexano/ <i>i</i> -PrOH). ....	55
<b>Figura 20:</b> Expansão do espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>138</b> (proporção 5:1) na região de 3.0-5.4 ppm ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz).....	58
<b>Figura 21:</b> Expansão do espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>138</b> (proporção 5:1) na região de 61-79 ppm ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz).....	58
<b>Figura 22:</b> Expansão do espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>139</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz)..	60
<b>Figura 23:</b> Conformações dos acetonídeos <i>cis</i> e <i>trans</i> . ....	61
<b>Figura 24:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>139</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz). ....	62
<b>Figura 25:</b> Efeito anomérico em acetonídeo <i>cis</i> de 6 membros. ....	63
<b>Figura 26:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>147</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz).....	64
<b>Figura 27:</b> Expansão do espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>147</b> na região de 3.68-4.10 ppm ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz). ....	65
<b>Figura 28:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do ácido <i>anti</i> <b>148</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz). ....	69
<b>Figura 29:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do triol <i>anti</i> <b>125</b> ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 600 MHz). ....	72
<b>Figura 30:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do triol <i>anti</i> <b>125</b> ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 150 MHz). ....	73
<b>Figura 31:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do triol <i>anti</i> <b>125</b> ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 150 MHz). ....	74
<b>Figura 32:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>160</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz).....	77
<b>Figura 33:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>161</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz).....	78
<b>Figura 34:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>162</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz).....	79
<b>Figura 35:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>163</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz).....	81
<b>Figura 36:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>125'</b> ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz).....	82

<b>Figura 37:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>125'</b> ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 100 MHz).....	83
<b>Figura 38:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>164</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz).....	85
<b>Figura 39:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>165</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz).....	87
<b>Figura 40:</b> Composto <b>127'</b> .....	89
<b>Figura 41:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>127</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz).....	89
<b>Figura 42:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>127</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz).....	90
<b>Figura 43:</b> Estruturas de ressonância do furano. ....	91
<b>Figura 44:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>167a</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz).....	92
<b>Figura 45:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>168</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz).....	94
<b>Figura 46:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>170</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz).....	95
<b>Figura 47:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>185</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz).....	99
<b>Figura 48:</b> Expansão do espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>179</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz).101	
<b>Figura 49:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>180</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz).....	102
<b>Figura 50:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>182</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz).....	103
<b>Figura 51:</b> Composto <b>183</b> . ....	104
<b>Figura 52:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>183</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz).....	104
<b>Figura 53:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>177</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz).....	105
<b>Figura 54:</b> Triterpenos e esteroides. ....	106
<b>Figura 55 :</b> Ácido betulínico <b>185</b> e seu derivado Bevirimat® <b>185</b> . ....	107
<b>Figura 56:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>191</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz).....	109
<b>Figura 57:</b> Expansão do espectro de RMN de $^1\text{H}$ , na região dos hidrogênios olefínicos e de $\text{H}_3$ (4.65 ppm) do composto <b>191</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz).....	109
<b>Figura 58:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>201</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz).....	112
<b>Figura 59:</b> Expansão do espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>202</b> na região de 4.1-5.9 ppm ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz).....	113
<b>Figura 60 :</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>202</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz).....	114
<b>Figura 61:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>203</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz).....	115
<b>Figura 62 :</b> Expansão do espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>203</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz).116	
<b>Figura 63:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>204</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz).....	117
<b>Figura 64:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>206</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz), via Yamaguchi modificada. ....	118
<b>Figura 65:</b> Derivado do furano ácido <b>170</b> .....	119
<b>Figura 66:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>210</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz).....	121
<b>Figura 67:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>210</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz).....	122
<b>Figura 68:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>212</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 6000 MHz).....	123
<b>Figura 69:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>212</b> ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz).....	123

## Lista de Esquemas

<b>Esquema 1:</b> Oxidação da $\beta$ -D-glicose. ....	3
<b>Esquema 2:</b> Mecanismo de oxidação da glicose. ....	5
<b>Esquema 3:</b> Etapas gerais para a síntese do ácido glucônico por catálise enzimática. ....	6
<b>Esquema 4:</b> Síntese do ácido-2-cetoglucônico(12). ....	13
<b>Esquema 5:</b> Reação aldólica com enolato pré-formado. ....	16
<b>Esquema 6:</b> Sobreposição de orbitais. ....	16
<b>Esquema 7:</b> Remoção do hidrogênio ácido de compostos carbonilados. ....	17
<b>Esquema 8:</b> Estados de transição propostos por Ireland. ....	18
<b>Esquema 9:</b> Estados de transição de Zimmerman-Traxler. ....	19
<b>Esquema 10:</b> Fragmento dos ácidos pterídicos. ....	20
<b>Esquema 11:</b> Primeiras reações organocatalisadas. ....	21
<b>Esquema 12:</b> Ciclo catalítico das reações catalisadas pela prolina. ....	22
<b>Esquema 13:</b> Reação aldólica utilizando organocatalisador. ....	23
<b>Esquema 14:</b> Reação de Diels-Alder catalisada por imidazolidinona. ....	24
<b>Esquema 15:</b> Limitações de catalisadores do tipo ácido fosfórico. ....	29
<b>Esquema 16:</b> Hidroaminação assimétrica. ....	31
<b>Esquema 17:</b> Reação aldólica organocatalisada. ....	33
<b>Esquema 18:</b> Indução do tipo 1,2. ....	34
<b>Esquema 19:</b> Modelo de Cram. ....	35
<b>Esquema 20:</b> Modelo de Cornforth. ....	36
<b>Esquema 21:</b> Modelo Cram-quelado. ....	36
<b>Esquema 22:</b> Reação de indução do tipo 1,2. ....	37
<b>Esquema 23:</b> Interação entre os substituintes. ....	38
<b>Esquema 24:</b> Modelo de Felkin. ....	38
<b>Esquema 25:</b> Modelo de Felkin. ....	39
<b>Esquema 26:</b> Estado de transição de indução assimétrica do tipo 1,3 (modelos de redução propostos por Evans e Narasaka). ....	42
<b>Esquema 27:</b> Indução do tipo 1,3 utilizando o modelo de Reetz. ....	42
<b>Esquema 28:</b> Proposta da análise retrossintética. ....	45
<b>Esquema 29:</b> Formação da DHA-TBS. ....	46
<b>Esquema 30:</b> Reação organocatalisada. ....	47
<b>Esquema 31:</b> Confôrmeros. ....	48
<b>Esquema 32:</b> Confôrmeros da enamina. ....	49
<b>Esquema 33:</b> Proposta do estado de transição do produto majoritário. ....	50
<b>Esquema 34:</b> Redução com indução do tipo 1,3- <i>anti</i> . ....	56
<b>Esquema 35:</b> Redução 1,3- <i>anti</i> . ....	57
<b>Esquema 36:</b> Formação do acetonídeo trans e dados de RMN de $^{13}\text{C}$ . ....	59
<b>Esquema 37:</b> Mecanismo de formação do acetonídeo utilizando 2,2 DMP. ....	60
<b>Esquema 38:</b> Remoção do TBS primário. ....	63
<b>Esquema 39:</b> Reação de oxidação. ....	67

<b>Esquema 40:</b> Mecanismo geral da oxidação de álcoois utilizando TEMPO e intermediários. ....	68
<b>Esquema 41:</b> Remoção dos protetores. ....	70
<b>Esquema 42:</b> Controle estereoquímico esperado da redução 1,3 com NaBH <sub>4</sub> . ....	75
<b>Esquema 43:</b> Preparação do diol 1,3- <i>syn</i> <b>160</b> . ....	76
<b>Esquema 44:</b> Preparação do acetonídeo <i>cis</i> <b>161</b> e sinais diagnósticos de RMN de <sup>13</sup> C. ....	78
<b>Esquema 45:</b> Preparação do composto <b>162</b> . ....	79
<b>Esquema 46:</b> Preparação do ácido <b>163</b> . ....	80
<b>Esquema 47:</b> Remoção dos protetores. ....	81
<b>Esquema 48:</b> Preparação do $\alpha$ -cetoácido <b>127</b> . ....	84
<b>Esquema 49:</b> Preparação do composto <b>164</b> . ....	84
<b>Esquema 50:</b> Preparação do composto <b>165</b> . ....	85
<b>Esquema 51:</b> Preparação do composto <b>127</b> . ....	87
<b>Esquema 52:</b> Preparação do composto <b>167a</b> . ....	91
<b>Esquema 53:</b> Preparação do composto <b>167a</b> . ....	92
<b>Esquema 54:</b> Resolução enzimática. ....	93
<b>Esquema 55:</b> Abertura do furano. ....	94
<b>Esquema 56:</b> Tipos de enolatos empregados em reações aldólicas. ....	96
<b>Esquema 57:</b> Adutos aldólicos preparados por enolato de boro. ....	97
<b>Esquema 58:</b> Preparação do aldeído <b>182</b> . ....	97
<b>Esquema 59:</b> Preparação do composto <b>185</b> . ....	98
<b>Esquema 60:</b> Preparação do composto <b>179</b> . ....	99
<b>Esquema 61:</b> Tentativas de preparação do composto <b>181</b> . ....	101
<b>Esquema 62:</b> Preparação do composto <b>177</b> . ....	105
<b>Esquema 63:</b> Preparação do composto <b>191</b> . ....	108
<b>Esquema 64:</b> Mecanismo da reação de Steglich. ....	110
<b>Esquema 65:</b> Preparação do composto <b>201</b> . ....	111
<b>Esquema 66:</b> Preparação do composto <b>202</b> . ....	112
<b>Esquema 67:</b> Preparação do composto <b>203</b> . ....	114
<b>Esquema 68:</b> Tentativas de preparação do composto <b>204</b> . ....	116
<b>Esquema 69:</b> Tentativas de preparação do composto <b>206</b> via Yamaguchi modificada. ....	117
<b>Esquema 70:</b> Tentativa de preparação do composto <b>207</b> . ....	119
<b>Esquema 71:</b> Tentativas de preparação do composto <b>209</b> . ....	120
<b>Esquema 72:</b> Tentativas de preparação do composto <b>211</b> . ....	122
<b>Esquema 73:</b> Mecanismo alternativo ao apresentado por Steglich. ....	124

**Lista de abreviaturas e acrônimos**

**ATP:** Trifosfato de adenosina

**BAIB:** (diacetóxi-iodo)benzeno

**Bn:** benzila

***t*-Bu:** *terc*-butila

**cm<sup>-1</sup>:** número de onda(s)

**CCD:** cromatografia em camada delgada

**COSY:** *correlation spectroscopy*

**D:** dimensão

**d:** densidade (g/mL)

**CSA:** ácido (±)-10-canforsulfônico

**DCC:** *N,N'*-dicicloexilcarbodiimida

**DCE:** dicloroetano

**DDQ:** 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona

**DEPT:** *distorsionless enhancement by polarization transfer*

**DHA-TBS:** Di-hidróxicetona sililada

**DIBAL-H:** Hidreto de di-isobutilalumínio

**DIPEA:** di-isopropiletilamina

**DIC:** *N,N'*-di-isopropilcarbodiimida

**DMAP:** 4-(*N,N*-dimetilamino)piridina

**DMF:** Dimetilformamida

**DMP:** periodinana de Dess-Martin

**DMSO:** Dimetil sulfóxido

***ed*:** excesso diastereoisomérico

***ee*:** excesso enantiomérico

**EI:** ionização por elétron

**equiv:** equivalente

**ET:** estado de transição

***ds*:** diastereosseletividade

**EDC.HCl:** Cloridrato de *N, N'*- dimetilaminopropil etilcarbodiimida

**EI:** ionização por elétron



**ESI:** ionização por *electrospray*

**c-Hex:** cicloexil

**GOD ou GOX:** glucose oxidase

**HRMS:** *high-resolution mass spectrometry*

**HSQC:** *heteronuclear single quantum correlation*

**Hz:** Hertz

**IBX:** ácido 2-iodoxibenzóico

**Ipc:** isopinocanfeil

**IV:** infravermelho

**J:** constante de acoplamento

**LDA:** di-isopropilamideto de lítio

**lit:** valor da literatura

**LP:** Lone pair – par de elétrons não-ligantes

**LUMO:** orbital molecular não-ocupado de menor energia

**Me:** metil

**MOM:** metóxi-metil

**M:** molar (mols por litro)

**max:** máximo

**MHz:** megaHertz

**min:** minuto(s)

**m/z:** razão massa-carga

**NaH:** hidreto de sódio

**NBS:** N-bromosucinimida

**NMO:** N-óxido de 4-metilmorfolina

**NMP:** N-metil-2-pirrolidinona

**NBO:** *natural bond orbital*

**PCC:** clorocromato de piridínio

**PDC:** dicromato de piridínio

**pe:** ponto de ebulição

**Ph:** fenila

**PMB:** *para*-metoxibenzila

**ppm:** partes por milhão

**PPTS:** *para*-tolueno sulfonato de piridínio

**quant:** quantitativo

**rd:** razão diastereoisomérica

**Rf:** fator de retenção

**RMN:** ressonância magnética nuclear

**SOMO:** orbital molecular semipreenchido (*single occupied molecular orbital*)

**t.a.:** temperatura ambiente

**TADDOL :**  $\alpha,\alpha,\alpha,\alpha$ -tetraaril-1,3-dioxolane-4,5-dimetanol

**TBAF:** fluoreto de tetrabutilamônio

**TBS:** *terc*-butildimetilsilil

**TCBC:** cloreto de 2,4,6-triclorobenzoíla

**TEMPO:** 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxil

**Tf:** trifluorometanosulfonil (triflil)

**TFA:** ácido trifluoroacético

**THF:** tetraidrofurano

**TMS:** trimetilsilil ou tetrametilsilano

**TPAP:** perrutenato de tetrapropilamônio

**Ts:** *para*-toluenosulfonil

**°C:** graus Celsius

**[ $\alpha$ ]:** rotação específica

$\delta$ : deslocamento químico

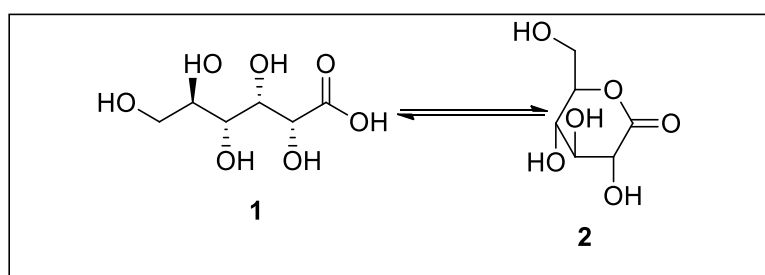
$\mu$ : micro

**v:** número de onda

## 1. Introdução

O ácido glucônico (**1**) é um composto orgânico multifuncional, descoberto em 1870<sup>1</sup> por Hlasiwertz e Habermann, com excelentes propriedades como toxicidade e corrosividade<sup>2</sup> extremamente baixas, não volátil, formando em soluções alcalinas complexos com íons metálicos solúveis em água, e oferece aplicações na construção, nas indústrias química, farmacêutica, alimentícia, dentre outras<sup>3</sup>.

O ácido glucônico pode existir em equilíbrio na forma acíclica e cíclica (**Figura 1**), onde a forma cíclica **2** resulta de uma reação intramolecular entre a porção ácida e o grupo hidroxila do C-5 para formar uma lactona. Em solução aquosa, as duas formas estão em equilíbrio, sendo que em pH 7, predomina a forma cíclica. Como o anel contém cinco átomos de carbono e um átomo de oxigênio, o que lembra a estrutura do pirano, a forma cíclica do ácido glucônico também é considerada como glucopiranosose.



**Figura 1:** Estrutura do ácido glucônico (**1**) e glucono- $\delta$ -lactona(**2**).

Neste anel glucopiranosose, cada carbono está ligado a um grupo hidroxila lateral com exceção do quinto átomo, que se liga ao sexto átomo de carbono fora do anel, formando um grupo CH<sub>2</sub>OH.

Os ácidos orgânicos representam a terceira maior categoria, após antibióticos e aminoácidos, no mercado mundial de fermentação. O ácido cítrico<sup>4</sup>, por exemplo, domina o mercado de ácidos orgânicos devido à sua aplicação em vários campos. Já o ácido glucônico, está disponível no mercado como uma solução aquosa de grau técnico 50% (em massa).

<sup>1</sup> Röhr, M. Kubicek, C.P., Kominek, J.; *Verlag Chemie*, **1983**, 3, 455.

<sup>2</sup> Shindia, A. A.; El-Sherbeny, G. A.; El-Esay, A. E.; Sheriff, Y. *The Korean Society of Microbiology*, **2006**, 34, 22.

<sup>3</sup> Hustede. Haberstroh, H.; Schnzig E.; **2000**; Gluconic acid: Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry. a) Anastassiadis S, Aivasidis A, Wandrey C.; *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2003**, 61, 110. b) Znad H, Markos J, Bales V.; *Process Biochem.* **2004**, 39, 1341.

<sup>4</sup> Marz, U.; [www.bccresearch.com](http://www.bccresearch.com), **2005**

O ácido glucônico foi identificado pela primeira vez, por Molliard<sup>5</sup> em 1922 na *Sterigmatocystis nigra*, atualmente conhecida como *Aspergillus niger*. Molliard, demonstrou também a produção de ácido glucônico em espécies bacterianas como *Pseudomonas*, *Gluconobacter*, *Acetobacter* e várias espécies de fungos. O ácido glucônico é um constituinte natural disponível em alimentos<sup>6</sup> e produzido por diferentes microrganismos como bactérias e fungos<sup>7</sup>.

O ácido glucônico é produzido em grande escala através da oxidação parcial da glicose de três maneiras: catálise química, fermentativa ou microbiológica e catálise enzimática.

### 1.1. Catálise química

Durante a conversão por catálise química normalmente são empregados catalisadores metálicos de Pt, Pd e Au ou bimetálicos constituídos por Pd junto a outro metal como Bi, Tl, Sn e Co. As reações de catálise química geralmente apresentam baixa seletividade para o ácido glucônico e os catalisadores podem sofrer desativação durante a reação<sup>8</sup>. Este processo apresenta bons resultados, mas as complicações associadas a ele dificultam sua utilização.

### 1.2. Catálise fermentativa

A catálise fermentativa é uma das rotas mais utilizadas, para a produção do ácido glucônico, e isso se explica pelo bom rendimento do processo, baixa quantidade de subprodutos formados e da possibilidade do emprego da glicose comercial como substrato para a reação enzimática. Apesar destas vantagens, este processo apresenta duas desvantagens: a primeira está associada à diminuição da produtividade, resultante da inibição do microrganismo, provocada pela glicose ou pelo ácido glucônico produzido; a segunda desvantagem consiste em separar o produto do caldo da fermentação, visto que, o processo de transformação produz uma grande quantidade de resíduos<sup>3</sup>. Em meio as dificuldades destes métodos, cresceu o interesse em aplicar a catálise enzimática para a preparação do ácido glucônico.

---

<sup>5</sup> Molliard, M. *CR Acad. Sci.* **1992**, *174*, 881.

<sup>6</sup> Ramachandran S, Fontanille P, Pandey A, Larroche C. ; *Food Biotechnol.* **2006**, *44*,185.

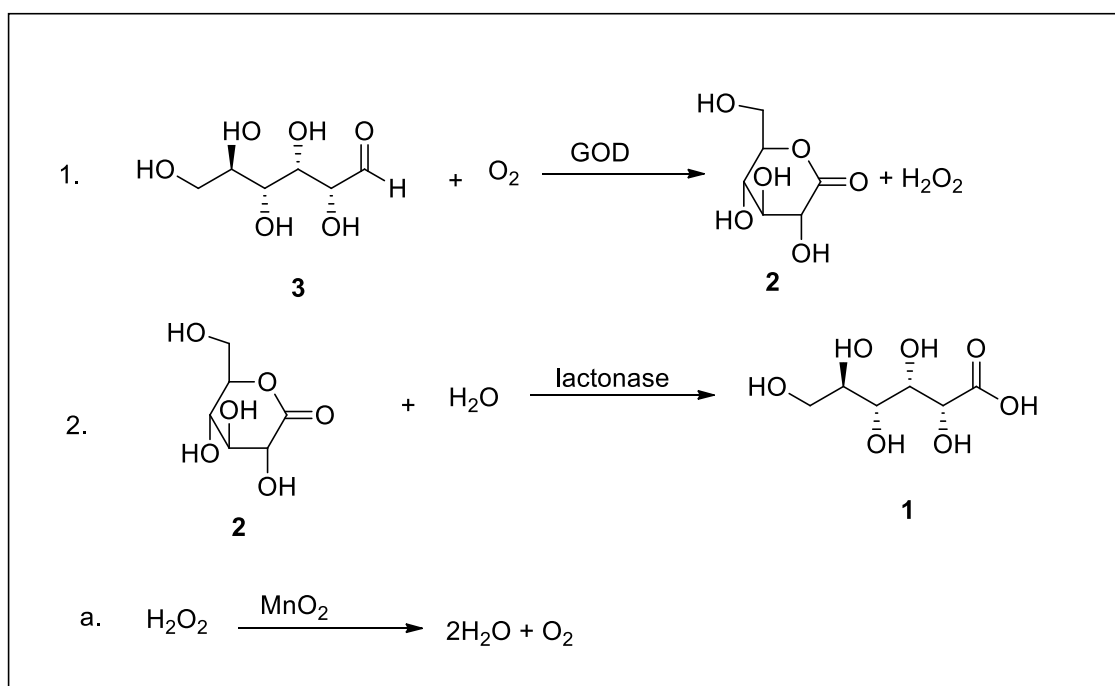
<sup>7</sup> Purane, N. K.; Sharma, S. K.; Salunkhe, P. D.; Labade, D. S.; Tondlikar, M. M.; *J. Microb. Biochem. Technol.* **2012**, *4*, 92.

<sup>8</sup> Liu, J.; Cui, Z.; *J. Membr. Sci.*, **2007**, *302*, 180.

### 1.3. Catálise enzimática

No processo de catálise enzimática, a utilização da glicose oxidase oferece vantagens, como a especificidade, promovendo em alguns casos a conversão da glicose em ácido glucônico em aproximadamente 100%, além de reduzir o tempo reacional quando comparada à catálise fermentativa. A oxidação da glicose a ácido glucônico pela GOD ocorre em duas etapas:

- Na primeira etapa ocorre a formação da *D*-gluconolactona e peróxido de hidrogênio por ação catalítica da GOD sobre a  $\beta$ -D-glicose.
- Na etapa seguinte, tanto a *D*-gluconolactona quanto o peróxido de hidrogênio são decompostos espontaneamente ou por intermédio de catalisadores como lactonase,  $MnO_2$  ou catalase, concomitantemente (**Esquema 1**).



**Esquema 1:** Oxidação da  $\beta$ -D-glicose.

O ácido glucônico também pode ser produzido através de uma reação de desidrogenação<sup>9</sup> da glicose, catalisada pela GOX ou por oxidação do grupo aldeído em

<sup>9</sup> Pazur, J.H.; K. Kleppe, *Biochemistry*, **1964**, *3*,578.

C- 1 de  $\beta$ -D-glicose a um grupo carboxila resultando na produção da glucono -  $\delta$  – lactona e peróxido de hidrogênio<sup>10</sup>.

A formação do ácido glucônico está diretamente relacionada com a atividade da enzima. Por exemplo, a indução da enzima em presença de níveis elevados de glicose, necessita valores de pH em torno de 5,5 e quantidade saturada de oxigênio dissolvido nas condições do meio reacional. Em geral, o pH do meio deve apresentar-se num intervalo de 4.5 – 6.5, pois determinadas enzimas só se encontram ativas com pH neutro, como é o caso da glucose oxidase (GOX), que é inativada a um pH inferior a 3. E para que o pH esteja entre os valores desejados, é adicionado ao meio reacional um agente neutralizante, como o carbonato de cálcio ou o carbonato de sódio<sup>11</sup>. Por exemplo, utilizando *Aspergillus niger* como agente enzimático os padrões de pH devem estar em conformidade aos intervalos apresentados na **Tabela 1**.

**Tabela 1:** Condições de fermentação para produção do ácido glucônico utilizando *Aspergillus niger*.

Parâmetros	Componentes	Intervalo/Quantidades
<b>Hidratos de Carbono</b>	Glicose	110-250 g/L
<b>Oligoelementos</b>	Sulfato de magnésio Hidrogenofosfato de amônio Di-hidrogenofosfato de potássio	Baixa concentração
<b>Oxigênio</b>	Ar ou oxigênio puro	4 bar 2 L/min
<b>pH</b>	-	4.5 – 6.5
<b>Temperatura</b>	-	30 °C

A produção do ácido glucônico, utilizando enzimas, tem a vantagem de evitar a purificação dos produtos em todas as etapas se a enzima é imobilizada. No entanto, esta abordagem ainda é incomum na indústria<sup>12</sup>.

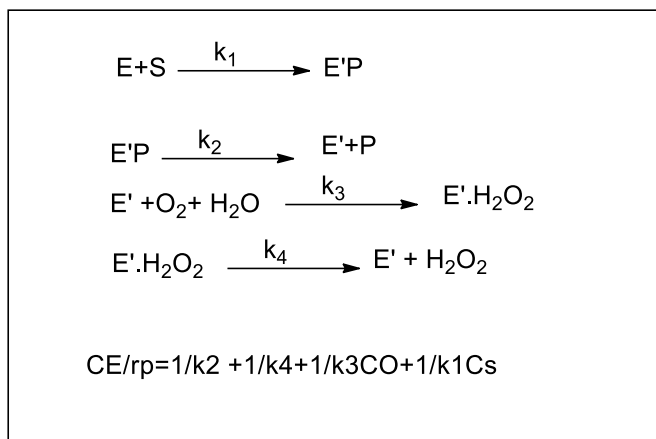
<sup>10</sup> Wilt, H.G.J.; *Ind. Eng. Prod. Res.* **1972**, *11*, 370.

<sup>11</sup> Singh, O.V.; Kumar, R.; *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2007**, *75*, 713.

<sup>12</sup> Godjevargova, T.; Dayal R., Turmanova, S.; *Macromol. Biosci.* **2004**, *4*.

#### 1.4. Cinética de produção do ácido glucônico

Os trabalhos de Nakamura e Yasuyuki<sup>13</sup> propõem um mecanismo para a oxidação da glicose através da enzima GOX em quatro etapas (**Esquema 2**). Neste processo, a catalase é utilizada para a decomposição do peróxido de hidrogênio.



**Esquema 2:** Mecanismo de oxidação da glicose.

No **Esquema 2**,  $k_1$  a  $k_4$  são as constantes das reações de oxidação e redução, enquanto E e E' são as formas oxidada e reduzida da GOX, S é o substrato (glicose) e P o produto formado (ácido glucônico).

Geralmente, para a formação do ácido glucônico, além da glicose é necessário a existência de outra fonte de hidratos de carbono e de três enzimas: a glicose oxidase, lactonase e a catalase<sup>14</sup>. Em 1992 Witteveen<sup>15</sup> em concordância com os trabalhos de Mischak<sup>16</sup>, confirmaram a presença destas enzimas na membrana da célula e a formação do ácido glucônico no fungo correspondendo a uma reação extracelular.

O método enzimático tem sido amplamente utilizado para a produção do ácido glucônico e consiste no seguinte princípio: o ácido *D*-glucônico é fosforilado a *D*-gluconato -6-fosfato por ATP na presença da enzima gluconato-quinase, com formação simultânea de ADP. Na presença de NADP, o *D*-gluconato-6-fosfato é oxidativamente

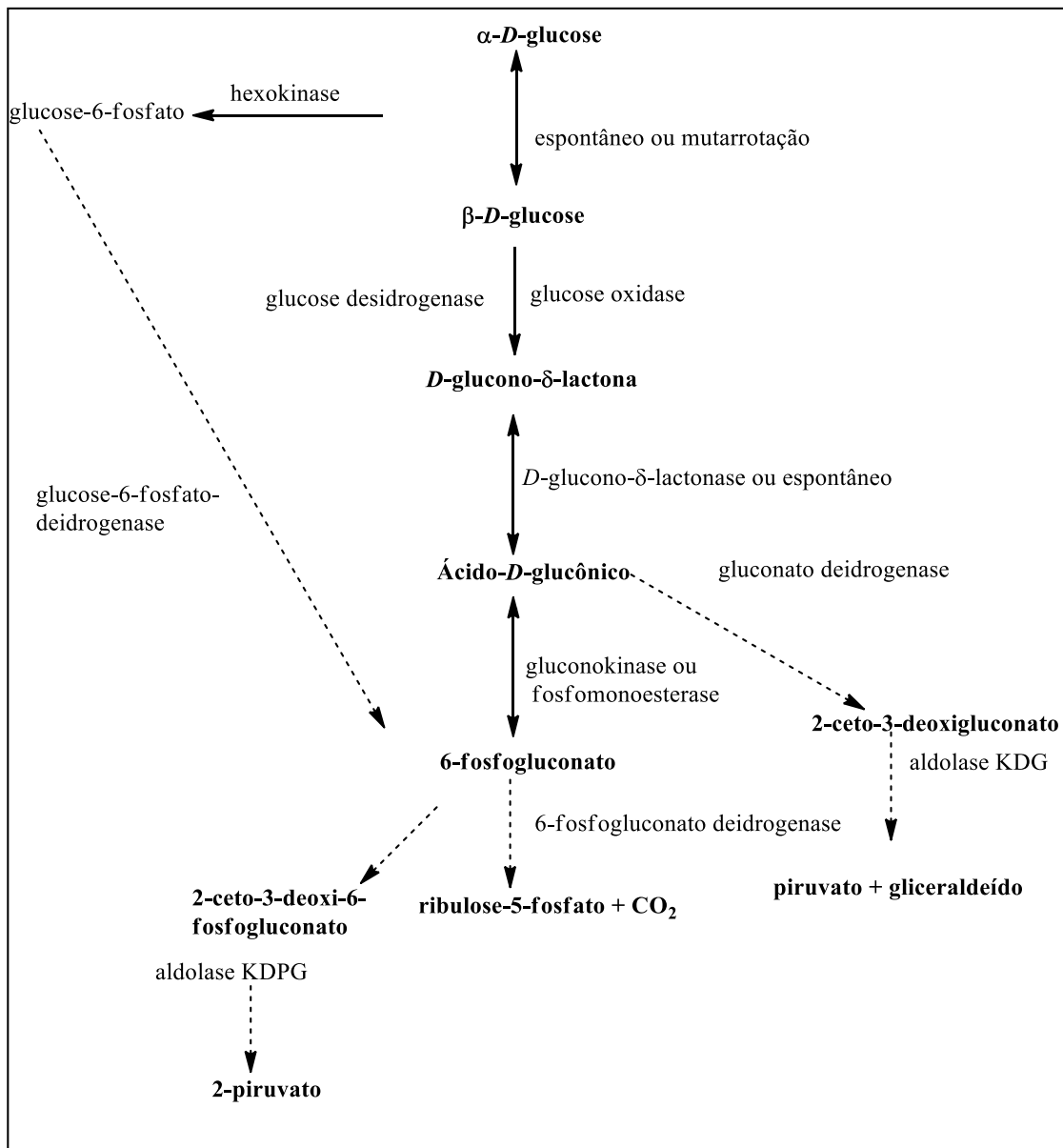
<sup>13</sup> Nakamura, T.; Yasuyuki, O.; *J. Biochem.* **1962** 52, 214. a) Sikula, I.; Markos, J. *Chem. Pap.* **2008**, 62,10.

<sup>14</sup> Kubicek, C. P.; Punt, P.; Visser, J.; Production of Organic Acids by Filamentous Fungi. In M. Hofrichter. *The Mycota: Industrial Applications X*, **2010**, 215.

<sup>15</sup> Witteveen, C. F. B., Veenhuis, M. e Visser, J; *Appl. Environ. Microbiol.* **1992**, 58, 1190.

<sup>16</sup> Mischak, H., Kubicek, C. P.; Röhr, M.; *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **1985**, 21, 27.

descarboxilado por 6-fosfogluconato desidrogenase<sup>17</sup> da ribulose-5-fosfato com a formação de NADPH reduzida (**Esquema 3**).



**Esquema 3:** Etapas gerais para a síntese do ácido glucônico por catálise enzimática.

O NADPH é formado estequiometricamente, e a sua quantificação permite fazer a determinação direta da quantidade de ácido *D*-glucônico produzido. Este método envolve um fungo filamentoso da *A. niger* e paralelo a esta enzima, outras espécies bem

<sup>17</sup> Bergmeyer, H.U.; *Methods of Enzymatic Analysis*, 1986, 4,220.



estabelecidas comercialmente como *A. terreus*, *Penicillium*, *Gliocadium*, *Scopulariopsis*, *G. oxydans*, *G. diazotrophicus*, *Mobalis* Z., *A. methanolicus*, *P. florescens*, a espécie de *Morexella*, *Tetracoccus*, *Pullularia*, *Micrococcus*, *Enterobacter* e *Scopulariopsis* e *Gonatabotrys* têm sido utilizadas<sup>18</sup>.

Cerca de 50.000-60.000 toneladas de ácido glucônico são produzidas anualmente em todo o mundo utilizando glicose. No entanto, o uso do ácido glucônico e seus derivados é restrito, devido aos elevados preços, cerca de US \$ 1,20-8,50 / kg.

Devido a limitações relacionadas à sua preparação, o método enzimático é o mais eficiente e dominante para a preparação do ácido glucônico. A glicose e a sacarose refinadas têm sido os principais substratos para a produção de ácido glucônico<sup>19</sup> e o processo pode ser economizado, substituindo os hidratos de carbono convencionais refinados com substratos mais econômicos.

Para minimizar os custos do método enzimático, uma grande quantidade de matéria-prima produzida na agricultura e processos industriais podem ser utilizados para a produção do ácido glucônico. Fontes alternativas como amido de milho, mostos de uvas, banana, resíduos de processamento de alimentos, figos, soro de queijo, melão de beterraba e solução sacarificada de resíduos de papel têm sido testadas para tornar o processo de fermentação do ácido glucônico mais econômico<sup>20</sup>.

#### 1.4.1. Determinação do ácido glucônico

Existem vários métodos para determinar a concentração do ácido *D*-glucônico ou a *D*-glucono- $\delta$ -lactona, entre eles citam-se os métodos isotacoforetico<sup>21</sup>, hidroxamato<sup>22</sup>, químicos, electroquímicos, bioquímicos, bioelectroquímicos, fotocatalíticos e enzimáticos. Além destes métodos, a concentração do ácido glucônico pode ser determinada por cromatografia em fase gasosa dos derivados trimetilsilil (TMS),

---

<sup>18</sup> May, O.E.; Herrick, H.T.; Moyer, A. J., P.A. *Ind. Eng. Chem.* **1934**, *26*, 575. a) Moyer, A.J.; *Chem. Abstr.* **1940**, *38*, 5360. b) Wells, P.A., Moyer, A.J.; Stubbs, J.J.; Herrick, H.T.; May, O.E.; *Ind. Eng. Chem.* **1937**, *29*,635.

<sup>19</sup> Ray S, Banik A.K.; *Ind. J. Exp Biol.* **1994**, *32*, 865. a) Silveira, M.; Wisbeck, E.; Lemmel, C.; Erzinger, G. da Costa, J.P.; *J Biotechnol.* **1999**, *75*, 99.

<sup>20</sup> Roukas, T.; Harvey, L.; *Biotechnol Lett.* **1988**, *10*, 289. a) Buzzini P, Gobbetti M, Rossi J, Ribaldi M.; *Biotechnol Lett*, **1993**, *15*, 151. b) Roukas, J.; *Ind. Microbiol Biotechnol.* **2000**, *25*, 298. c) Mukhopadhyay, R.; Chatterjee, S.; Chatterjee B.P.; Banerjee P.C.; Guha, A.K.; *Int Dairy J*, **2005**, *15*, 299. d) Ikeda, Y. Park E.Y.; Okuda, N.; *Bioresour Technol.* **2006**, *97*, 1030. e) Singh, O.V, Singh, R.P.; *J Appl Microbiol.* **2006**, *100*, 1114.

<sup>21</sup> Everaerts, F.M.; Beckers, J.L.; Verheggen, T.P.E.M.; *Isotachopheresis – Theory, Instrumentation and Applications*, Amsterdam, The Netherlands, **1976**.

<sup>22</sup> Lien, O.G. Jr.; *Anal. Chem.* **1959**, *31*, 1363.

preparado através da metodologia de Laker e Monte<sup>23</sup>, utilizando inositol como padrão interno. O ácido glucônico também pode ser determinado por precipitação, a partir de soluções hiper-saturadas do gluconato de cálcio, a baixas temperaturas e subsequentemente liberado através da adição de ácido sulfúrico estequiométrico para a remoção do cálcio como sulfato. Utiliza-se ainda, o método catiônico que se dá por meio da passagem da solução do gluconato de cálcio, em uma coluna contendo resina catiônica forte, permitindo assim a absorção dos íons de cálcio.

### 1.5. Características gerais do ácido glucônico e seus sais

O ácido glucônico é um dos 16 estereoisômeros do ácido 2,3,4,5,6- penta-hidróxi-hexanoico. Este ácido, possui uma propriedade interessante de inibir a amargura nos gêneros alimentícios, e outras características encontram-se descritas na **Tabela 2**.

**Tabela 2:** Principais características do ácido glucônico.

	Ácido glucônico
Natureza	Não-corrosivo, levemente ácido, pouco irritante, inodoro, atóxico, facilmente biodegradável e atóxico.
Peso molecular	196,16 g/mol.
Fórmula química	C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> O <sub>7</sub>
Nome IUPAC	Ácido 2,3,4,5,6-penta-hidróxi-hexanoico.
Pka	3.7
Ponto de fusão (50% em solução)	<12 <sup>o</sup> C
Ponto de ebulição (50% em solução)	>100 <sup>o</sup> C
Aspecto físico/aparência	Claro à castanho.
Solubilidade	Solúvel em água.
Acidez	Sabor refrescante, macio e suave.
Densidade	1.24g/mL

<sup>23</sup> Laker, M.F.; Mount, J.N.; *Clin. Chem.* **1980**, 26, 441.

### 1.5.1. Gluconatos ou sais do ácido glucônico

Os sais do ácido glucônico são chamados gluconatos; gluconatos são substâncias naturais que em organismos vivos, quer seja na forma de ácido *D*-glucônico ou como 1,5- $\delta$ -lactona, atuam como intermediários importantes no metabolismo de carboidratos. Os gluconatos são biodegradáveis, tanto em condições aeróbicas como anaeróbicas<sup>24</sup>.

Além disso, como o poder sequestrante dos gluconatos tende a diminuir rapidamente após a diluição ou queda do pH, destrói-se o complexo de forma eficaz através do tratamento biológico, semelhante ao das águas residuais.

O ácido glucônico e os seus sais de sódio, potássio e cálcio são todos caracterizados por uma baixa pressão de vapor e baixo coeficiente<sup>2526</sup> de partição do *n*-octanol / água estimado em: -5,99 para o sal de sódio, -7,51 para o sal de cálcio, -5,99 para o sal de potássio e -1,87 para o ácido livre ).

O gluconato de sódio, principal forma de ácido glucônico, é preparado por troca iônica, através de um processo descrito por Blom e colaboradores em 1952<sup>27</sup>. O gluconato de sódio, preparado a partir do caldo fermentado é filtrado e concentrado a 45 % ( massa por volume ), seguido da adição de solução de hidróxido de sódio para elevar o pH 7,5 e posterior secagem. O tratamento desta solução com carvão ativado antes do processo de secagem é praticado para a obtenção de um produto refinado. O gluconato de sódio tem um alto poder de sequestro metálico<sup>28</sup>, e, é um bom quelante em pH alcalino; sua ação é comparativamente melhor que o EDTA, NTA e outros quelantes. As soluções aquosas de gluconato de sódio são resistentes as reações de oxidação e redução a temperaturas elevadas.

A maioria dos compostos glucônicos estão listados como aditivos alimentares permitidos, contanto que nenhuma regulamentação especial limita a sua utilização<sup>29</sup>. O ácido glucônico é apresentado no conselho diretivo do Parlamento Europeu No. 95/2 / CE, como um aditivo alimentar autorizado com o código E574. O FDA (Food and Drug

<sup>24</sup> Moyer, A.J.; Process for the Gluconic acid production, *US patent*, No. 2351500, 1940.

<sup>25</sup> Silva, L. R.; Ferreira, M. M. C. *Quim. Nova* **2003**, 26, 312.

<sup>26</sup> O coeficiente de partição é a relação entre a concentração de um dado composto em uma mistura em equilíbrio de duas fases imiscíveis entre si, mais especificamente o *n*-octanol / água.

<sup>27</sup> Blom, R.H.; V.F.; Pfeifer, A.J. Moyer, D.H. Traufler, H.F.; *Ind. Eng. Chem.* **1952**, 44, 435.

<sup>28</sup> Gluconate Application Uses, <http://www.pmpinc.com/Application-Uses>.

<sup>29</sup> Gluconic acid and Gluconate salts, <http://www.jungbunzlauer.com/products-applications/products/gluconates.html>, **2005**. a) Röhr, M. C.P.; Kubicek, J. Kominek, *Verlag Chemie, Weinheim Germany*, **1983**, 455.

Administration), órgão regulamentador americano para alimentos e insumos farmacêuticos sendo fundamentalmente utilizado na indústria alimentícia como acidulante, atribuiu o gluconato de sódio o GRAS ( geralmente reconhecido como seguro) e seu uso em alimentos é permitido, sem limitação<sup>30</sup>.

A atual produção comercial do gluconato de sódio, utiliza a fermentação submersa que envolve a utilização de glucose e hidróxido de sódio alimentares como agentes de neutralização<sup>31</sup> (o pH é mantido entre 6,0-6,5 e a temperatura próximo à 34 ° C ).

Outra característica relevante do gluconato de sódio está relacionada com a sua biodegradabilidade e a possibilidade de ser utilizado como eficiente plastificante e inibidor de amargura em gêneros alimentícios<sup>32</sup>.

O gluconato de cálcio é um importante produto entre os derivados de ácido glucônico e se encontra disponível na forma de comprimidos, pó e gel. Para a obtenção do gluconato de cálcio, o hidróxido de cálcio ou carbonato de cálcio são utilizados como agentes neutralizantes. Eles são adicionados ao caldo nutritivo acompanhado por aquecimento e agitação vigorosa. O caldo é concentrado a uma solução supersaturada e quente de gluconato de cálcio, seguindo-se o arrefecimento a 20°C e adição de solventes miscíveis em água, que cristalizam o composto. Um tratamento do produto com carvão ativado facilita o processo de cristalização e finalmente eles são centrifugados e lavados várias vezes a seco em uma temperatura de 80°C .

Devido à sua ampla gama de aplicações e boa capacidade de ação, o estudo de complexos metal-gluconato recebe cada vez mais atenção<sup>33</sup>, incluindo a interação de vários cátions metálicos com hidratos de carbono <sup>34</sup>.

## 1.6. Aplicações

Nos últimos anos, o ácido glucônico e os seus sais, têm sido utilizados na formulação de produtos alimentares, farmacêuticos e produtos de higiene<sup>35</sup>.

O ácido glucônico é muito usado no domínio industrial, pelas suas propriedades complexantes. O seu éster interno, glucono - $\delta$ -lactona, confere um sabor inicialmente

---

<sup>30</sup> Gluconic acid, 2005, [www.jungbunzlauer.com](http://www.jungbunzlauer.com)

<sup>31</sup> R.H. Blom, V.F. Pfeifer, A.J. Moyer, D.H. Traufler, H.F.; Conway; *Ind. Eng. Chem.* **1952**, *44*, 435.

<sup>32</sup> Breslin, P.A.S.; Beauchamp, G.K. *Chem. Senses.* **1995**, *20*, 609.

<sup>33</sup> Sawyer, D. T.; *Chem. Rev.* **1964**, *64*, 633.

<sup>34</sup> Gyurcsik, B.; Nagy, L. *Chem. Rev.* **2000**, *203*, 81.

<sup>35</sup> Moksia, J. C.; Larroche, J.B.; *Biotechnol. Lett.* **1996**, *18*, 1025.

doce, que mais tarde se torna ligeiramente ácido. O ácido glucônico tem sido utilizado como aditivo de alimentos e bebidas, atuando como regulador de acidez em soluções de esterilização, branqueamento na fabricação de alimentos e como um sal dos produtos farmacêuticos. Diferentes sais de ácido glucônico encontram várias aplicações baseadas em suas propriedades. O sal de sódio do ácido glucônico tem uma propriedade notável em quelar cálcio e outros íons de metais di e trivalentes. É utilizado nas preparações para lavagem de garrafas, auxiliando na prevenção da formação de incrustações e a sua remoção do vidro. É bem adequado para a remoção de depósitos calcários de metais e outras superfícies, incluindo leite ou cerveja em escala de ferro galvanizado ou aço inoxidável. A sua propriedade em sequestrar ferro em determinado intervalo de pH é explorada na indústria têxtil, impedindo a deposição de ferro em poliéster e desengomagem de tecidos de poliamida. É também utilizado na metalurgia para a desoxidação alcalina, bem como na lavagem de paredes pintadas e remoção do carbonato metálico precipitando sem causar corrosão. Ainda encontra aplicação como um aditivo para cimento, controlando o tempo de cura e aumenta a força e resistência à água do cimento<sup>36</sup>.

Medicinalmente, o ácido glucônico e seus derivados, têm sido aplicados no tratamento de doenças neurodegenerativas<sup>37</sup> como por exemplo o mal de Alzheimer, doença de Parkinson, doença de Huntgton, degeneração espinocerebelar, etc.

O metabolismo dos gluconatos está bem caracterizado em procariotas, onde é conhecida a sequência a degradar-se por fosforilação gluconoquinase, sabe-se pouco do metabolismo dos gluconatos em seres humanos, mas recentemente a atividade gluconoquinase humana foi identificada propondo questões sobre o papel metabólico de gluconato em seres humanos<sup>36</sup>.

Rohatgi e colaboradores<sup>38</sup>, explicam a expressão recombinante, purificação e caracterização bioquímica da *isoforma L* da gluconoquinase humana junto a especificidade para o substrato e ensaios cinéticos da enzima na reação catalisada. De acordo com os autores, a enzima demonstrou ser um dímero com atividade de fosforilação dependente da ATP<sup>39</sup> e especificidade estrita para o gluconato.

---

<sup>36</sup> Wong, C.; Wonh, K.; Chen, X.; *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2008**, *78*, 927.

<sup>37</sup> Hu, Z.P; Browne, E.R.; Liu, T.; Angel, E. T.; Ho, P.C.; Chan, E. C.Y.; *J. Proteome Res.* **2012**, *11*, 5903.

<sup>38</sup> Rohatgi, N.; Nielsen, TK, Bjørn SP, Axelsson I, Paglia G, Voldborg BG, Palsson BO, Rolfsson Ó. *PLoS ONE* **9** e98760, **2014**.

<sup>39</sup> Lindqvist, Y.; Sprenger, G. A.; Kraft, L.; *J. Mol. Biol.* **2002**, *318*, 1057.

A fim de avaliar o impacto metabólico dos gluconatos em seres humanos, pode-se modelar o metabolismo utilizando a análise de rede metabólica em estado estacionário. Os resultados indicam que, mudanças significativas do fluxo metabólico em vias anabólicas ligada à “shunt” monofosfato hexose (HMS) são induzidas através de um pequeno aumento na concentração de gluconato. Isto se deve a participação da enzima em um contexto específico na rota do fluxo de carbono para o HMS que em humanos, permanece pouco explorado.

O gluconato de cálcio, é empregado como fonte de cálcio para o tratamento da deficiência de cálcio por administração oral ou intravenosa e na forma de gel, pode ser utilizado para tratar queimaduras causadas pelo ácido fluorídrico ou ainda para a nutrição animal. Gluconato e fosfogluconato de ferro são utilizados na terapia de ferro. O gluconato de zinco é usado como um material para a cura de feridas, resfriado comum e várias doenças causadas por deficiências de zinco, tais como a maturação sexual retardada, letargia mental, alterações da pele e a suscetibilidade a infecções. Ele é utilizado no tratamento da carne, em produtos lácteos, em produtos de panificação como um componente de fermentação e como um agente aromatizante em sorvetes.

### 1.6.1. Recuperação

O processo de recuperação do ácido glucônico depende do método utilizado para a neutralização do caldo e a natureza das fontes de carbono utilizadas. Geralmente, o processo é semelhante aos processos de fermentação que utilizam espécies fúngicas e bacterianas. A recuperação de ácido glucônico livre, a partir do gluconato de cálcio, ocorre com a decoloração, concentração e exposição do sal a -10 °C na presença ou ausência de um álcool, sendo assim, o sal de cálcio do ácido glucônico é cristalizado e em seguida recuperado e purificado.

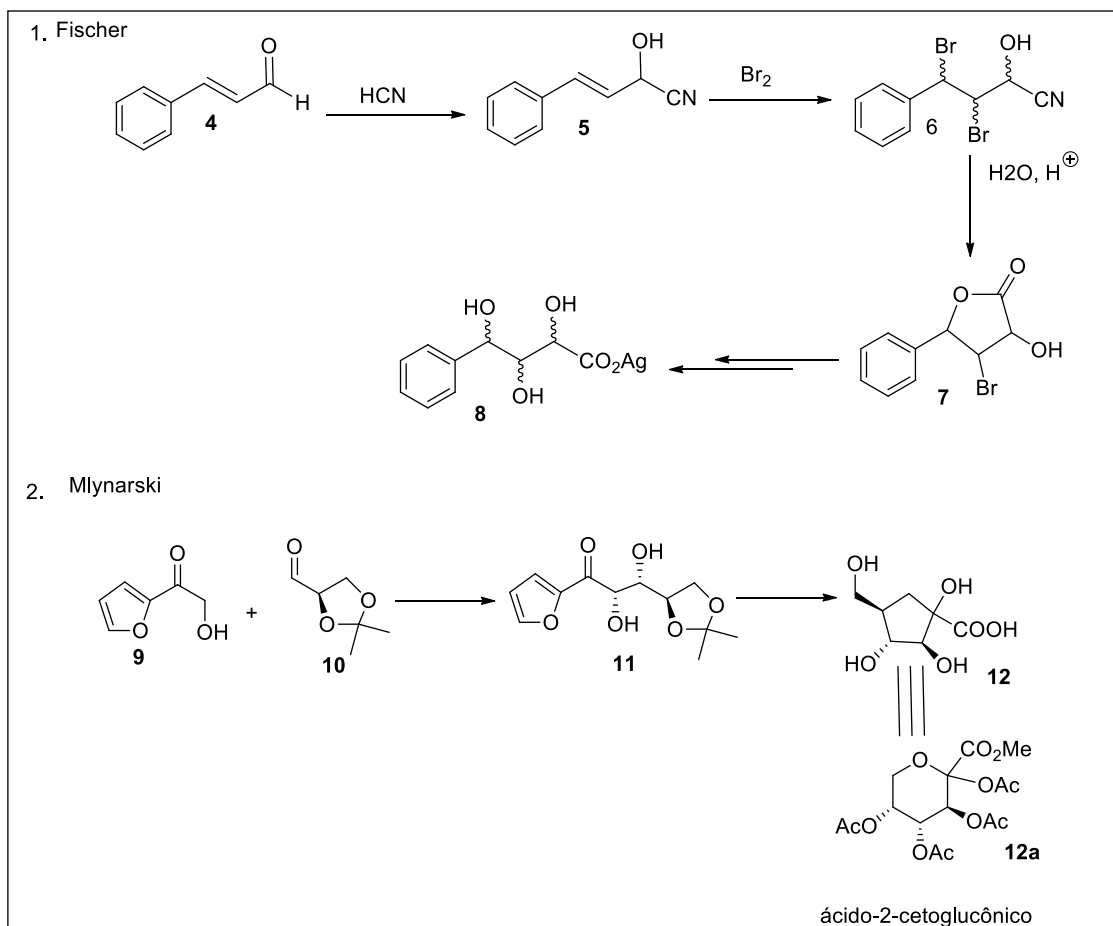
A despeito da diversidade de aplicações do ácido glucônico, existem poucos trabalhos relacionados à sua preparação e derivados. Isto provocou um vácuo na literatura, e apenas exemplos isolados como os trabalhos do ilustre professor Fischer<sup>40</sup> são encontrados, e recentemente os trabalhos de Mlynarski<sup>41</sup> e colaboradores na síntese total do ácido-2-cetoglucônico utilizando derivados do furano. Esses autores reportaram

---

<sup>40</sup> Fischer, E.; Stewart, J.; *Eur. J. Org. Chem.* **1892**, 25, 2555.

<sup>41</sup> Mlynarski, J.; Ba, S.; *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 6112.

em seus trabalhos, a dificuldade em obter o produto de interesse na forma livre ou hidroxilada, havendo para o efeito a necessidade de uma etapa adicional. Isto é, para o trabalho do Fischer obteve-se o composto na forma de um sal de prata, enquanto para Mlynarski o composto de interesse foi obtido na forma acetilada (**Esquema 4**).



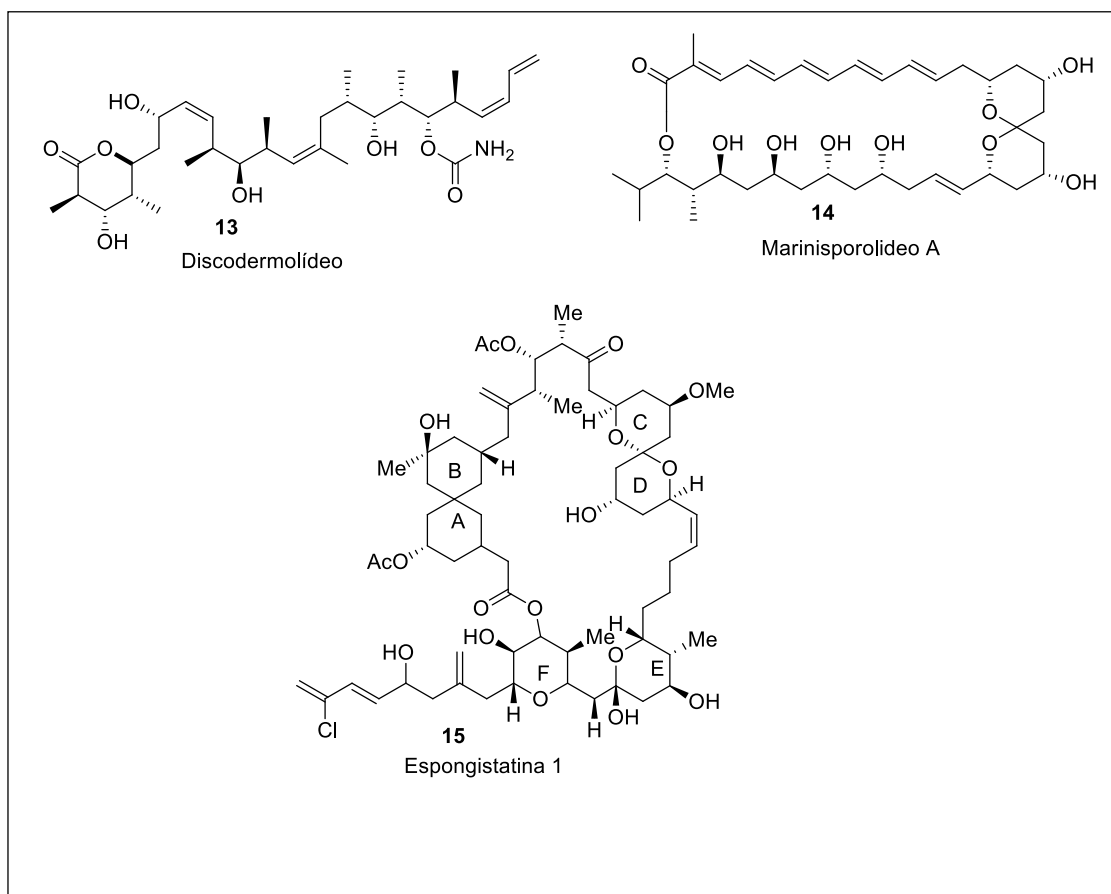
**Esquema 4:** Síntese do ácido-2-cetoglucônico(12).

### 1.7. Reações aldólicas assimétricas

A reação aldólica é um dos métodos mais importantes para a formação de ligações carbono-carbono<sup>42</sup>. Esta reação representa uma ferramenta útil na construção de fragmentos com alta complexidade estrutural, podendo ser empregada como etapa

<sup>42</sup> a) Cowden, C. J.; Paterson, I.; *Org. React.* **1997**, *51*, 1. b) Mahrwald, R.; Schetter, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7506. c) Evans, D. A.; Nelson, J. V.; Taber, T. R. *Top. Stereochem.* **1982**, *13*, 12 d) Dias, L. C.; Aguilar, A. M. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 451. f) Dias, L. C.; Aguilar, A. M. *Quim. Nova.* **2007**, *30*, 3. g) Goodman, J. M.; Paton, R. S. *Chem. Commun.* **2007**, *4*, 2124. h) Paterson, I.; Wallace, D. J.; Cowden, C. J. *Synthesis.* **1998**, 639.

chave na síntese assimétrica de produtos naturais com atividade farmacológica destacada. Como exemplo, podemos citar os policetídeos, macrolídeos e poliéteres (**Figura 2**). Estas substâncias exibem uma extraordinária complexidade e diversidade estrutural<sup>43</sup> sendo biológica e medicinalmente importantes em função de suas atividades antibiótica, antifúngica, antiparasitária, anticancerígena, propriedades cardiovasculares e imunossupressoras. Na **Figura 2**, apresentamos alguns exemplos de compostos que envolveram reações aldólicas em suas sínteses como o discodermolídeo e a Espongistatina 1, realizadas por Paterson, e o marinisporolídeo A, sintetizado por Dias e colaboradores<sup>44</sup>.



**Figura 2:** Síntese de produtos naturais envolvendo reações aldólicas.

<sup>43</sup> Cox, R. J. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 2010

<sup>44</sup> Dias, L. C.; Jr. E. C. L.; *Org. Lett.* **2015**, *17*, 6278.



A síntese de produtos naturais complexos, tem se servido de reações aldólicas como método de acoplamento de grandes fragmentos em determinado momento da síntese, pela eficiência sintética, deste tipo de reação.

As reações aldólicas podem ter diversas versões, como, por exemplo, as que empregam enolatos metálicos (Li, B, Mg, B, Al, Sn, Ti, etc.), adição de sililenol éteres a aldeídos catalisada por ácidos de Lewis (reação de Mukaiyama), reações aldólicas que envolvem as oxazolidinonas de Evans, reações aldólicas diretas, reações aldólicas catalisadas por bases de Lewis, reações aldólicas catalisadas por enzimas e organocatalisadores, sendo esta última, uma das principais reações empregadas neste trabalho.

Entre os enolatos metálicos utilizados em reações aldólicas, os enolatos de boro são os mais empregados. Isto se deve ao fato, das ligações boro-oxigênio serem mais curtas que outros metais com oxigênio, levando a estados de transição cíclicos mais compactos, e conseqüentemente a melhores níveis de estereosseletividade devido ao comprimento das ligações B-O (1,36-1,47 Angstroms) e B-C (1,5-1,6 Angstroms), que são mais curtas quando comparadas ao comprimento das ligações de outros metais com o oxigênio (M-O ~ 1,9-2,2 Angstroms) e com o carbono (M-C ~ 2,0-2,2 Angstroms)<sup>45</sup>.

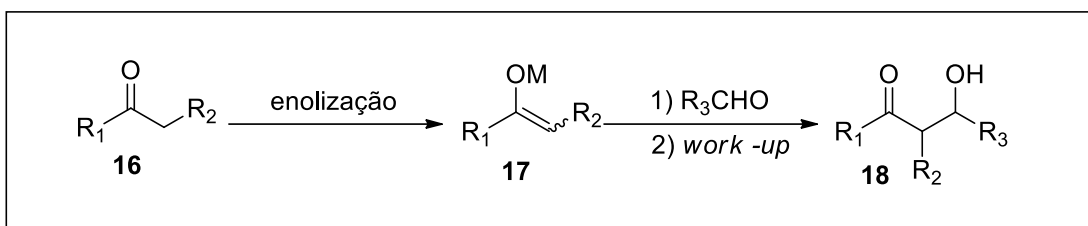
### 1.8. Estereoindução em reações aldólicas

Em uma reação aldólica o estereocontrole<sup>46</sup>, é crucial para o sucesso da reação, assim como o conhecimento prévio sobre qual das substâncias carbonílicas funcionará como nucleófilo e qual agirá como eletrófilo. A pré-enolização é a forma mais eficiente de controlar este processo, pois nestas condições a substância carbonílica que atua como nucleófilo é convertida no respectivo enolato, seguindo então a adição do eletrófilo (**Esquema 5**). A forma enólica é mais estável, devido à presença de uma ligação de hidrogênio intramolecular e também pela planaridade, que permite uma melhor sobreposição dos orbitais  $\pi$  e, conseqüentemente, uma melhor conjugação eletrônica.

---

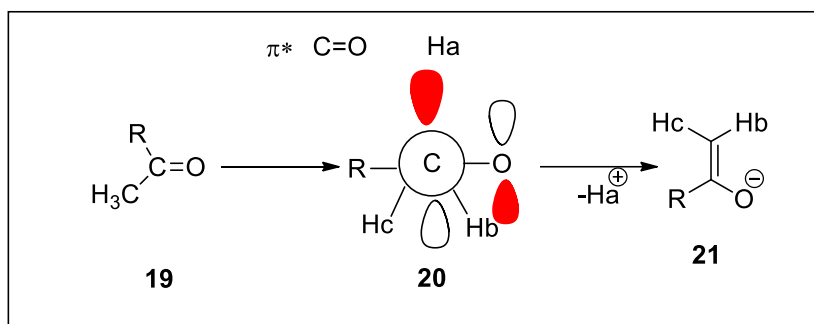
<sup>45</sup> Evans, D. A.; Vogel, E.; Nelson, J. V.; *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 6120.

<sup>46</sup> Schetter, B.; Mahrwald, R.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7506.



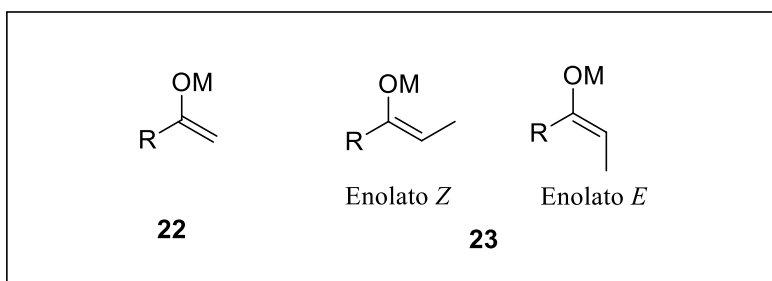
**Esquema 5:** Reação aldólica com enolato pré-formado.

Para que um hidrogênio na posição  $\alpha$  à carbonila seja ácido, um requisito estereoeletrônico deve ser cumprido<sup>47</sup>: o orbital  $\sigma$  da ligação C-H deve ser capaz de se sobrepor com o orbital  $\pi^*$  da ligação C=O (**Esquema 6**).



**Esquema 6:** Sobreposição de orbitais.

Um requerimento estereoeletrônico acentuado, observa-se nas reações que envolvem oxazolidinonas e aldeídos. Enolatos de metilcetonas por exemplo, apresentam apenas um estereoisômero, ao passo que enolatos de etilcetonas apresentam dois estereoisômeros: enolato *E* e enolato *Z* (**Figura 3**)<sup>48</sup>.

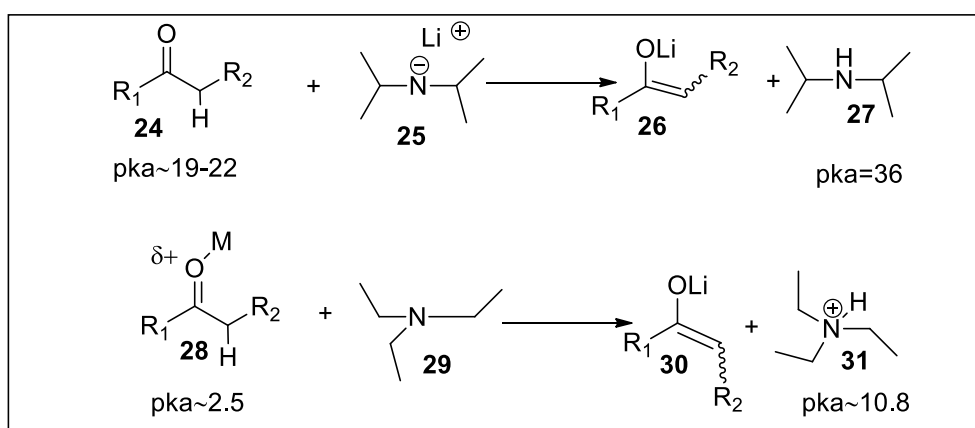


**Figura 3:** Enolatos de metilcetonas e etilcetona.

<sup>47</sup> Houk, R. J. T. Anslyn, E. V.; Stanton, J. F.; *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3461.

<sup>48</sup> Para a determinação dos enolatos *E* e *Z*, o átomo de oxigênio é sempre considerado como o substituinte de maior prioridade, independente de M e R

O processo de enolização, pode ser governado por fatores cinéticos e termodinâmicos. A razão isomérica dos enolatos é governada pelo controle termodinâmico, onde os enolatos podem sofrer interconversão rápida, estabelecendo um equilíbrio cuja composição refletirá na estabilidade termodinâmica dos enolatos. O controle cinético, se dá quando a composição da mistura de enolatos depende da razão entre as reações competitivas das abstrações de prótons. Sob condições de controle cinético, a formação do enolato menos substituído é favorecida por questões estéricas, pois para a desprotonação, o composto carbonilado precisa ser enolizado de modo quantitativo e irreversível. Para atender estas necessidades, faz-se o uso de duas alternativas: o tratamento do composto carbonilado com uma base forte e volumosa (LDA, DIPEA, etc) ou emprega-se uma base mais fraca, como a Et<sub>3</sub>N, desde que o composto carbonilado esteja complexado a um ácido de Lewis (**Esquema 7**).



**Esquema 7:** Remoção do hidrogênio ácido de compostos carbonilados.

Em um estudo de cálculos de energia livre de solvatação realizado por Cramer e colaboradores<sup>49</sup>, utilizando o modelo SM5.4<sup>50</sup> para estimar a magnitude do  $\Delta G_{\text{solv}}$  para a água, diclorometano e tetrahidrofurano, em um intervalo de 16-18 kcal/mol, observou-se o aumento de acidez para 1 nestes solventes, isto é, a formação de complexos da carbonila com o respectivo ácido de Lewis reduz cerca de 33 kcal/mol, o

<sup>49</sup> Ren, J.; Cramer, C. J.; Sequires, R. R.; *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2633.

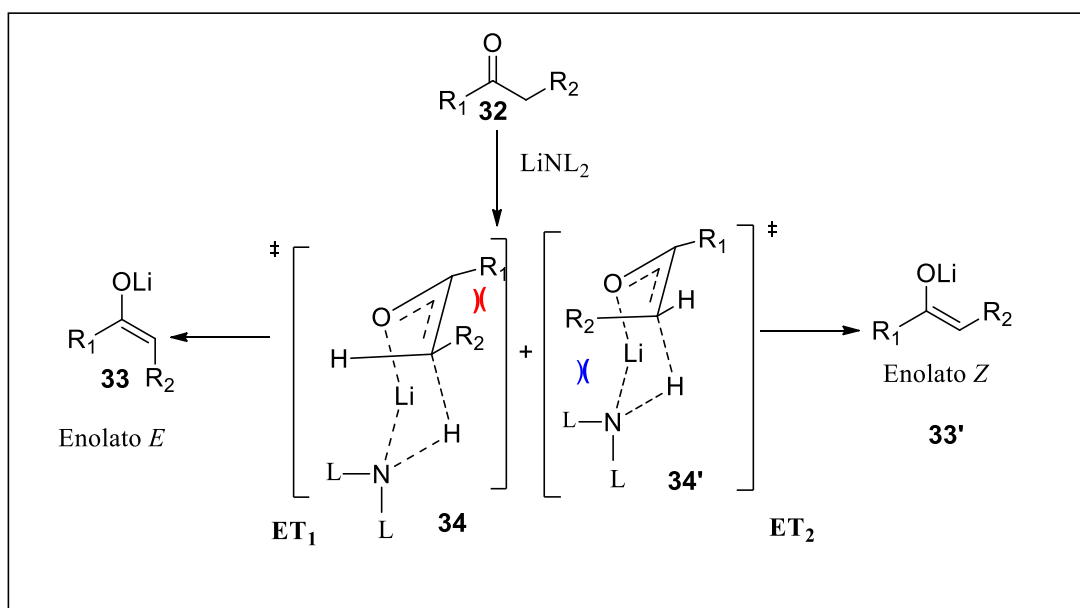
<sup>50</sup> a) Chambers, C. C.; Hawkins, G. D.; Cramer, C. J.; Truhlar, D. G.; *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 16385. b) Giesen, D. J.; Gu, M. Z.; Cramer, C. J.; Truhlar, D. G.; *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8720. c) Cramer, C. J.; Truhlar, D. G.; Falvey, D. E.; *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12338. d) Solvation free energies considered only polarization energy partial atomic charges were obtained from fitting to B3LYP/6-31G\* electrostatic potentials; all other parameters were taken from the SM5.4/AM1 model.

quê, corresponde a uma alteração do pKa de 24 unidades inferior ao composto carbonílico original.

A coordenação<sup>51</sup> de um composto carbonílico por um ácido de Lewis aumenta a sua capacidade eletrofílica, isto é, a sua reatividade cinética em relação a nucleófilos, justificando assim a acidez cinética para os hidrogênios na posição  $\alpha$ .

### 1.9. Estados de transição propostos por Ireland e Zimmerman-Traxler

O modelo de Ireland<sup>52</sup> é utilizado para explicar a enolização de ésteres e cetonas, e a geometria dos enolatos *E* ou *Z*, mas muitas vezes é insuficiente. Este modelo, consiste nas interações estéricas entre os substituintes da base amideto e do composto carbonílico, em um estado de transição cíclico de seis membros, desconsiderando o estado de agregação do amideto e os efeitos eletrônicos causados pelos seus substituintes (**Esquema 8**).



**Esquema 8:** Estados de transição propostos por Ireland.

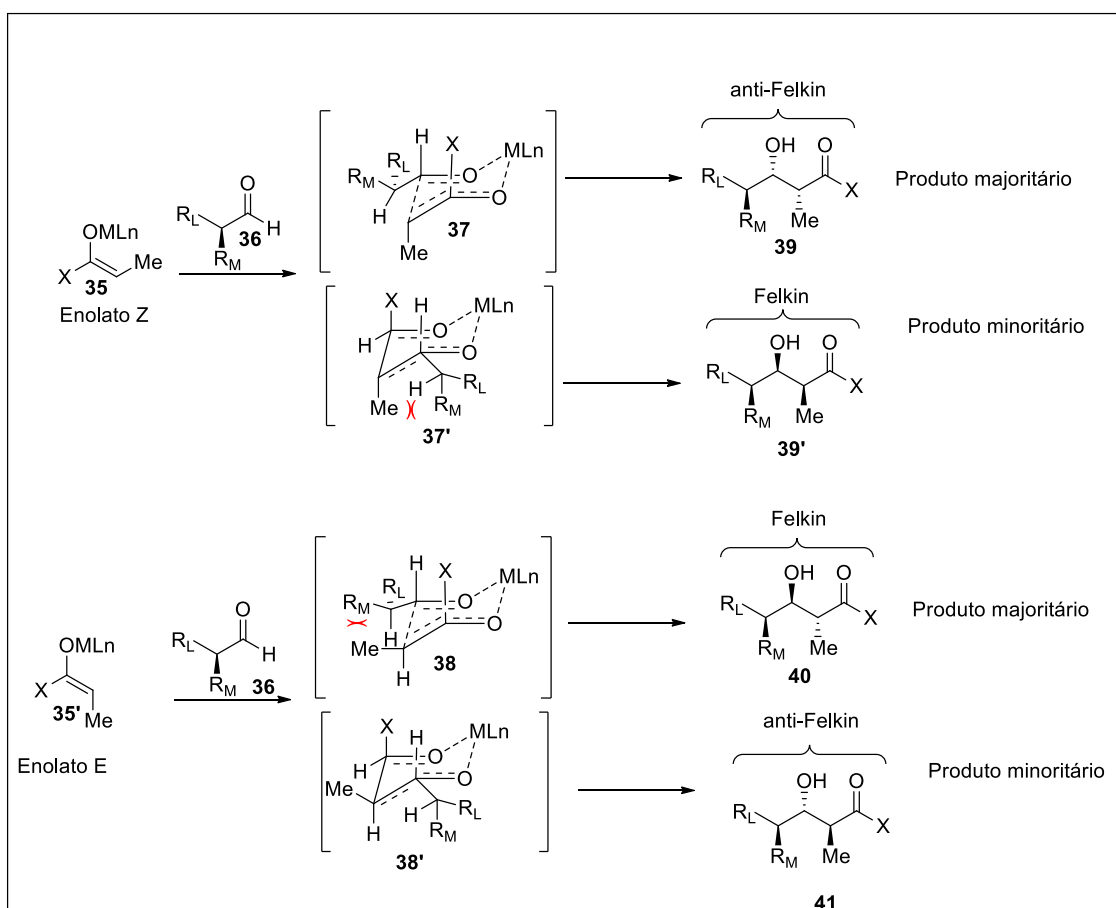
O equilíbrio das interações alílicas entre R<sub>1</sub> e R<sub>2</sub> no ET, e as interações 1,3-diaxiais de R<sub>2</sub> e um dos ligantes do amideto no ET<sub>2</sub>, é responsável por determinar qual estado de transição o caminho reacional adotará. Substituintes volumosos (R<sub>1</sub> e R<sub>2</sub>), desestabilizam

<sup>51</sup> Houk, R.J.T.; Anslyn, E.V.; Stanton, J.F.; *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3461.

<sup>52</sup> Ireland, R.E.; Mueller, R.H.; Willard, A. K.; *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 2868.

o ET<sub>1</sub>, que conduz ao enolato *E*, ao passo que substituintes volumosos em R<sub>2</sub> e L desestabilizam o ET<sub>2</sub>, que leva à formação do enolato *Z*.

Quando a reação aldólica, acontece com um aldeído que apresenta um centro estereogênico na posição  $\alpha$ , aplicam-se os conceitos relacionados aos modelos de Felkin-Ahn<sup>53</sup> e Zimmerman-Traxler<sup>54</sup>. No **Esquema 9**, a reação aldólica entre enolatos *Z* e aldeídos quirais  $\alpha$ -substituídos, fornece predominantemente adutos de aldol *syn*, com adição anti-Felkin, enquanto que o emprego de enolatos *E* leva a formação de adutos de aldol *anti* com adição Felkin. Neste modelo, as interações estéricas desfavoráveis do tipo *syn*-pentano, são responsáveis por direcionar a face do aldeído a ser atacada (**Esquema 9**).

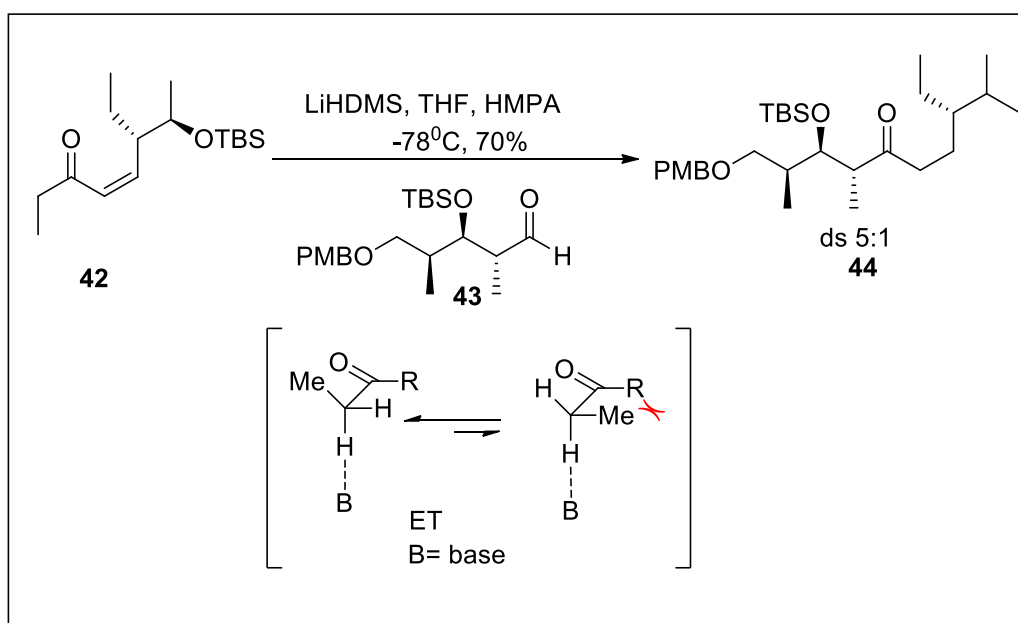


**Esquema 9:** Estados de transição de Zimmerman-Traxler.

<sup>53</sup> Chérest, M.; Felkin, H.; Prudent, N.; *Tetrahedron Lett.* **1968**, *18*, 2199; b) Ahn, N. T.; Eisenstein, O.; *Nouv. J. Chem.* **1977**, *1*, 61.

<sup>54</sup> Zimmerman, H. E.; Traxler, M. D.; *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1920.

É importante ressaltar, que a influência relativa do enolato ou aldeído pode ser aumentada em função do metal e /ou co-solvente empregado. Por exemplo, Dias e Salles<sup>55</sup> durante a síntese de um dos fragmentos dos ácidos pterídicos A e B, empregando, uma reação aldólica entre etilcetona **42** e o aldeído **43**, conduziu ao aduto aldólico com diastereosseletividade na ordem de 80:20. Nesta reação, que empregou o HMPA como co-solvente, observou-se uma coordenação eficiente ao átomo de Li, rompendo o estado de transição cíclico, favorecendo desta forma um estado de transição aberto que conduz preferencialmente a enolatos Z devido à redução da tensão alílica A<sub>13</sub> (**Esquema 10**).



**Esquema 10:** Fragmento dos ácidos pterídicos.

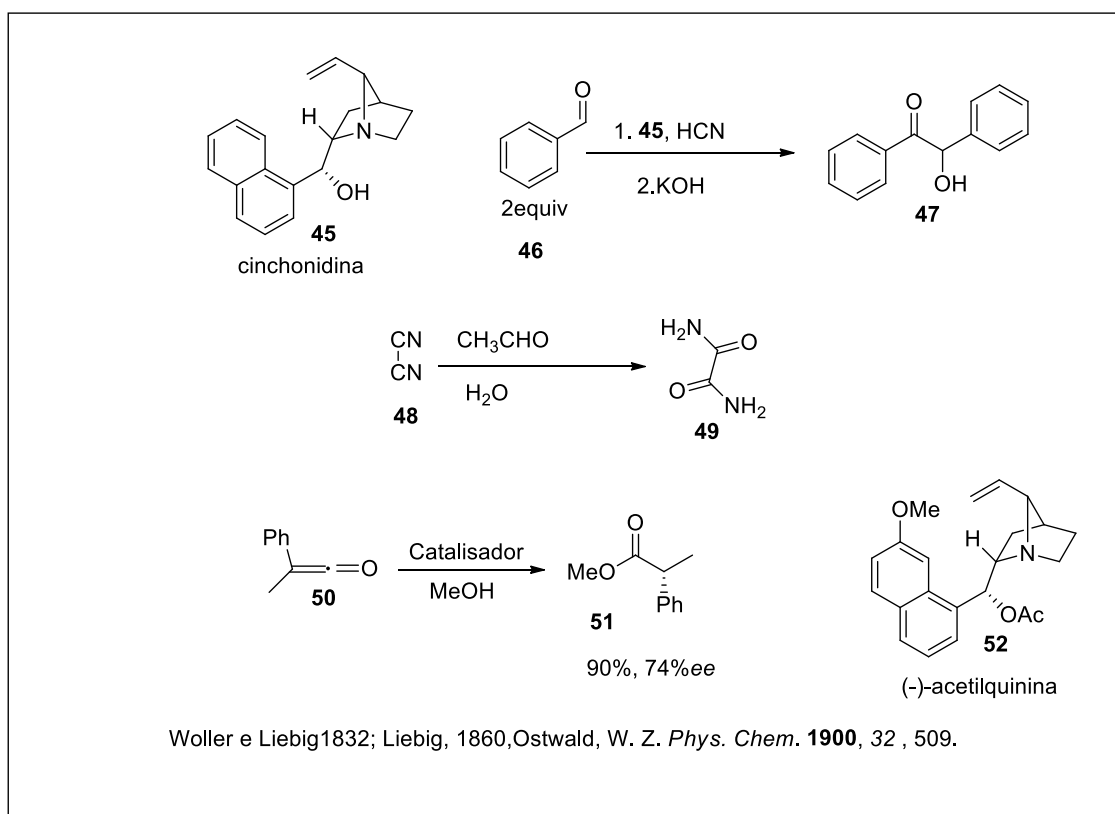
### 1.10. Introdução a organocatálise

A organocatálise é o terceiro pilar da catálise assimétrica junto a catálise metálica e a biocatálise. Os primeiros relatos da organocatálise apareceram no começo do século XX<sup>56</sup>, com exemplos isolados descritos por Bredig e Fiske. Estes autores descreveram a adição de cianeto de hidrogênio ao benzaldeído reportando baixa enantiosseletividade e utilizando os pseudoenântiômeros quinina e quinidina. Em 1960, Pracejus realizou a

<sup>55</sup> a) Dias, L. C.; Salles, Jr. A. G.; *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5584. b) Dias, L. C.; Salles, Jr. A. G.; *Quim Nova*, **2010**, *33*, 2032.

<sup>56</sup> Bredig, G.; P. Fiske, S. *Biochem. Z.* **1912**, *46*, 7. a) Prelog, V. M.; Wilhelm; *Helv. Chim. Acta.* **1954**, *37*, 1634.

adição assimétrica, catalisada pelo alcaloide cinchona na reação com cetenos<sup>57</sup> (**Esquema 11**). A reação aldólica catalisada pela prolina foi descrita em 1971 de forma independente por dois grupos industriais liderados por Hajos e Wiechert. Esta reação ficou conhecida como reação de Hajos-Parishi- Eder-Sauer e Wiechert<sup>58,59</sup> em homenagem aos autores. Contudo, as poucas interpretações mecanicistas e a falta de formulações conceituais, foram responsáveis pela falta de interesse geral da comunidade científica da época. Após investigações de Lerner, Barbas III, List e MacMillan, muitas destas reações organocatalíticas mais antigas foram reexaminadas, e os modos de ativação dos pequenos catalisadores orgânicos empregados tomaram outra apreciação.



**Esquema 11:** Primeiras reações organocatalisadas.

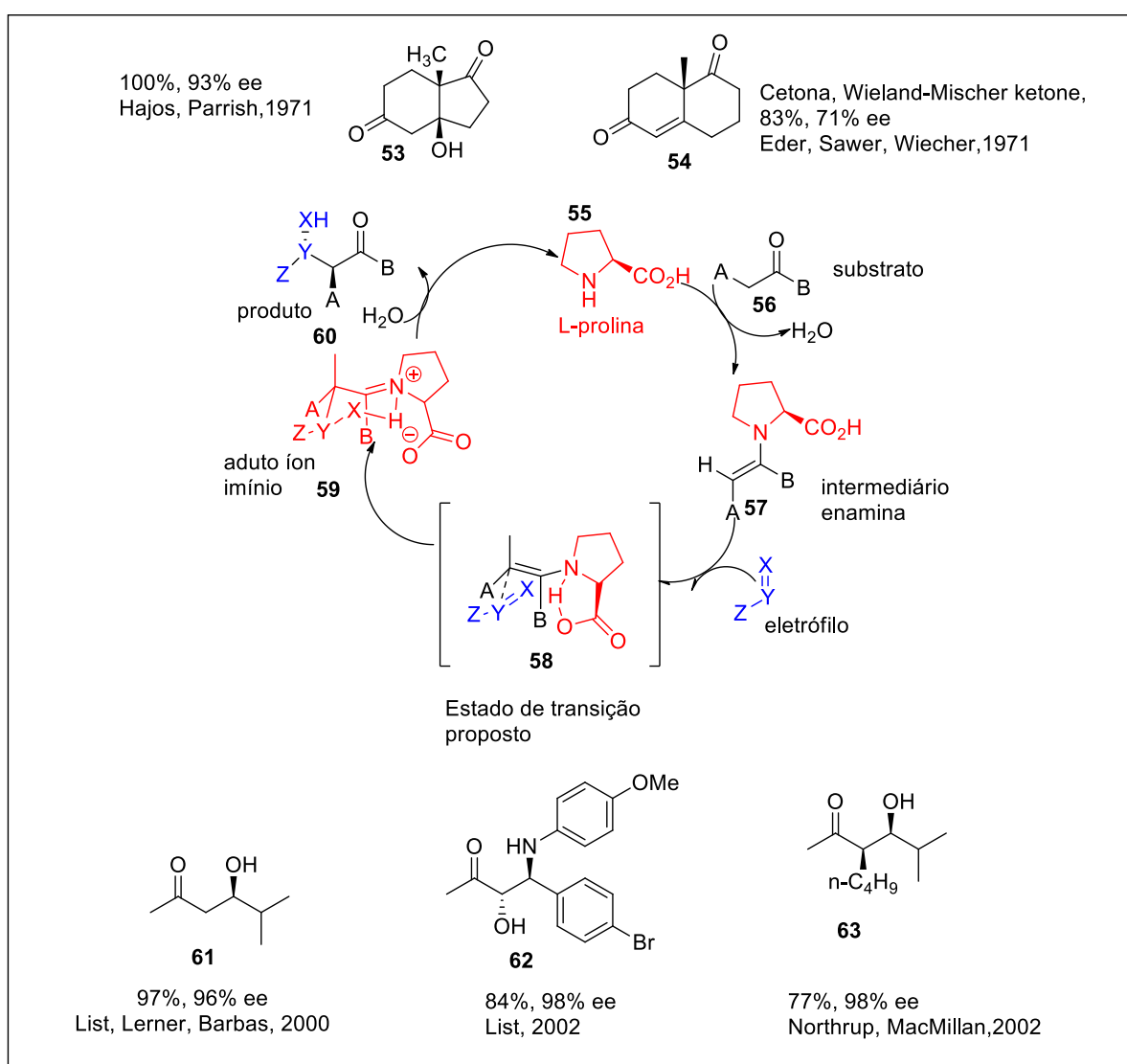
<sup>57</sup> Pracejus, H.; *Liebigs Ann. Chem.* **1960**, 634, 9.

<sup>58</sup> Hajos, Z. G.; Parrish, D. R.; *German Patent DE 2102623*, **1971**. a) Hajos, Z. G.; Parrish, D. R.; *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 1615.

<sup>59</sup> Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R.; *German Patent DE 2014757*, **1971**. a) Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1971**, 10, 496.

Entre as décadas de 70-90, ocorreu a maturação destas reações, e a organocatálise passou a ser considerada como uma área de desenvolvimento em catálise assimétrica somente no ano 2000.

A organocatálise foi amparada pelos trabalhos de Knoevenagel, referindo a condensação aldólica entre malonatos e  $\beta$ -cetoésteres com aldeídos, catalisadas por aminas primárias e secundárias<sup>60</sup>. Neste processo, Jacobsen<sup>61</sup> defende a prolina como a enzima mais simples” ao explicar a enantiosseletividade observada pelo seu uso em reações aldólicas (**Esquema 12**).



**Esquema 12:** Ciclo catalítico das reações catalisadas pela prolina.

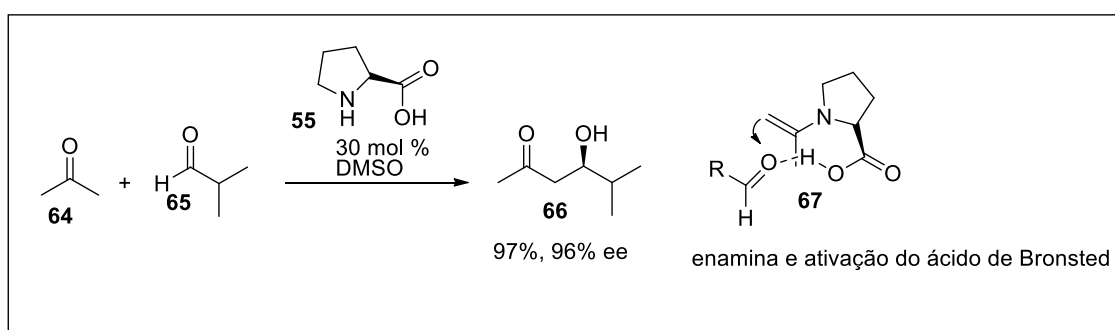
<sup>60</sup> Knoevenagel, E.; *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1896**, 29, 172.

<sup>61</sup> Movassaghi, M.; Jacobsen, E. N.; *Science* **2002**, 298, 1904.



Atualmente, a organocatálise assimétrica é uma metodologia estabelecida para a preparação de compostos quirais, abrindo caminhos inexplorados para a síntese de compostos altamente funcionalizados. Em organocatálise, moléculas orgânicas simples são usados como catalisadores em vez de metais ou enzimas. Deste modo, as vantagens oferecidas pela organocatálise são: a ativação de vários grupos funcionais comuns, condições reacionais suaves, exclusão de metais caros e impurezas tóxicas, geralmente fácil acesso a ambos os enantiômeros do catalisador e possibilidade de sua versátil modificação estrutural.

Publicações independentes de List<sup>62</sup> e MacMillan<sup>63</sup>, descreveram o uso de amins secundárias como catalisadores, para a ativação de aldeídos e cetonas em reações assimétricas. List demonstrou que a *L*-prolina **55**, pode ativar a acetona **64** através da formação de um intermediário enamina, numa reação aldólica direta (**Esquema 13**). As enaminas, comparadas com os enóis correspondentes, têm um HOMO mais alto, e são melhores nucleófilos. No mesmo trabalho, propôs-se um estado de transição, que foi posteriormente refinado, envolvendo a porção do ácido carboxílico da prolina como ácido de Bronsted para ativação simultânea do eletrófilo aldeído. Estes conceitos catalise de enamina, ativação bifuncional do nucleófilo-eletrófilo e catalise quiral do ácido de Bronsted provaram ser muito gerais no campo da organocatálise.

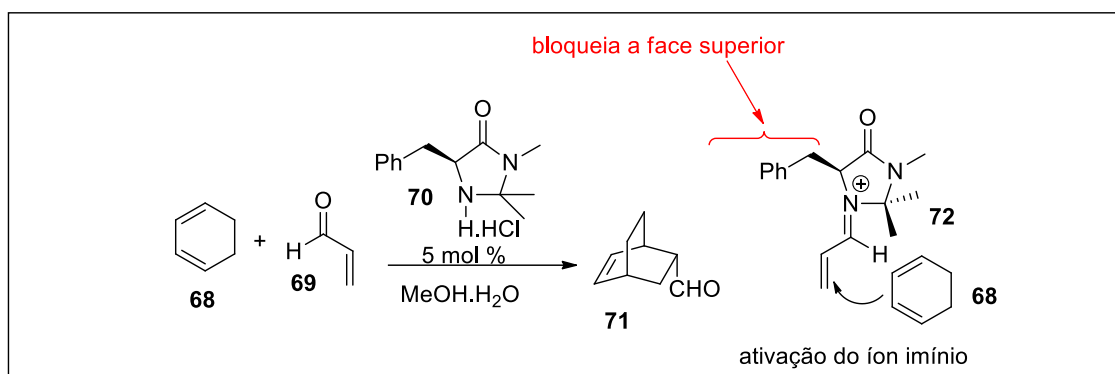


**Esquema 13:** Reação aldólica utilizando organocatalisador.

<sup>62</sup> List, B.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F.; *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395.

<sup>63</sup> Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. C.; *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243.

Mais tarde, MacMillan explicou que enais podem ser ativados com um catalisador quiral de imidazolidinona **70** através do intermediário íon imínio **72**, em uma reação de Diels-Alder com dienos (**Esquema 14**). Íons imínios, em comparação com os aldeídos correspondentes, têm um LUMO de menor energia e são melhores eletrófilos. A estereoquímica dos produtos obtidos é elucidada com o efeito de blindagem de uma das faces do intermediário imínio pelo grupo benzila do catalisador.



**Esquema 14:** Reação de Diels-Alder catalisada por imidazolidinona.

A compreensão do mecanismo sugerido pelos artigos de List e Macmillan, invocando intermediários conhecidos de enamina e imínio, bem como a importância das reações aldólicas e Diels-Alder, foi responsável pela ampla e imediata aceitação deste tipo de catálise por outros grupos. Numerosas reações e catalisadores foram desenvolvidos desde então, e novos modos de ativação foram descobertos e têm sido utilizados em organocatálise.

### 1.11. Classificação da organocatálise e o papel da bifuncionalidade

A organocatálise, pode ser classificada em função dos mecanismos propostos, nas décadas de 20 e 40, formando adutos covalentes e não covalentes<sup>64</sup>.

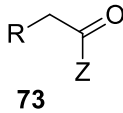
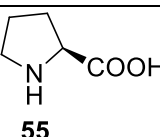
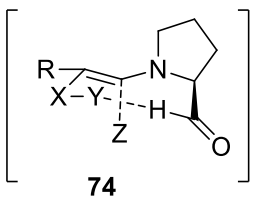

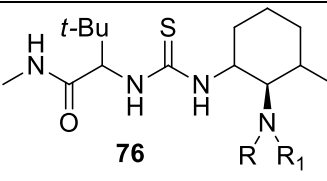
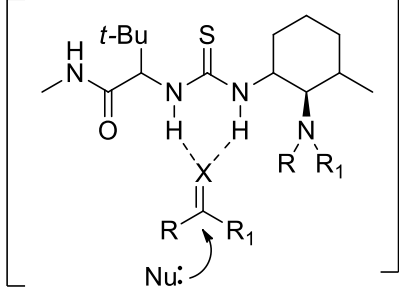
Macmillan<sup>65</sup>, faz uma classificação baseando-se nos modos de ativação, indução e reatividade. De acordo com este autor, um modo de ativação genérico descreve a espécie reativa, que participa em diferentes tipos de reações, com consistente e alta enantiosseletividade, diferente de uma ou duas transformações. As espécies reativas

<sup>64</sup> Berkessel, A.; Groger, H. *Asymmetric organocatalysis* Wiley-VCH, Weinheim, **2005**.

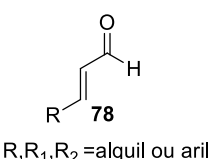
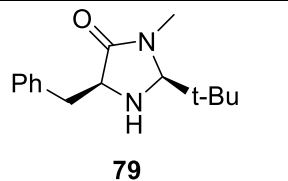
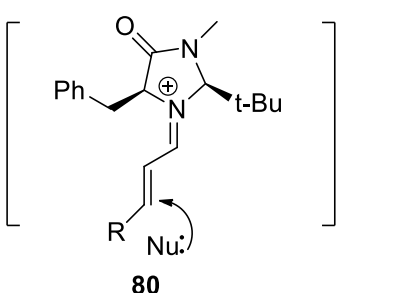
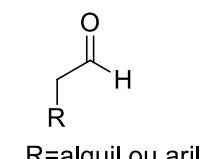
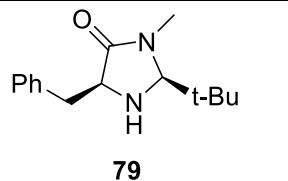
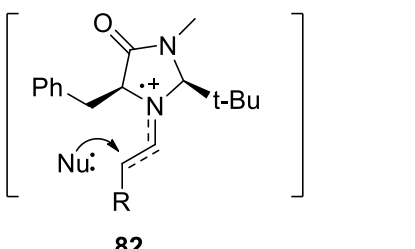
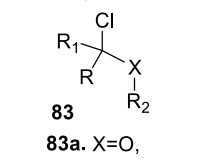
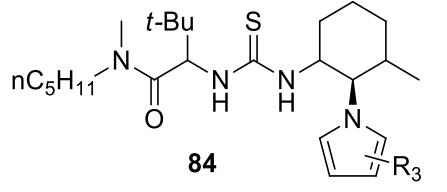
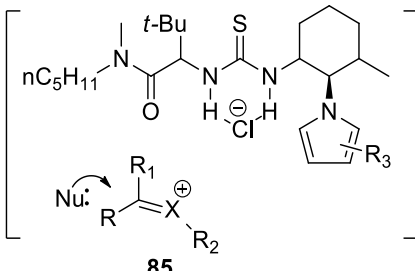
<sup>65</sup> MacMillan, D. W. C.; *Nature*. **2008**, *455*, 304.

provêm da interação de um único catalisador quiral com um grupo funcional básico (cetona, aldeído, alceno, imina) de maneira altamente organizada e previsível. Inicialmente, Macmillan, identificou cinco modos de ativação: enamina, imínio, *SOMO*<sup>66</sup>, ligação de hidrogênio e contraíon (**Tabela 3**).

**Tabela 3:** Modos de ativação utilizados em organocatálise.

Substrato	Catalisador	Modo de ativação
catálise enamina  <p><b>73</b></p> <p>+ X=Y</p> <p>R=Qualquer cadeia orgânica sistema de anel X=C,N,O,S Y=átomo orgânico genérico Z=alquil, H</p>	 <p><b>55</b></p>	ativação-HOMO  <p><b>74</b></p>
Catálise por ligação de H  <p><b>75</b></p> <p><b>75a</b> X=O, <b>75b</b>, X=NR</p> <p>R,R<sub>1</sub>,R<sub>2</sub>=alquil ou aril</p>	 <p><b>76</b></p>	ativação-LUMO  <p><b>77</b></p>

<sup>66</sup> SOMO é um termo introduzido por Macmillan, que se fundamenta no fato de gerar-se um cátion radicalar através da oxidação de uma enamina rica em elétrons, permitindo a adição de nucleófilos fracos em seu carbono alfa.

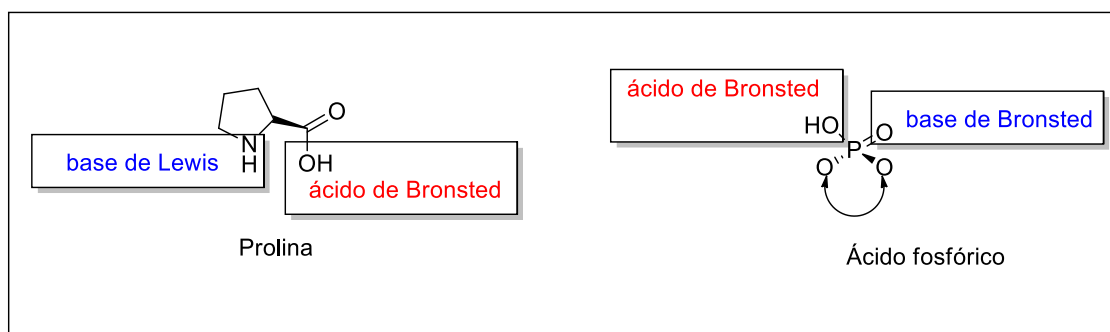
<p>Catálise por íminio</p>  <p><b>78</b> R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> = alquil ou aril</p>	 <p><b>79</b></p>	<p>ativação-LUMO</p>  <p><b>80</b></p>
<p>Catálise SOMO</p>  <p><b>81</b> R = alquil ou aril</p>	 <p><b>79</b></p>	<p>ativação-SOMO</p>  <p><b>82</b></p>
<p>Catálise por contraion</p>  <p><b>83</b> <b>83a.</b> X=O, <b>83b.</b> X=NR R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> = alquil, aril</p>	 <p><b>84</b></p>	<p>ativação-LUMO</p>  <p><b>85</b></p>

Apesar das vantagens relacionadas ao *design* e a triagem dos novos organocatalisadores, esta classificação carece de atualizações frequentes, por não incluir determinadas reações como, por exemplo, as reações de transferência acílica e a reação de Baylis-Hillman.

Em 2004, Seayad e List<sup>67</sup>, sugeriram um sistema de classificação para os organocatalisadores, baseados nas teorias de ácido-base de Lewis e Bronsted. Com base na natureza de interação com os substratos, muitos organocatalisadores podem ser classificados como doadores de elétrons (bases de Lewis), aceitadores de elétrons (ácidos de Lewis), aceitadores de prótons (bases de Bronsted) e doadores de prótons (ácidos de Bronsted).

<sup>67</sup> Seayad, J.; List, B.; *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 719.

No entanto, os organocatalisadores podem e, geralmente, atuam simultaneamente. O sucesso de muitos organocatalisadores tem sido atribuído à ativação "bifuncional" cooperativa dos substratos. Por exemplo, o grupo amino da prolina, atua como uma base de Lewis, utilizando os seus elétrons para formar um aduto covalente de enamina com aldeídos, enquanto que a porção de ácido carboxílico, atua como ácido de Bronsted ativando os eletrófilos por ligação de hidrogênio e protonação (**Figura 4**). O sucesso notável dos ácidos fosfóricos quirais, na catálise assimétrica é também atribuído à ativação bifuncional, na qual o sitio ativo do ácido de Bronsted (-OH) e o sitio ativo da base de Bronsted (= O) ativam simultaneamente o eletrófilo e o nucleófilo.

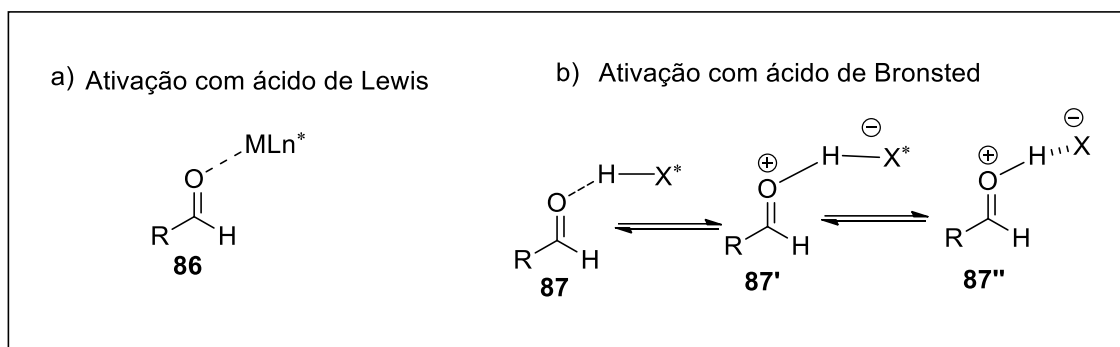


**Figura 4:** Organocatalisadores bifuncionais.

### 1.12. Catálise assimétrica com ácido de Lewis

Um ácido de Lewis é uma espécie química que aceita um par de elétrons e, portanto, é capaz de reagir com uma base de Lewis, uma espécie química capaz de fornecer um par de elétrons. Desta interação forma-se um aduto de Lewis pelo compartilhamento do par de elétrons fornecido pela base de Lewis e aceito pelo ácido<sup>68</sup>. O conceito ácido-base pode ser ampliado para incluir um único aceitador e doador de elétrons. Durante várias décadas os ácidos de Lewis baseados em metais com ligantes quirais foram empregues em numerosas reações assimétricas. O seu modo de ativação baseia-se na formação de um par de elétrons, com um substrato que resulta na diminuição da densidade eletrônica do substrato, tornando-o mais suscetível ao ataque nucleofílico e outras transformações (**Figura 5**).

<sup>68</sup> Muller, P.; *Pure Appl. Chem.* **1994**, *66*, 1077.



**Figura 5:** Ativação de aldeídos por ácido de Lewis e Bronsted.

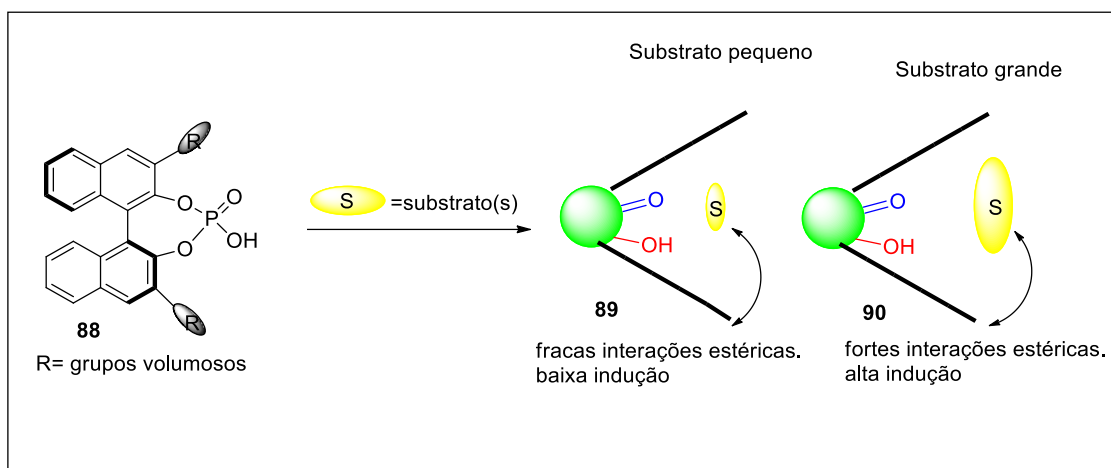
### 1.13. Catálise assimétrica com ácido de Bronsted

O próton está incluído, na definição de um ácido de Lewis, embora o termo ácido de Lewis, geralmente se refira a elementos mais pesados. Em vez disso, o termo ácido de Bronsted, é utilizado para descrever uma espécie química, capaz de doar um próton para uma base de Bronsted, uma espécie química capaz de aceitar o próton. É bem conhecido, que um próton pode ativar substratos de modo semelhante aos ácidos de Lewis. No entanto, como o próton não possui substituintes para torná-lo quiral, a catálise assimétrica com ácidos de Bronsted, permaneceu subdesenvolvida até 2004, enquanto o campo da catálise ácida de Lewis floresceu. Recentemente, com o advento da organocatálise, foi reconhecido que, um substrato protonado pode estar estreitamente associado com o seu ânion, podendo conferir enantiosseletividade à reação. O modo de ativação dos substratos por meio dos ácidos de Bronsted é conceitualmente semelhante à ativação por ácidos de Lewis (**Figura 5**).

A catálise assimétrica empregando ácido/ base de Bronsted, emergiu como uma sub-área proeminente da organocatálise. Estes organocatalisadores, são capazes de ativar a mais ampla gama de grupos funcionais. Em comparação com os ácidos de Lewis, os ácidos de Bronsted, geralmente são de fácil manuseio, e estáveis em presença de oxigênio e água. Sua natureza sem metal, os torna uma alternativa atraente na indústria farmacêutica, onde traços de impurezas metálicas tóxicas são por vezes difíceis de remover dos produtos finais. Os ácidos de Bronsted quirais, têm sido classificados em duas categorias: catalisadores de ligação de hidrogênio e ácidos de Bronsted mais fortes.

#### 1.13.1. Catálise ácida de Bronsted com substratos pequenos e imparciais

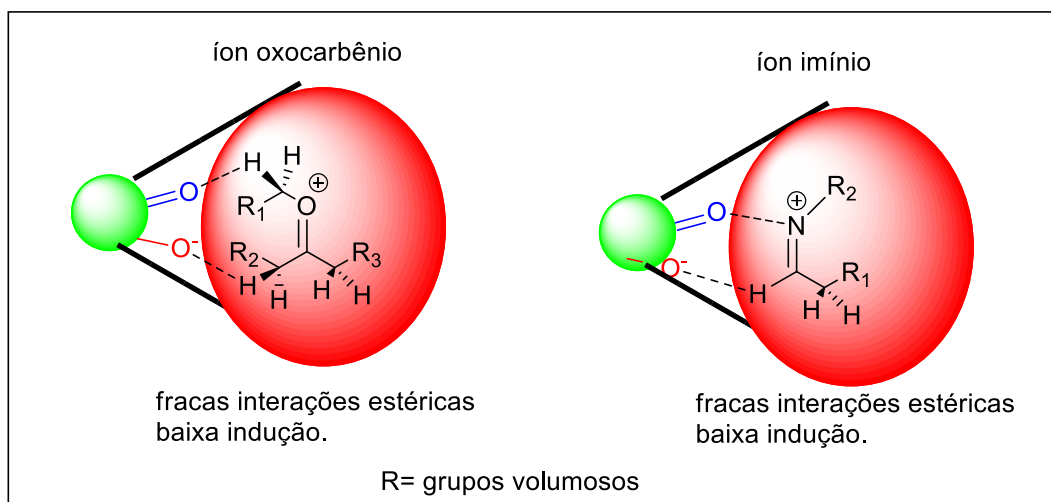
A catálise assimétrica do ácido de Bronsted, em particular com ácidos de Bronsted mais fortes como os catalisadores do tipo ácido fosfórico quiral, é um dos subcampos mais bem sucedidos da organocatálise<sup>69</sup>. No entanto, versões assimétricas de numerosas reações ainda são indescritíveis e, no laboratório, os menores substratos frequentemente oferecem baixa seletividade (**Esquema 15**).



**Esquema 15:** Limitações de catalisadores do tipo ácido fosfórico.

Adicionalmente, as reações assimétricas bem sucedidas com estados de transição que não estão bem organizados com interações da ligação covalente ou de hidrogênio entre o catalisador e os substratos são muito raros. Tal situação, é encontrada com o íon oxocarbênio, comumente considerado intermediário na síntese de acetais (**Figura 6**).

<sup>69</sup> Akiyama, T.; *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5744. a) Terada, M.; *Synthesis*. **2010**, 1929.



**Figura 6:** Limitações de catalisadores do tipo ácido fosfórico com intermediários.

Em oposição, as reações envolvendo o imínio relacionado, que caracteriza uma forte ligação de hidrogênio, os exemplos da adição de nucleófilos aos íons do oxocarbênio são escassos<sup>70</sup>. Os catalisadores de ligação de hidrogênio, podem ser classificados como ácidos gerais incapazes de protonar o substrato. Em vez disso, a transferência de prótons ocorre no estado de transição, etapa em que se determina a velocidade reacional. Os ácidos de Bronsted fortes, podem atuar como catalisadores específicos, protonando totalmente o substrato antes da transformação subsequente.

### 1.13.2. Catalisadores de ligação de hidrogênio

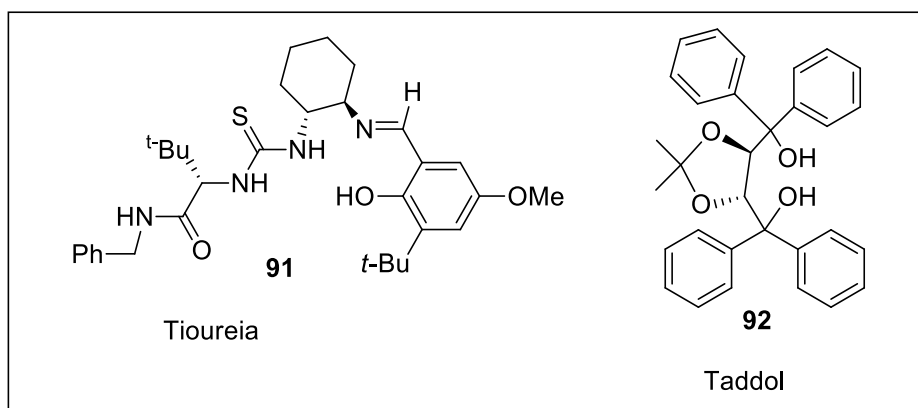
Os catalisadores de ligação de hidrogênio, são ácidos de Bronsted fracos, que atuam por ligação de hidrogênio ao substrato, ao invés de transferir completamente o próton para o mesmo. Os exemplos mais notáveis deste tipo de catalisadores, são as tioureias e dióis quirais (**Figura 7**).

As tioureias quirais como catalisadores foram descobertas de forma independente por Sigman e Jacobsen em 1998, durante estudos da reação de Strecker<sup>71</sup>. No entanto, o reconhecimento geral, do modo de ativação da ligação de hidrogênio como catalisadores levou vários anos, e foi inspirado pelo surgimento da organocatálise.

<sup>70</sup> a) Terada, M.; Tanaka, H.; Sorimachi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3430. b) Reisman, S. E.; Doyle, A. G.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7198. c) Zhang, Q.-W.; Fan, C.-A.; Zhang, H.-J. Tu, Y.-Q.; Zhao, Y.-M.; Gu, P. Chen, Z.-M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8572.

<sup>71</sup> Sigman, M. S.; Jacobsen, E. N.; *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4901.

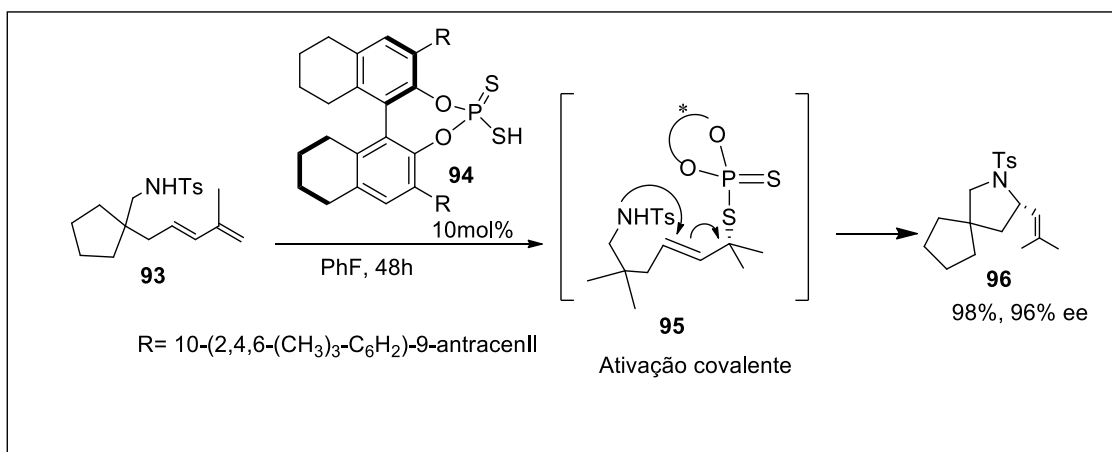




**Figura 7:** Catalisadores de ligação de hidrogênio.

A organocatálise tem experimentado um crescimento exponencial, quando avaliado em publicações e, por conseguinte, nas referências<sup>72</sup>. Isso pode indicar, que houve uma lacuna entre a relação metal-enzima-catálise, que está sendo preenchida pela organocatálise, oferecendo transformações de matérias-primas versáteis, utilizando procedimentos fáceis, apesar de ser à custa de cargas catalíticas geralmente elevadas.

Como exemplo, podemos mencionar a hidroaminação enantiosseletiva de dienos e alenos com ácidos ditiofosfóricos como bases de Lewis, apresentados por Toste<sup>73</sup>. Esta última classificação, corrobora com a atual metodologia desenvolvida por Toste, e é avaliada pela mediação de uma base de Lewis (**Esquema 16**).

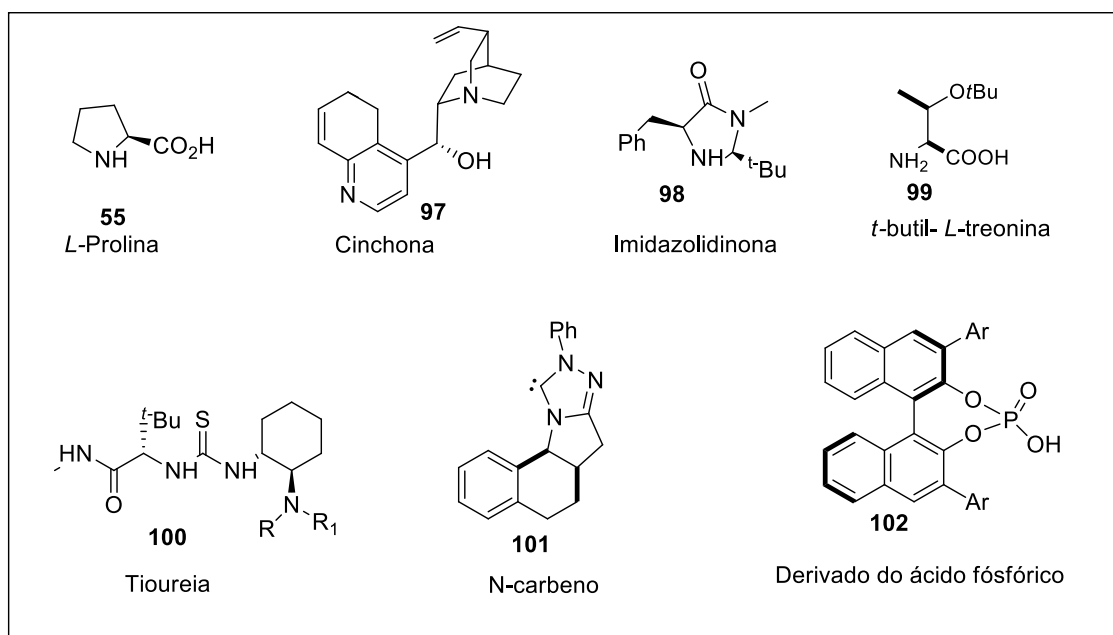


**Esquema 16:** Hidroaminação assimétrica.

<sup>72</sup> Mukherjee, S.; Yang, J.W.; Hoffmann, S.; List, B.; *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5471. a) Rulli, G.; Duangdee, N.; Baer, K.; Hummel, W.; Berkessel, A.; Groger, H.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7944.

<sup>73</sup> List, B.; Mukherjee, S.; *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11336. a) Shapiro, N. D.; Rauniyar, V.; Hamilton, G. L.; Wu, J.; Toste, F. D. *Nature.* **2011**, *470*, 245.

Uma das principais vantagens da catálise assimétrica, em relação a outros métodos, é que os produtos podem ser sintetizados seletivamente, a partir de materiais de partida proquirais de baixo valor agregado, sem a formação de produtos indesejáveis<sup>74</sup>. Muitos destes catalisadores quirais, geralmente são baseados em esqueletos que compreendem a várias porções orgânicas, tais como amino-álcool quiral, alcaloide cinchona, diaminas, prolinamidas e seus derivados<sup>75</sup> (**Figura 8**).



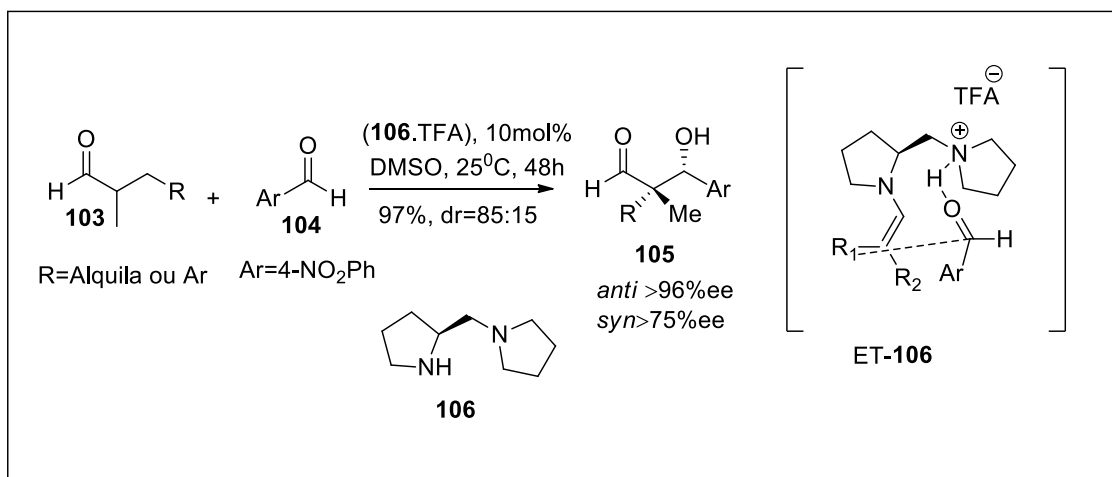
**Figura 8:** Exemplos de organocatalisadores.

Barbas<sup>76</sup>, por exemplo, apresentou em seus trabalhos um catalisador bifuncional (uma diamina) que facilita a realização de reações aldólicas diretas com excelente reatividade e enantiosseletividade explicadas com base no estado de transição proposto (**Esquema 17**).

<sup>74</sup> Bertelsen, S.; Jorgensen, K.A.; *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2178.

<sup>75</sup> Tang, Z.; Yang, Z.H.; Chen, X.H.; Cun, L.F. Mi, A.Q. Jiang, Y.Z.; Gong, L.Z.; *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9285. a) S. Samanta, J. Liu, Dodda, R.; Zhao, C.G.; *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5321. b) Chen, J.R.; Na, X.L.; Zhu X.Y., Wang, X.F. Xiao, W.J.; *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6006. c) Hara, N.; Tamura, R.; Funahashi, Y.; Nakamura, S.; *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1662.

<sup>76</sup> a) Mase, N.; Tanaka, F.; Barbas, C. F., III. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2420. b) Zhong, G.; Fan, J.; Barbas, C. F., III. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5681. c) Thayumanavan, R.; Tanaka, F.; Barbas, C. F., III. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3541.



**Esquema 17:** Reação aldólica organocatalisada.

Apesar dos esforços significativos, dedicados ao desenvolvimento de catalisadores altamente ativos, o uso de diferentes esqueletos de catalisadores, tem sido um desafio desenvolver de maneira natural e eficientes os catalisadores quirais.

O estabelecimento de modos de atuação generalizados, entretanto, não seria suficiente para induzir um crescimento exponencial de trabalhos nesta área se não houvesse benefícios. Sem a intenção de substituir, mas de estar entre as duas categorias de catálise, a organometálica e a enzimática, os organocatalisadores têm a vantagem de serem mais robustos, comercialmente disponíveis ou facilmente preparados, a partir de reagentes simples e de baixa toxicidade. Estas reações<sup>77</sup>, podem ser eficientemente conduzidas, na presença de vários organocatalisadores, entre eles os derivados da prolina, que geralmente mostram bom desempenho catalítico<sup>78</sup>.

<sup>77</sup> Zlotin, S.G.; Kucherenko, A.S.; Beletskaya, I.P.; *Russ. Chem. Rev.* **2009**, *78*, 737. a) Trost, B.M.; Brindle, C.S.; *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1600.

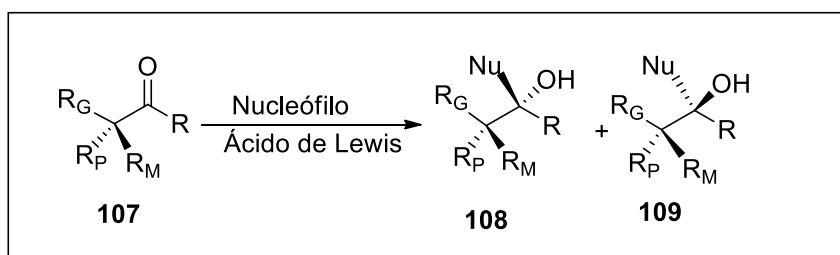
<sup>78</sup> Liu, X.; Lin, L.; Feng, X.; *Chem. Commun.* **2009**, *41*, 6145. a) Tsutsui, A.; Takeda, H.; Kimura, M.; Fujimoto, T.; Machinami, T.; *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5213. b) Wu, X.Y.; Jiang, Z.Q.; Shen, H.M.; Lu, Y. X.; *Adv. Synth. Catal.*, **2007**, *349*, 812. c) Aratake, S.; Itoh, T.; Okano, T.; Nagae, N.; Sumiya, T.; Shoji, M.; Hayashi, Y.; *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 10246. d) Peng, F.Z.; Shao, Z.H.; Pu, X.W.; Zhang, H.B.; *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2199. d) Nugent, T.C.; Umar, M.N.; Bibi, A.; *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *8*, 4085. e) Nugent, T.C.; Bibi, A.; Sadiq, A.; Shoib, M.; Umar, M. N.; Tehrani, F.N *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 9287.

### 1.14. Indução assimétrica em sistemas acíclicos

A influência de um centro estereogênico sobre um centro reativo pró-quiral é uma das características estereoquímicas de maior impacto em síntese orgânica<sup>79</sup>. Para a compreensão das induções assimétricas em sistemas acíclicos, modelos têm sido criados para a elucidação dos fundamentos que controlam a diastereosseletividade<sup>80</sup>, dentre os quais podemos mencionar os modelos de: Cram, Cornforth, Karabatsos e Felkin-Anh.

#### 1.15.1. Indução assimétrica do tipo 1,2

A adição de nucleófilos, a compostos carbonílicos com centro estereogênico na posição alfa à carbonila pode conduzir aos produtos diastereoisoméricos **108** e **109** (**Esquema 18**). O modelo criado por D.J. Cram, explica a seletividade na adição de nucleófilos a compostos carbonílicos com centro quiral na posição alfa à carbonila, sendo conhecido como regra de Cram.



**Esquema 18:** Indução do tipo 1,2.

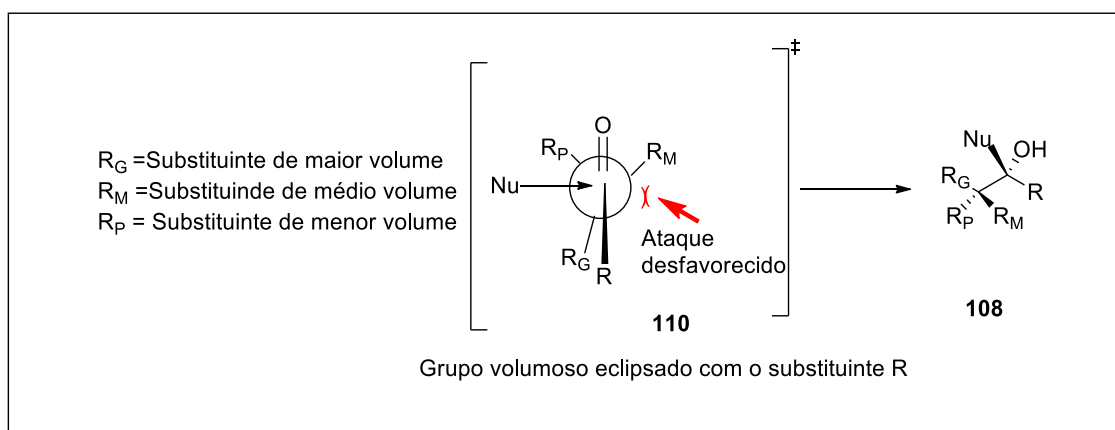
O modelo de Cram<sup>81</sup> foi proposto em 1952, e é um dos instrumentos mais confiáveis para racionalização das seletividades obtidas em adições de nucleófilos à carbonila, quando nenhum substituinte polar encontra-se presente no centro estereogênico  $\alpha$ -carbonílico. O modelo baseia-se, na diferença de volume estérico entre os substituintes do centro  $\alpha$ -carbonílico, com relação à posição da carbonila. O substituinte de maior volume ( $R_G$ ) adota uma conformação *anti* ao oxigênio da carbonila, para evitar

<sup>79</sup> Bartlett, P.A. *Tetrahedron*. **1980**, *36*, 2. b) Mcgarvey, G.J.; Kimura, M.; Oh, T.; Williams, J.M. *J. Carbohydr. Chem.* **1984**, *3*, 125. c) Nógrádi, M. *Stereoselective Synthesis*. VCH: New York, **1986**. d) Ager, D.J.; East, M.B. *Tetrahedron*. **1993**, *48*, 2803. e) Mikami, K.; Shimizu, M.; Zhang, H.-C.; Maryanoff, B.E. *Tetrahedron*. **2001**, *57*, 2917. f) Reiser, O.; Mengel, A. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1191.

<sup>80</sup> Indução assimétrica: a) Bartlett, P.A. *Tetrahedron*. **1980**, *36*, 2. b) Mcgarvey, G.J.; Kimura, M.; Oh, T.; Williams, J.M. *J. Carbohydr. Chem.* **1984**, *3*, 125. c) Nógrádi, M. *Stereoselective Synthesis*. VCH: New York, **1986**. d) Ager, D.J.; East, M.B. *Tetrahedron*. **1993**, *48*, 2803. e) Mikami, K.; Shimizu, M.; Zhang, H.-C.; Maryanoff, B.E. *Tetrahedron*. **2001**, *57*, 2917. f) Reiser, O.; Mengel, A. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1191. g) Palomo, C.; Oiarbide, M.; Garcia, J.M. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 65. h) Kolodiaznyh, O.I. *Tetrahedron*. **2003**, *59*, 5953.

<sup>81</sup> Cram, D.J.; Elhafez, F.A.A.; *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 5828.

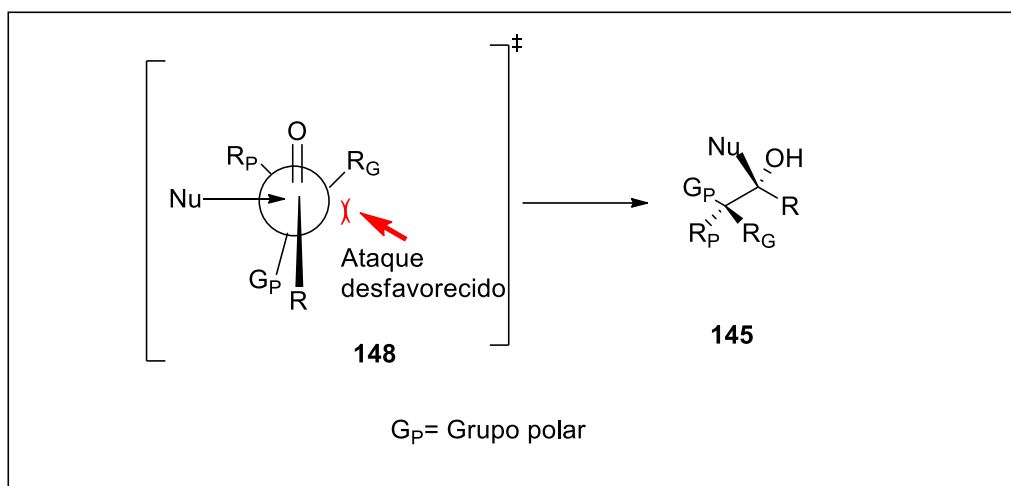
interações não-ligantes com a mesma. Esta disposição, coloca os substituintes de médio ( $R_M$ ) e menor ( $R_P$ ) volumes em lados opostos do plano da carbonila. O nucleófilo atacará, preferencialmente o lado menos impedido (lado do substituinte  $R_P$ ), fornecendo **108** como produto majoritário (**Esquema 19**). Este modelo não leva em consideração a repulsão estérea entre os substituintes  $R$  e  $R_G$  e assume um ângulo de  $90^\circ$  entre a trajetória do nucleófilo e o plano da carbonila (**Esquema 19**).



### Esquema 19: Modelo de Cram.

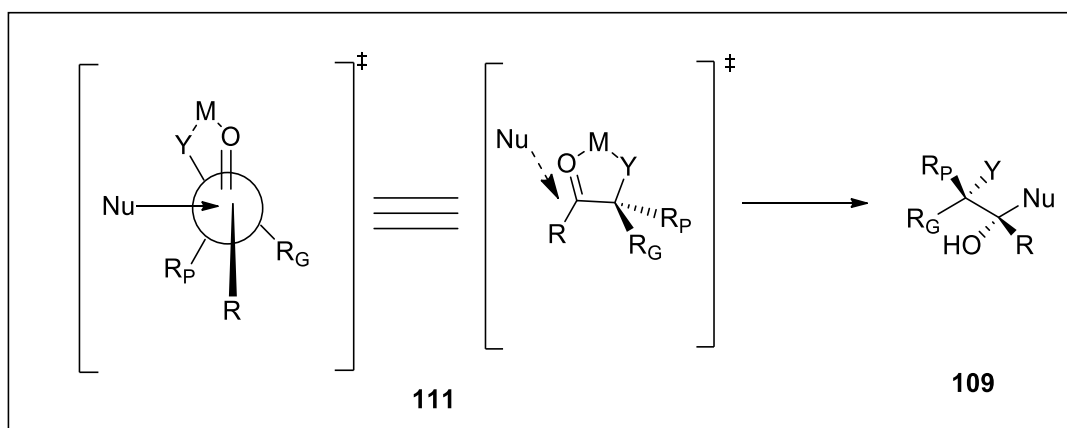
Quando existe um grupo polar no centro  $\alpha$ -carbonílico, o modelo de Cram torna-se insuficiente, na medida em que o grupo polar adota a conformação *anti* a carbonila, não importando o seu volume estérico. Partindo desta observação, o modelo evoluiu para a interpretação de Cornforth<sup>82</sup>, em que a disposição *anti* entre o grupo polar ( $G_P$ ) e a carbonila se realiza para minimização dos efeitos de dipolo da molécula cujo o produto favorecido também é o **108** (**Esquema 20**). Da mesma forma, o ataque do nucleófilo acontecerá, então, pela face da carbonila ocupada pelo menor substituinte  $R_P$ .

<sup>82</sup> Cornforth, J.W.; Cornforth, M.R.H.; Mathew, K.K. *J. Chem. Soc.* **1959**, 112.



**Esquema 20:** Modelo de Cornforth.

Quando ocorre quelação, isto é, a presença de um grupo doador de densidade eletrônica no centro  $\alpha$ -carbonílico (Y) e um metal no meio reacional, faz-se a extensão do modelo de Cram para Cram-quelado<sup>83</sup>, que se dá com a formação de um complexo quelado entre o grupo doador de densidade eletrônica e a carbonila. Definida esta estrutura cíclica, os substituintes de médio/maior e menor volume, situam-se em faces opostas no plano da carbonila e o nucleófilo atacará a face menos impedida, conduzindo ao produto **109** com a estereoquímica mostrada no **Esquema 21**.



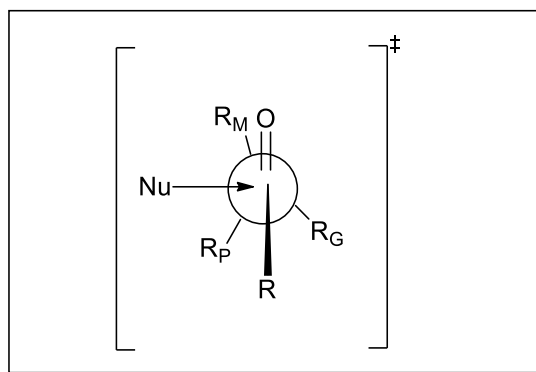
**Esquema 21:** Modelo Cram-quelado.

Um outro modelo foi proposto por Karabatsos<sup>84</sup>, utilizado para racionalização de alguns resultados não explicados pelo modelo de Cram. Neste modelo, sugere-se que a adição

<sup>83</sup> Cram, D.J.; Kopecky, K.R.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, *81*, 2748.

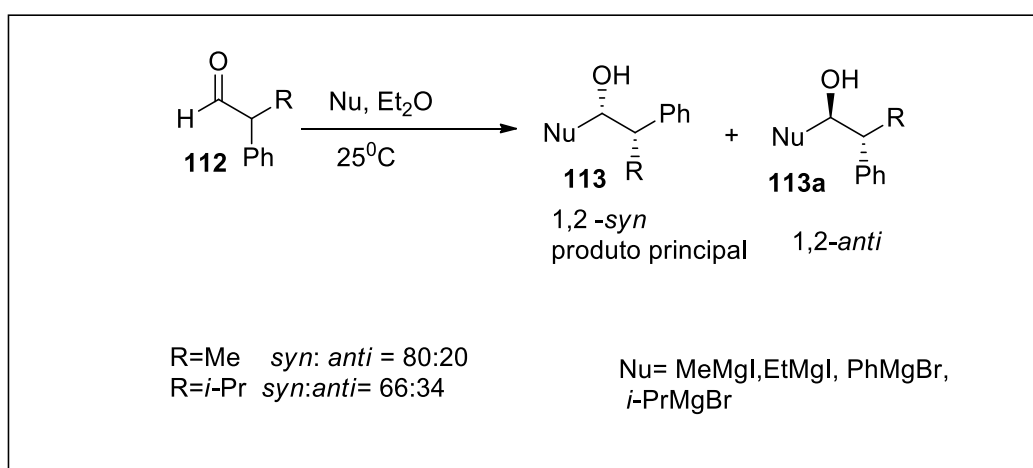
<sup>84</sup> a) Karabatsos, G.J. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *52*, 5289. b) Karabatsos, G. J.; Althuis, T. H.; *Tetrahedron Lett.* **1967**, *49*, 4911. c) Karabatsos, G.J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 1367.

de um nucleófilo a aldeídos e cetonas que apresentam um centro estereogênico  $\alpha$ -carbonila, aconteceria através de um estado de transição igual ao reagente. Dessa forma, a conformação preferencial seria similar à conformação mais estável da molécula no estado fundamental, onde a carbonila encontra-se eclipsada com o substituinte de volume médio (**Figura 9**).



**Figura 9:** Modelo de Karabatsos.

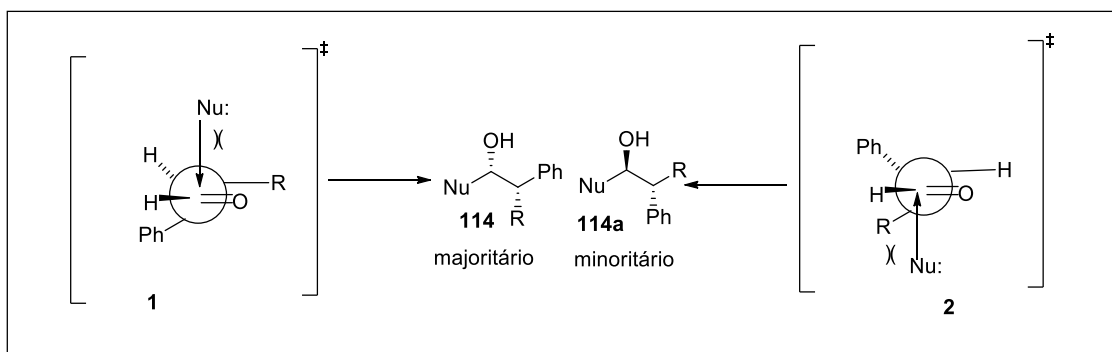
O produto majoritário seria oriundo do ataque do nucleófilo em um ângulo de  $90^\circ$ , pela face contendo o menor substituinte ( $R_P$ ). Por exemplo, ataques nucleofílicos em compostos carbonílicos como o composto **112** quando o grupo R é uma metila obtém-se produtos com seletividades altas (**Esquema 22**).



**Esquema 22:** Reação de indução do tipo 1,2.

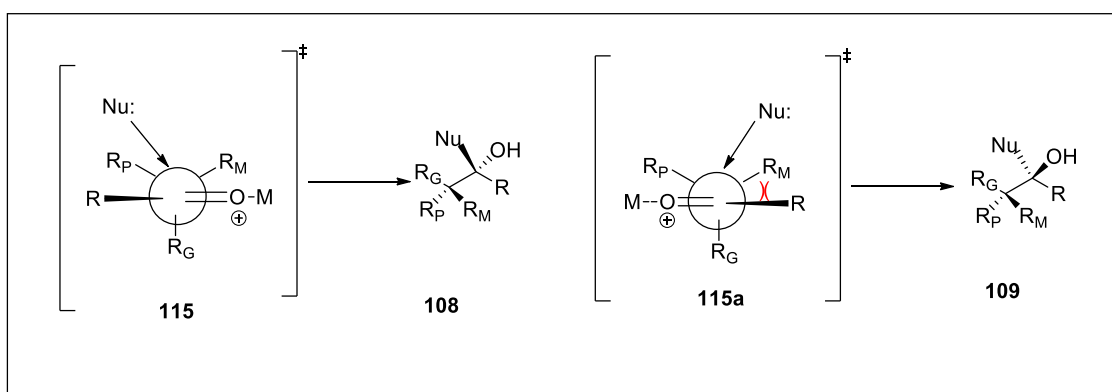
Karabatsos, sugere ainda que as conformações importantes, levam em consideração a interação *syn* entre o grupo carbonila e os grupos R e Ph. O ataque do nucleófilo na

conformação **1** é favorecido pela ausência de eclipsamento entre os grupos carbonila e fenila. Para casos, em que R é o grupo *isopropil*, o eclipsamento vai se tornando desfavorável e a conformação **2** tem maior participação levando a diminuição da seletividade (**Esquema 23**).



**Esquema 23:** Interação entre os substituintes.

Uma outra alternativa, e talvez a mais conhecida é a aplicação do modelo de Felkin<sup>85</sup> no qual o substituinte mais volumoso adota uma disposição perpendicular ao plano da carbonila, admitindo a formação de uma conformação estrela em que a redução dos efeitos torcionais na aproximação entre o nucleófilo e os substituintes do centro  $\alpha$ -carbonílico faz-se sentir com ataque do nucleófilo na região oposta ao substituinte de maior volume, reduzindo assim a repulsão estérica. Os compostos formados, são diastereoisoméricos, e denominados produtos Felkin para o produto mais favorecido **108** e anti-Felkin para o composto proveniente do ET desfavorável (**Esquema 24**).

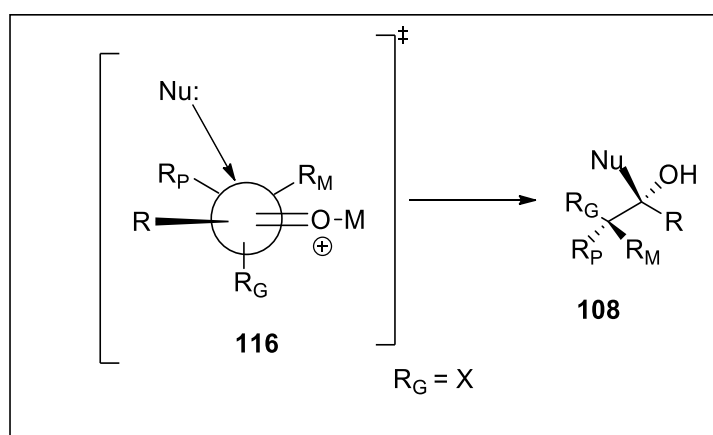


**Esquema 24:** Modelo de Felkin.

<sup>85</sup> Chérest, M.; Felkin, H.; Prudent, N.; *Tetrahedron Lett.* **1968**, *18*, 2199.



Quando se dá a minimização das interações não-ligantes, entre os substituintes R e R<sub>P</sub> o estado de transição conduz ao produto Felkin mais favorável, enquanto o estado de transição que apresenta maior interação não-ligante entre os substituintes R e R<sub>M</sub> leva ao produto anti-Felkin. Apesar disso, este modelo oferece deficiência, quando se tem em conta os aldeídos cujo R = H, tornando-se insuficiente para explicar a seletividade observada. A este modelo, adicionou-se um efeito polar para sistemas carbonílicos com um grupo eletronegativo (X= Cl, F, I, etc) na posição alfa à carbonila (**Esquema 25**) que independente do volume dos grupos substituintes, altera a conformação do substrato de modo a acomodá-lo na posição ortogonal ao plano da carbonila. Este efeito polar aumenta a separação da densidade de carga entre o substituinte eletronegativo na posição α-carbonila.

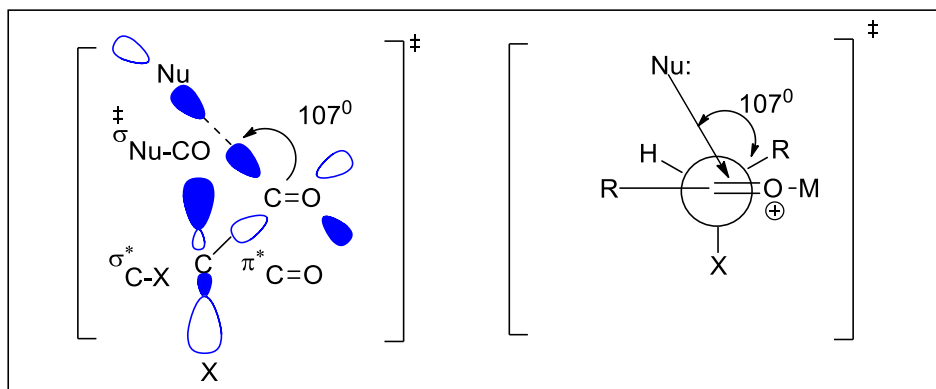


**Esquema 25:** Modelo de Felkin.

A aprimoração deste modelo, apareceu com os cálculos de Burgi e Dunitz<sup>86</sup> determinando o ângulo de ataque de um nucleófilo sobre a carbonila ( $\sim 107^\circ$ ), evitando as interações não-ligantes entre o HOMO do nucleófilo e o LUMO da carbonila, além de permitir a sobreposição mais eficiente entre lóbulos do mesmo sinal dos orbitais HOMO e LUMO (**Figura 10**). O grupo eletronegativo, em posição perpendicular à carbonila encontra justificativa nas interações entre estes orbitais. Isto faz com que haja um orbital antiligante de baixa energia  $\sigma^*$  C-X, que apresenta maior sobreposição com o orbital ligante da ligação que se forma ( $\sigma$  Nu-CO). Esta interação, favorece o caminho reacional para o produto Felkin estabilizando o estado de transição (**Figura 10**) e a

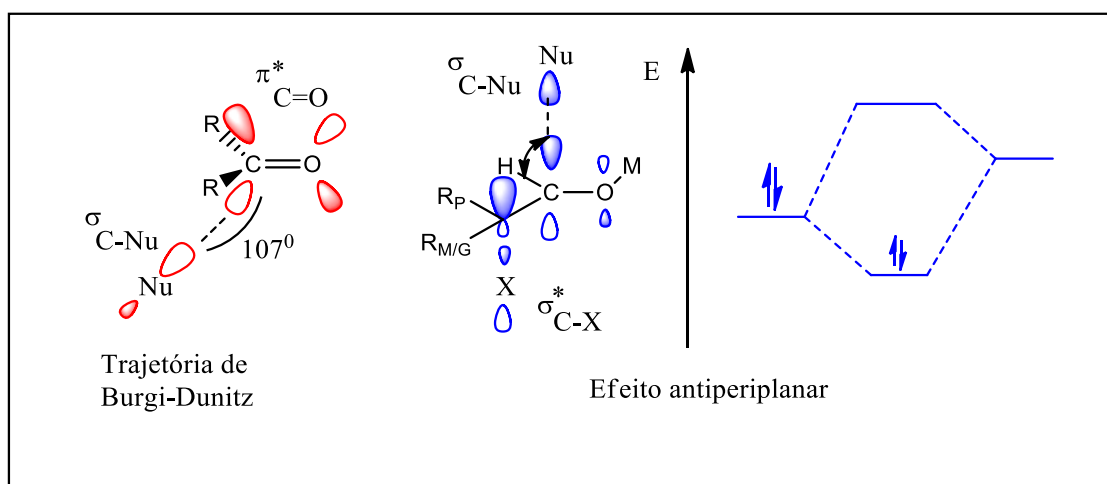
<sup>86</sup>a) Burgi, H.B.; Dunitz, J.D.; Shefter, E.; *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 5065. b) Burgi, H.B.; Dunitz, J.D.; Lehn, J. M.; Wipff, G.; *Tetrahedron*. **1974**, *30*, 1561. c) Burgi, H.B.; Dunitz, J.D.; *Acc. Chem. Res.* **1983**, *16*, 153.

interação entre o orbital antiligante de baixa energia  $\sigma^*$  C-X e o LUMO da carbonila. Conseqüentemente, acontece uma diminuição da energia do LUMO da carbonila facilitando a interação com o HOMO do nucleófilo. Isto permitiu a alteração do nome do modelo de Felkin para modelo de Felkin-Anh.



**Figura 10:** Sobreposição dos orbitais e Trajetória de Bürgi-Dunitz.

Considerando os fatores eletrônicos, explicados acima, o favorecimento do produto Felkin-Anh, deve-se a fatores estéricos onde a aproximação do nucleófilo pela região do substituinte de menor volume, conduz ao produto Felkin, gerando um estado de transição com menores interações não-ligantes entre o nucleófilo e  $R_P$  (**Figura 11**).



**Figura 11:** Trajetória de Bürgi-Dunitz e efeito anti-periplanar.

### 1.15.2. Indução assimétrica 1,3 em sistemas acíclicos

A redução de  $\beta$ -hidróxicetonas, é uma das metodologias utilizadas frequentemente, para obtenção de compostos com indução do tipo 1,3<sup>87</sup>, cuja estereoquímica relativa depende do reagente utilizado. Por exemplo, nas reduções com  $\text{Me}_4\text{NBH}(\text{OAc})_3$ , conhecida como redução de Evans<sup>88</sup>, são formados dióis com estereoquímica relativa 1,3-*anti*, com o ataque do nucleófilo realizando-se de maneira interna ao sistema cíclico, sendo que as ligações C-OH e C=O se dispõem a minimizar os efeitos dipolares, e os substituintes volumosos R e R<sub>1</sub> encontram-se em posição equatorial, diminuindo a repulsão estérica entre eles.

O modelo de Evans para indução assimétrica do tipo 1,3, consiste na minimização de dipolos entre o grupo mais eletronegativo ligado à posição  $\beta$ -carbonila. A adição do hidreto segue a trajetória de Bürgi-Dunitz, e há minimização das interações estéricas. Modelos de Jacques<sup>89</sup> e Cram<sup>90</sup> também são propostas para a obtenção de compostos com indução do tipo 1,3 -*anti*.

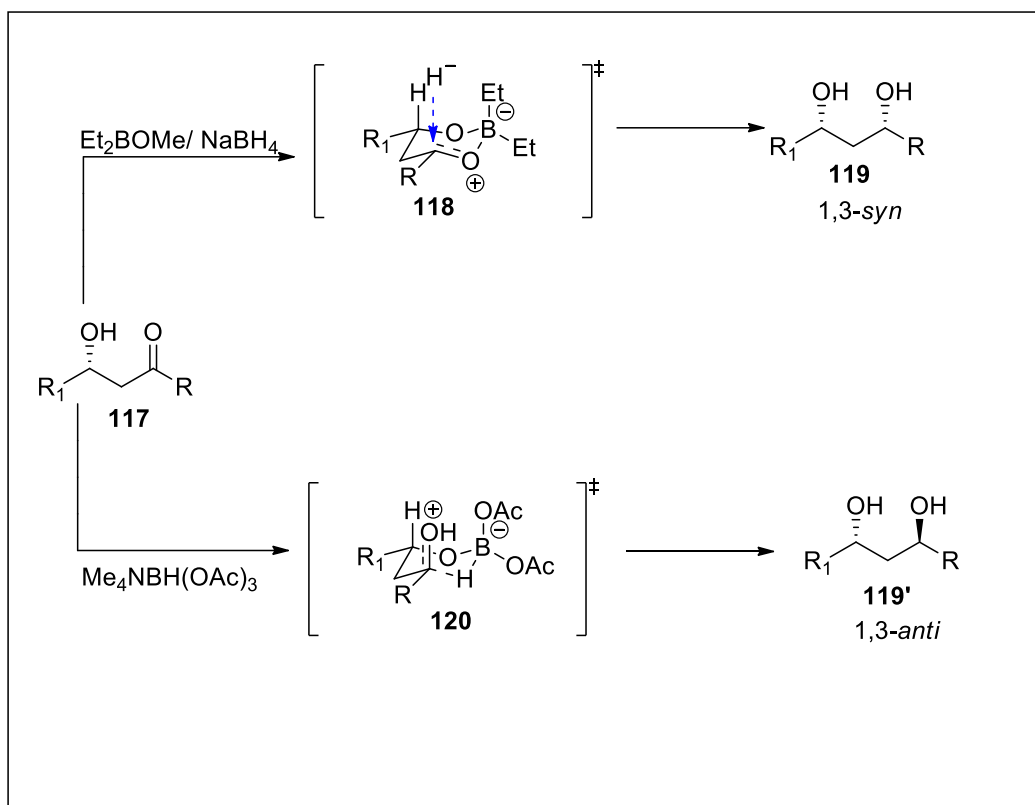
A reação de  $\beta$ -hidróxicetonas, nas condições de Narasaka (reduções com  $\text{Et}_2\text{BOMe}/\text{NaBH}_4$  ou  $\text{LiBH}_4$ ) conduz a produtos com estereoquímica relativa 1,3-*syn*. Neste tipo de reação, o ácido de Lewis forma um complexo quelado com C-OH e C=O e o ataque do nucleófilo é externo ao sistema cíclico (**Esquema 26**).

<sup>87</sup> a) Nakatsuka, M.; Ragan, J.A.; Sammakia, T.; Smith, D.B.; Uehling, D. E.; Schreiber, S.L.; *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5583. b) Yamamoto, Y.; Chouman, Y.; Nishii, S.; Ibuka, T.; Kitahara, H.; *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7652.

<sup>88</sup> 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.

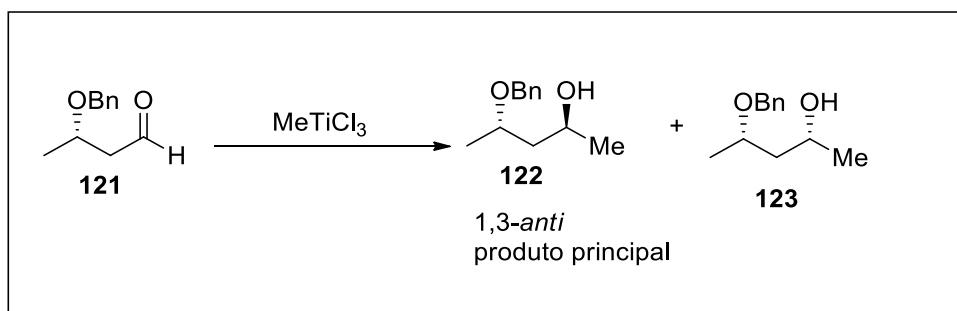
<sup>89</sup> Brienne, M-J.; Ouannès, C.; Jacques, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1968**, *3*, 1036.

<sup>90</sup> Leitereg, T.J.; Cram, D.J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4011.



**Esquema 26:** Estado de transição de indução assimétrica do tipo 1,3 (modelos de redução propostos por Evans e Narasaka).

Metodologias alternativas, têm sido utilizadas para a obtenção de compostos do tipo 1,3-dióis. Por exemplo: a) aquelas cujo centro estereogênico e o centro reacional participam da quelação, com um determinado metal, facilitando um ataque externo do nucleófilo à carbonila; b) e aquelas em que o nucleófilo se torna parte do complexo quelado junto ao centro reacional e o centro estereogênico com ataque interno do nucleófilo baseado no modelo de Reetz<sup>91,92</sup> (**Esquema 27**).

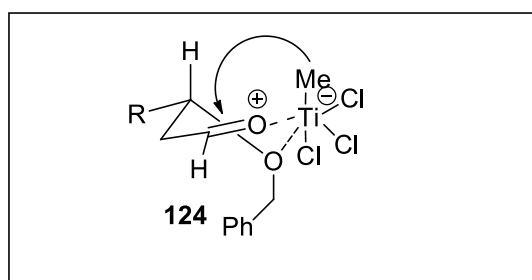


**Esquema 27:** Indução do tipo 1,3 utilizando o modelo de Reetz.

<sup>91</sup> Reetz, M. T.; Jung, A.; *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 4833.

<sup>92</sup> Masamune, S.; Ali, S.A.; Snitman, D.L.; Garvey, D.S.; *Angew. Chem. Int. Edit.* **1980**, *19*, 557.

Este modelo consiste em quelar a carbonila com o centro  $\beta$ -carbonílico, incorporando o nucleófilo ao complexo quelado formado, acompanhado de um ataque pseudo-intramolecular (**Figura 12**). Neste processo, o ácido de Lewis responsável pela quelação, deve apresentar pelo menos dois sítios vazios para que se dê a interação fazendo com que o ataque do nucleófilo se dê pela face menos impedida da carbonila (**Figura 12**).



**Figura 12:** Estado de transição e modelo de Reetz.

As discussões apresentadas, evidenciam o potencial das reações aldólicas, para a obtenção de compostos com diferentes tipos de indução assimétrica. Alguns desafios destas reações como tempo, controle da régio e /ou seletividade serviram de inspiração para o desenvolvimento dos resultados que serão apresentados neste trabalho de doutorado.

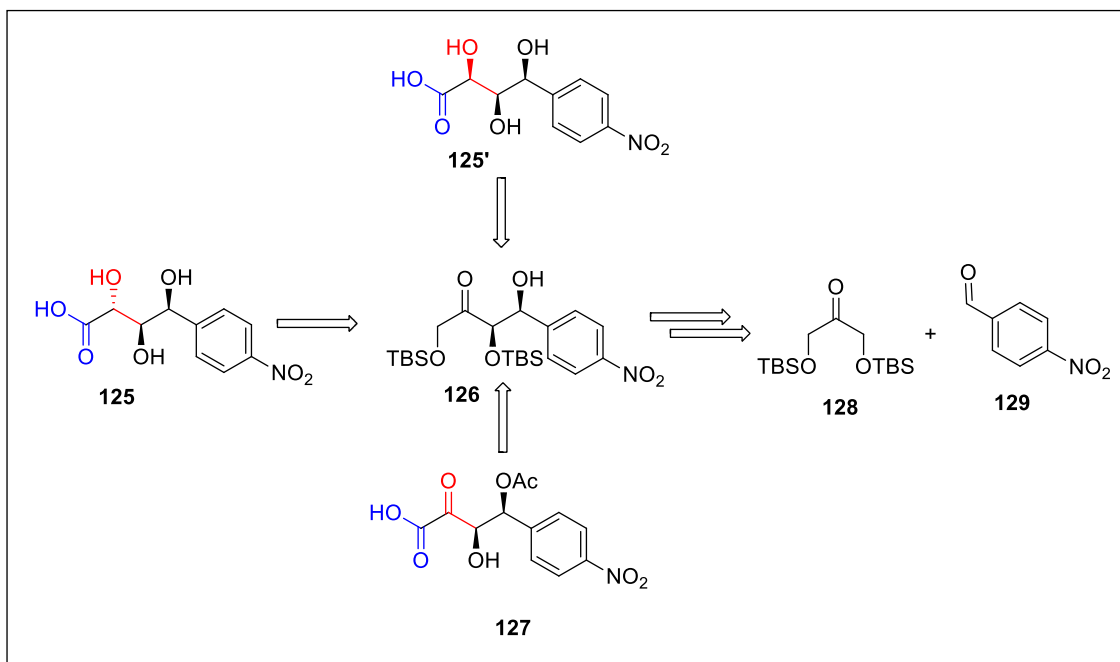
## 2. Objetivos

Este trabalho tem como objetivo geral sintetizar ácidos funcionalizados, fundamentados nos seguintes objetivos específicos:

- ✓ Sintetizar compostos aldólicos, através da reação organocatalisada e enolatos de boro variando o aldeído e avaliando a seletividade
- ✓ Sintetizar ácidos nitrofenilglucônicos;
- ✓ Preparar um  $\alpha$ -cetoácido à semelhança do ácido pirúvico;
- ✓ Preparar ácidos derivados do furano;
- ✓ Acoplar os ácidos preparados aos triterpenos;
- ✓ Fazer teste de atividade biológica de derivados de compostos naturais modificados com os ácidos preparados.

## 3. Proposta para análise retrossintética dos ácidos 4-nitrofenilglucônicos e do $\alpha$ -cetoácido.

A análise retrossintética para os ácidos 4-nitrofenilglucônicos **125** e **125'** e o  $\alpha$ -cetoácido **127** está apresentada no **esquema 28**. Esta proposta baseou-se na utilização de uma reação aldólica organocatalisada, com indução do tipo 1,2-*syn*, como etapa principal entre a cetona **128** e o aldeído **129**. As outras etapas chaves envolvidas nesta proposta foram a redução estereosseletiva 1,3-*anti* ou 1,3-*syn* (para ácidos 4-nitrofenilglucônicos), preparação dos acetonídeos e reações de oxidação.

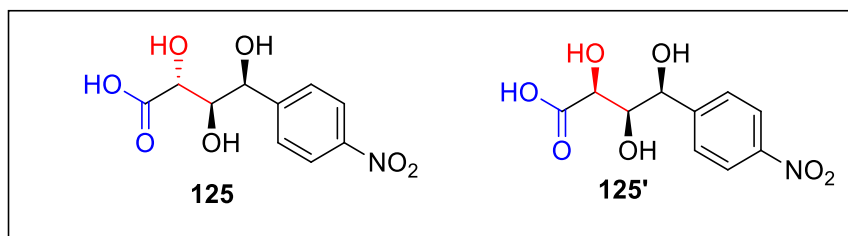


**Esquema 28:** Proposta da análise retrossintética.

#### 4. Resultados e discussão

A síntese orgânica desempenha um papel importante no desenvolvimento de novos compostos e/ou fármacos, devido à possibilidade de modificar a estrutura química de compostos naturalmente ativos e, portanto, aumentar ou diminuir sua atividade biológica<sup>93</sup>.

Durante os estudos realizados para a obtenção dos ácidos 4-nitrofenilglucônicos **125** e **125'** (**Figura 13**) uma proposta sintética foi empregada, mas a discussão será realizada de forma isolada.



**Figura 13:** Ácidos 4-nitrofenilglucônicos preparados neste trabalho.

<sup>93</sup> Dewick, P. M.; *Medicinal natural products: a biosynthetic approach*, John Wiley & Sons: New York, **1997**. b) Barreiro, E. J.; Viegas, C. J.; Bolzani, V. S.; *Quim. Nova* **2006**, *29*, 326.

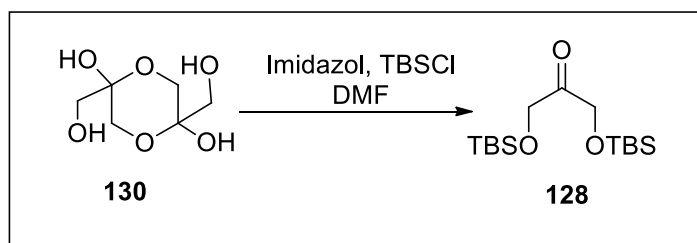
#### 4.1. Preparação ácido 4-nitrofenilglucônico *anti* (125)

A preparação do composto **125**, baseou-se na utilização da reação aldólica assimétrica com indução remota 1,2-*syn*, que se deu por meio da reação organocatalisada como etapa principal, com desconexão entre os carbonos C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> da cadeia. As outras etapas chave envolvidas nesta proposta são: a reação de redução estereosseletiva do tipo 1,3-*anti*, preparação do acetonídeo, formação do ácido e a remoção dos grupos protetores.

É importante ressaltar, que no decorrer deste trabalho várias mudanças se fizeram necessárias, estando sempre voltadas a propostas mais eficientes, considerando melhores seletividades e rendimentos.

##### 4.1.1. Preparação do intermediário aldol **126**.

Começamos com a preparação da di-hidróxicetona sililada **128**. A dissililação foi realizada pela metodologia descrita em 1990 por Shibasaki<sup>94</sup>, e conduziu a formação do composto **128** em 98 % de rendimento. Este composto foi caracterizado por IV, RMN de <sup>1</sup>H e de <sup>13</sup>C. A análise do espectro de RMN de <sup>1</sup>H, evidenciou a incorporação de dois grupos *t*-butildimetilsilil (TBS), devido à presença de dois singletos em 0.13 e 0.96 ppm. No espectro de RMN de <sup>13</sup>C observaram-se sinais em -5.6, 18.3 e 25.7 ppm, sinais referentes aos grupos TBS, um sinal em 67.9 dos dois metilenos e um sinal em 208.7 ppm referente à carbonila. Além disso, observou-se no espectro de IV o desaparecimento da banda de estiramento da ligação O-H em 3335 cm<sup>-1</sup> e aparecimento da banda de estiramento da ligação C=O em 1741 cm<sup>-1</sup> confirmando assim, a formação do produto dissililado (**Esquema 29**).

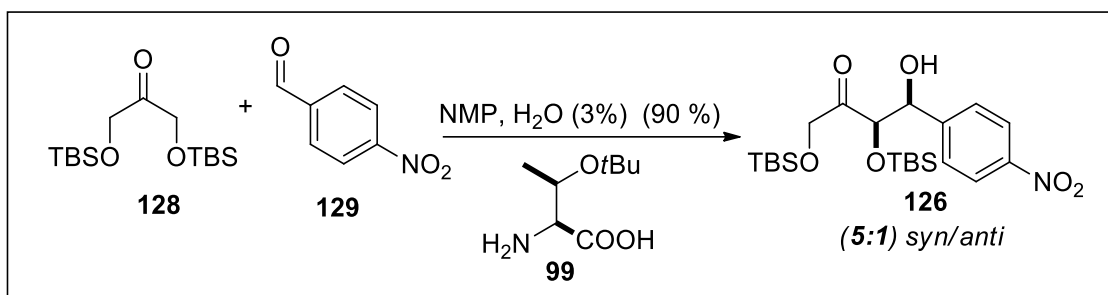


**Esquema 29:** Formação da DHA-TBS.

<sup>94</sup> Sodeoka, M.; Yamada, H.; Shibasaki, M.; *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4906.



As reações assimétricas<sup>95</sup>, utilizando água como solvente, tornaram-se uma área de interesse crescente. Embora por muito tempo negligenciado, como um meio para reações orgânicas, a água tem atraído a atenção como um solvente universal. A água é o solvente utilizado pela natureza para a química biológica, incluindo reações aldólicas sendo essencial para a glicólise, a gluconeogênese e processos relacionados. Consequentemente, catalisadores artificiais concebidos e utilizados para estas reações, têm se mostrado promissores na síntese de moléculas enantiopuras. Neste trabalho utilizamos uma reação de organocatálise, empregando água como co-solvente, para a obtenção do composto **126** (**Esquema 30**), um intermediário importante para o progresso da síntese em causa.



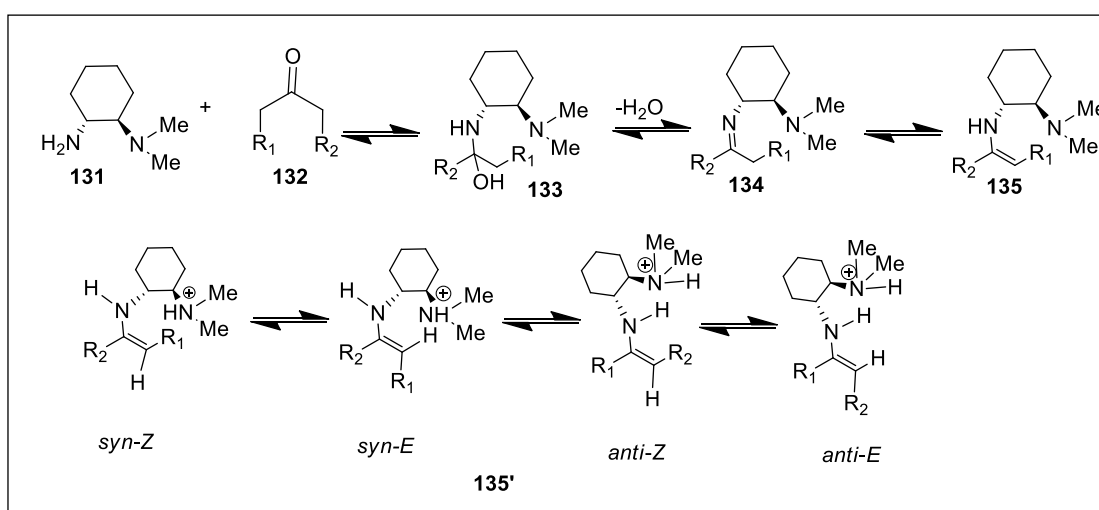
**Esquema 30:** Reação organocatalisada.

A preparação do composto **126** foi realizada através da metodologia descrita por Barbas<sup>96</sup>. O composto **126** foi obtido em 90% de rendimento e diastereosseletividade de até 20: 1 (*syn: anti*) determinada por RMN de <sup>1</sup>H. É importante informar que nos trabalhos do professor Barbas III, o aduto de o aldol **126** foi obtido com uma estereosseletividade de 83:17. Em alguns casos, obtivemos seletividade semelhante, mas passado algum tempo, obtivemos o composto em melhores seletividades. Uma explicação para este fato pode ser associada ao aumento no tempo reacional, isto é, a reação se realizou num período de 3-4 dias enquanto Barbas a realizou em 24 horas. Podemos ainda agregar o enriquecimento da seletividade a equilibração ou a reversibilidade reacional.

<sup>95</sup> Mlynarsk, J.; Bás, S.; *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 577.

<sup>96</sup> Utsumi, N.; Imai, M.; Tanaka, F.; Ramasastry, S. S. V.; Barbas III, C. F.; *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3445.

Em seus trabalhos, o professor Barbas III não apresenta um mecanismo que explica como se dá a reação e sua estereosseletividade. Dados na literatura sugerem que a reação escolte propostas semelhantes às reações que utilizam a prolina como organocatalisador<sup>97</sup>, uma amina secundária. Entretanto, para melhor compreensão desta reação, fizemos uma busca na literatura e encontramos a proposta apresentada por Zhang e colaboradores<sup>98,99</sup>. Estes autores fazem um estudo relacionado a elucidação teórica sobre as região, diastereo e enantiosseletividades empregando um organocatalisador (amina primária) e aludem um mecanismo para o caso (**Esquema 31**).



**Esquema 31:** Confôrmers.

Fundamentados nessa proposta, sugerimos um mecanismo para a formação do composto **126**. Neste processo, forma-se inicialmente uma imina que se converte em enamina. Zhang e colaboradores, apresentaram os diferentes confôrmers da enamina formada para o seu composto (**Esquema 31**), além da geometria otimizada e cálculos das energias relativas para os estereoisômeros das enaminas intermediárias.

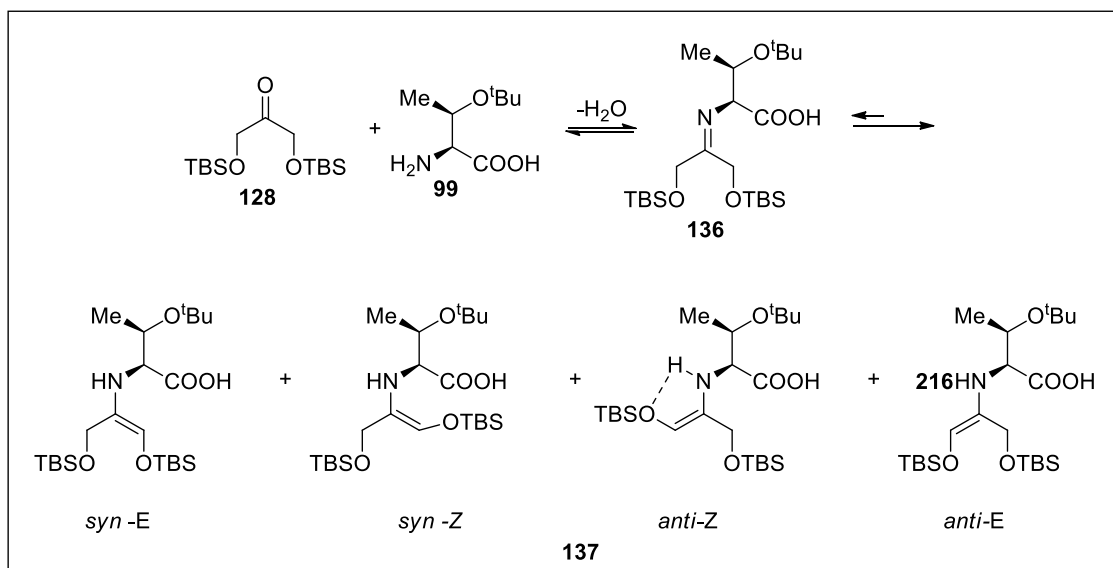
Para a nossa reação aldólica, ressalta-se a presença da enamina atuando como nucleófilo, e pode-se verificar a atuação da *O-t-Bu-L-treonina* como organocatalisador, onde a porção carboxila do ácido age como uma base de Bronsted, realizando uma ligação de hidrogênio entre a carbonila do aldeído e o grupo carboxila do aminoácido.

<sup>97</sup> List, B.; *Tetrahedron*. **2002**, *58*, 553.

<sup>98</sup> Kuliakita, M. C. Preparação de compostos polifuncionais empregando reações organocatalisadas. Síntese de derivados de ácidos triterpênicos e esteroides. Instituto de Química, UFBA, **2013**.

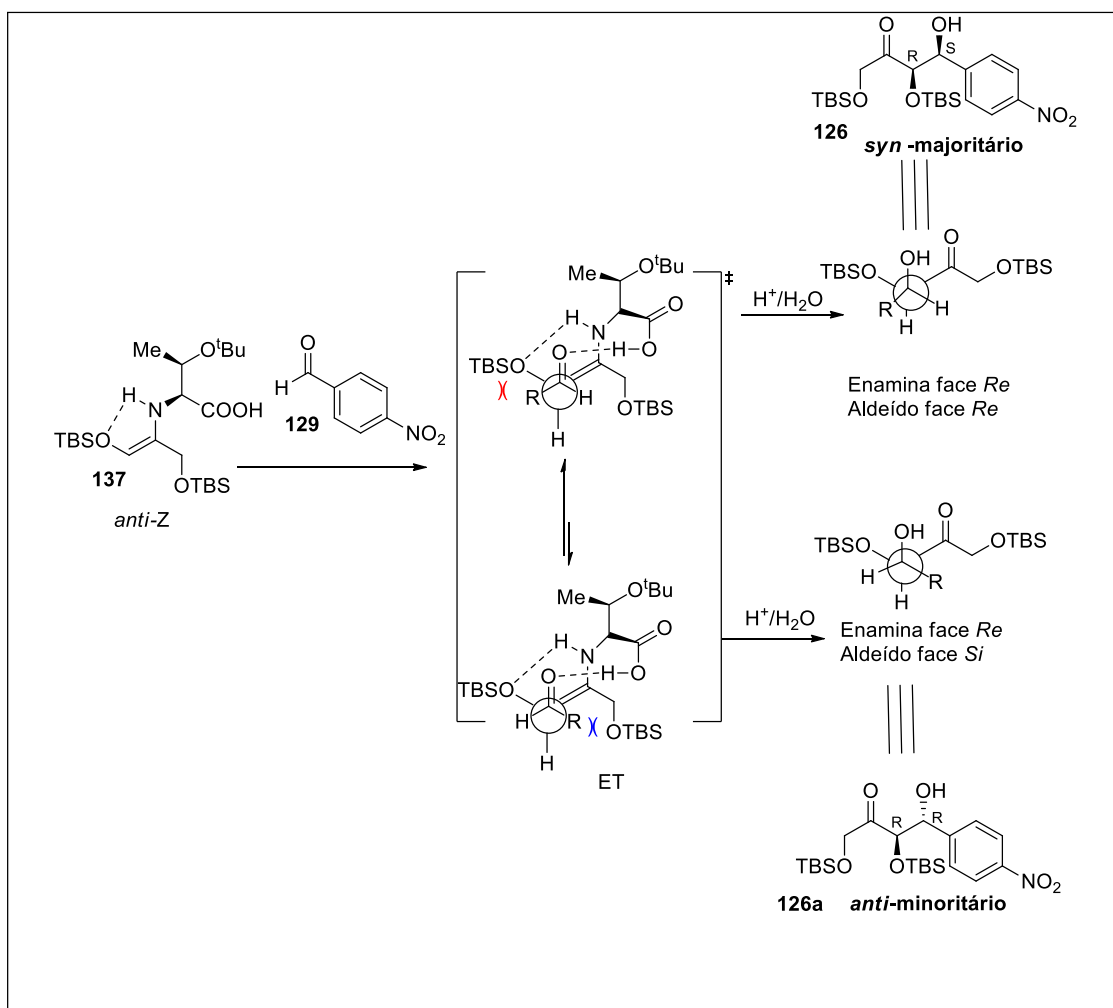
<sup>99</sup> Sun, X.; Zhu, R.; Gao, J.; Zhang, D.; Feng, D.; *J. Phys. Chem. A* **2012**, *116*, 7082.

Além disso, ocorre outra ligação de hidrogênio, entre o hidrogênio ligado ao nitrogênio da enamina com o oxigênio ligado ao grupo TBS primário, conduzindo assim a estabilização do estado de transição. A enamina é apresentada com todos seus isômeros, tal como descrito no trabalho de Zhang (**Esquema 32**).



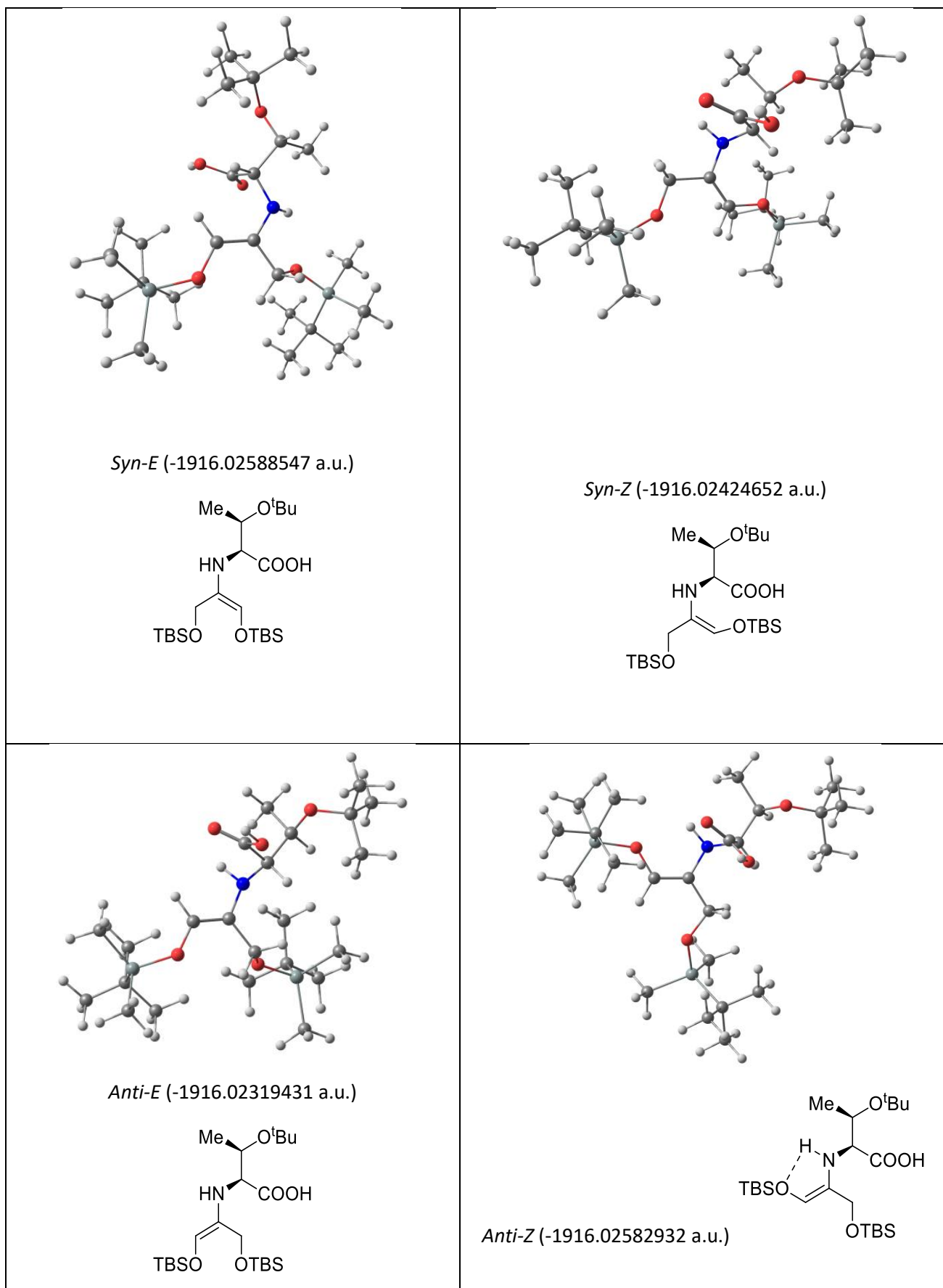
**Esquema 32:** Confôrmeros da enamina.

Dos estereoisômeros apresentados no **Esquema 32**, a enamina com geometria *anti-Z*, reage preferencialmente por ser a mais estável energeticamente ( $E_{rel}=0,0$ ), uma vez que, os outros estereoisômeros apresentam energia relativa superior a 0.0 KJ. A enamina selecionada como favorável reage pela face *Re* com o aldeído também na face *Re*, e desta forma o produto majoritário obtido será o aldol *syn*, como afirmado por Barbas. Esta preferência se dá pela interação estérica existente entre o grupo R do aldeído e a porção  $CH_2-OTBS$  da enamina, que aumenta a energia do ET que conduz ao produto *anti*. E quando o aldeído reage utilizando a face *Si*, mantendo a face da enamina, obtém-se o aldol *anti* como produto minoritário (**Esquema 33**).



**Esquema 33:** Proposta do estado de transição do produto majoritário.

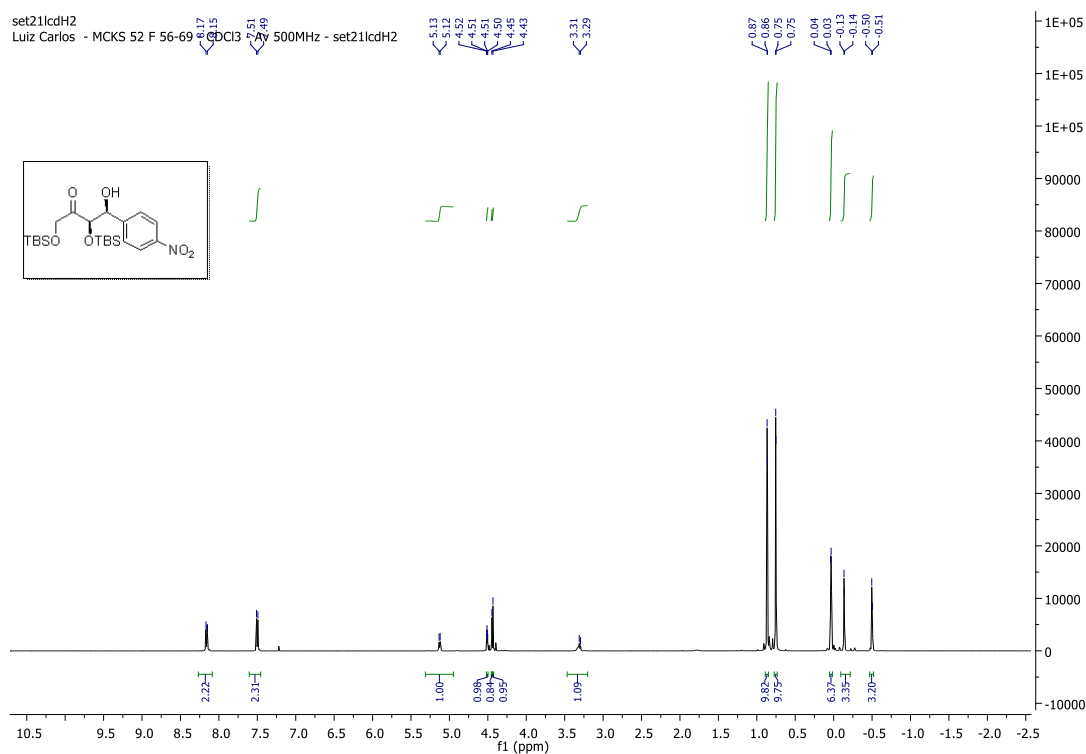
Com o objetivo de compreender melhor, os fatores que controlam esta reação, um estudo teórico computacional está em andamento, onde resultados prévios, se mostraram próximos a nossa hipótese. A **Figura 14** apresenta as geometrias otimizadas, e as energias relativas calculadas. Nesses resultados, um dos conformeros corrobora com a proposta apresentada por Zhang, isto é, pelo fato de a enamina *anti-Z*, apresentar-se também como a menos energética.



**Figura 14:** Estudo teórico computacional preliminar.

Das estruturas representadas na **Figura 14**, a estrutura de mais baixa energia apresenta estereoquímica *syn-E*. Assumindo sua energia como o zero de referência, segue a enamina *anti-Z* com 0.04 kcal/mol acima, depois a enamina *syn-Z* com 1.03 kcal/mol e finalmente a enamina *anti-E* com 1.69 kcal/mol acima de todas.

O composto **126**, esperado e já descrito, foi caracterizado por IV, RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$ . No espectro de RMN de  $^1\text{H}$ , observou-se a presença dos sinais em: -0.14ppm (s, 3H), -0.50 ppm (s, 3H) e 0.04 (s, 6H), sinais referentes aos 12 hidrogênios das metilas ligadas ao silício; observaram-se dois singletos integrando para 9 hidrogênios cada, em 0.86 ppm (s, 9H), e 0.75 ppm (s, 9H), correspondentes aos hidrogênios das metilas ligadas aos carbonos quaternários (*t*-butilas). Além destes sinais, o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  apresentou dois dubletos integrando para dois hidrogênios cada, um deles em 8.16 ppm (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H) e outro em 7.50 ppm (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), característicos de aromáticos *p*-substituídos **Figura 15**. O dubleto observado em 5.13 (d,  $J = 6.7$  Hz, 1H), é atribuído ao hidrogênio benzílico, sinal importante para a determinação da relação diastereoisomérica, por ser a região onde melhor se visualiza a separação dos diastereoisômeros, como mostrado na **Figura 16**.



**Figura 15:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **126** ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz).

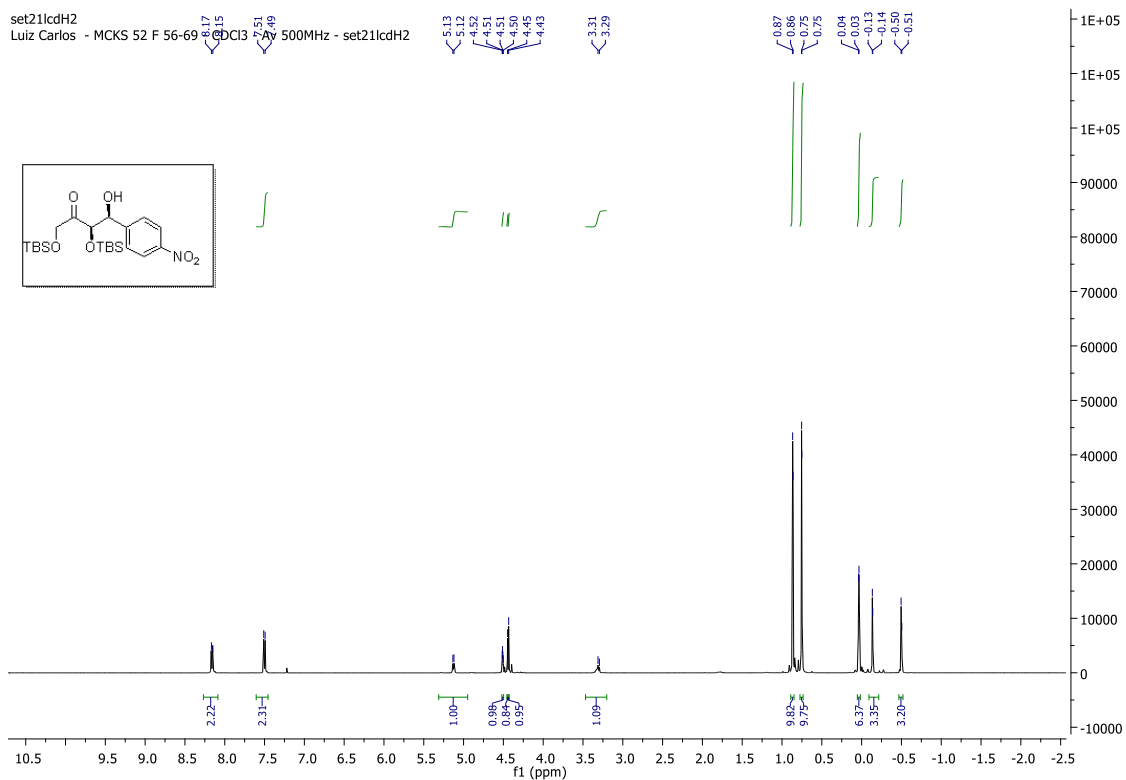


Figura 16: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **126** ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz).

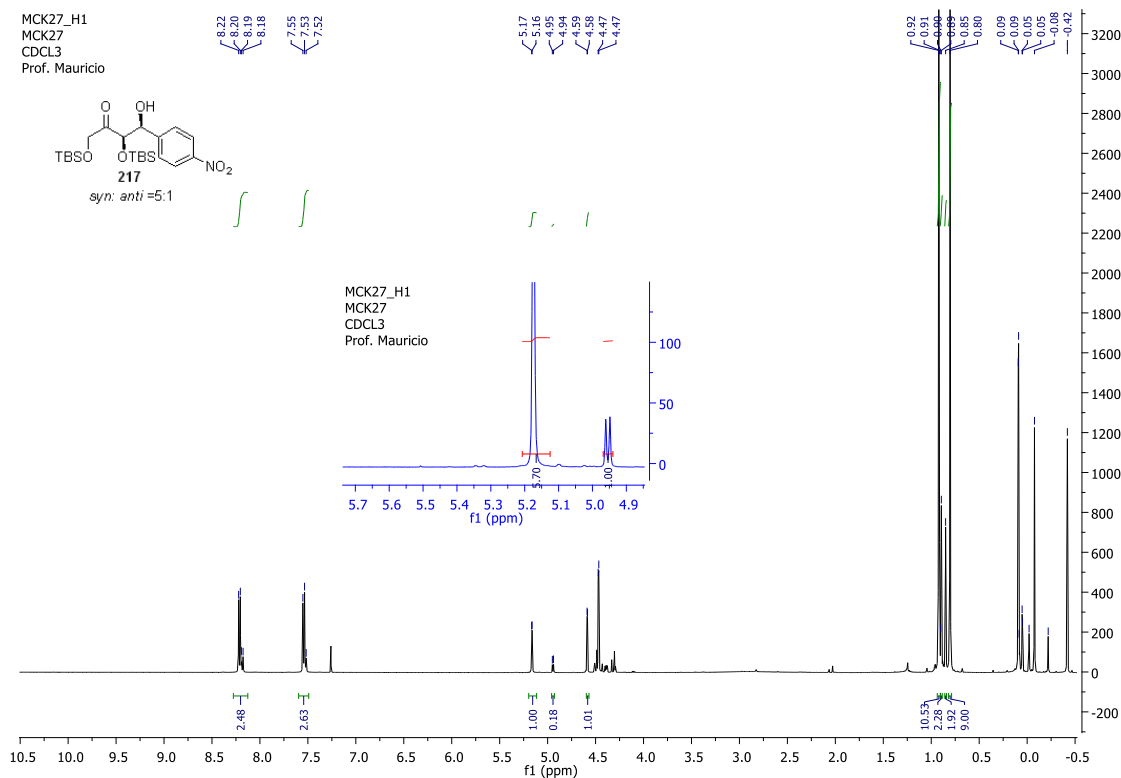
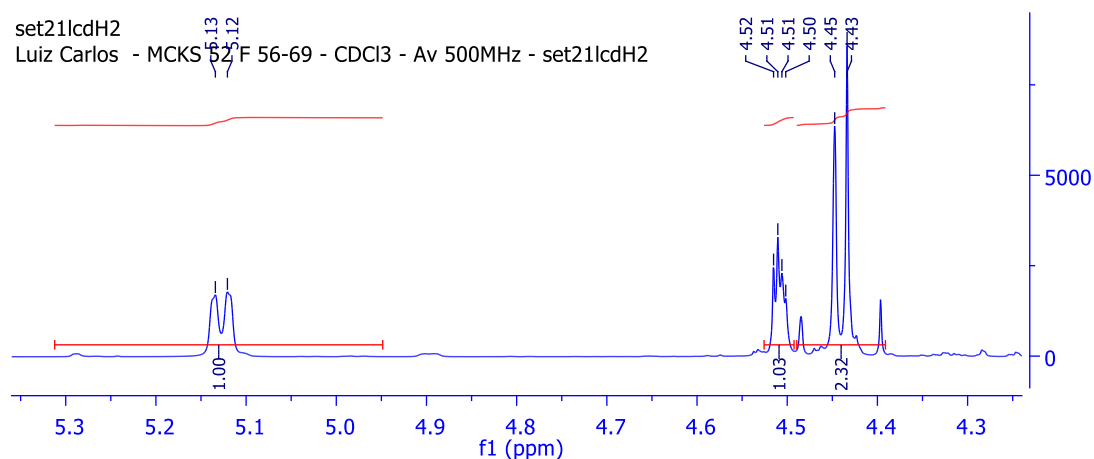


Figura 17: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **126**, mistura *syn: anti* [(5:1) ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)].

Além dos dados explicados acima, na análise do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **126** em  $\text{CDCl}_3$ , os hidrogênios geminais na região de 4.4-4.5 ppm, apresentaram sinais com padrões de sistema AB de segunda ordem (**Figura 18**).



**Figura 18:** Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **126** ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) na região de 4.3-5.3 ppm.

O espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ , apresenta 16 sinais sendo que: o sinal em 208.2 ppm corresponde à carbonila, os sinais em 148.0 e 147.6 ppm referentes aos carbonos não hidrogenados do anel aromático e os sinais em 127.4 e 123.3 ppm pertencem aos carbonos hidrogenados do anel aromático. Os sinais em 78.5, 73.5 ppm correspondem aos carbonos metínicos, o sinal em 68.2 ppm referente ao carbono metilênico, 25.8 e 25.6 ppm pertencentes aos seis carbonos metílicos ligados ao carbono quaternário (com 3 carbonos para cada sinal), os sinais em 18.3 e 18.0 ppm dos dois carbonos quaternários e os sinais em -4.6, -5.3, -5.4 e -5.5 ppm correspondentes aos carbonos metílicos ligados aos átomos de silício.

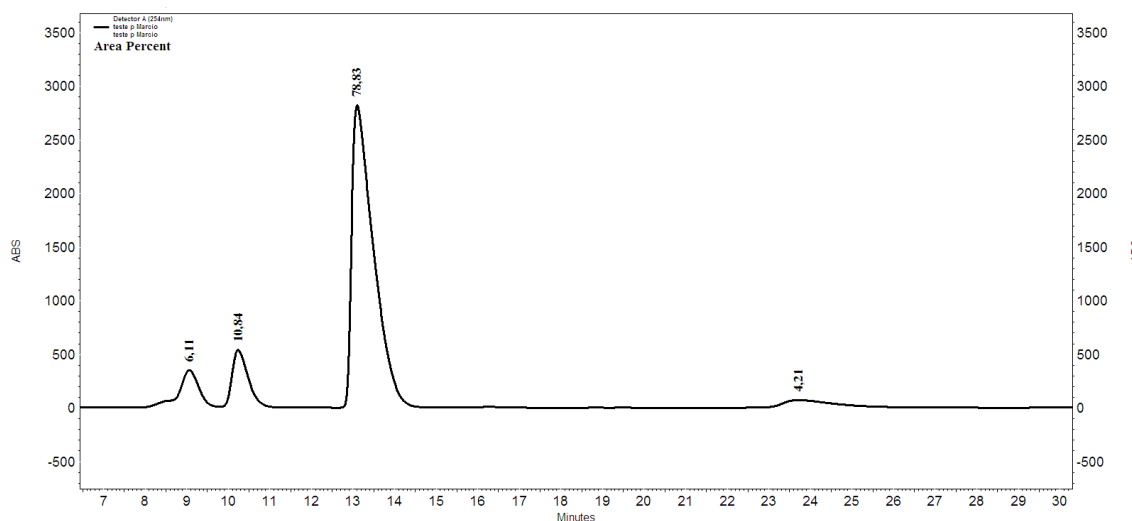
Uma análise comparativa dos dados de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$ , do composto **126** que preparamos com o resultado obtido pelo grupo do professor Barbas, para o mesmo composto, permitiu-nos inferir, que para os dois casos, os compostos apresentam a mesma proporção diastereoisomérica de 5:1 (**Tabela 4**).



**Tabela 4:** Comparação dos dados de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **126**.

Dados de RMN de $^{13}\text{C}$ do trabalho de Barbas, para o composto majoritário mistura <i>syn: anti</i> (5:1).	Dados de RMN de $^{13}\text{C}$ deste trabalho.
RMN de $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz) $\delta$ 208.8, 148.5, 147.4, 127.0, 123.4, 79.9, 73.7, 68.8, 25.8, 25.5, 18.4, 18.0, -5.2, -5.4, -5.5, -5.8.	RMN de $^{13}\text{C}$ (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 208.7, 148.4, 147.4, 127.0, 123.3, 79.9, 73.7, 68.7, 25.7, 25.5, 18.4, 18.0, -5.2, -5.4, -5.51, -5.8.

O composto com a relação diastereoisomérica de 5:1 (*syn: anti*) apresentou excesso enantiomérico de 90%, determinado por HPLC com os seguintes tempos de retenção: Tr1: 9.08, Tr2: 10.25, Tr3: 13.13, Tr4: 23.72 cujo cromatograma é mostrado na **Figura 19**. A coluna utilizada é do tipo CLAE com fase estacionária quiral, hexano/*i*-PrOH. Os sinais do cromatograma se referem aos isômeros (*3R,4S*); (*3S,4R*); (*3R,4R*) e (*3S,4S*) da esquerda para a direita.

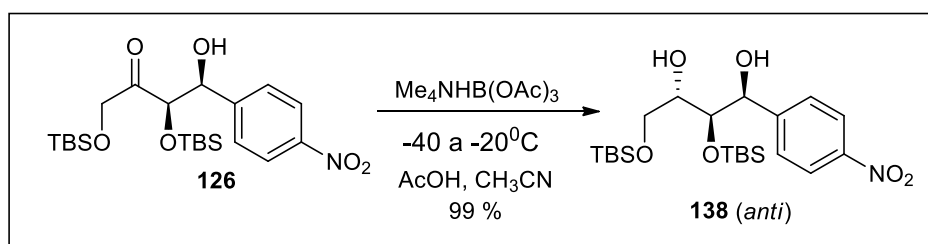
**Figura 19:** Cromatograma do composto **164** (coluna, tipo CLAE com fase estacionária quiral, hexano/*i*-PrOH).

Com o intuito de comparar a eficiência dos organocatalisadores, para a obtenção do composto **126**, realizamos algumas reações empregando a *L*-prolina e a *L-terc-leucina*

como organocatalisadores, contudo obtivemos rendimentos e seletividades muito desprezíveis de tal maneira que interrompemos o emprego destes.

De posse do aduto de aldol **126**, partimos para a preparação do diol *anti* **138**. A reação foi realizada conforme descrito por Evans e colaboradores e apresentado no **Esquema 35**.

A redução de  $\beta$ -hidróxicetonas utilizando o triacetóxi-boroidreto de tetrametilamônio começou com os trabalhos de Saksena e Mangiaracina<sup>100</sup> em 1983, e mais tarde aprimorada por Evans e colaboradores<sup>101</sup>. Atualmente a reação é conhecida como redução de Evans. Nesta reação, tem-se em conta a baixa reatividade do triacetóxi-boroidreto de tetrametilamônio em cetonas simples, devido à natureza volumosa do redutor e o efeito indutivo retirador de elétrons dos grupos acetóxi, que estabilizam a ligação B-H. Para que o triacetóxi-boroidreto de tetrametilamônio torne-se um bom agente redutor, é necessário que haja inicialmente uma troca entre um dos grupos acetóxi do agente redutor pelo grupo hidroxila da  $\beta$ -hidróxicetona, para que, em seguida, uma transferência intramolecular de hidreto possa ocorrer. Com essa premissa em mente, o aduto de aldol **126** foi submetido às condições de redução 1,3-*anti* utilizando o  $\text{Me}_4\text{NHB}(\text{OAc})_3$  como agente redutor, levando à formação do composto **138** em 99% de rendimento e uma excelente diastereosseletividade em favor do isômero 1,3-*anti* (**Esquema 34**) determinada no espectro de RMN de  $^1\text{H}$ .



**Esquema 34:** Redução com indução do tipo 1,3-*anti*.

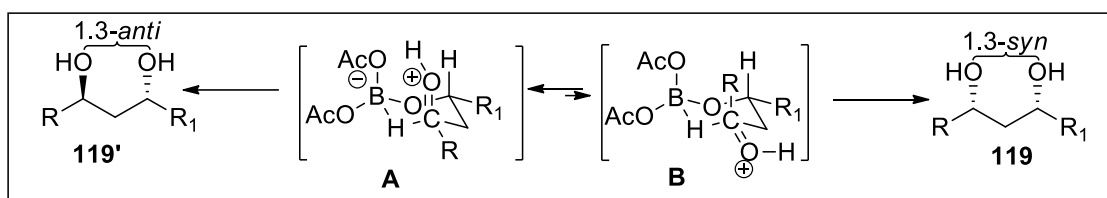
A seletividade obtida nesta reação pode ser explicada pela diferença de energia entre os estados de transição competitivos **A** e **B** (**Esquema 35**). Como pode ser observado, o

<sup>100</sup> Saksena, A. K.; Mangiaracina, P. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 273.

<sup>101</sup> a) Evans, D. A.; Chapman, K. T. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5939. b) Evans, D. A.; Chapman, K. T.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3560.

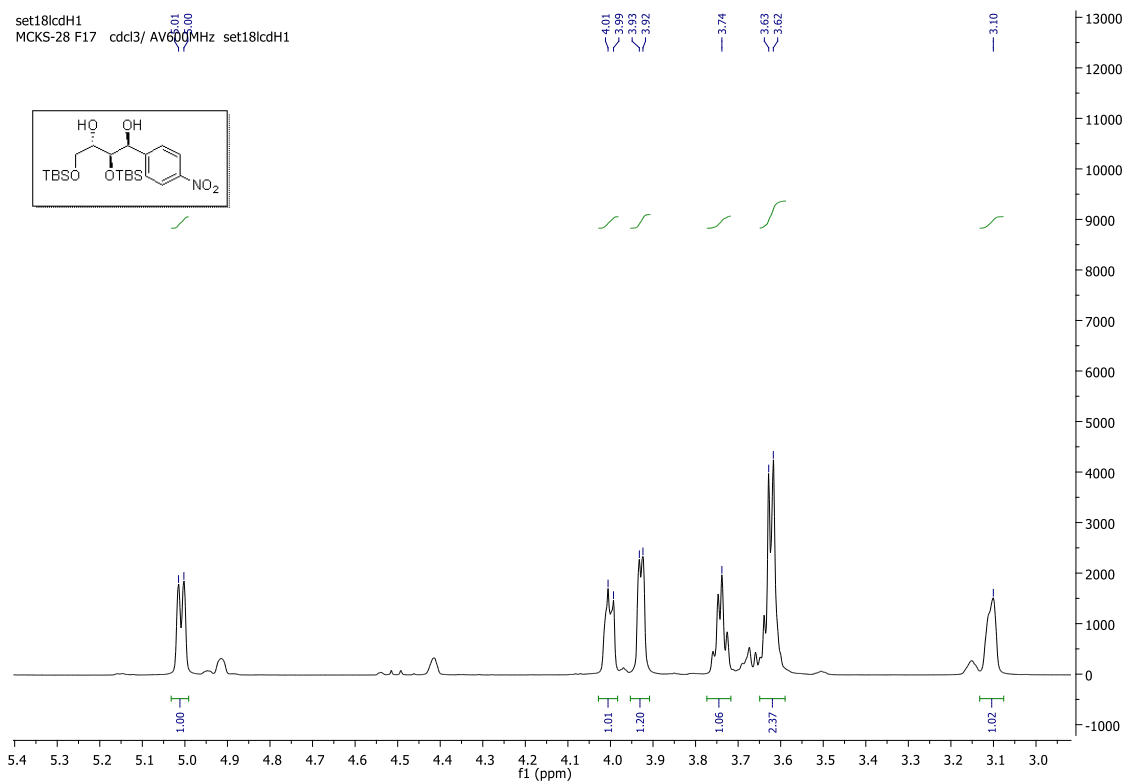
estado de transição **B**, que leva à formação do diol 1,3-*syn*, apresenta interações estéricas 1,3-diaxiais desfavoráveis entre o substituinte alquílico R do composto carbonilado, e um dos ligantes do boro. Já no intermediário cíclico de seis membros (**A**), que assume a conformação cadeira, a diastereosseletividade é racionalizada pela transferência de hidreto ocorrendo preferencialmente pela face da cetona que permite que seu substituinte R permaneça em uma posição de menor impedimento estérico, ou seja, *pseudo*-equatorial.

Assim, essas interações levam a uma diminuição energética desse estado de transição, favorecendo o estado de transição **A**, que leva à formação majoritária do produto 1,3-*anti*.

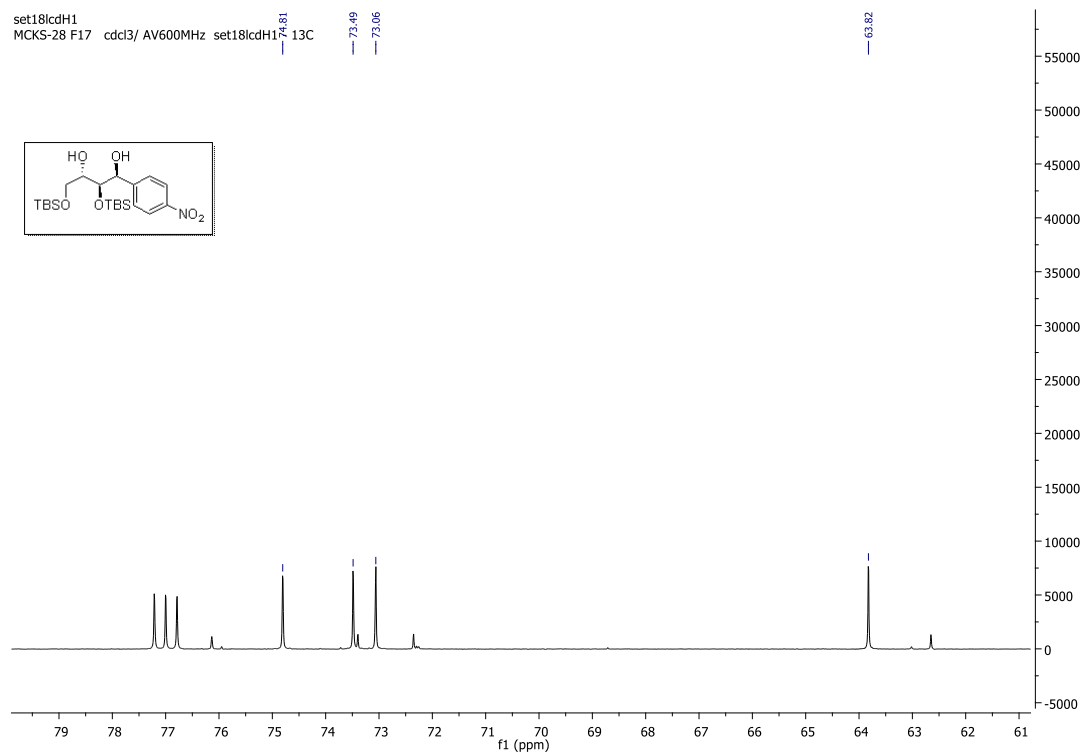


**Esquema 35:** Redução 1,3-*anti*.

A redução estereosseletiva foi acompanhada por CCD e o produto obtido foi caracterizado pelas análises de IV, RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$ . O desaparecimento da banda de estiramento da ligação C=O no espectro de IV, e a presença da banda de estiramento da ligação C-OH em  $3500\text{ cm}^{-1}$ , bem como o desaparecimento do sinal carbonílico no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  permitiu-nos confirmar a formação do produto desejado. O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do diol *anti* **138**, difere do aduto de aldol **126** pelo aparecimento de dois dubletos em 4.00 ppm (d,  $J = 7.7\text{ Hz}$ , 1H), 3.93 ppm (d,  $J = 5.1\text{ Hz}$ , 1H), característicos de sinais metínicos, além do sinal em 5.01 ppm (d,  $J = 7.5\text{ Hz}$ , 1H), atribuído ao hidrogênio benzílico. Já no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ , observou-se ainda, um aumento do número de sinais carbinólicos, corroborando assim, com a formação do composto **138** (Figuras 20 e 21). Faz-se a observação que os espectros do composto **138** estão mostrados na forma de mistura 5:1, devido ao fato de não termos os mesmos na forma pura. Contudo, os espectros dos derivados seguintes estão na forma de um único isômero.

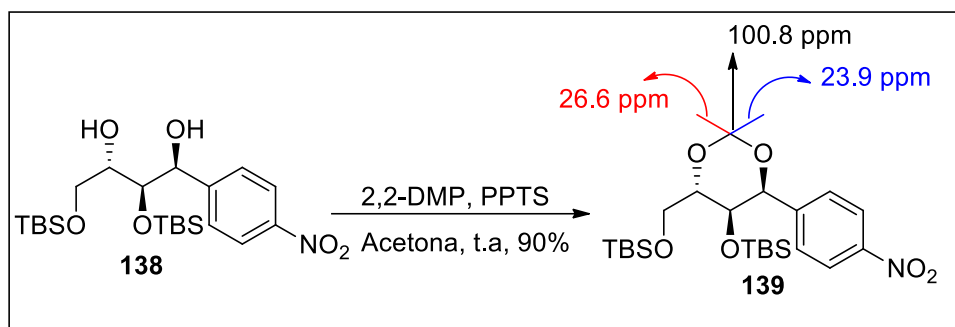


**Figura 20:** Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **138** (proporção 5:1) na região de 3.0-5.4 ppm ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz).



**Figura 21:** Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **138** (proporção 5:1) na região de 61-79 ppm ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz).

Após a obtenção do diol *anti* **138**, realizamos sua proteção utilizando como estratégia a preparação de um composto do tipo 1,3-dioxano (**Esquema 36**). Durante esta reação, tivemos algumas dificuldades, relacionadas a preparação do intermediário cetal.



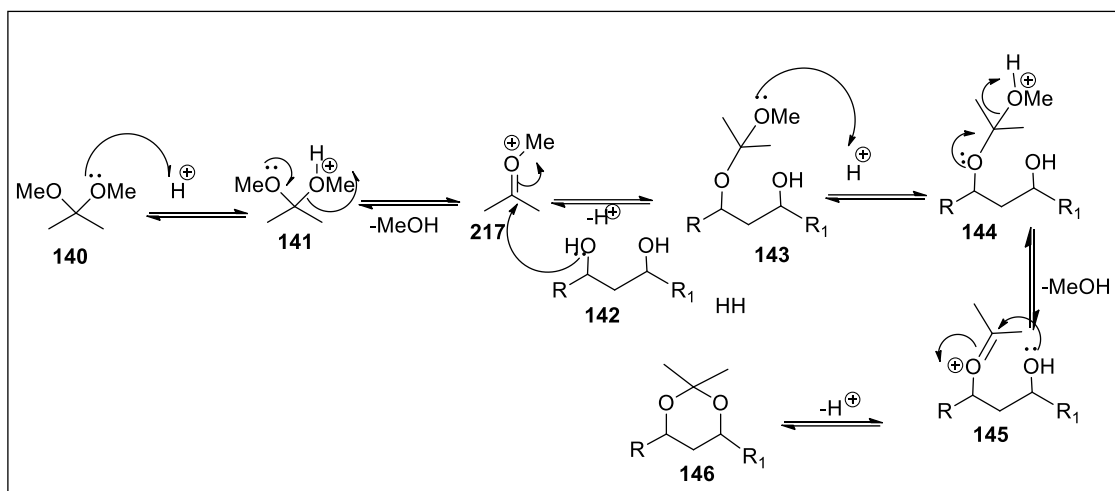
**Esquema 36:** Formação do acetonídeo *trans* e dados de RMN de <sup>13</sup>C.

A preparação foi buscada empregando-se 2,2-DMP como agente cetalizante. Após várias tentativas, conseguimos melhorar o rendimento, como apresentado na **Tabela 5**, e obtivemos o composto **139** de modo eficiente e reproduzível. O mecanismo desta reação é apresentado no **Esquema 37**.

**Tabela 5:** Otimização das condições reacionais.

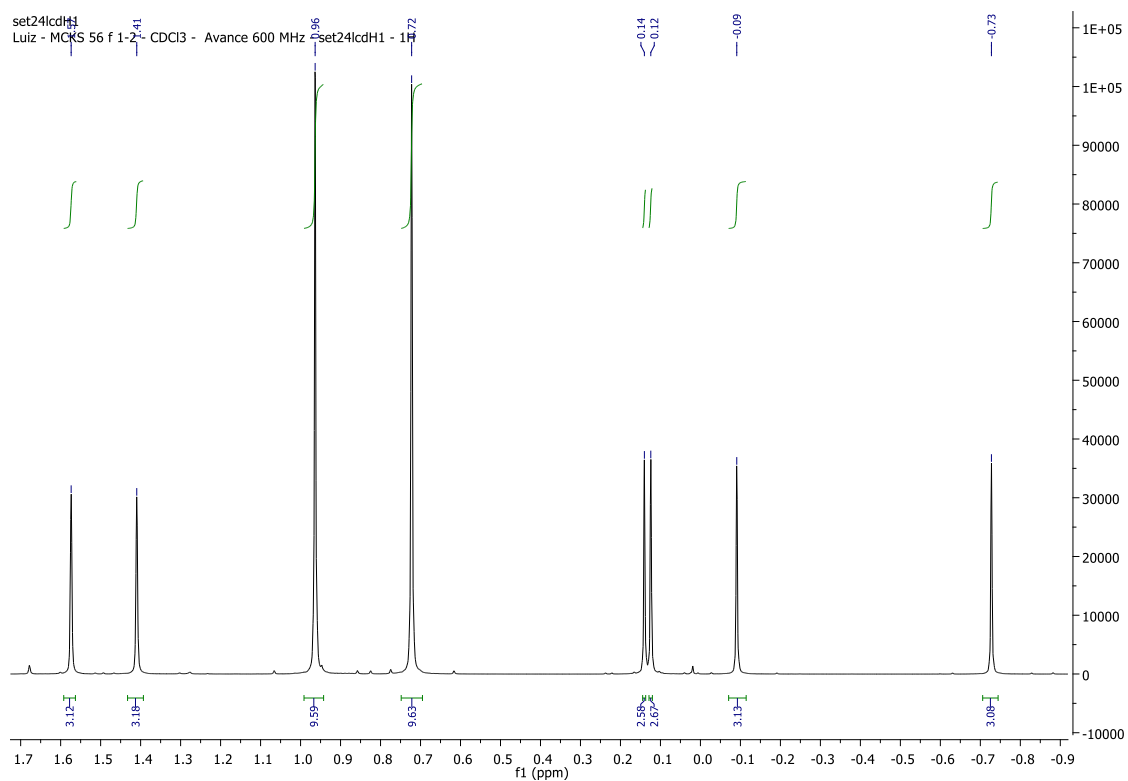
Entrada	Solvente	Catalisador	Temperatura	Tempo	Rendimento (%)
1	2.2-DMP	PPTS	t.a	48h	25
2	2.2DMP	PPTS	0°C	48h	15
3	2.2DMP	APTS	t.a	24h	10
4	2.2DMP	APTS	0°C	24 h	a
5	2.2DMP <sup>b</sup>	PPTS	t.a	48h	35
6	2.2DMP <sup>c</sup>	PPTS	t.a	24h	55
7	2.2DMP <sup>d</sup>	PPTS	t.a	48h	26
8	2.2DMP <sup>b</sup>	PPTS	45°C	3h	65
9	2.2DMP <sup>c</sup>	PPTS	45°C	2h	90

a= decomposição do material de partida; b=2,2 DMP: acetona(1:1); c=2,2 DMP: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1;1); d= 2,2 DMP e Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro.



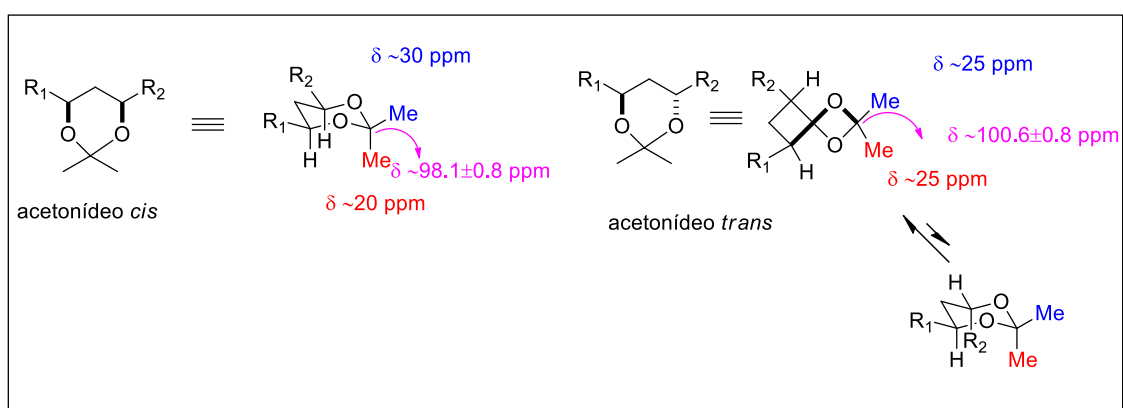
**Esquema 37:** Mecanismo de formação do acetonídeo utilizando 2,2 DMP.

A formação do acetonídeo *trans* **139**, foi comprovada pelo desaparecimento do sinal das hidroxilas no espectro de IV e o aparecimento de dois singletos no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  em 1.51 e 1.41 ppm integrando para 3 hidrogênios cada (**Figura 22**).



**Figura 22:** Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **139** ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz).

O composto **139**, além de ser um intermediário da síntese, permitiu determinar a estereoquímica relativa das hidroxilas do composto **138**, através do método de Rychnovsky<sup>102</sup>. Baseados nos trabalhos de Rychnovsky, relacionados à observação experimental de espectros de RMN de <sup>13</sup>C de alguns compostos, afirma-se que acetonídeos derivados de dióis 1,3-*anti* encontram-se em equilíbrio entre a conformação do tipo bote torcido e cadeira, enquanto acetonídeos provenientes de dióis 1,3-*syn* têm predomínio da conformação cadeira (**Figura 23**).



**Figura 23:** Conformações dos acetonídeos *cis* e *trans*.

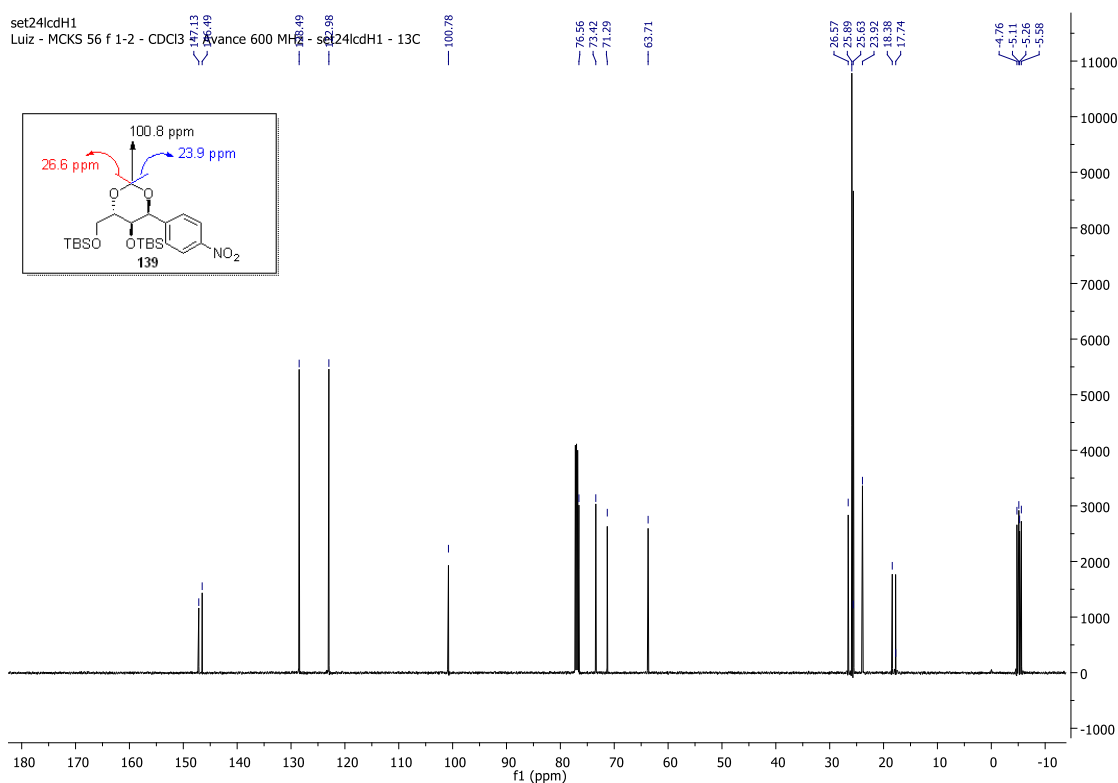
As distintas conformações entre acetonídeos 1,3-*cis* e 1,3-*trans*, permitem a diferenciação destes compostos, através da análise de dados de RMN de <sup>13</sup>C. Isto se dá pelo fato de, na conformação do tipo cadeira, as interações entre os pares de elétrons não ligantes dos oxigênios do acetonídeo e o orbital antiligante da ligação C<sub>0</sub>-Me<sub>ax</sub> (efeito tipo anomérico), levarem a mudanças no comprimento das ligações e nas cargas atômicas, que se refletem nos deslocamentos químicos dos átomos envolvidos.

No espectro de RMN de <sup>13</sup>C de acetonídeos 1,3-*cis*, observam-se deslocamentos químicos com diferença de aproximadamente 10 ppm entre os grupos metílicos. Assim, no espectro de RMN de <sup>13</sup>C do acetonídeo 1,3-*cis*, a Me<sub>ax</sub> deverá aparecer ao redor de 19 ppm, a Me<sub>eq</sub> próximo de 30 ppm e o C<sub>0</sub> do acetonídeo próximo à 99 ppm. Em contrapartida, este tipo de interação não é observado na conformação do tipo bote torcido presente nos acetonídeos 1,3-*trans* e, desta forma, no espectro de RMN de <sup>13</sup>C

<sup>102</sup> a) Rychnovsky, S. D.; Skalitzky, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 945; b) Rieger, D. L.; Gage, J. R. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7099; c) Rychnovsky, S. D.; Rogers, B. N.; Richardson, T. I. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 9.

a Me<sub>ax</sub> e a Me<sub>eq</sub> do anel do acetonídeo apresentam deslocamentos químicos com valores muito próximos, na ordem de 25 ppm.

A diferença entre acetonídeos *cis* e *trans*, também pode ser observada no deslocamento químico do carbono quaternário (C<sub>0</sub>), onde para acetonídeos *cis* o valor é de aproximadamente 99 ppm e para acetonídeos *trans* este valor é da ordem de 100-101 ppm (**Figura 22**). Para o composto **139**, o carbono quaternário apresentou deslocamento químico igual a 100.7 ppm, levando-nos a concluir que se trata de um acetonídeo *trans* (**Figura 24**).



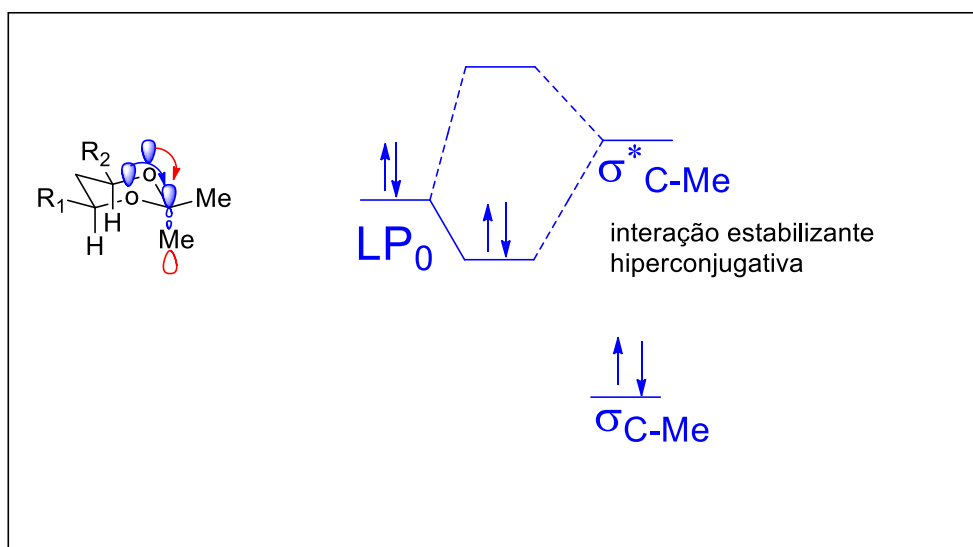
**Figura 24:** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto **139** (CDCl<sub>3</sub>, 150 MHz).

Dias, Tormena e Rittner<sup>103</sup>, explicam a origem destes deslocamentos químicos, assim como o equilíbrio conformacional compatível a cada uma das classes categorizadas por Rychnovsky. Isto é, na conformação cadeira, é possível que haja uma grande estabilização energética entre os pares de elétrons na posição axial [LP(O)] dos oxigênios

<sup>103</sup> Tormena, C. F.; Dias, L. C.; Rittner, R. J. *Phys. Chem. A* **2005**, *109*, 6077.

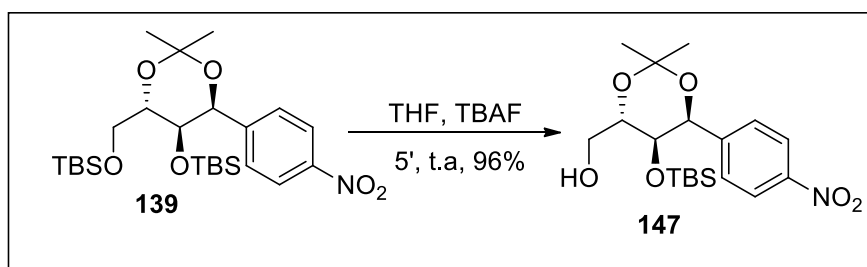


com o orbital antiligante  $\sigma^*$ C-Me também em axial, levando a um aumento na densidade eletrônica no carbono da metila em axial, e do carbono C<sub>0</sub>, justificando assim o aumento da blindagem observada para acetonídeos *cis* (**Figura 25**).



**Figura 25:** Efeito anomérico em acetonídeo *cis* de 6 membros.

Voltando nossa atenção à síntese, a próxima etapa consistiria na desproteção<sup>104</sup> seletiva do grupo OTBS primário do acetonídeo *trans*, para a obtenção do respectivo álcool. Em função dos resultados iniciais desapontadores, várias tentativas foram realizadas e uma série de metodologias testadas (**Tabela 7**). Conseguiu-se remover o TBS primário utilizando TBAF em THF durante cinco minutos de reação, e obtivemos então, o álcool **147** em 96 % de rendimento (**Esquema 38**).



**Esquema 38:** Remoção do TBS primário.

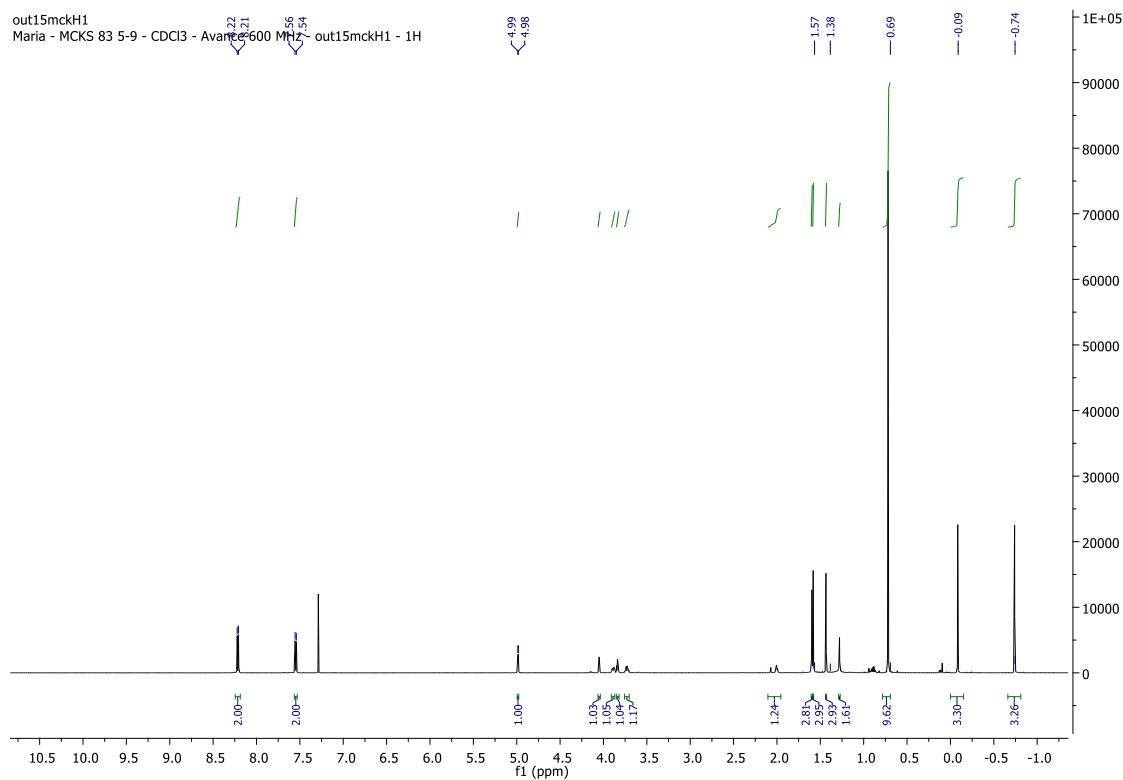
<sup>104</sup> a) Corey, E. J.; Snider, B. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 2549. b) Smith, A. M., III; Wan, Z. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3738.

**Tabela 6:** Tentativas de remoção do TBS primário.

Entrada	Reagente	Solvente	Temperatura	Tempo	Rendimento (%)
1	CSA	MeOH	0°C	1h	a
2	CSA	MeOH: CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	t.a	1h	a
3	TBAF	THF	t.a	2h	a
4	TBAF	THF	0°C	1h	a
5	TBAF	THF	0°C	30'	a
6	TBAF	THF	-5 °C	1h	a
7	TBAF	THF	-78 °C	1h	a
8	HF-piridina	THF	0°C	1h	a
9	TBAF	THF	t.a	5'	96

a= decomposição do material de partida; b= remoção dos dois TBS.

A formação do composto **147** foi confirmada pelo aparecimento da banda de estiramento da ligação O-H em 3406 cm<sup>-1</sup> no espectro de IV, e no espectro de RMN de <sup>1</sup>H observou-se o desaparecimento de um dos grupos TBS (**Figuras 26 e 27**). O mesmo fenômeno foi evidenciado no espectro de RMN de <sup>13</sup>C, corroborando à remoção de um grupo protetor TBS.

**Figura 26:** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **147** (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz).



a decomposição total do material de partida, reações do tipo retro-aldol e misturas nem sempre possíveis de identificar.

**Tabela 7:** Metodologias testadas para a reação de oxidação

	Condição	Resultado
1	DMP, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Decomposição do material
2	IBX	Decomposição do material
3	NMO, TPAP	Traços do aldeído
4	Swern	Traços de aldeído
5	PCC, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Traços do aldeído
6	PDC, DMF	Recuperação do material de partida
7	TEMPO <sup>105</sup> , NaClO, KBr, NaHCO <sub>3</sub>	Decomposição do material
8	TEMPO, BAIB e CH <sub>3</sub> CN/ H <sub>2</sub> O	Produto obtido com 52 %

Uma metodologia seletiva, e muito utilizada para oxidação dos álcoois, emprega o TEMPO, em quantidades catalíticas como oxidante e diferentes re-oxidantes dentre os quais destacam-se: o ácido *meta*-perclorobenzóico (*m*-AMCPB), hipoclorito de sódio (NaClO), clorito de sódio (NaClO<sub>2</sub>), hipoclorito de *terc*-butila (ClO*t*-Bu), bromito de sódio (NaBrO), Oxone® (peróxidomonossulfato de potássio 2KHSO<sub>5</sub>.KHSO<sub>4</sub>.K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), *N*-clorosuccinamida, [bis-(acetóxi)-iodo] benzeno, peróxido em presença de prata, oxigênio em combinação com sais de elevada valência e eletrooxidação<sup>106</sup>. A oxidação dos álcoois utilizando o TEMPO, é realizada pela obtenção *in situ* do íon oxoamônio **150**, sendo este responsável pela oxidação dos álcoois. Esta espécie é oxidada e regenerada pela presença de um re-oxidante.

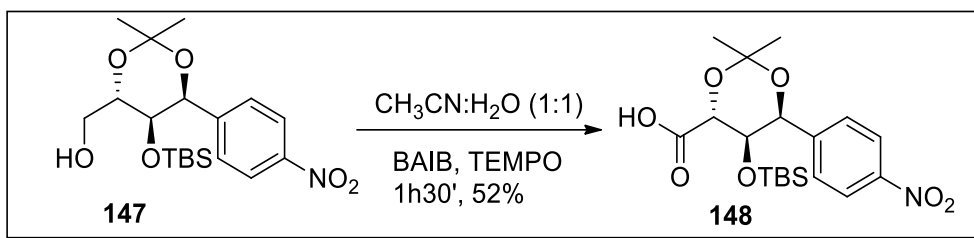
Considerando a versatilidade e os rendimentos descritos na literatura para as reações que empregam o TEMPO como oxidante optamos por testar a metodologia<sup>107</sup>. A oxidação do composto **147** utilizando o sistema TEMPO/BAIB, CH<sub>3</sub>CN: H<sub>2</sub>O (1:1)

<sup>105</sup> Anelli, P. L.; Biffi, C.; Montanari, F.; Quici, S.; *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2559. a) Anelli, P. L.; Biffi, C.; Montanari, F.; Quici, S.; *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2970. b) Anelli, P. L.; Biffi, C.; Montanari, F.; Quici, S.; *Org. React.* **1990**, *69*, 212.

<sup>106</sup> Souza, M.V.N.; *Quim. Nova*, **2004**, *2*, 287.

<sup>107</sup> Paterson, I.; Florence, G. J.; Gerlach, K.; Scott, J. P.; Sereining, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9535.

conduziu ao ácido carboxílico **148**, com 52% de rendimento para as duas etapas (Esquema 39).

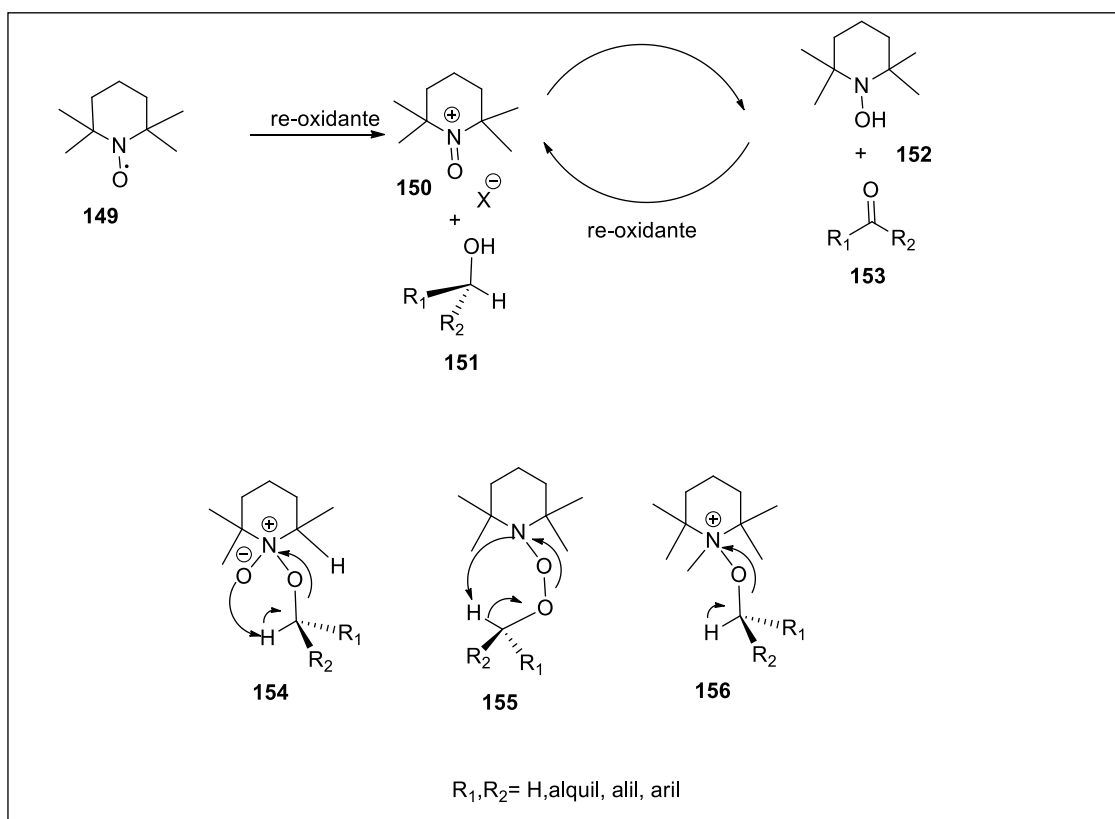


**Esquema 39:** Reação de oxidação

Nesta reação (**Esquema 40**), utilizou-se o BAIB como re-oxidante<sup>108</sup>. Entretanto, apesar do mecanismo desta reação ter sido intensamente estudado, a reação entre o substrato alcoólico e o íon oxoamônio ainda não foi totalmente elucidada. Estudos realizados por Semelhack<sup>109</sup> e co-autores excluíram o mecanismo da reação por *via* radicalar ou por abstração direta de hidreto. Uma proposta mecanística razoável sugerida por Semelhack seria a formação do intermediário **154** *via* uma reação de eliminação intramolecular, embora se considere a possibilidade de que o intermediário **155** também se forme (**Esquema 40**).

<sup>108</sup> Mico, A. D.; Margarita, R.; Parlanti, L.; Vescovi, A.; Piancatelli, G.; *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6974.

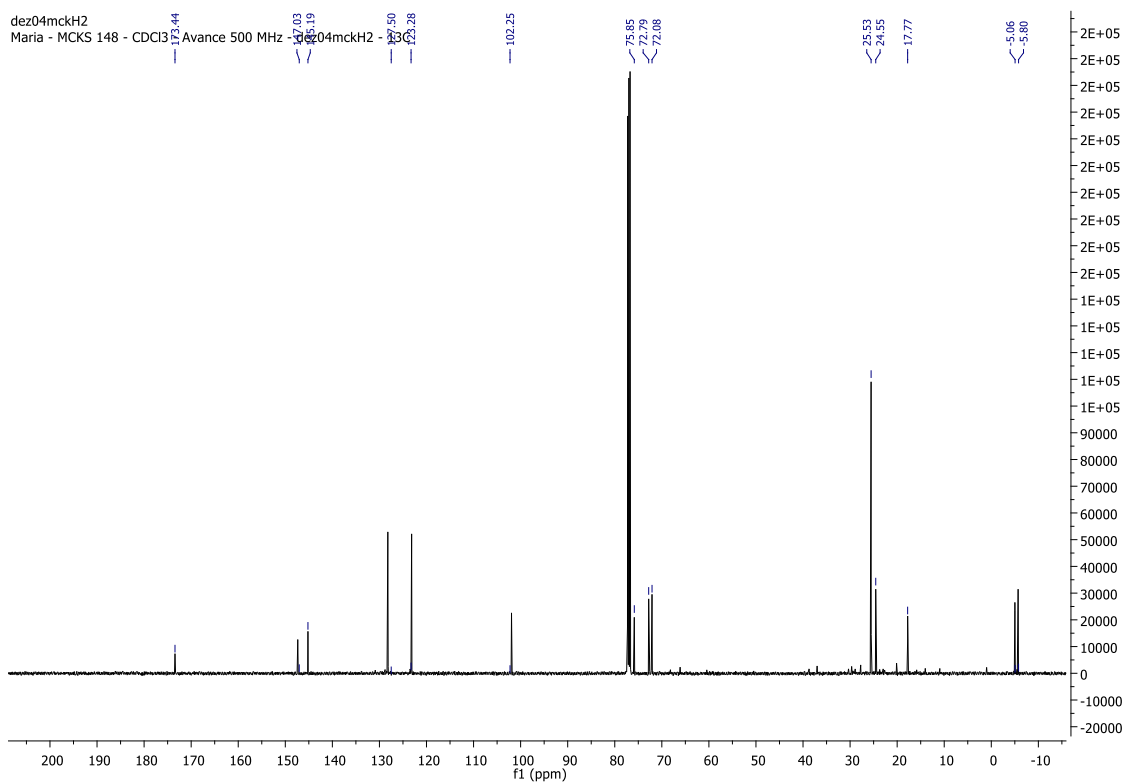
<sup>109</sup> Semmelhack, M. F.; Schmid, C. R.; Cortés, D. A.; *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1119.



**Esquema 40:** Mecanismo geral da oxidação de álcoois utilizando TEMPO e intermediários.

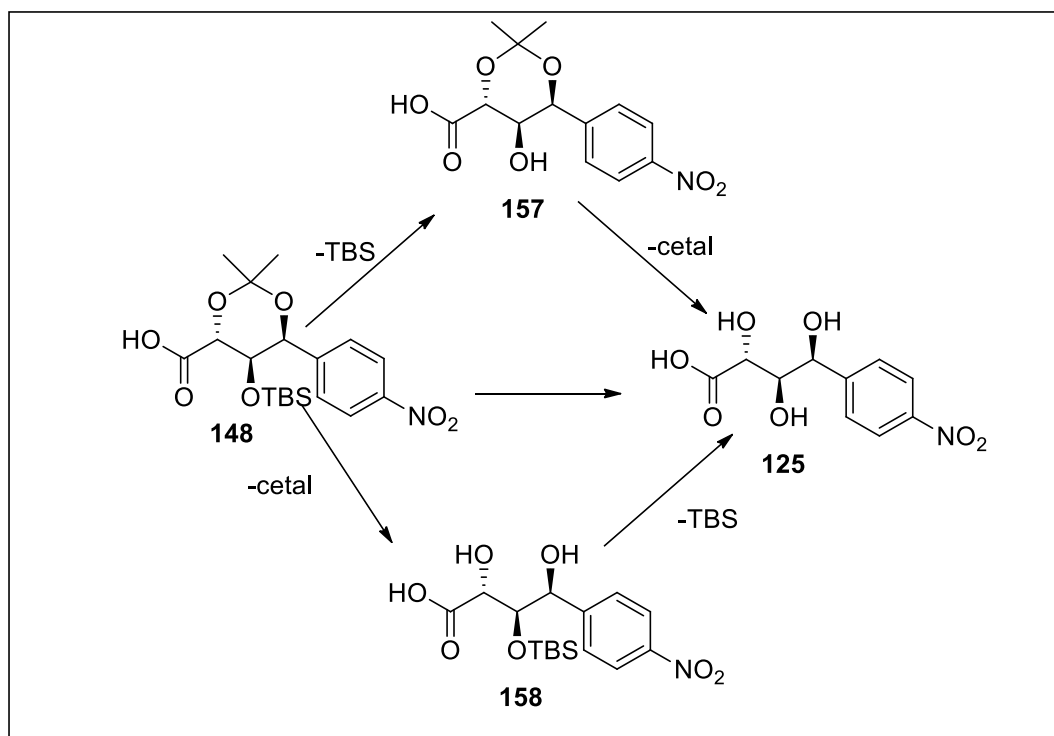
Esta reação em condições anidras conduz a formação do aldeído. Já na presença da água, o aldeído é hidratado, fornecendo o respectivo ácido carboxílico.

A formação do ácido carboxílico foi confirmada pelo aparecimento do sinal carbonílico em 173.4 ppm e desaparecimento do sinal metilênico no espectro de RMN de <sup>13</sup>C (**Figura 28**), além do aparecimento da banda de estiramento da ligação C=O em 3523cm<sup>-1</sup> no espectro de IV.



**Figura 28:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do ácido *anti* **148** ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz).

A etapa final da síntese do ácido 4-nitrofenilglucônico *anti* **125**, envolveria a remoção dos grupos protetores. Inicialmente, pensamos na possibilidade de remover os protetores por etapas, uma vez que, a labilidade do composto **148**, poderia favorecer a sua decomposição em meios agressivos (**Esquema 41**).



**Esquema 41:** Remoção dos protetores.

A remoção dos grupos protetores, aparentemente bem descritas em meio ácido, não se apresentaram eficientes como previmos. As desproteções foram realizadas por etapas, mas as análises espectroscópicas das reações realizadas, apresentavam resultados desapontadores, relacionados a reações do tipo retro-aldol, decomposição do material de partida, descarboxilação e, em poucos casos, o material de partida foi recuperado. Nesta ficamos estagnados por longo tempo (quase um ano), buscando metodologias eficientes. Associamos as dificuldades encontradas, em alguns casos, a polaridade e, em outros a labilidade do composto. Após inúmeras tentativas, para a remoção dos grupos protetores o desafio foi ultrapassado, utilizando uma das duas metodologias *one pot* que se mostraram eficientes: i) empregando o cloridrato de hidroxilamina, metodologia descrita pelo ilustre professor Woodward e colaboradores<sup>110</sup>, seguida de adição de HF-piridina; ii) ou através da adição de HCl 1M, seguida pela adição do complexo HF-piridina (**Tabela 8**).

<sup>110</sup> Woodward, R. B.; *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3210.



**Tabela 8:** Tentativas de remoção dos protetores.

Entrada	Reagente	Solvente	Tempo	T <sup>a</sup>	R(%)
1	NH <sub>2</sub> OH.HCl	MeOH:H <sub>2</sub> O	24h	45 <sup>o</sup> C	60 <sup>a</sup>
2	DOWEX-50-X8	MeOH		t.a	b
3	TFA	THF	2h	0 <sup>o</sup> C-t.a	b
4	HF-PIRIDINA	THF	2h	t.a	b
5	HF	MeOH	1h	t.a	b
6	HF	MeOH	1h	0 <sup>o</sup> C	b
7	HF-PIRIDINA	THF	24h	t.a	b
8	PdCl <sub>2</sub> (MeCN) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> CN	24h	t.a	c
9	APTS	THF	24h	t.a	b
10	PPTS	THF	24h	t.a	c
11	TBAF	THF	2h	t.a	c
12	HCl 50%	THF/MeOH	24h	t.a	80 <sup>e</sup> ( <b>157</b> )
13	HCl 1M 4%	THF/MeOH	24h	t.a	b
14	KF	CH <sub>3</sub> CN	48h	t.a	b
15	HCl 1M e HF-piridina	THF/MeOH	48h	0 <sup>o</sup> C t.a	55 <sup>c</sup> ( <b>125</b> )
16	NH <sub>2</sub> OH.HCl e HF-piridina	MeOH:H <sub>2</sub> O	48h	t.a	55 <sup>c</sup> ( <b>125</b> )

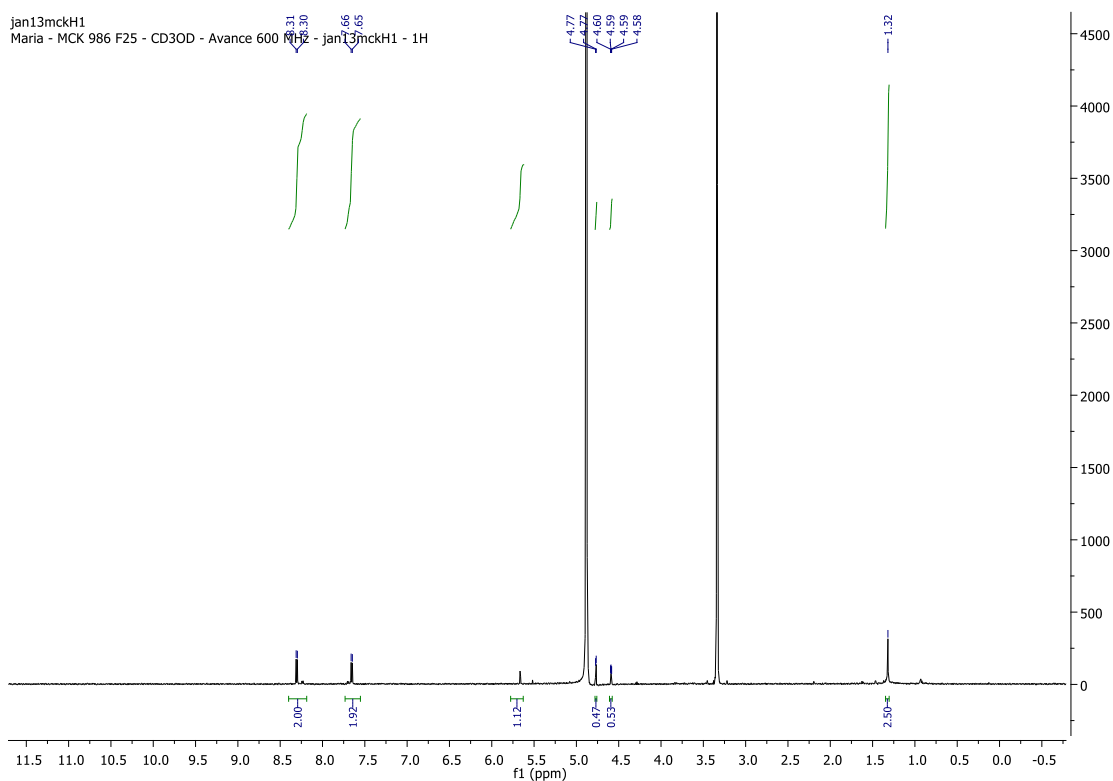
a= Removeu o acetonídeo; b=decomposição do material de partida; c= produto desejado (**125**);

d= recuperação do material de partida; e = removeu o TBS.

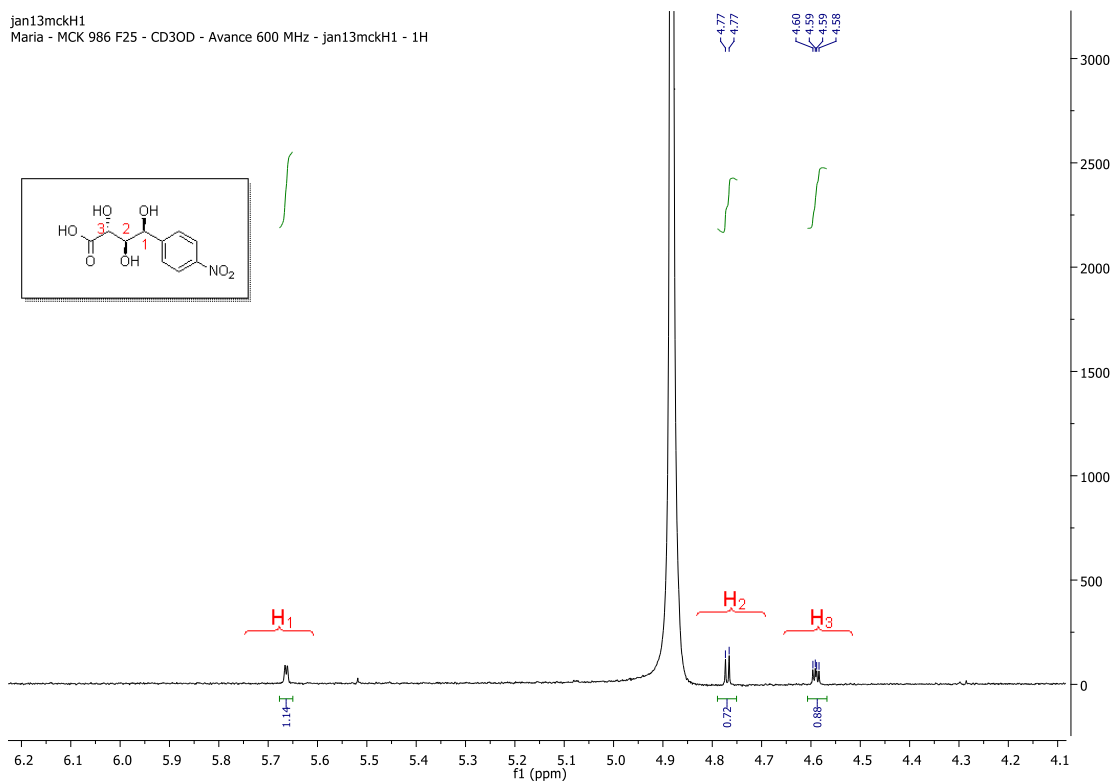
É importante frisar que houve alguns casos, muito específicos, em que removeu-se somente um dos protetores, obtendo-se assim os compostos **157** ou **158** (entradas 1 e 12, **Tabela 8**).

Com a obtenção do composto **125** finalizamos a síntese do ácido 4-nitrofenilglucônico *anti*. A formação do triol **125** foi confirmada pelo desaparecimento das metilas do acetonídeo e do grupo TBS nos espectros de RMN de <sup>1</sup>H e RMN de <sup>13</sup>C (**Figura 29 e 30**).

Analisando o espectro de RMN de  $^1\text{H}$ , observamos os sinais referentes aos hidrogênios aromáticos típicos do padrão de substituição 1,4. Também observamos 3 hidrogênios carbinólicos, sendo um com padrão benzílico, mais desprotegido em 5.66 ppm (d,  $J= 2.9$  Hz) e mais dois hidrogênios em 4.77 ppm (d,  $J= 4.5$  Hz) referente ao  $\text{H}_2$ , e outro hidrogênio em 4.59 ppm (dd,  $J= 4.5$  e  $J= 2.9$  Hz), atribuído ao  $\text{H}_3$  (**Figura 29**).

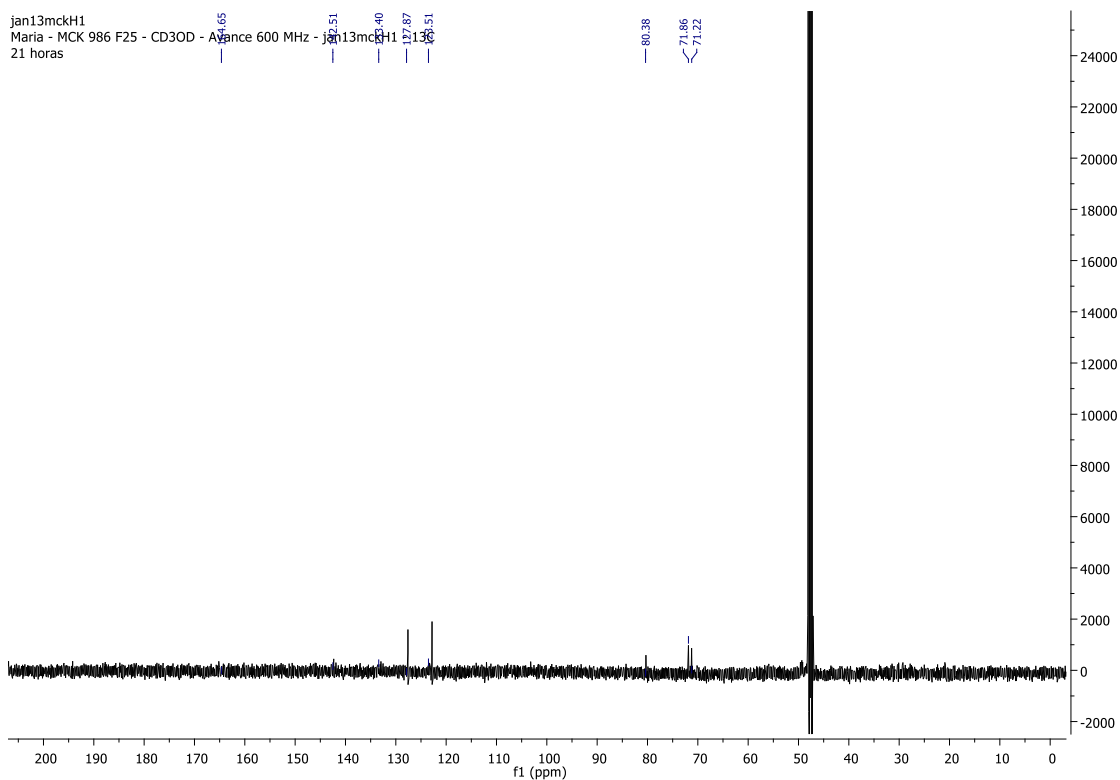


**Figura 29:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do triol anti **125** ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 600 MHz).



**Figura 30:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do triol anti **125** ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 150 MHz).

Infelizmente o espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  não mostra de modo claro os carbonos quaternários (2 aromáticos esperados entre 146-148 ppm e 1 carbonílico ao redor de 173 ppm), mas são visíveis os demais 5 sinais, 2 atribuídos a carbonos aromáticos 127.9 ppm e 123.5 ppm ligados a hidrogênios e 3 carbinólicos (80.4, 71.8, 71.2 ppm).



**Figura 31:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do triol anti **125** ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 150 MHz).

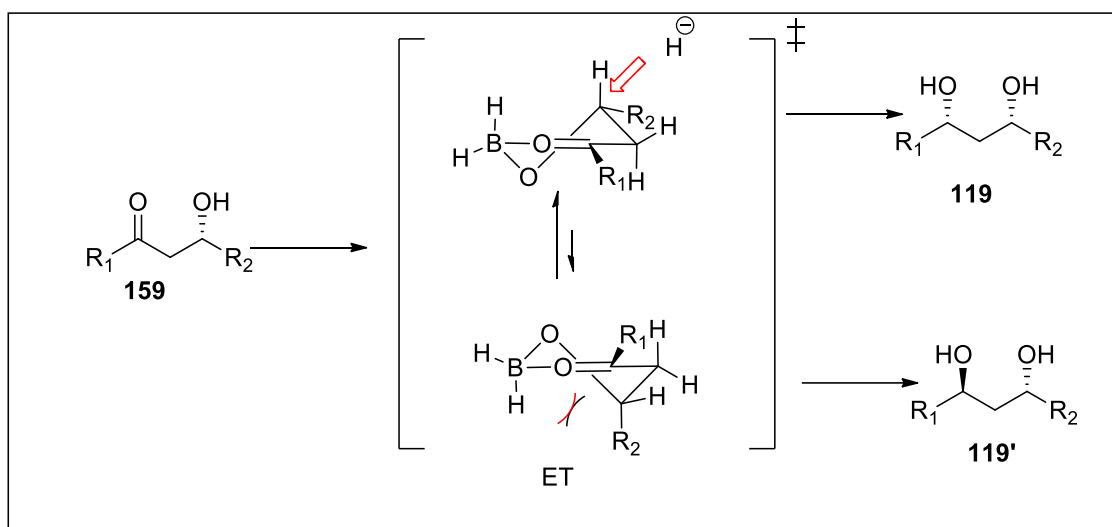
O composto **125**, apresenta três centros estereogênicos contíguos, uma função ácido, uma função nitro e aromática, podendo ser considerado multifuncional, e foi obtido com rendimento global de 19 % para 9 etapas. Face aos resultados observados na conclusão do ácido 4-nitrofenilglucônico *anti*, concentramos a nossa atenção à preparação do seu isômero **125'**.

#### 4.2. Preparação do ácido nitrofenilglucônico *syn* (125')

A síntese do composto **125'**, começou com a redução do composto **126**, já preparado durante a síntese do composto **125**.

##### 4.2.1. Redução do tipo 1,3-*syn*

A redução da  $\beta$ -hidróxicetona **126**, foi inicialmente realizada utilizando  $\text{NaBH}_4$  a  $0^\circ\text{C}$ , escolhido por ser uma metodologia bastante simples e direta. Embora nesta condição, tenha sido obtido um rendimento razoável, observou-se uma baixa seletividade do composto 1,3-*syn* com relação ao composto 1,3-*anti*. A seletividade observada, pode ser explicada pela formação de um intermediário alcoóxido metálico, permitindo a formação de complexos cíclicos com rígida organização estrutural<sup>111</sup>, sendo que a preferência facial decorre da transferência intermolecular dos íons hidretos para o intermediário cíclico favorecido por efeitos estereoeletrônicos<sup>112</sup> (**Esquema 42**).



**Esquema 42:** Controle estereoquímico esperado da redução 1,3 com  $\text{NaBH}_4$ .

Com a análise do curso estereoquímico da reação, pode-se inferir que quanto mais compacto for o estado de transição cíclico, maior deverá ser a seletividade.

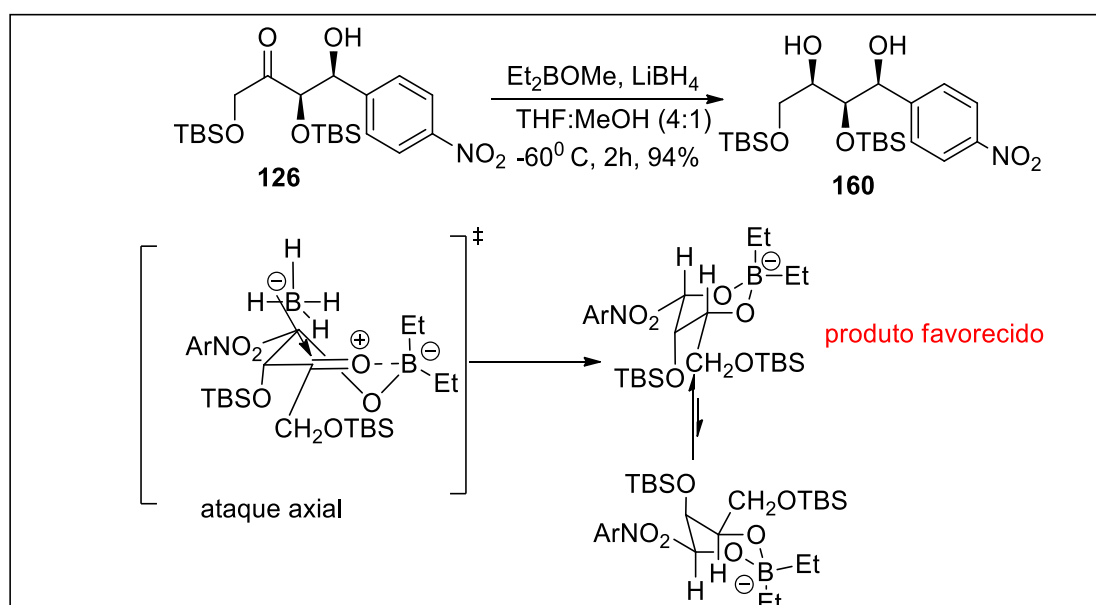
Comparando o tamanho de ligação B-O e B-C com as ligações M-O e M-C, pode-se afirmar que um estado de transição onde o complexo cíclico possui como agente

<sup>111</sup> Bartoli, G.; Belluci, M. C.; Bosco, M.; Dalpozzo, R.; Marcanti, E.; Sambri, L. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 2590. b) Hoveyda, A. H.; Evans, D. A.; Fu, G. C. *Chem. Rev.* **2003**, *93*, 1307.

<sup>112</sup> Pilli, R. A.; Correia, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *41*, 3017.

quelante um átomo de boro é mais compacto do que utilizando sódio, magnésio, alumínio ou zinco, uma vez que as ligações B-O e B-C são mais curtas. Desta forma, para contornar o baixo excesso obtido na reação de redução com NaBH<sub>4</sub>, foi realizada a reação de redução nas condições modificadas de Narasaka e Pai.

A submissão da β-hidróxi-cetona **126**, às condições modificadas da redução de Narasaka<sup>113</sup>, deve assumir uma conformação capaz de minimizar os efeitos de interação alílica A<sub>1,3</sub>. Deste modo, o diol 1,3-*syn* **160** seria procedente de um ataque do agente redutor (LiBH<sub>4</sub>) pela posição axial sendo favorecido do ponto de vista estereoeletrônico (**Esquema 43**). A seletividade observada nesta reação, pode ser explicada pelo fato de que, um ataque do hidreto pela posição axial, leva a formação de um intermediário cíclico de seis membros tipo cadeira.

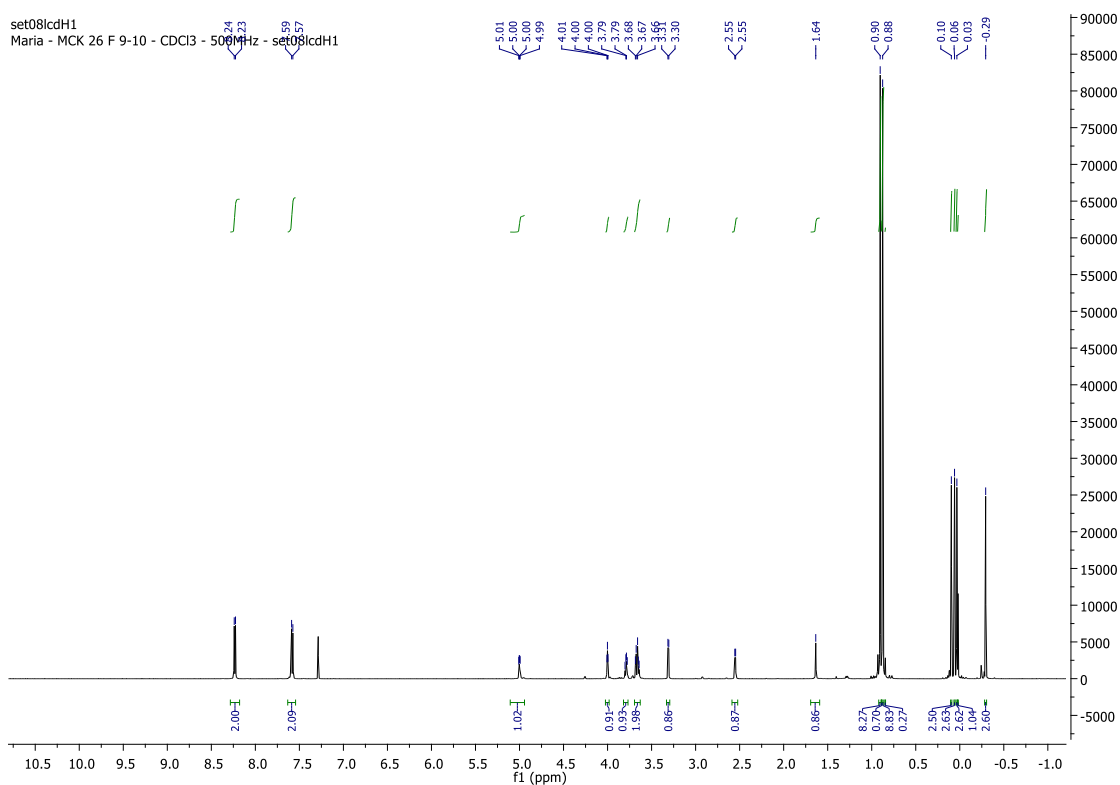


**Esquema 43:** Preparação do diol 1,3-*syn* **160**.

O diol 1,3-*syn* **160**, foi obtido em 94 % de rendimento, e em uma razão diastereoisomérica >97:3 determinada através da análise do espectro de RMN de <sup>1</sup>H (**Figura 32**). No espectro de RMN de <sup>1</sup>H, observou-se o aparecimento de mais um sinal carbinólico na região de 3.30-4.00 ppm, o que corrobora com a redução efetuada. Já no espectro de RMN de <sup>13</sup>C, evidenciou-se a presença de mais um carbono metínico em 72.1 ppm e o desaparecimento do sinal carbonílico em 208.7 ppm. Além disso, no

<sup>113</sup> Narasaka, K.; Pai, F. C. *Tetrahedron* **1984**, *12*, 2233.

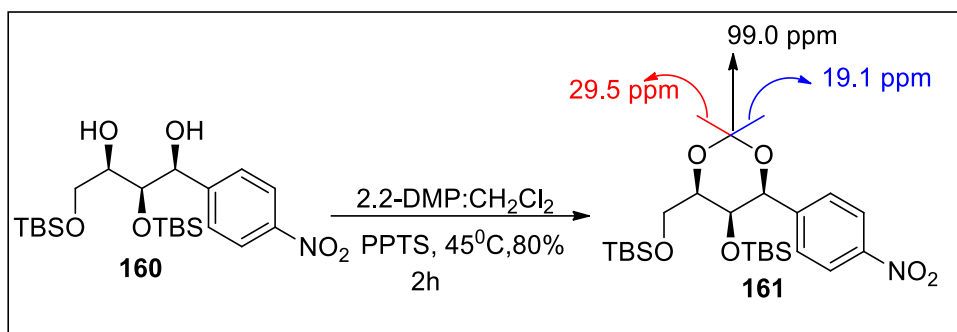
espectro de IV, observou-se o aparecimento de uma banda de estiramento da ligação C-OH em  $3479\text{ cm}^{-1}$ .



**Figura 32:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **160** ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz).

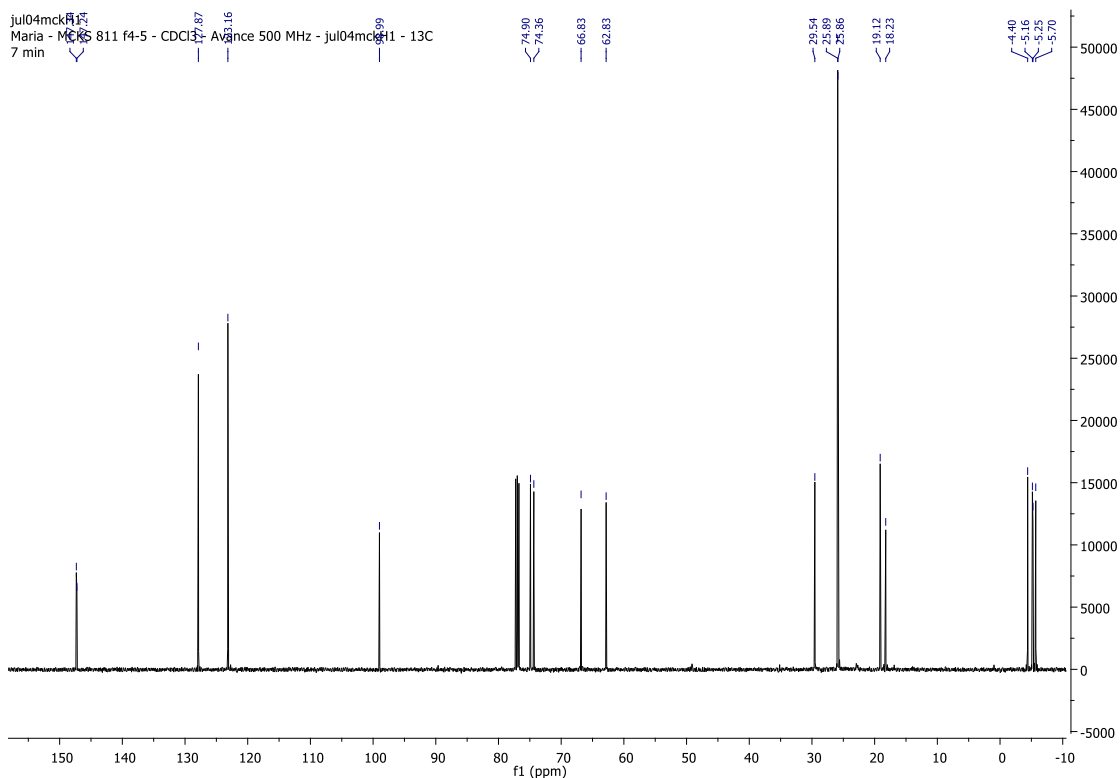
De posse do composto **160**, partimos para a preparação do acetonídeo *syn* **161**, utilizando a mesma metodologia de síntese do composto **139**. Cabe ressaltar que a obtenção do composto **161** exigiu mais esforços que a obtenção do composto **139** (**Esquema 46**), contrariando a informação de que, acetonídeos *trans* são mais lábeis que acetonídeos *cis* frente a condições ácidas<sup>114</sup>. Esta diferença de reatividade tem sido explicada com base no alívio da tensão do anel de seis membros do tipo bote torcido com a clivagem de acetonídeos *trans*.

<sup>114</sup> Bode, S. E.; Muller, M.; Wolberg, M. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 619.



**Esquema 44:** Preparação do acetonídeo *cis* **161** e sinais diagnósticos de RMN de <sup>13</sup>C.

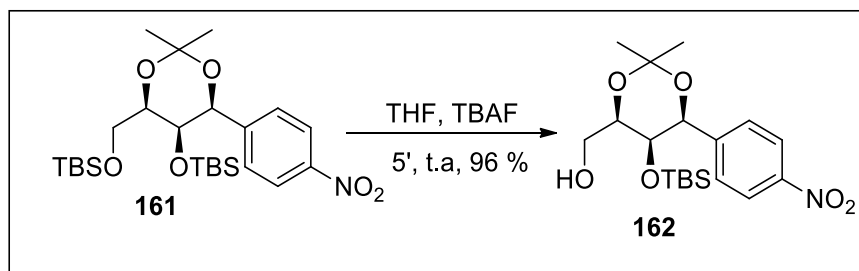
O composto **161** foi analisado por RMN de <sup>1</sup>H e de <sup>13</sup>C, além da análise de IV. No espectro de RMN de <sup>1</sup>H foi evidenciada a formação do produto pelo desaparecimento dos dubletos das hidroxilas observadas no composto **160** e aparecimento de dois singletos referentes às metilas do acetonídeo em 1.54 e 1.57 ppm integrando para 3 hidrogênios cada. Já no espectro de RMN de <sup>13</sup>C, além dos carbonos metílicos em 19.1 e 29.5 ppm, pode-se observar a presença do carbono quaternário em 98.9 ppm, todos estes sinais característicos de acetonídeo 1,3-*cis* (**Figura 33**).



**Figura 33:** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto **161** (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz).

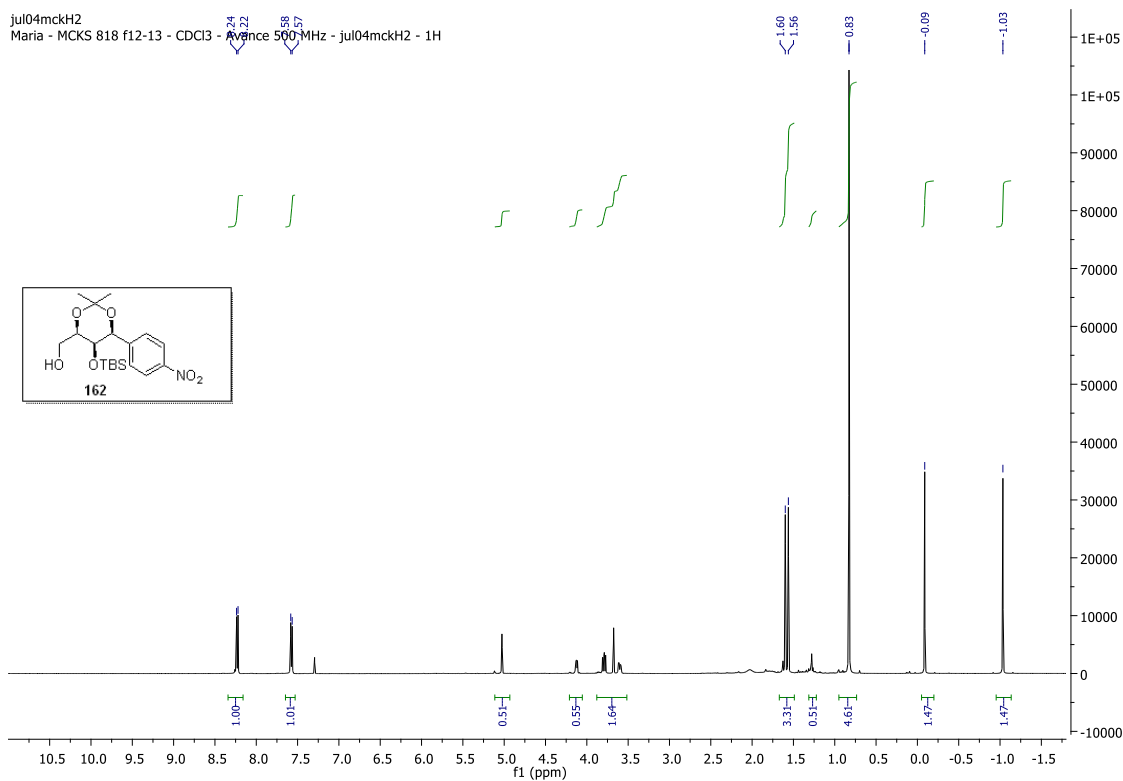


Após a obtenção do composto **161**, realizou-se a desproteção seletiva do TBS primário utilizando a mesma metodologia empregada para a obtenção do composto **147** (Esquema 45).



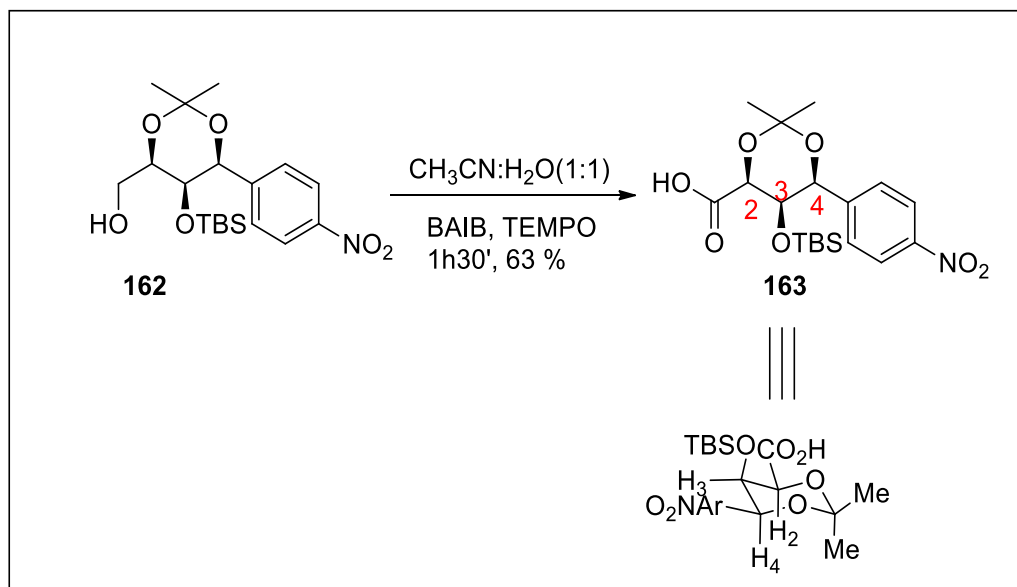
**Esquema 45:** Preparação do composto **162**.

O composto **162** foi obtido em 96 % de rendimento. E de maneira análoga ao composto **147**, a sua formação foi evidenciada pelo aparecimento da banda de estiramento da ligação O-H em  $3441\text{cm}^{-1}$  no espectro de IV, e desaparecimento dos sinais referentes à presença de um dos grupos TBS nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 34) e de  $^{13}\text{C}$ .



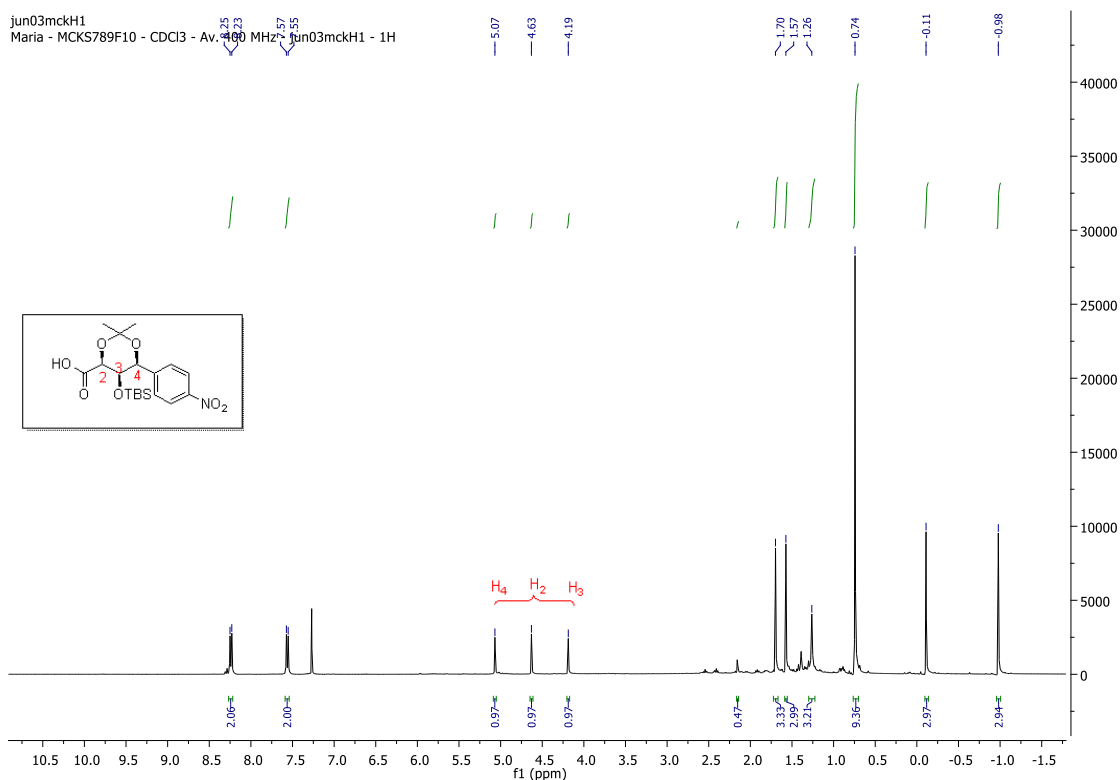
**Figura 34:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **162** ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz).

Frente aos resultados animadores que vinham sendo alcançados, estávamos mais próximos de concluir o segundo alvo do trabalho. Partimos então, para a preparação do ácido **163** (Esquema 46). A síntese foi realizada de maneira análoga à descrita para a preparação do ácido **148**, e foi alcançada em 63 % pelo uso de TEMPO e BAIB.



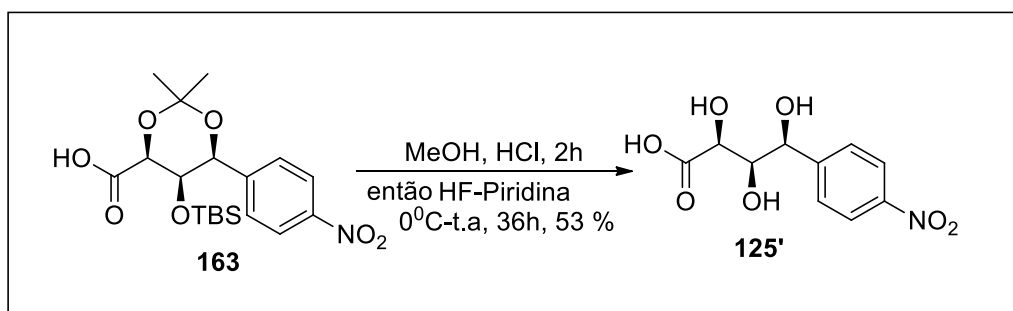
**Esquema 46:** Preparação do ácido **163**.

O composto **163**, foi caracterizado por IV, RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C. No espectro de RMN de <sup>1</sup>H, observou-se o desaparecimento dos hidrogênios metilênicos observados no álcool **162**, além de uma interessante separação dos singletos dos hidrogênios carbinólicos referentes a H<sub>4</sub>, H<sub>2</sub> e H<sub>3</sub> integrando para 1H cada, em 5.07, 4.63 e 4.19 ppm respectivamente (**Figura 35**) o que levou-nos a inferir que esses hidrogênios exibiam ângulos diedros bastante próximos de 90<sup>0</sup>. Já no espectro de RMN de <sup>13</sup>C, observou-se o desaparecimento do carbono metileno (CH<sub>2</sub>) em 63.4 ppm presentes no reagente **162** e o aparecimento do respectivo sinal carbonílico em 168.7 ppm.



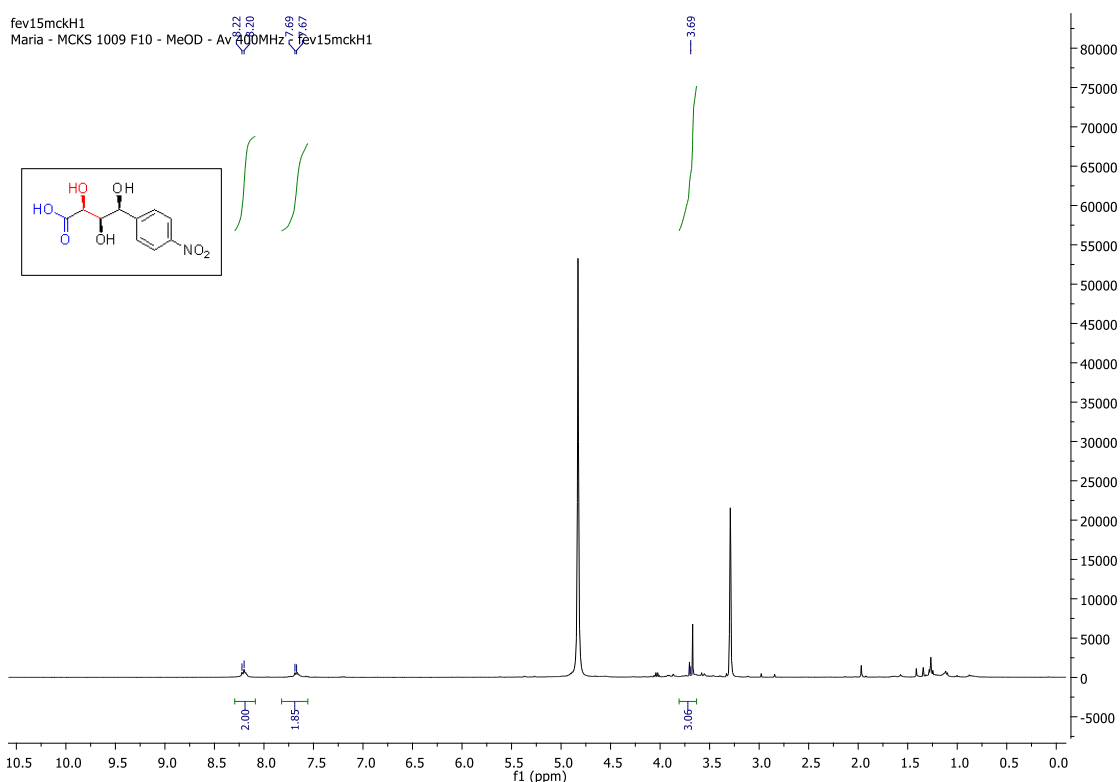
**Figura 35:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **163** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz).

Com o objetivo de finalizar, a síntese do ácido 4-nitrofenil-glucônico *syn*, a última reação seria a remoção dos grupos protetores. Embora, com a metodologia já otimizada na obtenção de seu análogo (composto **125**), tivemos muita dificuldade em realizar as desproteções. Por exemplo, muita das vezes o triol aparecia misturado com o sal de piridina. Conseguiu-se superar esta questão, realizando a reação em tempo mais curto, quando comparado a obtenção do composto **125'** (**Esquema 47**).



**Esquema 47:** Remoção dos protetores.

As análises de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  do composto **125'** confirmaram a remoção do grupo protetor TBS, não sendo observado nenhum sinal relativo aos hidrogênios deste grupo, além do desaparecimento dos sinais do acetonídeo antes observados. No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (**Figura 36**), pode-se observar os sinais relativos aos hidrogênios aromáticos 8.20 e 7.68 ppm e os sinais carbinólicos integrando para 3H ao redor de 3.70 ppm. Já no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  observam-se claramente os sinais dos carbonos metínicos em 77.9, 75.1 e 71.9 ppm (**Figuras 36 e 37**).



**Figura 36:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **125'** ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz).

Dá mesma forma que para o composto **125**, algumas dúvidas permanecem com relação a alguns sinais esperados para a estrutura de **125'**. Por exemplo, o sinal relativo ao hidrogênio ( $\text{H}_4$ ) seria esperado em uma região mais desprotegida do espectro, ao redor de 5.50 ppm, o que não é observado, mas que poderia estar encoberto pelo sinal do solvente. Uma nova análise com  $\text{DMSO-d}_6$ , por exemplo, poderia solucionar esta dúvida. Já o espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  deveria ser obtido com mais tempo de acumulação para o aparecimento inequívoco dos sinais dos carbonos quaternários.

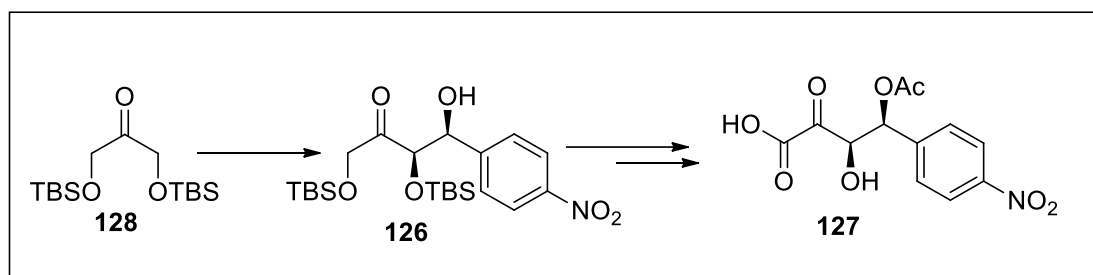


### 4.3. Síntese de compostos polifuncionalizados

Motivados pela conclusão da síntese total dos ácidos 4-nitrofenilglucônicos, inéditos na literatura, voltamos a nossa atenção para a síntese de alguns compostos polifuncionalizados, de forma a expandir a nossa metodologia de preparação de compostos dessa classe.

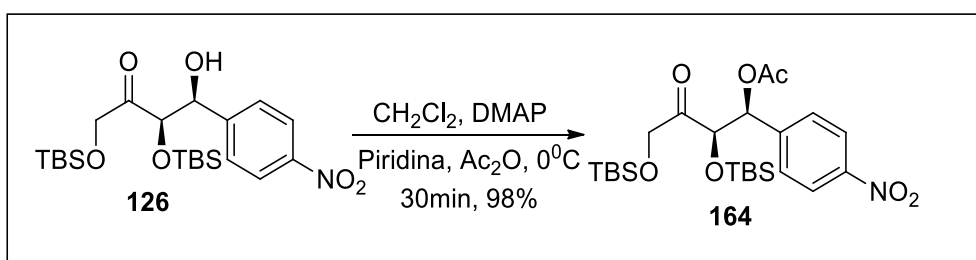
#### 4.3.1. Síntese visando à preparação de um alfa-cetoácido

Um dos compostos que almejamos preparar, desde o começo do trabalho, foi o  $\alpha$ -cetoácido **127** (**Esquema 48**), cuja preparação começou com a acetilação do composto **126**, preparado durante a síntese dos ácidos 4-nitrofenilglucônicos.



**Esquema 48:** Preparação do  $\alpha$ -cetoácido **127**.

A reação de acetilação do composto **126** realizou-se sem sobressaltos, obtendo-se o composto **164** com 98% de rendimento, conforme a metodologia adaptada ao trabalho de Barbas e colaboradores (**Esquema 49**).



**Esquema 49:** Preparação do composto **164**.

O produto desta reação foi caracterizado por IV, RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ . O desaparecimento da banda de estiramento da ligação O-H em  $3468\text{ cm}^{-1}$  no espectro de IV, a presença de duas carbonilas no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ , sendo uma de éster com sinal em  $169.4\text{ ppm}$  e a outra de cetona em  $210.3\text{ ppm}$ , confirmaram a formação do composto. Além

disso, o aparecimento do singlete em 2.08 ppm no espectro de RMN de  $^1\text{H}$ , referente a metila do grupo  $\text{CH}_3\text{CO}$ , corroboraram a formação do composto **164** (Figura 38). Um dado curioso é o fato dos hidrogênios carbinólicos referentes aos  $\text{H}_1$  e  $\text{H}_2$  aparecem como um multipletto na mesma região do espectro (5.35 ppm).

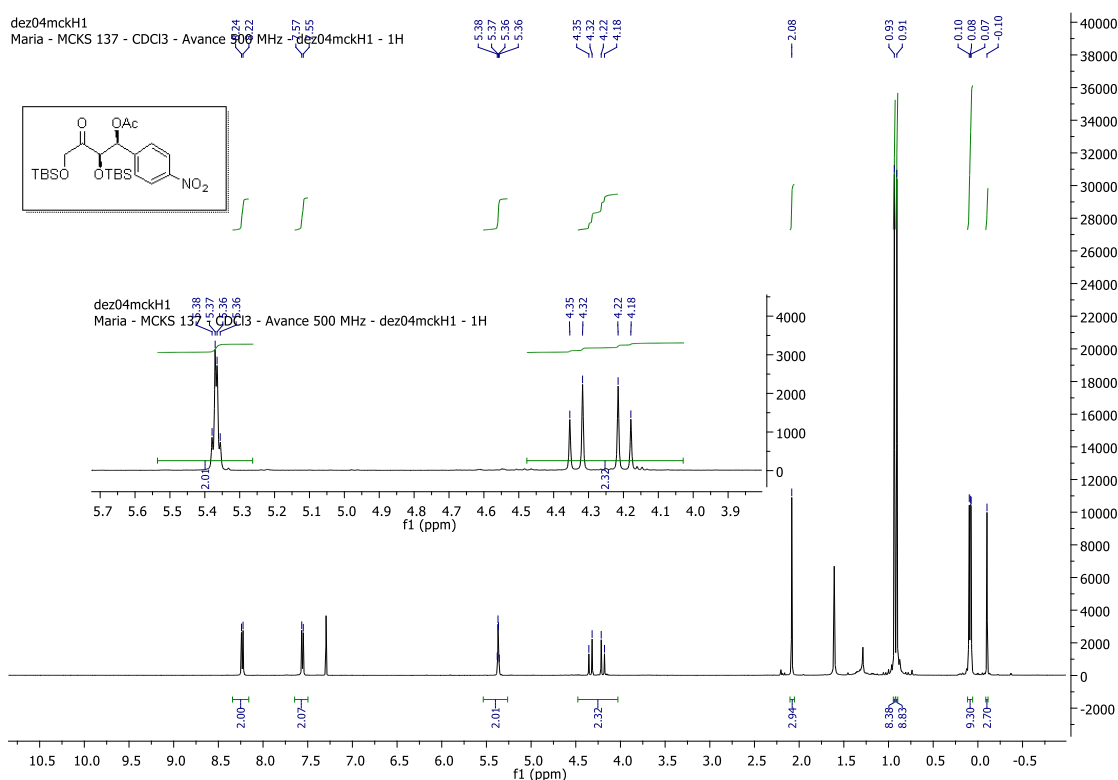
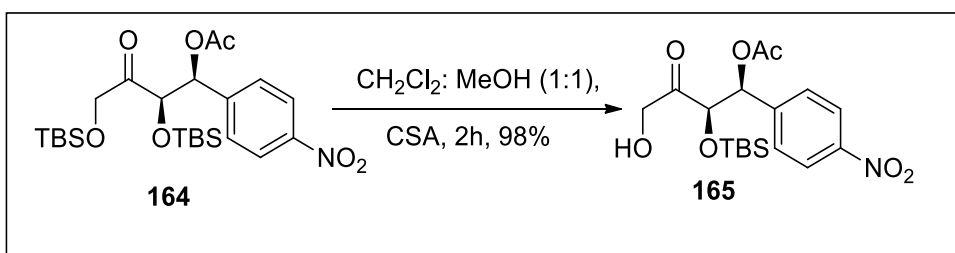


Figura 38: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **164** ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz).

De posse do composto **164**, nossa próxima reação seria a remoção seletiva do TBS primário (Esquema 50).



Esquema 50: Preparação do composto **165**.

Durante a obtenção do álcool **165**, tivemos resultados insatisfatórios fazendo com que diversas metodologias fossem testadas<sup>115</sup> (**Tabela 9**). O composto foi alcançado em meio ácido empregando CSA em uma mistura de solventes (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: MeOH; 1:1). Esta metodologia foi realizada de maneira eficiente, obtendo-se o produto **165** em 98% de rendimento.

**Tabela 9:** Tentativas de remoção do TBS primário.

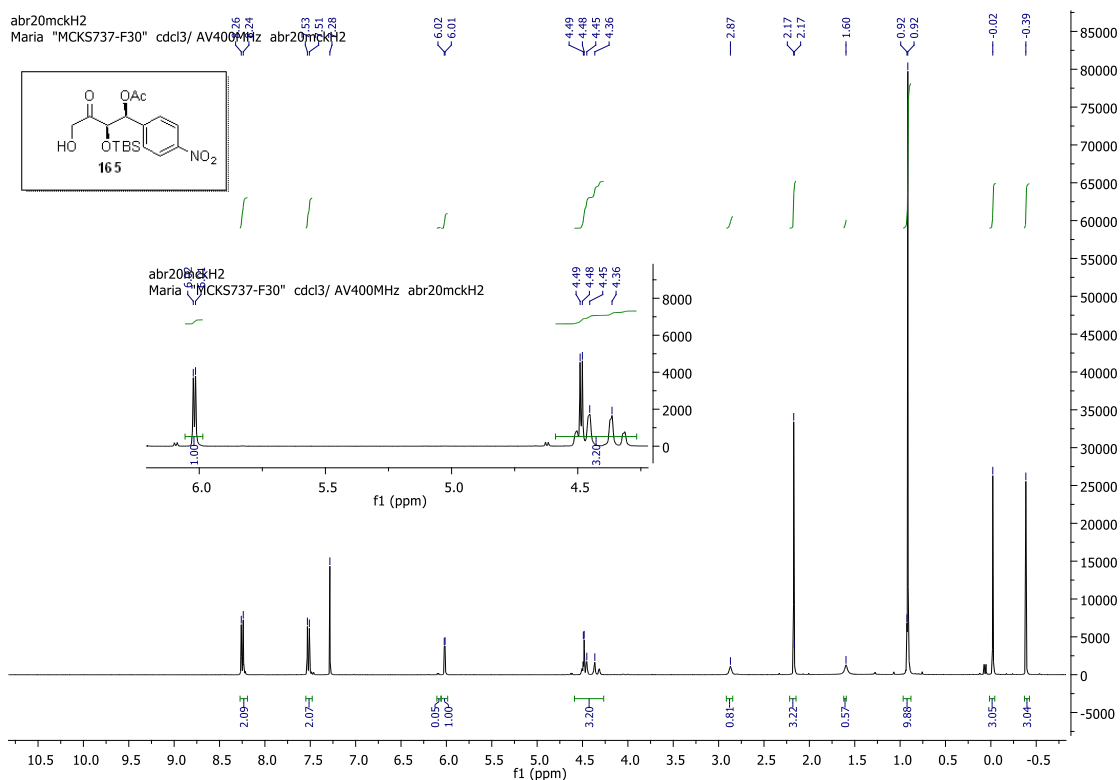
Entrada	Condição	Resultado
1	TBAF, THF	Decomposição do material
2	HF-Piridina, THF	Decomposição do material
3	Jones, Acetona	Decomposição do material
4	HF, MeOH	Decomposição do material
5	CSA, MeOH:CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (1:1)] <sup>116</sup>	Produto obtido com 98%

O produto foi caracterizado por IV, RMN de <sup>1</sup>H e de <sup>13</sup>C. No espectro de IV, observou-se o aparecimento da banda de estiramento da ligação O-H em 3461cm<sup>-1</sup>. No espectro de RMN de <sup>1</sup>H os sinais dos hidrogênios carbinólicos agora aparecem de modo distinto: o sinal benzílico aparece em 6.02 ppm (d, J=3.6 Hz), enquanto o sinal relativo à H<sub>2</sub> aparece em 4.48 ppm, também como um dubleto de J= 3.6 Hz. Além disso, é possível verificar a presença de sinais típicos para apenas um grupo TBS em 0.92(9H); -0.02(3H) e -0.39 (3H) ppm. O espectro de RMN de <sup>13</sup>C permite corroborar a informação da presença de um único grupo TBS. Estas informações, permitiram-nos confirmar a formação do composto **165** (**Figura 39**).

<sup>115</sup> Kraihanzel, C. S.; Poist, J. E. *J. Organomet. Chem.* **1967**, *8*, 239. b) Corey, E. J.; Snider, B. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 2549. c) Smith, A. M., III; Wan, Z. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3738.

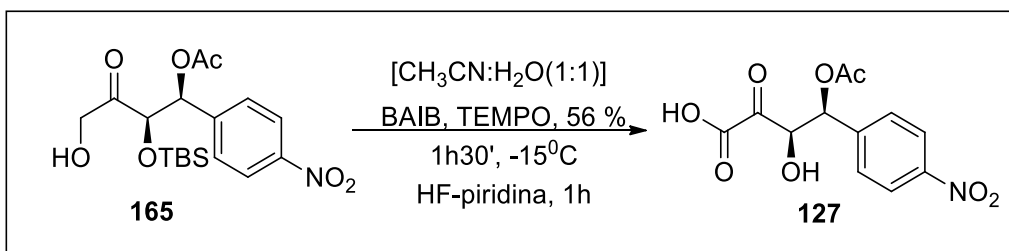
<sup>116</sup> Ghosh, A. K; Ren, Guo-Bao; *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 2559.





**Figura 39:** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **165** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz).

Na sequência, realizamos a reação de oxidação, nesta etapa reacional de difícil execução. Por exemplo, em vários casos observamos descarboxilação, decomposição do material de partida, retro-aldol, traços de aldeído ou ácido, etc (**Esquema 51**). Várias metodologias foram empregadas para a obtenção do composto **127** (**Tabela 11**).



**Esquema 51:** Preparação do composto **127**.

**Tabela 10:** Tentativas de preparação do composto **127**.

	Condição	Resultado
1	DMP, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Decomposição do material
2	IBX	Decomposição do material
3	Jones, Acetona	Retro-aldol
4	NMO, TPAP	Traços do aldeído
5	Swern	Traços de aldeído
6	PCC, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Traços do aldeído
7	PDC, DMF	Recuperação do material de partida
8	SeO <sub>2</sub> , piridina	Decomposição do material
9	TEMPO, BAIB e CH <sub>3</sub> CN:H <sub>2</sub> O (1: 1) a -15 <sup>0</sup> C	Produto obtido com 56%

As dificuldades observadas durante a preparação do composto **127**, podem ser integradas à natureza dos  $\alpha$ -cetoácidos, visto que até agora não existe uma metodologia geral para a sua obtenção. O produto foi obtido com 56% de rendimento, caracterizado por IV, RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C. Nos espectros de RMN de <sup>1</sup>H e de <sup>13</sup>C, observamos alguns sinais de impurezas, até então não identificados (**Figura 41**).

Apesar das várias metodologias empregadas e do isolamento de um produto na reação de oxidação seguida de remoção “*in situ*” do grupo TBS pelo uso do complexo HF-piridina, as análises dos espectros deixam dúvida sobre a formação do desejado ácido **127**. Por exemplo, no espectro de RMN de <sup>1</sup>H visualiza-se a remoção do grupo TBS (pela ausência dos sinais característicos), confirmando a eficiência do tratamento, mas visualiza-se apenas 1 hidrogênio carbinólico em 6.05ppm, além dos sinais de hidrogênios aromáticos e do singlete integrando para 3H do protetor acetil em 2.24 ppm. Já o espectro de RMN de <sup>13</sup>C mostra impurezas, provavelmente devido a presença de algum sal de piridina. Desta forma, não podemos confirmar a preparação do ácido **127**. De fato, os espectros parecem sugerir a formação do ácido **127'**, possivelmente a partir de sucessivas descarboxilações (**Figura 40**).

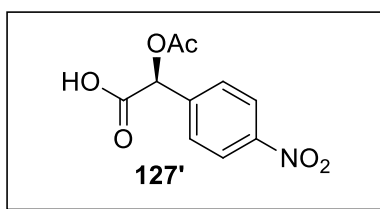


Figura 40: Composto **127'**.

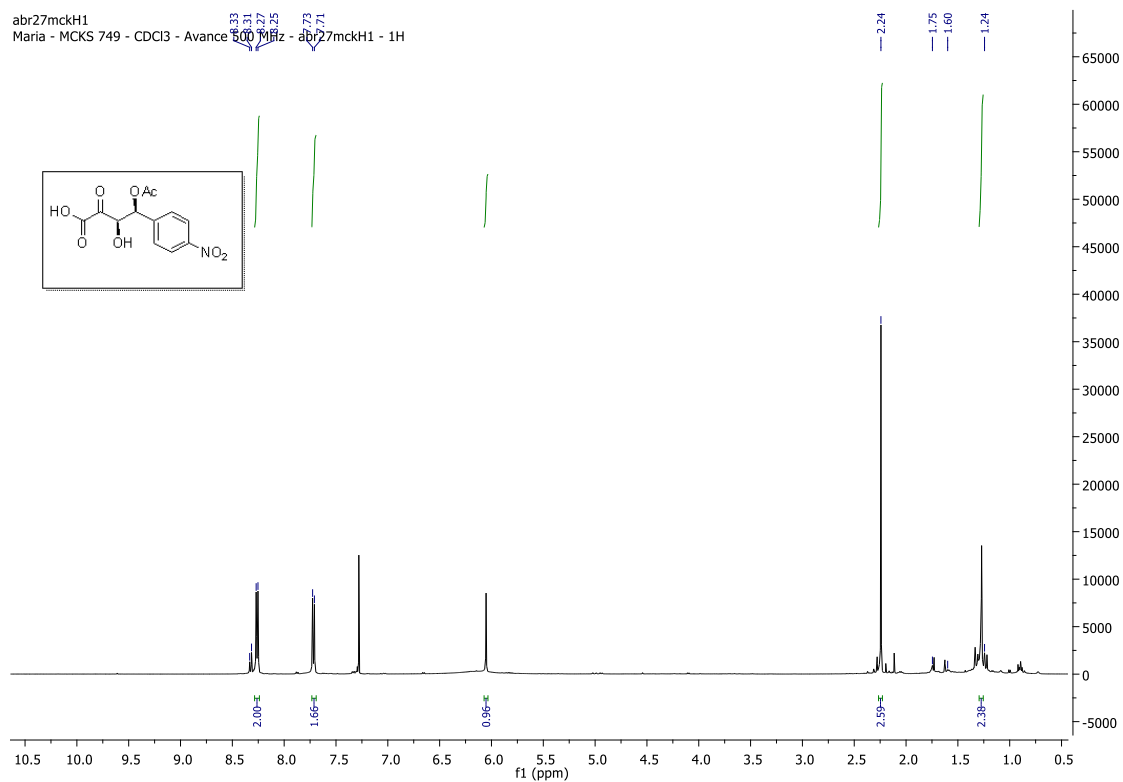
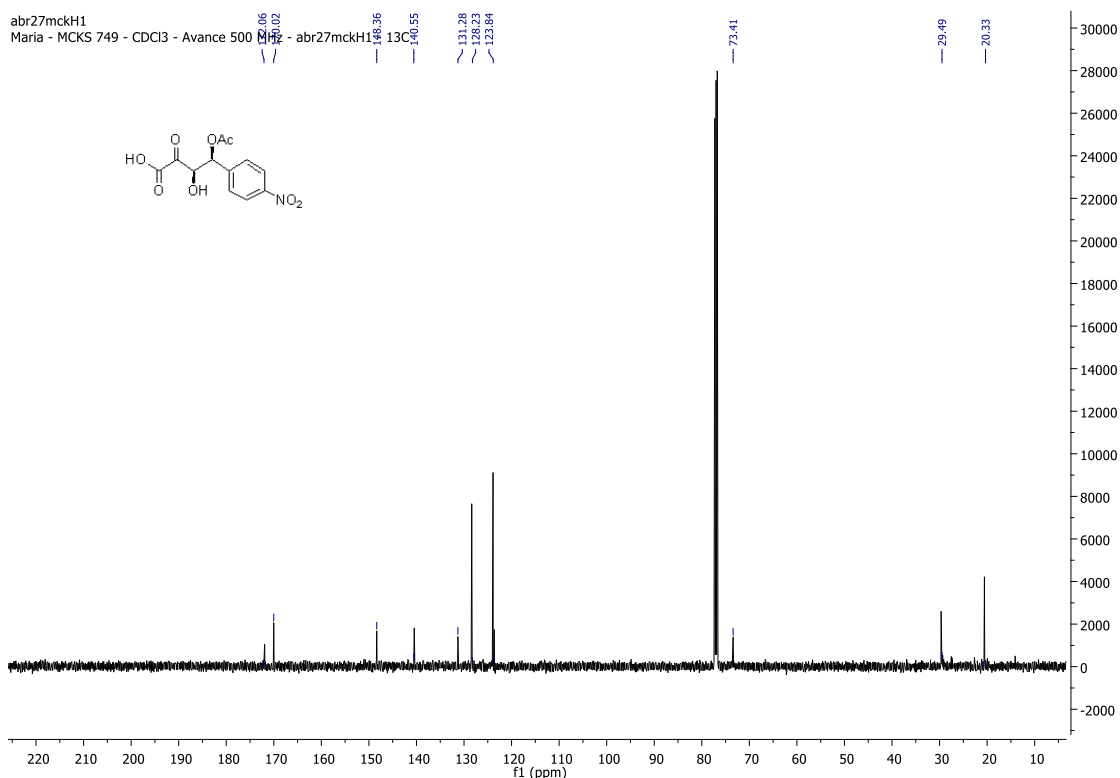


Figura 41: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **127** (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz).



**Figura 42:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **127** ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz).

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (**Figura 42**), para além de sinais de impurezas observamos a ausência de um dos sinais de carbono metínico, este sinal foi observado no espectro de DEPT 135.

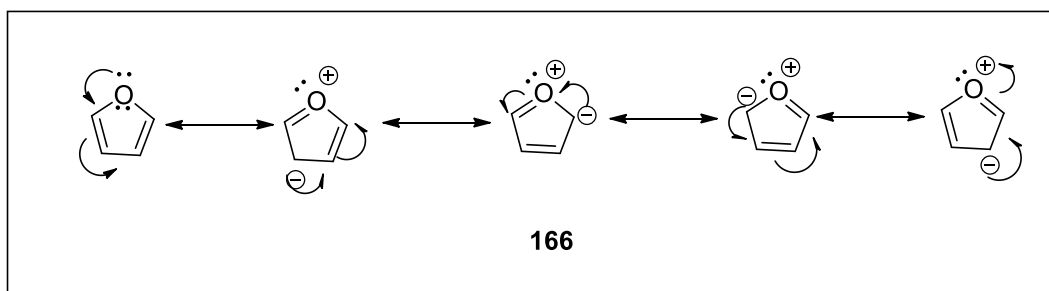
#### 4.4. Preparação de ácidos derivados do furano.

O furano é um heterociclo aromático<sup>117</sup> com anel de cinco membros e propriedades bem diferentes quando comparado aos seus correspondentes de cadeia aberta. Na mesma família encontramos o pirrol e o tiofeno: são aromáticos monocíclicos, planos, possuem três pares de elétrons  $\pi$  ( $4n + 2 = 6$ ). Sofrem reações de substituição eletrofílica aromática: nitração, sulfonação, halogenação, acilação de Friedel-Crafts, etc.

A aromaticidade do furano, é justificada pela presença de dois pares de elétrons não ligantes presentes no oxigênio, sendo um desses pares parte do sistema de seis elétrons aromáticos, enquanto o outro par encontra-se no orbital  $sp^2$  do plano do anel. As

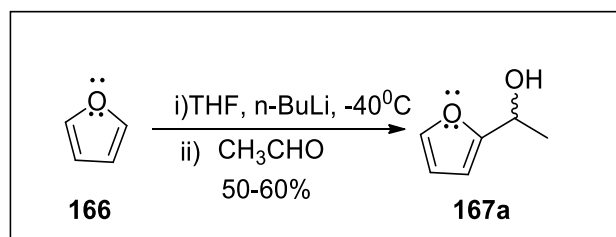
<sup>117</sup> Kottke, R. H. *em Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology*; John Wiley & Sons, Inc., **2000**.

estruturas de ressonância do furano mostram a característica aromática do ciclo, que se verifica também no benzeno (**Figura 43**).



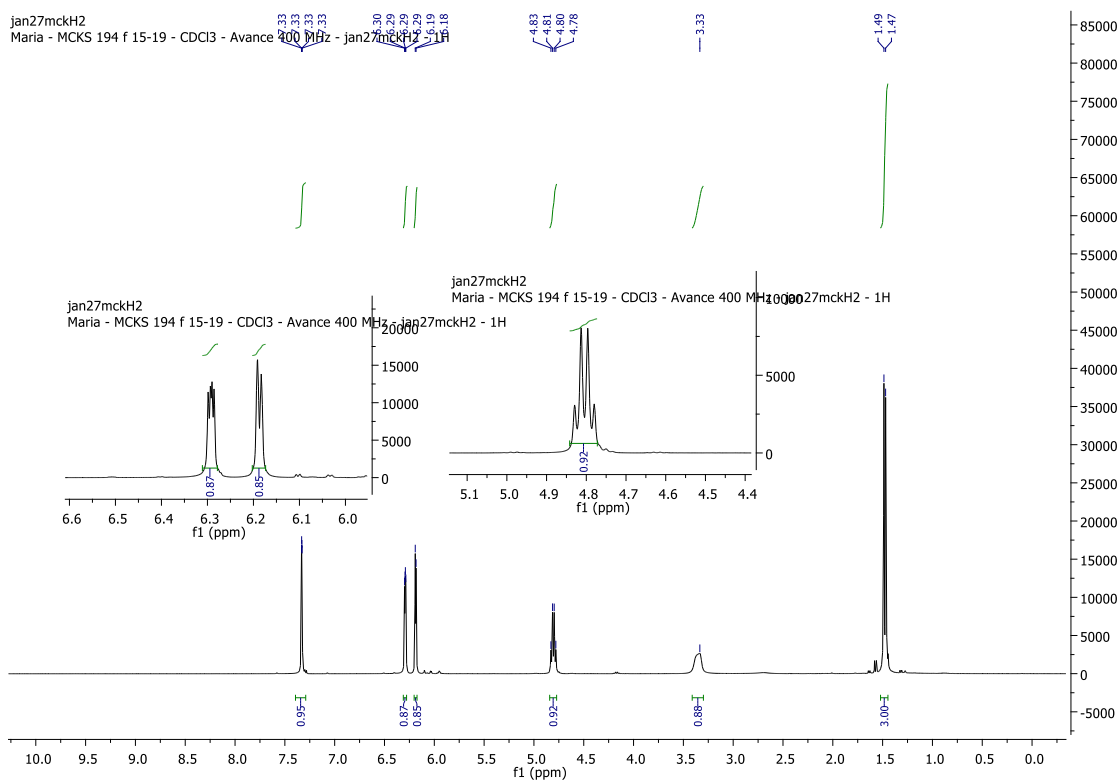
**Figura 43:** Estruturas de ressonância do furano.

Neste trabalho, preparamos alguns derivados do furano que passaremos a descrever. Começamos o trabalho fazendo uma orto-litiação, isto é adição do ânion do furano gerado em presença de n-BuLi ao acetaldeído para a obtenção do álcool **167a** (**Esquema 52**).



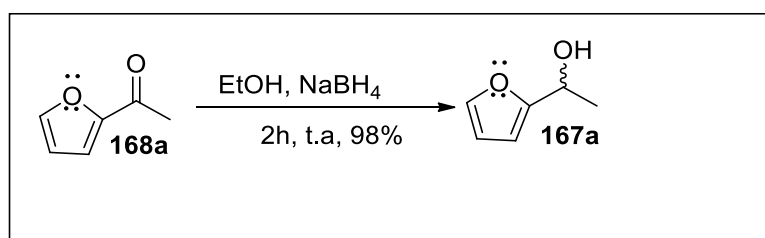
**Esquema 52:** Preparação do composto **167a**.

O composto **167a** foi obtido com rendimentos de 50-60 %, e caracterizado por IV, RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$ . No espectro de IV, observamos o aparecimento da banda de estiramento da ligação O-H em  $3388\text{ cm}^{-1}$ . No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  evidenciou-se a presença do quarteto em 4.80 ppm (q,  $J = 6.6\text{ Hz}$ , 1H) referente ao hidrogênio carbinólico, um multiplete entre 7.28-7.27 ppm (m, 1H), um duplo dubleto em 6.29 ppm (dd,  $J = 3.2, 1.9\text{ Hz}$ , 1H) e o dubleto em 6.19 (d,  $J = 3.3\text{ Hz}$ , 1H) integrando para 1H cada, correspondendo aos hidrogênios do anel. Os três hidrogênios da metila aparecem como um singleto em 1.49 ppm, enquanto o hidrogênio da hidroxila aparece em 3.33 ppm (**Figura 44**).



**Figura 44:** Espectro de RMN de 1H do composto **167a** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz).

Por ser uma reação que exige cuidados, e considerando o razoável rendimento obtido, procuramos outra metodologia, que fosse mais eficiente na preparação do composto **167a**. Assim sendo, utilizamos o acetilfurano como material de partida, que através de uma reação de redução com boridreto de sódio, permitiu a obtenção mais eficiente do álcool racêmico em 98% (**Esquema 53**).

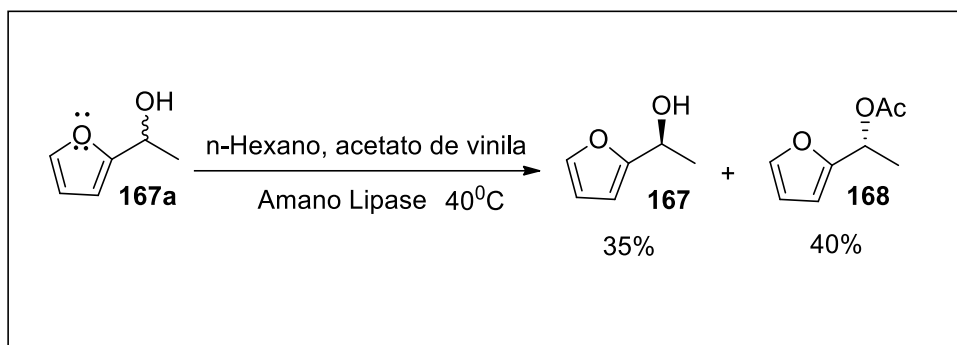


**Esquema 53:** Preparação do composto **167a**.

O álcool racêmico **167a** foi resolvido, com auxílio da enzima Amano Lipase PS e acetato de vinila empregando a metodologia descrita por Princival e colaboradores<sup>118</sup>. Esta

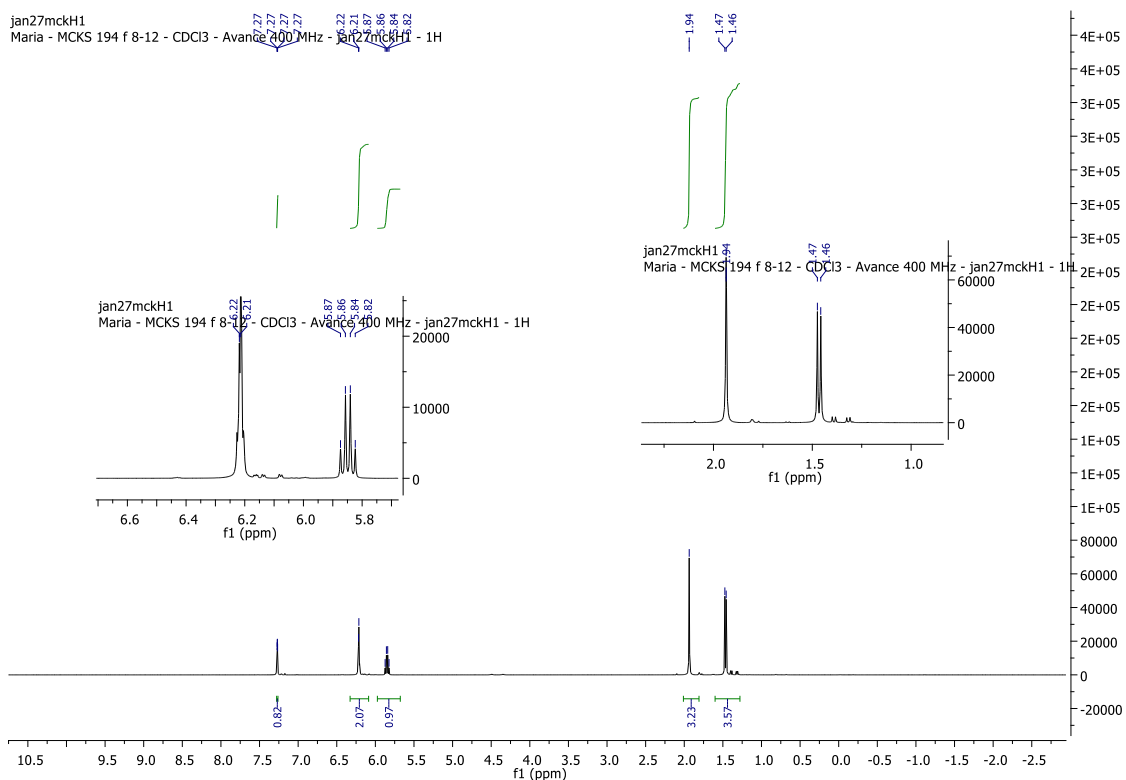
<sup>118</sup> Princival, J. L.; Filho, E.F.S.; Ferreira, D.S.P, Ferreira, J.G.; *J. Mol. Catal. B: Enzym.* **2016**, 126,37.

resolução permitiu a obtenção dos compostos **167** e **168** (Esquema 54), separados por cromatografia.



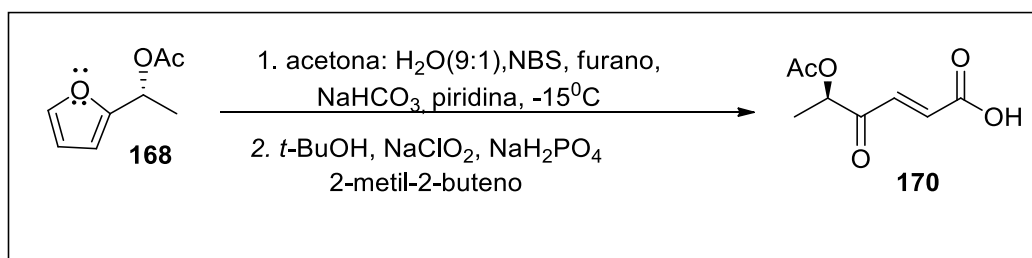
**Esquema 54:** Resolução enzimática.

Estes compostos foram caracterizados por IV, RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$ . Para o composto **168**, o espectro de infravermelho apresentou a banda de estiramento da ligação C=O em  $1732\text{ cm}^{-1}$  característico de carbonila de éster enquanto no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  observamos: um dubleto em 6.22 ppm (d,  $J = 1.9\text{ Hz}$ , 2H) correspondente a 2 hidrogênios do anel; um outro dubleto em 1.47 ppm (d,  $J = 6.8\text{ Hz}$ , 3H), atribuídos aos 3 hidrogênios da metila vizinha ao hidrogênio carbinólico; o hidrogênio carbinólico que aparece como um quarteto em 5.85 ppm (q,  $J = 6.7\text{ Hz}$ , 1H) e um singlete em campo mais alto, isto é, em 1.94 (s, 3H) ppm referente aos hidrogênios metílicos  $\alpha$ - carbonila. (Figura 45). O aparecimento dos dois sinais relativos ao grupo acetila no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (157.8 e 17.7 ppm) corroboraram a estrutura do álcool acetilado **168**.



**Figura 45:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **168** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz).

O composto **168**, foi submetido à reação com NBS, permitindo a abertura do anel com formação do aldeído **169**. Devido a sua instabilidade, o mesmo foi imediatamente empregado na reação de oxidação para a obtenção do ácido **170**, utilizando a metodologia descrita por Pinnick<sup>119</sup> (**Esquema 55**).



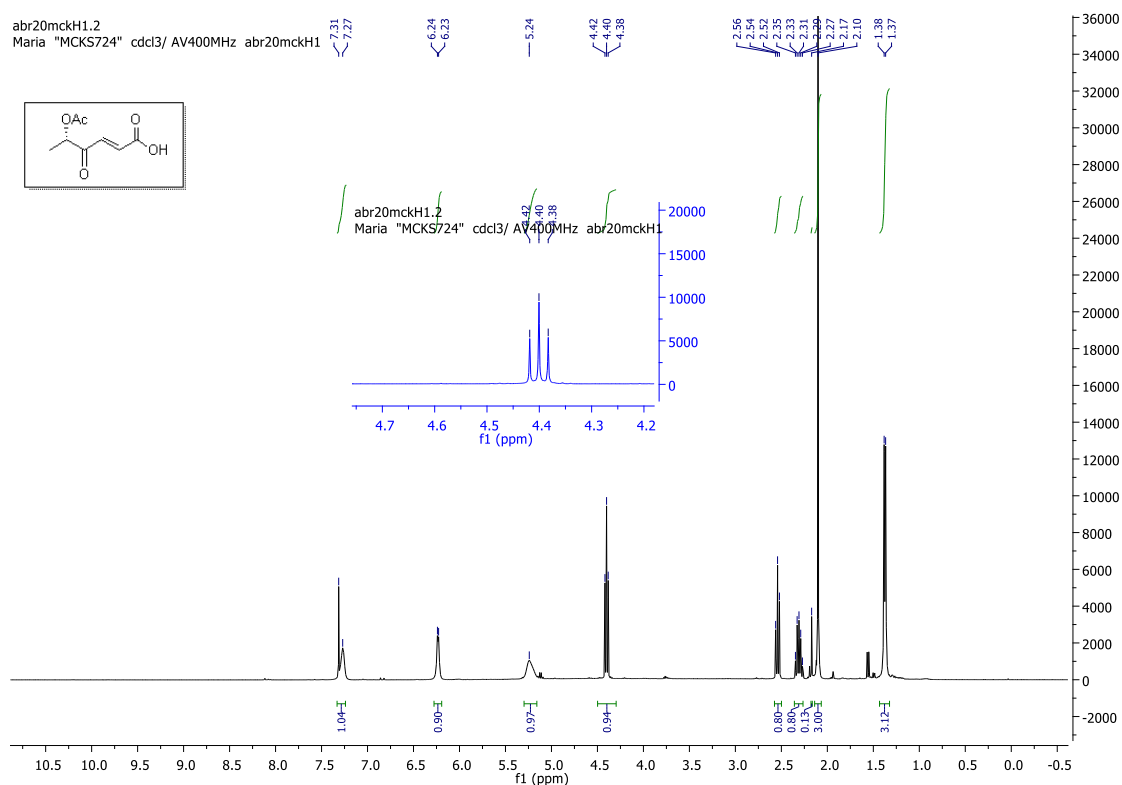
**Esquema 55:** Abertura do furano.

Este composto foi caracterizado por IV, RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$ . No espectro de IV, evidenciou-se a presença de uma banda de estiramento da ligação  $\text{C}=\text{O}$  referente às

<sup>119</sup> Pinnick, H. W.; Childers, W.E.; Bal, B.S.; *Tetrahedron*. **1981**, *37*, 2091.



carbonilas, e uma banda de estiramento da ligação O-H. No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  observou-se a presença de dois dubletos em 7.29 ppm (d,  $J = 17.4$  Hz, 1H) e 6.23 ppm (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), referentes aos hidrogênios olefínicos e de um singlete largo em 5.24 ppm (sl, 1H) provavelmente do hidrogênio ácido (**Figura 46**). Já no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  observam-se dois sinais carbonílicos em 170.3 ppm referente a cetona conjugada, e 162.6 ppm pertencente aos carbonos do ácido carboxílico e do éster, além de alguns sinais de impureza presentes.

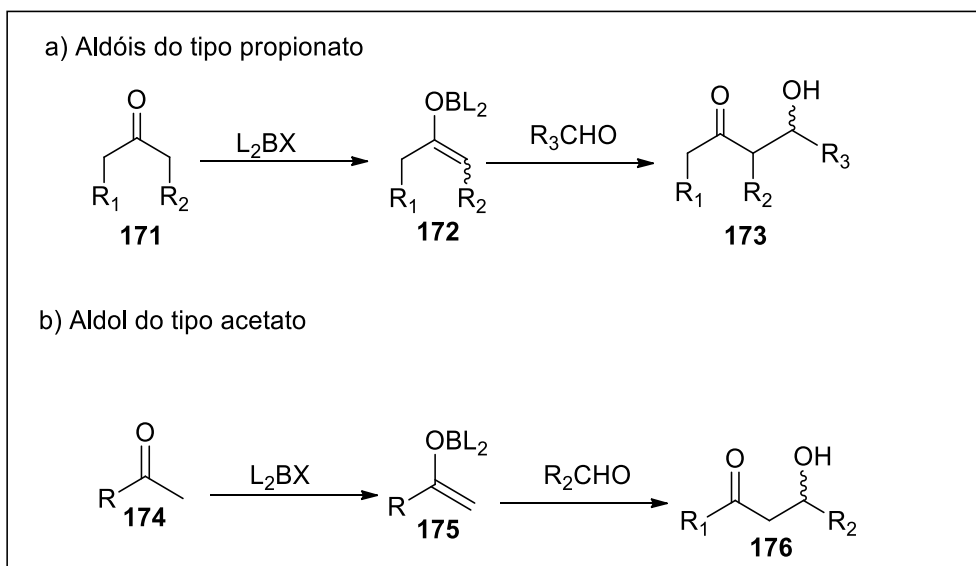


**Figura 46:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **170** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz).

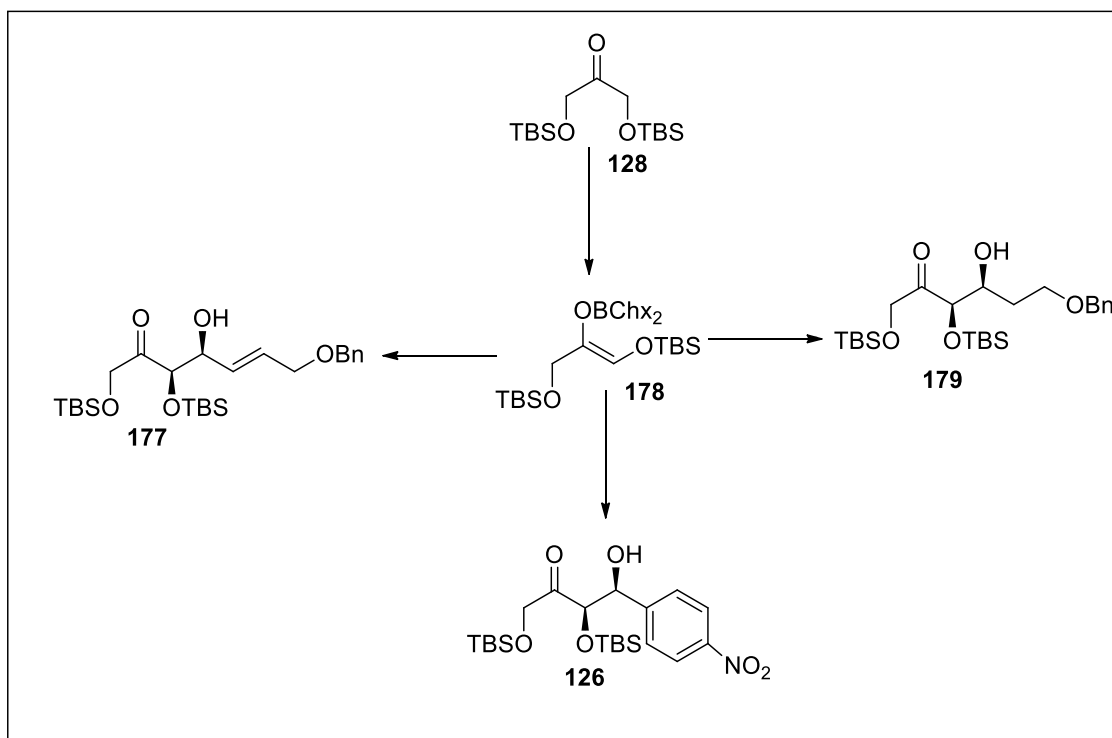
É necessário destacar, que muitos dos produtos obtidos (na série dos compostos polifuncionalizados) suas caracterizações por RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$ , não tiveram o resultado desejado, isto é, quase sempre sinais adicionais foram observados nos espectros, devido ao longo tempo de espera para análise (em média 30 dias), indicando a possível degradação dos compostos. Para alguns casos, valeu-nos a caracterização por IV.

#### 4.4.1. Reações aldólicas empregando enolatos de boro

O próximo alvo, seria a obtenção de compostos aldólicos, utilizando os aldeídos acirais **129**, **177** e **179**. Esta estratégia foi empregada como forma de aumentar a quantidade de derivados polifuncionalizados que poderiam ser posteriormente transformados em ácidos. Foram realizadas reações aldólicas do tipo propionato, considerando que estas reações, também podem ser do tipo acetato (**Esquema 56**).

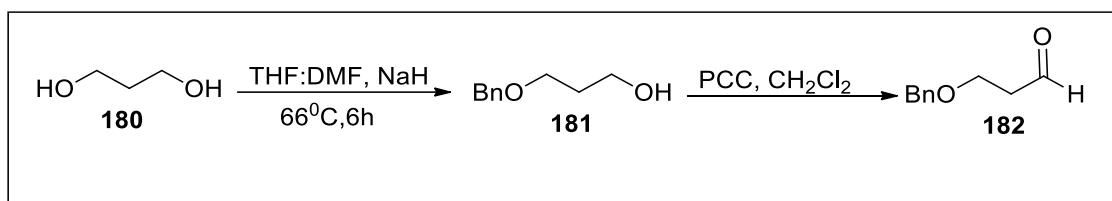


**Esquema 56:** Tipos de enolatos empregados em reações aldólicas.



**Esquema 57:** Adutos aldólicos preparados por enolato de boro.

Os aldeídos **182** e **185** não são disponíveis comercialmente, sendo necessário a sua preparação. Assim sendo, inicialmente, realizamos a monoproteção do 1,3-propanodiol **182**, disponível comercialmente, com BnBr e NaH, conduzindo à formação do éter benzílico **181**, em 70 % de rendimento<sup>120</sup> (**Esquema 58**). A oxidação do álcool **181** utilizando PCC, forneceu o aldeído **182** em 80% rendimento.



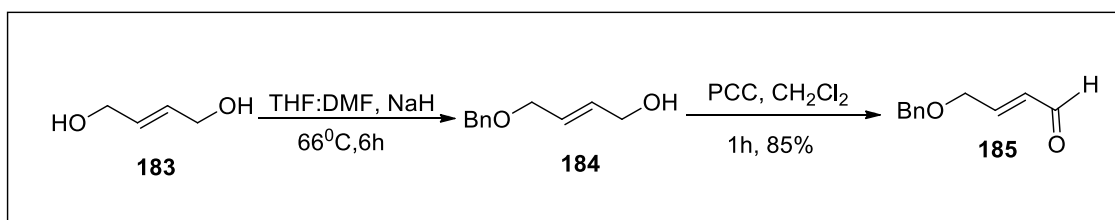
**Esquema 58:** Preparação do aldeído **182**.

O intermediário álcool **181** foi caracterizado por IV, RMN de <sup>1</sup>H e de <sup>13</sup>C. No espectro de RMN de <sup>1</sup>H, evidenciou-se a presença de um multiplete em 7.60–7.13 ppm (m, 5H),

<sup>120</sup> Sato, T.; Ueda, H.; Tokuyama, H.; *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 7177.

correspondente aos hidrogênios do anel aromático. Já no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ , a presença do sinal em 73.1 referente ao carbono benzílico, e os sinais em 127.6, 127.6, 128.3 e 137.9, referentes aos carbonos do anel aromático, permitiram confirmar a formação do produto. O composto **181**, foi submetido à reação de oxidação, empregando-se PCC como oxidante. O produto obtido foi caracterizado por IV, RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$ . No espectro de RMN de  $^1\text{H}$ , observou-se o aparecimento de um tripleto em 9.81 ppm (t,  $J = 1.8$  Hz, 1H), região típica de aldeídos, confirmando a oxidação parcial e a formação do aldeído. Contudo, uma impureza foi observada mostrando sinais na região de carbinólicos (entre 4.35-3.5 ppm), bem como na região de sinais metilênicos, entre 2.5-2.0 ppm. No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  observou-se o aparecimento do sinal em 201.0 ppm, correspondente ao carbono carbonílico do aldeído formado, além de uma impureza, observada em 171.9 ppm e na região de carbinólicos e metilênicos

De maneira análoga ao composto **182**, preparou-se o composto **185**. Para este efeito, empregou-se o buten-2-diol **183**, também disponível comercialmente (**Esquema 59**).



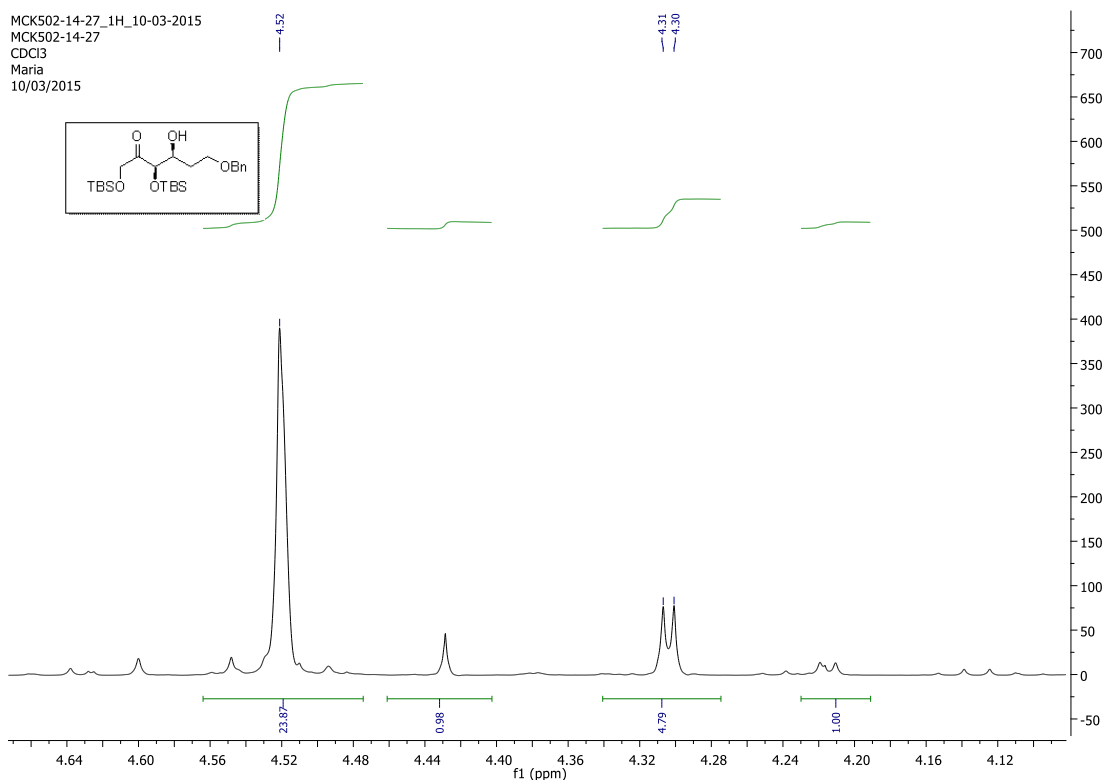
**Esquema 59:** Preparação do composto **185**.

Os compostos **181** e **182** foram caracterizados por RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$ . Apesar do álcool intermediário apresentar impurezas com sinais semelhantes as observadas nos espectros de preparação de **182**, o aldeído **185** mostrou-se bastante puro. No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  observa-se o sinal referente ao hidrogênio aldeído em 9.57 ppm, além dos demais sinais esperados para a estrutura do aldeído. Salienta-se o desdobramento observado para os sinais olefínicos em 6.83 e 6.40 ppm. O espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  confirma a formação do produto especialmente pelo sinal em 193.1 ppm referente à carbonila.



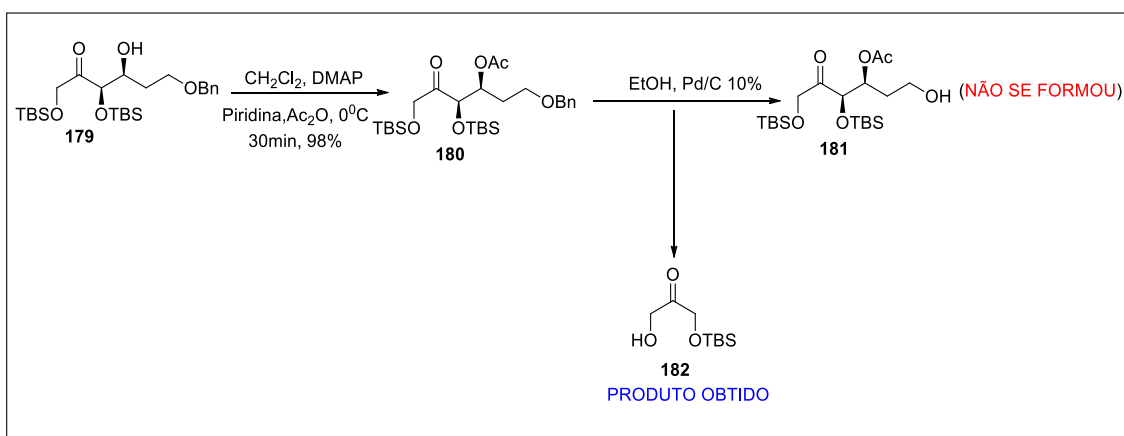
de transição cíclico do tipo cadeira, levando em consideração que a seletividade depende do volume estérico dos substituintes do enolato e do aldeído e suas interações. O composto **179** foi obtido em 75% de rendimento com diastereosseletividade estimada 5:1 por RMN de  $^1\text{H}$  através da integração dos sinais carbinólicos observados em 4.40 e 4.52 ppm (**Figura 48**). Também no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  evidenciou-se a presença de um multiplete entre 7.36-7.27ppm integrando para 5H referentes aos hidrogênios aromáticos e os sinais referentes aos grupos TBS. Já no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  observamos a presença de um sinal carbonílico do tipo cetona em 210.0 ppm, cinco sinais carbinólicos em 79.3, 73.1, 71.2, 68.5 e 67.6 ppm, os sinais relativos aos grupos TBS em 25.8 e 25.7 das seis metilas ligadas aos dois carbonos quaternários com três carbonos para cada, os sinais dos carbonos quaternários em 18.5 e 18.2 e os sinais das quatro metilas ligadas aos dois átomos de silício em -0.04, -4.8, -5.1, -5.4 e -5.5 ppm. Além disso, observamos sinais minoritários provavelmente devido ao isômero (**Figura 48**).

Em função dos modelos normalmente adotados, para reações de enolatos de boro com geometria *Z*, propomos que o aduto majoritário obtido seja o *syn*. Embora uma confirmação inequívoca seja necessária, esta inferência inicial encontra forte embasamento teórico na literatura.



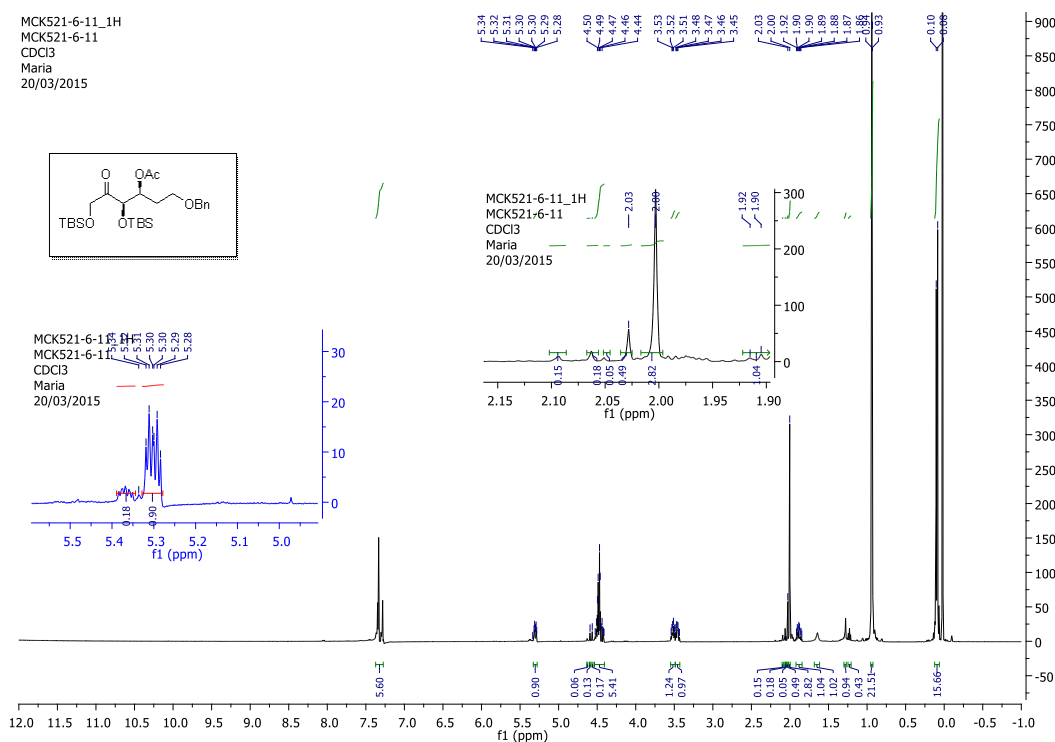
**Figura 48:** Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **179** ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz).

Tendo em conta as impurezas observadas nos espectros do composto **179**, protegemos a hidroxila com o grupo acetila, obtendo-se o composto **180** em 98% de rendimento e diastereosseletividade de 5:1 determinada por RMN de  $^1\text{H}$ , através da análise de sinais carbinólicos observados na região entre 5.6-5.3 ppm (**Figura 49**). Seguiu-se uma reação para a remoção do grupo benzil, contudo esta última sem sucesso (**Esquema 61**).



**Esquema 61:** Tentativas de preparação do composto **181**.

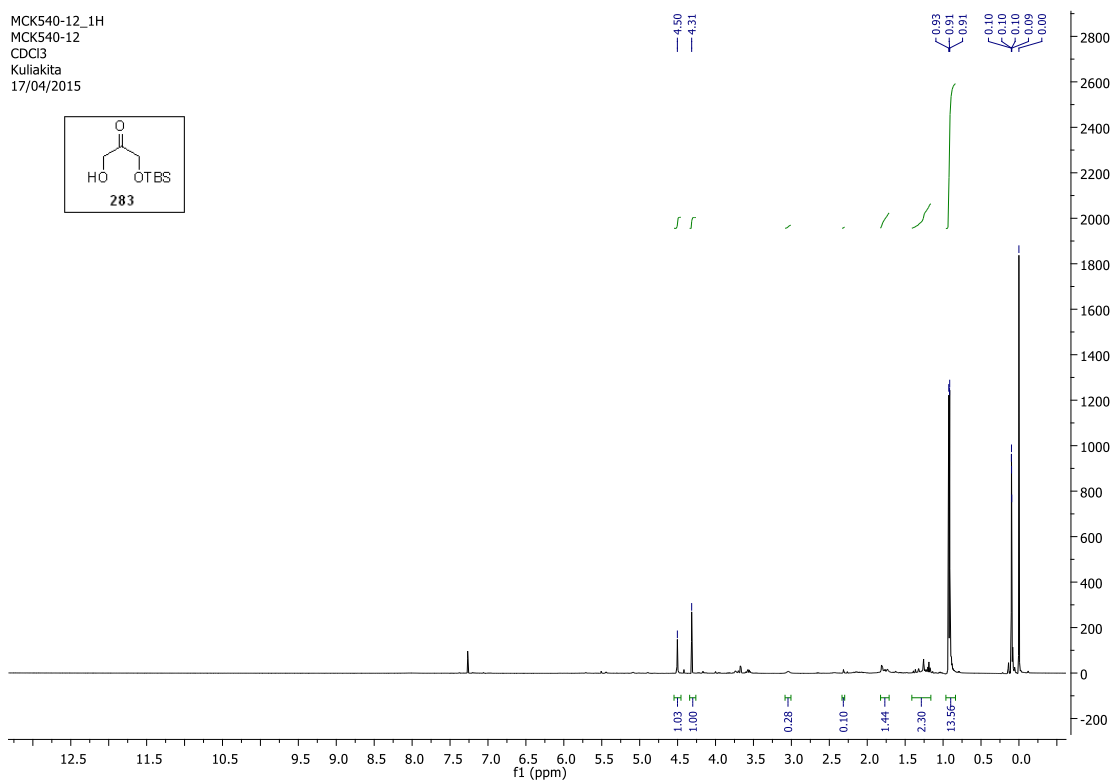
O composto **180** foi caracterizado por IV, RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$ . No espectro de IV, observamos o desaparecimento da banda de estiramento da ligação C-OH e a presença do sinal carbonílico em  $1730\text{ cm}^{-1}$ , característico de carbonila de éster. No espectro de RMN de  $^1\text{H}$ , evidenciou-se a incorporação do singlete em 2.00 ppm integrando para três hidrogênios, referentes a metila (**Figura 49**). Já no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ , o aparecimento de dois sinais carbonílicos em 207,9 ppm e 170,4 ppm confirmaram a formação do produto.



**Figura 49:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **180** ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz).

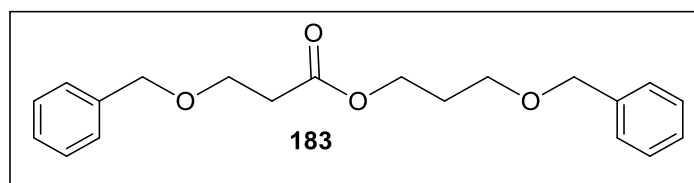
Após obtenção do composto **180**, a próxima etapa envolveria a remoção do grupo benzil utilizando Pd/C a 10%. No entanto, a análise do produto isolado da reação não permitiu confirmar a obtenção do composto **181**. A caracterização do produto obtido mostrou decomposição do material de partida com recuperação do composto **182** (**Figura 50**).



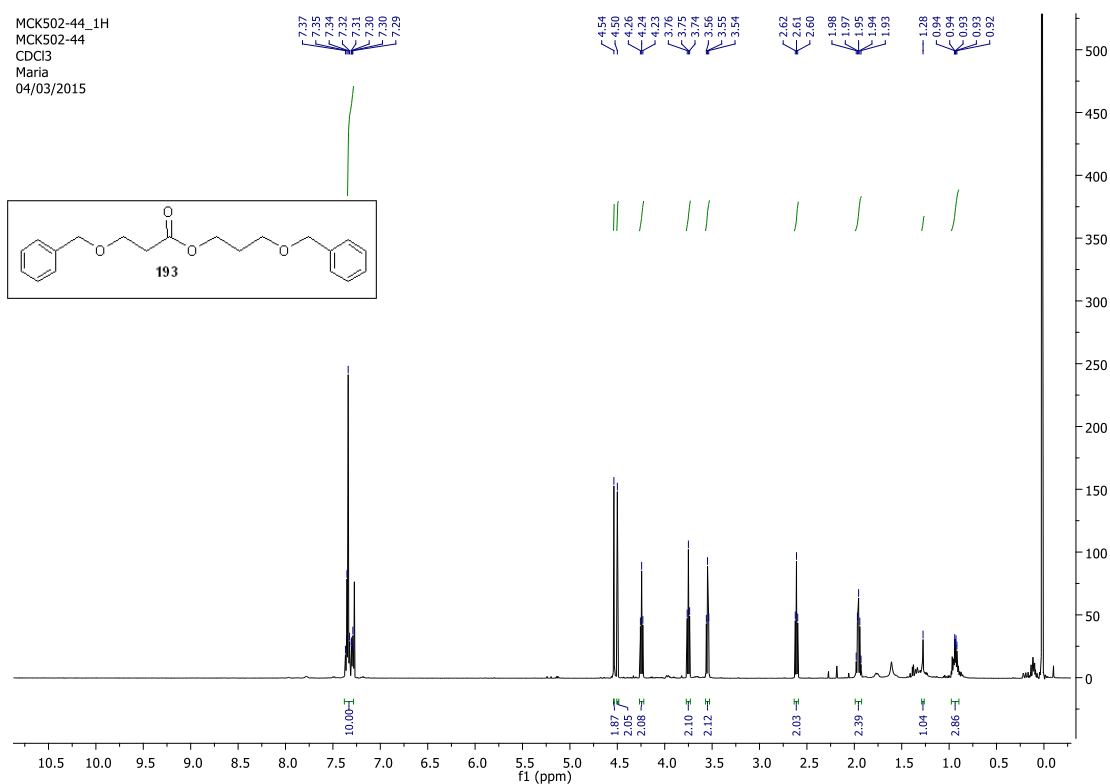


**Figura 50:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **182** ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz).

É necessário esclarecer, que durante o processo de purificação do composto **179**, por coluna cromatográfica em *silica gel*, foi possível isolar uma fração mais polar, com  $R_f = 0.25$ . Esta fração, apresentou sinais bem interessantes nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$ . Isto é, no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  evidenciou-se a ausência dos grupos TBS, a presença de dois singletos em 4.54 e 4.50 ppm, integrando para um hidrogênio cada, quatro tripletos em 4.24 ppm ( $t$ ,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 3.75 ( $t$ ,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 3.55 ppm ( $t$ ,  $J = 6.2$  Hz, 1H) e 2.61 ppm ( $t$ ,  $J = 6.4$  Hz, 1H) integrando para 1 hidrogênio cada, e um quinteto em 1.95 ppm ( $q$ ,  $J = 6.3$  Hz, 1H) integrando também para 1 hidrogênio. No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ , observamos um total de 20 carbonos. Uma análise acurada dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , COSY e HSQC, permitiu-nos sugerir o composto **183** (**Figuras 51 e 52**), associando sua formação, a uma possível reação entre o álcool remanescente durante a formação do aldeído e o aldeído, formando um acetal. Este deve ter sido oxidado pelo tratamento das reações com enolatos de boro, de característica oxidativa, utilizando  $\text{H}_2\text{O}_2/\text{MeOH}$  em meio aquoso tamponado, conduzindo a intermediários do ácido bórico solúveis em água.

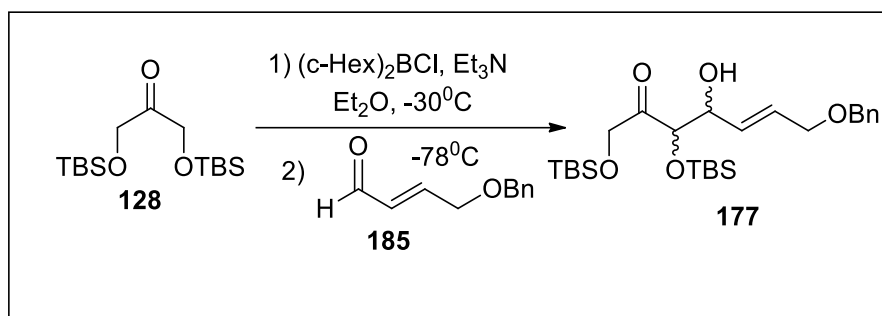


**Figura 51: Composto 183.**



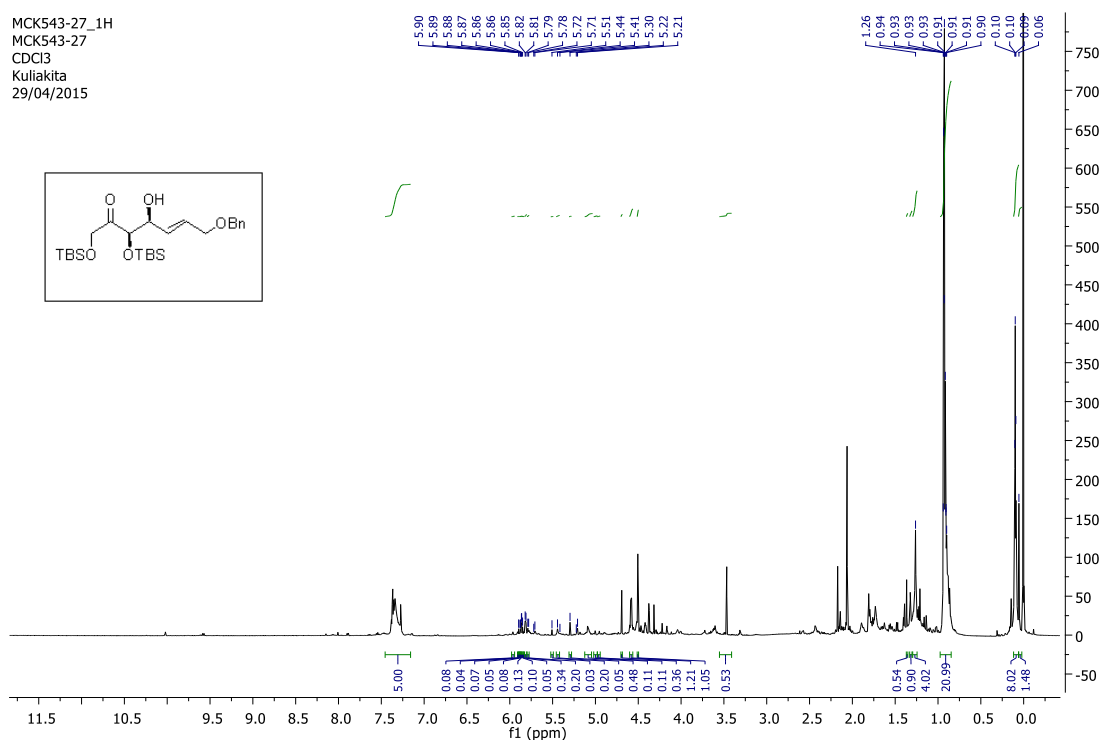
**Figura 52: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto 183 (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz).**

Voltando a nossa atenção à preparação dos adutos aldólicos, o aldeído **185** foi submetido a reação com o enolato de boro. Um produto sugerido como **181**, foi obtido em e analisado através de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C (**Esquema 62**).



**Esquema 62:** Preparação do composto **177**.

Nesta reação, como resultado, observou-se uma mistura de compostos, difícil de caracterizar, mas em uma análise cuidadosa, percebe-se a formação do produto de interesse na mistura pelos sinais presentes na mistura complexa (**Figura 53**).



**Figura 53:** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **177** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz).

#### 4.5. Síntese dos ésteres

Um outro objetivo do trabalho foi o acoplamento dos ácidos preparados, com alguns triterpenos e/ou esteroides. Os triterpenos são compostos de estrutura policíclica, sendo tetracíclicos ou pentacíclicos. Alguns deles, são substâncias alifáticas totalmente saturadas, e muitos têm caráter olefínico, possuindo uma, duas e até três ligações duplas, acompanhadas na maior parte dos casos de grupos funcionais oxigenados como -OH, -OR, -OAc, -COOH, -COOR, C=O (Figura 54).

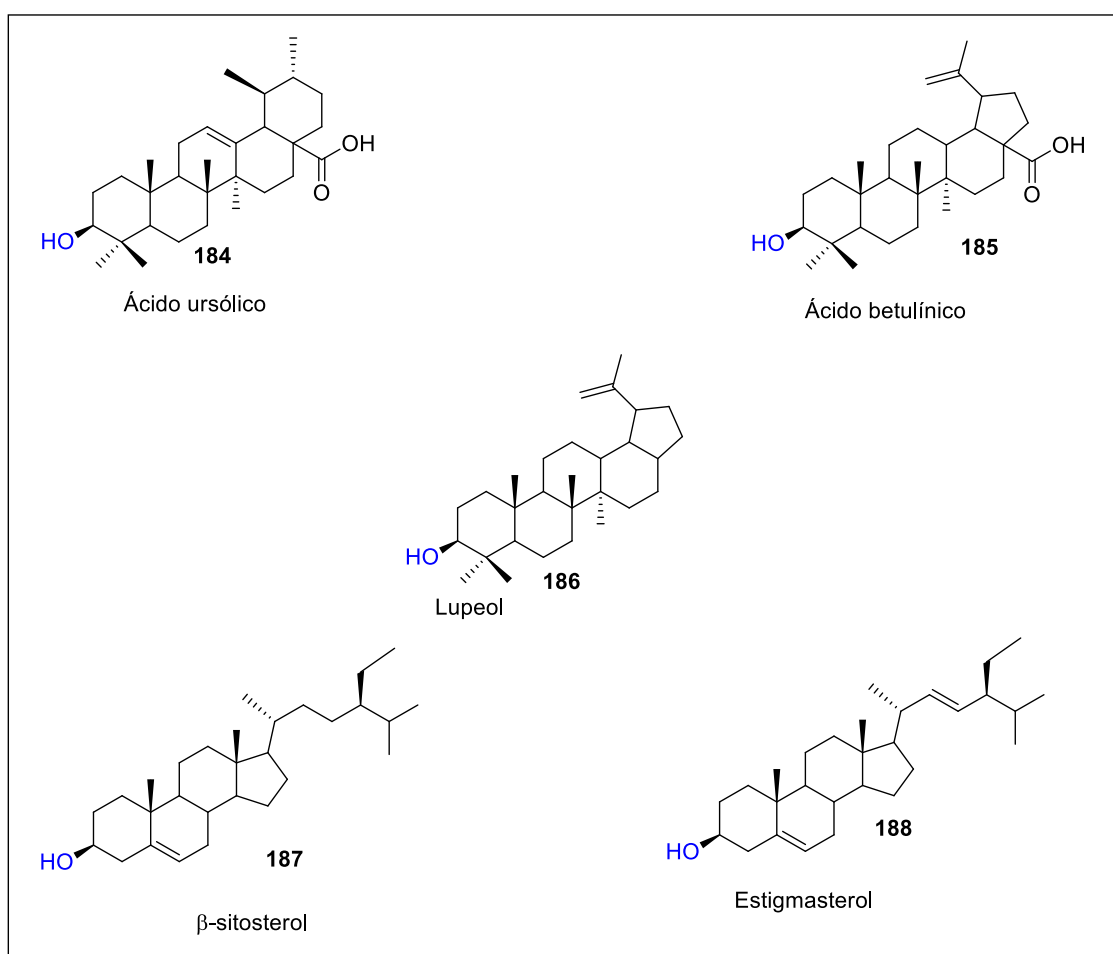


Figura 54: Triterpenos e esteroides.

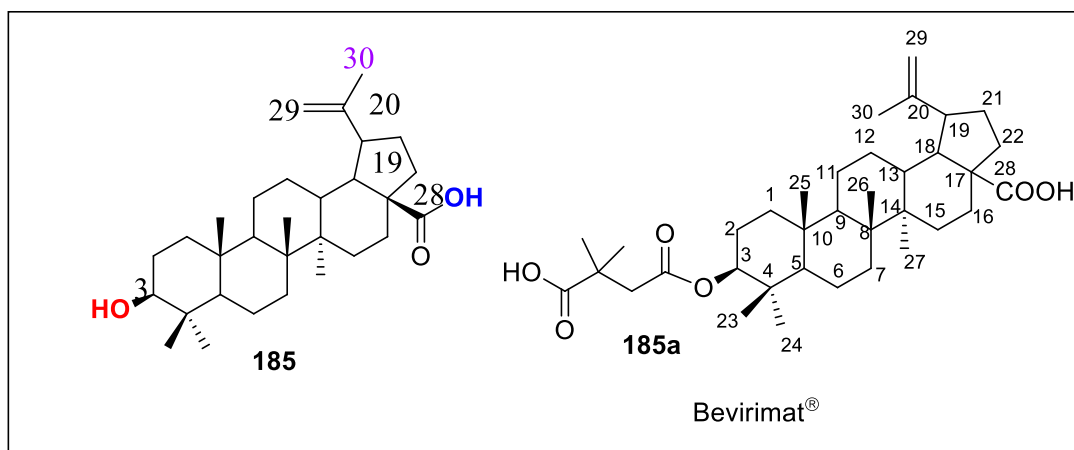
Os esteroides e triterpenos são isoprenoides sintetizados através da rota do mevalonato<sup>122</sup>. Essas moléculas provenientes do intermediário esqualeno<sup>23</sup>, geralmente apresentam um esqueleto cíclico com trinta átomos carbonos.

<sup>122</sup> Mahato, S.B.; Nandy, A.K, Roy, G.; *Phytochemistry* **1992**,31,199.

#### 4.5.1. Relação estrutura-atividade dos triterpenos

Pesquisas com produtos naturais são alternativas promissoras para obtenção de compostos biologicamente ativos<sup>123</sup>. Estes compostos apresentam importantes funções ecológicas e agrônômicas, contribuindo para a resistência de pragas, patógenos e para a qualidade de plantas cultivadas. Eles também têm aplicações comerciais nos setores de alimentos, cosméticos, farmacêuticos e biotecnologia industrial. As modificações dos triterpenos e/ou esteroides, geralmente acontecem no C<sub>3</sub>, e podem alterar as propriedades físico-químicas da molécula como a hidrofobicidade, densidade eletrônica, conformação estrutural e propriedades farmacocinéticas<sup>124</sup>.

O ácido betulínico, por exemplo, é um triterpeno cujas atividades biológicas têm sido empregues para o tratamento de melanoma e neuroblastoma. Um dos seus derivados, é o Bevirimat<sup>®</sup> **185a** (**Figura 55**), obtido por substituição do hidrogênio na posição **3** pelo 3,3'-dimetil-sucinil. Este derivado tem sido utilizado como um dos inibidores de maturação do vírus HIV.



**Figura 55** :Ácido betulínico **185** e seu derivado Bevirimat<sup>®</sup> **185a**.

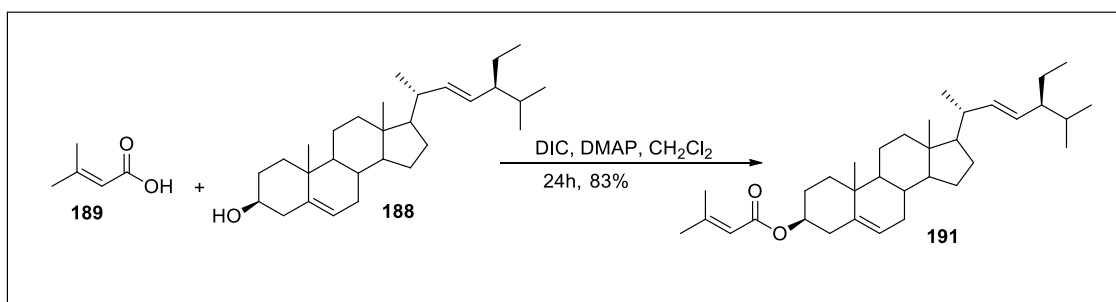
Voltando nossa atenção para o acoplamento de alguns triterpenos e/ou esteroides com os ácidos polifuncionalizados, partimos para a síntese dos ésteres.

<sup>123</sup> Salzwedel, K.; Martin, D.E.; Sakalian, M.; *AIDS Rev.* **2007**, *9*, 1772.

<sup>124</sup> Goto, N.K; Koji, Y. K.; Taniguchi, M; Tokuda, H; Lee, K.H; *J. Med.Chem.***2009**, *19*, 3378.

Em uma consulta à literatura, observamos que as reações de esterificações empregando a metodologia de Steglich<sup>125</sup> é a mais utilizada. Assim sendo, testamos a metodologia, utilizando os ácidos senecioico **189** e o transcinâmico **190**, e como álcool empregamos o estigmasterol **188**.

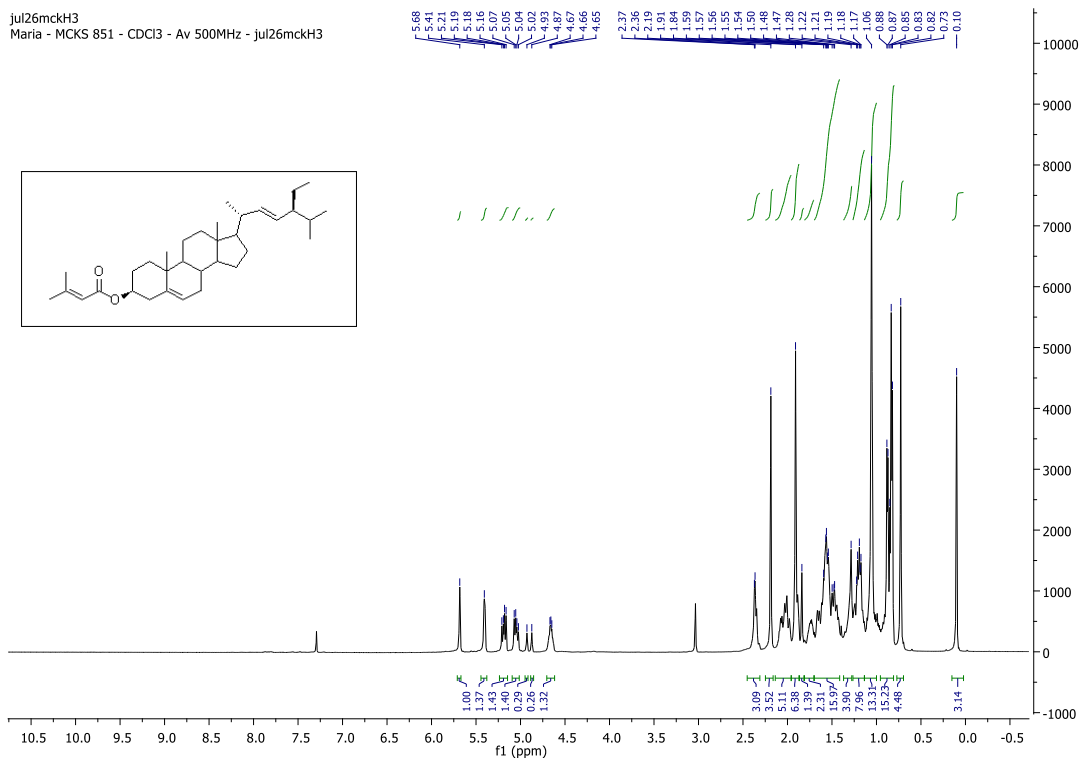
A identificação dos espectros de RMN de <sup>1</sup>H e de <sup>13</sup>C dos compostos obtidos por esterificação foi efetivada, baseando-se na análise estrutural do triterpeno e/ ou esteroide empregado (vide **anexo 122**), considerando principalmente o deslocamento químico do C<sub>3</sub> e H<sub>3</sub>, sendo estes os sinais diagnósticos das transformações. A reação entre o ácido **189** e o esteroide **188** foi então realizada, obtendo-se o éster **191** em 83% de rendimento (**Esquema 63**).



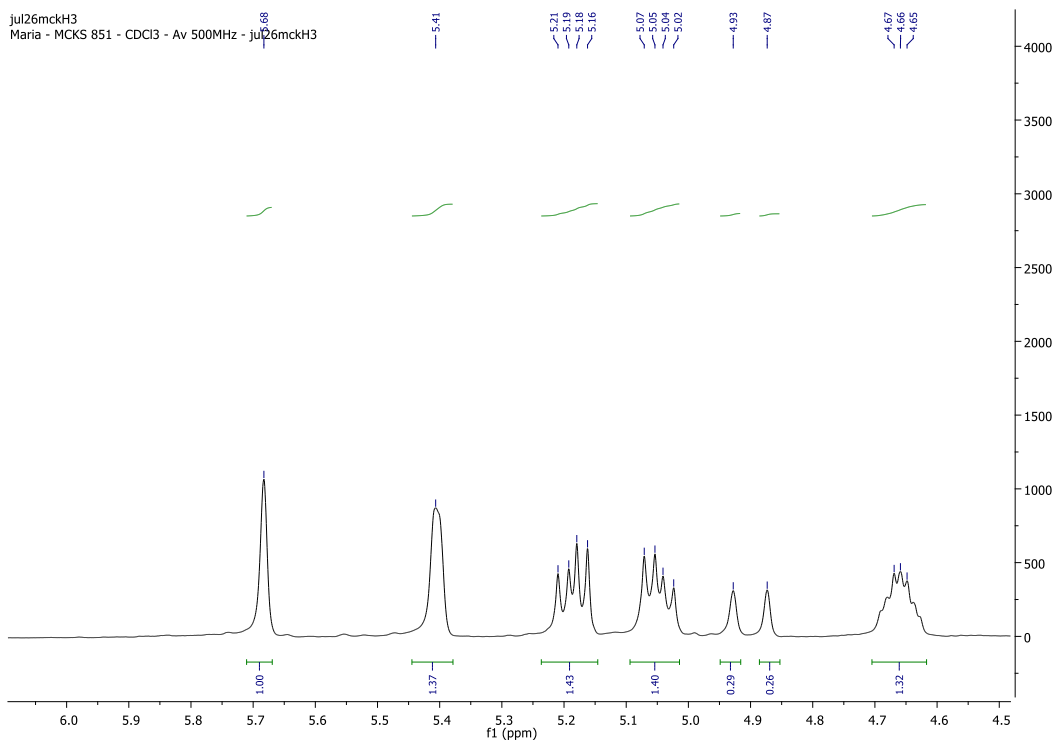
**Esquema 63:** Preparação do composto **191**.

O composto **191** foi caracterizado por IV, RMN de <sup>1</sup>H e de <sup>13</sup>C. No espectro de infravermelho observamos a banda de estiramento da ligação C=O em 1737 cm<sup>-1</sup>, região característica de ésteres. No espectro de RMN de <sup>1</sup>H evidenciou-se um envelope de sinais entre 0.69 -2.30 ppm, referentes a hidrogênios metínicos, metilênicos e metílicos do esqueleto triterpeno. Um multiplete entre 4.70-4.62 ppm, que pode ser atribuído ao hidrogênio carbinólico ligado ao C<sub>3</sub>, e sinais entre 4.80 a 5.30 ppm referentes, aos hidrogênios olefínicos, corroboraram a formação do éster **191** (**Figuras 56 e 57**). Já no espectro de RMN de <sup>13</sup>C, observa-se o aparecimento do sinal carbonílico em 170.8 ppm e do sinal do C<sub>3</sub> em 74 ppm, além dos sinais olefínicos entre 166- 114 ppm.

<sup>125</sup> Neisses, B.; Steglich, W.; *Angew.Chem.Int. Ed.* **1978**, 17,522.

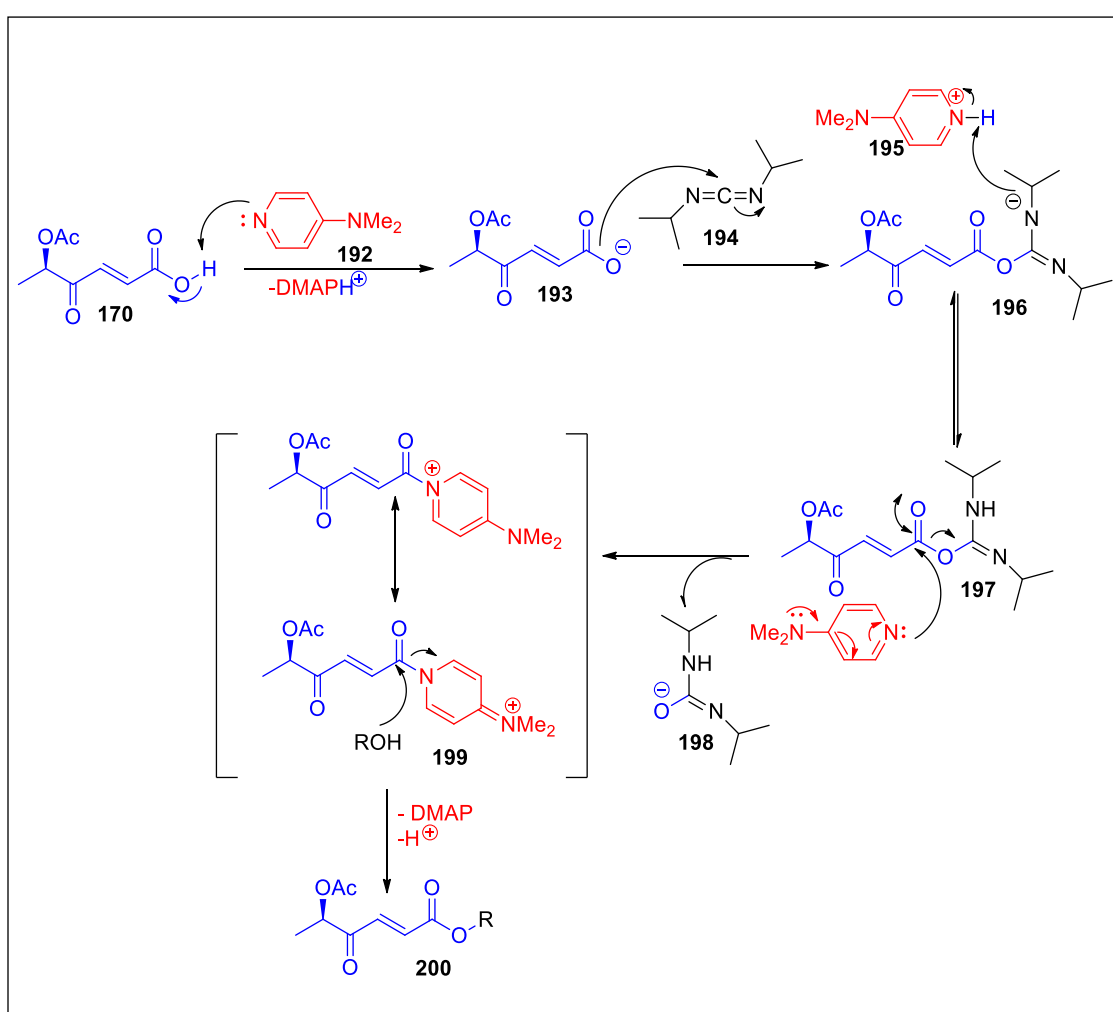


**Figura 56:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **191** ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz).



**Figura 57:** Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$ , na região dos hidrogênios olefinicos e de  $\text{H}_3$  (4.65 ppm) do composto **191** ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz).

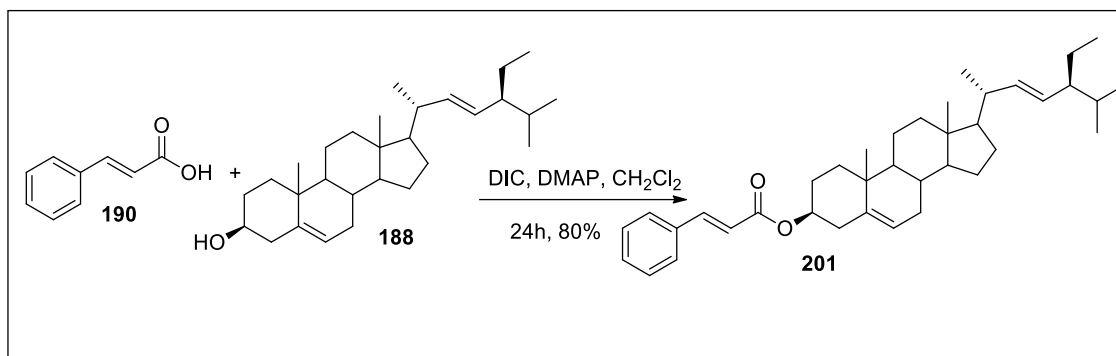
O mecanismo das reações de esterificação empregando a metodologia de Steglich, ocorre pelo seguinte: considerando a baixa eletrofilicidade da carbonila dos ácidos carboxílicos, as reações de esterificações geralmente são auxiliadas por um agente desidratante como o DCC, DIC ou ainda EDC.HCl, que em presença do DMAP catalítico, levam à formação de um intermediário mais eletrofilico que o ácido empregado. O intermediário obtido pode sofrer o ataque direto do álcool ou ainda ser atacado pelo DMAP, levando a formação do éster. Geralmente um derivado inerte é formado durante a reação [(O-N-ácilureia) (**Esquema 64**).



**Esquema 64:** Mecanismo da reação de Steglich.

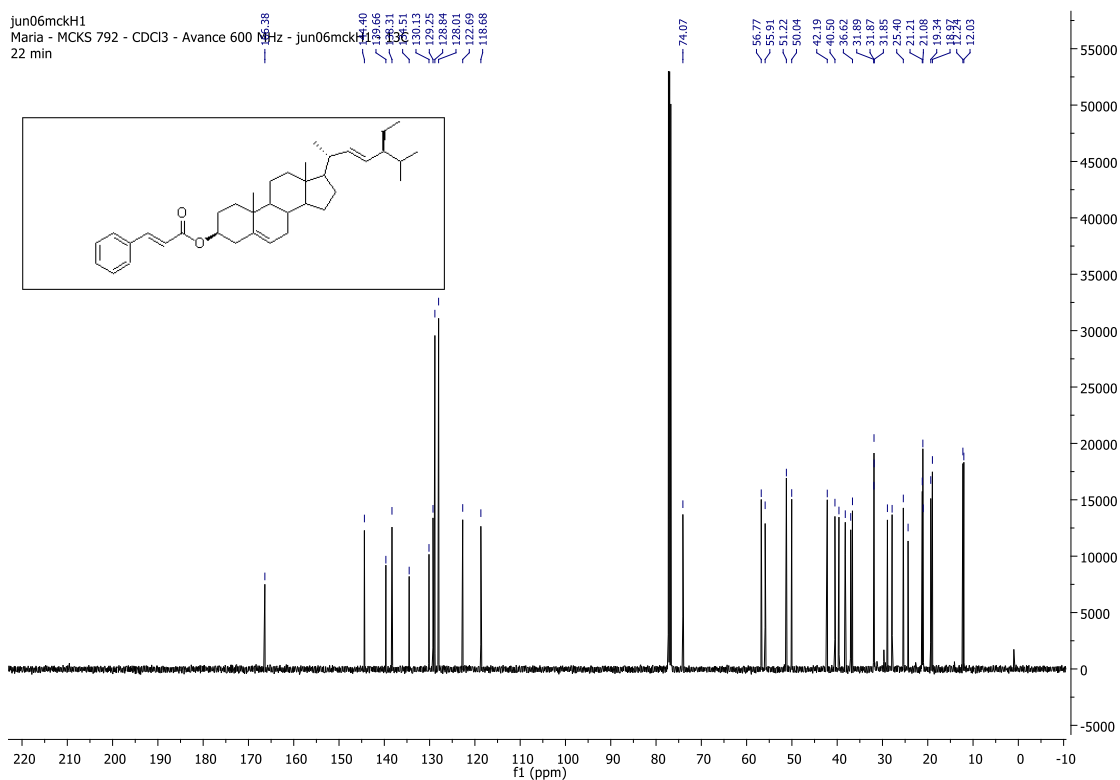
Uma segunda reação foi executada para testar a metodologia. Para tal reação entre o ácido transcinâmico **190** e o esteroide **188** foi realizada (**Esquema 65**).





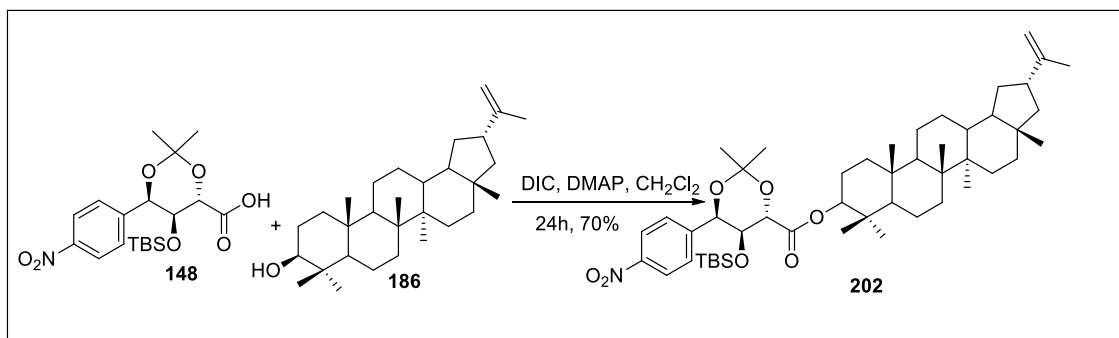
**Esquema 65:** Preparação do composto **201**.

O composto **201** foi obtido em 80 % de rendimento e caracterizado por IV, RMN de <sup>1</sup>H e de <sup>13</sup>C. No espectro de IV, observou-se o aparecimento do sinal em 1736 cm<sup>-1</sup> referente ao sinal carbonílico do éster. No espectro de RMN de <sup>1</sup>H, evidenciou-se a presença dos sinais olefínicos na região de 5.0- 7.70 ppm e o sinal de H<sub>3</sub> como um multiplete em 4.57 ppm. Além destes sinais, observou-se o envelope de sinais na região entre 2.40- 0.70 ppm, característicos do esqueleto do estigmasterol. Já no espectro de RMN de <sup>13</sup>C, a presença do sinal em 166.38 ppm referente a carbonila do éster aparece em campo mais protegido pelo fato de experimentar o campo anisotrópico da ligação dupla vizinha e do anel aromático. Também visualizamos o sinal carbinólico em 74.1 ppm (**Figura 58**). Estas evidências, levaram-nos a confirmação da formação do produto esperado.



**Figura 58:** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto **201** (CDCl<sub>3</sub>, 150 MHz).

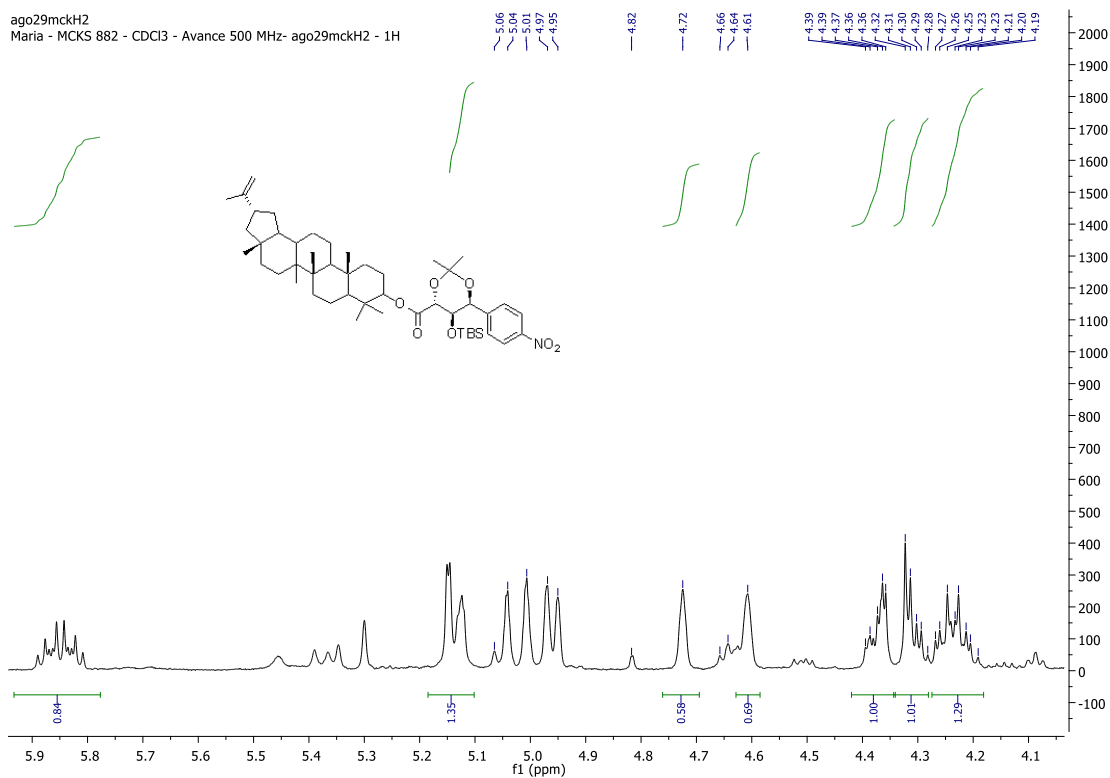
De posse dos ésteres modelos, partimos para as reações com os ácidos de interesse. Iniciamos as reações, empregando o ácido **148** e o lupeol **186** como álcool (**Esquema 66**).



**Esquema 66:** Preparação do composto **202**.

A reação foi realizada e um produto foi obtido em 70% de rendimento, partindo-se para caracterização por IV, RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C. No espectro de IV observou-se o aparecimento

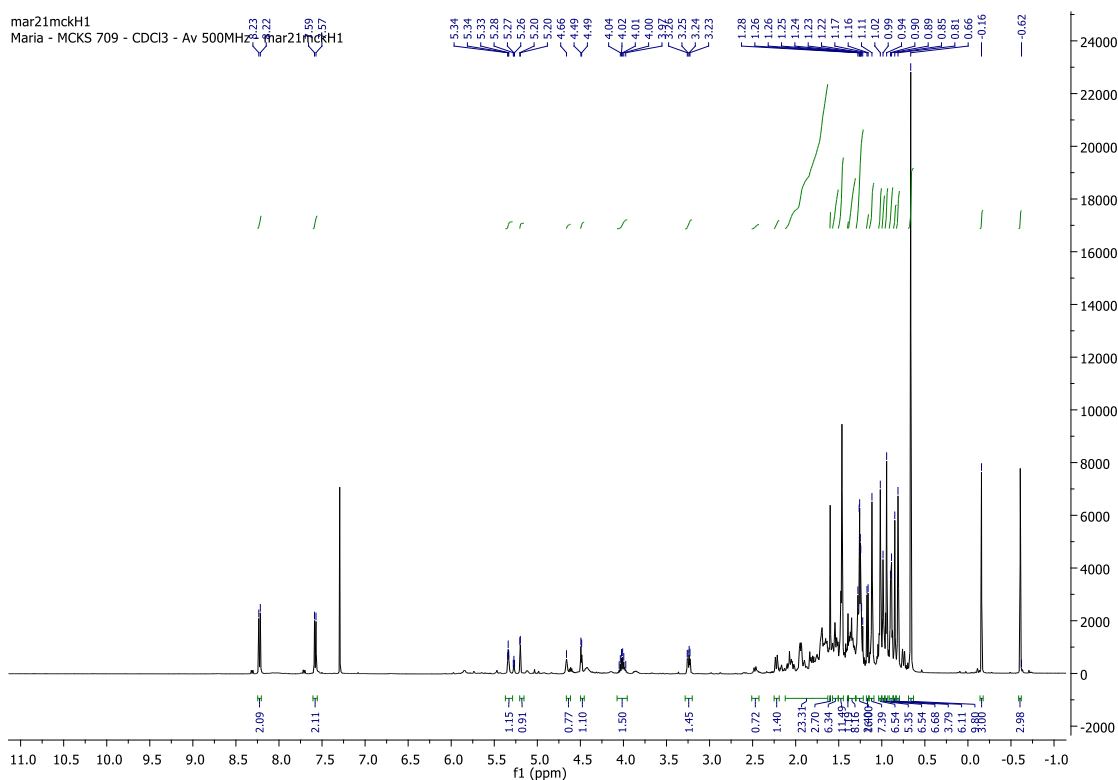
de um sinal em  $1728\text{ cm}^{-1}$  característico de cetona do tipo éster. No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  evidenciou-se a presença de um envelope de sinais na região de 2.06- 0.71 ppm dos hidrogênios metínicos, metilênicos e metílicos referentes ao esqueleto triterpênico do lupeol. Além destes sinais observaram-se os sinais dos hidrogênios olefínicos e carbinólicos na região de 5.83-4.20 ppm e os dois dubletos que aparecem em 8.20 e 7.55 ppm, integrando para 2 hidrogênios cada, referentes aos hidrogênios do anel aromático. Também foi possível visualizar os sinais referentes ao grupo protetor TBS. Já no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ , observam-se os sinais referentes as duas metilas ligadas ao silício (do grupo TBS) em -5.1 e -5.6 ppm, o carbono da posição 3 do lupeol em 83.0, o carbono quaternário do acetonídeo em 101.8 ppm e o carbono carbonílico em 170.1 ppm (**Figura 59 e 60**). Apesar da discrepância dos valores das integrais referentes aos sinais aromáticos no espectro de RMN de  $^1\text{H}$ , há fortes evidências da preparação do éster **202**.



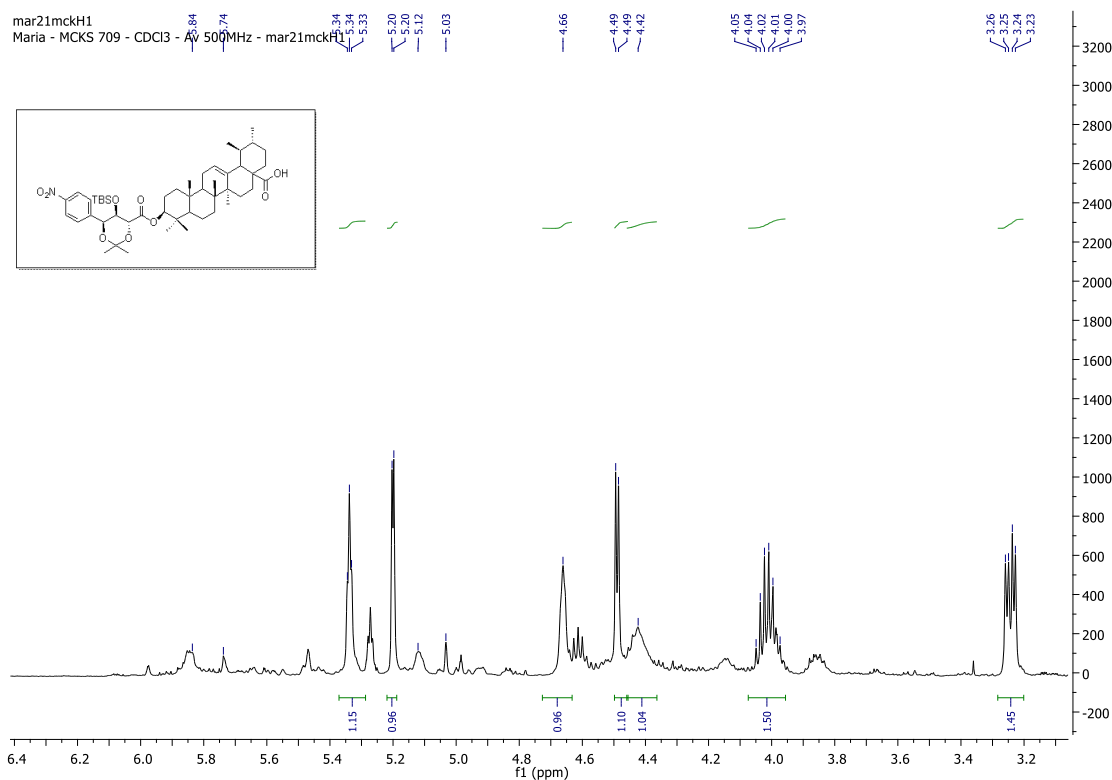
**Figura 59:** Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **202** na região de 4.1-5.9 ppm ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz).



ao grupo TBS, que aparecem com singletos em 0.66 ppm, integrando para nove hidrogênios, em 0.62 e 0.16 ppm, integrando para três hidrogênios cada. Também são visíveis os hidrogênios aromáticos como dubletos em 8.23 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H) e 7.58 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H) respectivamente (**Figura 61** e **62**). Já no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ , evidenciou-se a presença do  $\text{C}_3$  em 79.0 ppm, os sinais carbinólicos do ácido **148** em 75.8, 72.9 e 70.4 ppm. É possível também visualizar as duas metilas ligadas ao silício (do grupo TBS) e o carbono do cetal em 102.2 ppm, além da presença de dois sinais carbonílicos em 176.9 e 172,6 ppm referentes às carbonilas do ácido e do éster respectivamente. Esta análise permite inferir que a síntese do composto **203** foi alcançada com relativo sucesso.

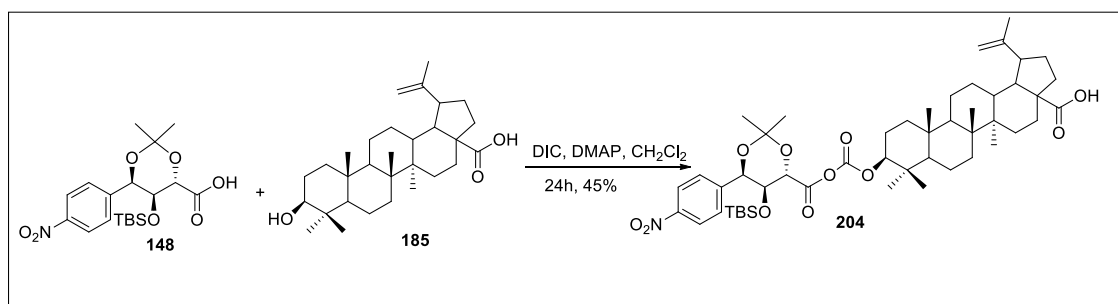


**Figura 61:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **203** ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz).



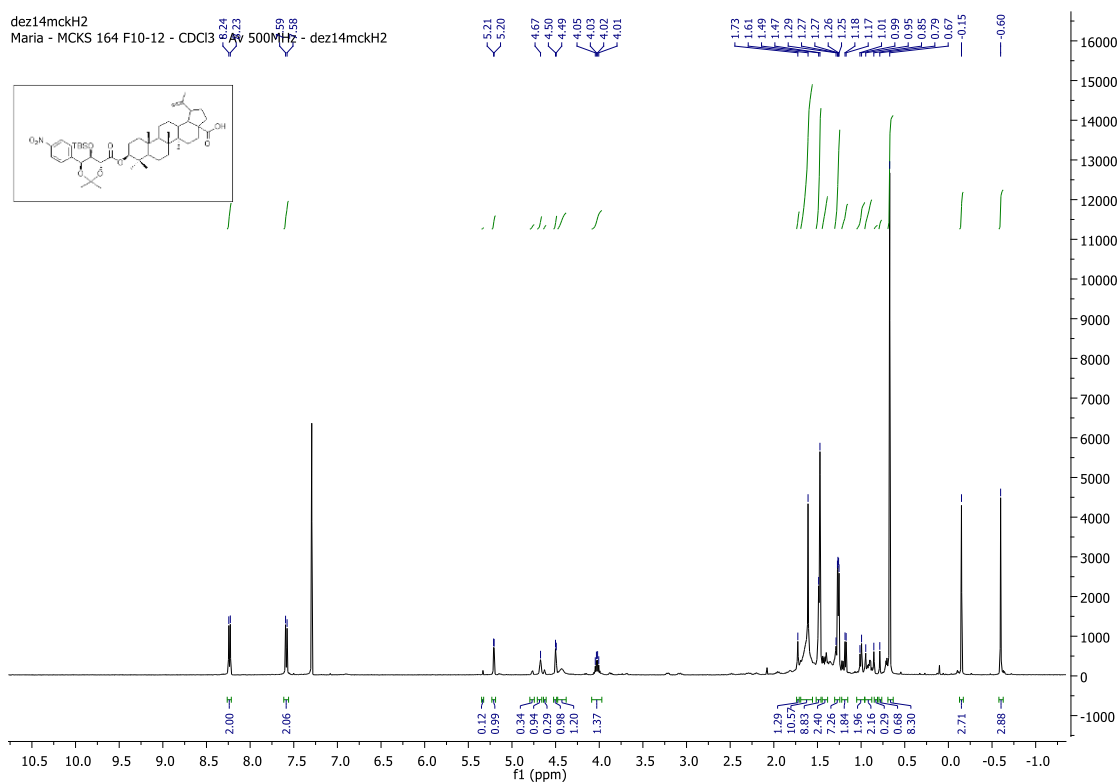
**Figura 62** :Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **203** ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz).

Com o intuito de aplicar a mesma metodologia, buscamos efetuar o acoplamento entre o ácido polifuncionalizados **148** e o ácido betulínico **185** (**Esquema 68**). Infelizmente, após o isolamento do produto reacional, recuperamos apenas o ácido **148** não esterificado, configurando o não acoplamento entre os fragmentos.



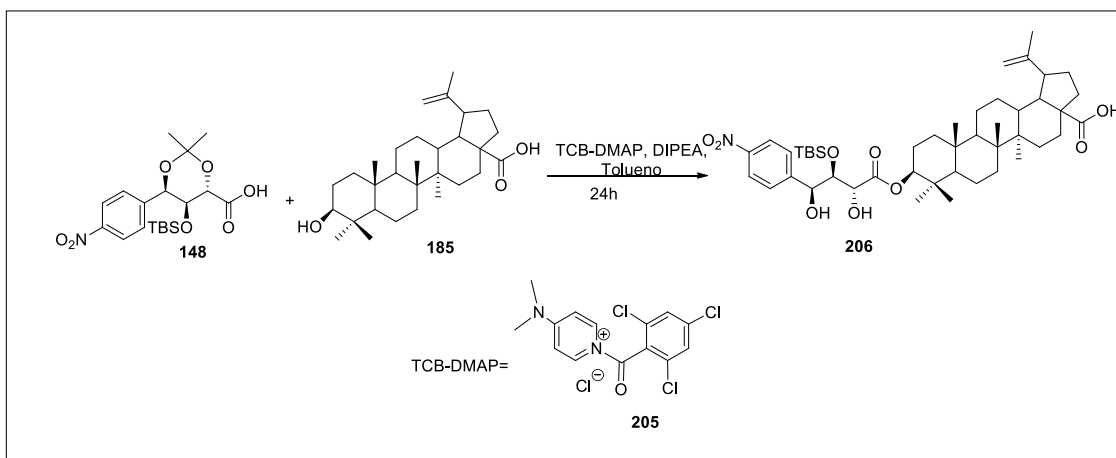
**Esquema 68**: Tentativas de preparação do composto **204**.

A análise deste composto **204**, por RMN de  $^1\text{H}$ , permitiu confirmar a presença de todos os sinais característicos (**Figura 63**), mas a análise do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ , nos deixou desanimados pela intensidade dos sinais.



**Figura 63:** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **204** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz).

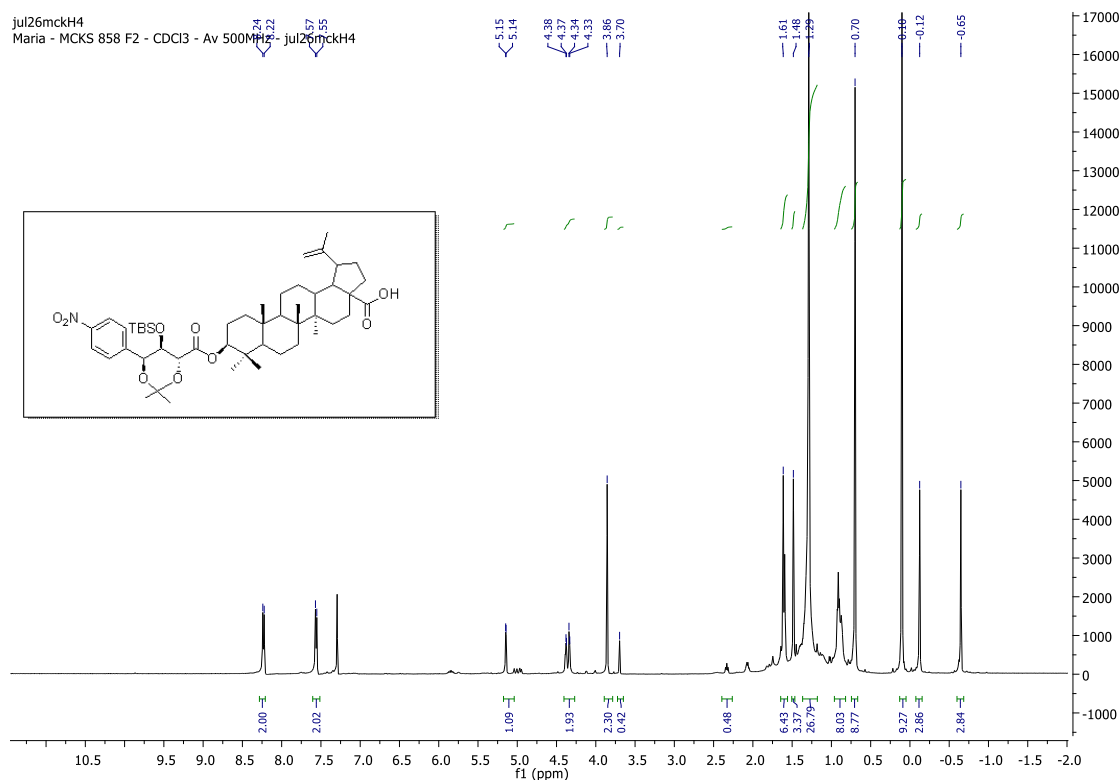
Como alternativa, buscamos o uso da metodologia de Yamaguchi e Yamaguchi modificada<sup>126</sup> (**Esquema 69**), mas em todos os casos não tivemos sucesso.



**Esquema 69:** Tentativas de preparação do composto **206** via Yamaguchi modificada.

<sup>126</sup> Okuno, Y.; Isomura, S.; Nishibayashi, A.; Hosoi, A.; Fukuyama, K.; Ohba, M.; *Synth. Commun.* **2014**, *44*, 2854.

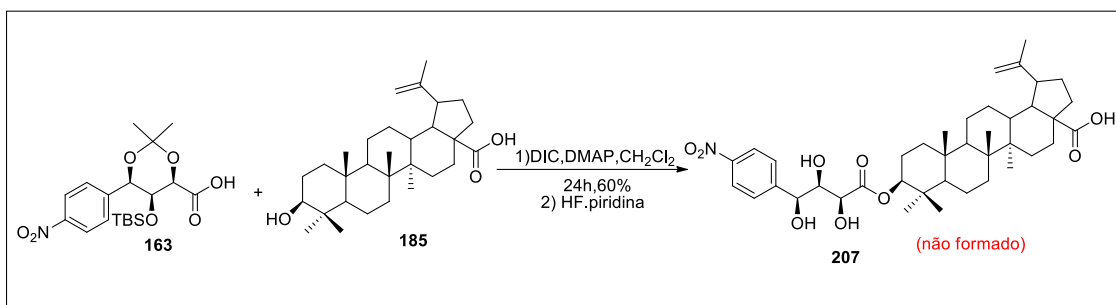
A nova metodologia, não se mostrou favorável, visto que, os sinais envelopes que normalmente aparecem intensos no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  não apareceram de maneira precisa (**Figura 64**), enquanto os sinais do ácido **148** estão bem identificados.



**Figura 64:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **206** ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz), via Yamaguchi modificada.

Uma última tentativa para a obtenção de um derivado betulínico foi realizada utilizando o ácido 4-nitrofenilglucônico **163**, seguida de remoção dos protetores (**Esquema 70**). Buscava-se, deste modo obter diretamente o derivado **207**. Fez-se então a reação de acoplamento entre o ácido **163** e o ácido betulínico **185**, e o bruto obtido foi imediatamente tratado com HF-piridina, que já havia sido empregada para remover os protetores cetil e TBS do ácido. Contudo, a análise dos espectros de RMN de H e C não permitiram a identificação da formação do respectivo éster **207**.

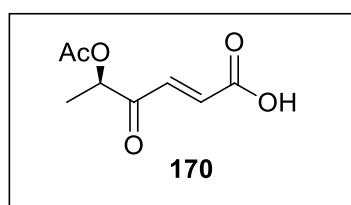




**Esquema 70:** Tentativa de preparação do composto **207**.

#### 4.5.2. Síntese dos ésteres empregando os ácidos provenientes do furano

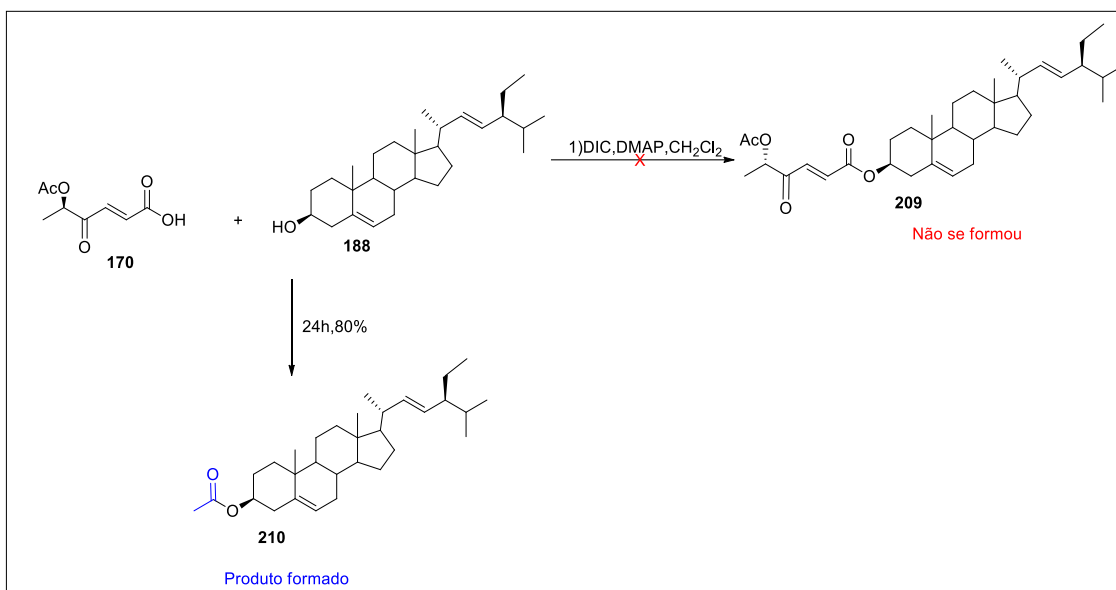
Os ésteres dos ácidos provenientes do furano (**Figura 65**), foram colocados a reagir com os esteroides (estigmasterol e  $\beta$ -sitosterol).



**Figura 65:** Derivado do furano ácido **170**.

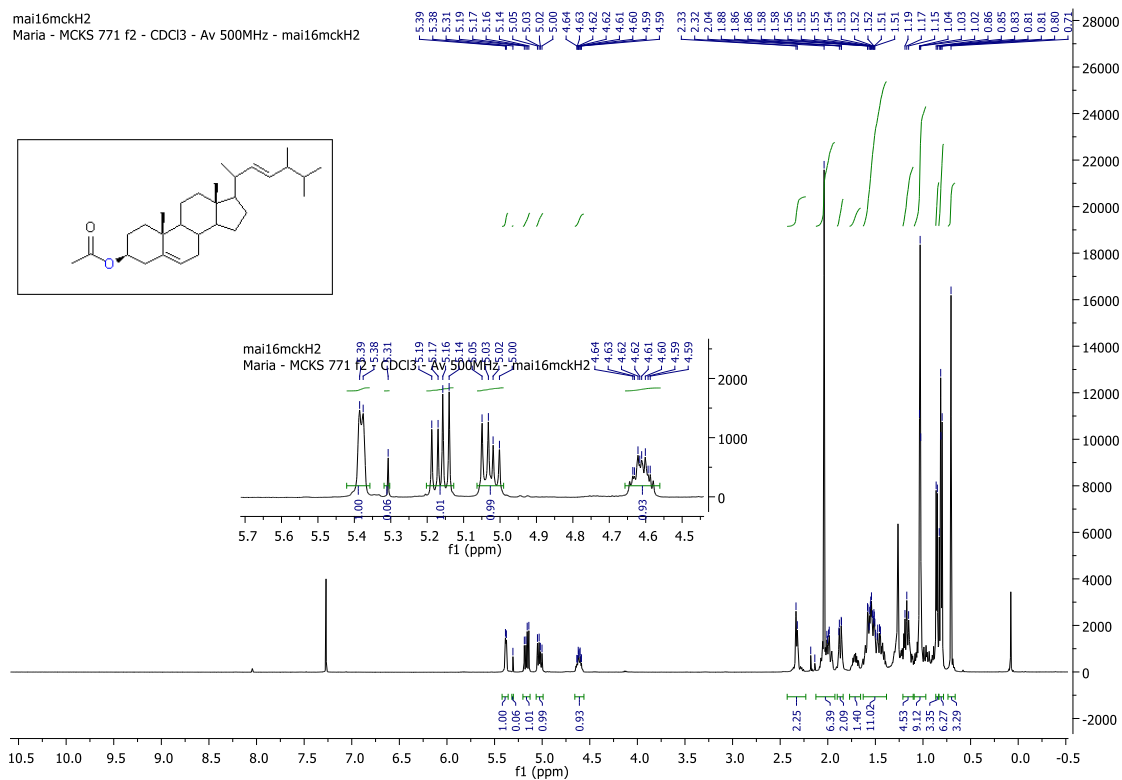
A reação de acoplamento envolveu o ácido **170** e os esteroides stigmasterol **188** e  $\beta$ -sitosterol **187**, conforme apresentado nos esquemas **71** e **72**.

Novamente a metodologia de Steglich foi empregada. Deste modo, o ácido **170**, foi colocado para reagir com o stigmasterol **188**, e foi isolado o composto **210**, em 80% de rendimento após 24 horas de reação (**Esquema 73**).



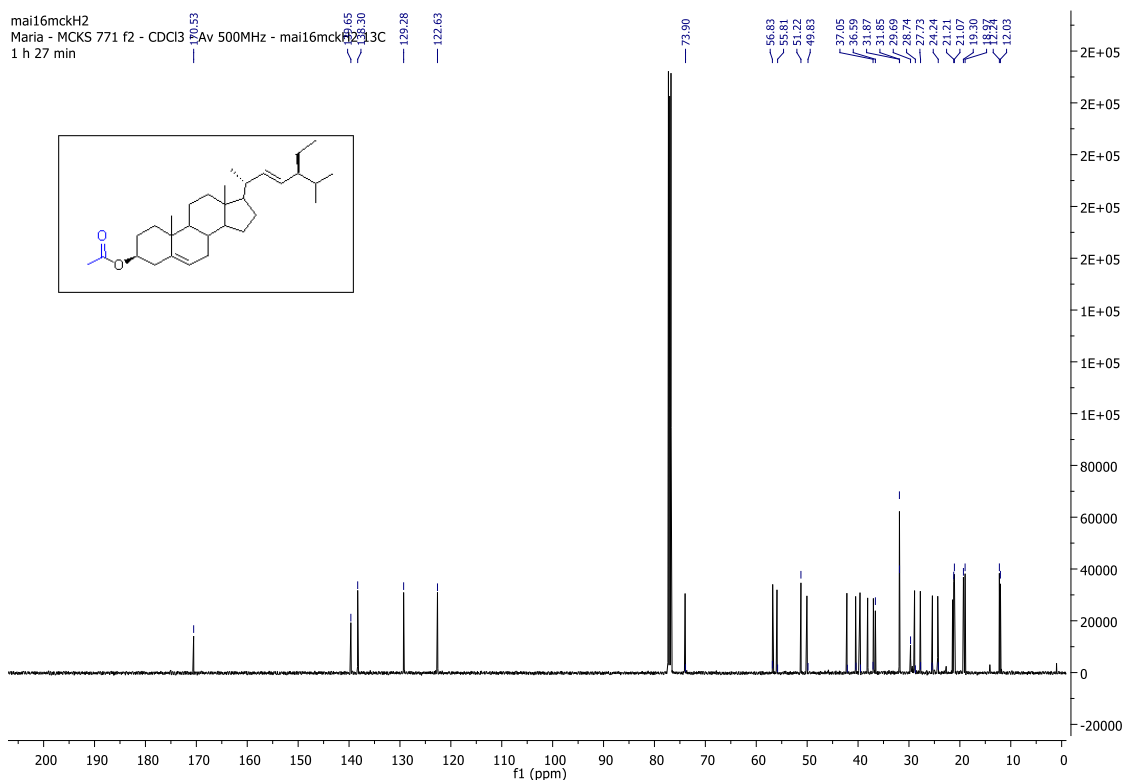
**Esquema 71:** Tentativas de preparação do composto **209**.

O produto obtido foi caracterizado por IV, RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$ . Na análise do espectro de IV observamos a banda típica para estiramento C=O de éster em  $1730\text{ cm}^{-1}$ . Já no espectro de RMN de  $^1\text{H}$ , na região dos sinais carbinólicos e olefínicos podemos observar apenas 4 hidrogênios: os 3 olefínicos do esqueleto do estigmasterol mais o sinal carbinólico deslocado para 4.61ppm. Além disso, observa-se também o aparecimento de um singlete em 2.04 ppm integrando para 3 hidrogênios (**Figura 66**). Deste modo os sinais correspondentes a estrutura do ácido **170** estão ausentes sugerindo que o mesmo não foi incorporado ao esteroide.



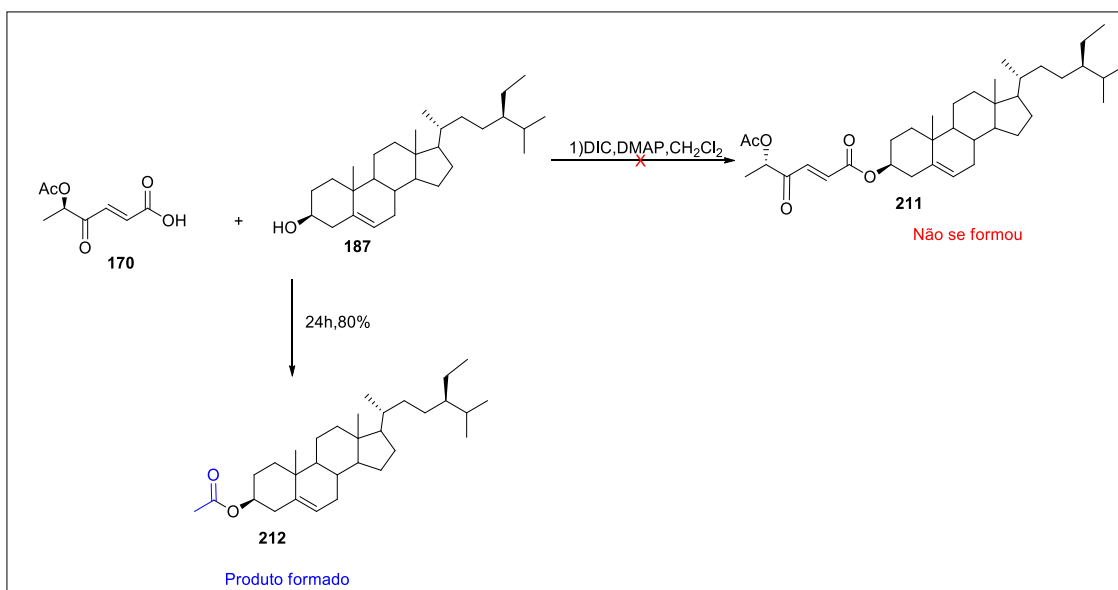
**Figura 66:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **210** ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz).

A análise semelhante pode ser feita no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ , onde somente 4 carbonos  $\text{Sp}^2$  podem ser observados entre 120 e 140 ppm (**Figura 67**).



**Figura 67:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **210** ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz).

Procedeu-se também à reação de acoplamento do ácido **170** com o  $\beta$ -sitosterol **187**. As mesmas condições foram empregadas (**Esquema 72**), e a análise dos espectros de IV, RMN de  $^1\text{H}$  (**Figura 69**) e de  $^{13}\text{C}$  (**Figura 70**), levaram as mesmas conclusões da análise realizada na reação com o estigmasterol.



**Esquema 72:** Tentativas de preparação do composto **211**.

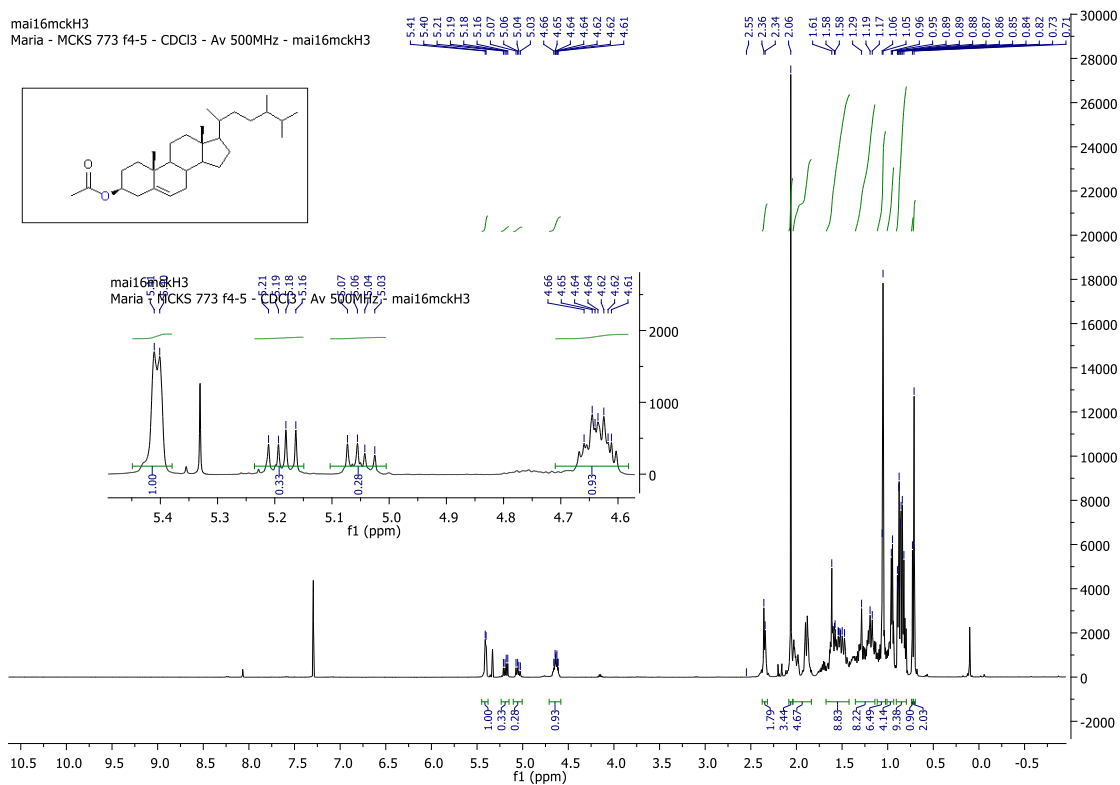


Figura 68: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **212** (CDCl<sub>3</sub>, 6000 MHz).

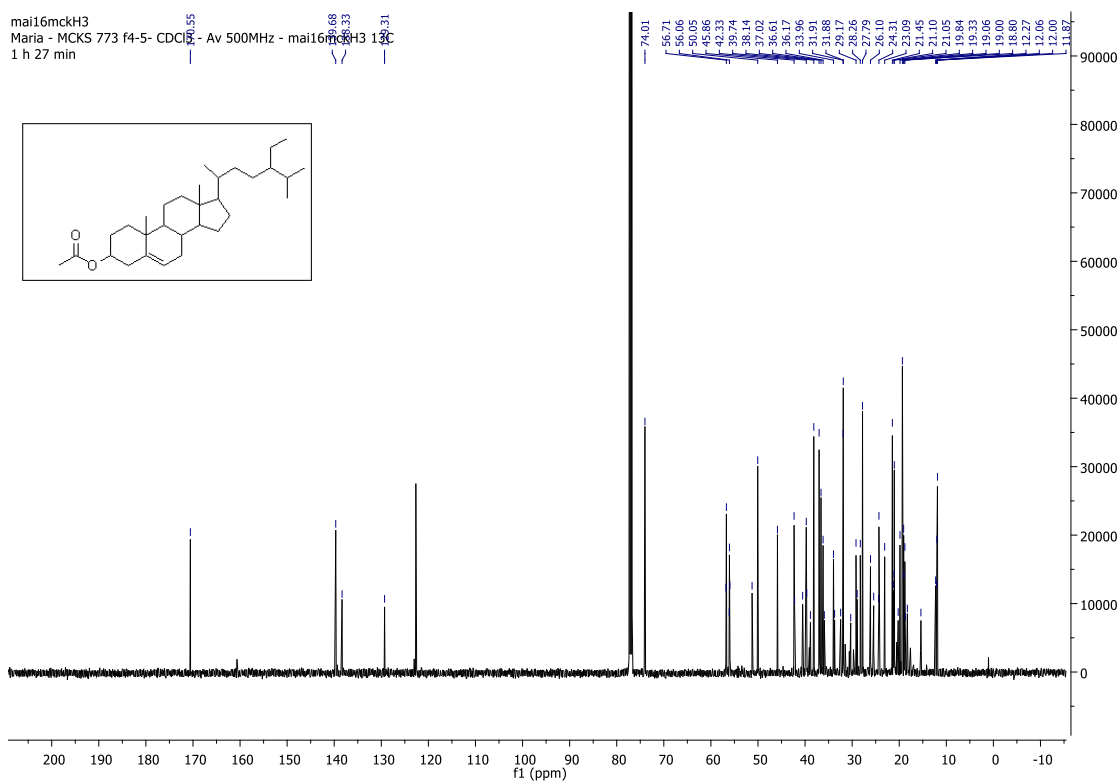
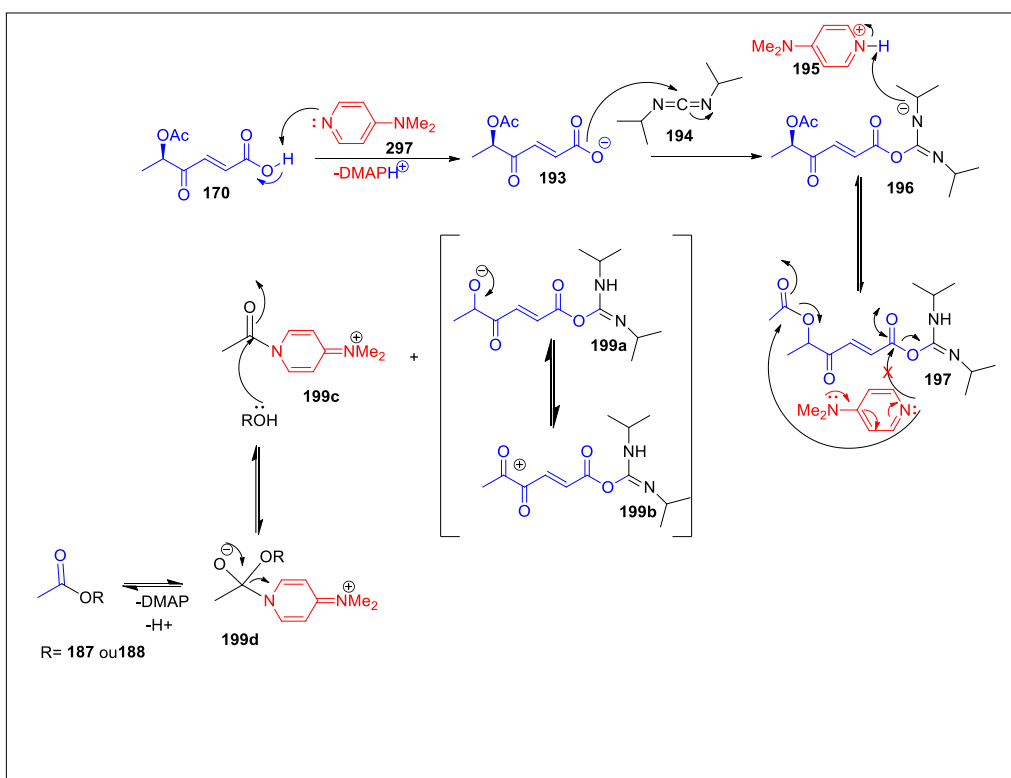


Figura 69: Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto **212** (CDCl<sub>3</sub>, 150 MHz).

Nestes dois casos, foram isolados e analisados não os ésteres de interesse, mas os acetatos de estigmasterila e  $\beta$ -sitosterila. Logo, sugerimos que esteja havendo uma transferência do grupo acetila nas condições de Steglich. Isso seria possível pela ação do DMAP **192**, que ao invés de reagir com a carbonila presente na posição  $\beta$ -imina do composto **207**, reage com a carbonila do grupo acetila (um dos substituintes do ácido), formando o intermediário  $\alpha$ -alcoóximo **199a** que pode ser estabilizado por ressonância (**199a** e **199b**). Deste modo, forma-se o íon acilpiridínium **199c**, que pode então ser atacado pelo álcool empregado, conduzindo ao acetato de estigmasterila **210** ou acetato de  $\beta$ -sitosterila **212** (Esquema 73).



**Esquema 73:** Mecanismo alternativo ao apresentado por Steglich.

Como alternativa, para contornar este problema, decidimos empregar a metodologia clássica de esterificação de Yamaguchi, obtivemos só resultados desapontadores e finalizamos os trabalhos.

## 5. Conclusões e perspectivas

- ❖ Neste trabalho, concluiu-se a síntese total dos ácidos 4-nitrofenilglucônicos *syn* e *anti* (**125**, **125'**), oriundos de um intermediário comum, o aduto de aldol **126**, obtido a partir de um derivado da glicerina. As etapas chaves da síntese envolveram: uma reação aldólica do tipo 1,2-*syn*, mediada pela treonina modificada como organocatalisador, redução estereosseletiva de Evans e de Narasaka, e reações de remoção de protetores e oxidação. Exceto, os compostos **126** e **128**, todos os intermediários envolvidos na síntese dos ácidos 4-nitrofenilglucônicos, são inéditos na literatura.
- ❖ Foram sintetizados compostos derivados do furano **169** e **170**.
- ❖ A reações de acoplamento dos ácidos preparados, com os produtos naturais, utilizando-se as metodologias de Steglich, Yamaguchi clássica ou modificada, não foi alcançada com êxito, embora tenham sido preparados alguns compostos, inviabilizando assim a realização dos testes de atividade biológica. Dessa forma, mesmo não sendo como esperado, este trabalho permitiu mapear a síntese destes compostos de uma maneira eficiente, contribuindo para que estudos futuros possam estabelecer as respectivas estruturas.

Finalmente, os resultados obtidos nesta tese demonstram a eficiência da reação organocatalisada como uma ferramenta confiável para a obtenção de compostos funcionalizados. E como perspectiva geral, sugere-se a otimização dos adutos aldólicos **177** e **179**.

## 6. Parte experimental

### 6.1. Reagentes e solventes

Trietilamina, diclorometano, acetonitrila, *N,N*-dimetilformamida e dimetilsulfóxido foram tratados com hidreto de cálcio e destilados antes do uso.

Tetraidrofurano e éter dietílico foram tratados com sódio metálico e benzofenona e destilados antes do uso. Cicloexeno, ácido trifílico e cloreto de oxalila foram destilados antes do uso. O metanol foi destilado na presença de  $Mg(OMe)_2$  e armazenado sob peneira molecular. O ácido acético foi destilado sob peneira molecular antes do uso. Aldeídos líquidos foram destilados imediatamente antes do uso. Os demais reagentes foram utilizados sem tratamento prévio, a menos que esteja especificado no procedimento representativo de seu uso<sup>127</sup>. Todas as reações foram realizadas sob atmosfera de argônio em ambiente anidro e condições diferentes destas estão descritas nos respectivos procedimentos.

### 6.2. Métodos cromatográficos e analíticos

A cromatografia de adsorção em coluna (cromatografia *flash* ou *comum*) foi realizada utilizando-se sílica-gel Acros® (200-400 mesh e 60-200 mesh respectivamente). Os eluentes empregados estão descritos nas respectivas preparações. A cromatografia em camada delgada foi realizada utilizando-se placas obtidas a partir de cromatofolhas de alumínio impregnadas com sílica-gel 60.F254 (Merck®). A visualização se deu através de luz ultravioleta (254 nm) e/ou através de revelação em solução etanólica de ácido fosfomolibdico, permanganato de potássio ou em vanilina, seguida de aquecimento quando necessário.

As análises de ponto de fusão foram realizadas nos aparelhos Microquímica MQAPF-301 ou Buchi M-565.

As análises de desvio de ângulos do plano da luz polarizada  $[\alpha]_D$  foram realizadas em polarímetro digital, modelo 341 da Perkin-Elmer, equipado com lâmpadas de sódio e mercúrio.

Os espectros de infravermelho foram obtidos em aparelho IRAffinity-1 da Shimadzu com as frequências de absorções sendo expressas em  $cm^{-1}$ .

---

<sup>127</sup> Armarego, W. L. F.; Chai, C. L. L. "Purification of Laboratory Chemical" Elsevier, Cornwall, 5a ed., 2003.



Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de  $^1\text{H}$ ) e de carbono 13 (RMN de  $^{13}\text{C}$ ) foram obtidos nos aparelhos Bruker DPX250 (250 MHz para RMN  $^1\text{H}$  e 62,5 MHz para RMN  $^{13}\text{C}$ ), Bruker Avance 400 (400 MHz para RMN de  $^1\text{H}$  e 100 MHz para RMN de  $^{13}\text{C}$ ), Varian Inova 500 (500 MHz para RMN de  $^1\text{H}$  e 125 MHz para RMN de  $^{13}\text{C}$ ) e Bruker Avance 600 (600 MHz para RMN de  $^1\text{H}$  e 150 MHz para RMN de  $^{13}\text{C}$ ). Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) foram expressos em partes por milhão (ppm) tendo como referência interna o clorofórmio deuterado (7.27 ppm para RMN de  $^1\text{H}$ , 77.0 ppm para RMN de  $^{13}\text{C}$ ), benzeno deuterado (7.16 ppm para RMN de  $^1\text{H}$  e 128.0 ppm para RMN de  $^{13}\text{C}$ ) e metanol deuterado (3.31 ppm para RMN de  $^1\text{H}$  e 49.0 ppm para RMN de  $^{13}\text{C}$ ). A multiplicidade dos sinais de absorção dos hidrogênios nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  está colocada segundo a convenção: s (singleto), sl (singleto largo), d (dubleto), t (triplete), q (quarteto), quintet (quinteto), dd (duplo dubleto), ddd (duplo duplo dubleto), dt (duplo triplete), sext (sexteto) e m (multiplete).

Os dados espectrométricos, referentes aos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  estão organizados segundo a convenção: deslocamento químico (multiplicidade, constante de acoplamento em Hz, número de hidrogênios). Os valores das constantes ( $J$ ) de acoplamento em Hertz (Hz) foram medidos diretamente nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$ .

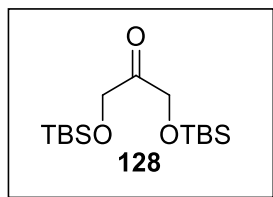
Os espectros de massas de alta resolução foram obtidos por *EI* ou *ESI*. No aparelho Waters Xevo Q-Tof, equipado com fonte de ionização do tipo *nanoESI* foram realizadas as análises por elétrons *spray* no modo positivo *ESI*-(+), sendo a voltagem de capilar de 3000 V, a voltagem do cone de 40V, temperatura de fonte de 100 °C e o fluxo do gás nebulizante de 0,5 L h<sup>-1</sup>. As amostras foram diluídas em concentrações adequadas de água/acetonitrila (1:1) contendo 0,1 % de ácido fórmico e injetadas por infusão direta em um fluxo de 1  $\mu\text{L min}^{-1}$ . Antes de cada análise, o aparelho foi calibrado (para  $m/z$  de 100 a 2000) com solução 0,005 % de H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> água/acetonitrila (1:1).

No aparelho GCT Premier Waters, equipado com fonte de ionização do tipo *EI* e analisador TOF, foram realizadas as análises por *elétron-ionization*, sendo a voltagem da fonte de ionização de 70 eV e temperatura de 70 °C. As amostras foram injetadas diretamente no aparelho e realizada uma varredura de 40-400  $m/z$ .

A vidraria utilizada em reações com solventes anidros, foi seca em estufa a ~150 °C por no mínimo 1 hora e resfriada em dessecadores contendo agentes secantes.

### 6.3. Procedimentos experimentais

#### 2,2,3,3,9,9,10,10-octametill-4,8-dioxa-3,9-disilundecan-6-ona



A uma solução do dímero di-hidróxicetona **130** (504 mg, 2.80 mmol) em DMF (4.0 mL) foram adicionados imidazol (958 mg, 14.0 mmol) e TBSCl (2.11 g, 14.1 mmol) a 0°C. A reação foi mantida sob agitação a temperatura ambiente por 24 horas. Após esse período, a reação foi finalizada adicionando-se água a 0°C, extraída com Et<sub>2</sub>O (3x3.0 mL), lavada com solução aquosa saturada de NaCl (1x3.0 mL). A fase orgânica foi reunida seca com MgSO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado com sílica gel em coluna cromatográfica (20% AcOEt:Hexano) fornecendo o composto **128** em 98% de rendimento (1.74 g).

Dados:

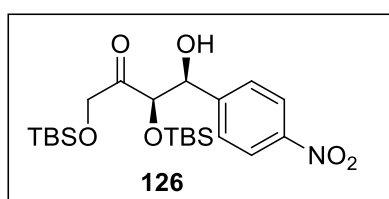
R<sub>f</sub>=0.8 (20% acetato de etila em hexano, revelado em permanganato de potássio).

IV (Filme, NaCl)  $\nu$  máx/cm<sup>-1</sup> (Filme, NaCl) cm<sup>-1</sup>: 1742, 1483, 1263, 1188, 1097, 1004, 939.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4.45 (s, 4H), 0.96 (s, 18H), 0.13 (s, 12H).

RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  208.6, 67.9, 25.7, 18.3, -5.5.

#### (3*R*,4*S*) 1.3-bis(*terc*butildimetilsililoxi-4-hidróxi-4(*p*-nitrofenil) butan-2-ona



A uma solução da DHA-TBS **128** (127.40 mg, 0.4 mmol) em NMP (0.2 mL) foram adicionados o 4-nitrobenzaldeído (30 mg, 0.19 mmol), água (6 $\mu$ L) e a *O-terc*-butil-*L*-treonina (7 mg, 0.04mmol). A reação permaneceu sob agitação à temperatura ambiente por 3 dias. Após esse período, a reação foi finalizada adicionando-se água (1.0 mL) e extraída com acetato de etila (3x1.0 mL). A fase orgânica foi reunida, lavada com solução aquosa saturada de NaCl (1.0 mL), seca com sulfato de magnésio anidro, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica de sílica gel, utilizando como eluente 20% de acetato de etila em

hexano, fornecendo o aduto de aldol (170 mg, 0.36 mmol) como um sólido amarelo em 90% de rendimento e seletividade de 20:1 determinada por RMN de  $^1\text{H}$ .

Dados:

Rf =0.51(20% acetato de etila em hexano, revelado em permanganato de potássio ou vanilina).

IV (Pastilha, KBr)  $\nu$  máx/ $\text{cm}^{-1}$ : 3458, 1732, 1604, 1523, 1489,1346.

PF=237  $^{\circ}\text{C}$

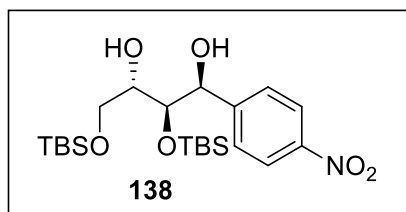
$[\alpha]^{20}_{\text{D}} = +15.5$  (c 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).

RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.16 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.50 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 5.15-5.11 (m, 1H), 4.52-4.50 (m, 1H), 4.44 (AB,  $\Delta = 11\text{Hz}$ ,  $J = 18$  Hz, 2H), 3.30 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 0.86 (s, 9H), 0.75 (s, 9H), 0.04 (s, 6H), -0.14 (s, 3H), -0.50 (s, 3H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  208.2, 148.6, 147.4, 127.1, 123.1, 80.0, 73.7, 73.5, 68.8, 25.8, 25.5, 18.4, 18.0, -5.3, -5.5, -5.6, -5.9.

HRMS (ESI TOF-MS)  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  para  $\text{C}_{22}\text{H}_{39}\text{NO}_6\text{Si}_2\text{Na}$ , calculado: 492.2345 encontrado: 492.2316.

**(2S,3R,4S)-1,3-bis((tert-butildimetilsilil)óxi)--(4-nitrofenil)butane-2,4-diol:**



A uma solução de triacetóxi-boroidreto de tetrametilamônio (963 mg, 3.67 mmol) em MeCN anidra (2.0 mL) adicionou-se AcOH glacial (2.0 mL). O meio reacional permaneceu sob agitação à temperatura ambiente por 30 minutos. Após esse período, a mistura foi resfriada à  $-30^{\circ}\text{C}$  e adicionou-se a solução do aduto de aldol **126** (200 mg, 0.45 mmol) em AcOH glacial e MeCN (1:1, 2.0 mL), gota a gota via cânula. A suspensão foi levada  $-20^{\circ}\text{C}$  e mantida sob agitação nessas condições por 72 horas. Após esse período, a reação foi finalizada vertendo a mistura reacional gota a gota, em um erlenmeyer contendo solução aquosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (20 mL). Após cessar a efervescência, adicionou-se a solução aquosa saturada de tartarato de sódio e potássio (15 mL) e  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25 mL). A mistura resultante foi agitada à temperatura

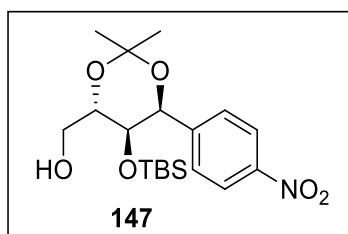


RMN de  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.20 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.53 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 4.98 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 4.08 (t,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 3.85-3.77 (m, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 0.96 (s, 9H), 0.72 (s, 9H), 0.14 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), -0.09 (s, 3H), -0.73 (s, 3H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  147.1, 146.5, 128.5, 123.0, 100.8, 76.6, 73.4, 71.3, 63.7, 26.6, 25.9, 25.6, 23.9, 18.4, 17.7, -4.8, -5.1, -5.3, -5.6.

HRMS (ESI TOF-MS)  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  para  $\text{C}_{22}\text{H}_{45}\text{NO}_6\text{Si}_2\text{Na}$ , calculado: 534.2781 encontrado: 534.2785.

**((4S,5R,6S)-5-((tert-butildimetilsilil)óxi)-2,2-dimetill-6-(4-nitrofenill)-1,3-dioxan-4-il)metanol:**



A uma solução do acetoneo **139** (40 mg, 0.78 mmol) em THF (0.25 mL) adicionou-se lentamente o TBAF (solução 1M em THF) (0.086 mL, 0.078 mmol). O meio reacional permaneceu sob agitação por cinco minutos a temperatura ambiente. Após esse período a reação foi diluída com  $\text{Et}_2\text{O}$  (0.4 mL) e solução aquosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (0.4 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com  $\text{Et}_2\text{O}$  (4X 0.4 mL). A fase orgânica foi reunida, seca com  $\text{MgSO}_4$ , filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica de sílica *flash*, utilizando como eluente 20 % de acetato de etila em hexano, fornecendo o álcool **147** (30 mg, 0.075 mmol) como um óleo amarelo viscoso em 96% de rendimento.

Dados:

$R_f = 0.20$  (20% de acetato de etila em hexano, revelado em vanilina).

IV (filme, NaCl)  $\nu$  máx/ $\text{cm}^{-1}$ : 3406, 1606, 1523, 1348, 1226.

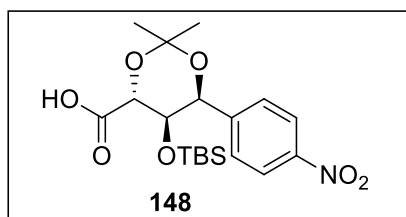
$[\alpha]_D^{20} +18$  (c 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).

RMN de  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.22 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.55 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 4.98 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 4.05 (dd,  $J = 5.5, 3.3$  Hz, 1H), 3.89 (ddd,  $J = 11.6, 5.5, 2.6$  Hz, 1H), 3.84 (td,  $J = 5.5, 2.6$  Hz, 1H), 3.76-3.71 (m, 1H), 2.02 (t,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 0.69 (s, 9H), -0.09 (s, 3H), -0.74 (s, 3H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  147.1, 145.7, 128.6, 123.0, 101.7, 75.8, 74.3, 71.3, 63.2, 25.7, 25.6, 24.0, 17.4, -4.7, -5.4.

HRMS (ESI TOF-MS)  $m/z$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  para  $\text{C}_{17}\text{H}_{31}\text{NO}_6\text{SiNa}$ , calculado: 420.1921 encontrado: 420.1920.

**Ácido-(4*R*,5*R*,6*S*)-5-((*tert*-butildimetilsilil)óxi)-2,2-dimetill-6-(4-nitrofenil)-1,3-dioxano-4-carboxílico:**



A uma solução do álcool **147** (30 mg, 0.75 mmol) em  $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$  (1:1, 1.0 mL) foram adicionados BAIB (31.56 mg, 0.098 mmol) e TEMPO (2.34 mg, 0.015 mmol). O meio reacional permaneceu sob agitação por 1h 30 minutos a temperatura ambiente. Após esse período a reação foi diluída com AcOEt (0.5 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com AcOEt (3X 0.5 mL). A fase orgânica foi reunida, seca com  $\text{MgSO}_4$ , filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica de sílica *flash*, utilizando como eluente 20 % de acetato de etila em hexano, fornecendo o ácido **148** (16 mg, 0.039 mmol) como um óleo amarelo viscoso em 52% de rendimento.

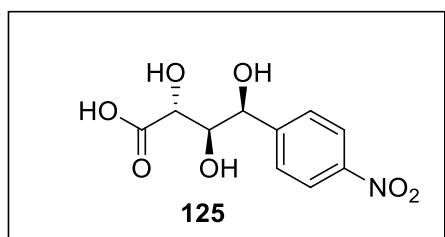
Dados:

$R_f$  = 0.45 (50% de acetato de etila em hexano, revelado em vanilina)

IV (Filme, NaCl)  $\nu$  máx/ $\text{cm}^{-1}$ : 3523, 1732, 1606, 1523, 1348, 1224.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.21 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 7.54 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 5.09 (d,  $J$  = 2.5 Hz, 1H), 4.39 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 4.35 (dd,  $J$  = 4.4, 2.5 Hz, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 0.71 (s, 9H), -0.03 (s, 3H), -0.62 (s, 3H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.4, 147.0, 145.2, 127.5, 123.3, 102.2, 75.9, 72.8, 72.0, 25.6, 25.5, 24.6, 17.8, -5.1, -5.8.

**Ácido (2R,3R,4S) -2,3,4-trihidroxi-4-(4-nitrofenil)- butanoíco:**

A uma solução do ácido protegido **148** (10 mg, 0.024 mmol) em MeOH (1.0 mL), adicionou-se HCl diluído (1.0 mL) à 0°C. O meio reacional permaneceu sob agitação por 3 horas a temperatura ambiente. Após esse período adicionou-se HF-Piridina (1.0 mL) a 0°C. Removeu-se o banho de gelo e o meio reacional permaneceu a temperatura ambiente por 48 horas. A reação foi diluída com AcOEt (1.0 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com AcOEt (3X 0.5 mL). A fase orgânica foi reunida, seca com MgSO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica de sílica *flash*, utilizando como eluente metanol 100 %, fornecendo o triol **125** (3.3 mg, 0.0125 mmol) como um óleo amarelo viscoso em 52% de rendimento para as duas etapas.

Dados:

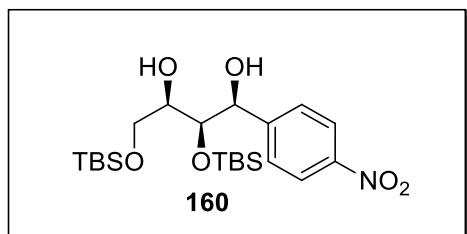
R<sub>f</sub> = 0.25 (50% de acetato de etila em hexano, revelado em vanilina)

IV (Filme, NaCl) ν máx/cm<sup>-1</sup>: 3417, 1770, 1606, 1519, 1348, 1246.

[α]<sup>20</sup><sub>D</sub> = -89.2 (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

RMN de <sup>1</sup>H (600 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.30 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.66 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.77 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.59 (dd, J = 4.5, 2.9 Hz, 1H).

RMN de <sup>13</sup>C (150 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 164.6, 142.5, 133.4, 127.8, 123.5, 80.3, 71.8, 71.2.

**Preparação do ácido nitrofenilglucônico *syn* (216')****(2S,3R,4R)-1,3-bis((tert-butildimetilsilil)oxi)--(4-nitrofenil)butane-2,4-diol:**

A uma solução do aduto de aldol **126** (250 mg, 0.53 mmol) em THF: MeOH (4:1, 2.5 mL) à  $-78^{\circ}\text{C}$  e sob atmosfera de argônio adicionou-se  $\text{Et}_2\text{B}(\text{OMe})$  (0.08 mL, 0.61 mmol). A solução foi agitada por 15 minutos nessas condições e em seguida adicionou-se gota à gota o  $\text{LiBH}_4$  (0.15 mL, 0.61 mmol, solução 2.0 M em THF). A reação foi mantida sob agitação por 1 hora e 30 minutos e após esse período, a reação foi aquecida à  $-40^{\circ}\text{C}$  e finalizada com a adição de solução tampão fosfato pH 7 (5.5 mL) e de MeOH (10 mL). O meio reacional foi levado a  $0^{\circ}\text{C}$  e adicionou-se  $\text{H}_2\text{O}_2$  30% (4.0 mL) gota a gota. A mistura permaneceu sob agitação a  $0^{\circ}\text{C}$  por 1 hora. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo extraído com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 x 2.0 mL). A fase orgânica foi reunida, lavada com solução aquosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (1x 5.0 mL), solução aquosa saturada de  $\text{NaCl}$  (1 x 1.0 mL), seca com  $\text{MgSO}_4$ , filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi lavado com MeOH e evaporado sob pressão reduzida com banho de  $60^{\circ}\text{C}$  (4 x), fornecendo o diol **160** (235 mg, 0.50 mmol) como um óleo amarelo bem viscoso em 94% de rendimento e uma diastereosseletividade maior que 95:05 em favor do isômero 1,3-*syn*.

$R_f = 0,50$  (20% de acetato de etila em hexano, revelado em vanilina)

IV (Filme  $\text{NaCl}$   $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu$  máx/ $\text{cm}^{-1}$ : 3479, 1606, 1523, 1471, 1345, 1255.

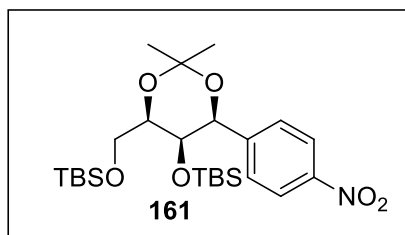
$[\alpha]^{20}_{\text{D}} = +14$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).

RMN de  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.23 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.58 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 5.00 (dd,  $J = 6.0, 3.4$  Hz, 1H), 4.00 (t,  $J = 3.4$  Hz, 1H), 3.79 (dd,  $J = 9.5, 5.5$  Hz, 1H), 3.69 – 3.63 (m, 2H), 3.31 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 2.55 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 0.90 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.10 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.03 (s, 3H), -0.29 (s, 3H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  150.9, 147.5, 127.1, 123.3, 76.1, 72.4, 72.1, 63.0, 25.8, 25.8, 18.1, 18.1, -4.7, -5.0, -5.4, -5.4.



***tert*-butil(((4*R*,5*R*,6*S*)-5-((*tert*-butildimetilsilil)óxi)-2,2-dimetil-6-(4-nitrofenil)-1,3-dioxan-4-il)metóxi)dimetilsilano:**



A uma solução do diol **160** (40 mg, 0.08 mmol) em 2,2-dimetoxipropano e diclorometano (1:1, 2.0 mL) adicionou-se PPTS (2.01 mg 0.008 mmol). O meio reacional permaneceu sob agitação por 2-3 horas. Após esse período, a mistura foi diluída com AcOEt, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica de sílica *flash*, utilizando como eluente 5% de acetato de etila em hexano, fornecendo o acetonídeo **161** (36 mg, 0.07 mmol) como um óleo amarelo viscoso em 87% de rendimento.

Dados:

R<sub>f</sub> = 0,87 (20% de acetato de etila em hexano, revelado em vanilina)

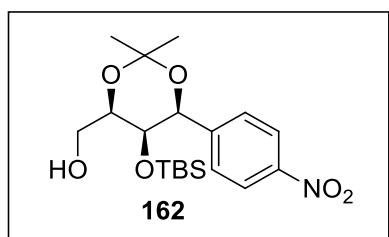
IV (Filme, NaCl)  $\nu$  máx/cm<sup>-1</sup>: 1606, 1525, 1471, 1381, 1253.

RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.29 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.66 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.07 (s, 1H), 4.05 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.82 (s, 1H), 3.78 (dd, *J* = 10.4, 6.3 Hz, 1H), 3.73 (dd, *J* = 10.4, 6.3 Hz, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.01 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.19 (s, 3H), 0.18 (s, 3H), 0.01 (s, 3H), -0.90 (s, 3H).

RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  147.3, 147.2, 127.9, 123.2, 99.0, 74.9, 74.4, 66.8, 62.8, 29.5, 25.9, 25.9, 19.1, 18.2, -4.4, -5.1, -5.2, -5.7.

HRMS (ESI TOF-MS) *m/z* [M + Na]<sup>+</sup> para C<sub>22</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>6</sub>Si<sub>2</sub>Na, calculado: 534.2781 encontrado: 534.6277.

**((4R,5R,6S)-5-((tert-butildimetilsilil)óxi)-2,2-dimetil-6-(4-nitrofenil)-1,3-dioxan-4-il)metanol:**



A uma solução do acetónio deo **161** (40 mg, 0.78 mmol)

em THF (0.25 mL) foi adicionado lentamente o TBAF (solução 1.0 M em THF) (0.086 mL, 0.078 mmol). O meio reacional permaneceu sob agitação por cinco minutos à temperatura ambiente. Após esse período a reação foi diluída com Et<sub>2</sub>O (0.4 mL) e solução aquosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (0.4 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com Et<sub>2</sub>O (4X0.4.0 mL). A fase orgânica foi reunida, seca com MgSO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica de sílica *flash*, utilizando como eluente 20 % de acetato de etila em hexano, fornecendo o álcool **162** (30 mg, 0.075 mmol) como um óleo amarelo viscoso em 96% de rendimento.

R<sub>f</sub> = 0.20 (20% de acetato de etila em hexano, revelado em vanilina)

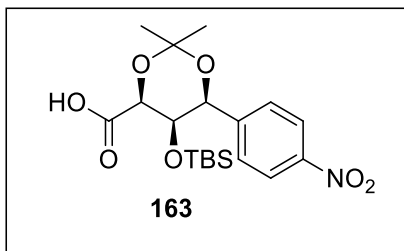
IV (Filme, NaCl)  $\nu_{\text{máx/cm}^{-1}}$ : 3441, 1604, 1521, 1381, 1249.

RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.23 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.57 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.03 (s, 1H), 4.12 (dd, *J* = 7.8, 4.5 Hz, 1H), 3.79 (dd, *J* = 10.9, 7.8 Hz, 1H), 3.68 (s, 1H), 3.60 (dd, *J* = 10.9, 4.5 Hz, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 0.83 (s, 9H), -0.09 (s, 3), -1.03 (s, 3H).

RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  146.8, 128.0, 123.2, 99.3, 74.8, 74.0, 67.1, 63.3, 29.6, 25.8, 19.1, 18.1, -4.3, -5.8.

HRMS (ESI TOF-MS) *m/z* [M + Na]<sup>+</sup> para C<sub>19</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>6</sub>SiNa, calculado: 420.1921 encontrado: 420.1812.

**Ácido-(4*S*,5*R*,6*S*)-5-((*tert*-butildimetilsilil)óxi)-2,2-dimetil-6-(4-nitrofenil)-1,3-dioxano-4-carboxílico:**



A uma solução do álcool **162** (25 mg, 0.065 mmol) em CH<sub>3</sub>CN: H<sub>2</sub>O (1:1; 1mL) foram adicionados BAIB (42 mg, 0.13 mmol) e TEMPO (2.0 mg, 0.013 mmol). O meio reacional permaneceu sob agitação por 1h 30 minutos a temperatura ambiente. Após esse período a reação foi diluída com AcOEt (0.5 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com AcOEt (3X 0.5 mL). A fase orgânica foi reunida, seca com MgSO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica de sílica *flash*, utilizando como eluente 20 % de acetato de etila em hexano, fornecendo o ácido **163** (17 mg, 0.04 mmol) como um óleo amarelo viscoso em 63 % de rendimento.

Dados:

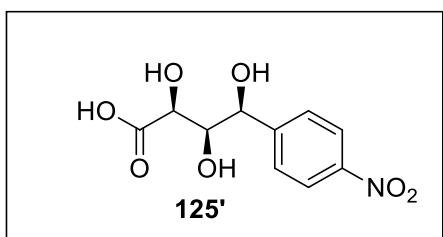
R<sub>f</sub> = 0.45 (50% de acetato de etila em hexano, revelado em vanilina)

IV (Filme, NaCl) ν máx/cm<sup>-1</sup>: 3442, 1722, 1606, 1523, 1384, 1257.

[α]<sup>20</sup><sub>D</sub> = +3 (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.24 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.56 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.07 (s, 1H), 4.63 (s, 1H), 4.19 (s, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 0.74 (s, 9H), -0.11 (s, 3H), -0.98 (s, 3H).

RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.2, 147.5, 145.4, 127.6, 123.0, 100.5, 74.4, 73.8, 67.6, 29.3, 25.8, 19.2, 18.0, -4.8, -5.9.

**Ácido (2S,3R,4S) -2,3,4-trihidróxi-4-(4-nitrofenil)- butanoíco:**

A uma solução do ácido **163** (10 mg, 0.024 mmol) em MeOH (1.0 mL) foram adicionados HCl diluído (1.0 mL) à 0°C. O meio reacional permaneceu sob agitação por 3 horas a temperatura ambiente. Após esse período adicionou-se HF-Piridina (1.0 mL) a 0°C. A pós 10 minutos removeu-se o banho de gelo e o meio reacional permaneceu a temperatura ambiente por 36 horas. A reação foi diluída com AcOEt (1.0 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com AcOEt (3X 0.5 mL). A fase orgânica foi reunida, seca com MgSO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica de sílica *flash*, utilizando como eluente metanol 100 %, fornecendo o triol **125'** (3.3 mg, 0.012 mmol) como um óleo amarelo viscoso em 53% de rendimento.

Dados:

R<sub>f</sub> = 0.25 (50% de acetato de etila em hexano, revelado em vanilina)

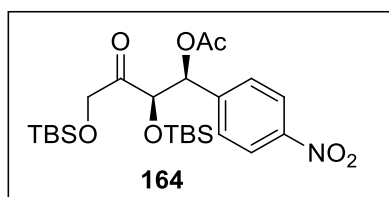
IV (Filme, NaCl) ν máx/cm<sup>-1</sup>: 3523, 1784, 1697, 1361.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.21 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H).

RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 164.3, 151.3, 146.4, 127.1, 122.3, 77.9, 75.0, 71.9.

## Síntese de compostos polifuncionalizados

### (3R,4S)-4-Acetóxi-1,3-bis(tert-butildimetilsiloxi)-4-(p-nitrofenil)butan-2-ona



A uma solução do aldol aduto de **126** (20 mg, 0.042 mmol) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.0 mL) a  $0^\circ\text{C}$  foram adicionados piridina (0.3 mL),  $\text{Ac}_2\text{O}$  (0.3 mL) e DMAP catalítico. O meio reacional permaneceu sob agitação por 30 minutos à  $0^\circ\text{C}$ . Após esse período adicionou-se HCl (1M, 1.0 mL) e removeu-se o banho de gelo. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com AcOEt (4X 0.5 mL). A fase orgânica foi reunida, lavada com água (1 x 1.0 mL), solução aquosa saturada de NaCl (1.0 x 1 mL), seca com  $\text{MgSO}_4$ , filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica de sílica gel, utilizando como eluente 20 % de acetato de etila em hexano, fornecendo o composto **164** (21 mg, 0.041 mmol) como um sólido amarelo em 98 % de rendimento.

Dados:

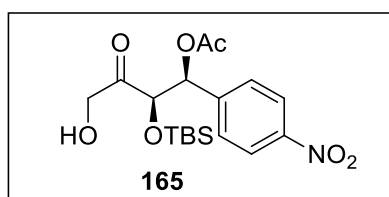
$R_f = 0.60$  (20% de acetato de etila em hexano, revelado em permanganato de potássio)

IV (Pastilha, KBr)  $\nu$  máx/ $\text{cm}^{-1}$ : 1749, 1606, 1525, 1463, 1346, 1253.

RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.23 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.56 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 5.38-5.36 (m, 2H), 4.26 (AB,  $\Delta = 60$  Hz,  $J = 18.3$  Hz, 2H), 2.08 (s, 3H), 0.93 (s, 9H), 0.91 (s, 9H), 0.10 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), -0.10 (s, 3H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  203.8, 169.9, 147.8, 146.8, 127.8, 123.3, 79.0, 73.3, 68.8, 25.7, 25.6, 20.4, 18.3, 18.1, -4.8, -5.3, -5.5, -5.6.

### (1S,2R)-2-((tert-butildimetilsilil)oxi)-4-hidróxi-1-(4-nitrofenil-3-oxobutil acetato



A uma solução do composto **164** (40 mg, 0.078 mmol) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.0 mL) a  $0^\circ\text{C}$  foram adicionados piridina (0.3 mL),  $\text{Ac}_2\text{O}$  (0.3 mL) e DMAP

catalítico. HCl diluído (1.0 mL). O meio reacional permaneceu sob agitação por 3 horas. Após esse período adicionou-se solução aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (1.0 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2x 0.5 mL). A fase orgânica foi reunida, lavada solução aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (1 x 1.0 mL), solução aquosa saturada de NaCl (1 x 1.0 mL) e seca com MgSO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica de sílica gel, utilizando como eluente 20 % de acetato de etila em hexano, fornecendo o álcool **165** (31 mg, 0.077 mmol) como um sólido amarelo em 98 % de rendimento.

Dados:

R<sub>f</sub> = 0.30 (20% de acetato de etila em hexano, revelado em permanganato de potássio ou vanilina).

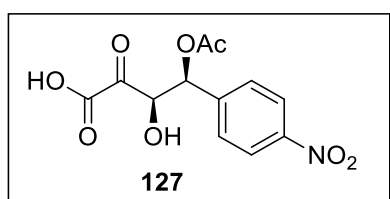
IV (Pastilha, KBr)  $\nu$  máx/cm<sup>-1</sup>: 3481, 1754, 1610, 1348, 1228.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.25 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.52 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.02 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.48 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.41 (AB,  $\Delta$  = 50 Hz, *J* = 20.2 Hz, 2H), 2.87 (sl, 1H), 2.17 (s, 3H), 0.92 (s, 9H), -0.02 (s, 3H), -0.39 (s, 3H).

RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  210.5, 169.3, 148.0, 143.2, 128.0, 123.6, 78.7, 75.9, 67.6, 25.6, 20.7, 17.9, -5.4, -5.8.

HRMS (ESI TOF-MS) *m/z* [M + Na]<sup>+</sup> para C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>7</sub>SiNa, calculado: 420.1556 encontrado: 420.1557.

#### Ácido(3*R*,4*S*)-4-acetóxi-3-hidróxi-4-(4-nitrofenil)-2-oxobutanoíco



A uma solução do álcool **165** (20 mg, 0.048 mmol) em CH<sub>3</sub>CN: H<sub>2</sub>O (1:1, 1.0 mL) foram adicionados BAIB (31 mg, 0.097 mmol) e TEMPO (1.5 mg, 0.028 mmol). O meio reacional permaneceu sob agitação por 1h30 minutos a -15°C. Após esse período, a reação foi levada a 0°C e adicionou-se HF-piridina. A permaneceu nessas condições por 3 horas. Em seguida a reação foi diluída com AcOEt (0.5 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com AcOEt (3X 0.5 mL). A fase orgânica foi reunida, seca com MgSO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica de sílica *gel*, utilizando como eluente 20 % de

acetato de etila em hexano, fornecendo o ácido **127** (10 mg, 0.033 mmol) como um óleo amarelo em 56% de rendimento.

Dados:

R<sub>f</sub> = 0.10 (20% de acetato de etila em hexano, revelado em permanganato de potássio).

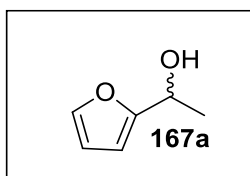
IV (Filme, NaCl)  $\nu$  máx/cm<sup>-1</sup>: 3405, 2961, 1747, 1520, 1341.

RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.26 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.72 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.05 (s, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.27 (s, 3H).

RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  172.0, 170.0, 148.3, 140.5, 131.2, 128.2, 123.8, 73.41, 29.4, 20.3.

## Preparação dos derivados do furano

### 1-(furan-2-il)etanol:



**Método A:** a uma solução do furano **166** (5.4 mL, 74 mmol) em THF, a -40°C, adicionou-se lentamente o n-BuLi (16 mL, 2.5 mmol). Após a adição do n-BuLi, a reação foi agitada por 4 horas a 0°C. Em seguida levou-se a reação a -25°C, adicionou-se o acetaldeído (8.0 mL, 146 mmol) e a reação ficou *overnight* a temperatura ambiente. Após esse período a mistura foi diluída com NH<sub>4</sub>Cl e as fases foram separadas, a fase aquosa foi extraída com Et<sub>2</sub>O (2x5.0 mL). A fase orgânica foi reunida, seca com MgSO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica de sílica *flash*, utilizando como eluente 20 % de acetato de etila em hexano, fornecendo o álcool **167a** como um óleo alaranjado em 50-60% de rendimento.

Dados:

**Método B:** a uma solução do composto **168a** (1.0 g, 9.09 mmol) em EtOH (20 mL) a 0°C, adicionou-se lentamente o NaBH<sub>4</sub> (0.19 g, 5.0 mmol). O meio reacional permaneceu sob agitação por 2 horas a temperatura ambiente. Após esse período, o solvente foi removido a pressão reduzida. O resíduo foi diluído com NaHCO<sub>3</sub> (3.0 mL), as fases foram separadas, e a fase aquosa foi extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3X 5.0 mL). A fase orgânica foi reunida, seca com MgSO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi

purificado por coluna cromatográfica de sílica *gel*, utilizando como eluente 20 % de acetato de etila em hexano, fornecendo o álcool **167a** como um óleo alaranjado em 98% de rendimento.

Dados:

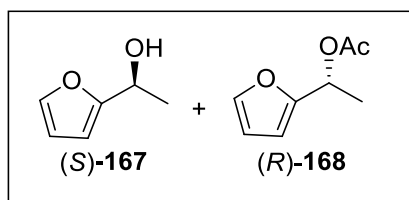
Rf= 0.25 (20% acetato de etila em hexano, revelado em vanilina)

IV (Filme, NaCl)  $\nu$  máx/cm<sup>-1</sup>: 3377, 2980, 1697, 1504, 1454, 1328.

RMN de <sup>1</sup>H [composto **167** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)]  $\delta$  7.28-7.27 (m, 1H), 6.23 (dd, *J* = 3.3, 1.9 Hz, 1H), 6.13 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 4.75 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.28 (s, 1H), 1.41 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  157.8, 141.7, 109.7, 105.1, 63.5, 21.6.

### (S)-1-(furan-2-il)-etanol e acetato de (R)-1-(furan-2-il)etil



A uma solução do álcool **167a** (500 mg, 4.53 mmol) em

hexano (3.0 mL) anidro foram adicionados acetato de vinila (0.5 mL) e a enzima Amano Lipase PS (100 mg). A reação permaneceu sob agitação por 45 minutos a 40°C. Após esse período, o banho de óleo foi removido, filtrou-se o solvente por decantação, e sob pressão reduzida evaporou-se o solvente e o resíduo foi purificado por coluna cromatográfica de sílica *gel*, utilizando como eluente 20 % de acetato de etila em hexano, forneceu o álcool (S)-**167** e o composto (R)-**168** como óleos alaranjados em 35 % e 40 % de rendimento, respectivamente.

Dados (S)-**167**:

$[\alpha]_D^{25} = -20$  (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

$[\alpha]_D^{25} = -20$  (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>) lit<sup>172</sup>.

Dados (R)-**168**:

Rf= 0.70 (20 % acetato de etila em hexano, revelado em vanilina).

IV (Filme, NaCl)  $\nu$  máx/cm<sup>-1</sup>: 1732, 1504, 1448, 1369, 1225.

$[\alpha]_D^{25} = +152$  (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

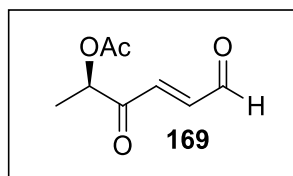
$[\alpha]_D^{25} = +154$  (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>) lit<sup>172</sup>.



RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.28-7.27 (m, 1H), 6.23-6.20 (m, 2H), 5.85 (q,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 1.94 (s, 3H), 1.47 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H).

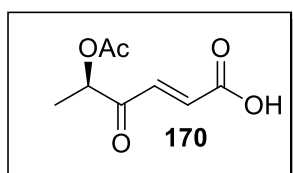
RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.2, 153.4, 142.3, 110.4, 108.0, 65.0, 21.1, 17.8.

#### (*R,E*)-3,6-dioxohex-4-en-2-il acetato



A uma solução do composto **168** (367.5 mg, 2.16 mmol) em uma mistura de acetona: água (9:1, 9.39 mL) a  $-15^\circ\text{C}$  adicionou-se  $\text{NaHCO}_3$  (350 mg, 4.24 mmol) e a solução de NBS (450 mg, 2.54 mmol) em uma mistura de acetona: água (9:1, 5.63 mL). A reação foi agitada por 20 minutos a  $-15^\circ\text{C}$  e adicionou-se o furano (0.27 mL, 4.24 mmol). Após 30 minutos de reação adicionou-se a mistura piridina (0.16 mL, 2.13 mmol). A reação permaneceu sob agitação nessas condições por 6 horas e adicionou-se a mistura solução aquosa saturada de  $\text{NaCl}$  (15 mL) e  $\text{AcOEt}$  (20 mL). A mistura resultante foi acidificada com solução fosfato tampão pH 4. As fases foram separadas e a fase foi extraída com  $\text{AcOEt}$  (2x 20 mL). A fase orgânica foi reunida, seca com sulfato de sódio, filtrada, e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia de sílica *gel* utilizando como eluente  $\text{AcOEt}/\text{Hexano}$  5% fornecendo um óleo amarelo em 70% de rendimento.

#### Ácido (*R,E*)-5-acetóxi-4-oxohex-2-enoico



A uma solução do aldeído (59.62 mg, 0.246 mmol) em *t*-BuOH (5.0 mL) adicionou-se (5.0 mL) adicionou-se 2-metil-2-buteno. Após 10 minutos de agitação, adicionou-se o  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  (1334 mg) e a solução de  $\text{NaClO}_2$  (250 mg, 4.76 mmol) em água (5.0 mL). O meio reacional permaneceu sob agitação por 18 horas a temperatura ambiente. Após esse período, a reação foi diluída com solução aquosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (5.0 mL) extraída com  $\text{ACOEt}$  (3X 3.0 mL). As fases foram separadas, e a fase aquosa foi extraída com  $\text{ACOEt}$  (3X 3.0 mL). A fase orgânica foi reunida, e lavada com solução aquosa saturada de  $\text{NaCl}$  (2 x 5.0 mL), seca com  $\text{MgSO}_4$ , filtrada e concentrada sob

pressão reduzida. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica de sílica *gel*, utilizando como eluente 20 % de acetato de etila em hexano, fornecendo o composto **ácido** como um óleo amarelo em 80% de rendimento.

Dados:

R<sub>f</sub> = 0,25 (20% de acetato de etila em hexano, revelado em vanilina).

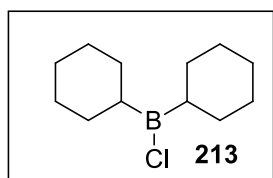
IV (Filme, NaCl)  $\nu$  máx/cm<sup>-1</sup> : 3400.5, 1732.0, 1454.3, 1244.0, 1372.2.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.29 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 6.23 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 5.24 (s, 1H), 4.40 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 2.54 (t, *J* = 8.3 Hz, 2H), 2.36 – 2.26 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.56 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.37 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  170.2, 162.6, 152.0, 124.4, 106.5, 71.2, 68.4, 27.8, 22.1, 20.9.

### Preparação da dicitloexilmonocloroborana<sup>128</sup> e aldóis através do enolato de boro

Alguns aldóis foram preparados utilizando a dicitloexilmonocloroborana como ácido de Lewis e a trietilamina como base. O reagente de boro foi preparado por hidroboração do cicloexeno com o complexo monocloroborana- dimetilsulfeto seguida de destilação a vácuo.



A uma solução de cicloexeno (4.6 mL, 45.6 mmol) em Et<sub>2</sub>O (15 mL) a 0°C, adicionou-se, lentamente, o complexo cloroborana-dimetilsulfeto (2,5 mL, 24.0 mmol). Após a adição, o banho de gelo foi removido e o meio reacional permaneceu sob agitação a temperatura ambiente por 2 horas. O solvente foi removido por destilação simples e o resíduo foi destilado sob pressão reduzida (temperatura do banho de óleo igual a 140 °C, 0.5 mmHg), obtendo-se um líquido incolor. O reagente foi armazenado por semanas, sem decomposição visível.

<sup>128</sup> a) Brown, H. C.; Ravindran, N.; Kulkarni, S. U. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2417. b) Brown, H. C.; Dhar, R. K.; Ganesan, K.; Singaram, B. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 499.

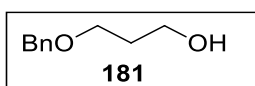
### Procedimento geral das reações aldólicas utilizando reagente de boro

A uma solução da cetona **128** (318.59, 1.0 mmol) em Et<sub>2</sub>O anidro (3.0 mL) a -30°C, sob atmosfera de argônio, adicionou-se lentamente, o (c-Hex)<sub>2</sub>BCl (3.0 mL, 13.7 mmol), Et<sub>3</sub>N (278 µL, 1.8 mmol). Durante a adição da Et<sub>3</sub>N, observa-se a formação de uma névoa branca no interior do balão. O meio reacional foi mantido sob agitação nessas condições por 30 minutos. Após esse período, o balão foi resfriado a -78°C e uma solução do aldeído **129** (302.24 mg, 2.0 mmol) em de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.0 mL) foi adicionada gota-a-gota durante 10 minutos e agitada por mais 1 hora e 30 minutos a -78°C. Em seguida, a reação foi finalizada com a adição de tampão fosfato pH 7 (7.0 mL). O meio reacional foi levado a 0 °C e foram adicionados MeOH (4.0 mL) e em seguida uma solução de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 30% (7.0 mL) gota à gota. A reação permaneceu sob agitação por 1 hora a 0°C. O solvente foi removido sob pressão reduzida e a fase aquosa foi extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 x 1.0 mL). A fase orgânica foi reunida e lavada com solução aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (1 x 0.5mL), solução aquosa saturada de NaCl (1 x 0.5 mL), seca com MgSO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada sob pressão reduzida.

O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica de sílica *flash*, utilizando como eluente 20% de acetato de etila em hexano, fornecendo o aduto de aldol **126** (280 mg, 0.59 mmol) como um sólido amarelo em 59% de rendimento e uma diastereosseletividade de 5:1 em favor do isômero 1,2-*syn*.

### Preparação dos compostos **186** e **189**

#### 3-(benzilóxi)propan-1-ol:



A uma suspensão de NaH [60% em óleo mineral (625 mg, 26 mmol)] em uma mistura de THF: DMF (30 mL, 1.0 mL) à 0°C, adicionou-se lentamente o 1,3-propanodiol **180** (2.0 mL), e removeu-se o banho de gelo. Após 30 minutos de reação, a temperatura ambiente, adicionou-se lentamente o BnBr (1.42mL). A reação ficou sob refluxo durante 6 horas. Após esse período, a reação foi diluída com água e extraída com AcOEt (3x 5.0mL). As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com (3x 5.0mL). A fase orgânica foi reunida lavada com solução aquosa saturada de NaCl

(3.0 mL), seca com sulfato de magnésio anidro, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica de sílica gel, utilizando como eluente 50% de acetato de etila em hexano, fornecendo o composto monobenzilado **181** como um óleo amarelo em 70% de rendimento.

Dados:

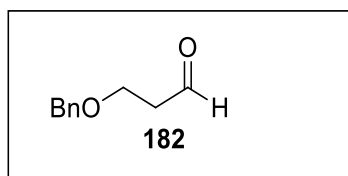
R<sub>f</sub>=0.25 (20% acetato de etila em hexano, revelado em permanganato de potássio).

IV (Filme, NaCl)  $\nu$  máx/cm<sup>-1</sup> : 3414, 2943, 1496, 1454, 1203.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.40 – 7.28 (m, 5H), 4.54 (s, 2H), 3.79 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.67 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 2.55 (sl, 1H), 1.89 (quint, *J* = 5.8 Hz, 2H).

RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  137.9, 128.3, 127.6, 127.6, 73.1, 69.1, 61.4, 32.1.

### 3-(benzilóxi)propanal:



A uma solução do álcool monobenzilado **181** (150 mg, 0.9 mmol) adicionou-se PCC (197 mg, 0.92 mmol). Após 1 hora sob agitação a temperatura ambiente diluiu-se a reação com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Evaporou-se o solvente e o resíduo foi submetido à uma coluna filtrante utilizando como eluente 50% de acetato de etila em hexano, fornecendo o aldeído **182** como um óleo amarelo em 80% de rendimento.

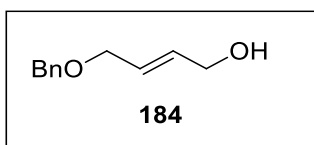
Dados:

R<sub>f</sub>= 0.50 (20% acetato de etila em hexano, revelado em permanganato de potássio ou vanilina).

IV (Filme, NaCl)  $\nu$  máx/cm<sup>-1</sup> : 1726, 1494, 1454, 1391.

RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  9.8 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.38 – 7.28 (m, 5H), 4.55 (s, 2H), 3.83 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.71 (td, *J* = 6.4, 1.8 Hz, 1H).

RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  201.0, 137.8, 128.4, 127.6, 127.6, 73.2, 63.8, 43.8.

**(E)-4-(benzilóxi)but-2-en-1-ol**

Empregando-se o mesmo procedimento descrito para a preparação do composto **181**, obteve-se o composto **184** como um óleo amarelo em 85% de rendimento.

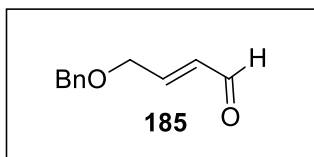
Dados:

Rf= 0.30 (20% acetato de etila em hexano, revelado em permanganato de potássio)

IV (Filme, NaCl)  $\nu$  máx/cm<sup>-1</sup> : 3390, 1735, 1454, 1238, 1029.

RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.30 – 7.26 (m, 5H), 5.79 – 5.73 (m, 1H), 5.71 – 5.65 (m, 1H), 4.62 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.49 (s, 3H), 4.10 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 4.05 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.96 (sl, 1H).

RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  137.7, 132.3, 128.2, 127.7, 127.6, 127.6, 72.2, 65.4, 58.2.

**(E)-4-(benzilóxi)but-2-enal**

Empregando-se o mesmo procedimento descrito para a preparação do composto **182**, obteve-se o composto **185** como um óleo amarelo em 85% de rendimento.

Dados:

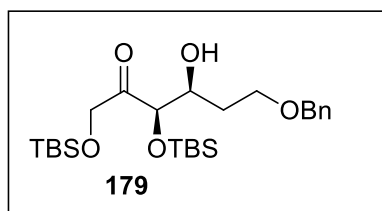
Rf= 0,45 (20% acetato de etila em hexano, revelado em permanganato de potássio)

IV (Filme, NaCl)  $\nu$  máx/cm<sup>-1</sup> : 1724, 1496, 1361, 1095.

RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  9.5 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.38 – 7.28 (m, 5H), 6.83 (dt, *J* = 15.8, 4.1 Hz, 1H), 6.40 (ddt, *J* = 15.8, 7.9, 2.0 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.27 (dd, *J* = 4.1, 2.0 Hz, 2H).

RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  193.1, 152.7, 137.2, 131.2, 128.4, 127.9, 127.6, 73.2, 68.6.

**(R)-5-((S)-3-(benziloxi)-1-hidróxiopropil)-2,2,3,3,9,9,10,10-octametil-4,8-dioxa-3,9-disilaundecan-6-ona :**



Óleo amarelo.

Dados:

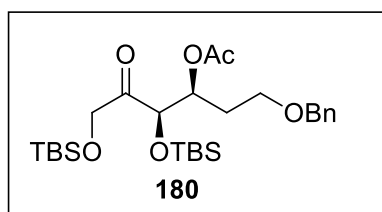
R<sub>f</sub> = 0,35 (20% acetato de etila em hexano, revelado em permanganato de potássio).

IV (Filme, NaCl)  $\nu$  máx/cm<sup>-1</sup> : 3464, 1743, 1253, 1099, 864.

RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.37 – 7.28 (m, 5H), 4.52 (s, 4H), 4.30 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.08 – 4.03 (m, 1H), 3.74 – 3.61 (m, 2H), 2.61 (sl, 1H), 1.86-1.75 (m, 2H), 0.96 (s, 9H), 0.92 (s, 9H), 0.09 (s, 6H), 0.01 (s, 6H).

RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  209.8, 138.3, 128.3, 127.6, 127.6, 79.3, 73.2, 71.2, 68.5, 67.6, 33.5, 25.8, 25.7, 18.3, 18.2, -4.9, -5.1, -5.4, -5.5.

**(3S,4R)-1-(benziloxi)-4,6-bis((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-5-oxohexan-3-il acetato:**



Empregando-se o mesmo procedimento descrito para a preparação do composto **164**, obteve-se o composto **180** como um óleo amarelo em 98% de rendimento.

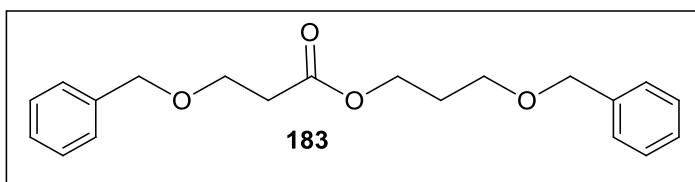
Dados:

R<sub>f</sub> = 0.60 (20% de aceto de etila em hexano, revelado em permanganato de potássio)

IV (Filme, NaCl)  $\nu$  máx/cm<sup>-1</sup> : 1743.65, 1469.75, 1361.74, 1253.73.

RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.37 – 7.27 (m, 5H), 5.30 (dt, *J* = 9.4, 3.9 Hz, 1H), 4.53 – 4.41 (m, 5H), 3.55-3.43 (m, 2H), 2.03-1.95 (m, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.92-1.84 (m, 1H), 0.94 (s, 9H), 0.93 (s, 9H), 0.10 (s, 6H), 0.08 (s, 6H).

RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  207.9, 170.4, 138.2, 128.3, 127.7, 127.5, 76.9, 73.0, 71.5, 68.2, 66.2, 30.5, 25.8, 25.7, 20.9, 18.4, 18.1, -4.9, -5.1, -5.5 (2C).

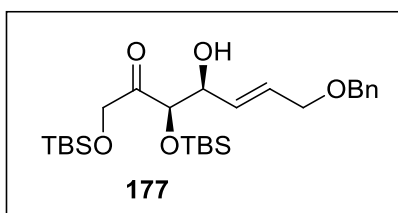
**3-(benziloxi)propil 3-(benziloxi)propanoato:**

Dados:

R<sub>f</sub> = 0.25 (20 % acetato de etila em hexano, revelado em permanganato de potássio)

RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.38 – 7.28 (m, 10H), 4.54 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.24 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.75 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.55 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.95 (quint, J = 6.43 Hz, 2H).

RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 172.1, 138.8 (2C), 138.5 (2C), 128.9 (4C), 128.1 (4C), 73.6, 73.5, 67.1, 66.1, 62.6, 35.8, 29.5.

**(R)-5-((S,E)-4-(benziloxi)-1-hidróxibut-2-en-1-il)-2,2,3,3,9,9,10,10-octametil-4,8-dioxa-3,9-disilaundecan-6-ona:**

Óleo amarelo.

Dados:

R<sub>f</sub> = 0,40 (20% acetato de etila em hexano, revelado em permanganato de potássio)

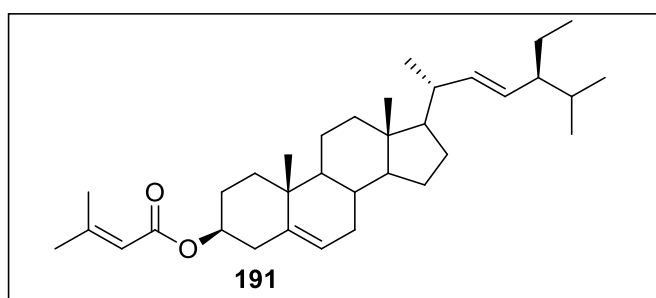
IV (Pastilha, KBr) ν máx/cm<sup>-1</sup>: 3387, 1678, 1454, 1365, 1257.

RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 210.0, 171.0, 150.2, 132.8, 128.5, 126.9, 126.1, 122.2, 78.8, 72.7, 68.6, 67.6, 66.5, 65.3, 64.0, 25.7, 25.6, 18.1, -5.0, -5.1, -5.5, -5.6, -5.7.

### Procedimento geral para a esterificação utilizando a metodologia Steglich

A uma solução do ácido (12 mg, 0.03 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> adicionou-se DIC (4.6 µL 0.045 mmol,) e DMAP (5.49 mg, 0.045 mmol). Após agitar aproximadamente 10 minutos, adicionou-se a solução do álcool (13.6 mg, 0.03 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.5 mL). O meio reacional permaneceu sob agitação por 24 horas a temperatura ambiente. Após esse período, diluiu-se a reação com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> filtrou-se e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica de sílica gel, utilizando como eluente 20% de acetato de etila em hexano, fornecendo o respectivo éster como um óleo amarelo em 65% de rendimento.

**(3*S*,10*R*,13*R*)-17-((2*R*,5*S*,*E*)-5-etil-6-metilhept-3-en-2-il)-10,13-dimetil-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahydro-1H-ciclopenta[*a*]fenantren-3-il 3-metilbut-2-enoato:**



Dados:

R<sub>f</sub> = 0.80 (20% acetato de etila em hexano, revelado em permanganato de potássio)

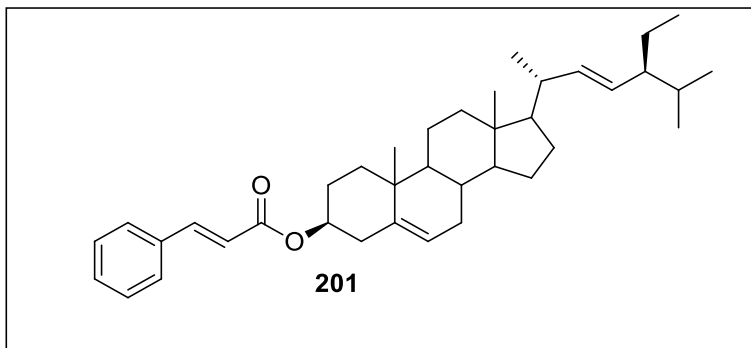
IV (Filme, NaCl)  $\nu$  máx/cm<sup>-1</sup> : 1737, 1458, 1369, 1230.

RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  5.68 (s, 1H), 5.41 (s, 1H), 5.19 (dd, *J* = 15.1, 8.7 Hz, 1H), 5.05 (dd, *J* = 15.1, 8.6 Hz, 1H), 4.70 – 4.62 (m, 1H), 2.37 (d, *J* = 3.6 Hz, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.04 (dt, *J* = 25.9, 11.2 Hz, 5H), 1.91 (s, 3H), 1.84 (s, 1H), 1.81 – 1.70 (m, 2H), 1.53 (1.28 (s, 3H), 1.26 – 1.14 (m, 8H), 1.06 (s, 12H), 0.87 – 0.82 (m, 15H), 0.73 (s, 4H), 0.10 (s, 3H).

RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  170.8, 166.1, 156.1, 139.9, 138.3, 129.3, 122.5, 116.5, 73.01, 56.8, 55.9, 51.2, 50.0, 42.2, 40.5, 39.6, 38.3, 38.0, 37.0, 36.9, 36.6, 36.6, 31.9, 28.9, 27.9, 27.3, 25.4, 24.4, 21.2, 21.0, 21.0, 20.1, 19.3, 18.9, 12.2, 12.0.



**(3S)-17-((2R,5S,E)-5-etil-6-metilhept-3-en-2-il)-10,13-dimetil-  
2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahidro-1H-cyclopenta[a]fenanthren-3-il  
cinamato:**



Dados:

R<sub>f</sub>= 0.75 (em 20% de acetato de etila em hexano, revelado em permanganato de potássio).

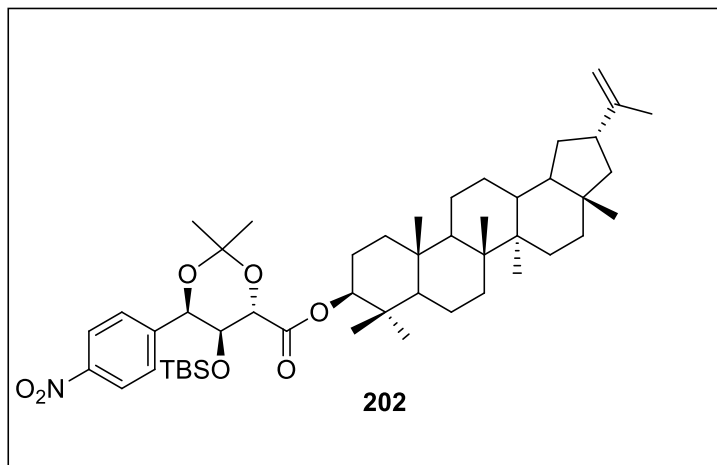
PF= 161 -162 °C

IV (Filme, NaCl)  $\nu$  máx/cm<sup>-1</sup> : 1737, 1714, 1651, 1462, 1375, 1259.

RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.71 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.58 – 7.54 (m, 2H), 7.44 – 7.40 (m, 3H), 6.47 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 5.44 (d, *J* = 4.7 Hz, 12H), 5.20 (dd, *J* = 15.1, 8.7 Hz, 1H), 5.06 (dd, *J* = 15.1, 8.7 Hz, 1H), 4.79 - 4.72 (m, 1H), 2.45 -2.38 (m, 3H), 2.12 – 1.90 (m, 5H), 1.79 – 1.68 (m, 2H), 1.62 – 1.54 (m, 5H), 1.53 – 1.42 (m, 3H), 1.33 – 1.18 (m, 6H), 1.07 (s, 3H) 1.05 (d, *J* = 6.5 Hz, 4H), 0.86 (d, *J* = 7.57, 3H), 0.85 (d, *J* = 6.5 Hz, 5H), 0.84 (s, 1H), 0.74 (s, 3H).

RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  166.4, 144.4, 139.7, 138.4, 134.6, 130.2, 129.3, 128.9, 128.1, 122.7, 118.7, 74.1, 56.8, 55.9, 51.2, 50.0, 42.2, 40.5, 39.6, 38.2, 37.0, 36.6, 31.9, 31.9, 31.8, 28.9, 27.8, 25.4, 24.3, 21.2, 21.1, 21.0, 19.3, 19.0, 12.2, 12.0.

**(4*S*,5*S*,6*R*)-(2*S*,3*aS*,5*aR*,5*bR*,9*S*,11*aR*)-3*a*,5*a*,5*b*,8,8,11*a*-hexametil-2-(prop-1-en-2-il)icosahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]crisen-9-il 5-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetil-6-(4-nitrofenil)-1,3-dioxane-4-carboxilato:**



Dados:

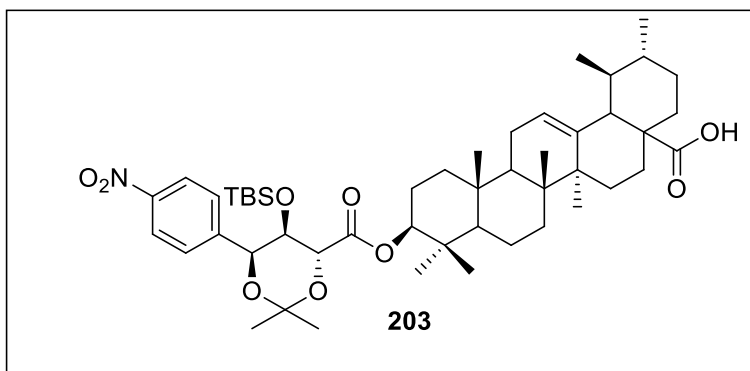
R<sub>f</sub> = 0.45 (20% acetato de etila em hexano, revelado em permanganato de potássio).

IV (Filme, NaCl)  $\nu$  máx/cm<sup>-1</sup> : 1741, 1525, 1221, 1100, 1042.

RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.23 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.56 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 5.85 (dq, *J* = 10.2, 6.7 Hz, 3H), 5.18 – 5.10 (m, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.42 – 4.34 (m, 1H), 4.34 – 4.28 (m, 1H), 2.13 – 2.04 (m, 2H), 1.83 (s, 1H), 1.77 – 1.67 (m, 4H), 1.62 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.49-1.39 (m, 6H), 0.94 – 0.87 (m, 8H), 0.83 (s, 1H), 0.78 (t, *J* = 6.7 Hz, 4H), 0.71 (s, 3H), 0.10 (s, 12H), 0.03 (s, 3H),

RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  170.1, 150.2, 144.8, 139.3, 128.3, 123.1, 114.1, 109.9, 101.9, 82.9, 75.9, 72.7, 71.4, 65.9, 37.1, 33.8, 31.9, 29.7, 29.6, 29.6, 29.5, 29.3, 29.3, 29.0, 28.4, 25.9, 25.6, 25.5, 24.9, 24.9, 22.7, 18.0, 17.7, 14.1, 1.0, -0.02, -5.15, -5.66.

**Ácido (1*S*,2*R*,6*aS*,6*bR*,10*S*,12*aR*)-10-(((4*R*,5*R*,6*S*)-5-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetil-6-(4-nitrofenil)-1,3-dioxane-4-carbonil)oxi)-1,2,6*a*,6*b*,9,9,12*a*-heptametil-1,2,3,4,4*a*,5,6,6*a*,6*b*,7,8,8*a*,9,10,11,12,12*a*,12*b*,13,14*b*-icosahidropicene-4*a*-carboxílico:**



Dados:

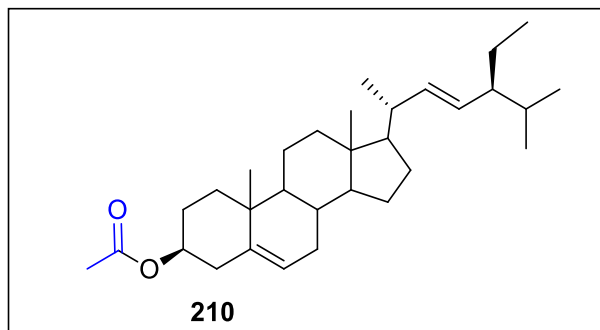
R<sub>f</sub> = 0.35 (20% de acetato de etila em hexano, revelado em vanilina).

IV (Filme, NaCl) ν máx/cm<sup>-1</sup> : 3323, 1730, 1707, 1604, 1525.

RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.23 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.58 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.34 (t, *J* = 3.3 Hz, 1H), 5.20 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.49 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.07 – 3.96 (m, 2H), 3.24 (dd, *J* = 10.9, 4.9 Hz, 1H), 2.22 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.39 (s, 1H), 1.39 – 1.31 (m, 9H), 1.17 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 1.11 (s, 1H), 0.99 (s, 6H), 0.94 (s, 6H), 0.89 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H), 0.85 (s, 3H), 0.81 (s, 6H), 0.66 (s, 9H), -0.16 (s, 3H), -0.61 (s, 3H).

RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 176.9, 172.6, 147.1, 145.6, 137.8, 128.2, 126.2, 122.9, 102.2, 79.0, 75.8, 72.9, 70.4, 55.4, 54.1, 52.6, 51.2, 49.7, 47.6, 43.2, 43.0, 42.2, 39.5, 39.0, 38.9, 38.7, 38.6, 38.5, 38.5, 36.9, 35.5, 35.2, 33.0, 30.5, 28.1, 27.8, 27.2, 25.5, 24.7, 24.1, 23.3, 21.1, 20.7, 18.3, 17.7, 17.7, 17.3, 17.0, 15.6, 15.4, -5.0, -5.9.

**(3S)-17-((2R,5S,E)-5-etil-6-metilhept-3-en-2-il)-10,13-dimetil-  
2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-il  
acetato:**



Dados:

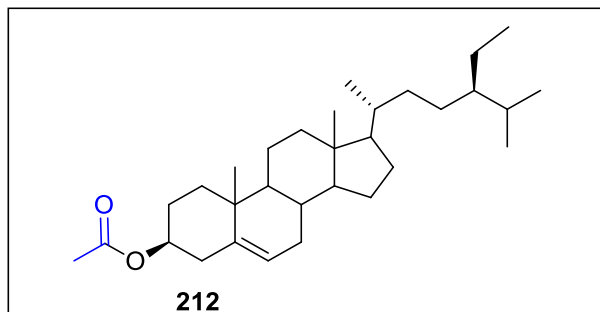
R<sub>f</sub> = 0,75 (20% acetato de etila em hexano, revelado em vanilina)

IV (Filme, NaCl)  $\nu$  máx/cm<sup>-1</sup>: 1730, 1454, 1371, 1259, 1037.

RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  5.38 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 5.16 (dd, *J* = 15.2, 8.7 Hz, 1H), 5.03 (dd, *J* = 15.2, 8.7 Hz, 1H), 4.61 (ddd, *J* = 11.8, 6.9, 2.6 Hz, 1H), 2.36 - 2.29 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 2.08 - 1.95 (m, 3H), 1.88 - 1.83 (m, 2H), 1.75 - 1.65 (m, 1H), 1.63 - 1.38 (m, 11H), 1.25 - 1.13 (m, 4H), 1.03 (d, *J* = 3.3 Hz, 3H), 1.02 (d, *J* = 3.3 Hz, 3H), 0.86 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.82 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.80 (d, *J* = 7.4 Hz, 3H), 0.71 (s, 3H).

RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  170.5, 139.6, 138.3, 129.3, 122.6, 73.9, 56.8, 55.8, 51.2, 49.8, 42.1, 40.4, 39.5, 37.1, 36.6, 31.9, 31.8, 29.7, 28.7, 27.7, 25.5, 24.2, 21.2, 21.1, 19.3, 19.0, 12.2, 12.0.

**(3S)-17-((2R,5R)-5-etil-6-metilheptan-2-il)-10,13-dimethyl-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-il acetato:**



Dados:

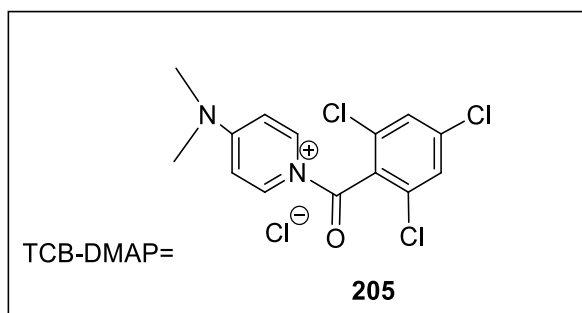
R<sub>f</sub> = 0,75 (20% acetato de etila em hexano)

IV (Filme, NaCl)  $\nu$  máx/cm<sup>-1</sup>: 1732, 1495, 1387.5, 1249, 1039.

RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  5.41 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 5.33 (s, 1H), 5.19 (dd, *J* = 15.2, 8.7 Hz, 1H), 5.10 – 5.01 (m, 1H), 4.71 – 4.58 (m, 1H), 2.35 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.70-1.45 (m, 8H), 1.35 – 1.15 (m, 8H), 0.95 (d, *J* = 6.4 Hz, 4H), 0.91-0.92 (m, 9H), 0.71 (s, 3H).

RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  170.5, 139.6, 138.3, 129.3, 122.6, 73.9, 56.7, 56.0, 51.2, 50.0, 45.8, 42.3, 40.5, 39.7, 38.1, 36.9, 36.6, 36.1, 33.9, 31.9, 31.8, 29.1, 28.2, 27.7, 26.1, 25.2, 24.3, 23.1, 21.4, 21.0, 19.8, 19.3, 19.0, 18.77, 18.2, 15.3, 11.9, 11.8.

**Preparação do reagente TCB-DMAP para empregar na reação de Yamaguchi modificada**

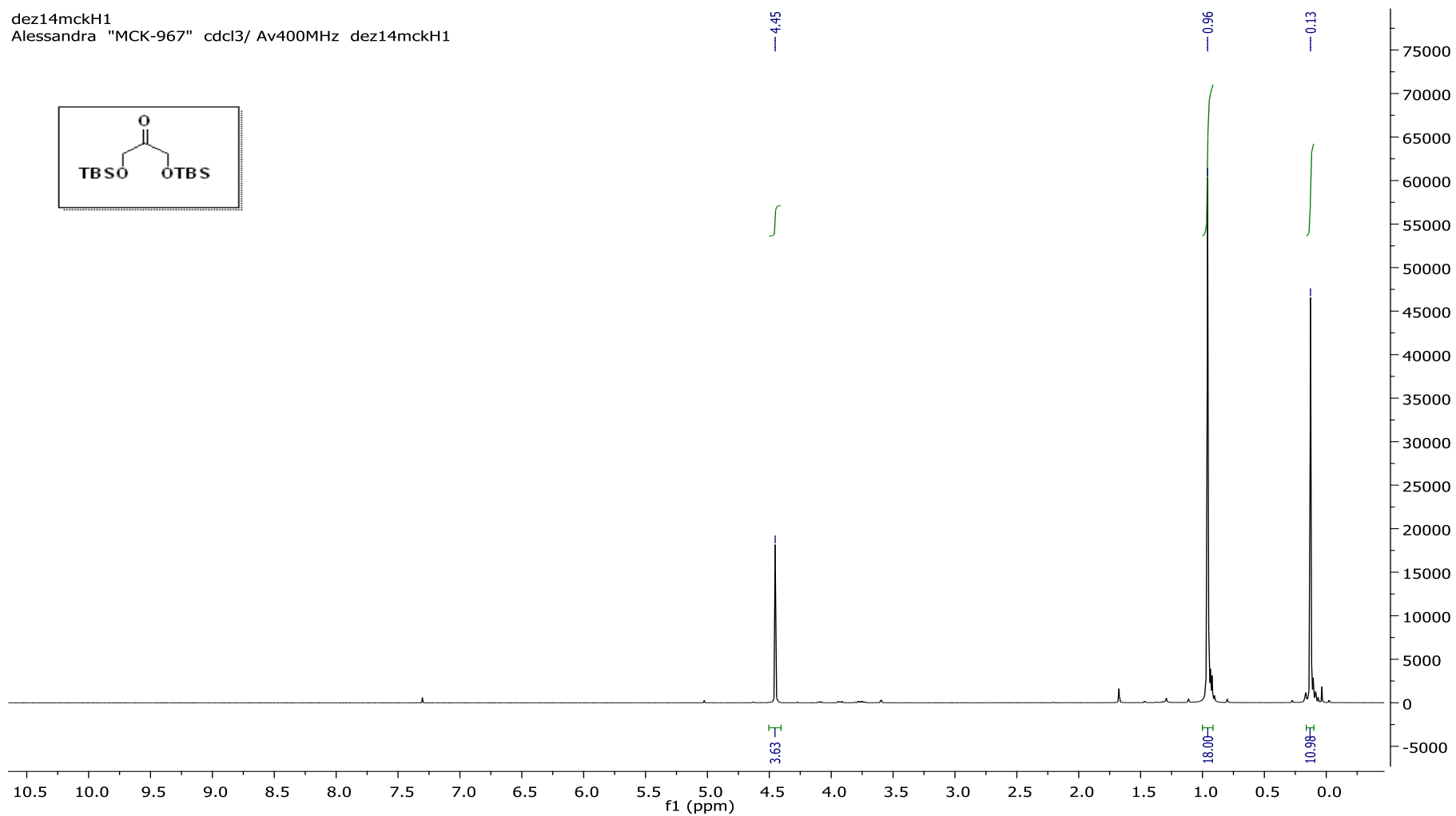
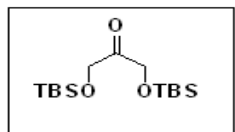


A uma solução do DMAP (152.75 mg, 1.25 mmol) em THF (5.0 mL), adicionou-se cloreto de 2,4,6-triclorobenzoila. A mistura foi agitada a temperatura ambiente por 24 horas. Após esse período, filtrou-se por decantação o sólido formado. O sólido foi lavado com THF (2x 5.0 mL) e recristalizado

com uma mistura de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ : THF(1:1). O reagente foi obtido em 90% de rendimento como um sólido laranja e ponto de fusão acima de 280 °C.

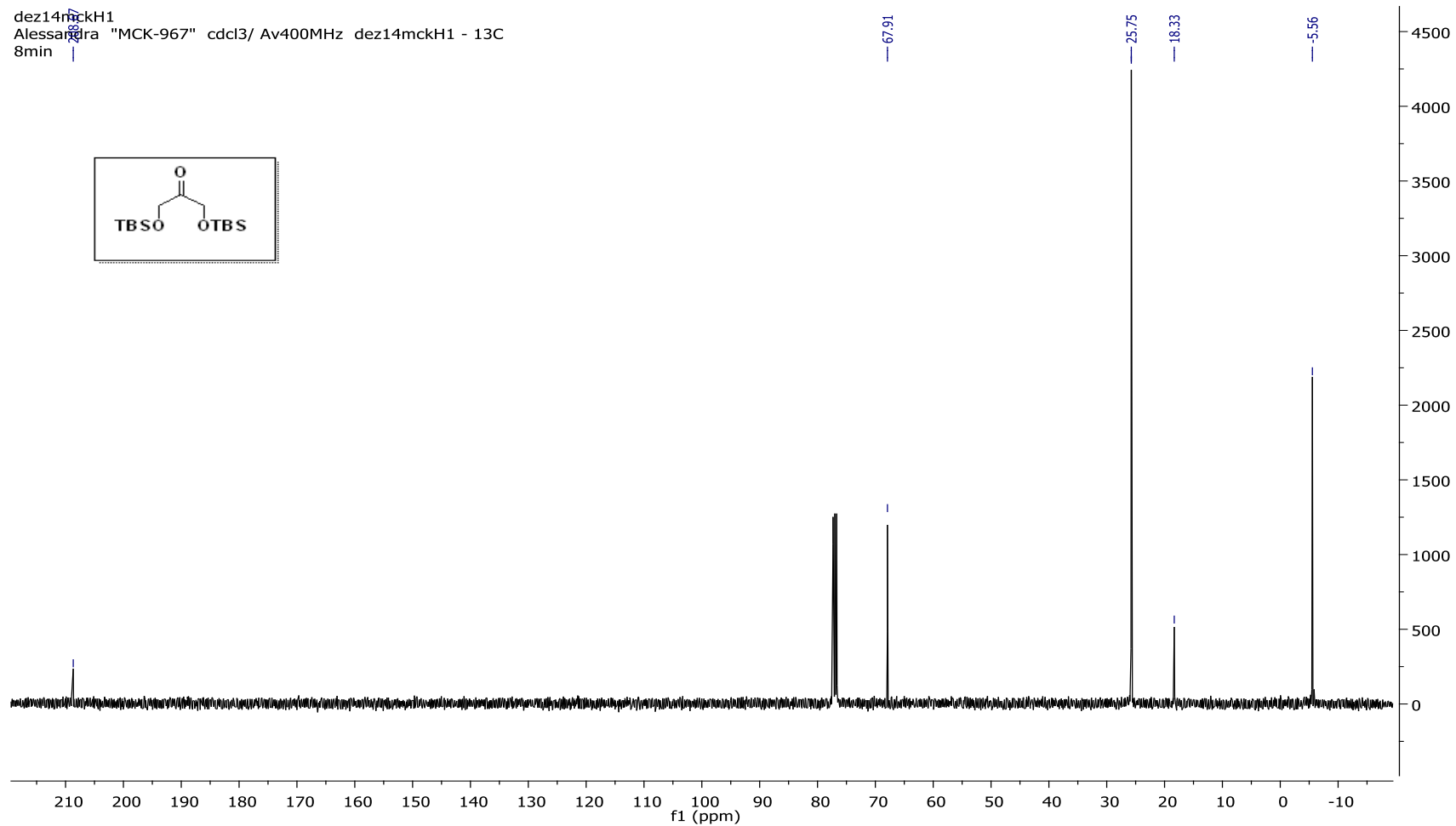
# ANEXOS:ESPECTROS SELECCIONADOS

dez14mckH1  
Alessandra "MCK-967" cdcl3/ Av400MHz dez14mckH1

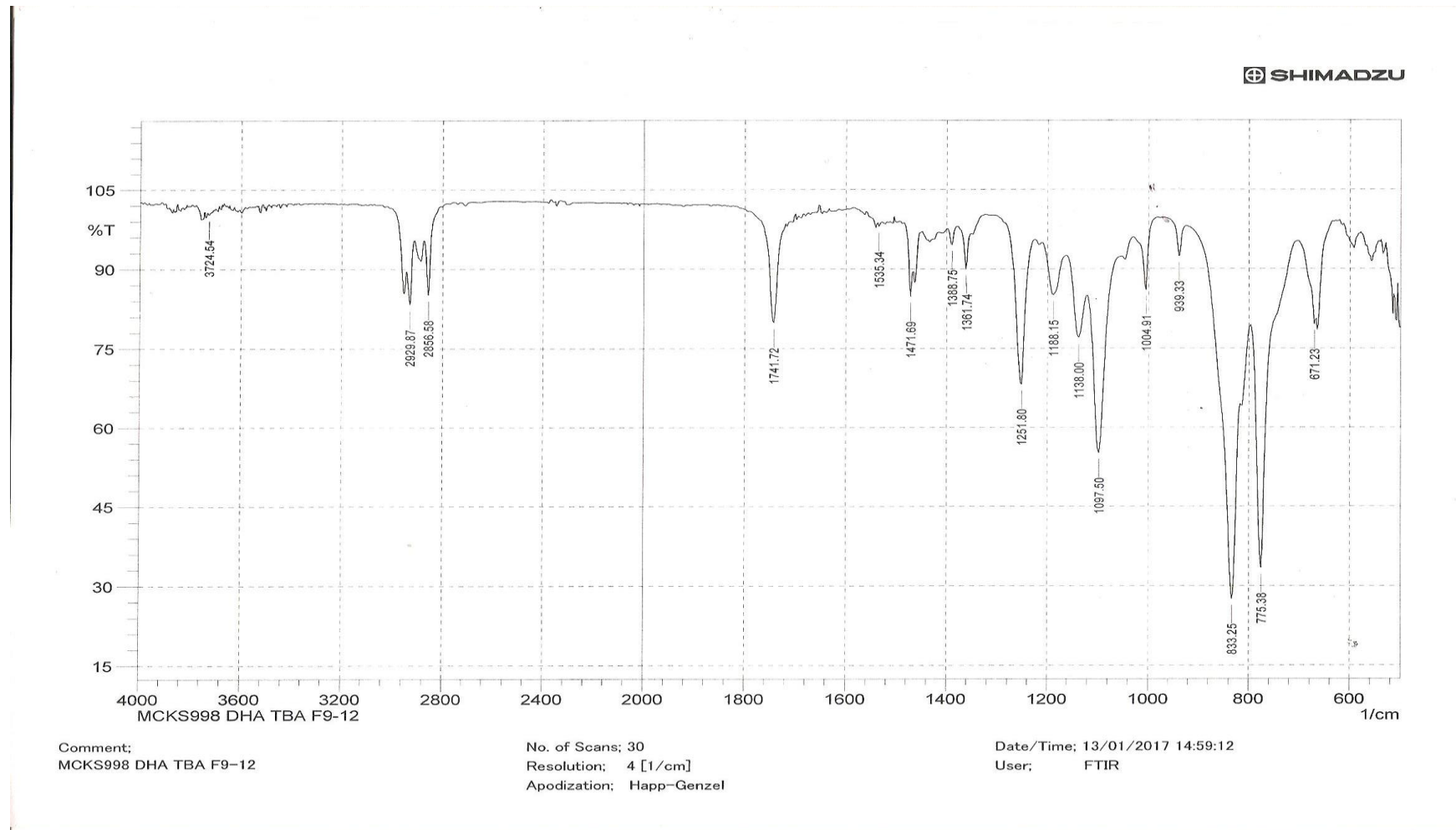


**Anexo 1:** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **128** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz).

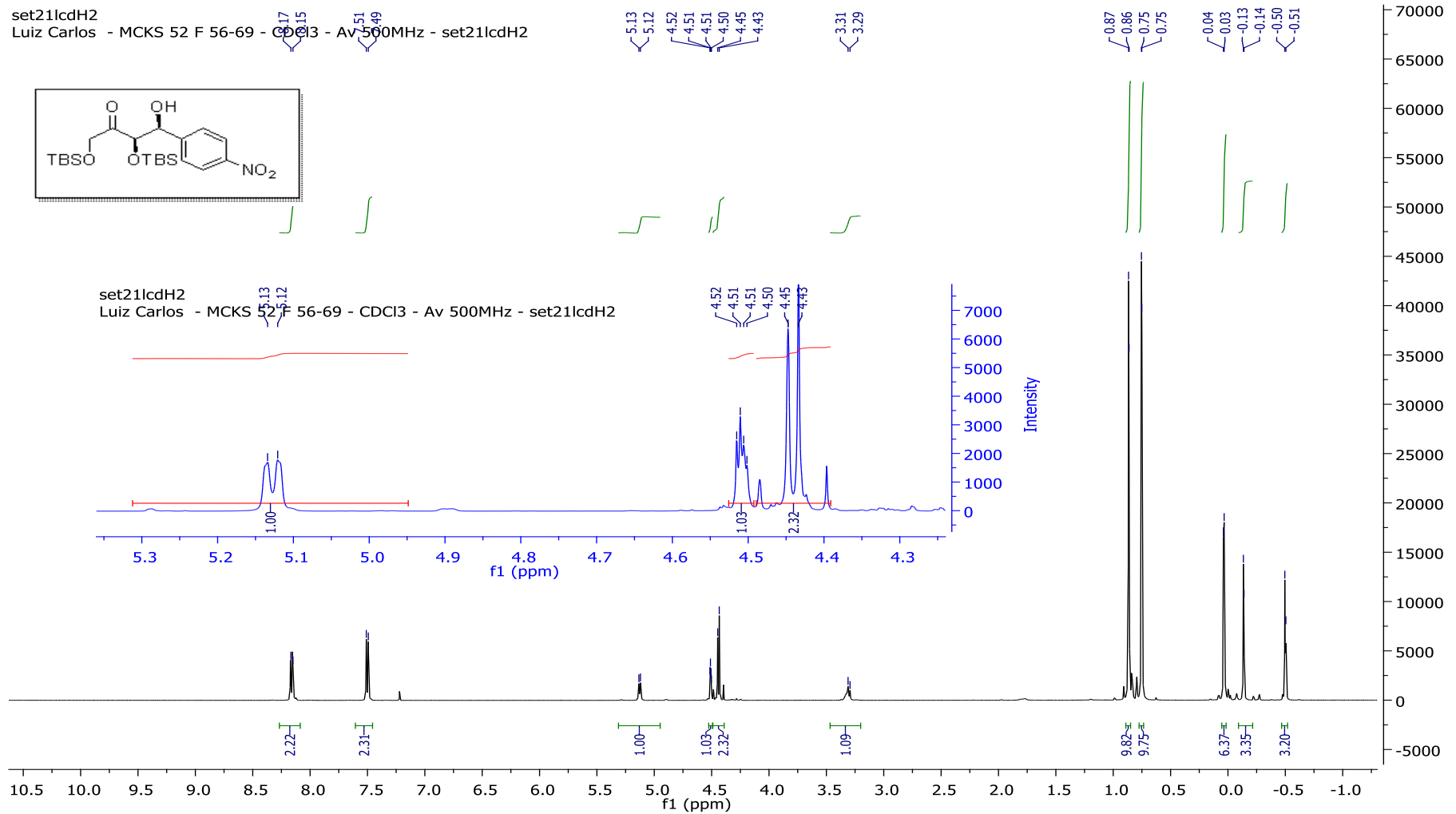




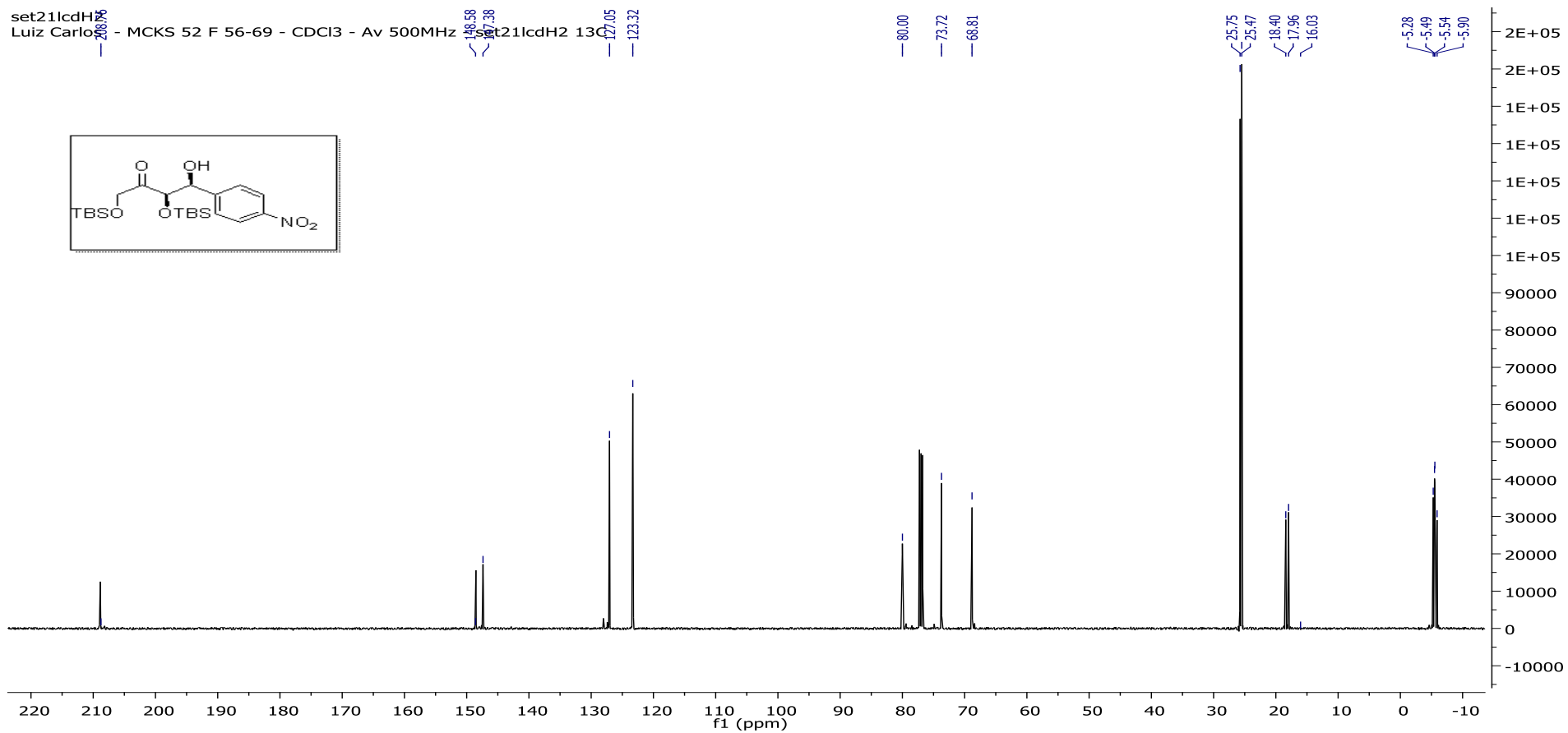
Anexo 2: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **128** ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz).



**Anexo 3:** Espectro de IV do composto **128** (Filme, NaCl).

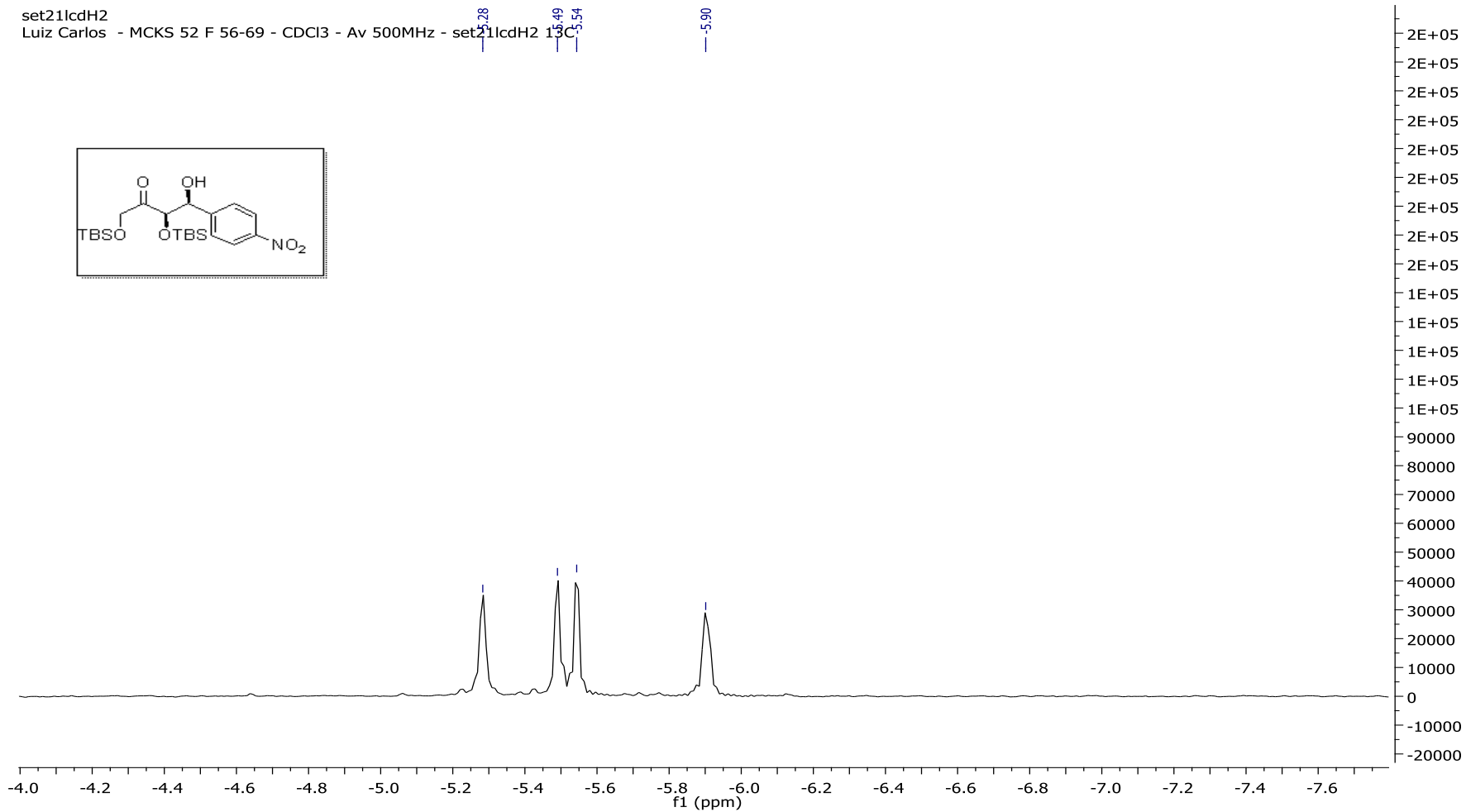


Anexo 4: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **126** ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz).



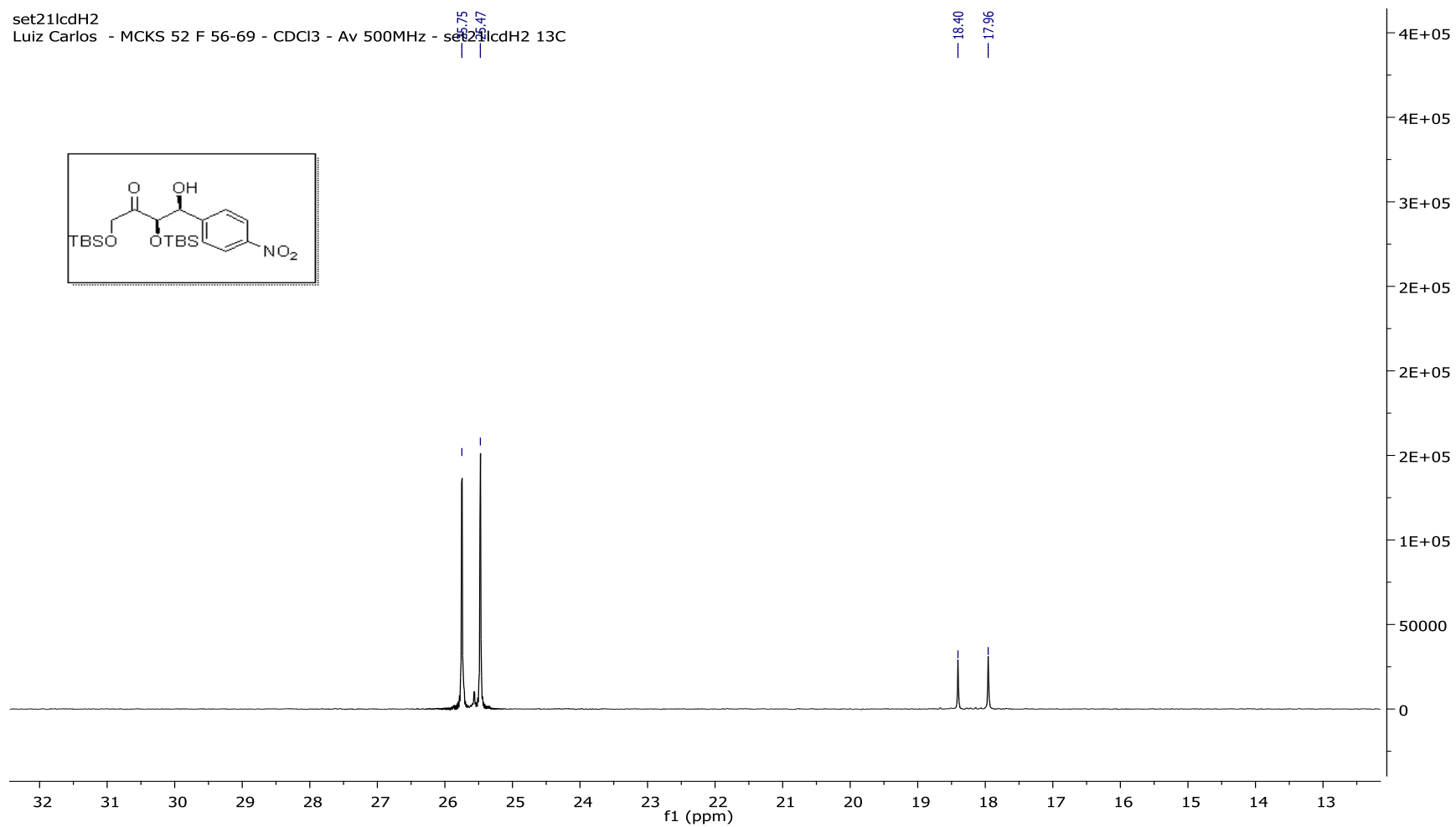
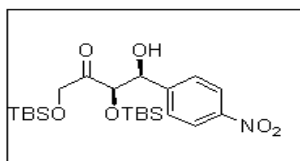
Anexo 5: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **126** ( $\text{CDCl}_3$ , 125MHz).



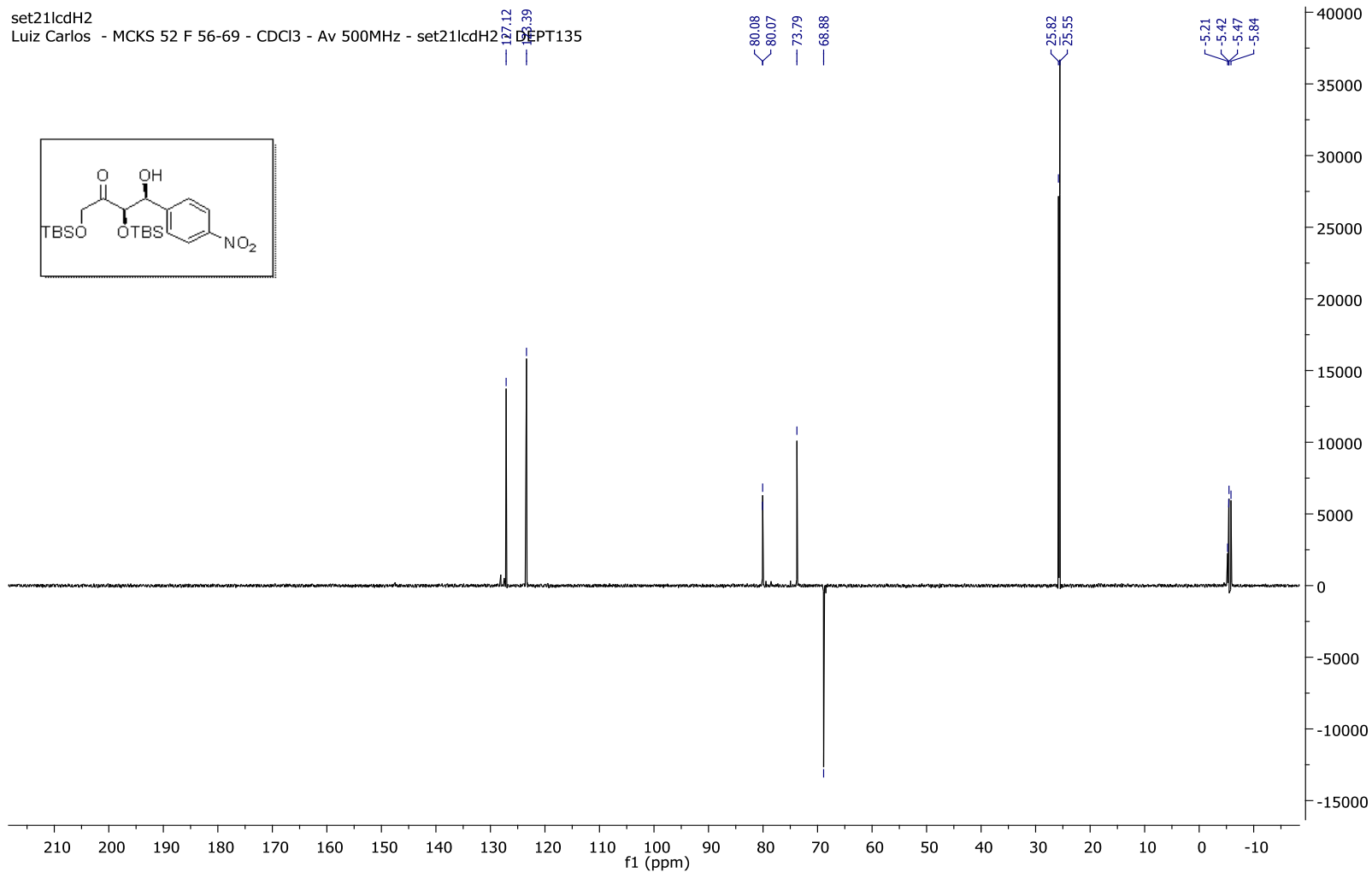


**Anexo 7:** Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **126** ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz).

set21lcdH2  
Luiz Carlos - MCK5 52 F 56-69 - CDCl3 - Av 500MHz - set21lcdH2 13C

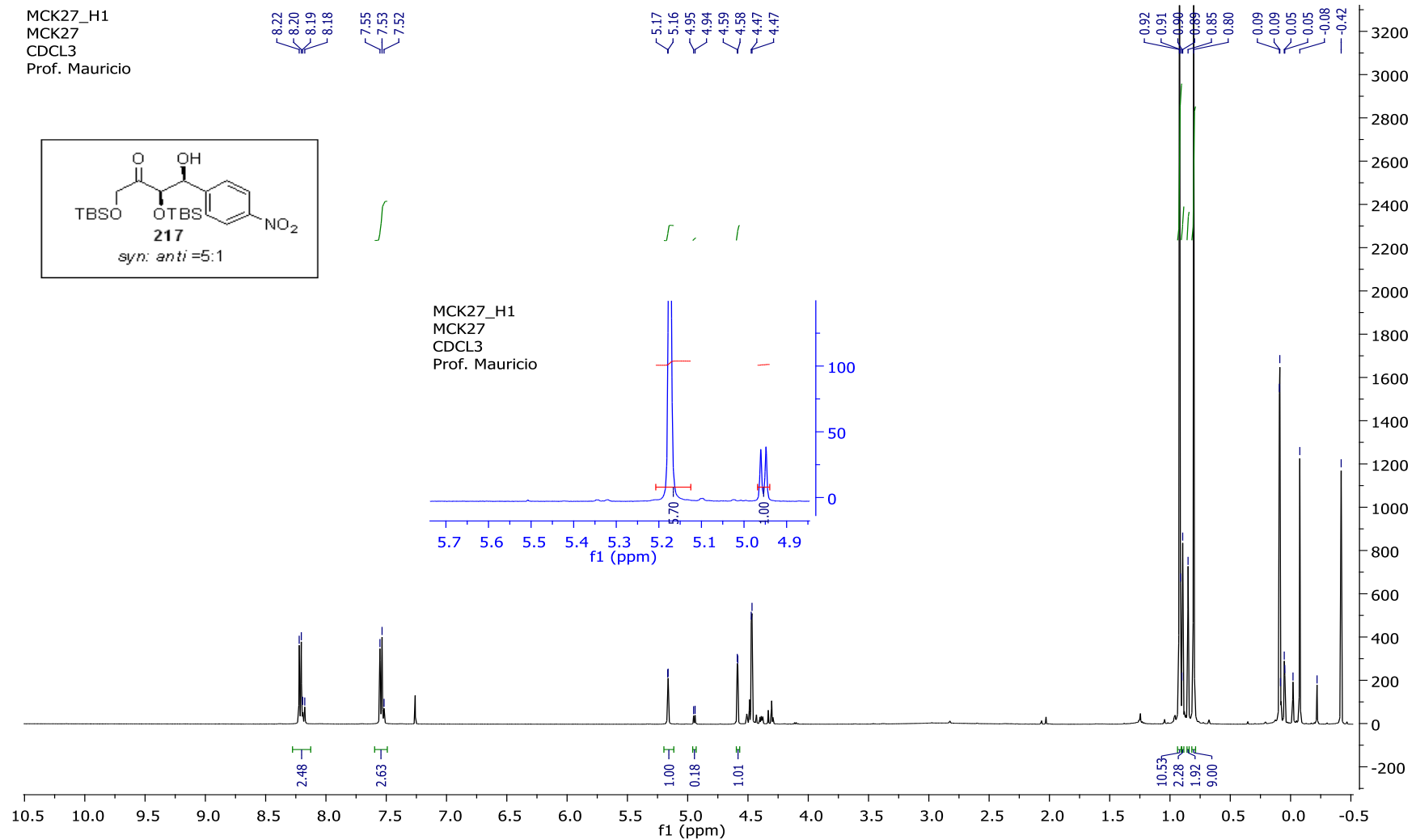


**Anexo 8:** Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **126** na região de 32-13 ppm ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz).

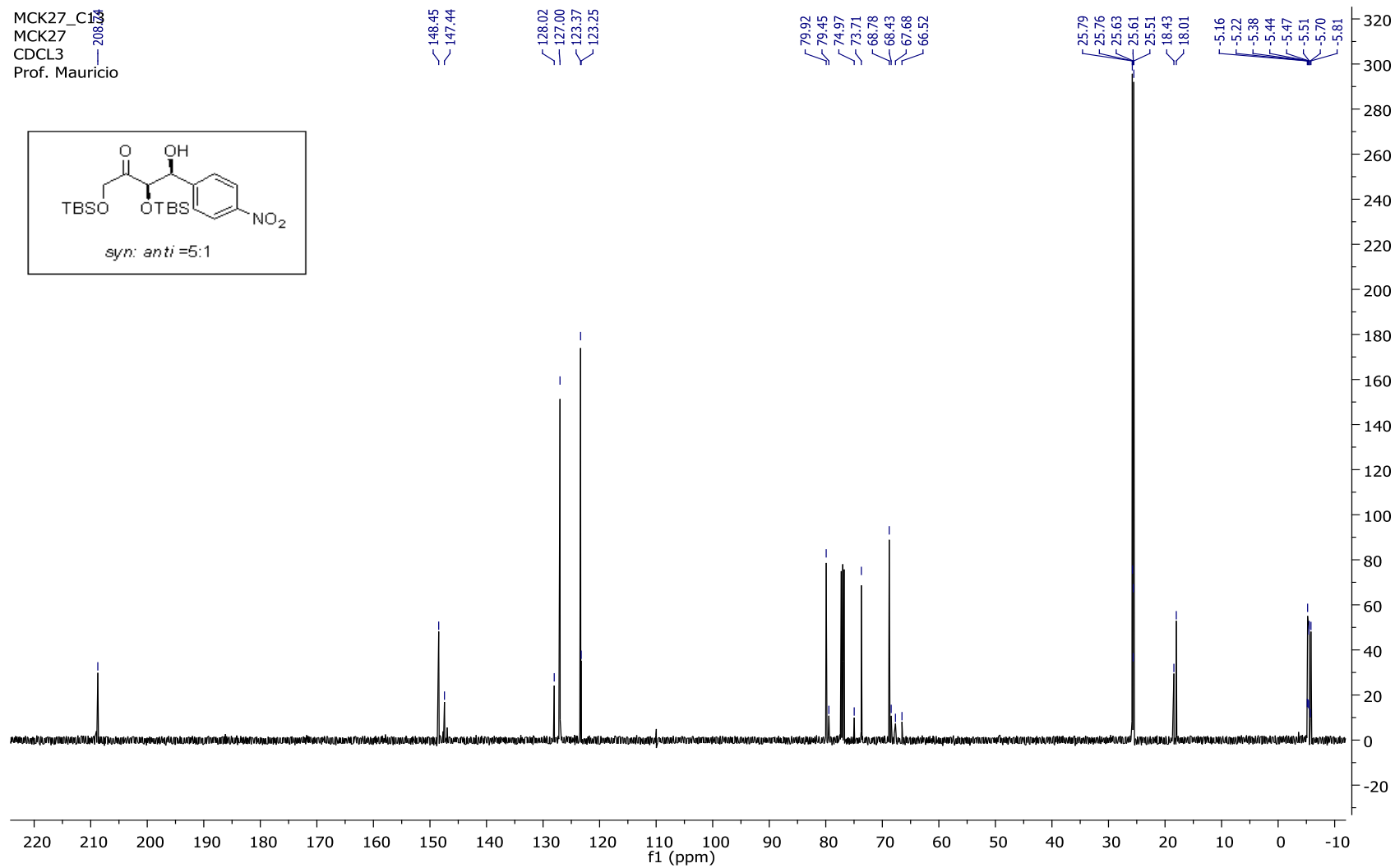


Anexo 9: Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (DEPT135) do composto 126 (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz).

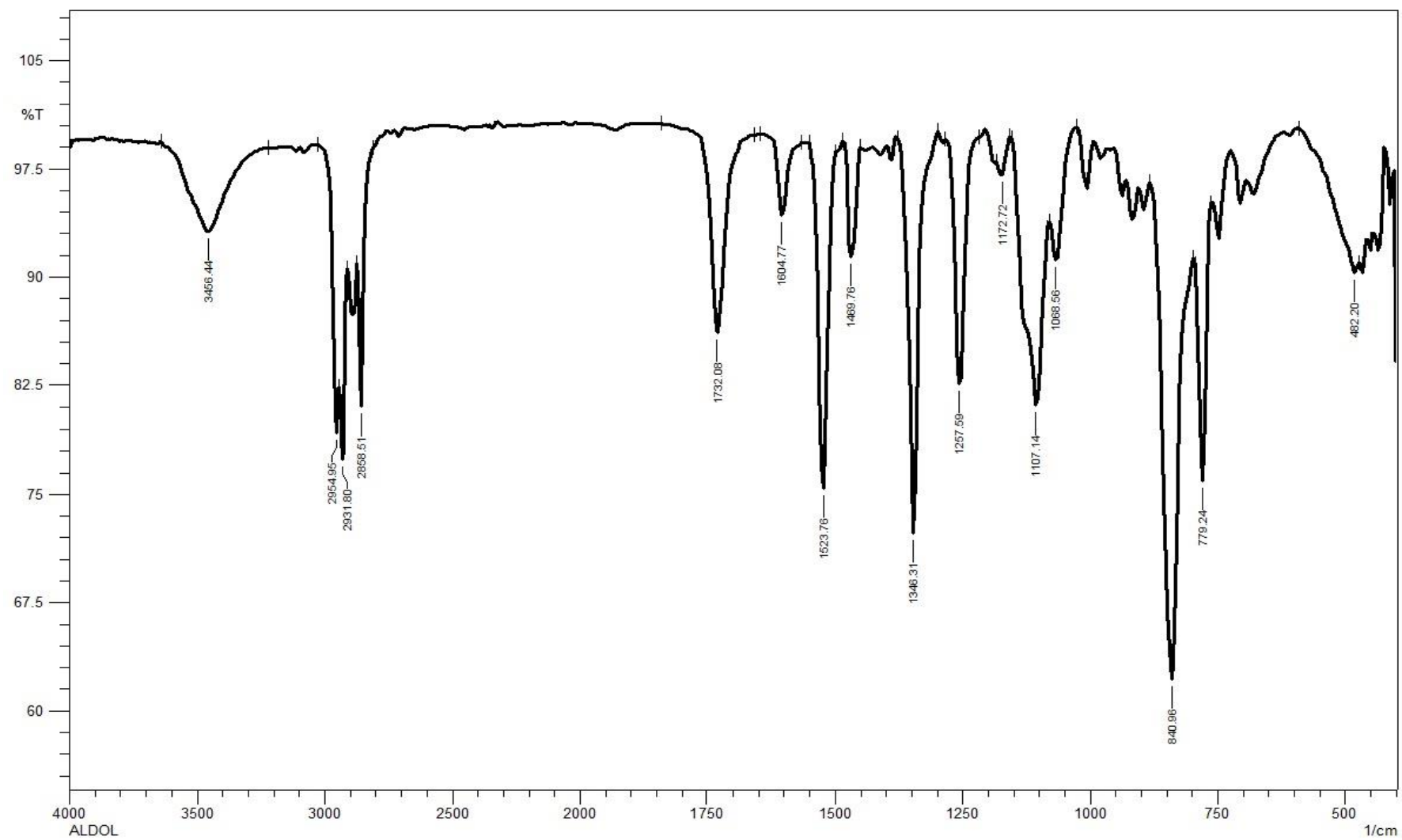




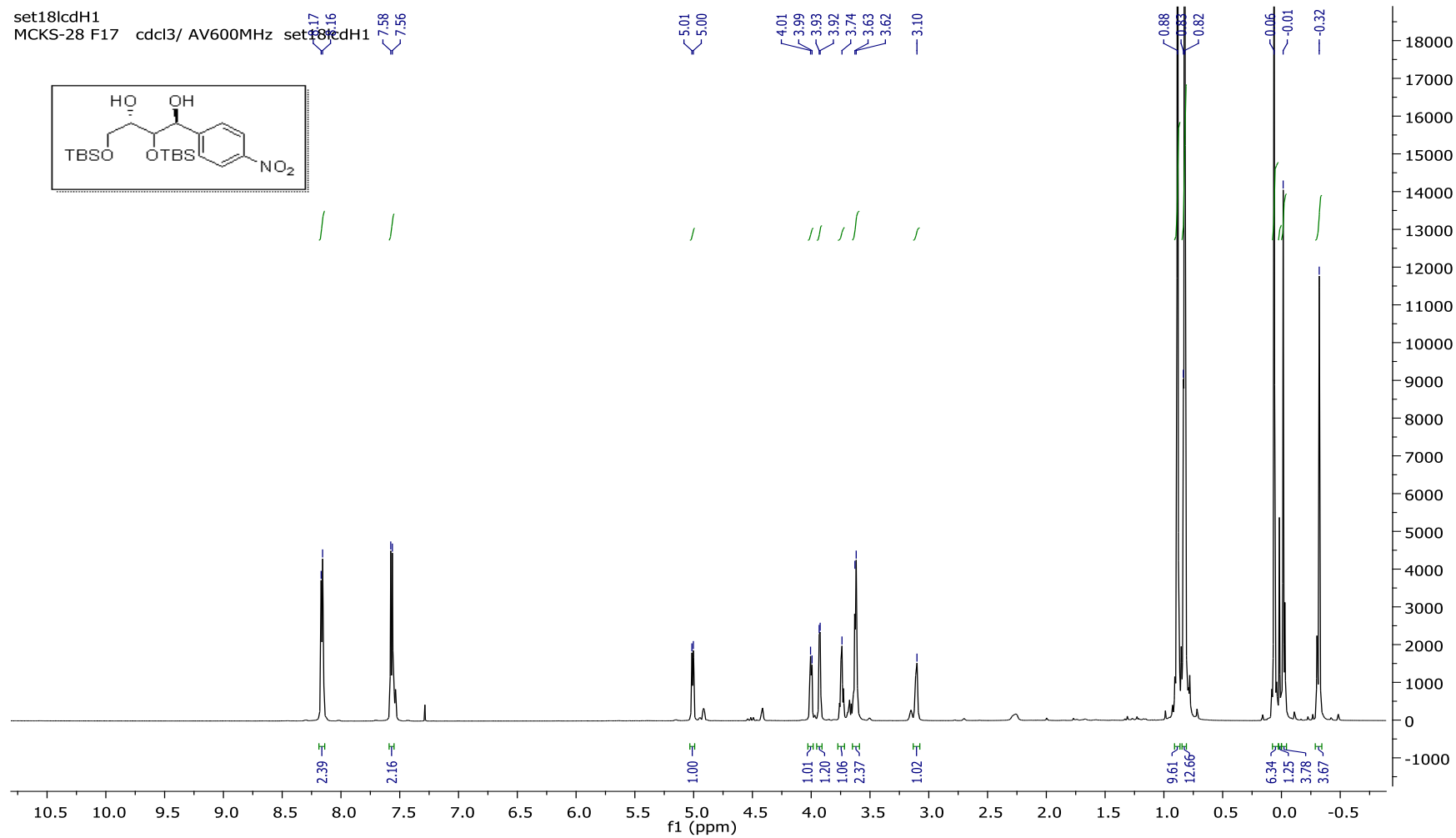
Anexo 10: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **126** [(CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz), mistura 5:1].



**Anexo 11:** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto **126** [(CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz), mistura 5:1].

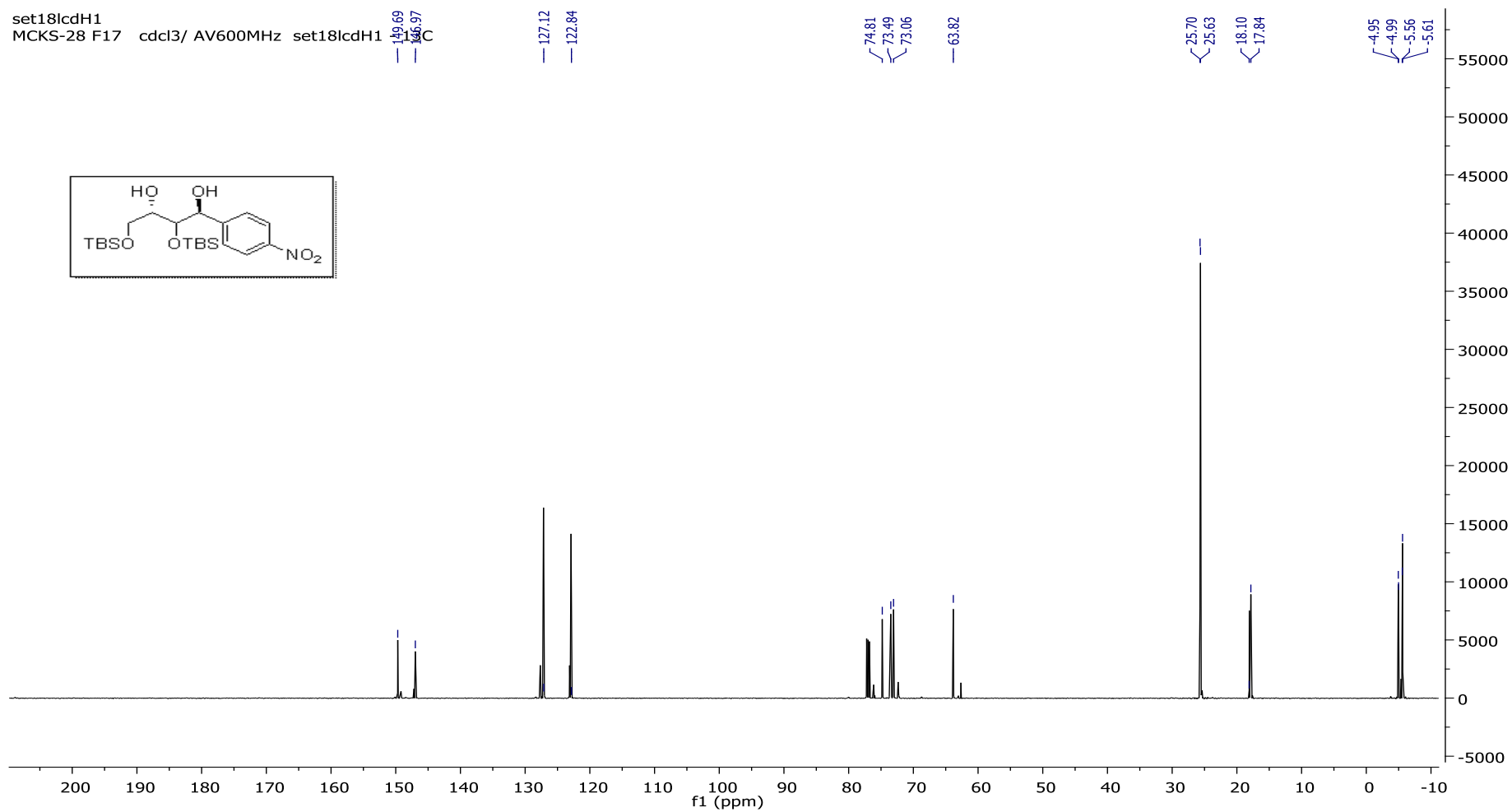


**Anexo 12:** Espectro de IV do composto **126** (Filme, NaCl).



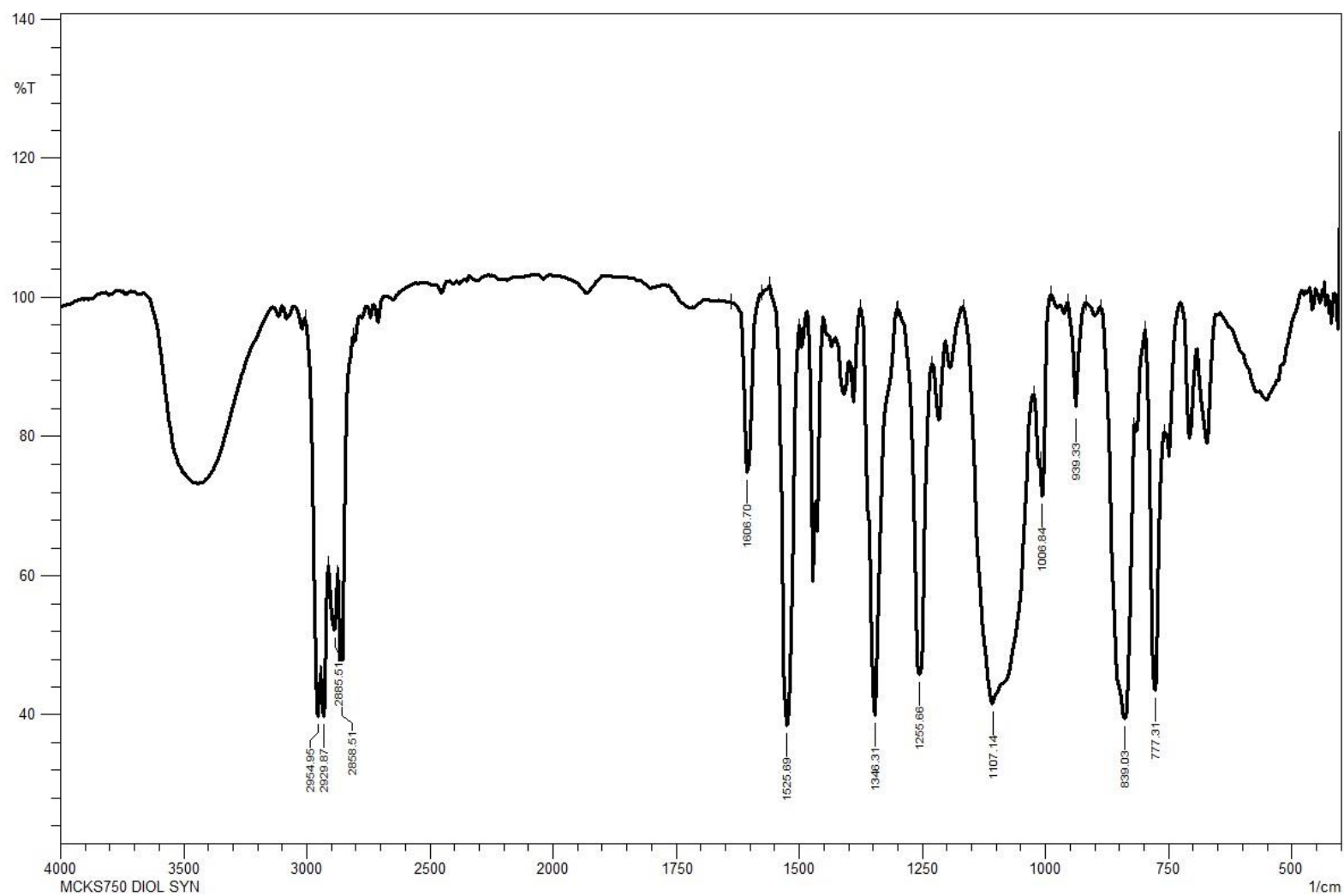
Anexo 13: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **138** ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz).





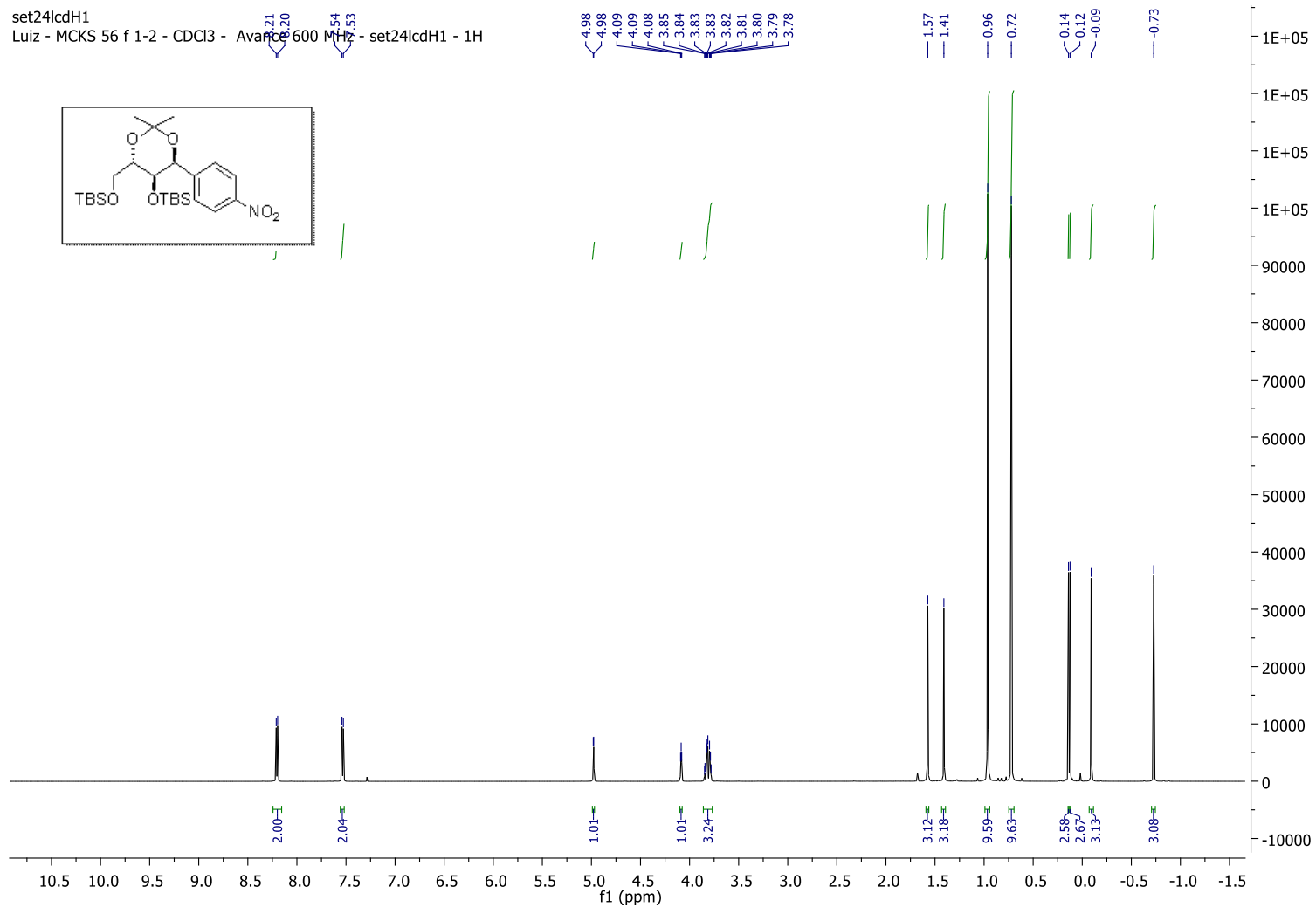
Anexo 15: Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto **138** (CDCl<sub>3</sub>, 150 MHz).





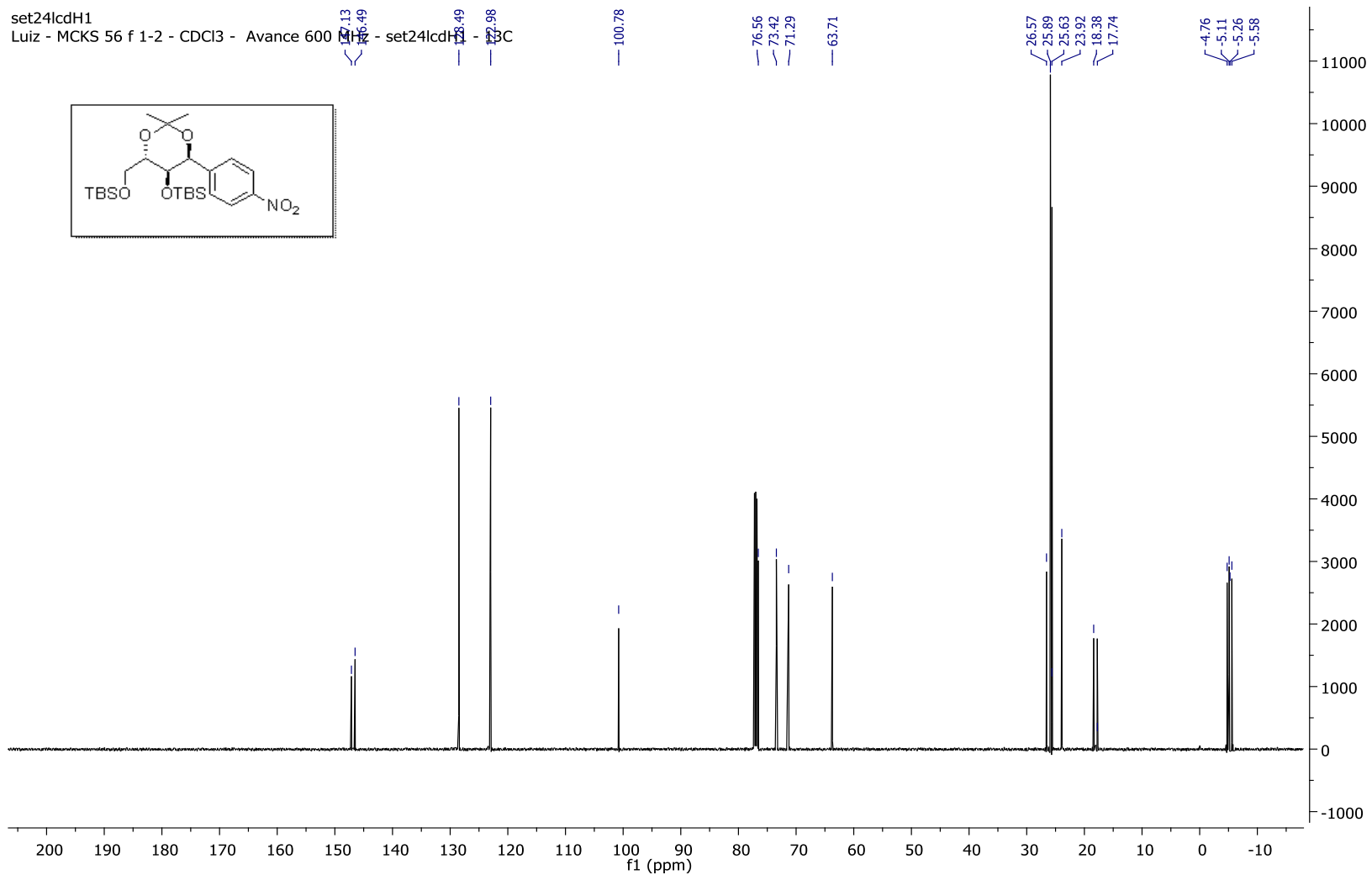
Anexo 17: Espectro de IV do composto **138** (Filme, NaCl).





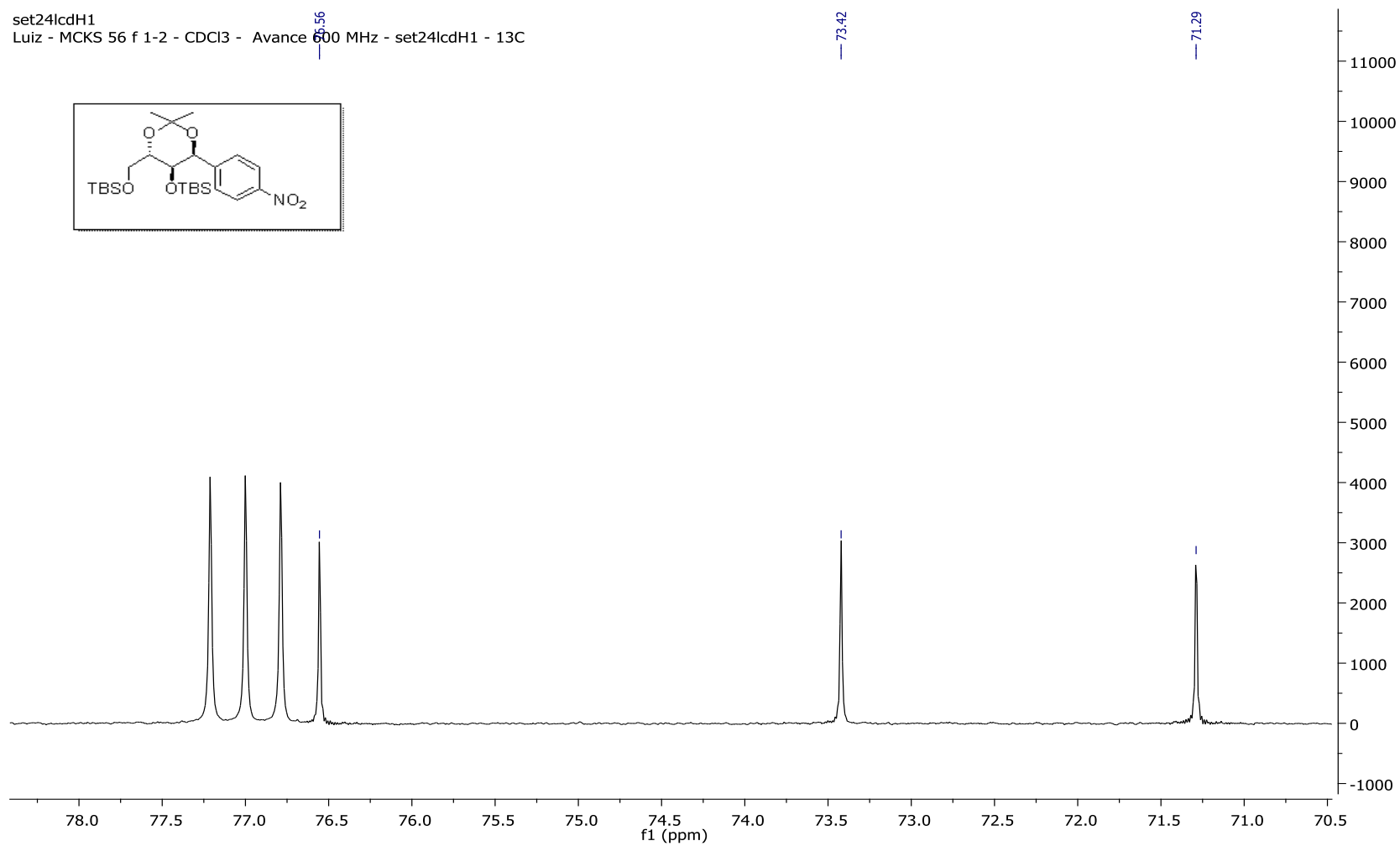
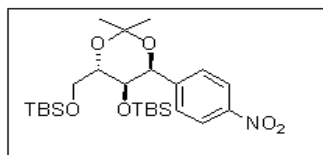
Anexo 18: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **139** ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz).





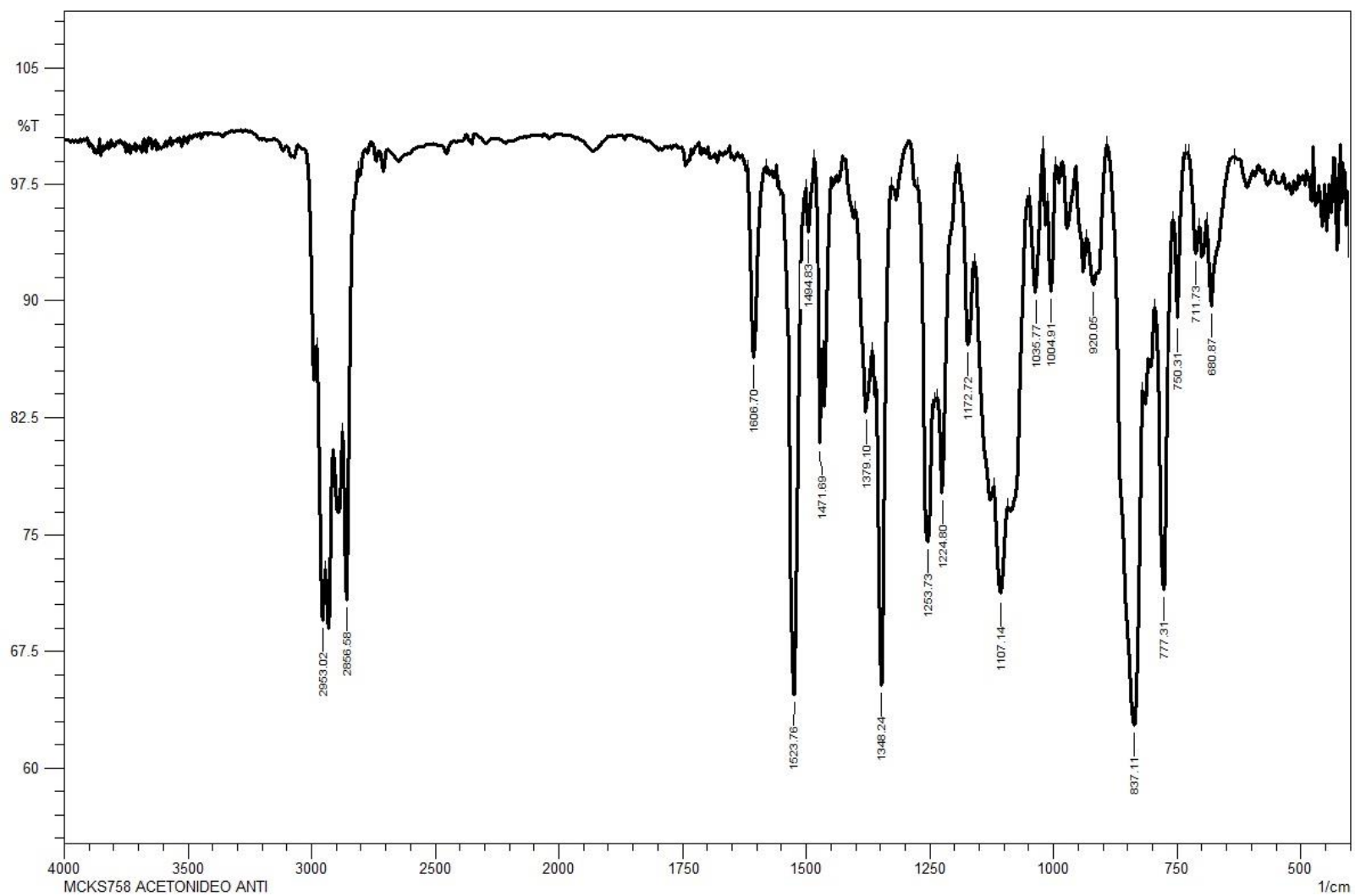
Anexo 20: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **139** ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz).

set24lcdH1  
Luiz - MCKS 56 f 1-2 - CDCl3 - Avance 600 MHz - set24lcdH1 - 13C

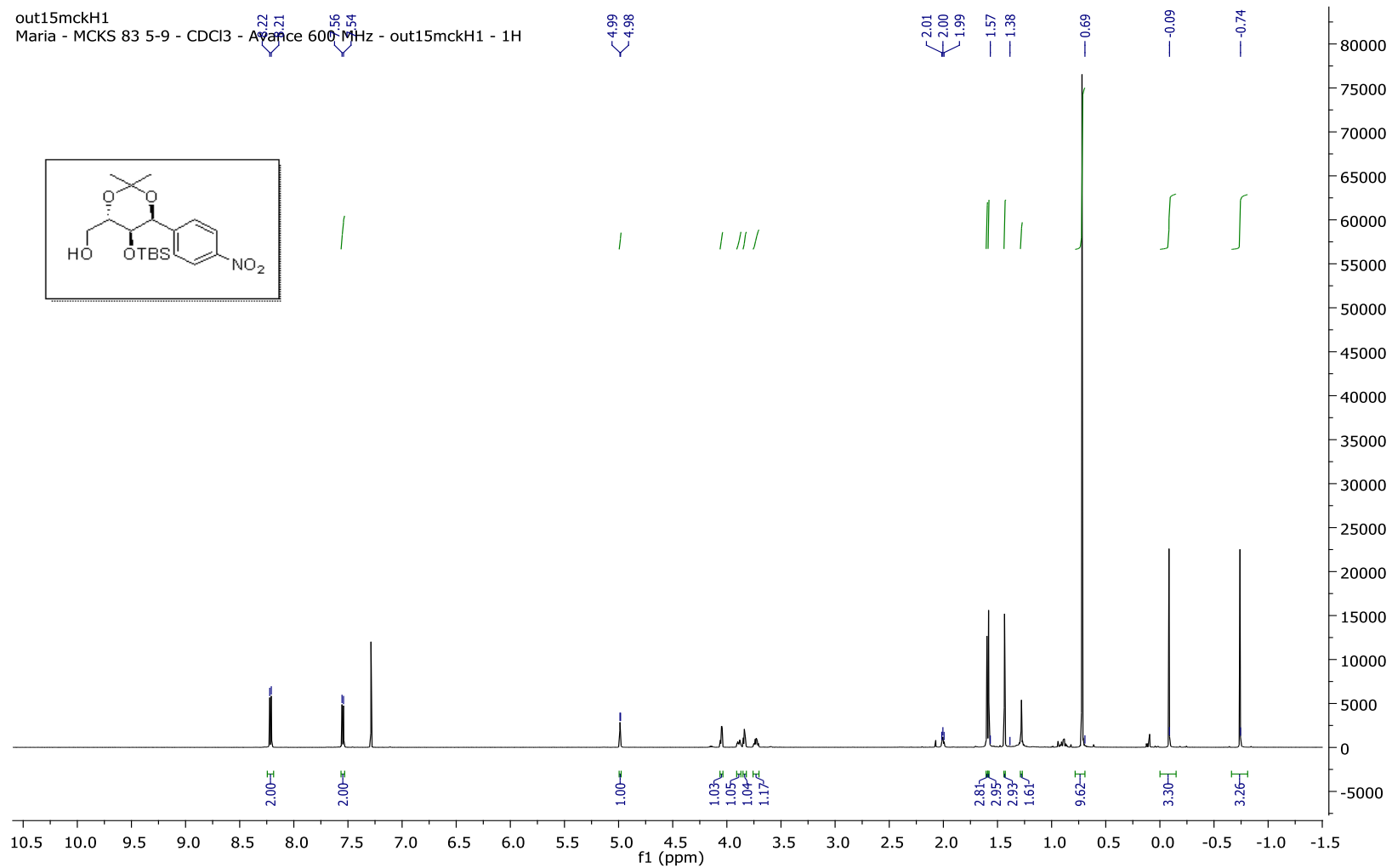


**Anexo 21:** Expansão do espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto **139** na região de 79-70.5 ppm (CDCl<sub>3</sub>, 150 MHz).



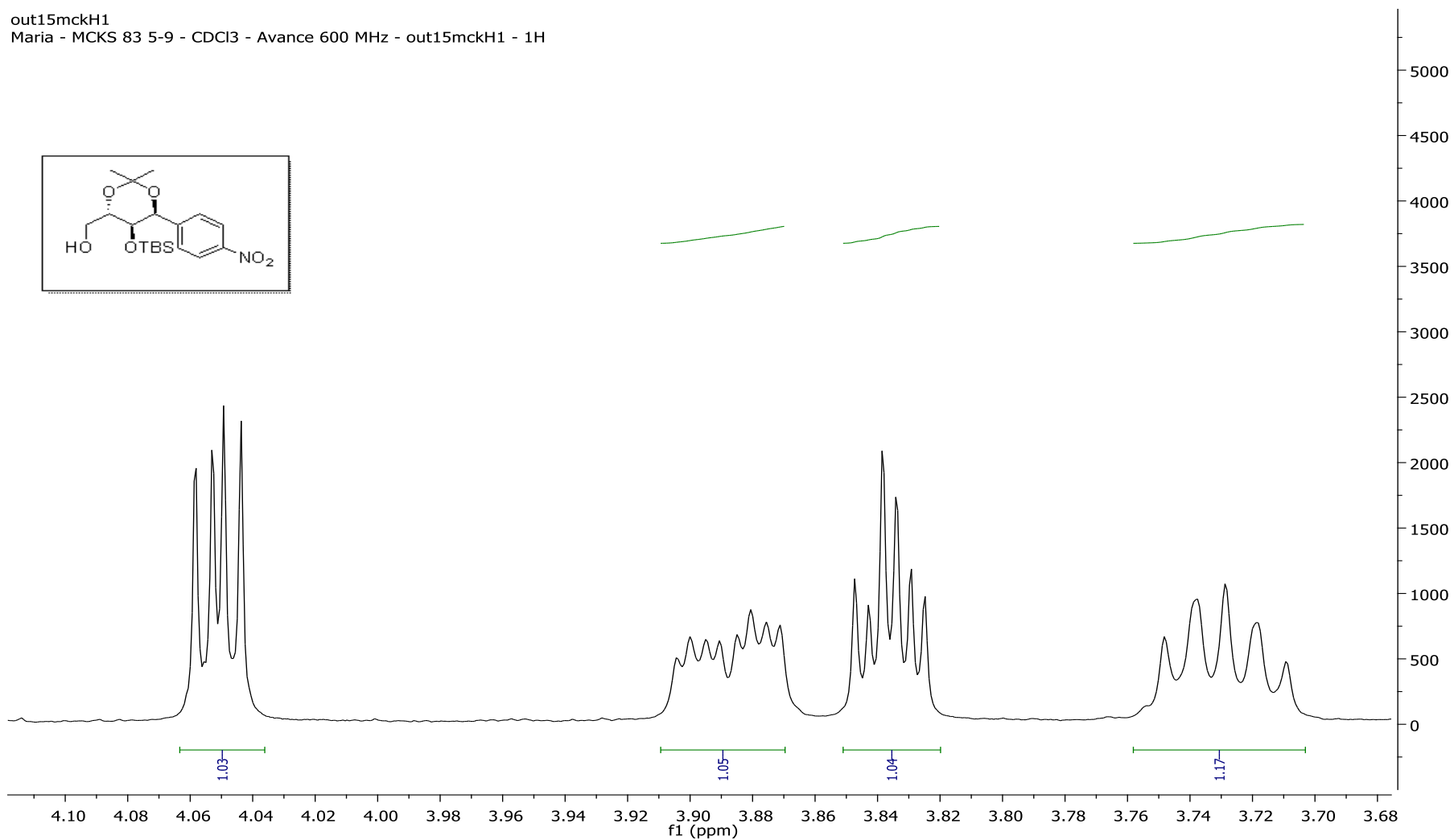


**Anexo 23:** Espectro de IV do composto **139** (Filme, NaCl).



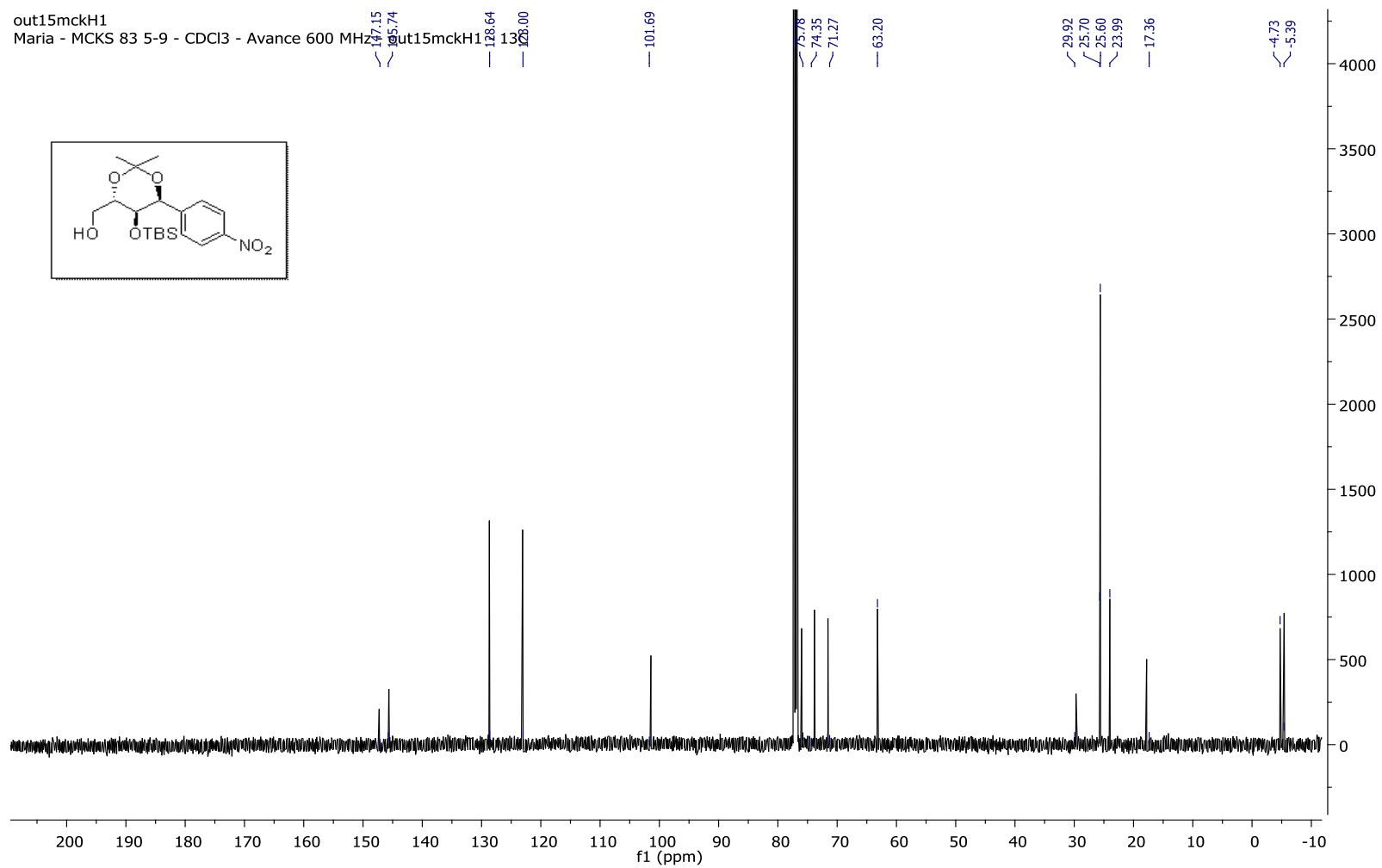
**Anexo 24:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **147** ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz).

out15mckH1  
Maria - MCKS 83 5-9 - CDCl<sub>3</sub> - Avance 600 MHz - out15mckH1 - 1H

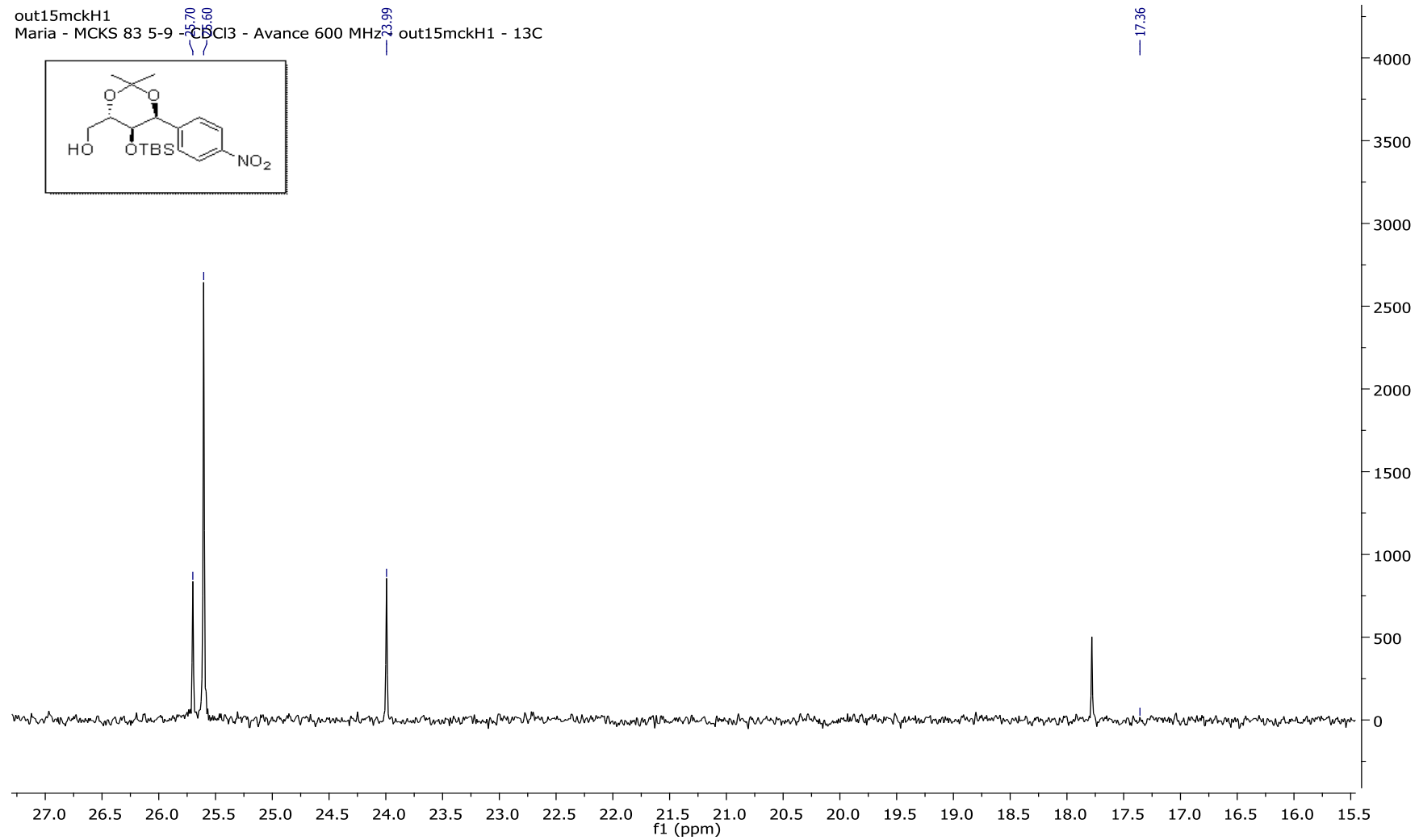


**Anexo 25:** Expansão do espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **147** na região de 3.9-3.68(CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz).

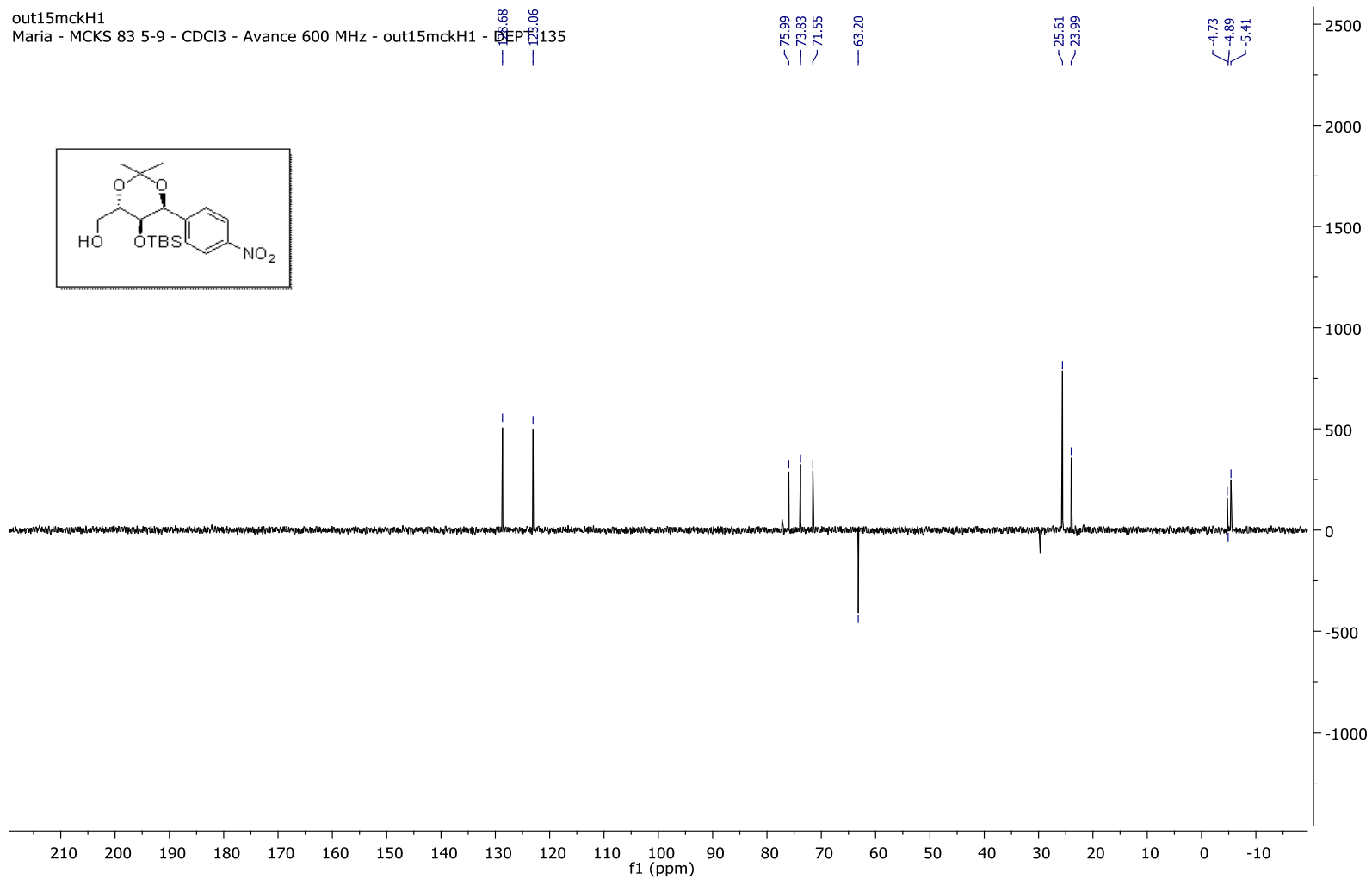




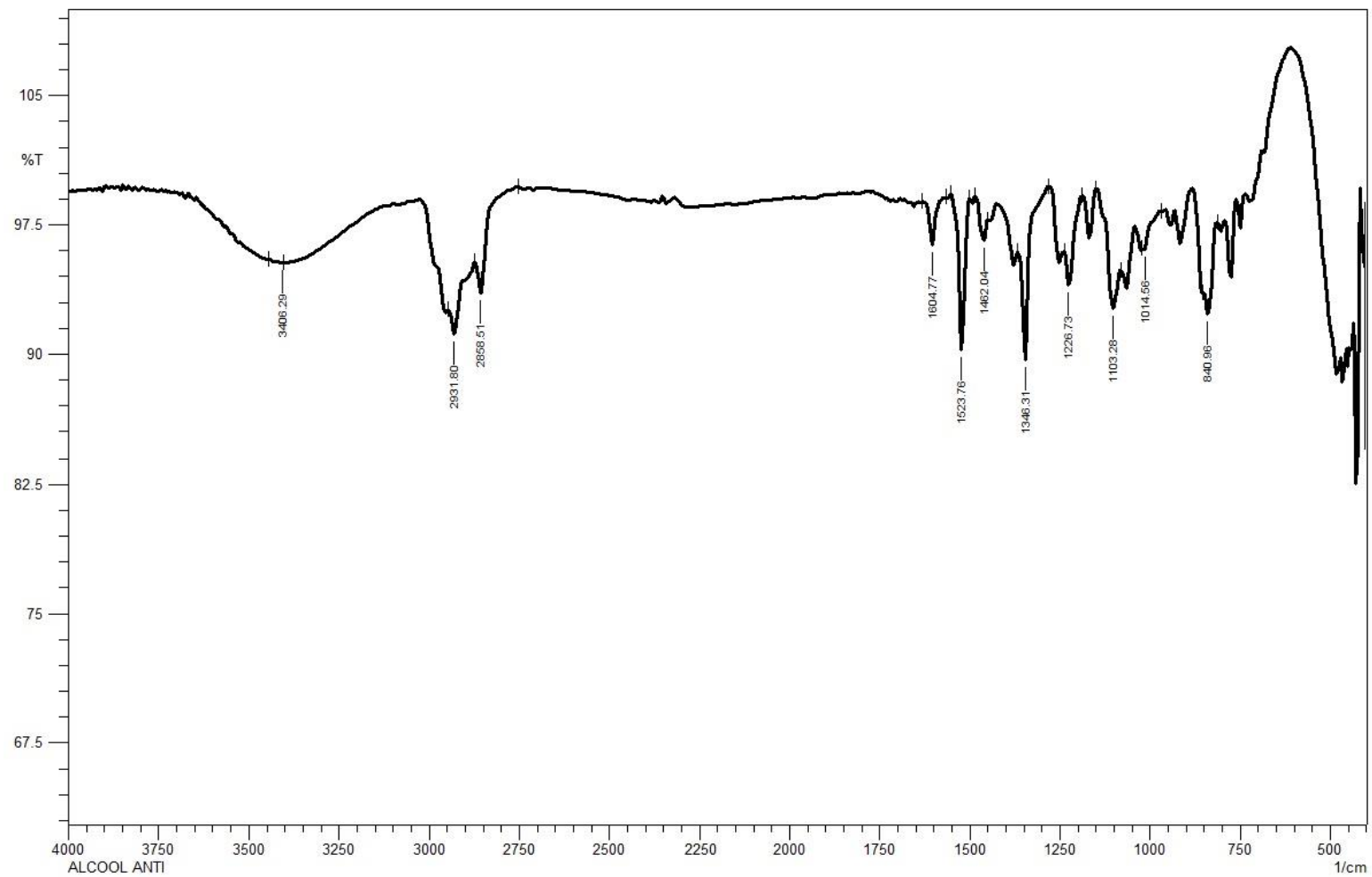
Anexo 26: Espectro de RMN de <sup>13</sup>C composto **147** (CDCl<sub>3</sub>, 150 MHz).



**Anexo 27:** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C composto **147** (CDCl<sub>3</sub>, 150 MHz).

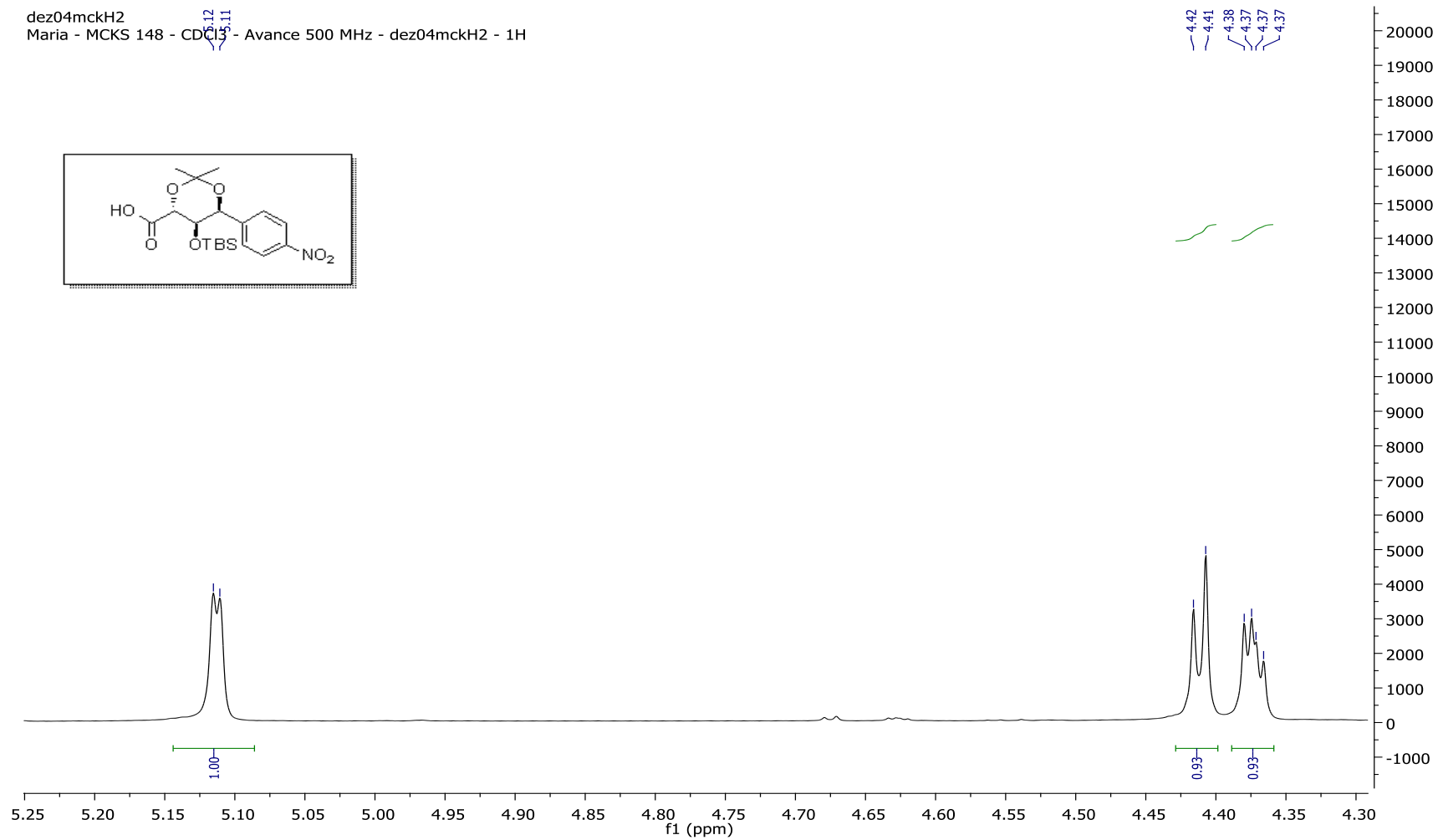


**Anexo 28:** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (DEPT135) do composto **147** (CDCl<sub>3</sub>, 150 MHz).



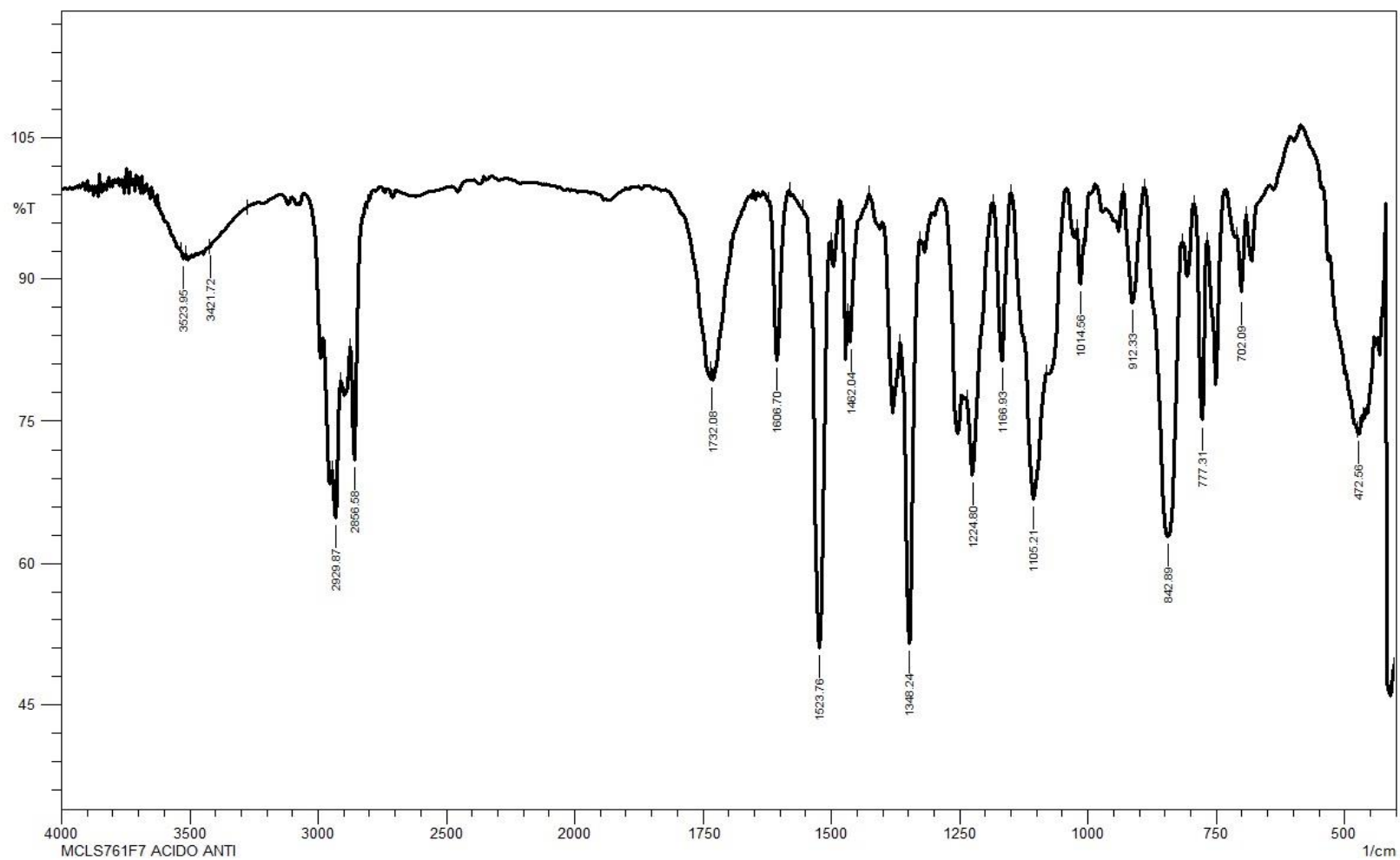
**Anexo 29:** Espectro de IV do composto **147** (Filme, NaCl).





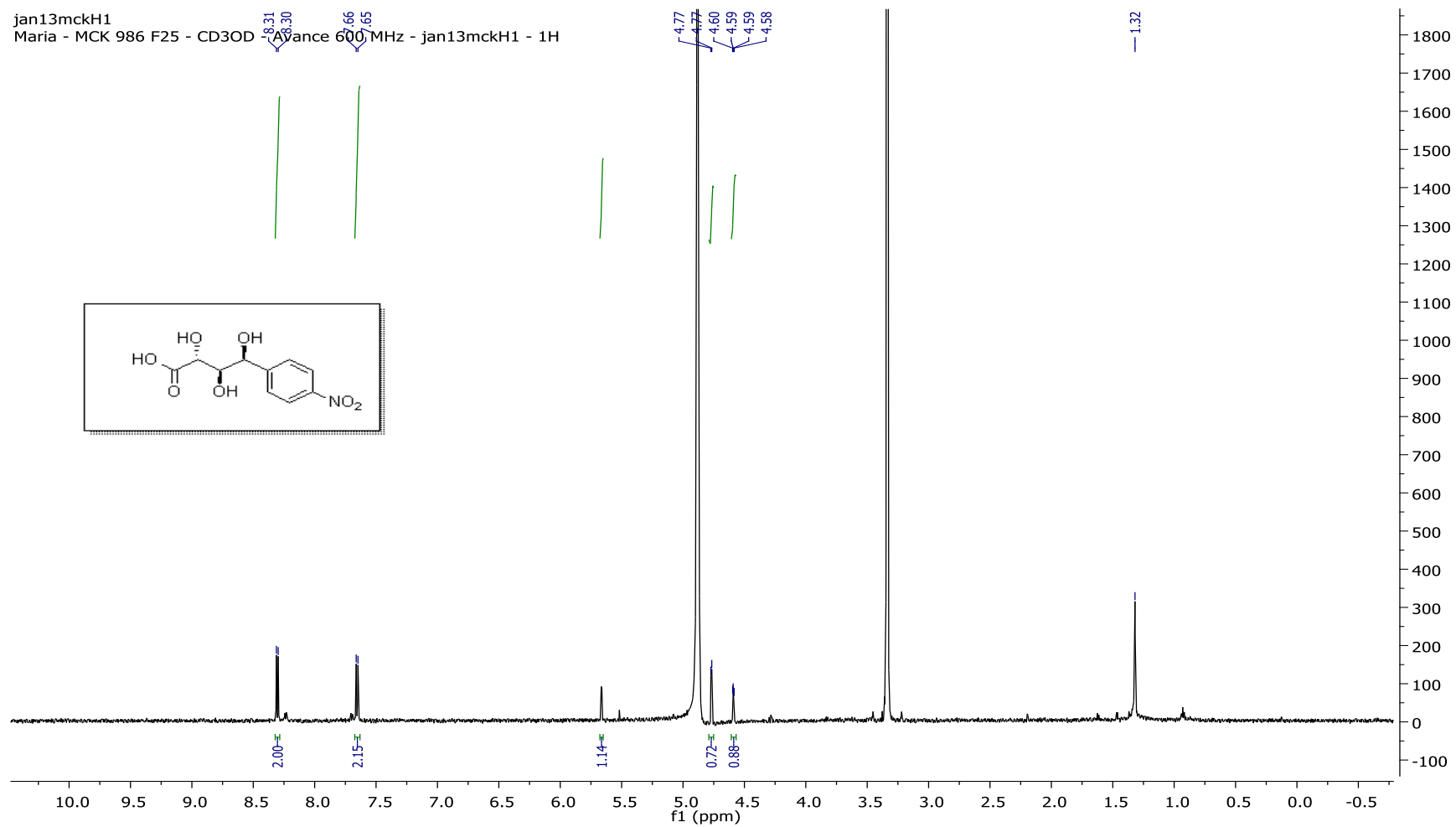
**Anexo 31:** Expansão do espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **148** na região de 5.25-4.35 ppm (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz).





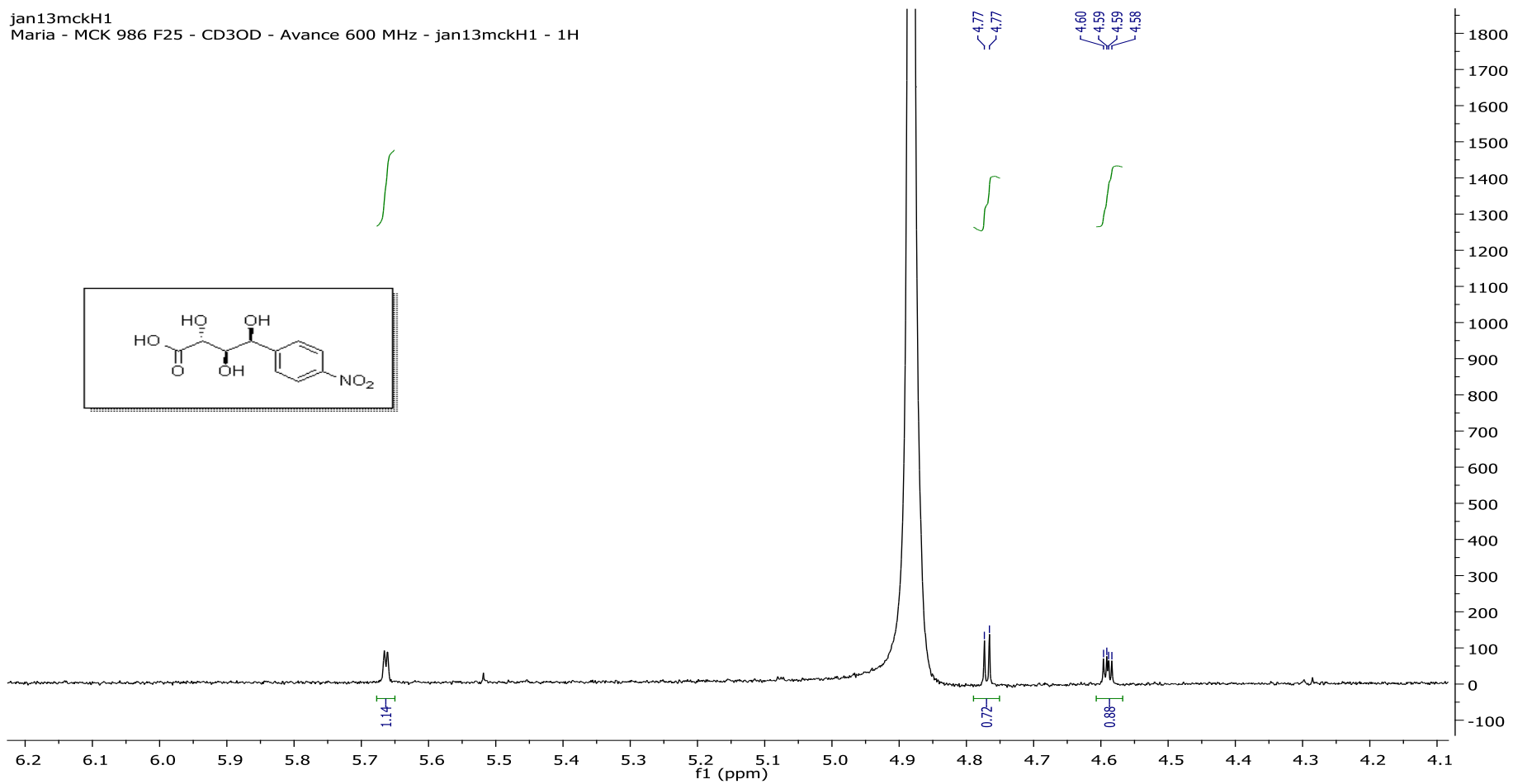
**Figura 33:** Espectro de IV do composto **148** (Filme, NaCl).



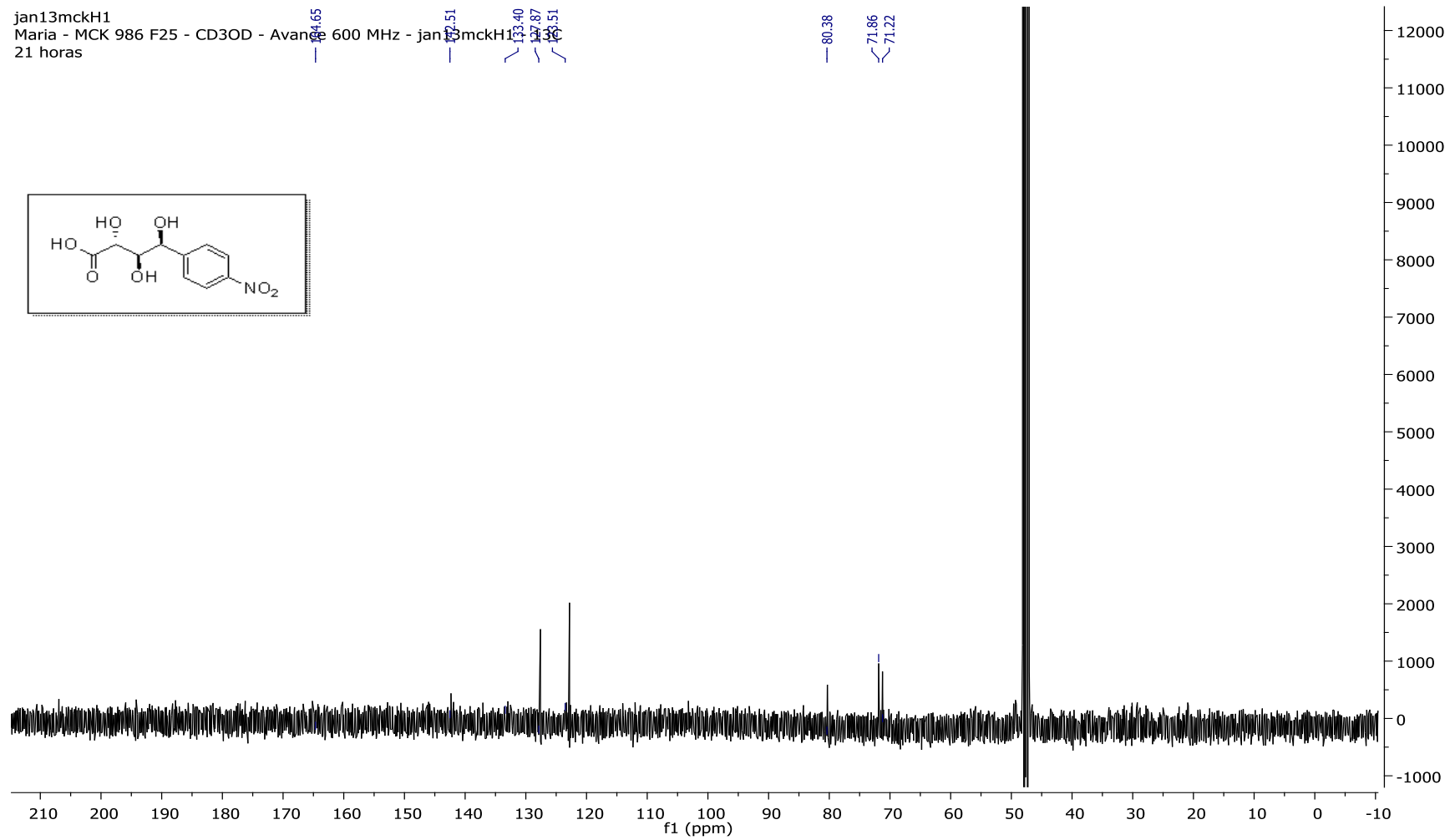


**Anexo 34:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **125** ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 600 MHz).

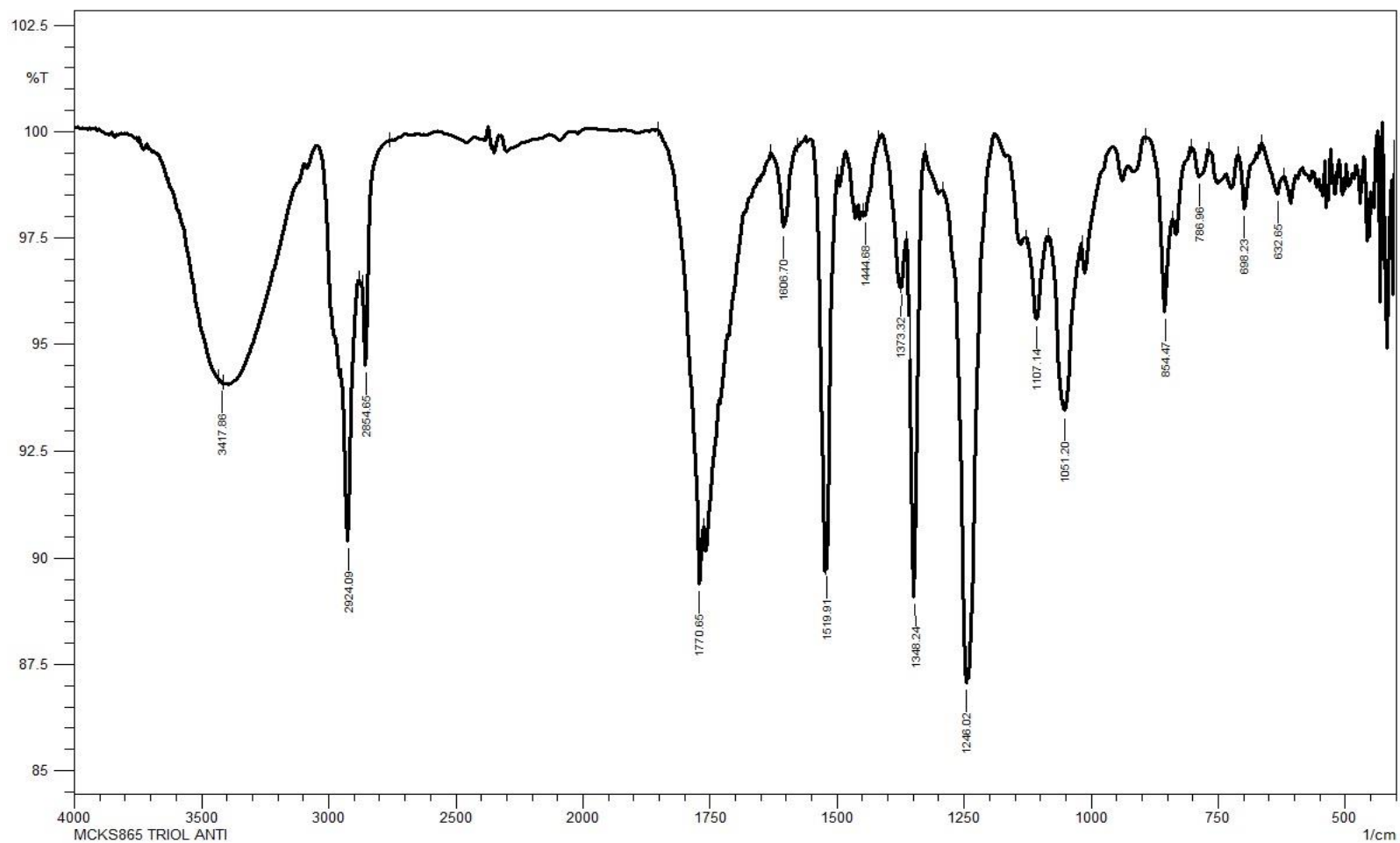
jan13mckH1  
Maria - MCK 986 F25 - CD3OD - Avance 600 MHz - jan13mckH1 - 1H



Anexo 35: Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **125** na região de 6.2-4.1(CD<sub>3</sub>OD, 600 MHz).



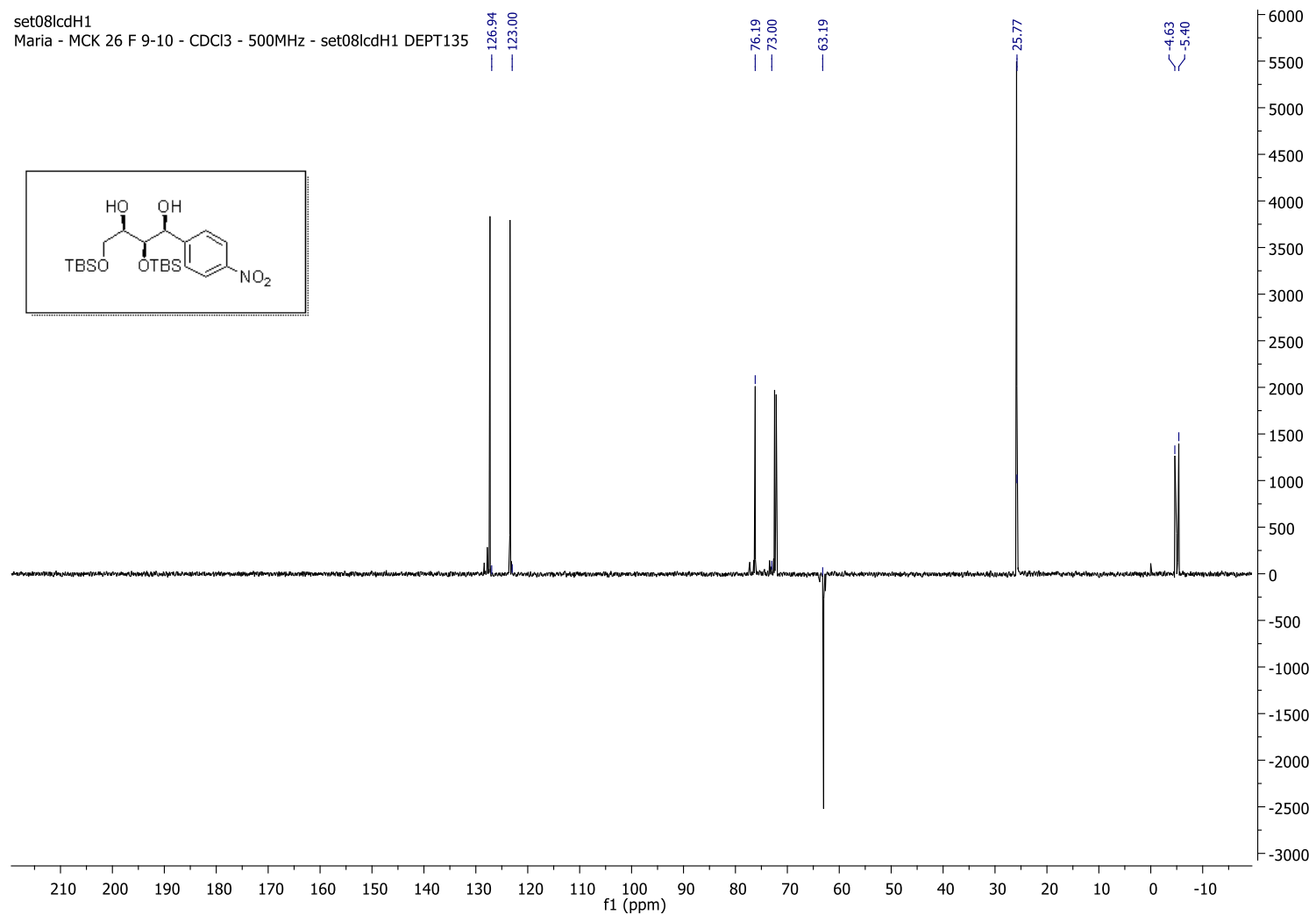
Anexo 36: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 125 ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 150 MHz).



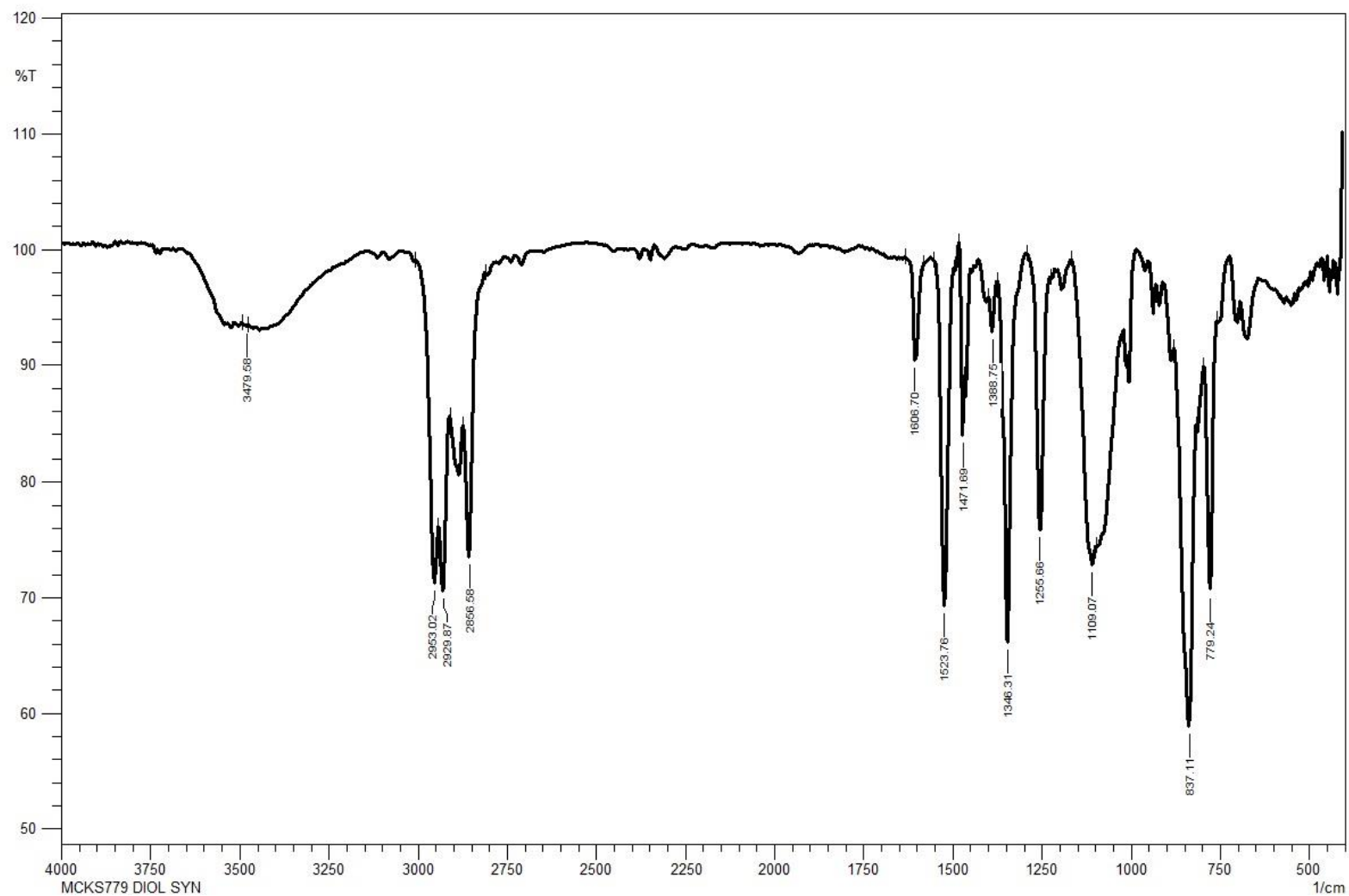
**Anexo 37:** Espectro de IV do composto **125** (Filme, NaCl).





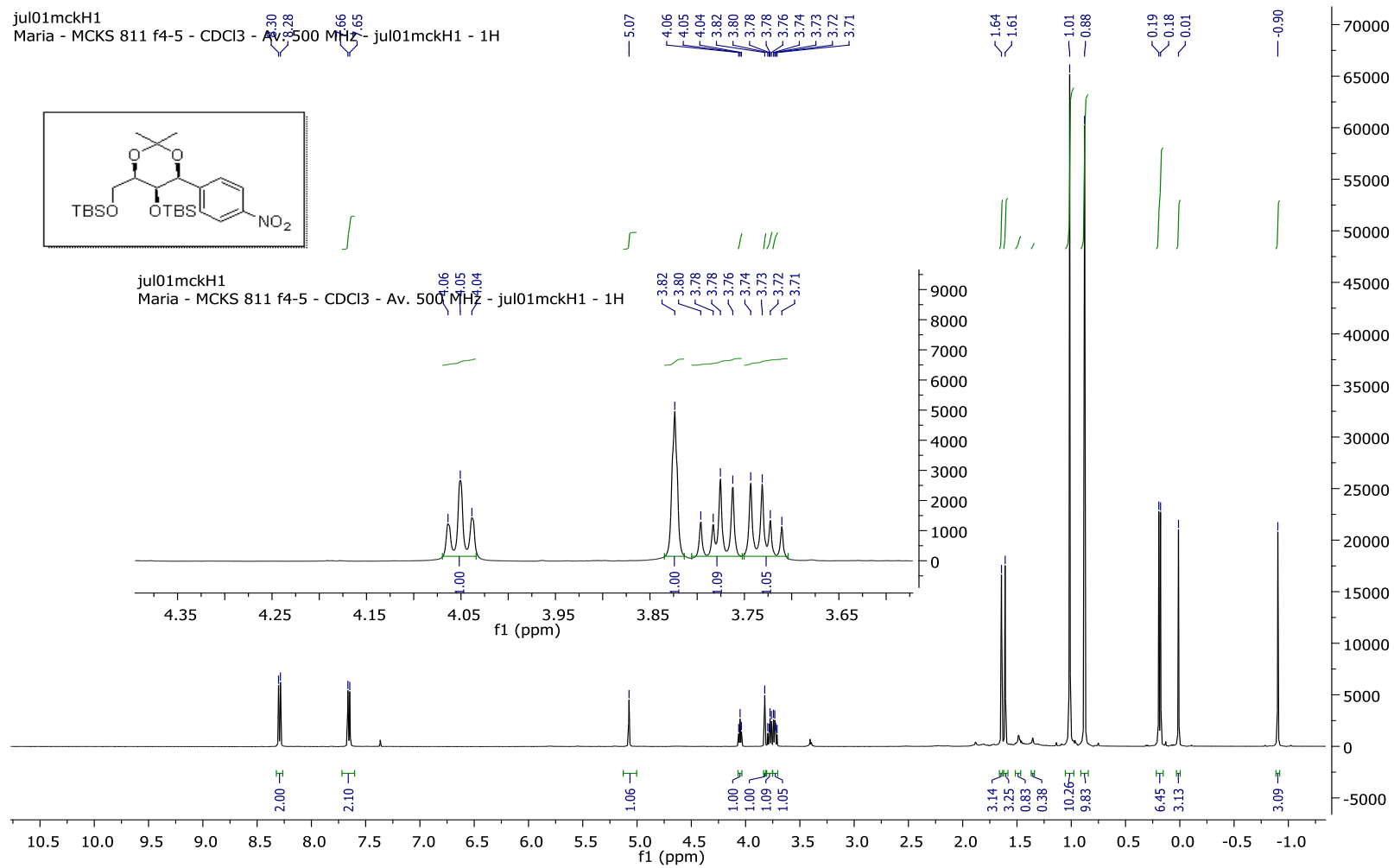


**Anexo 40:** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (DEPT135) do composto **160** (CDCl<sub>3</sub>, 150 MHz).



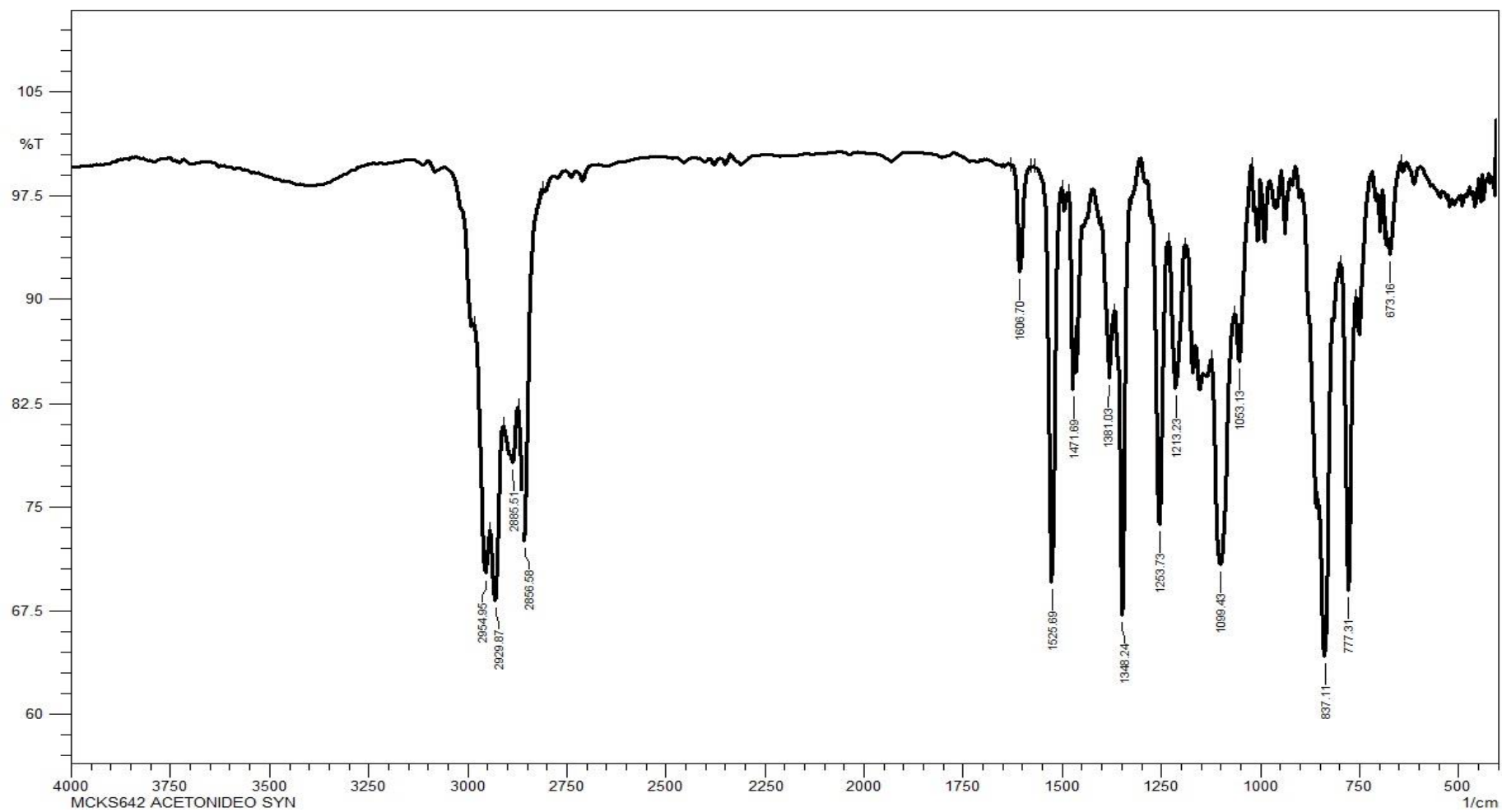
**Anexo 41:** Espectro de IV do composto **160** (Filme, NaCl).



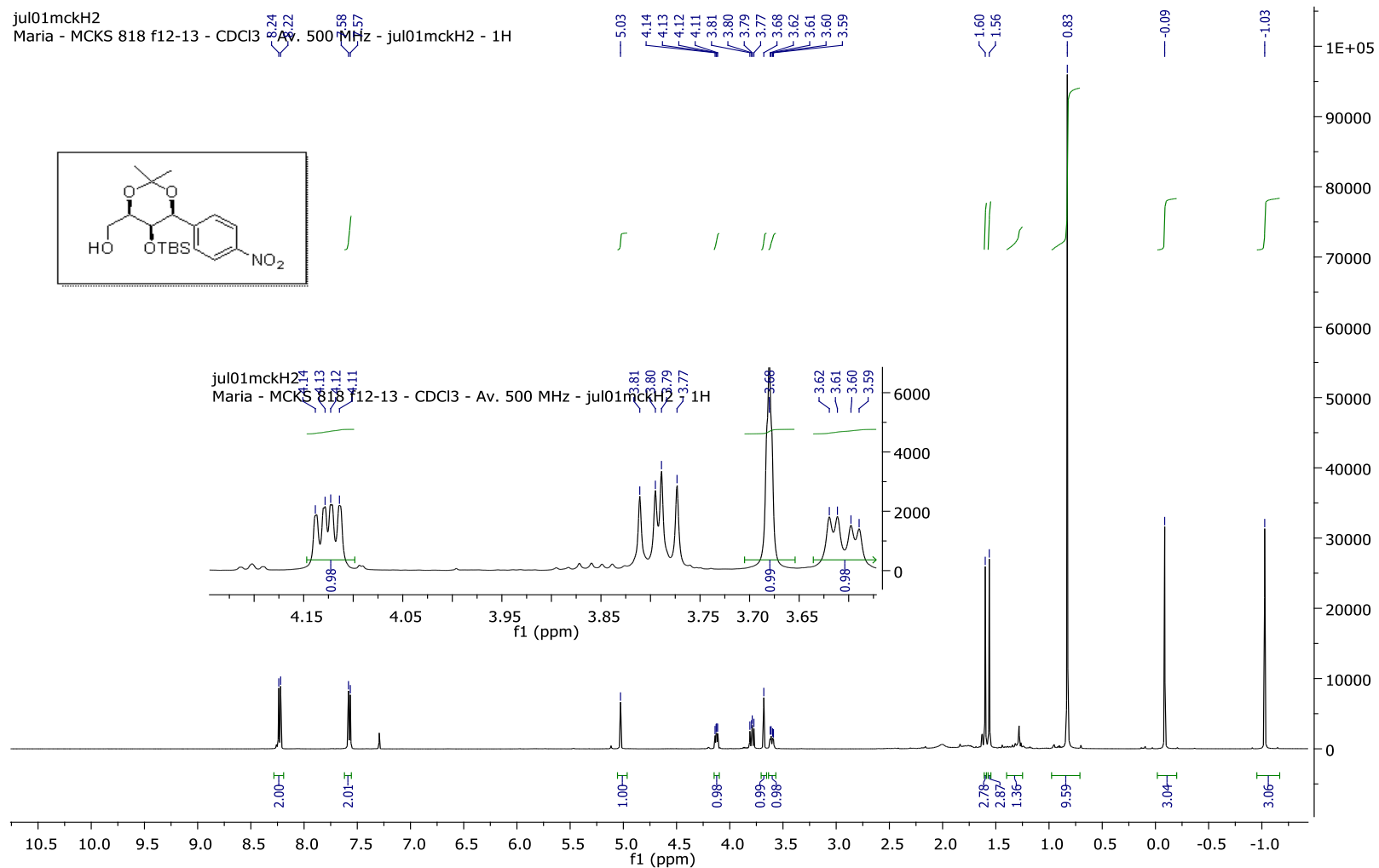


**Anexo 42:** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **161** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz).

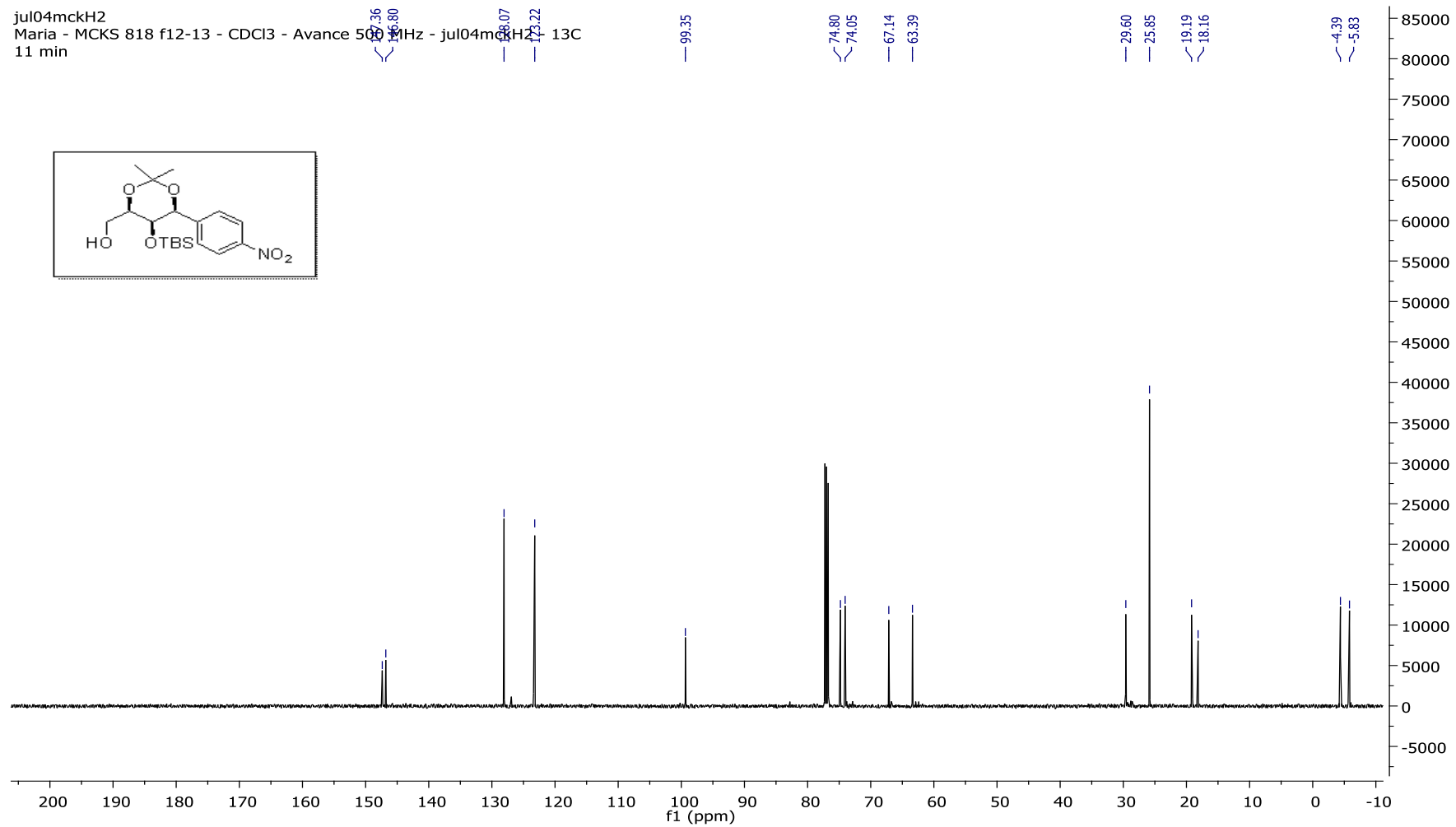




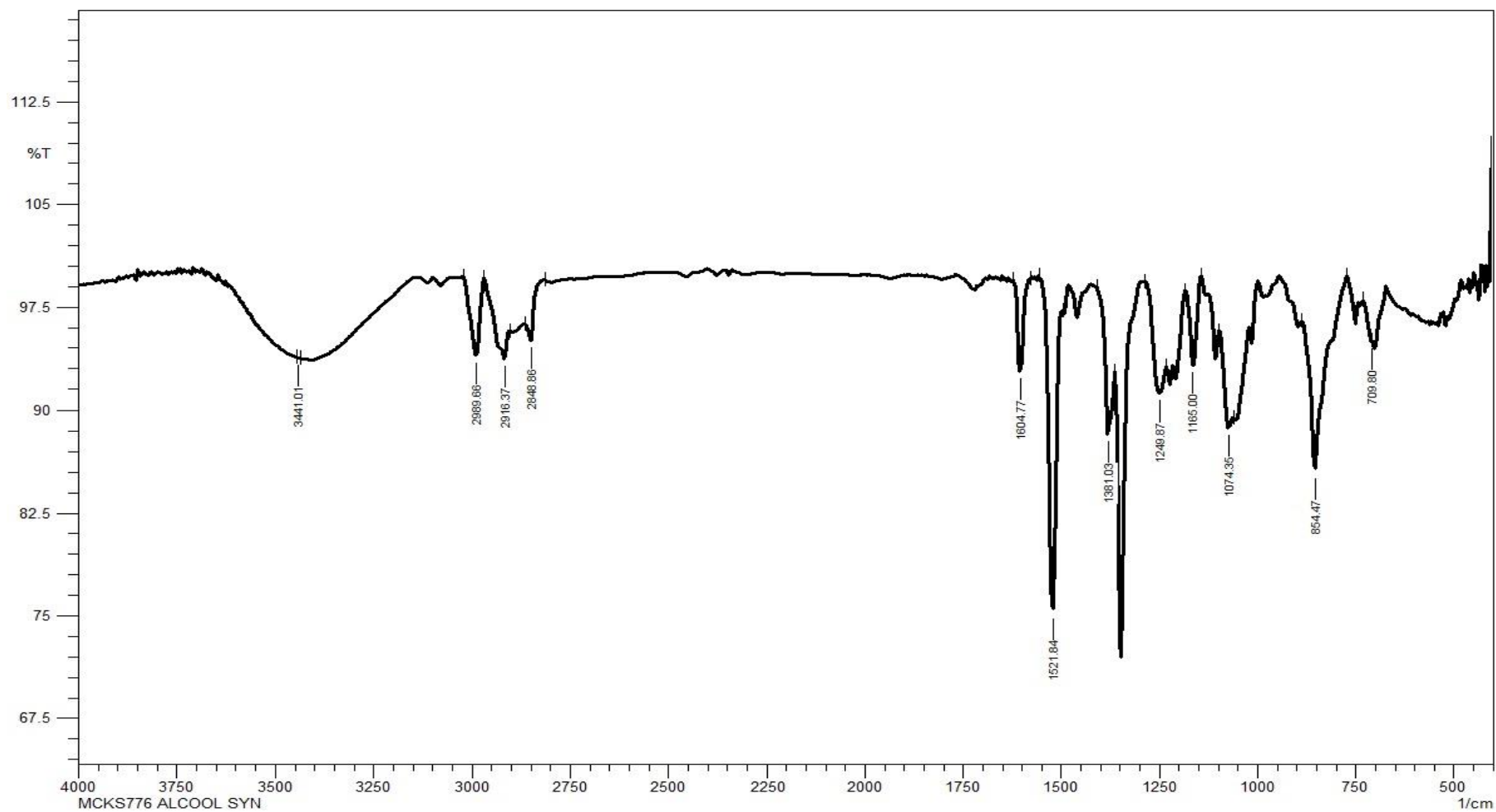
Anexo 44: Espectro de IV do composto **161** (Filme, NaCl).



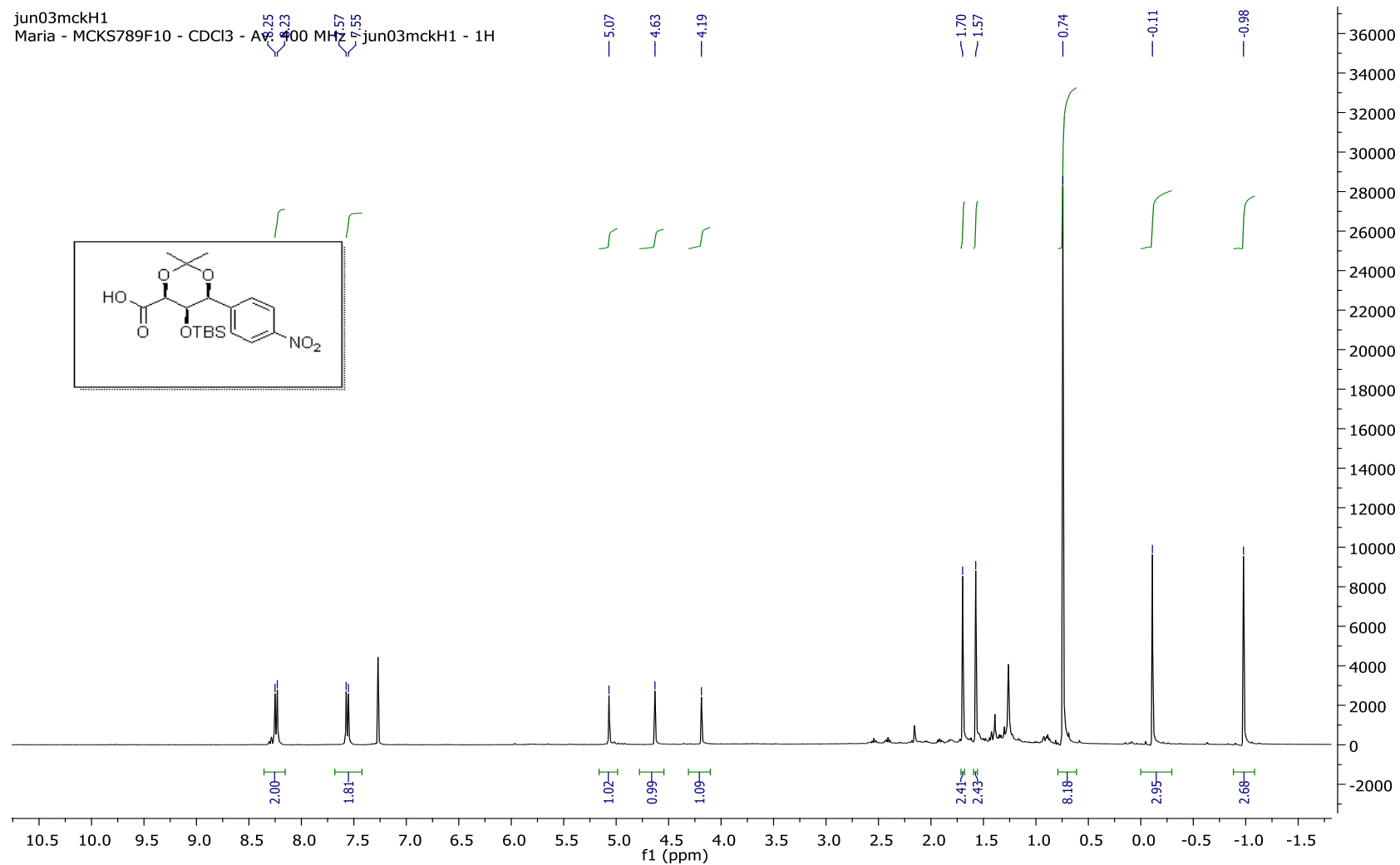
Anexo 45: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **162** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz).



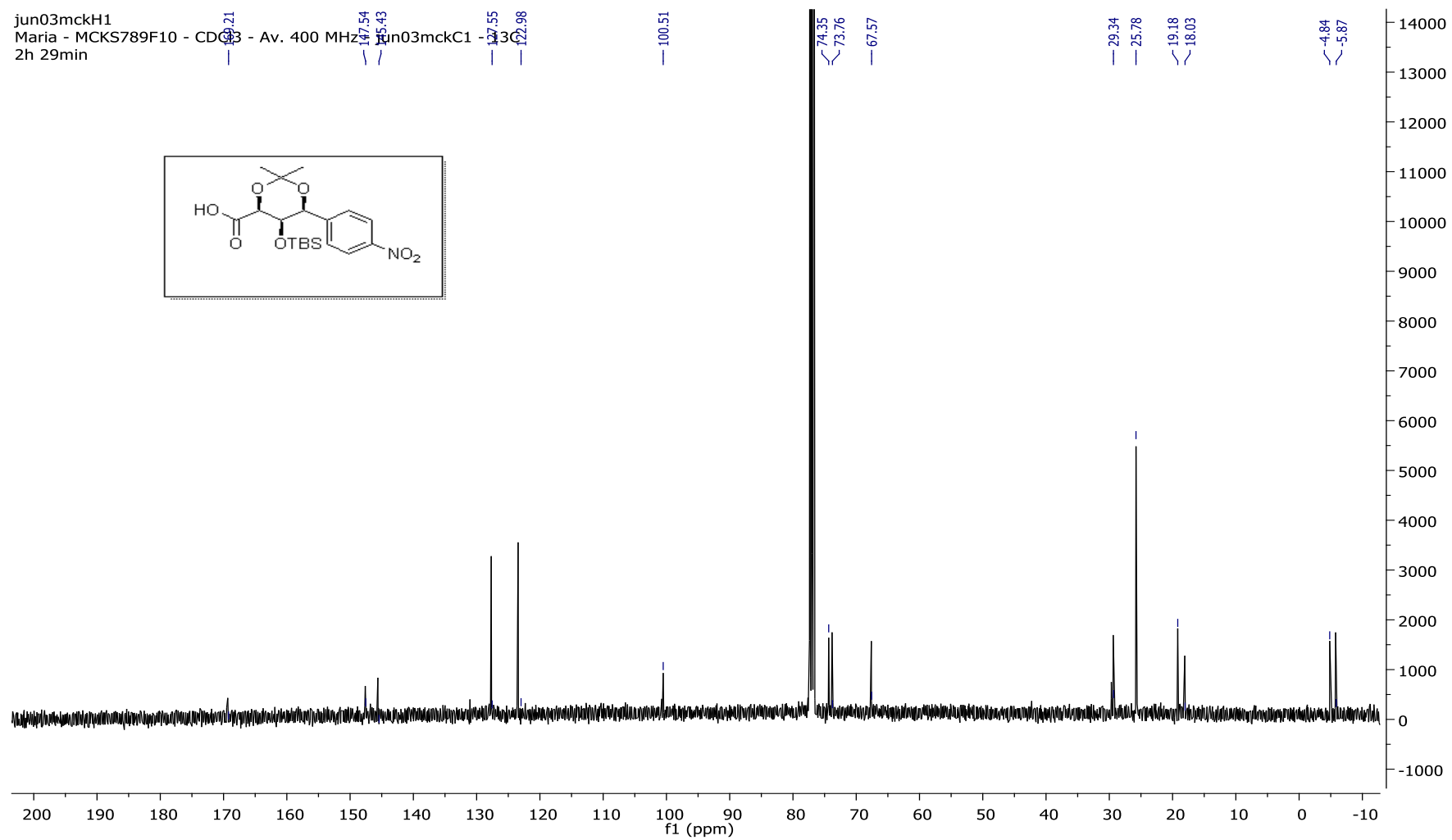
Anexo 46: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **162** ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz).



Anexo 47: Espectro de IV do composto **162** (Filme, NaCl).

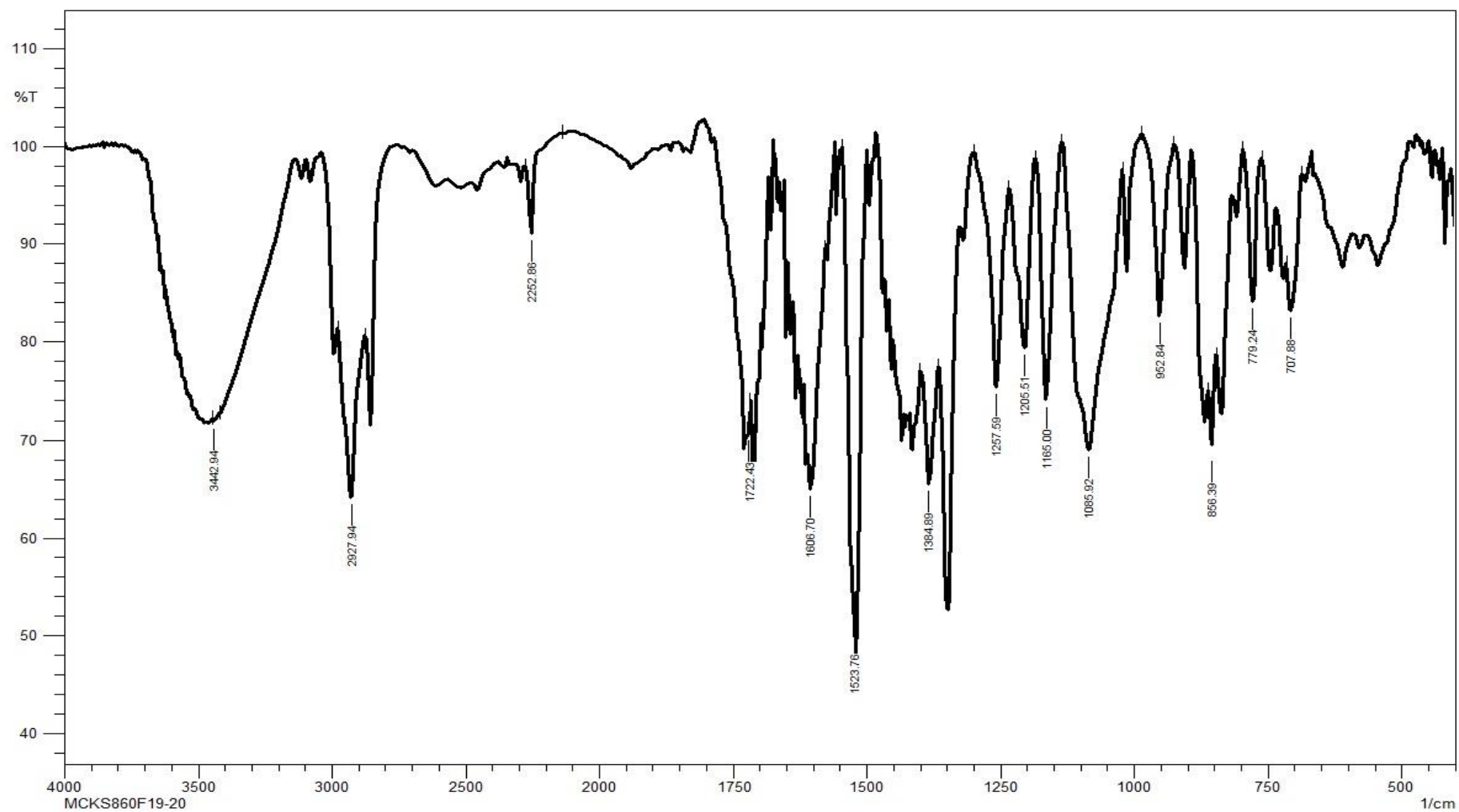


Anexo 48: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **163** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz).

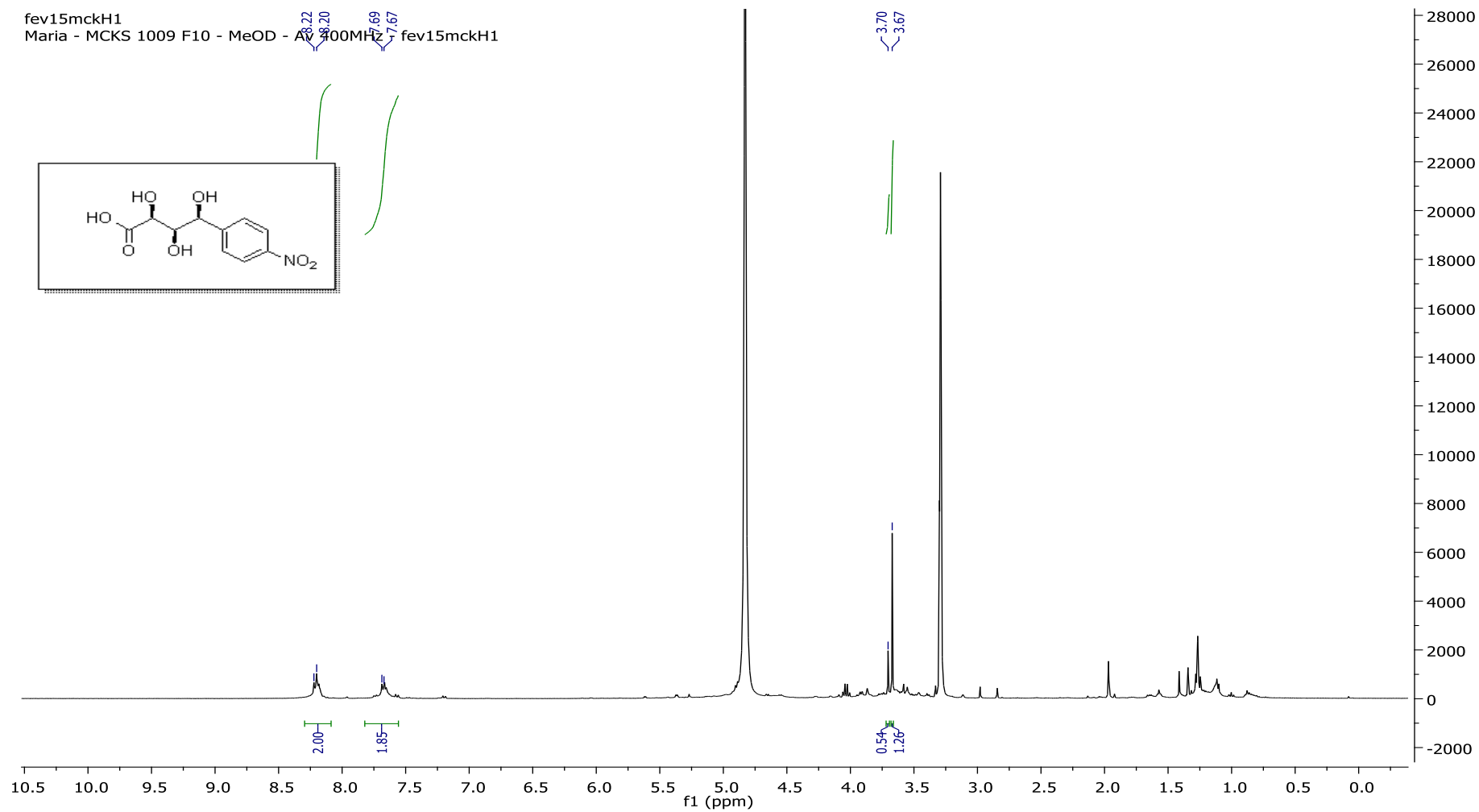


Anexo 49: Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto **163** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz).

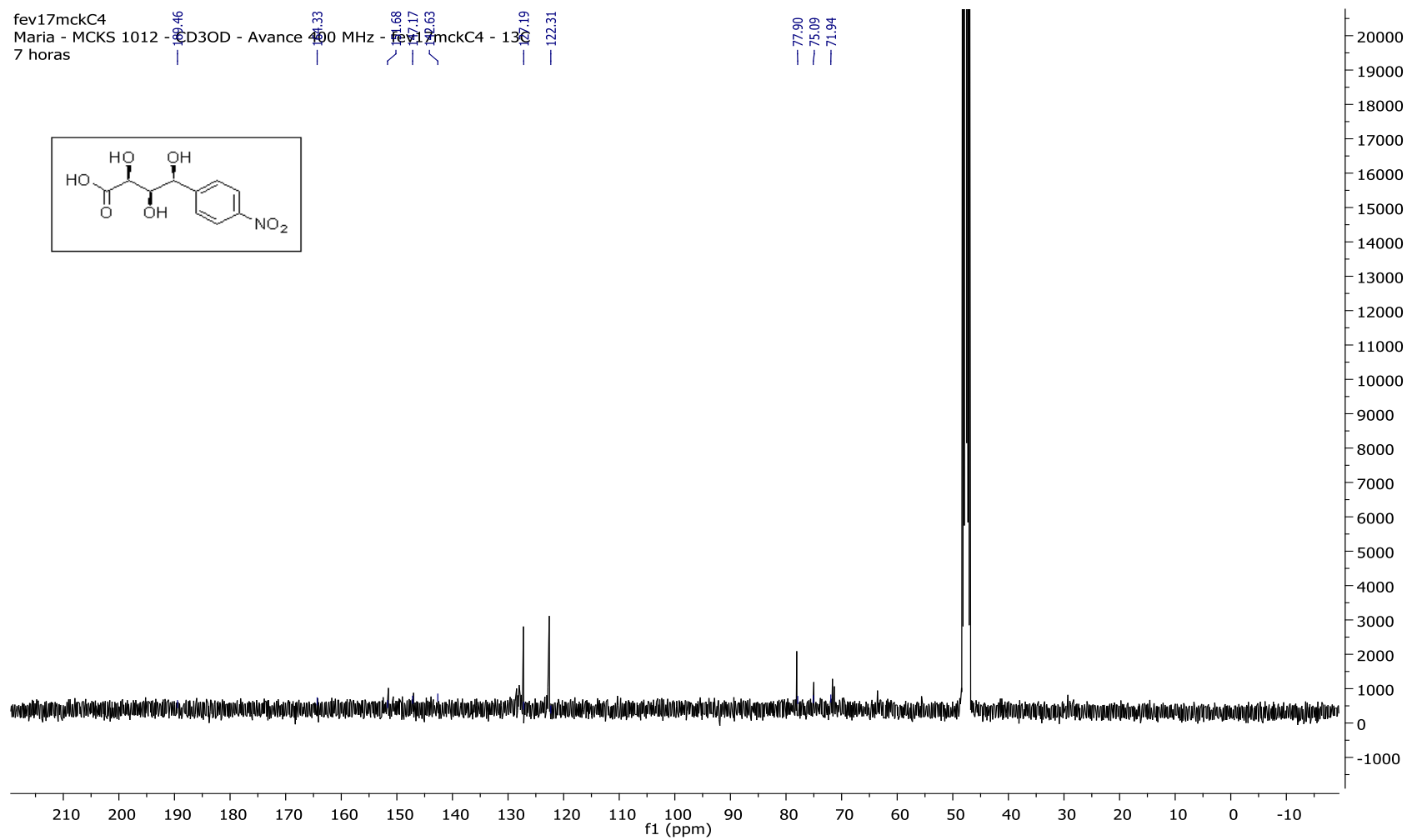




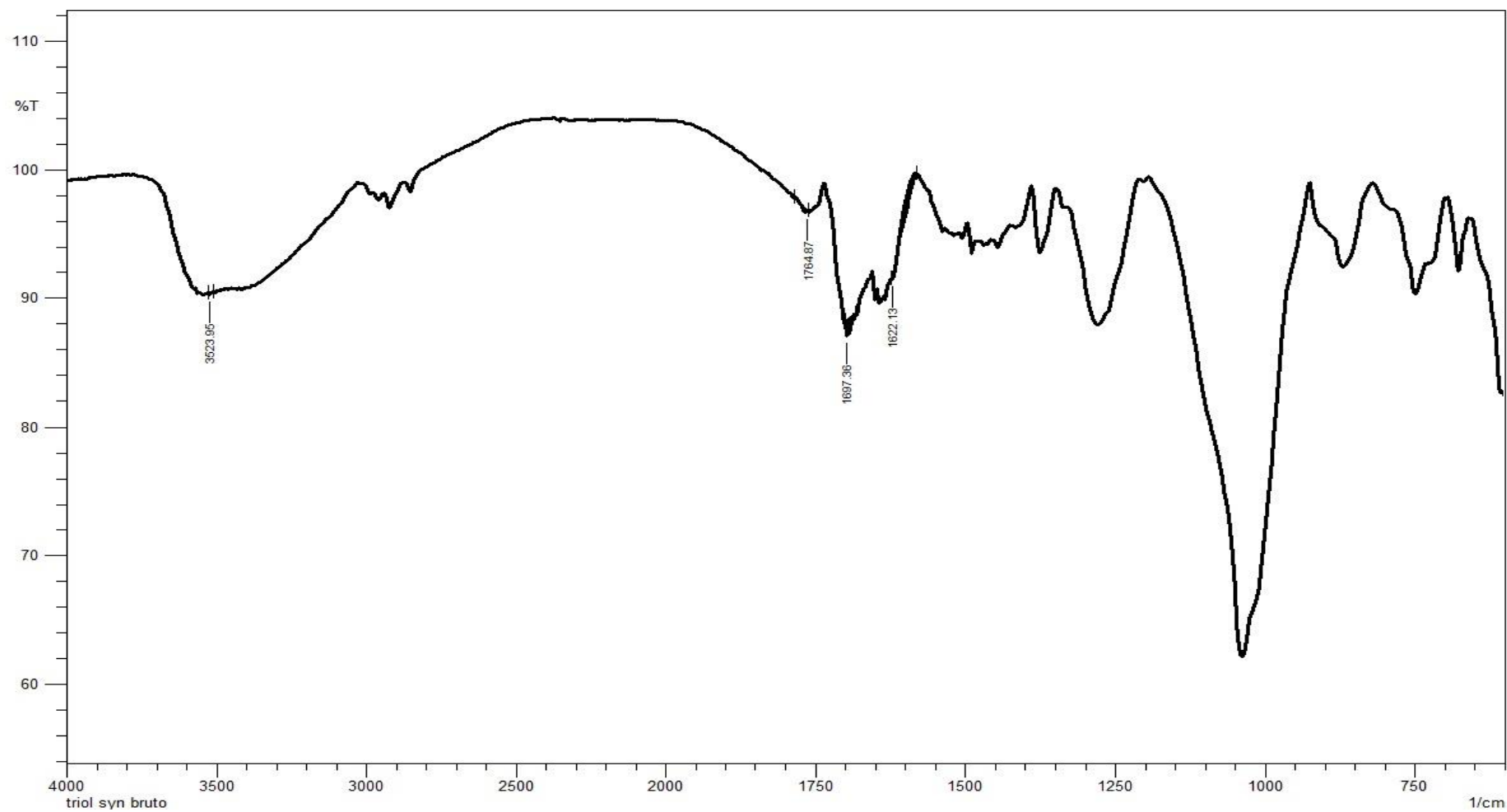
Anexo 50: Espectro de IV do composto **163** (Filme, NaCl).



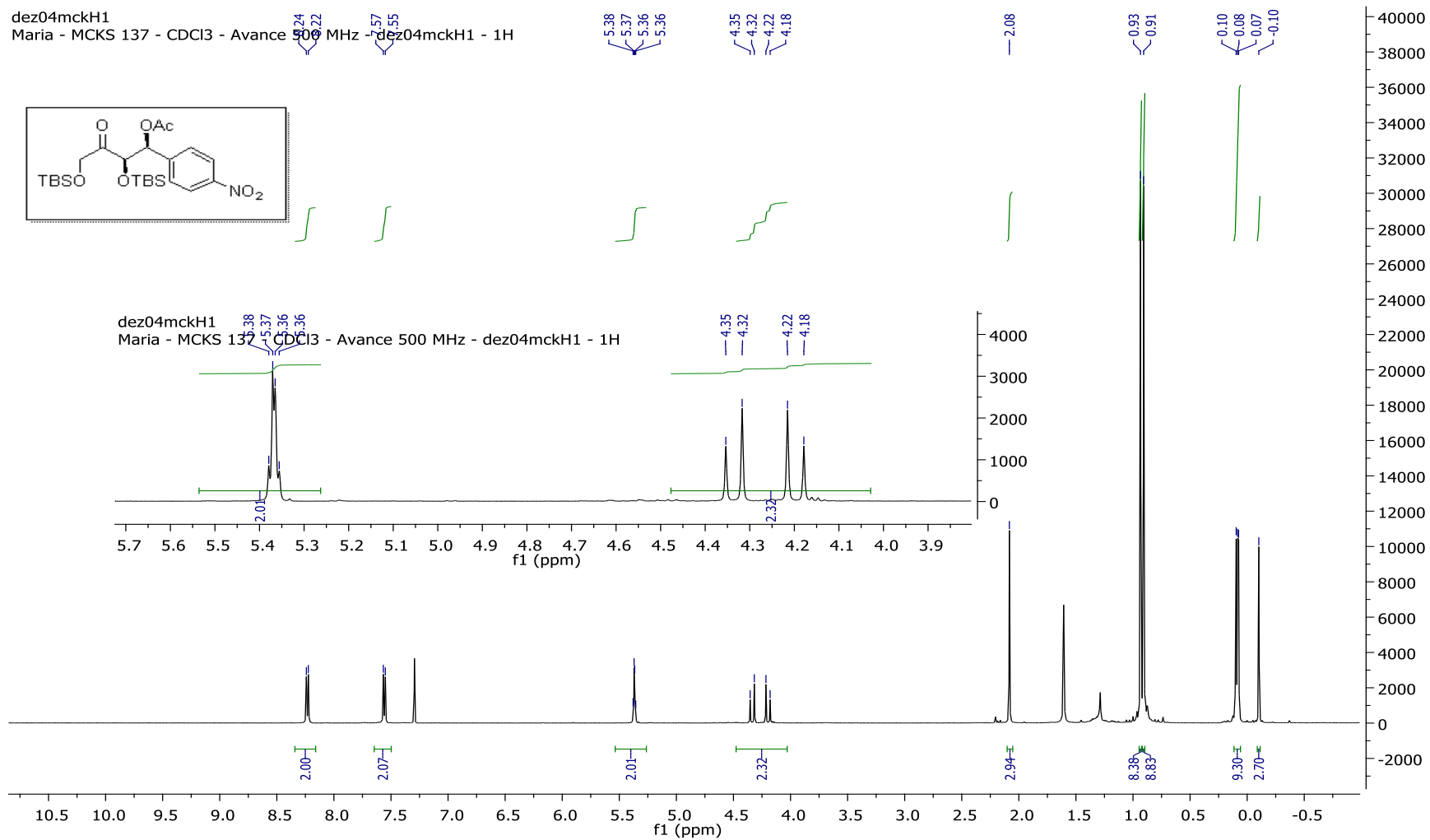
**Anexo 51:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **125'** ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz).



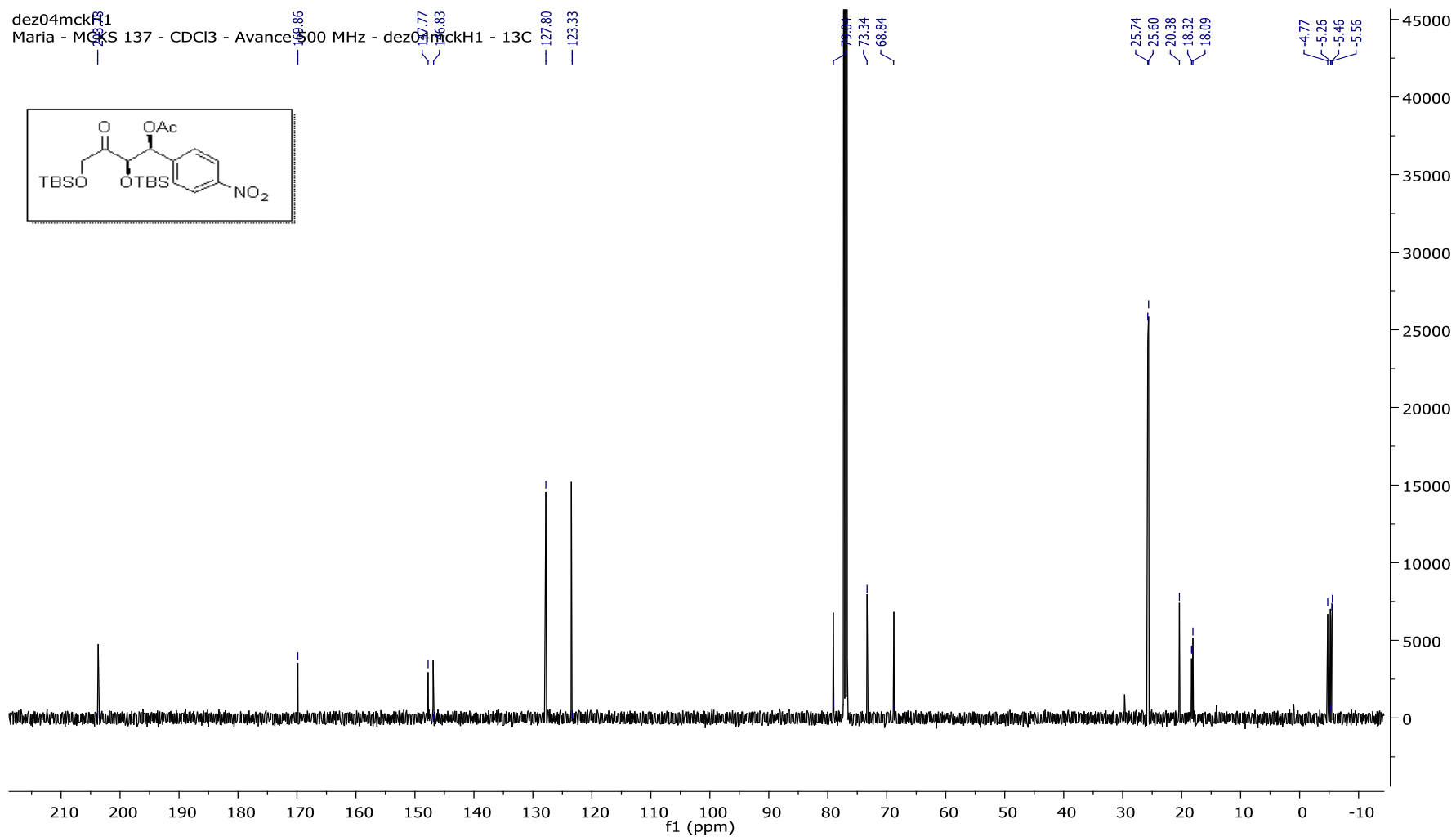
Anexo 52: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **125**( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 100 MHz).



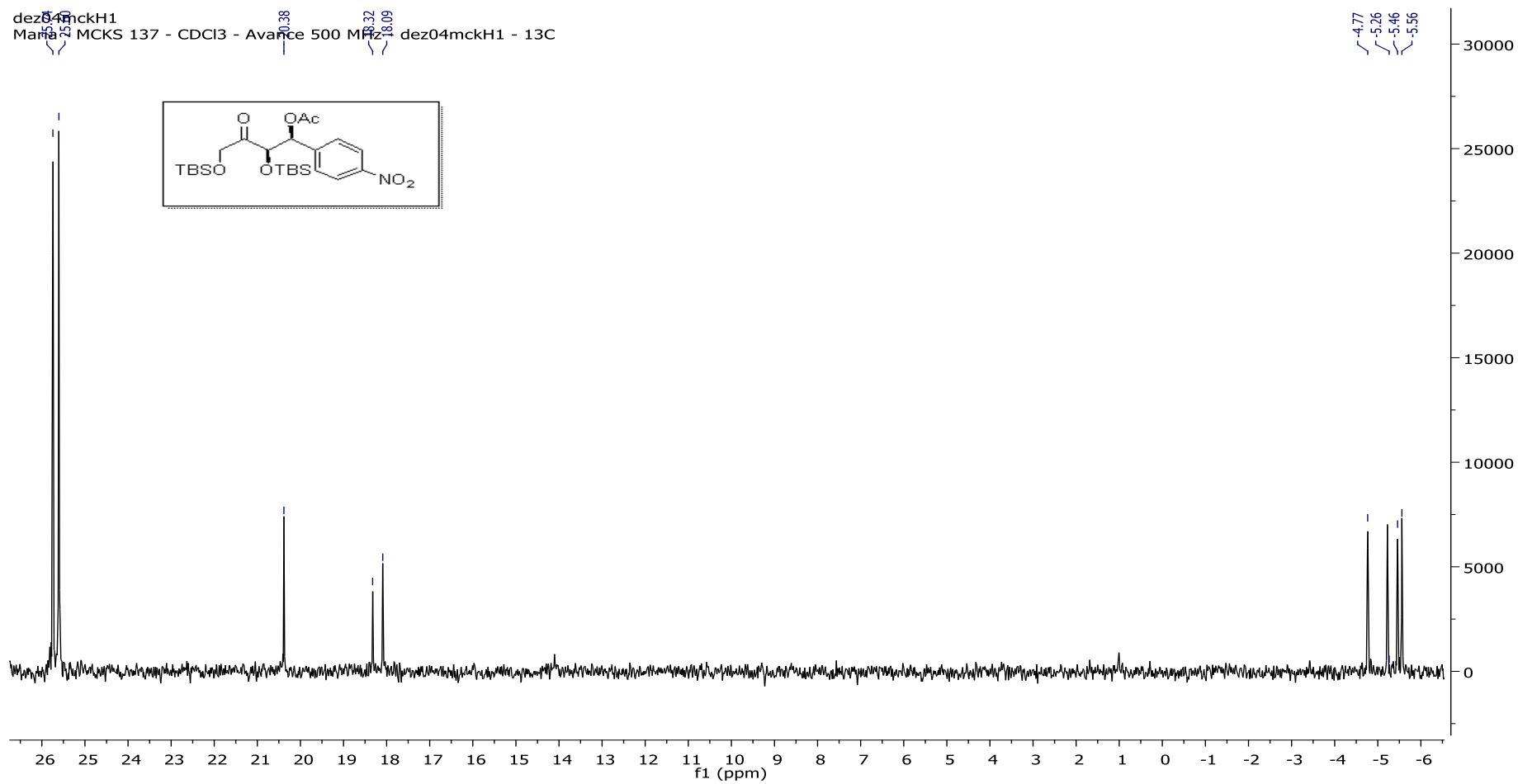
**Anexo 53:** Espectro de IV do composto **125'** (Filme, NaCl).



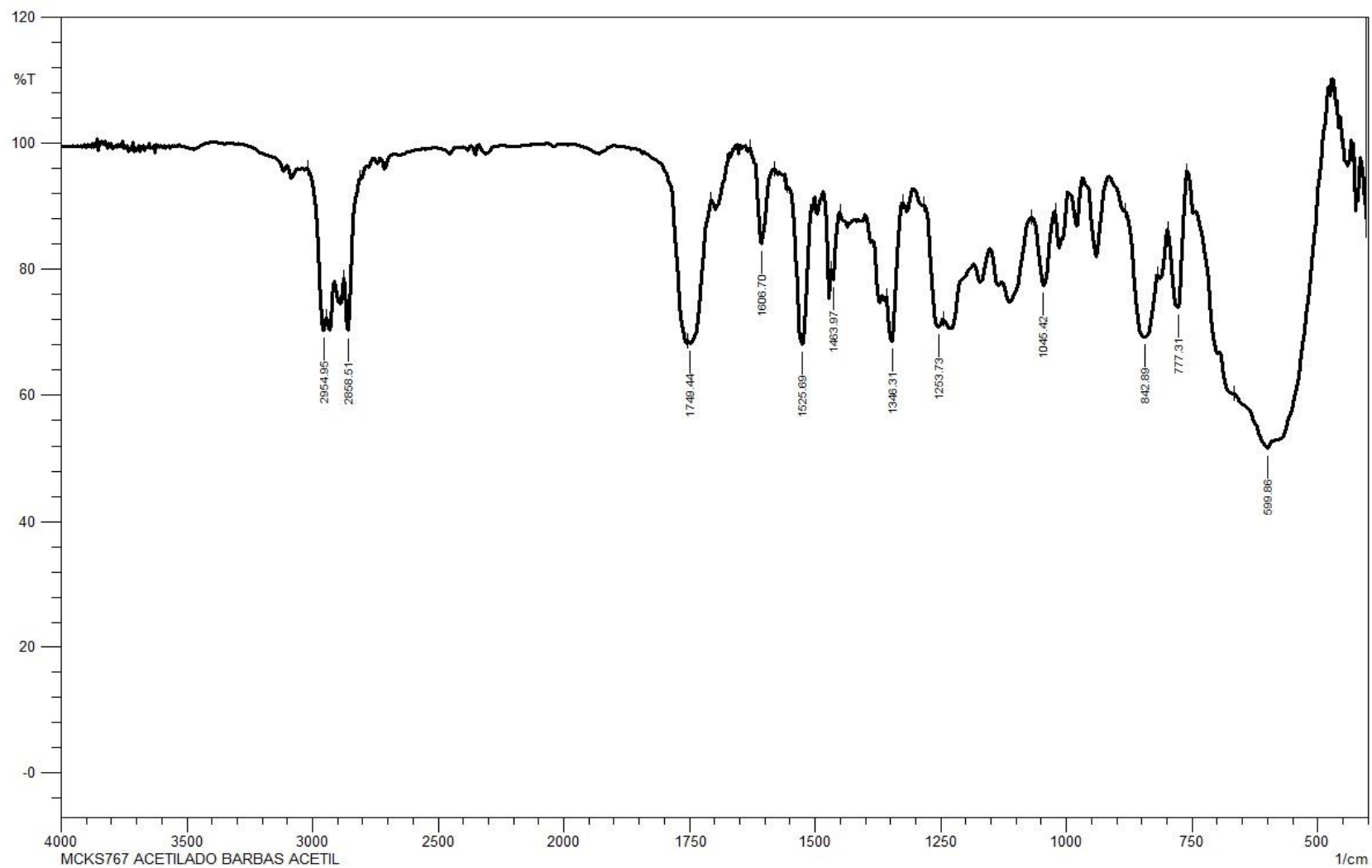
Anexo 54: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **164** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz).



Anexo 55: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **164** ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz).



**Anexo 56:** Expansão do espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto **164** na região de -6-26 ppm (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz).



Anexo 57: Espectro de IV do composto **164** (Pastilha, KBr).



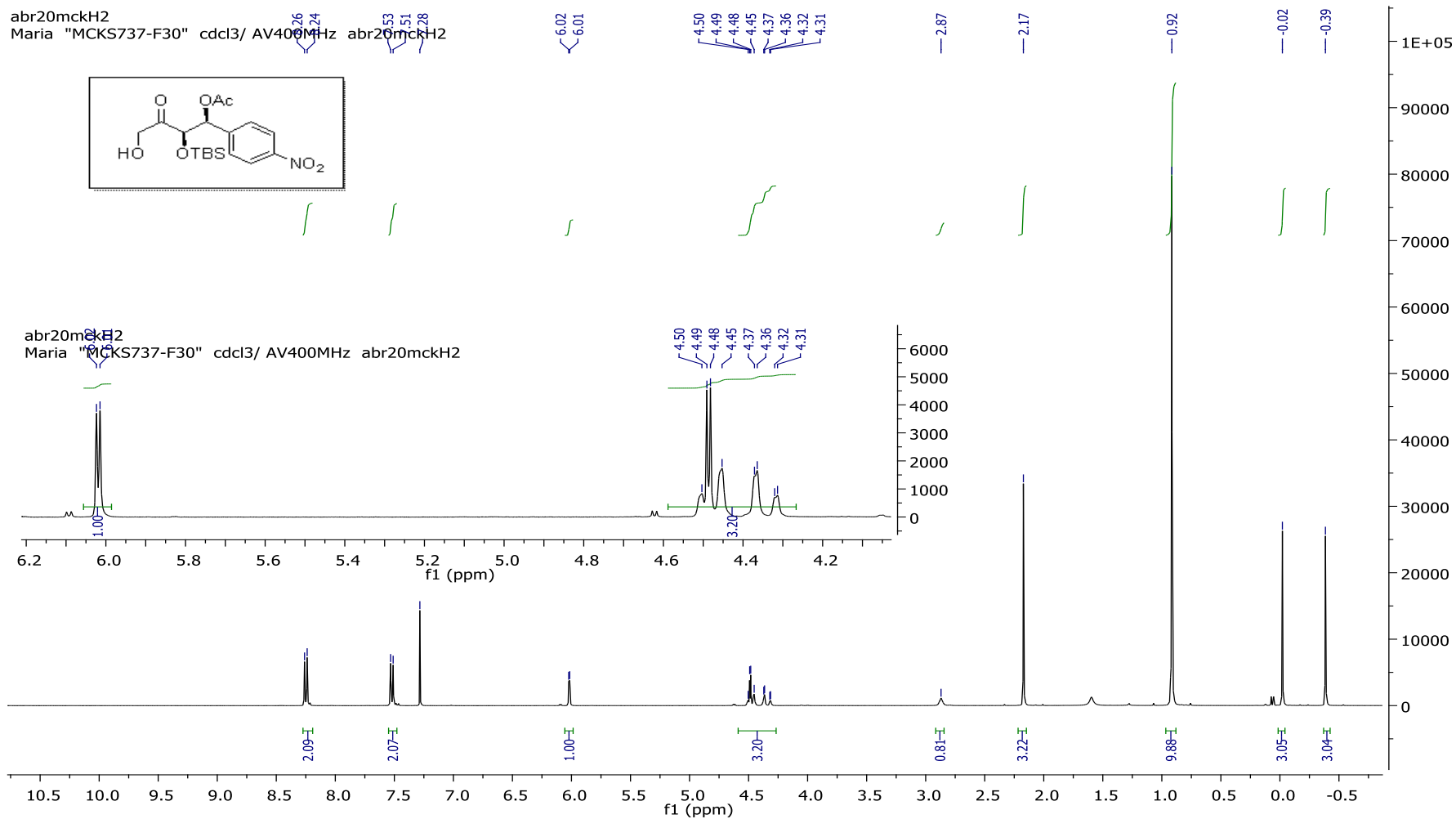
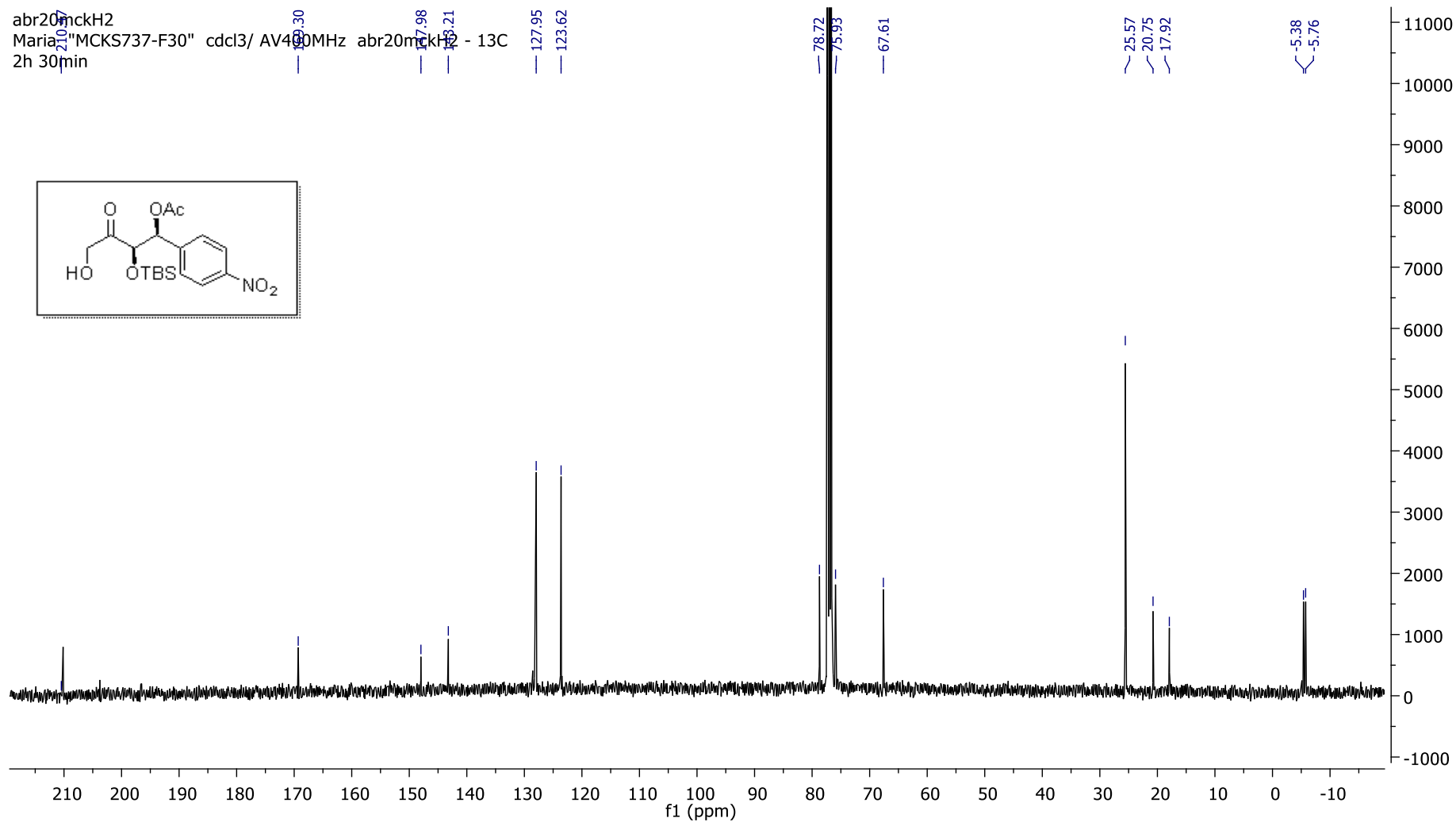
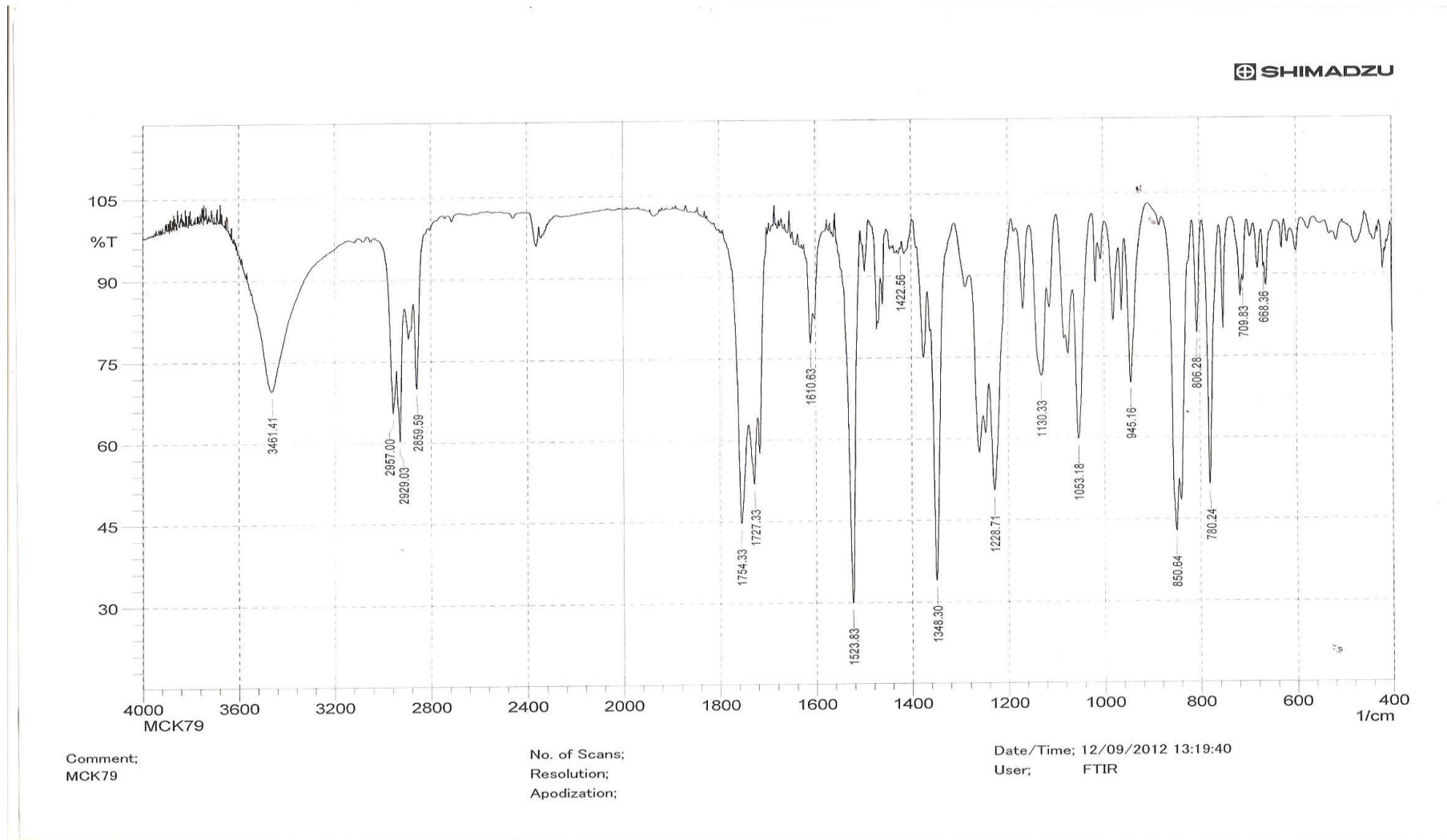


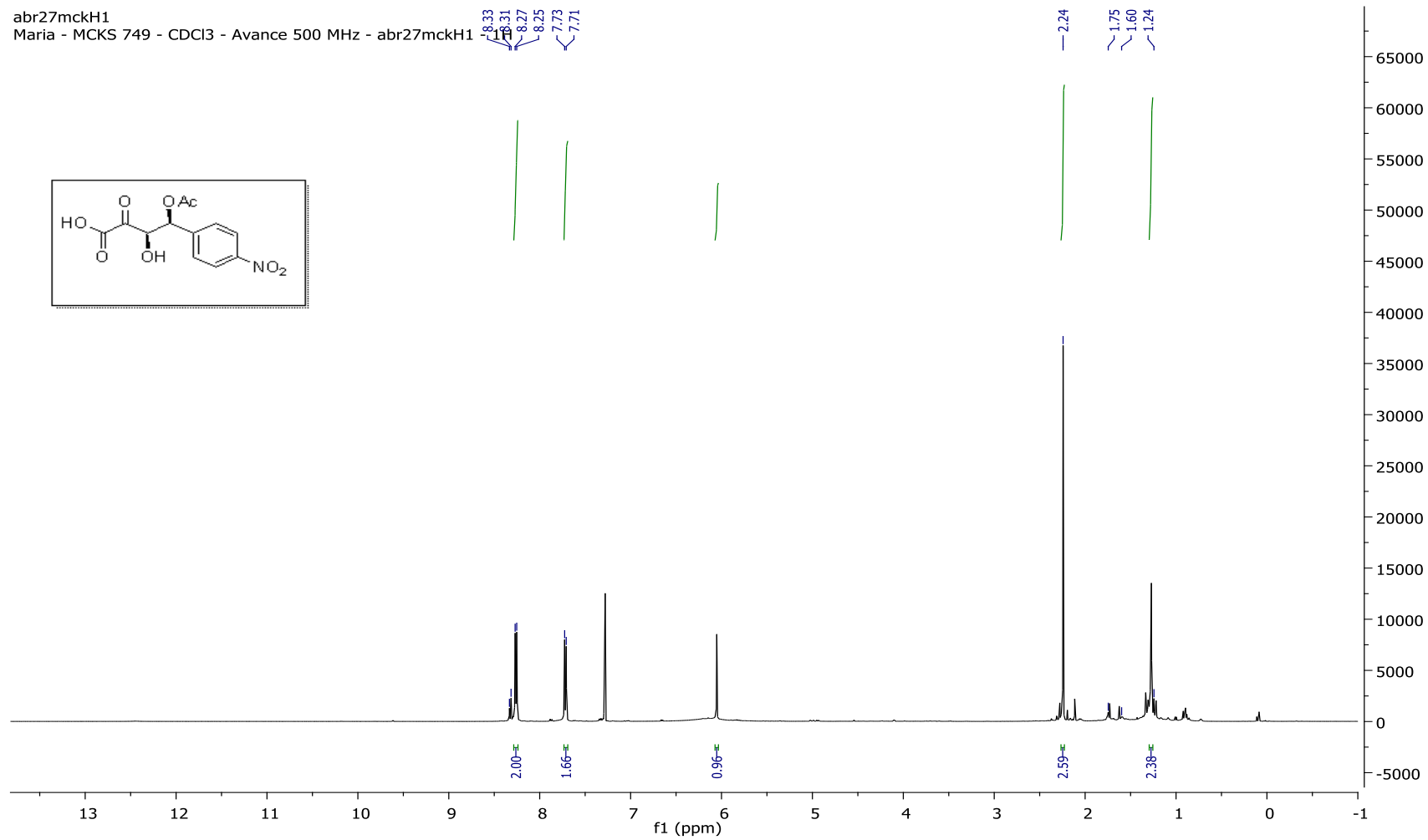
Figura 58: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **165** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz).



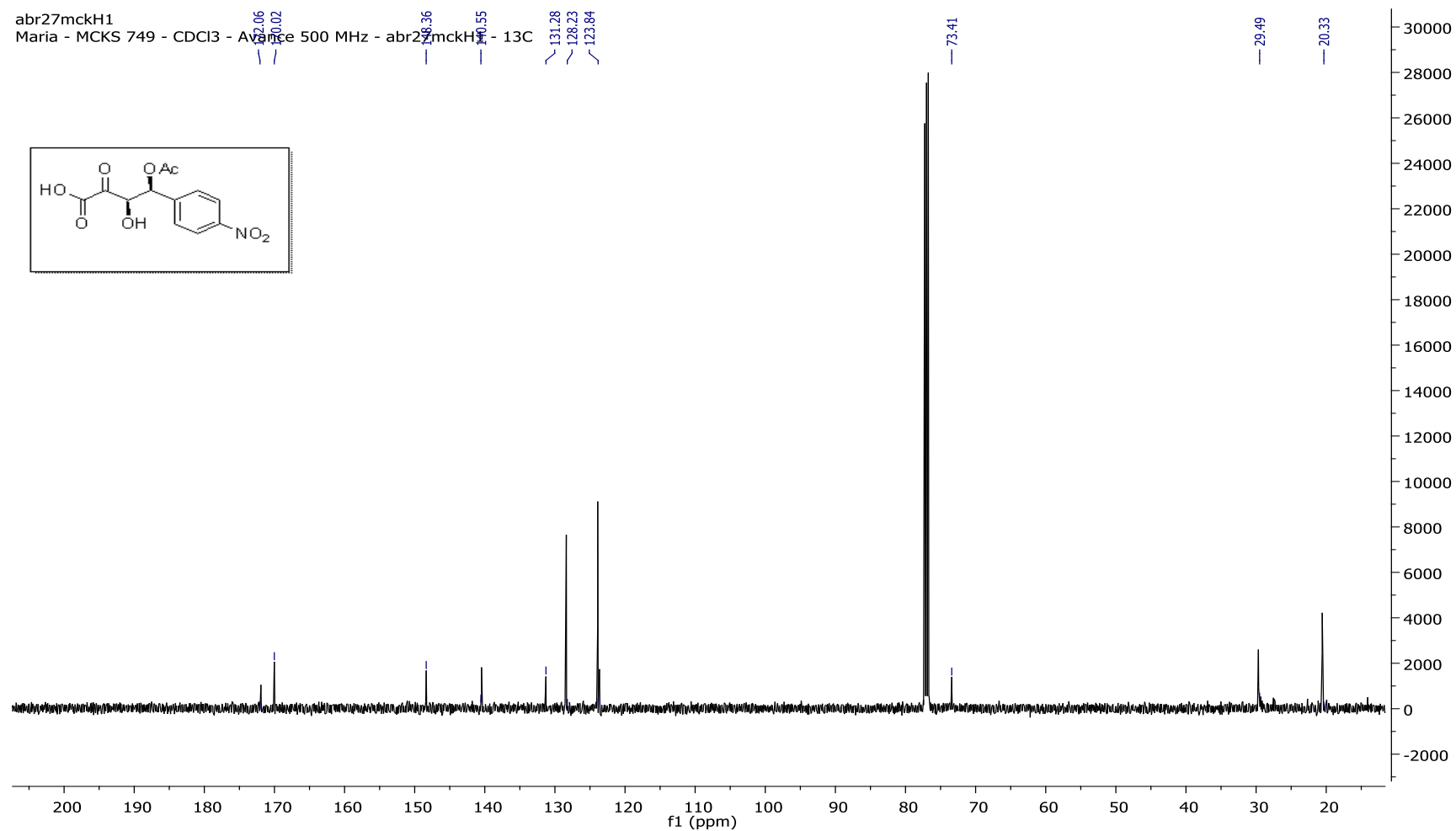
Anexo 59: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **165** ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz).



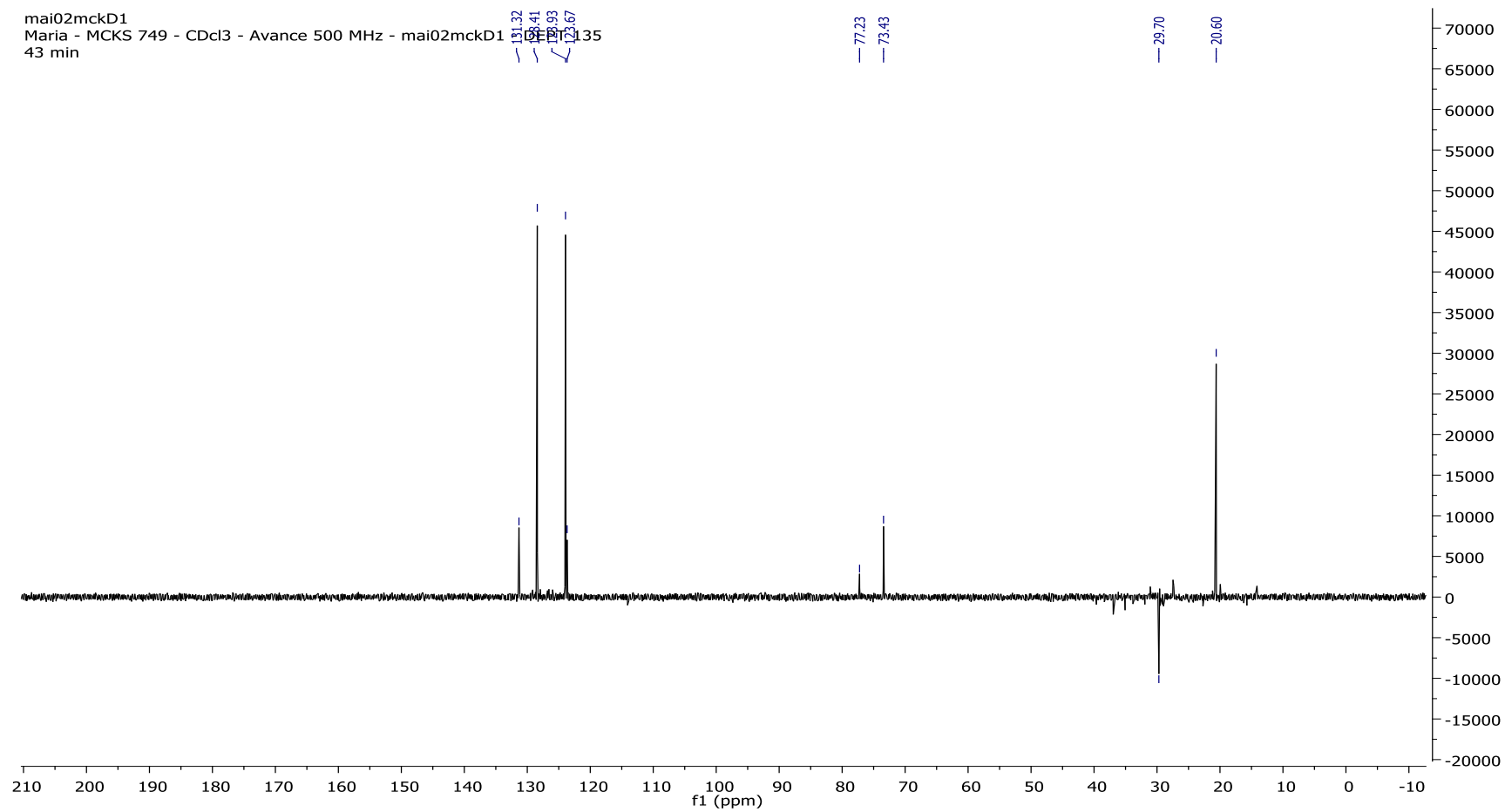
Anexo 60: Espectro de IV do composto 165 (Pastilha, KBr).



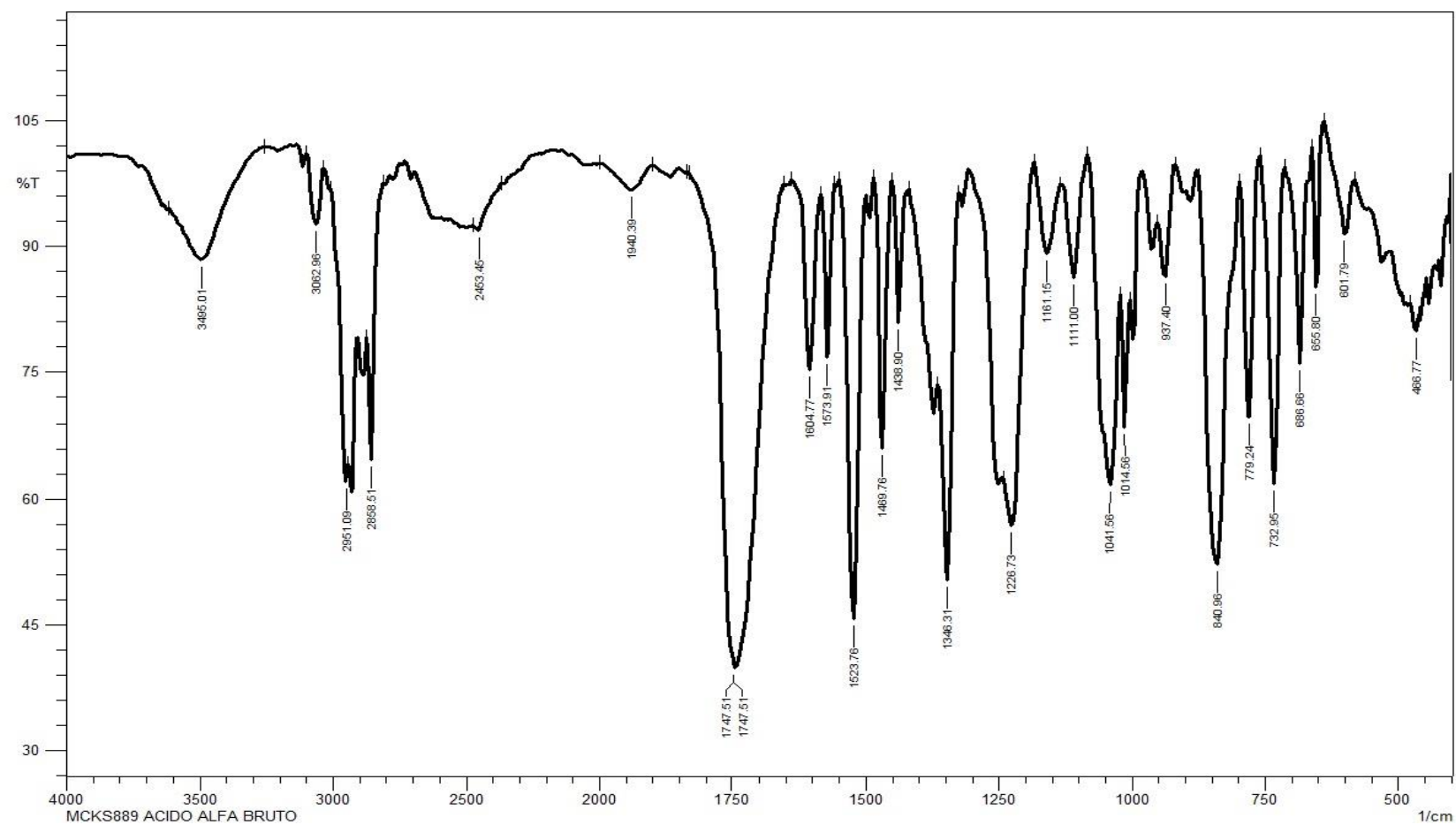
Anexo 61: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **127** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz).



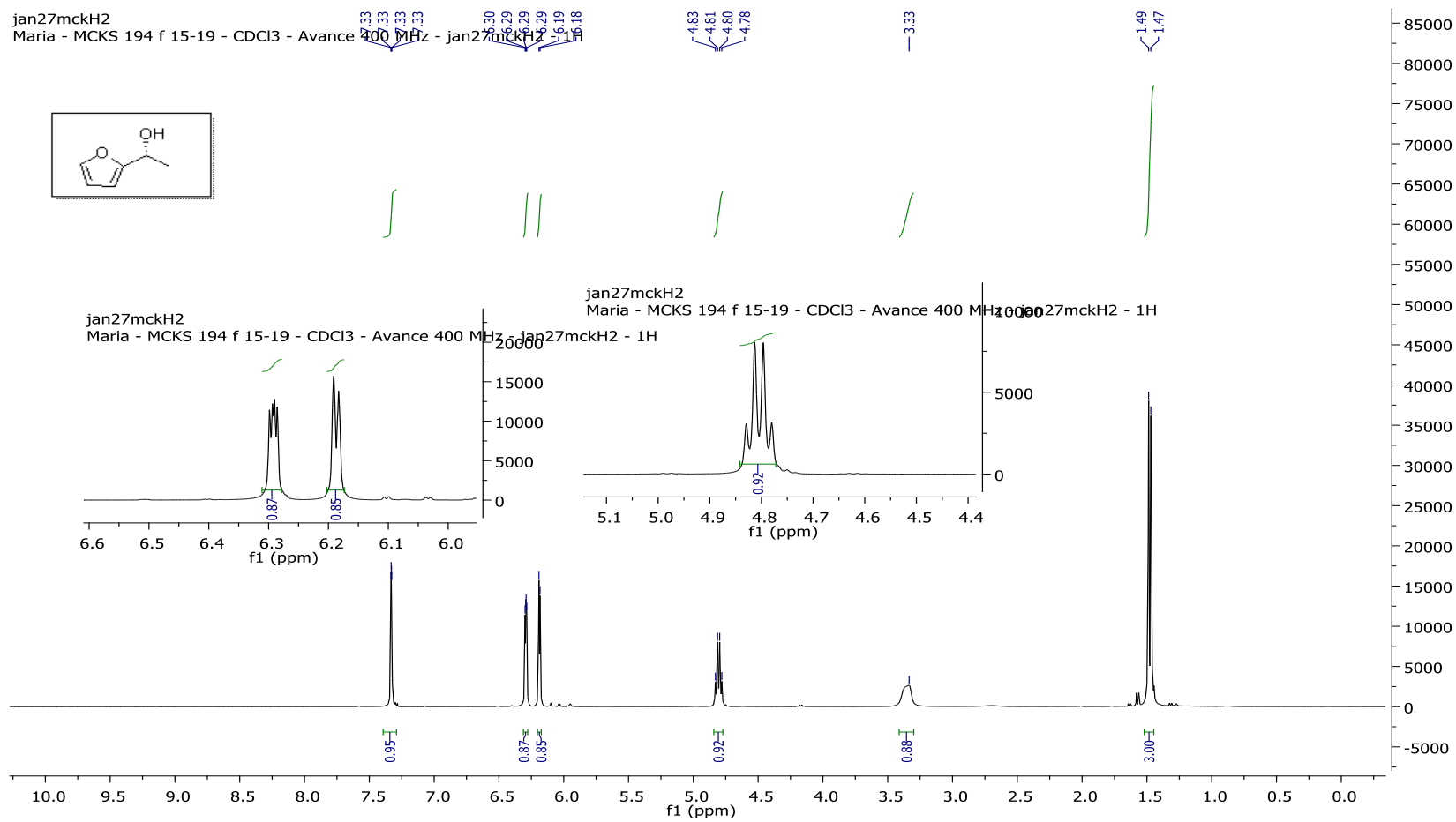
Anexo 62: Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto **127** (CDCl<sub>3</sub>, 125MHz).



**Anexo 63:** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (DEPT 135) do composto **127** (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz).

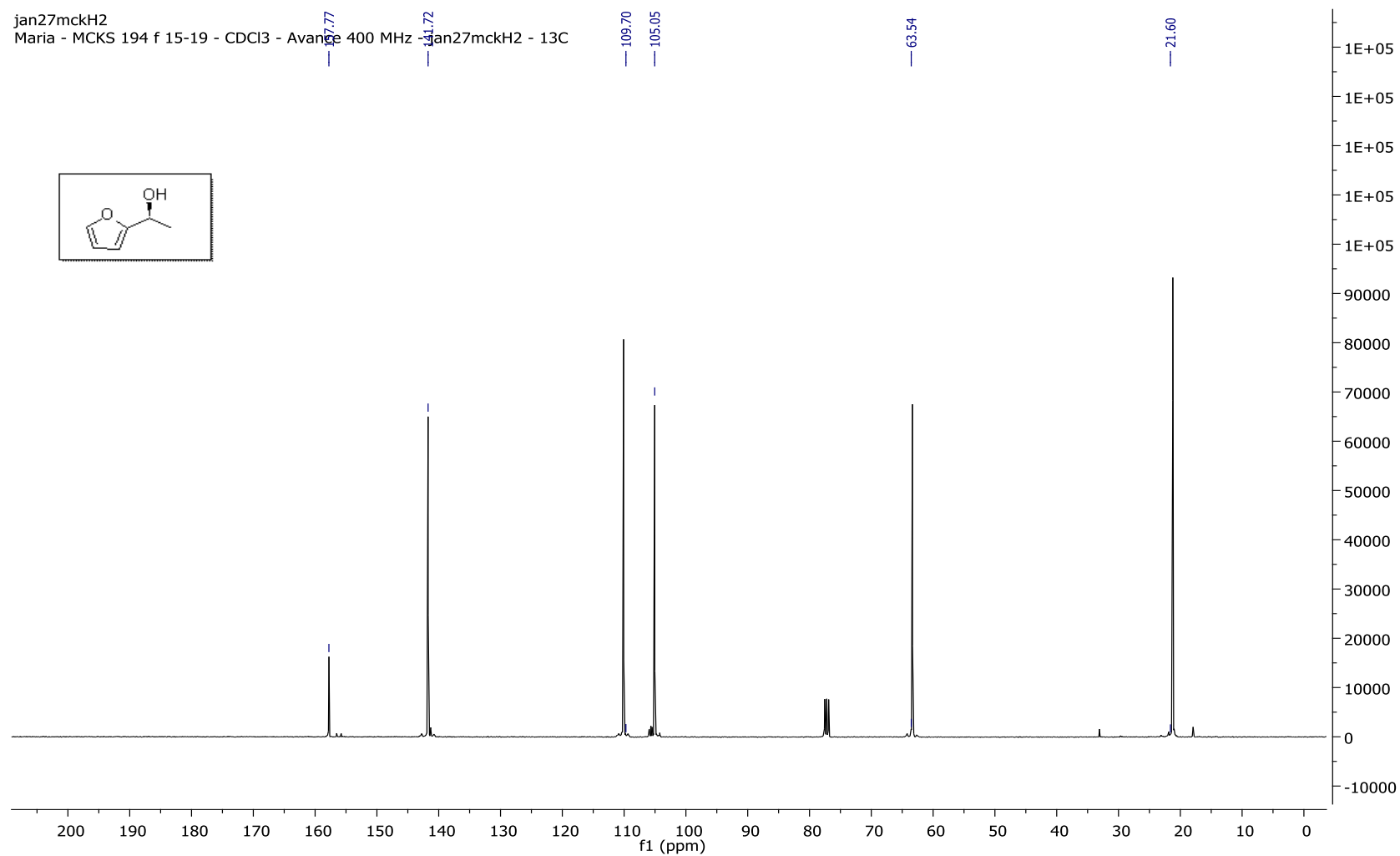


Anexo 64: Espectro de IV do composto **127** (Filme, NaCl).

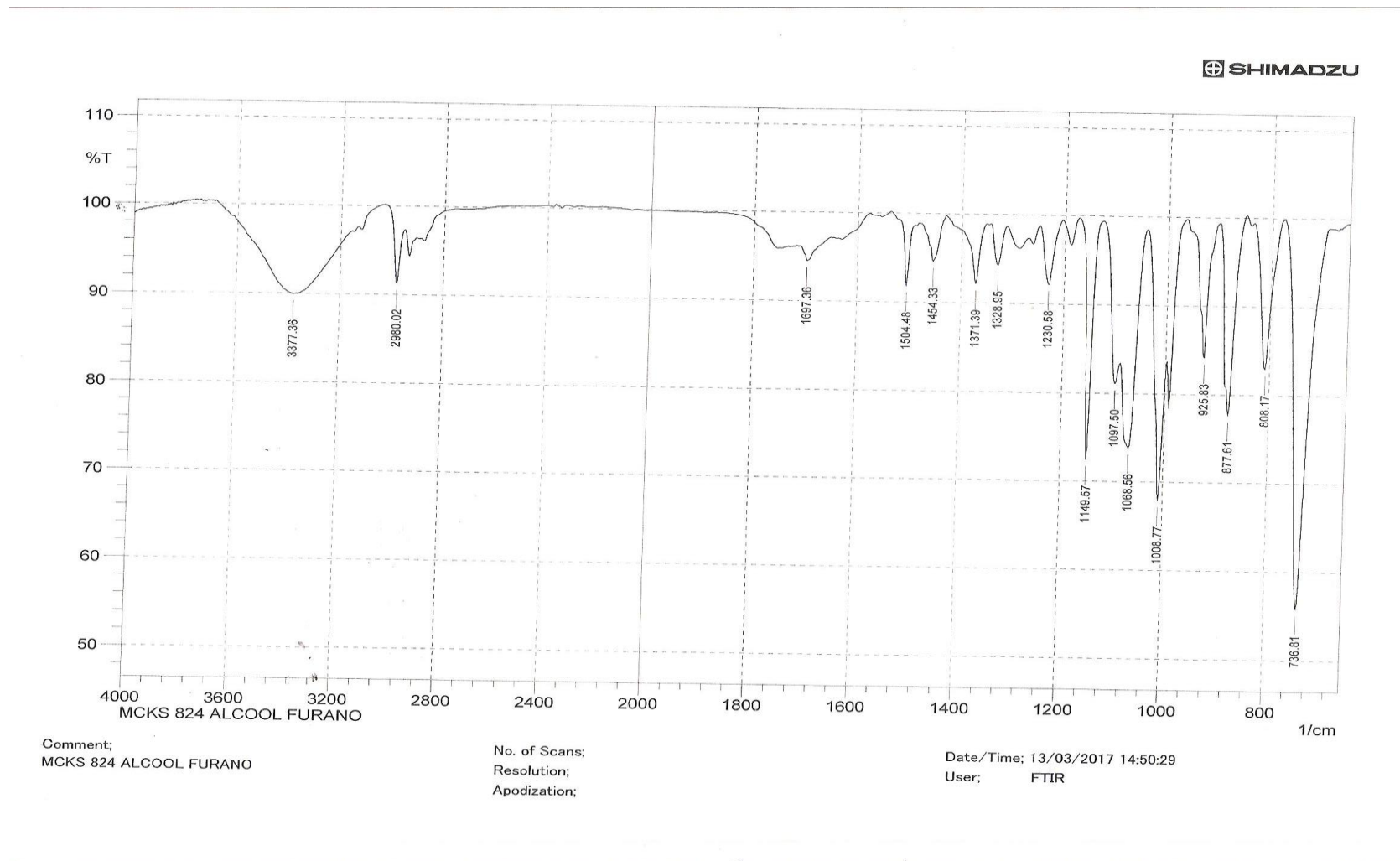


Anexo 65: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **167** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz).



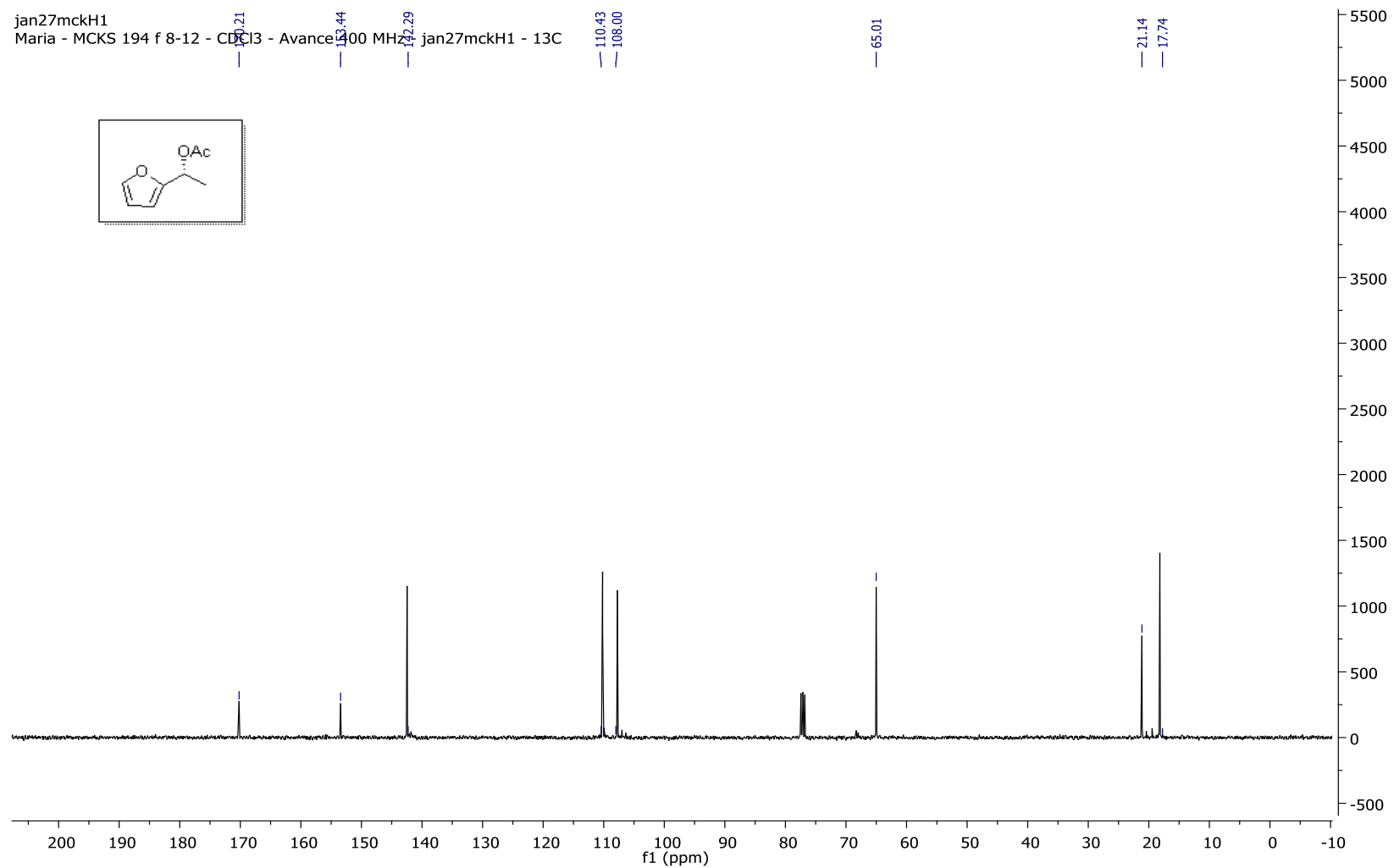


**Anexo 66:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **167** ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz).

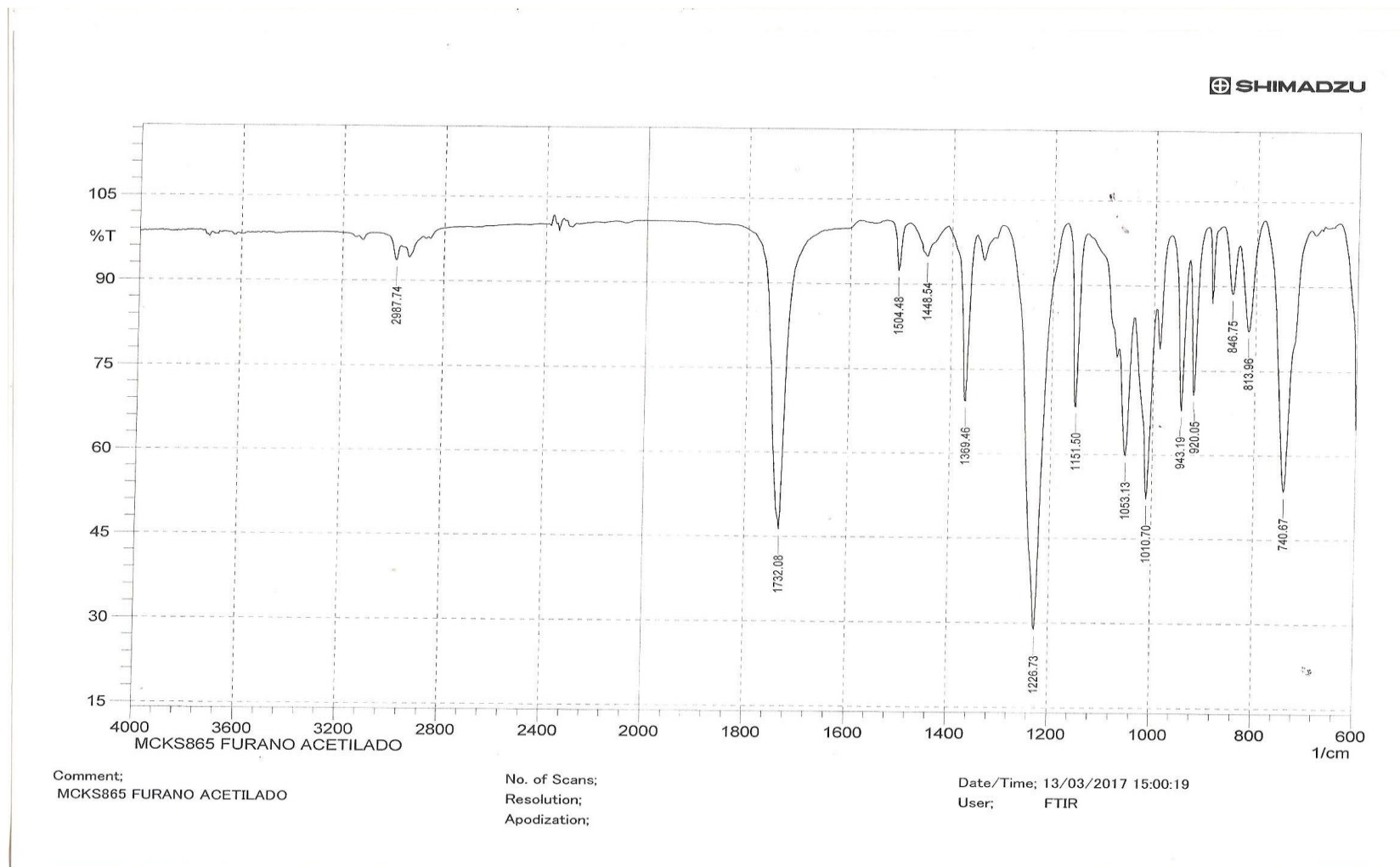


Anexo 67: Espectro de IV do composto 167 (Filme, NaCl).





**Anexo69:** Espectro de R MN de <sup>13</sup>C do composto **168** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz).



Anexo 70: Espectro de IV do composto **168** (Filme, NaCl).

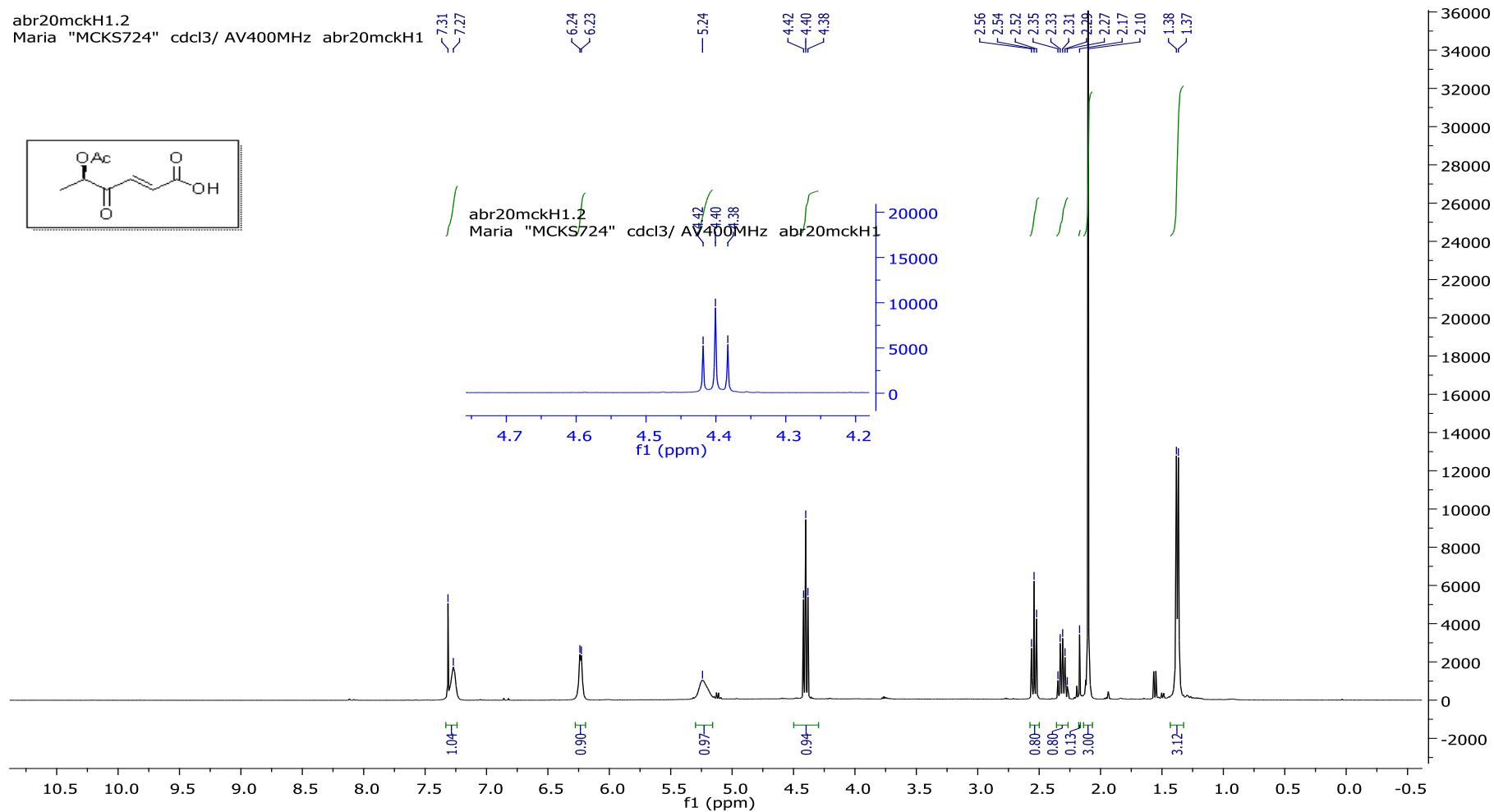


Figura 71: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **170** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)

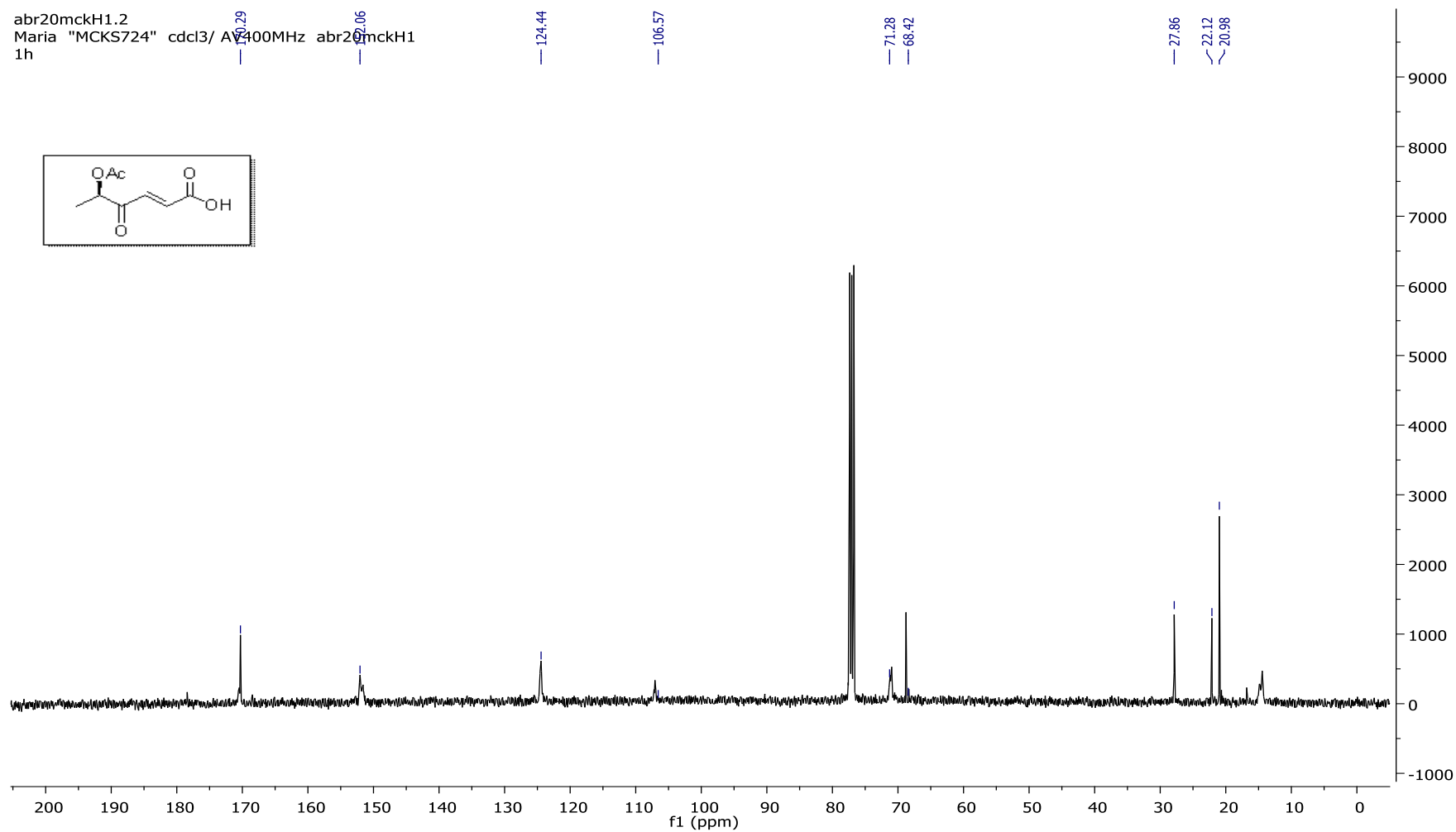
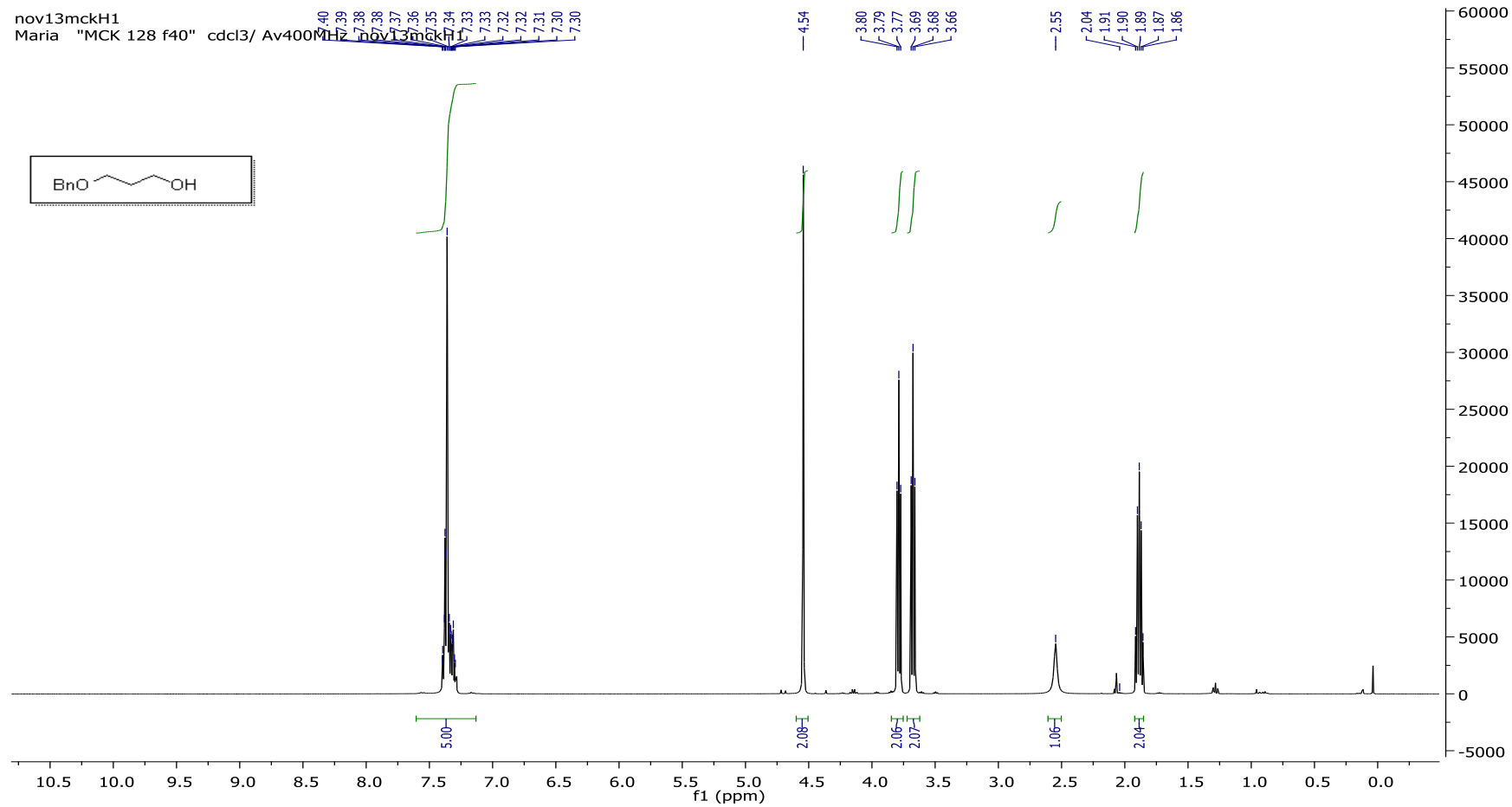
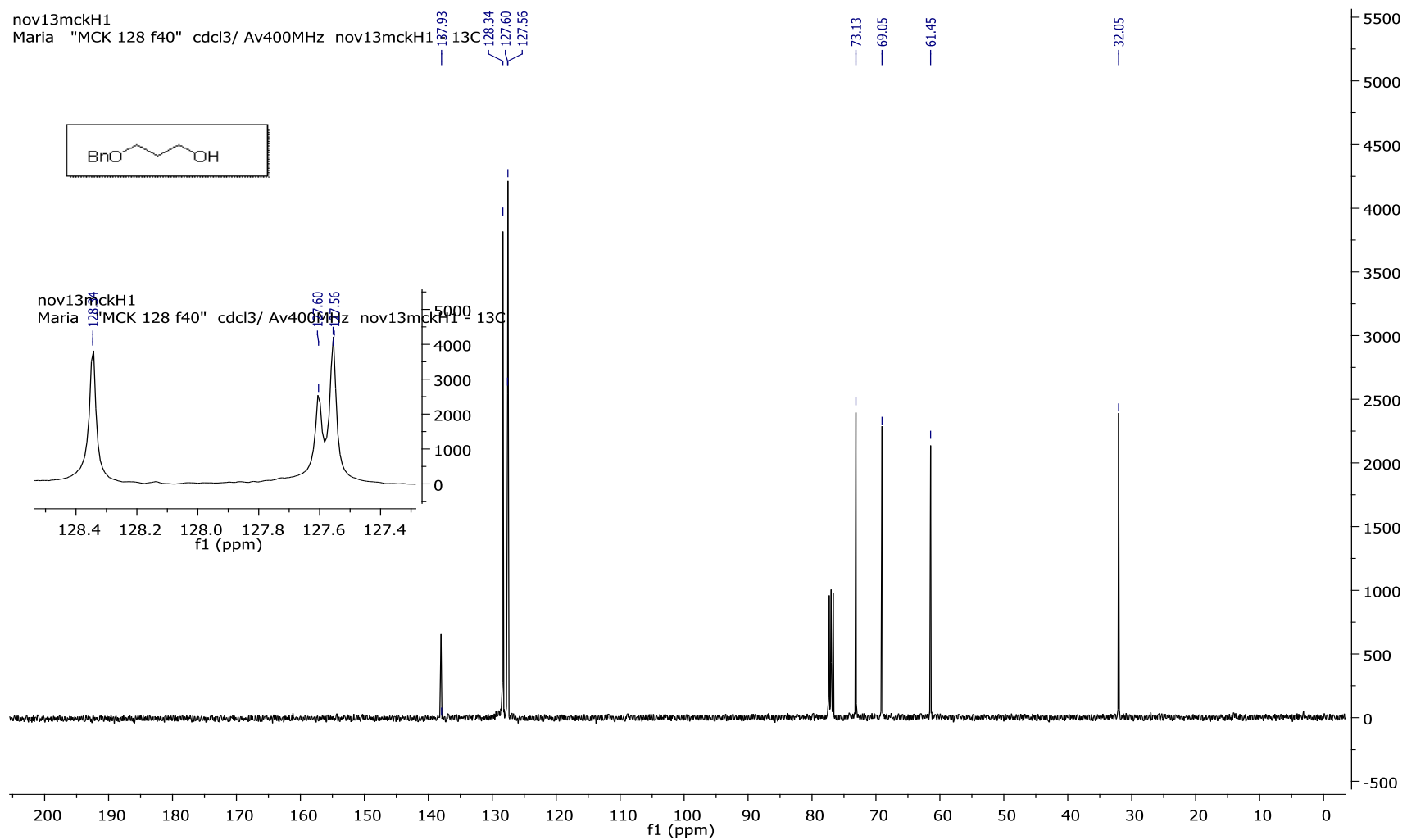


Figura 72: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **170** ( $\text{CDCl}_3$ , MHz).

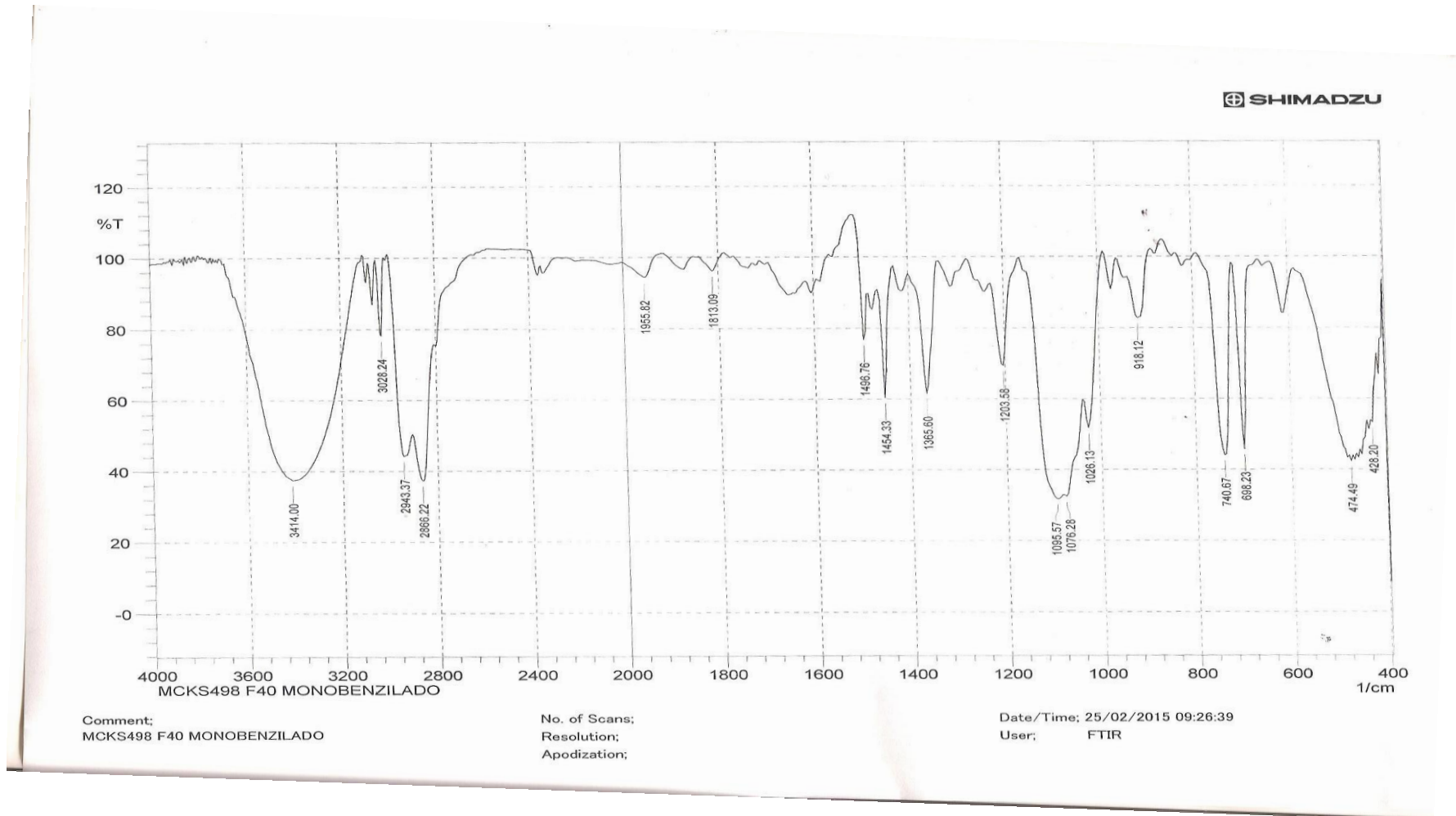


Anexo 73: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **181** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz).

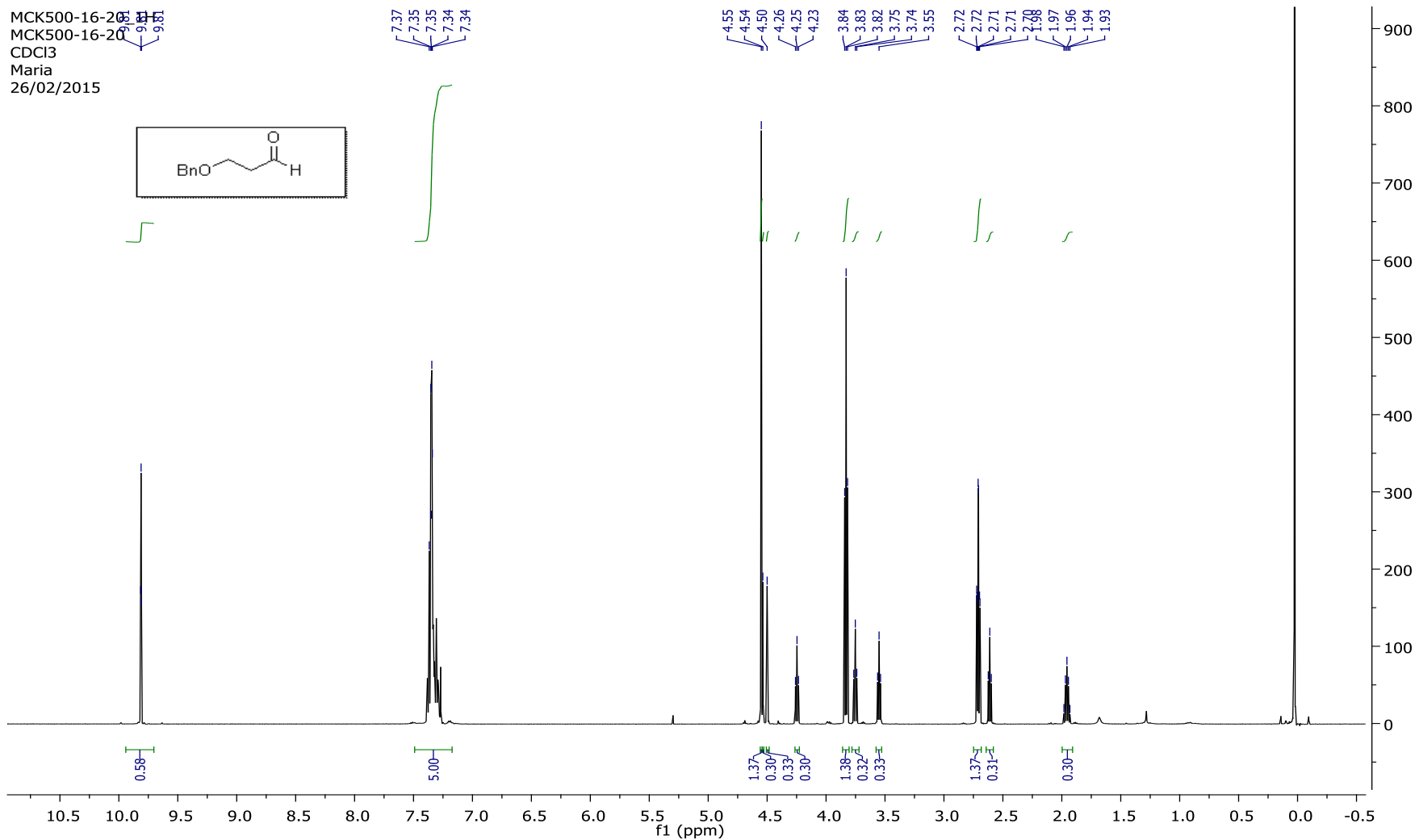




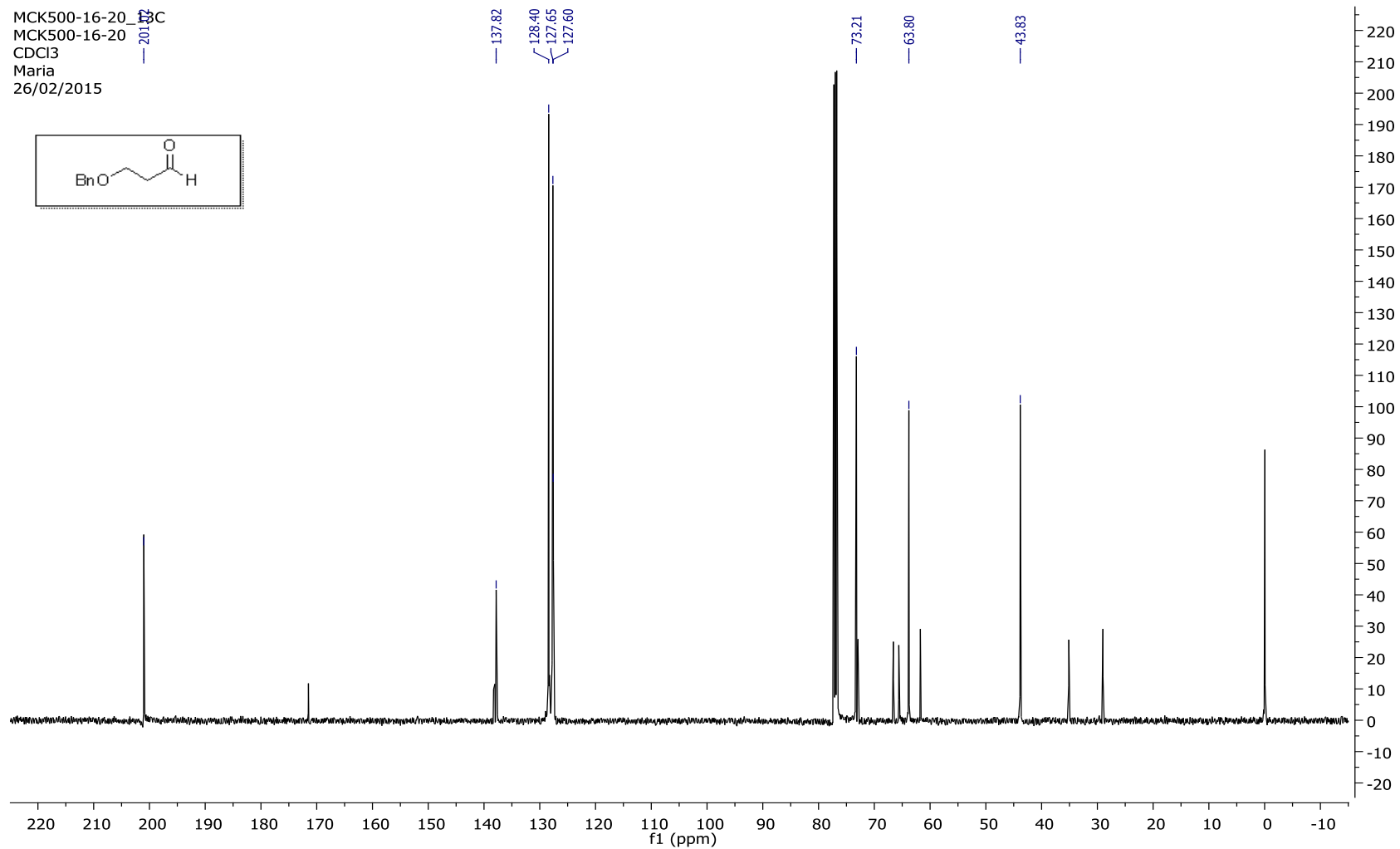
Anexo 74: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **181** ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz).



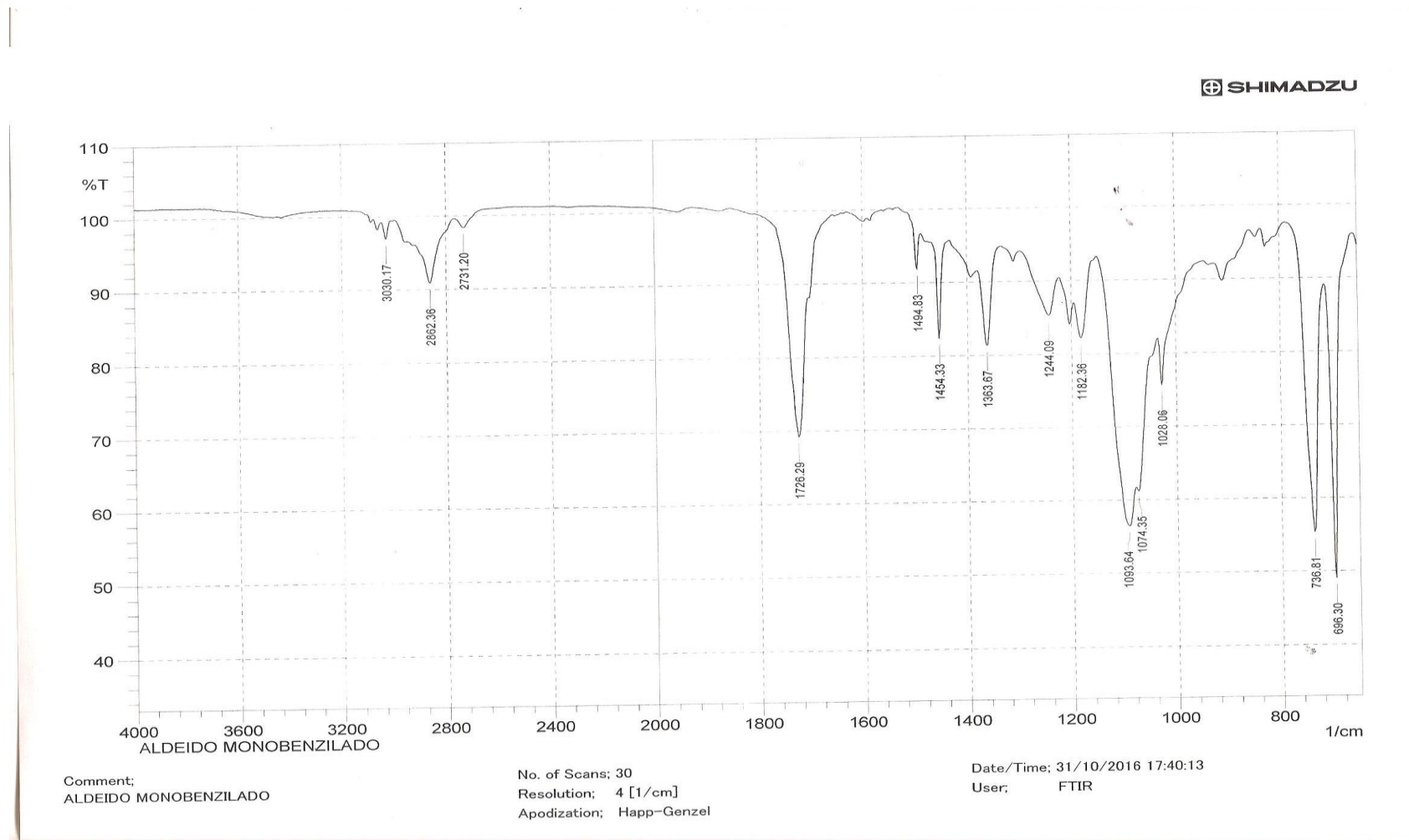
Anexo 75: Espectro de IV do composto **185** (Filme, NaCl).



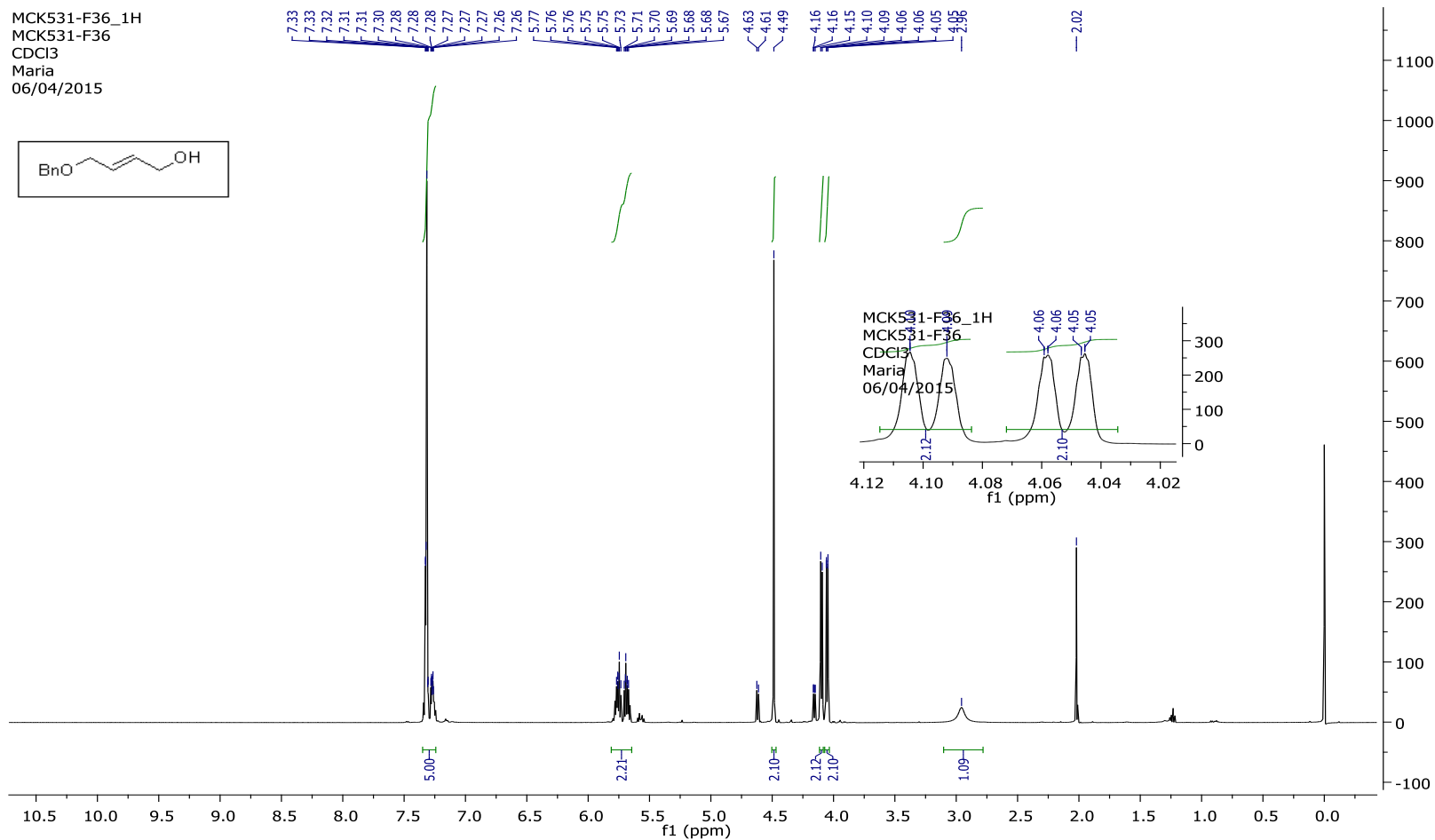
Anexo 76: Espectro impuro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **182** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz).



Anexo 77: Espectro impuro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **182** ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz).



**Anexo 78:** Espectro de IV do composto **182** (Filme, NaCl).



Anexo 79: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **184** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz).

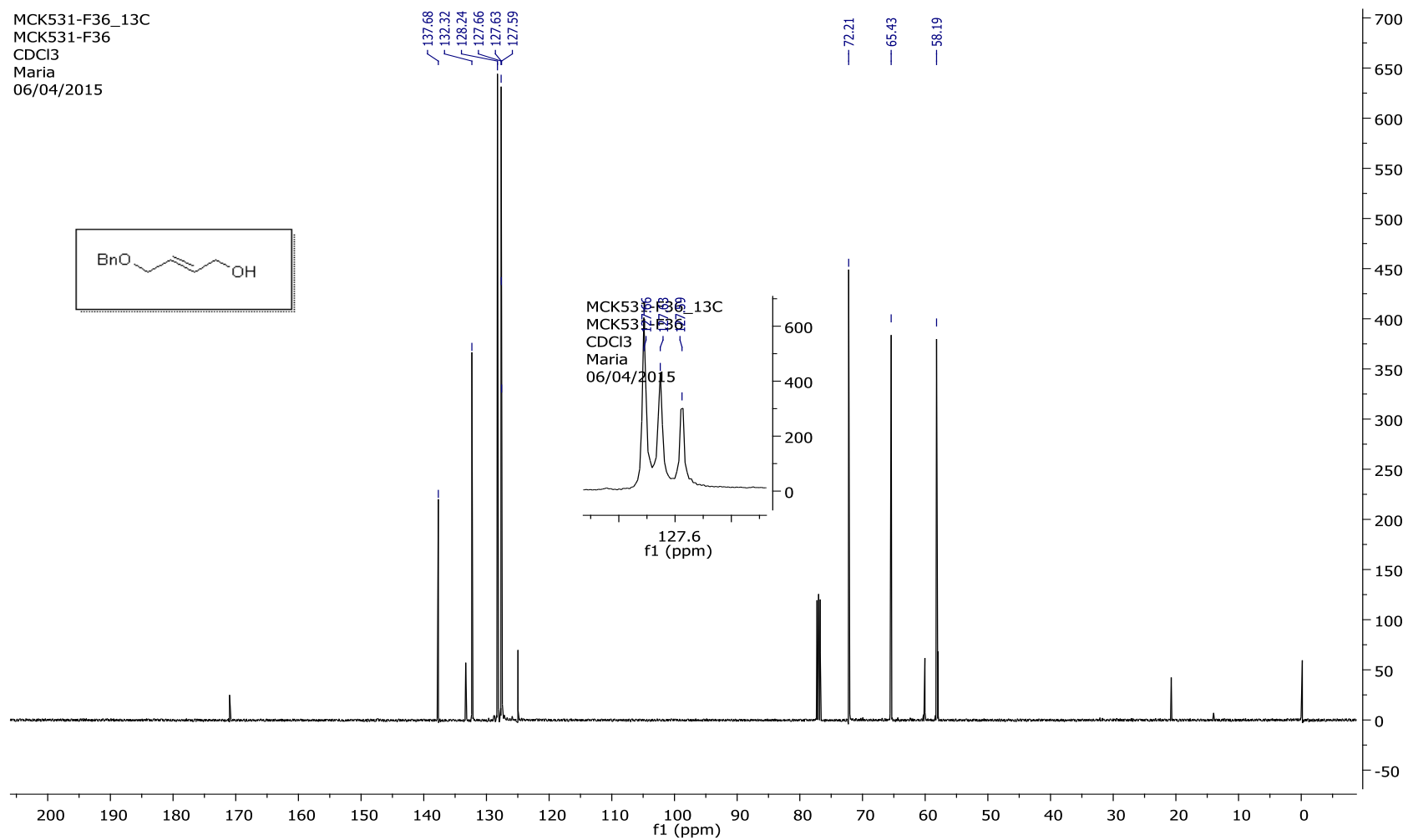
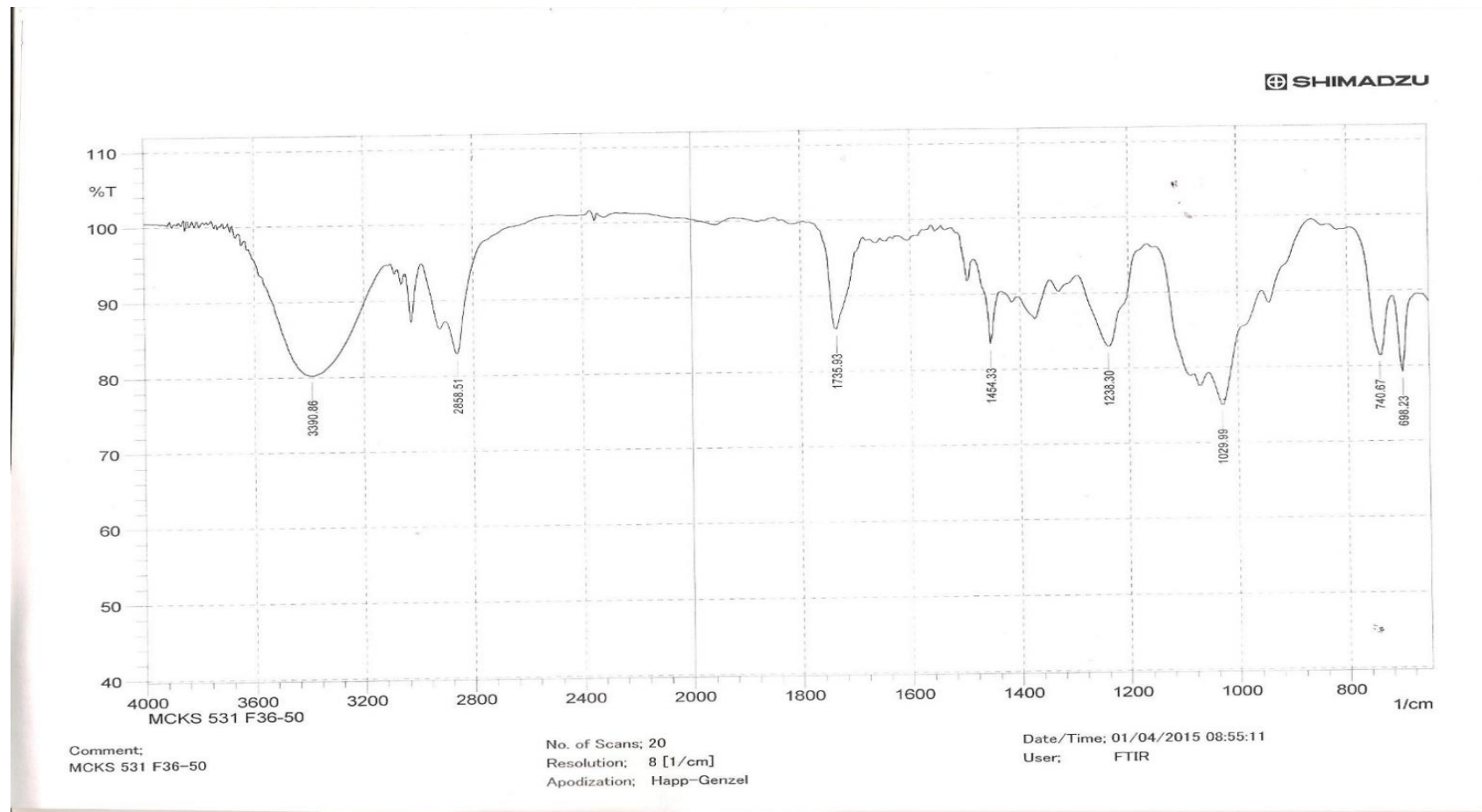
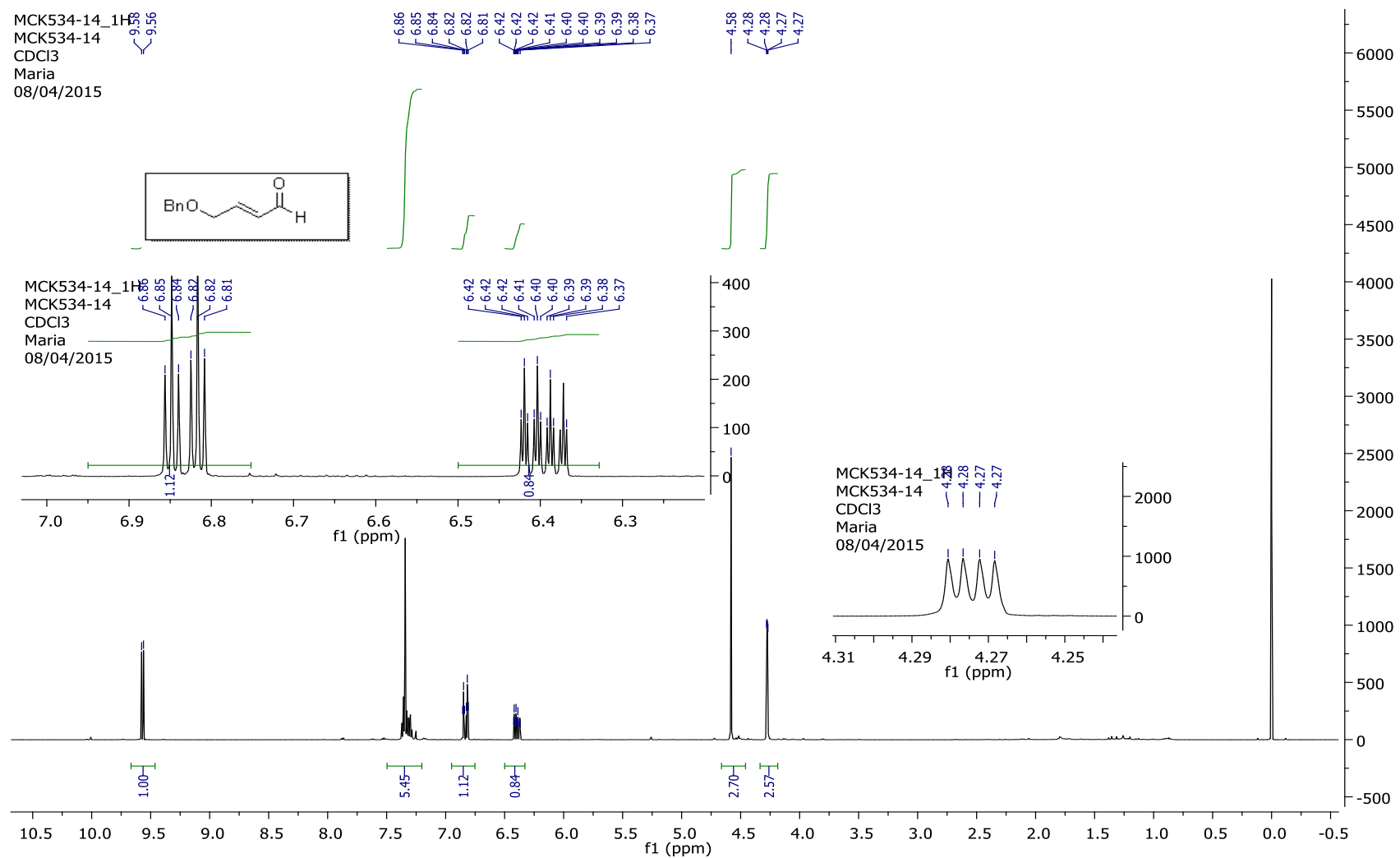


Figura 80: Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto **184** (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz).

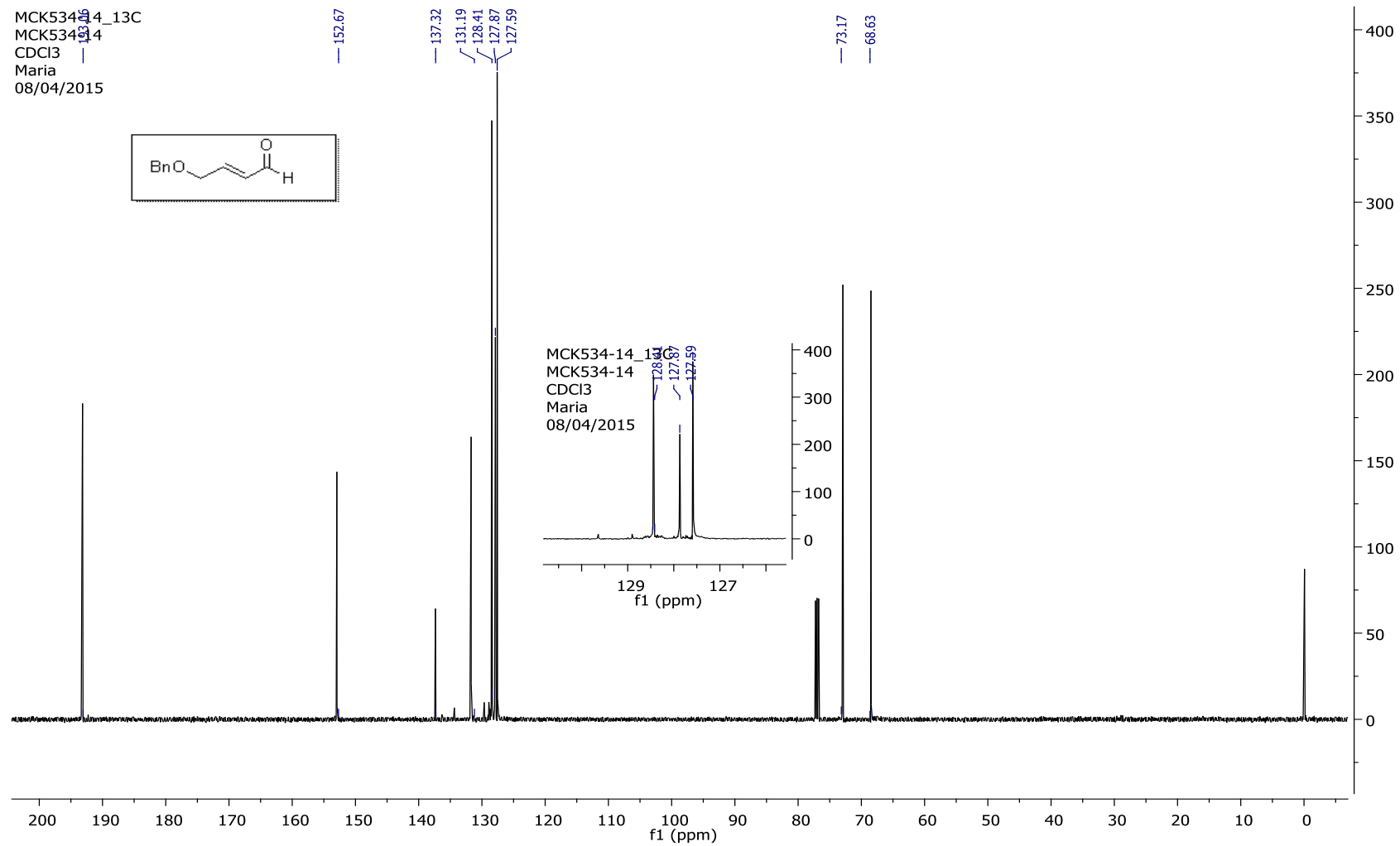


Anexo 81: Espectro de IV do composto **184** (Filme, NaCl).

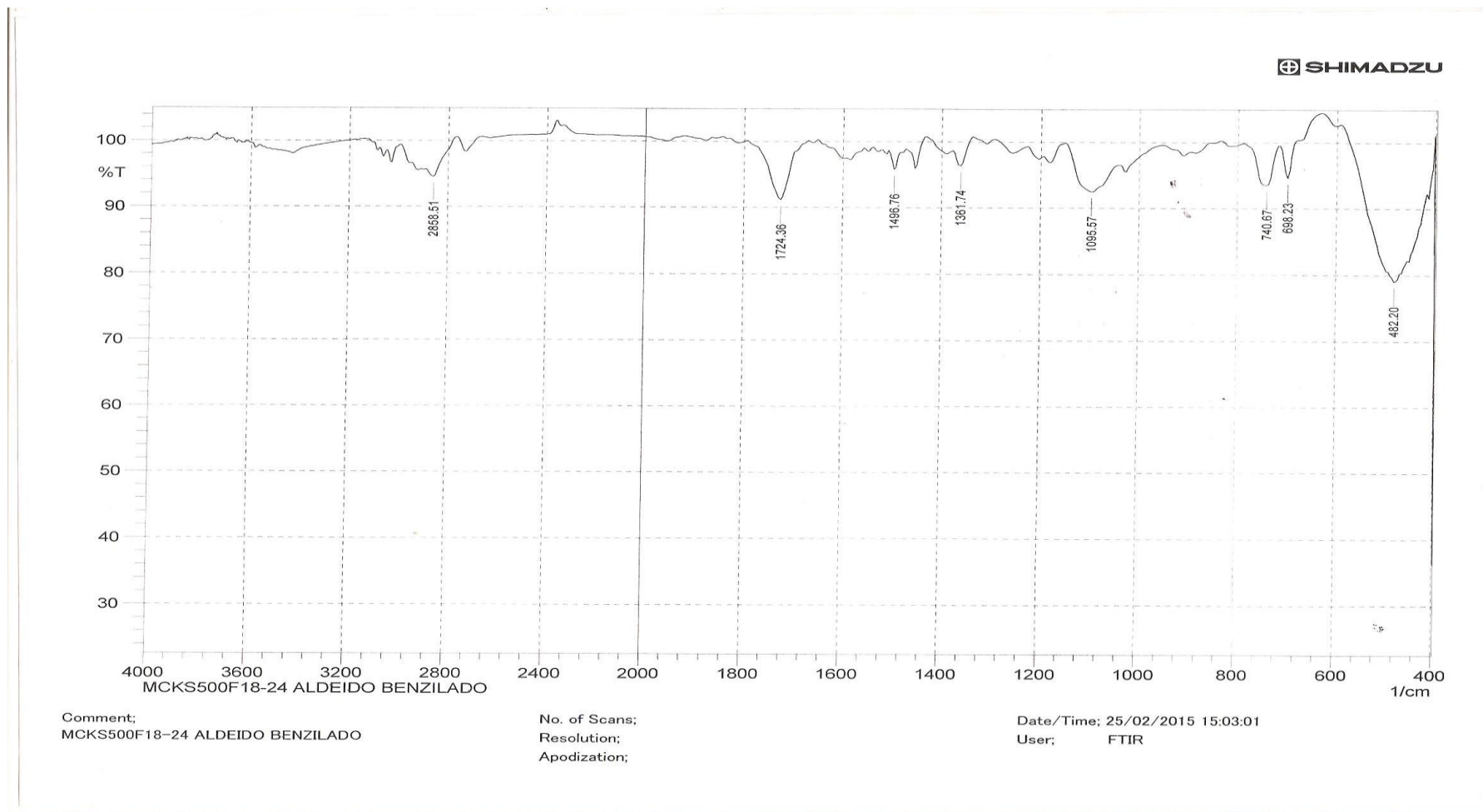




Anexo 82: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **185** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz).

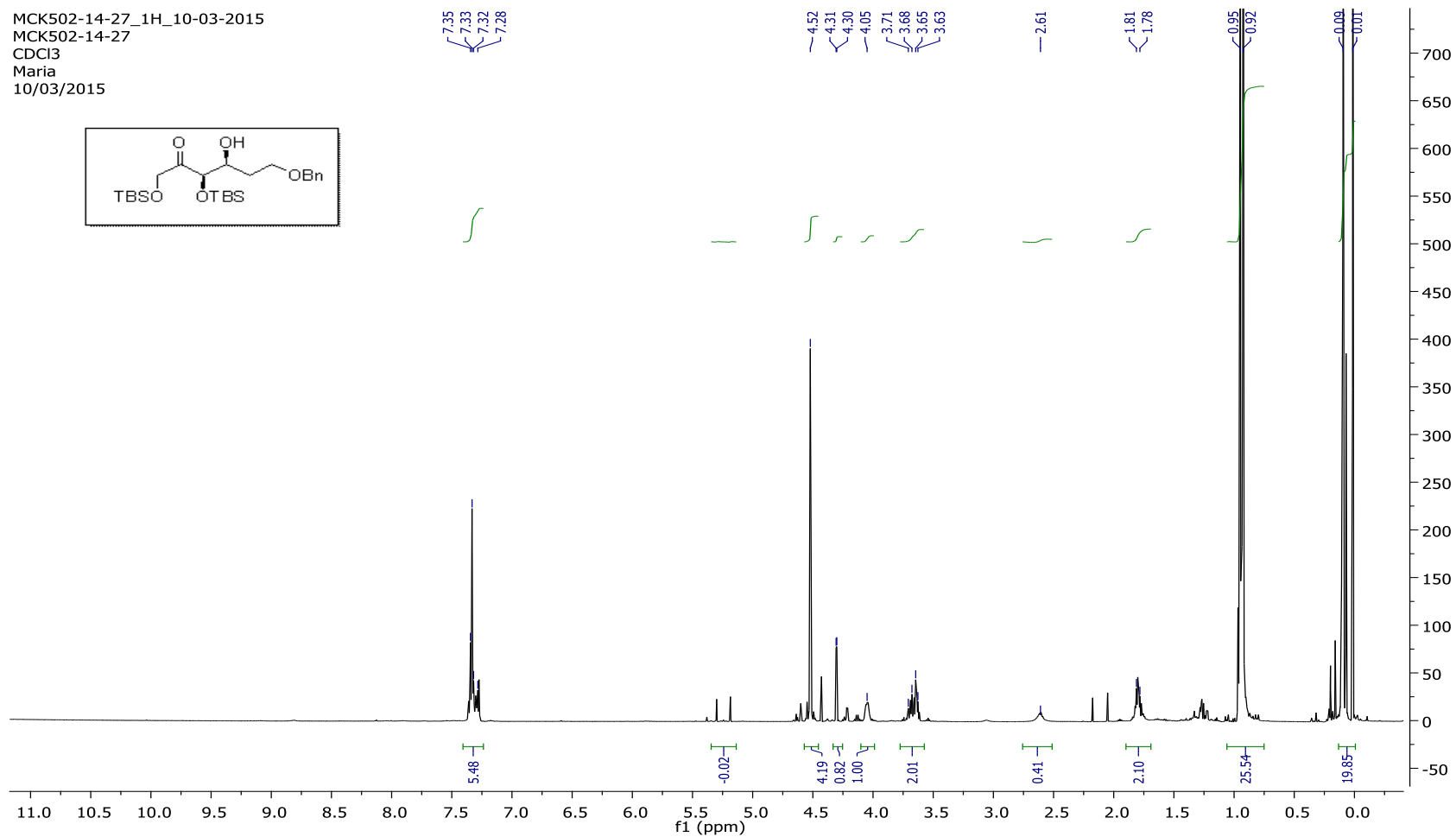
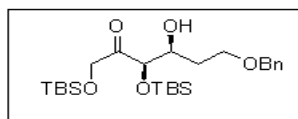


Anexo 83: Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto **185** (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz).



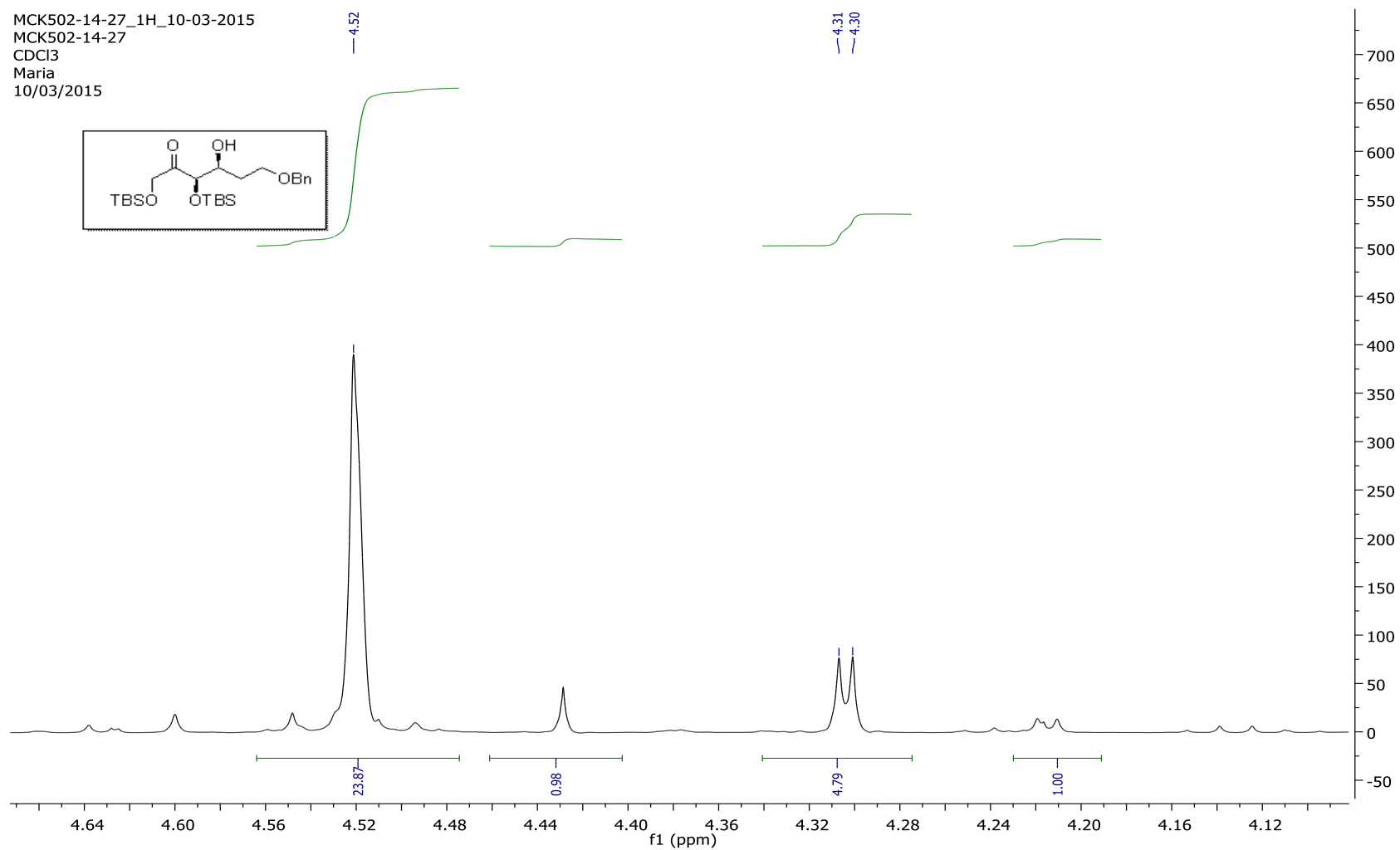
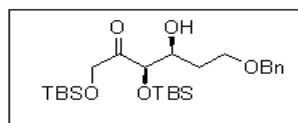
**Anexo 84:** Espectro de IV do composto **185** (Filme, NaCl).

MCK502-14-27\_1H\_10-03-2015  
MCK502-14-27  
CDCl<sub>3</sub>  
Maria  
10/03/2015

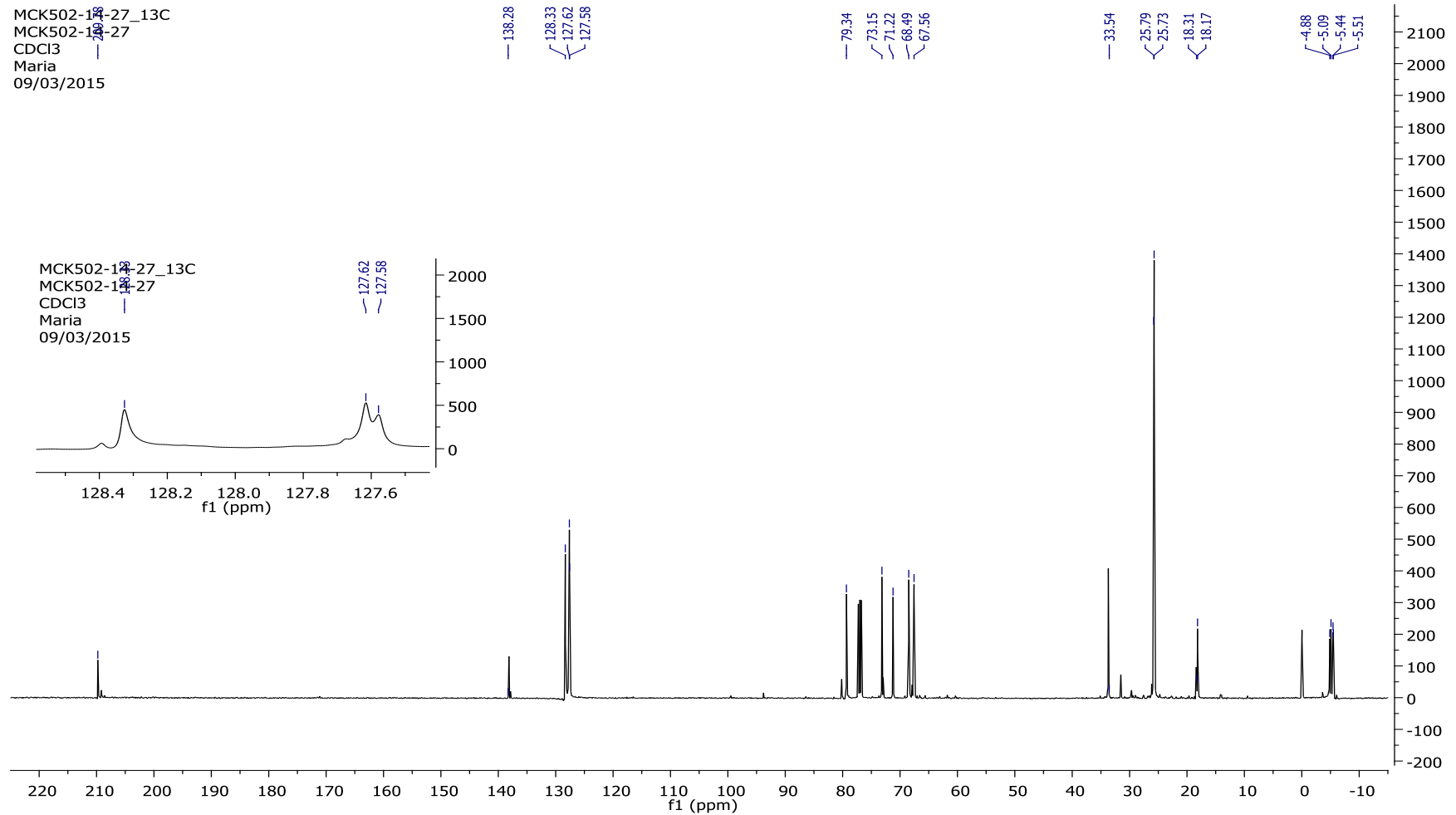


Anexo 85: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **179** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz).

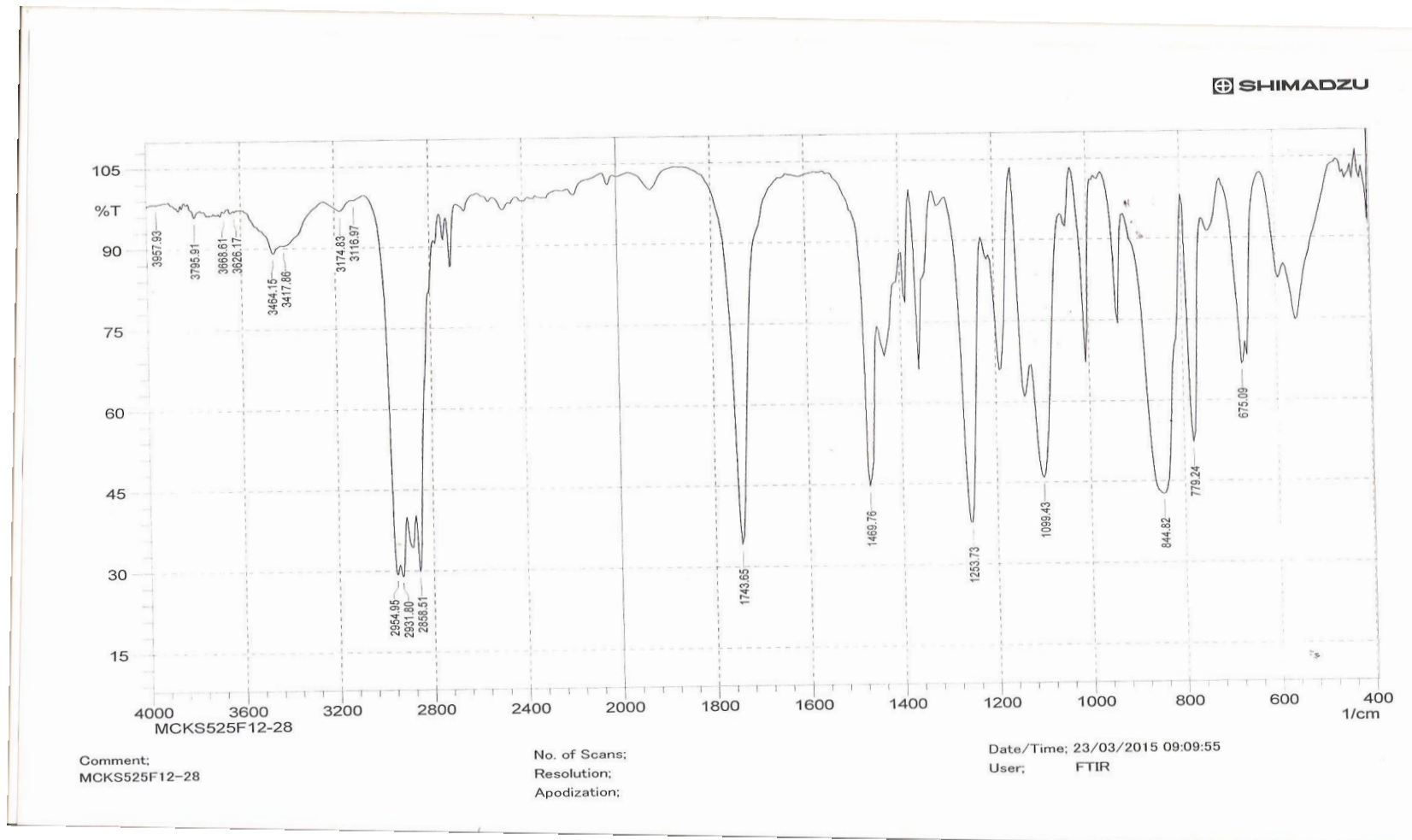
MCK502-14-27\_1H\_10-03-2015  
MCK502-14-27  
CDCl<sub>3</sub>  
Maria  
10/03/2015



**Anexo 86:** Expansão do espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **179** na região de 4.12-4.64 ppm (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz).



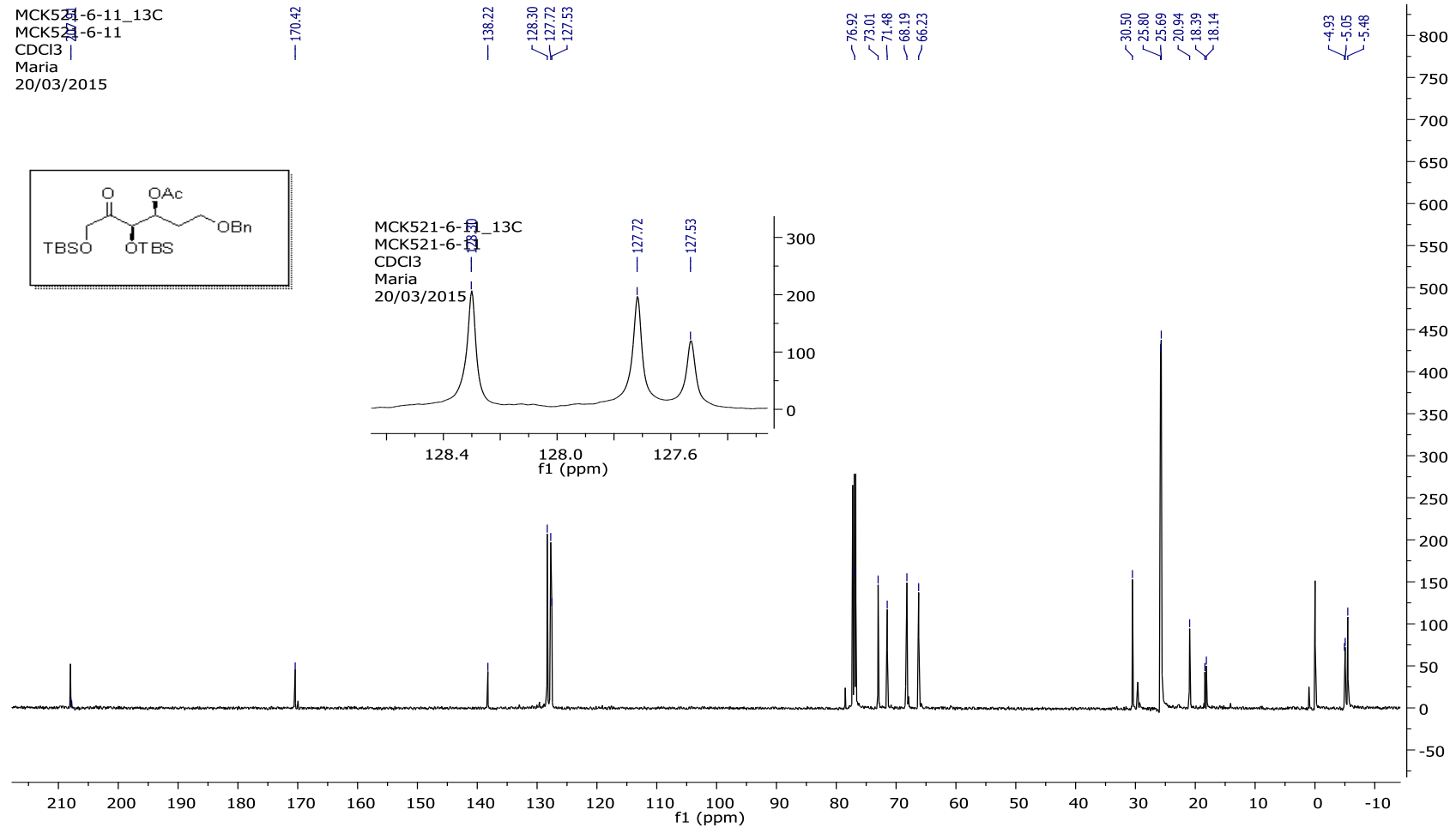
Anexo 87: Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto **179** (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz).



Anexo 88: Espectro de IV do composto 179 (Filme, NaCl).

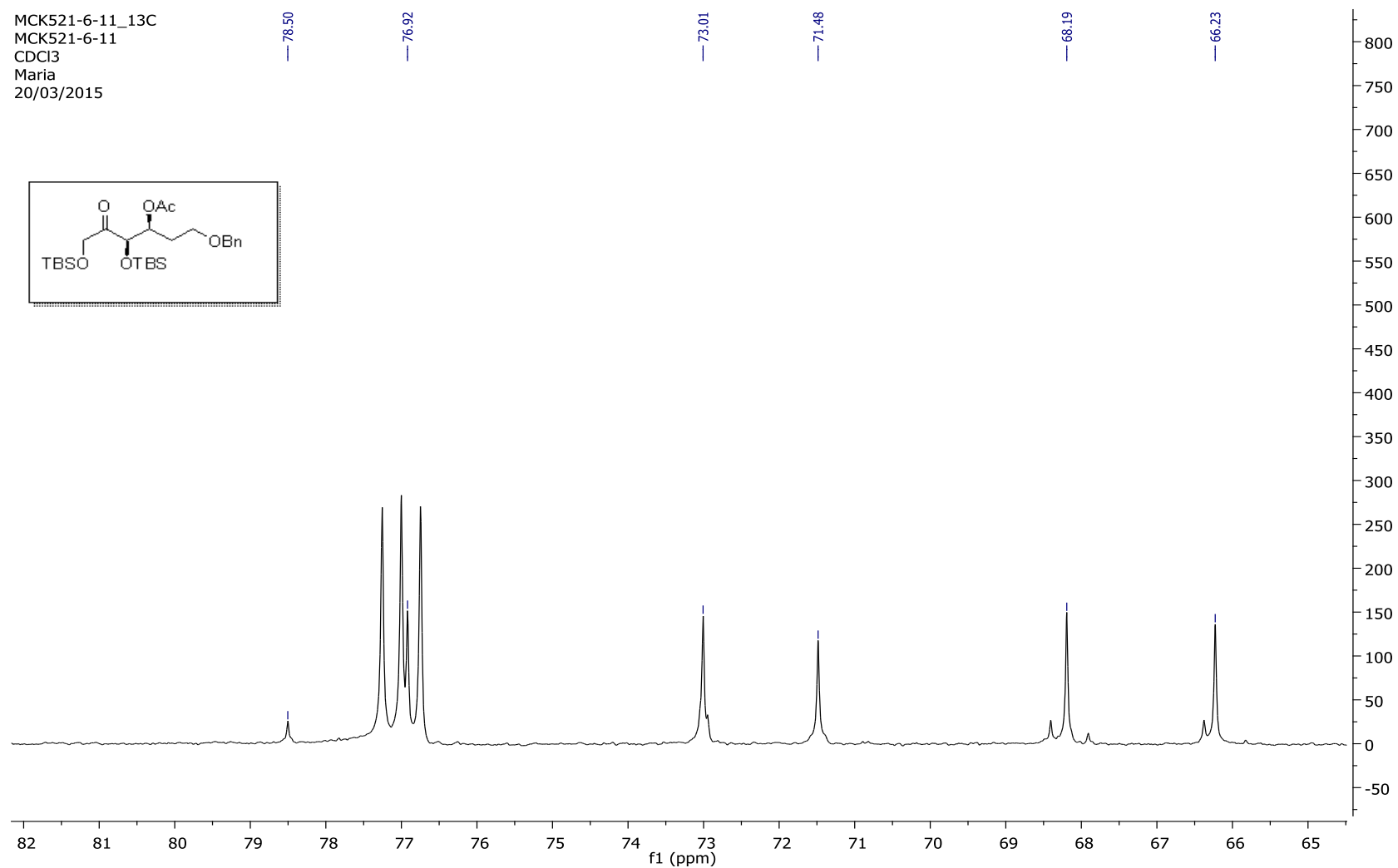
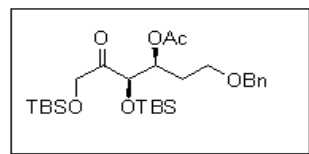




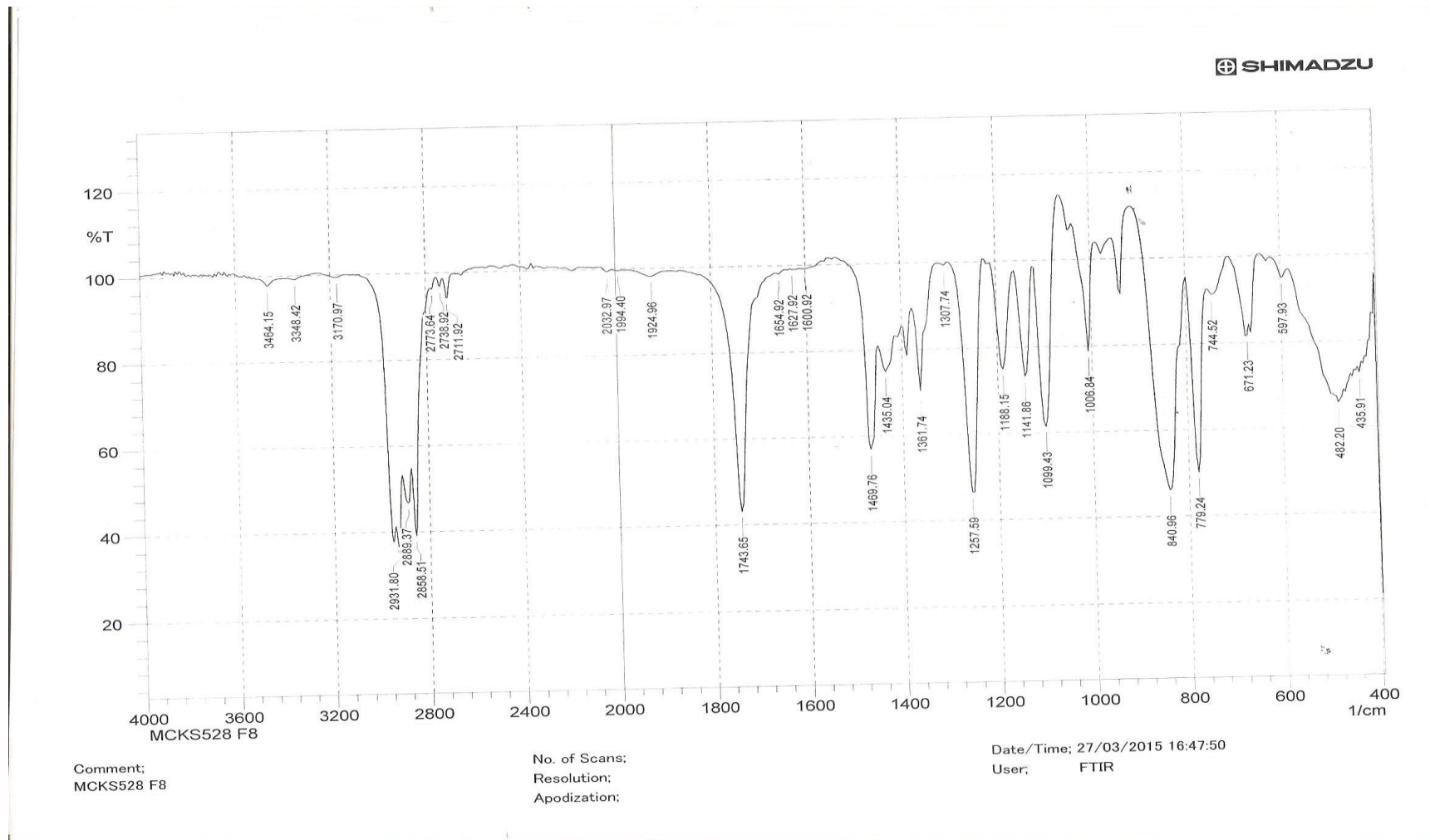


**Anexo 90:** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto **180** (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz).

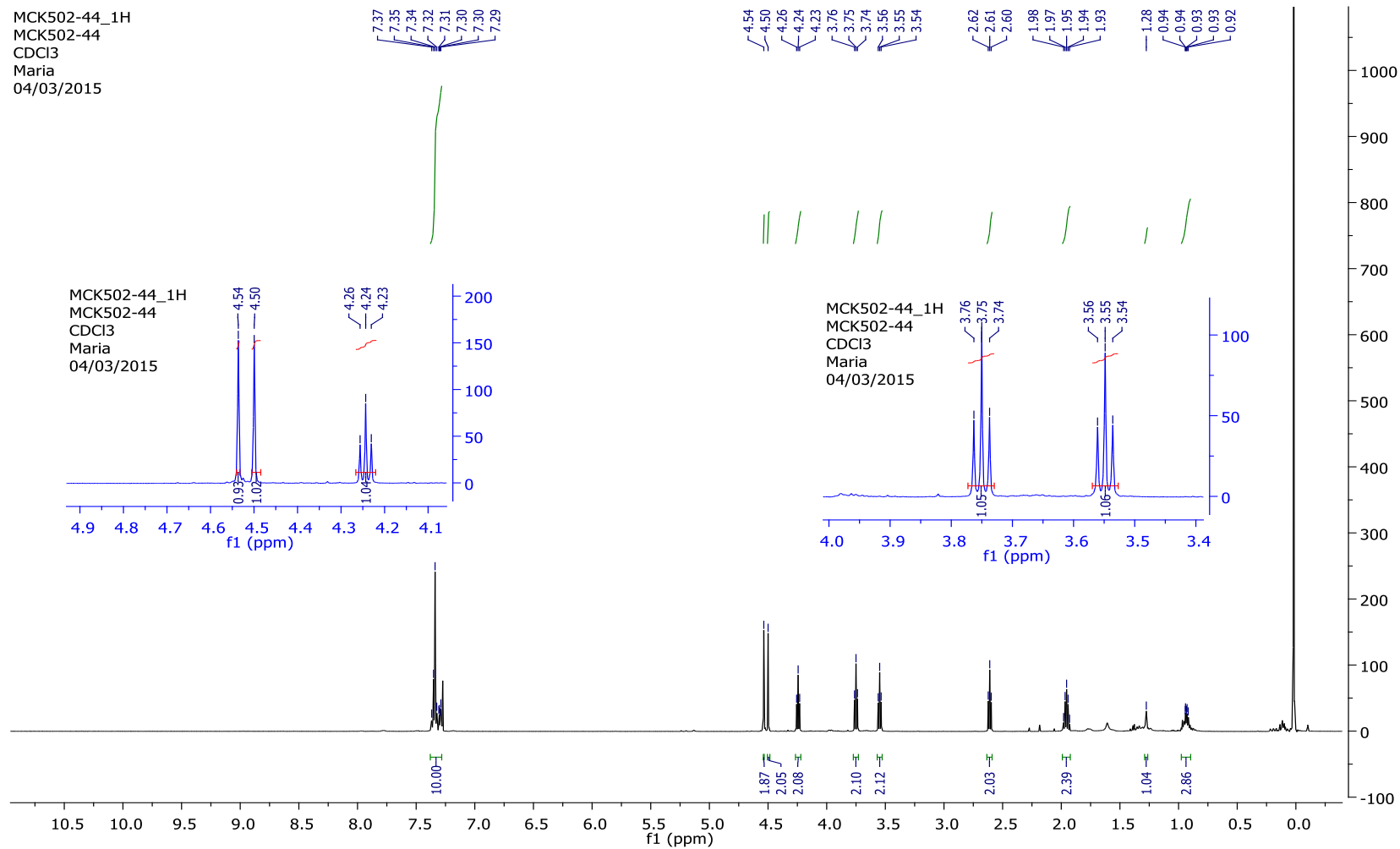
MCK521-6-11\_13C  
MCK521-6-11  
CDCl<sub>3</sub>  
Maria  
20/03/2015



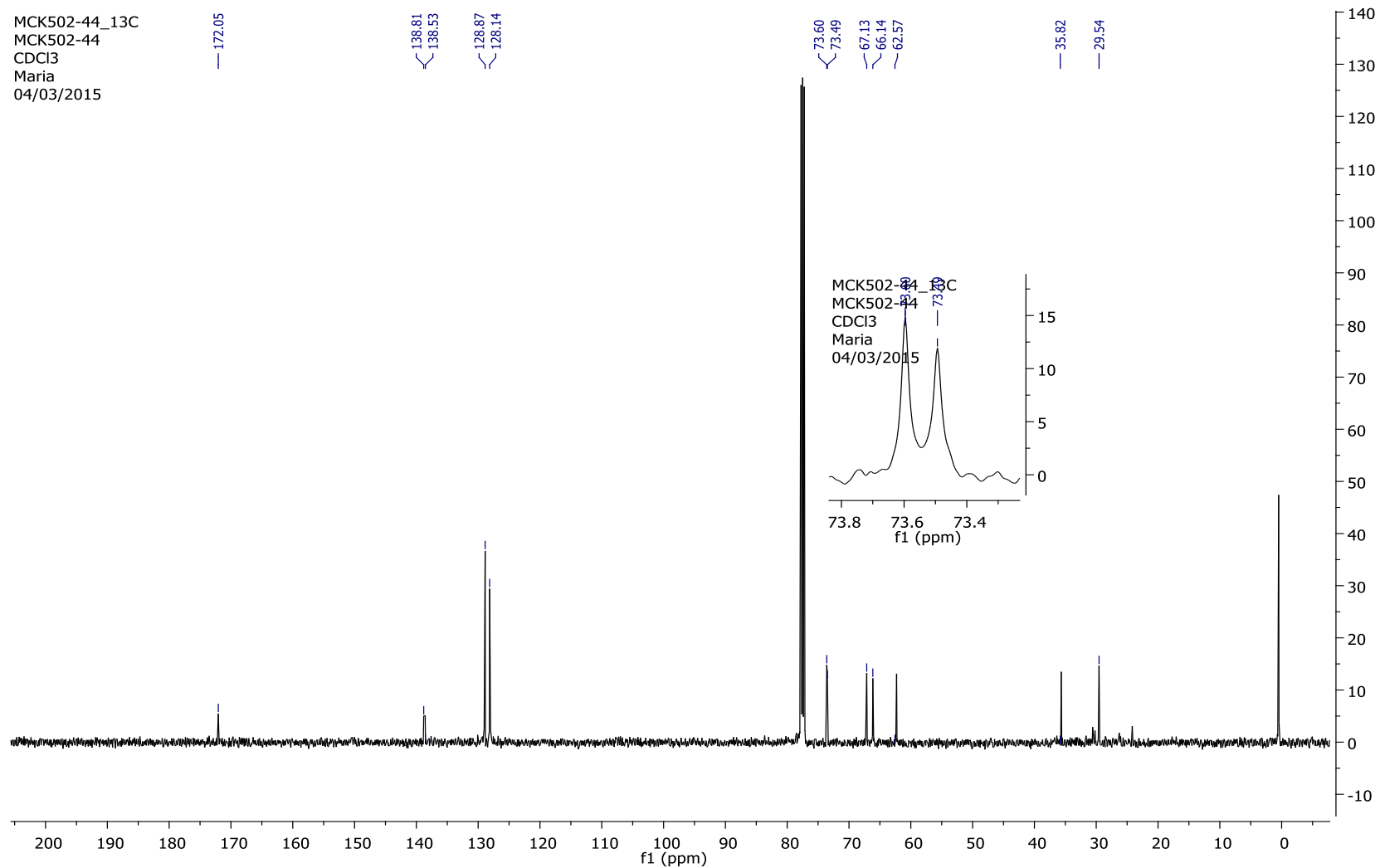
**Anexo 91:** Expansão do espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto **180** na região de 65-82 ppm (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz).



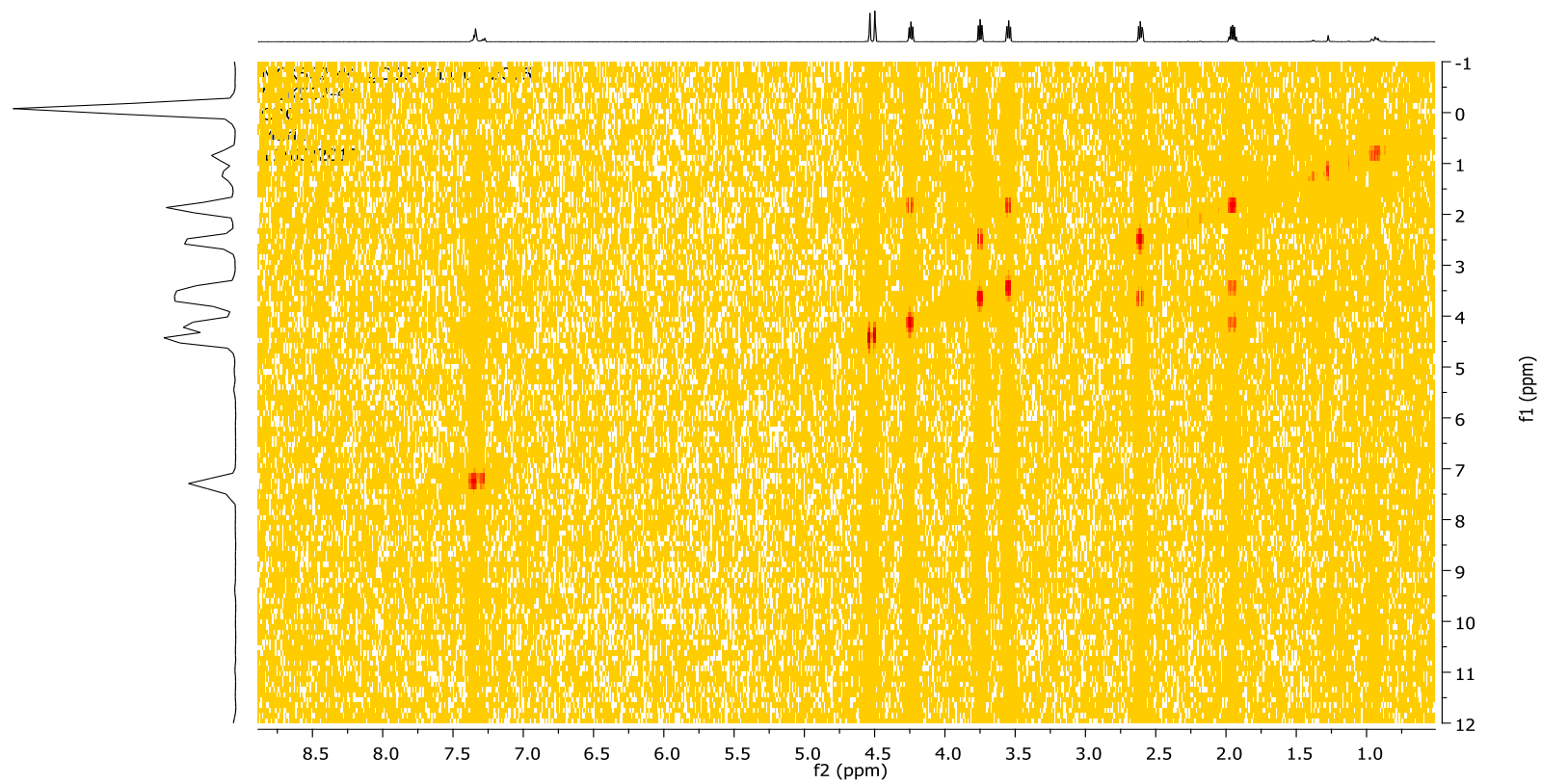
Anexo 92: Espectro de IV do composto 180 (Filme, NaCl).



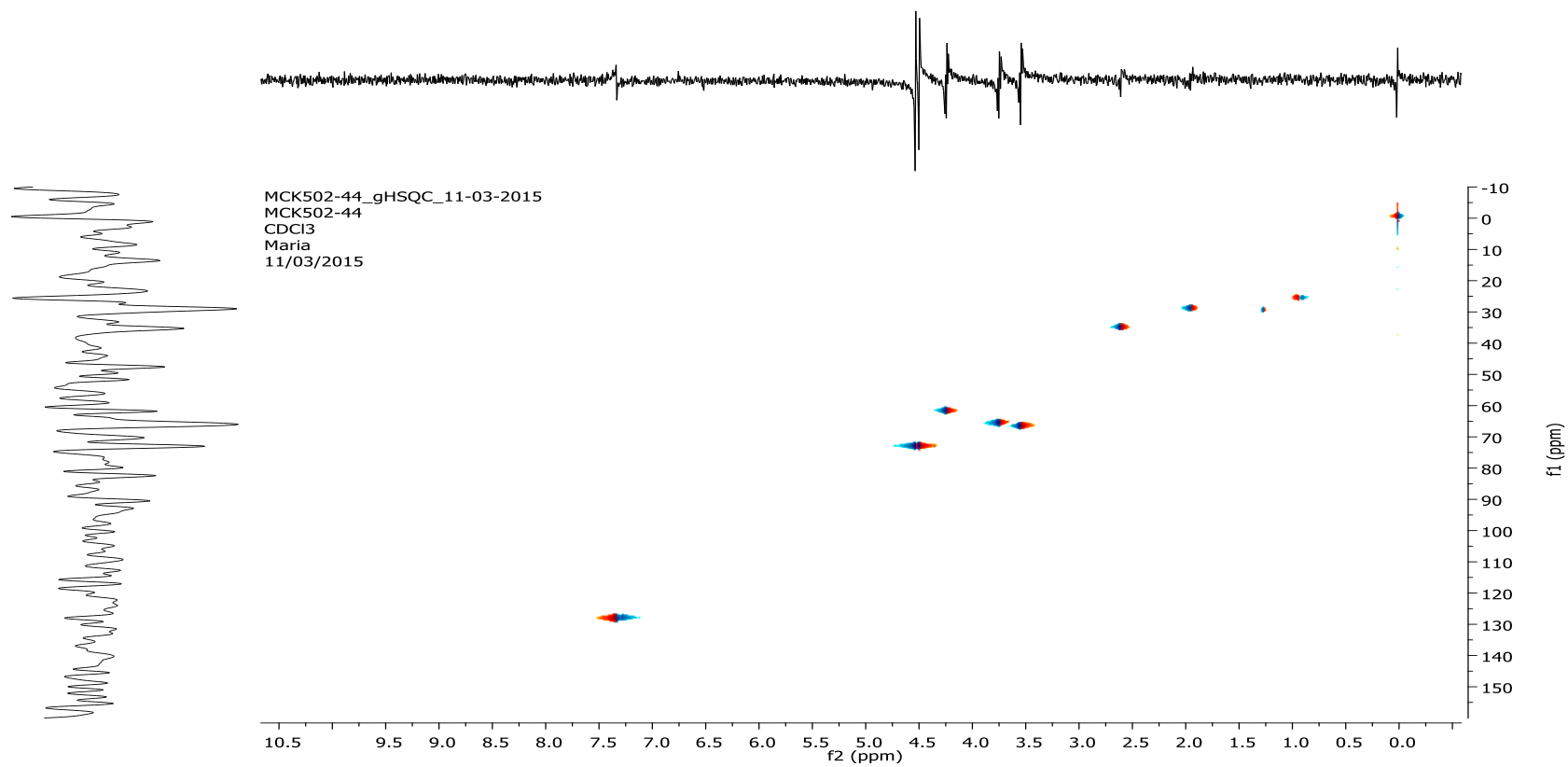
Anexo 93: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **183** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz).



Anexo 94: Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto **183** (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz).

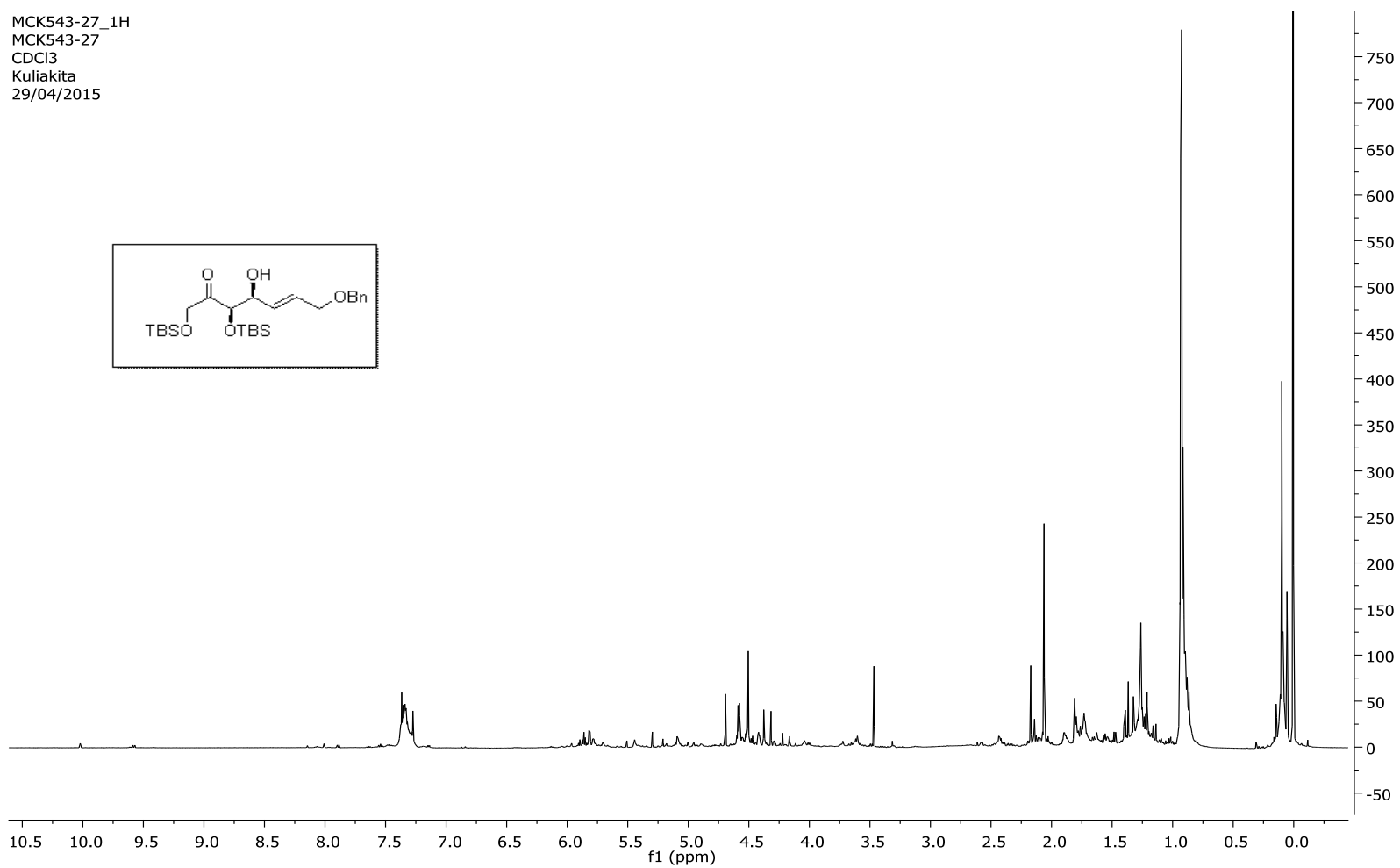


Anexo 95: Mapa de contorno de COSY do composto **183** ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz).



**Anexo 96:** Mapa de contorno de HSQC do composto **183**.

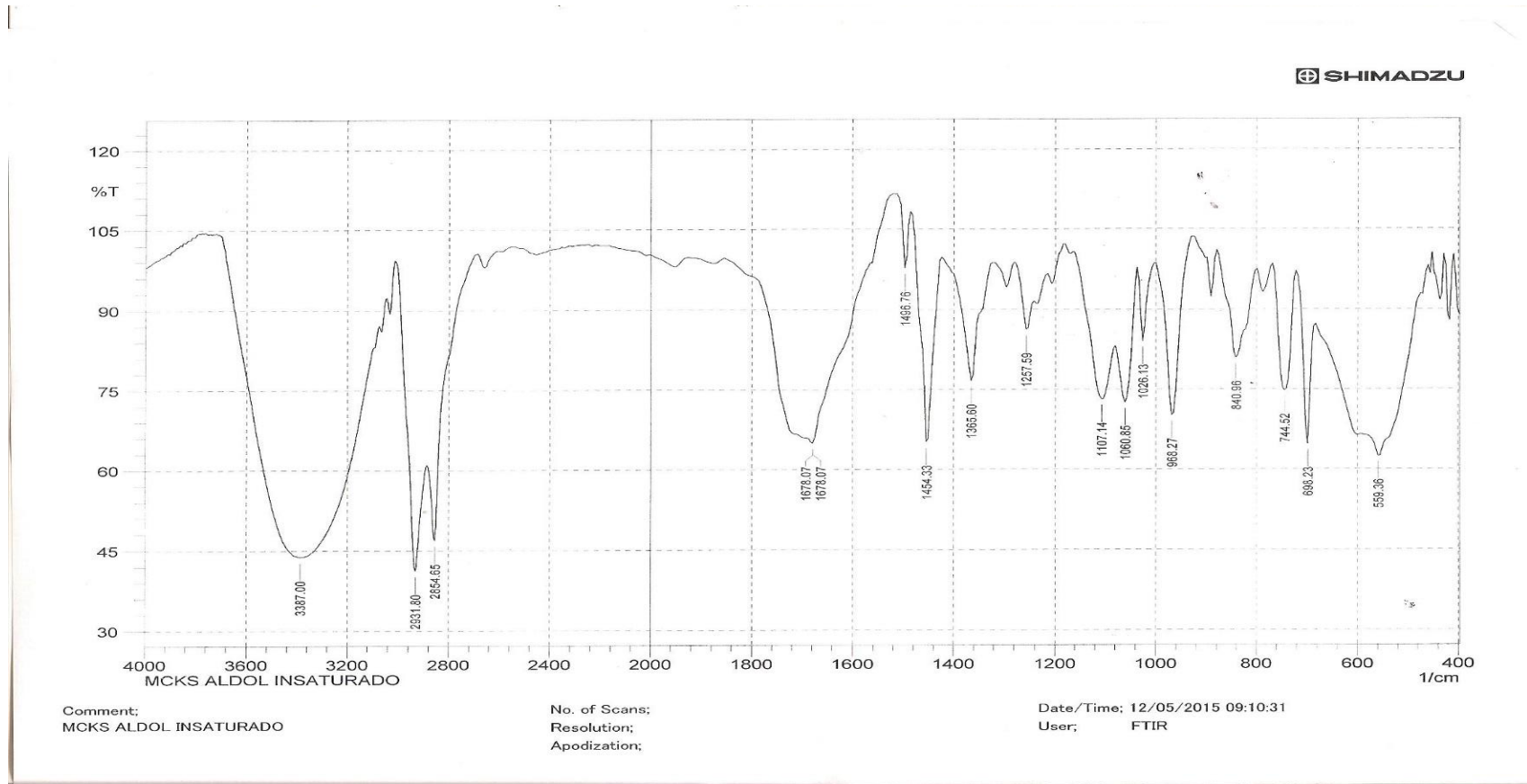
MCK543-27\_1H  
MCK543-27  
CDCl<sub>3</sub>  
Kuliakita  
29/04/2015



**Anexo 97:** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **177** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz).

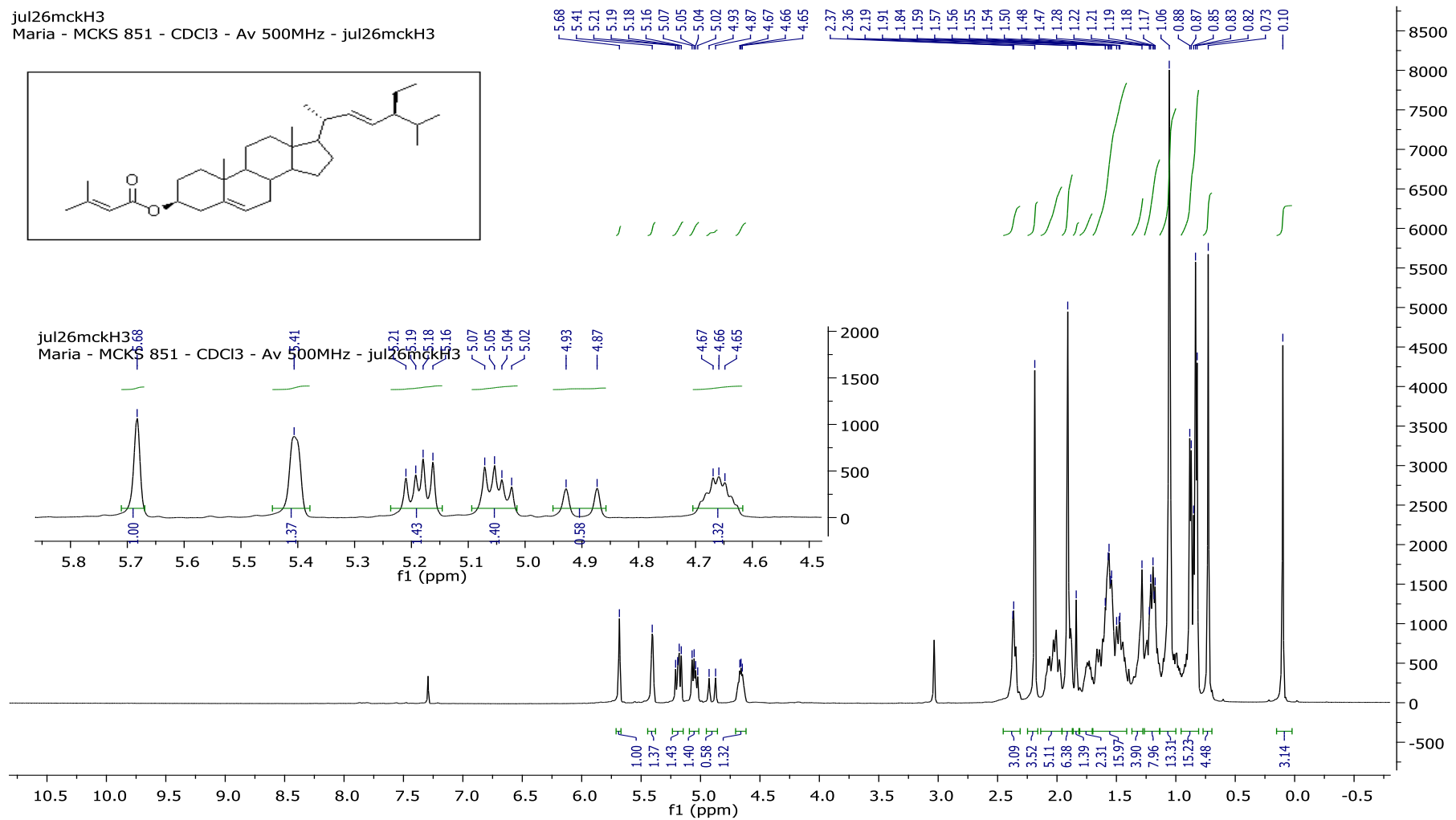
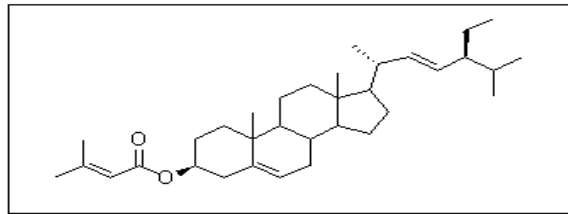




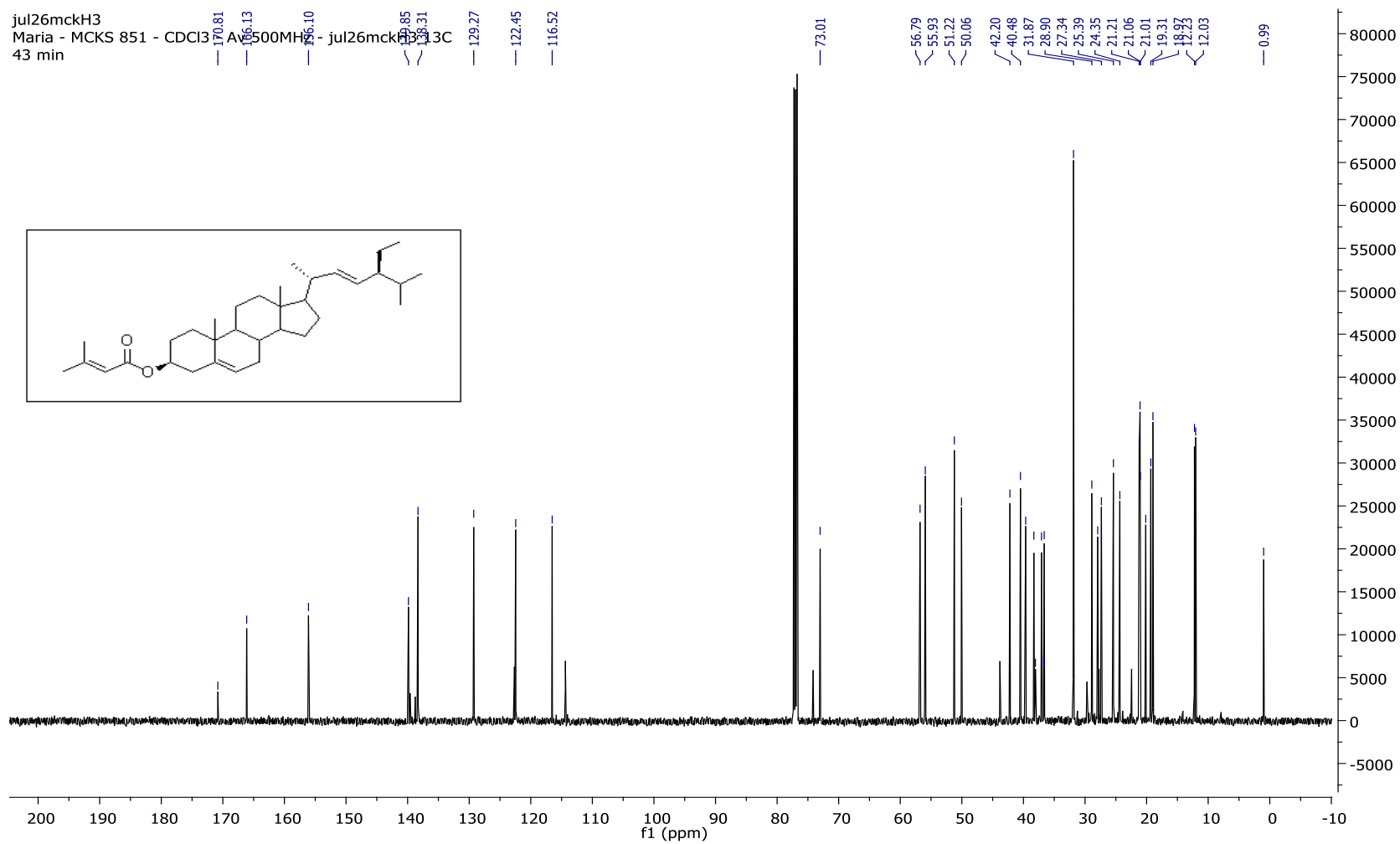


Anexo 99: Espectro IV composto 177 (Filme, NaCl)

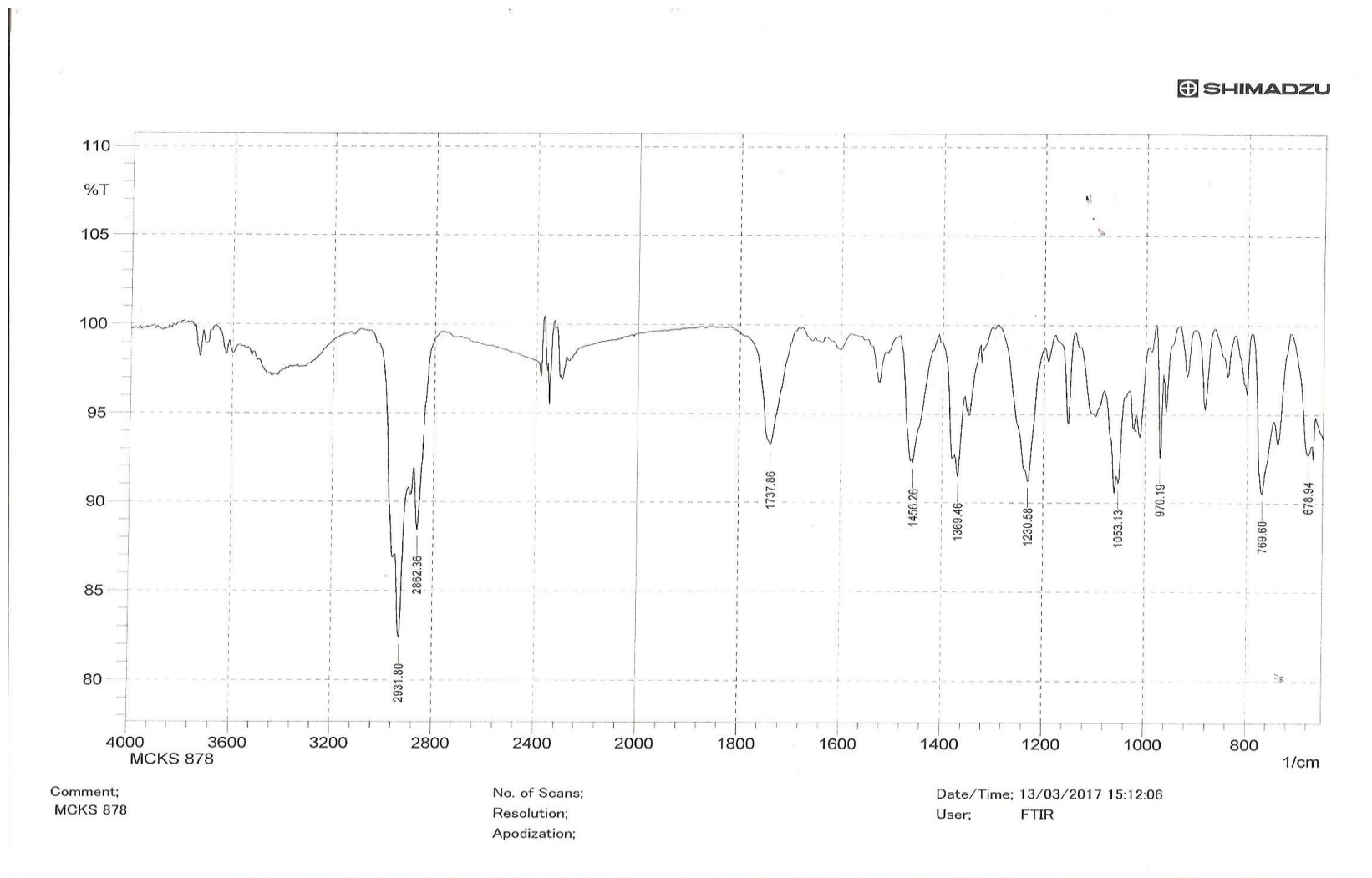
jul26mckH3  
 Maria - MCKS 851 - CDCl<sub>3</sub> - Av 500MHz - jul26mckH3



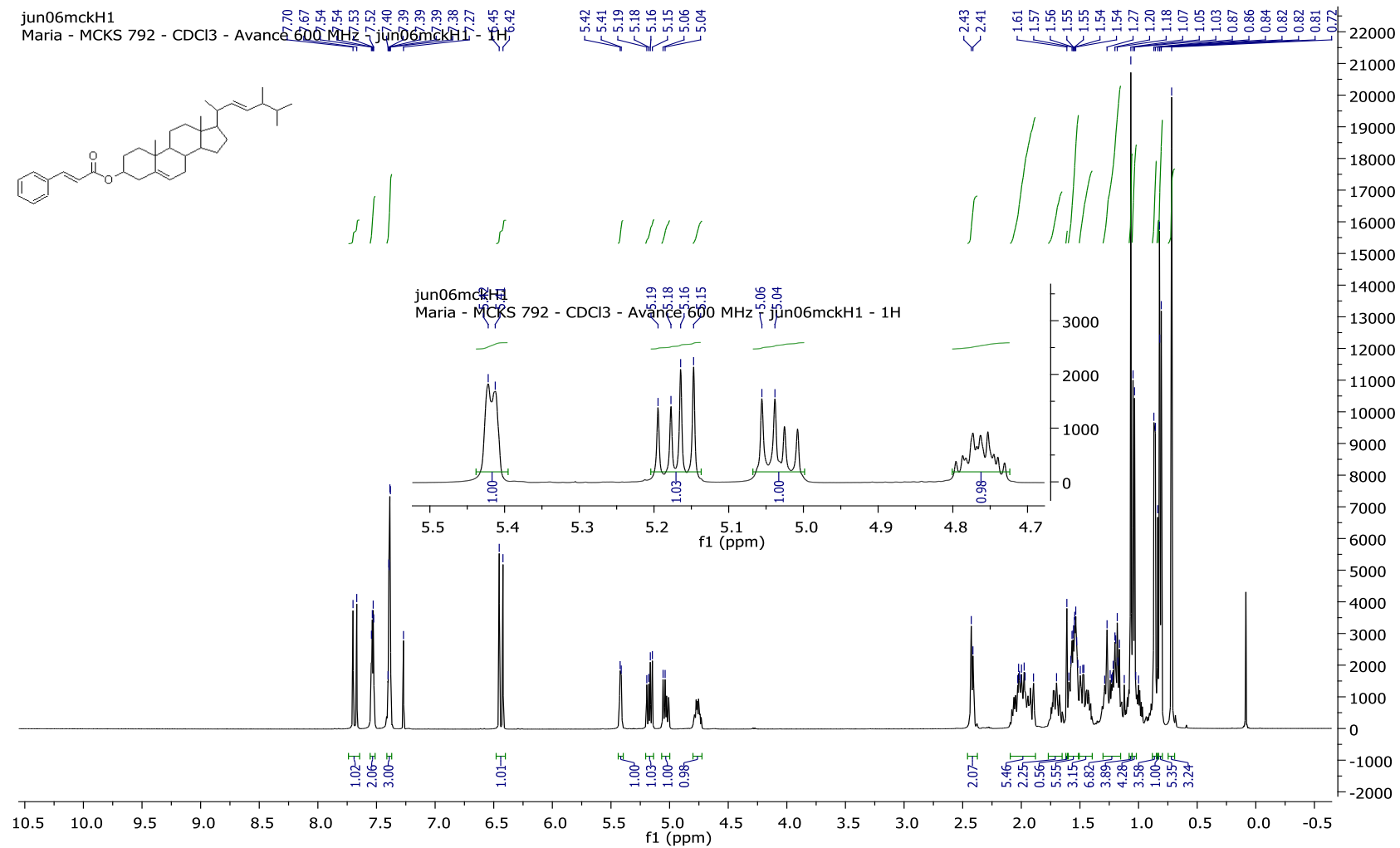
Anexo 100: Espectro impuro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **191** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz).



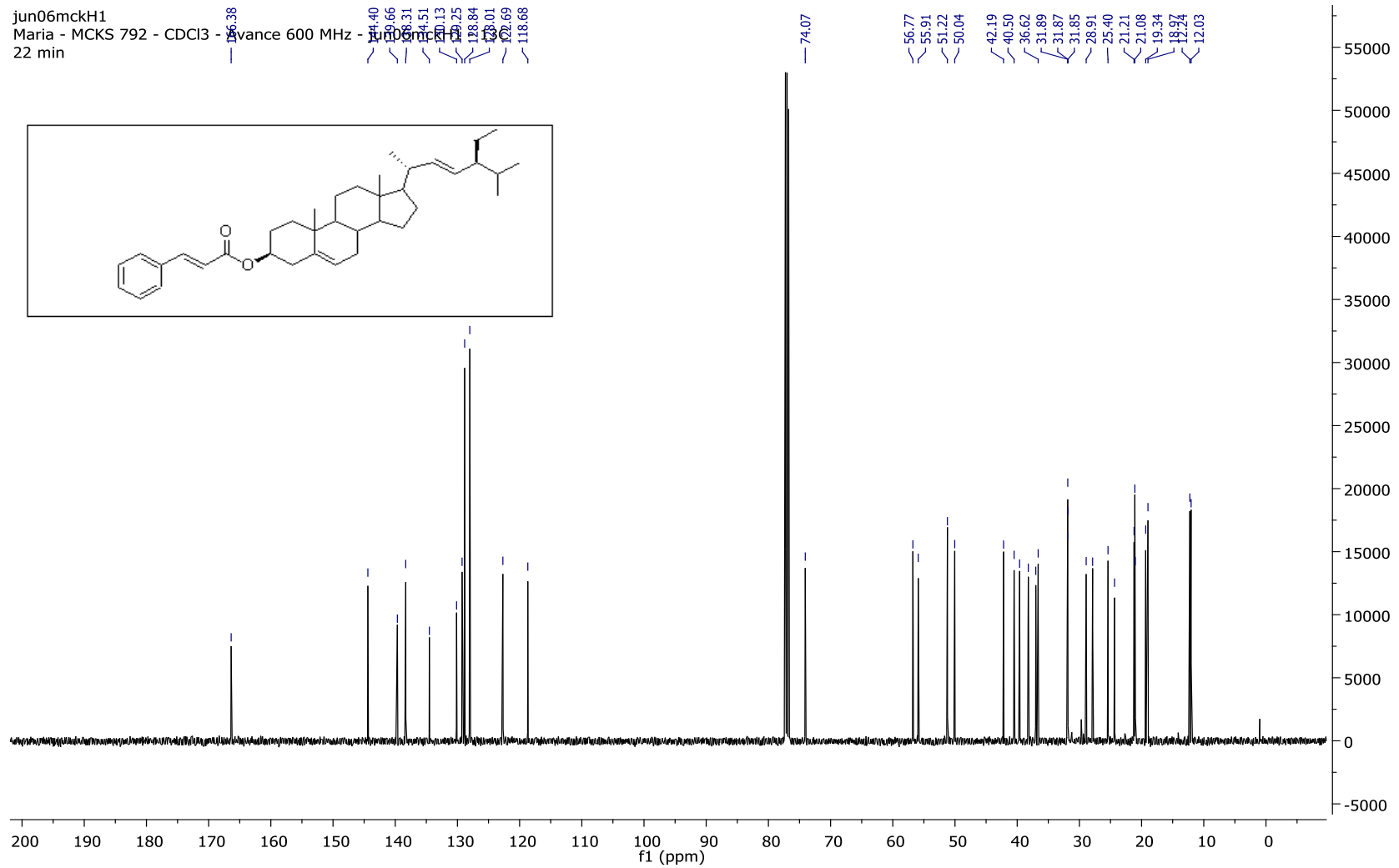
Anexo 101: Espectro impuro de RMN de <sup>13</sup>C do composto 191 (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz).



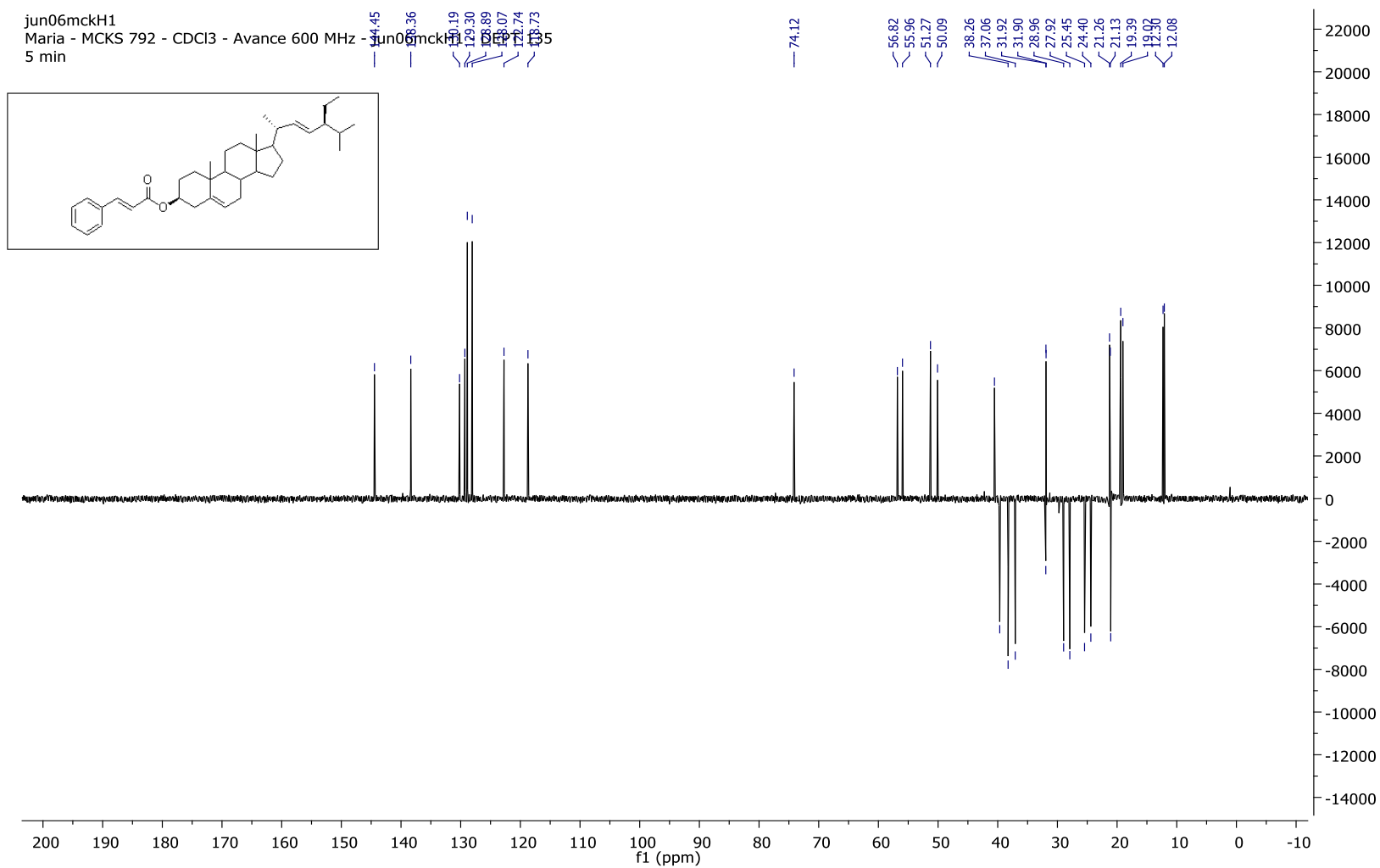
**Anexo 102:** Espectro de IV do composto **191** (Filme, NaCl).



Anexo 103: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto 201 (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz).

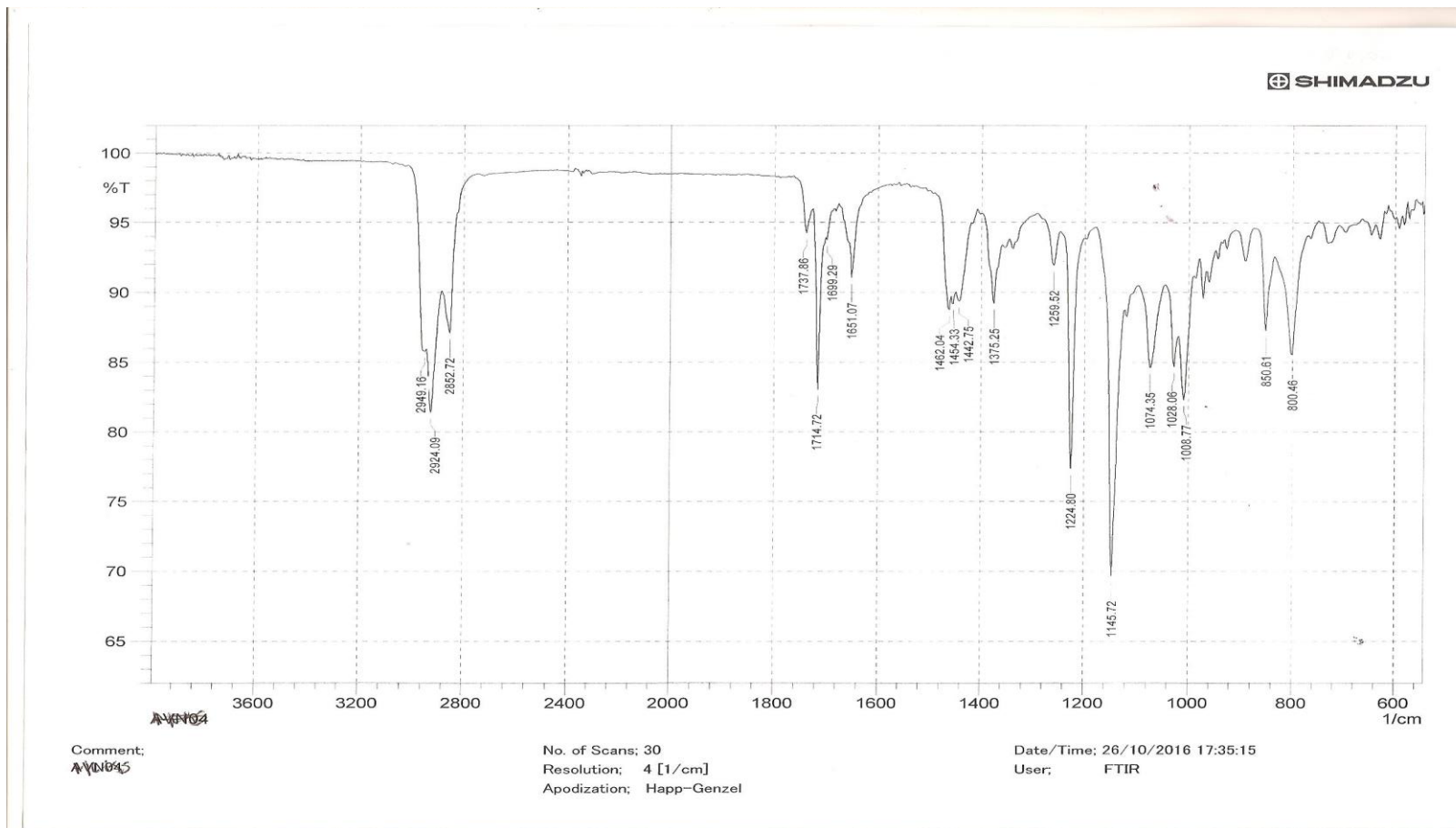


Anexo 104: Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto **201** (CDCl<sub>3</sub>, 150 MHz).

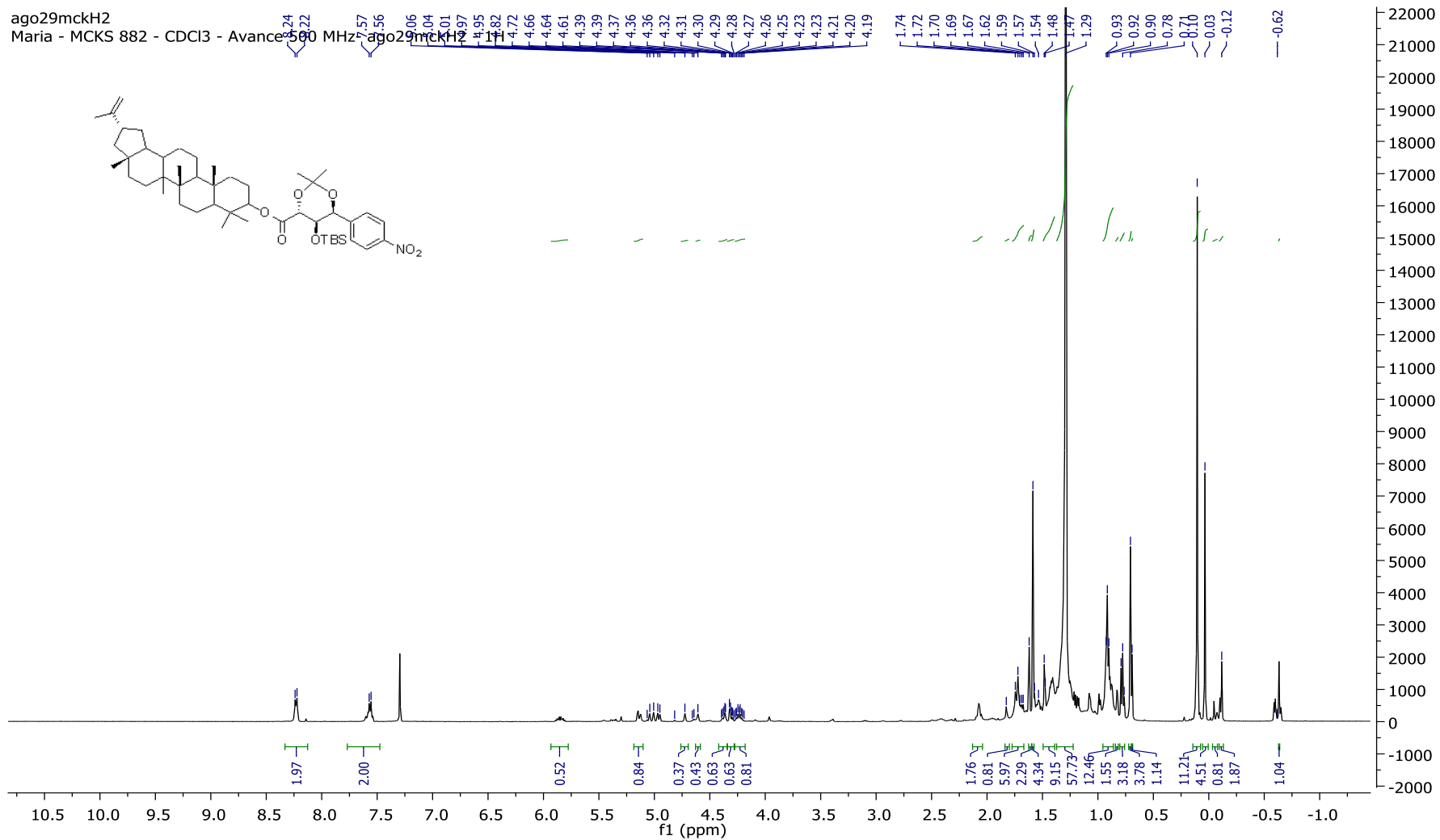


Anexo 105: Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (DEPT 135) do composto **201** (CDCl<sub>3</sub>, 150 MHz).



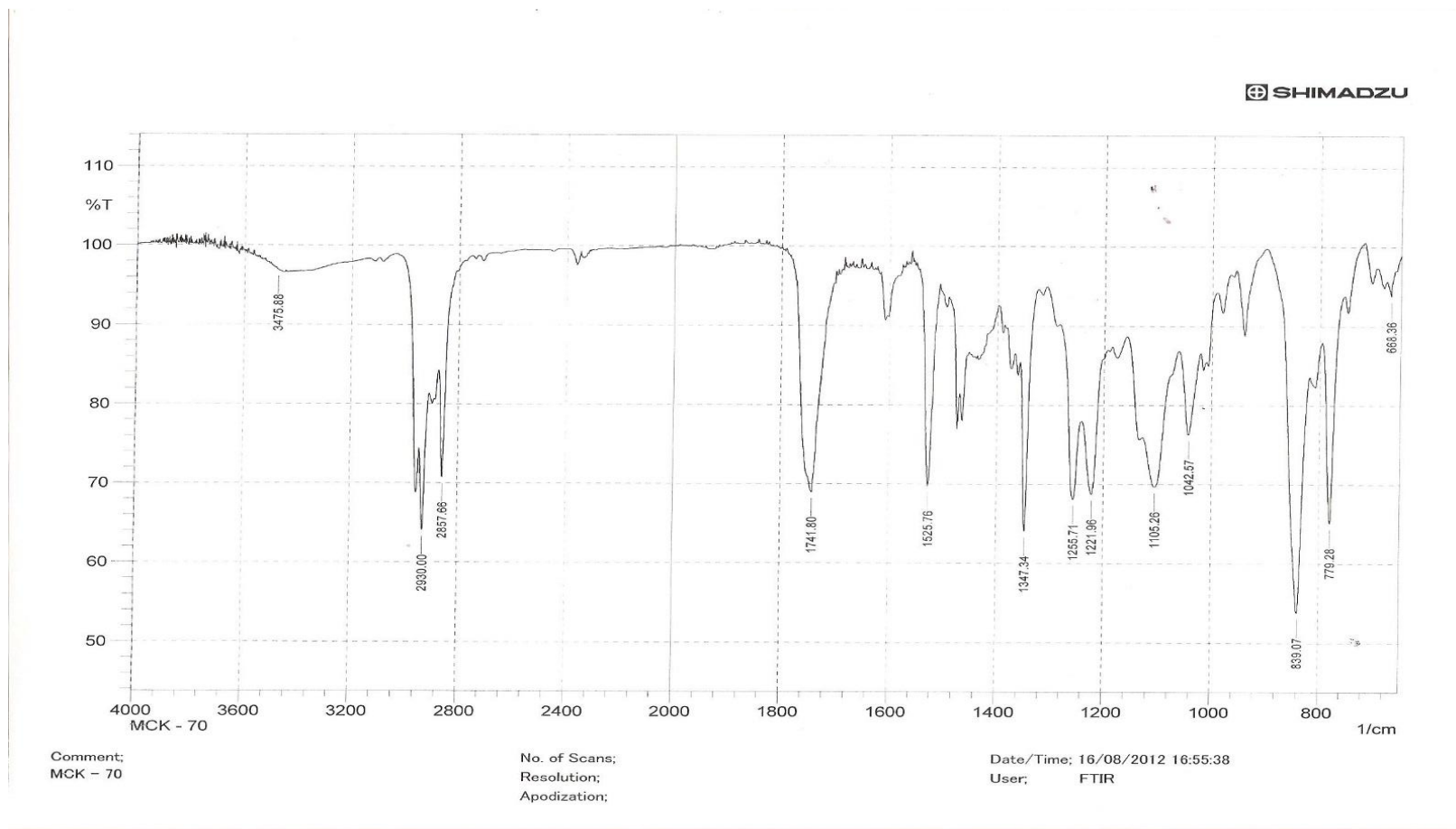


Anexo 106: Espectro de IV do composto 201 (Filme, NaCl).

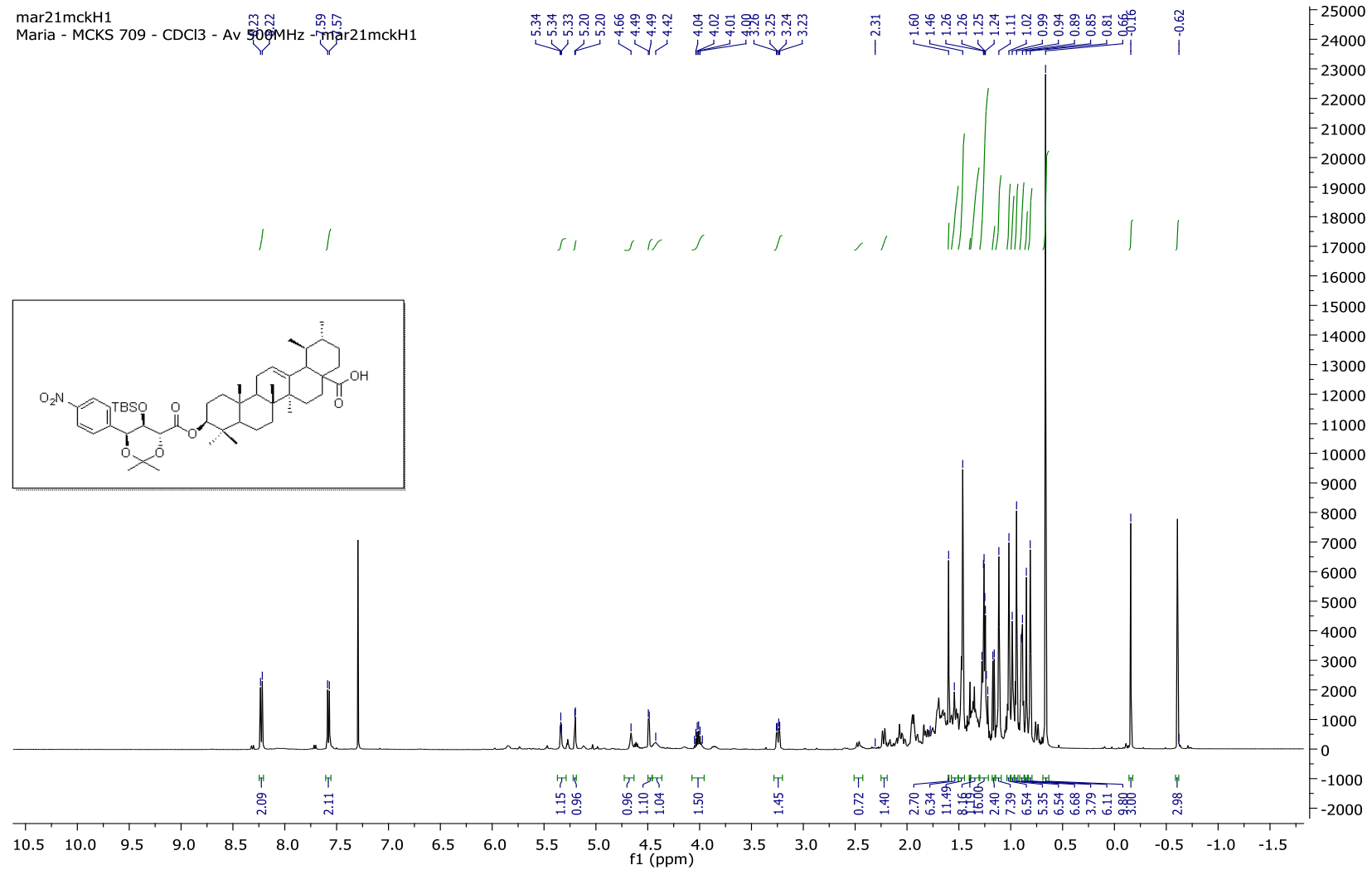


Anexo 107: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **202** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz).

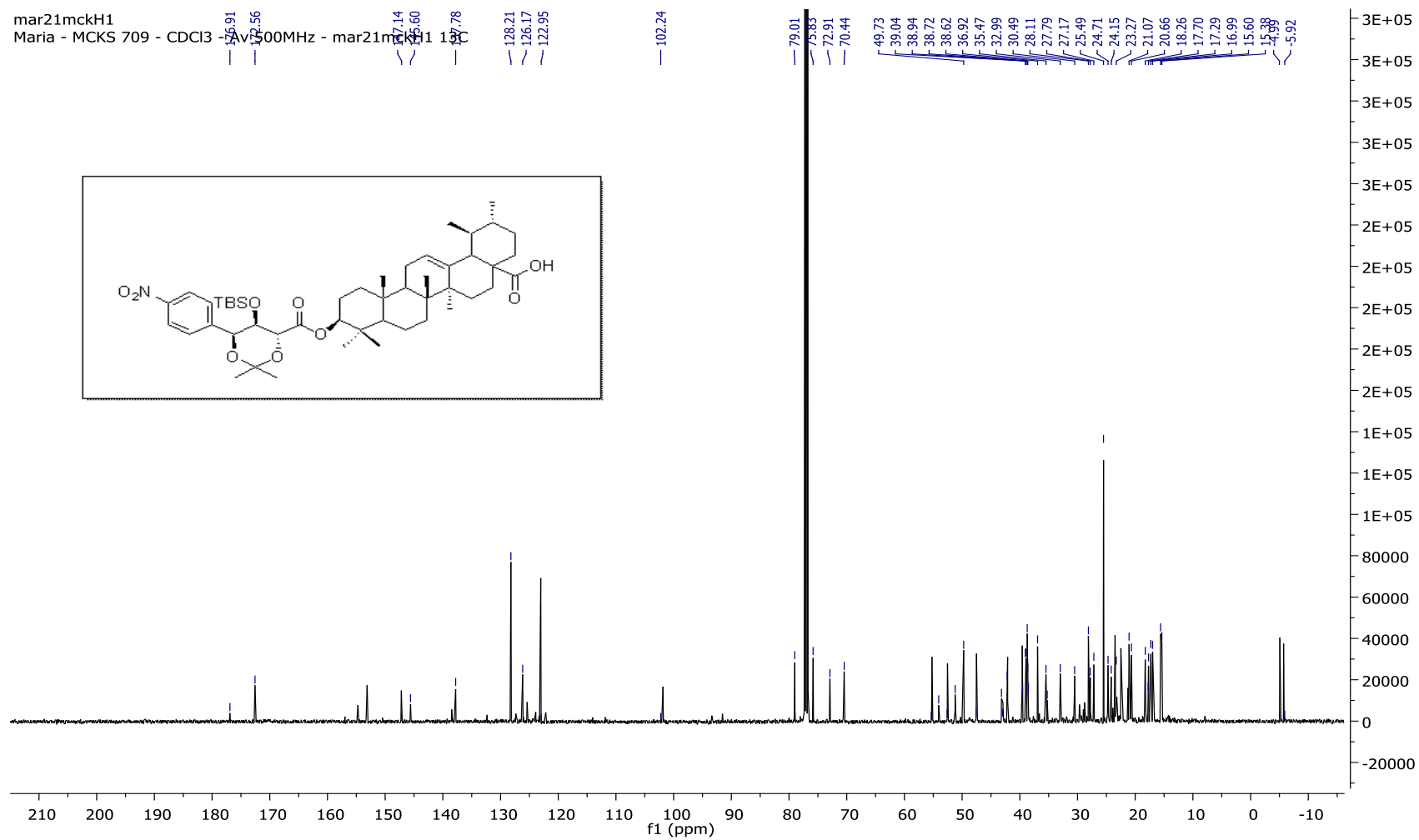




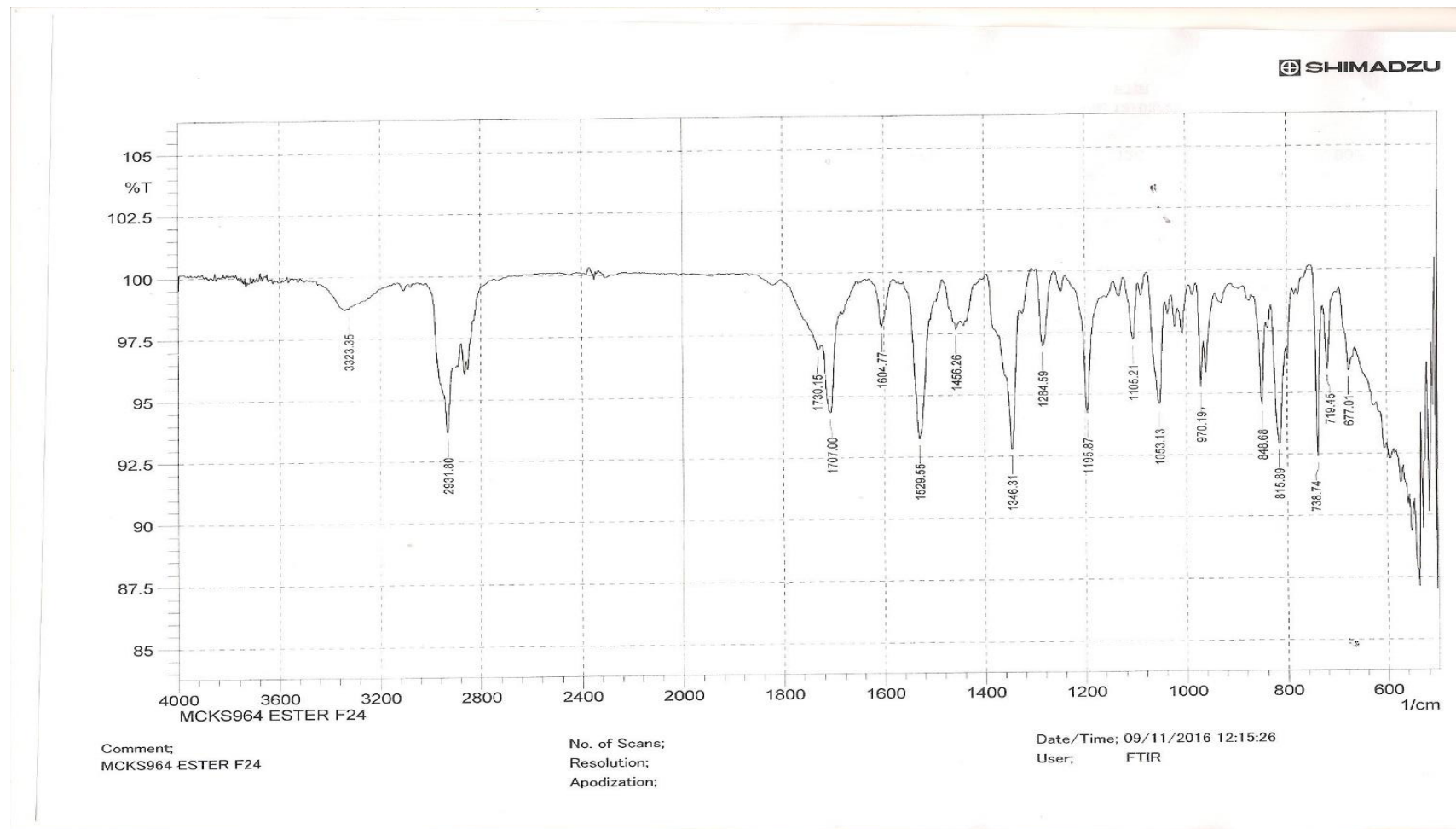
**Anexo 109:** Espectro de IV do composto **202** (Filme, NaCl).



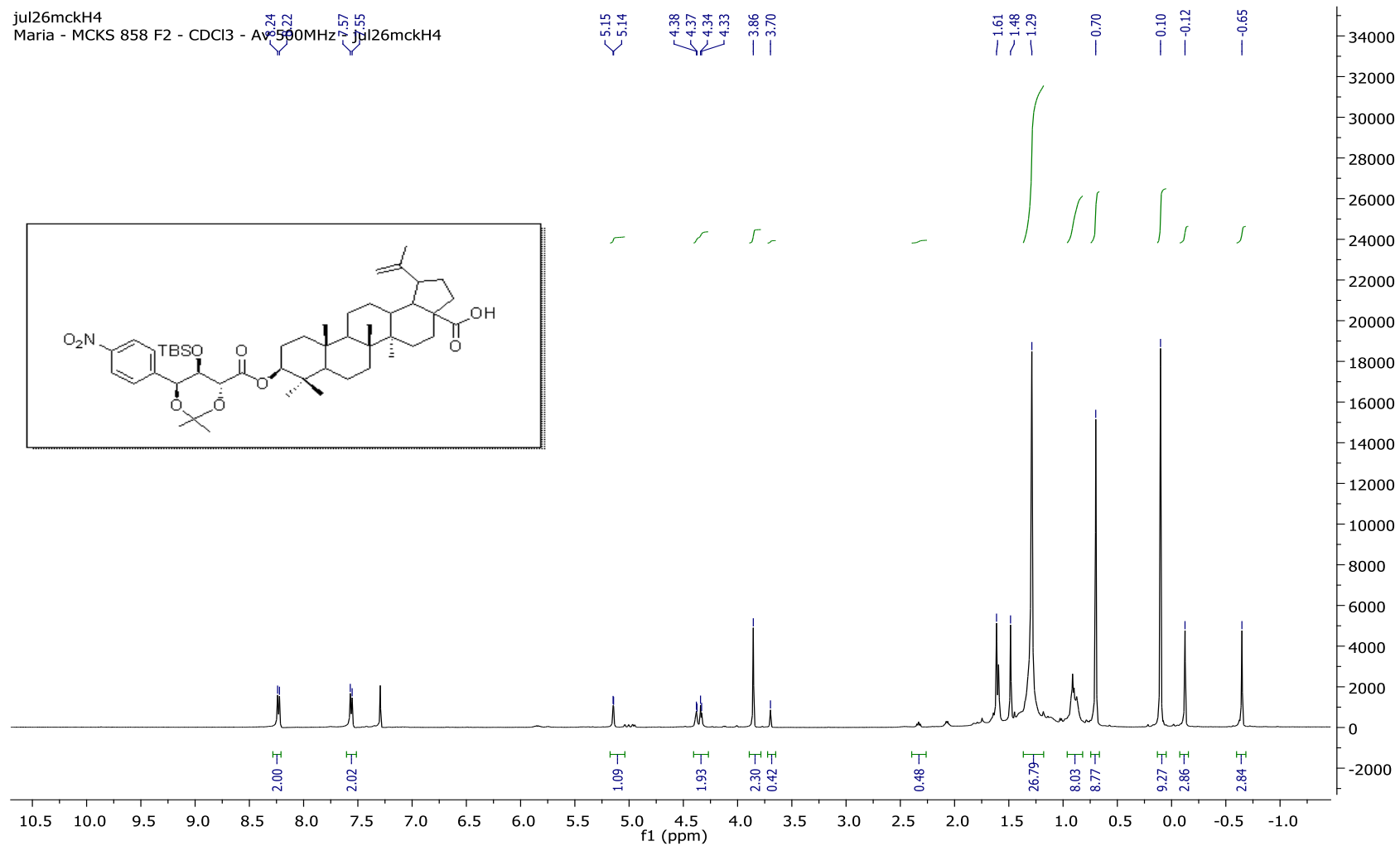
**Anexo 110:** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **203** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz).



Anexo 111: Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto **203** (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz).

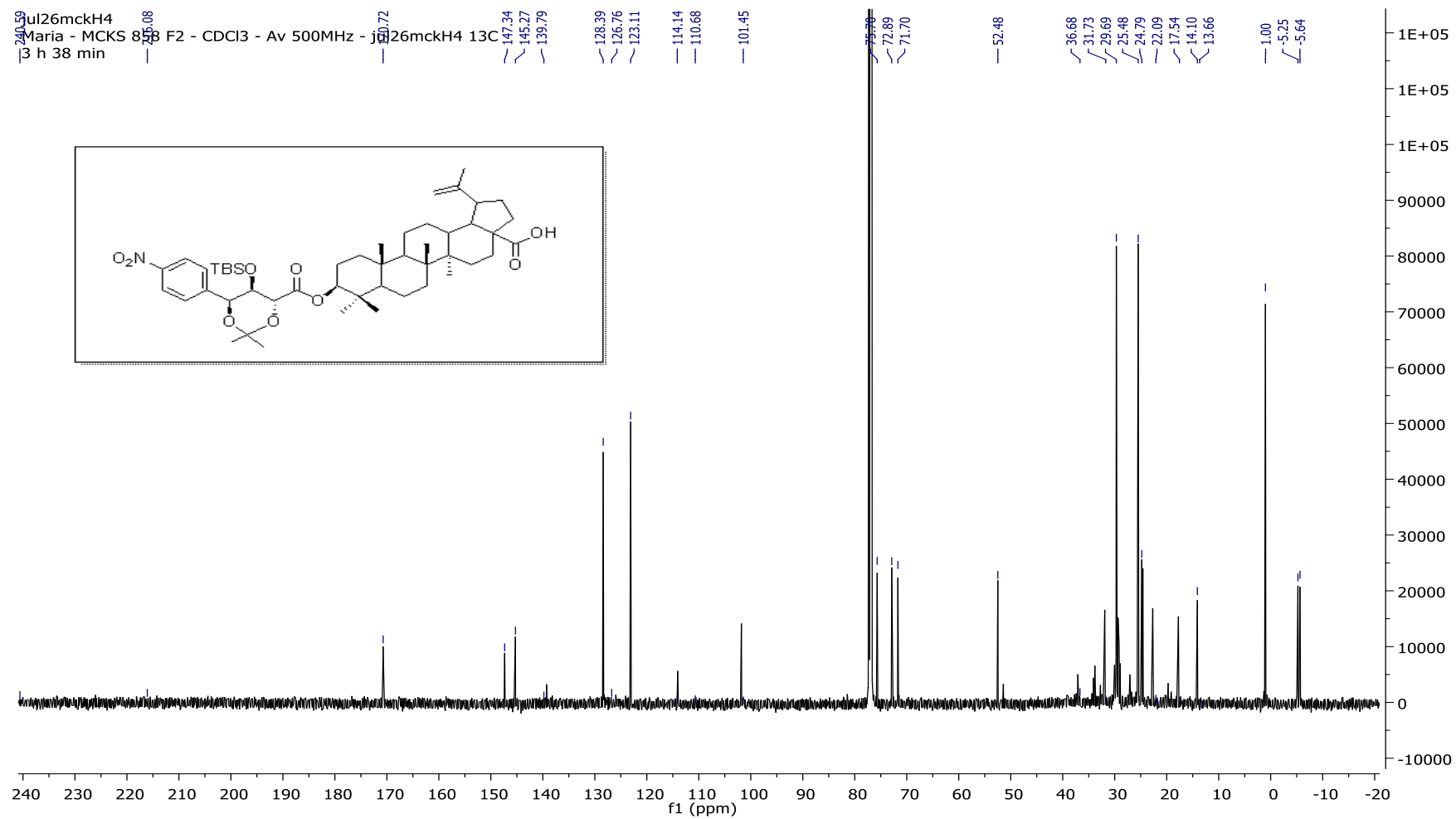


Anexo 112: Espectro de IV do composto 203 (Filme, NaCl).

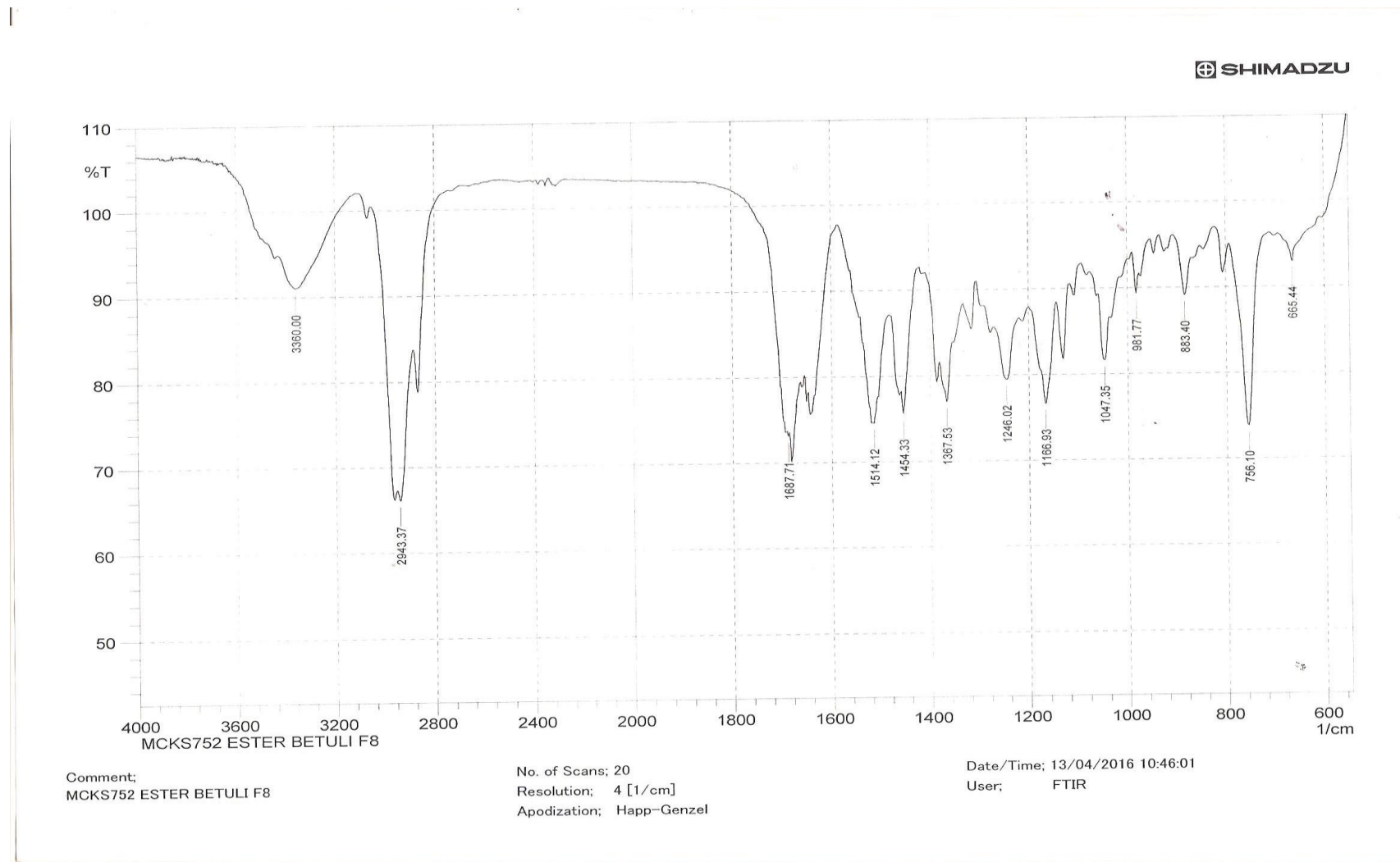


Anexo 113: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **204** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz).



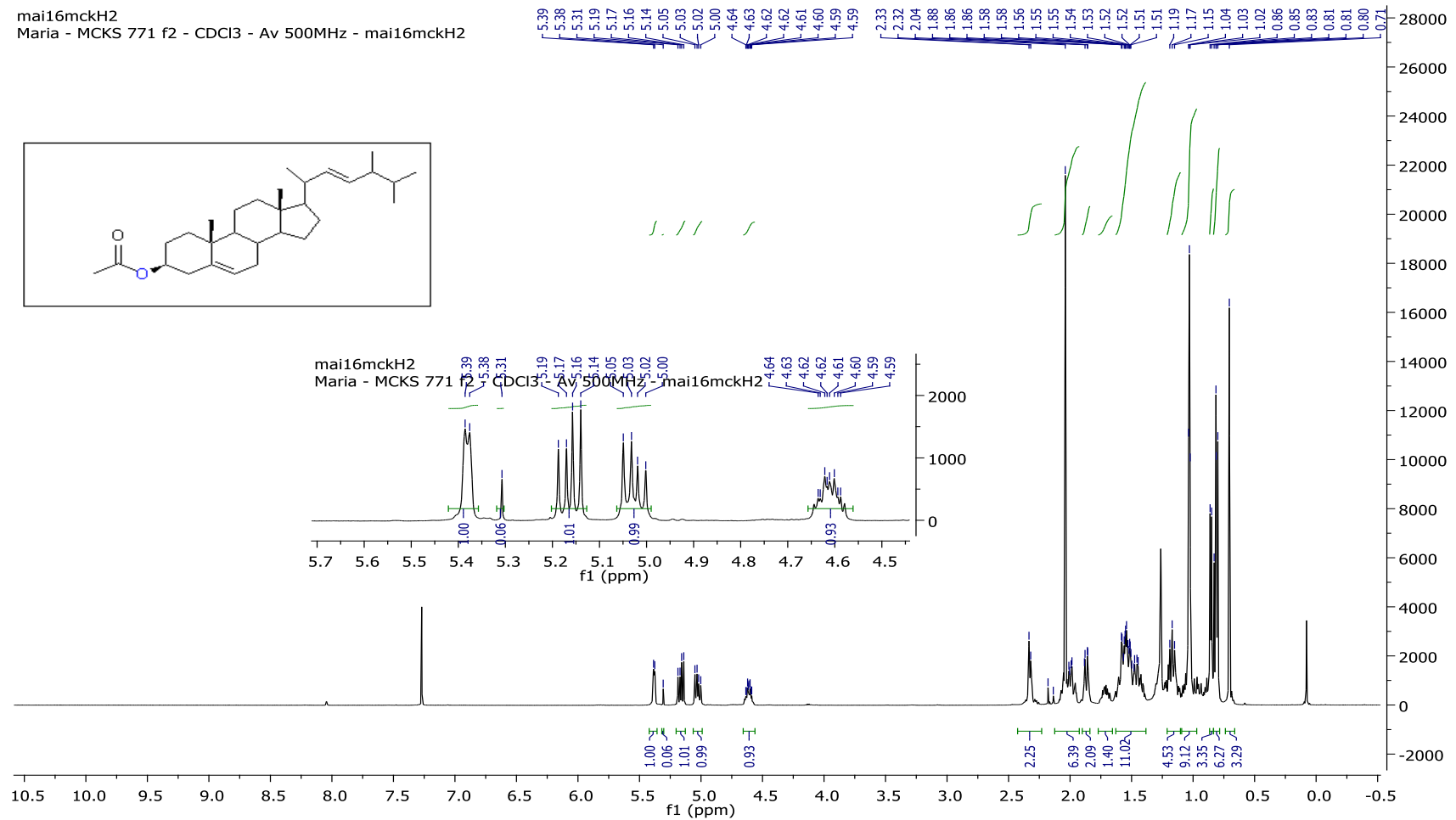
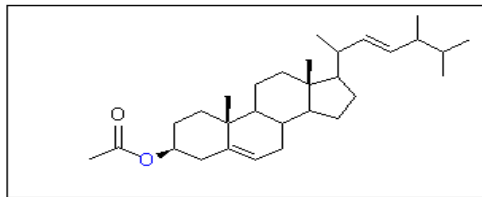


Anexo 114: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **204** ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz).

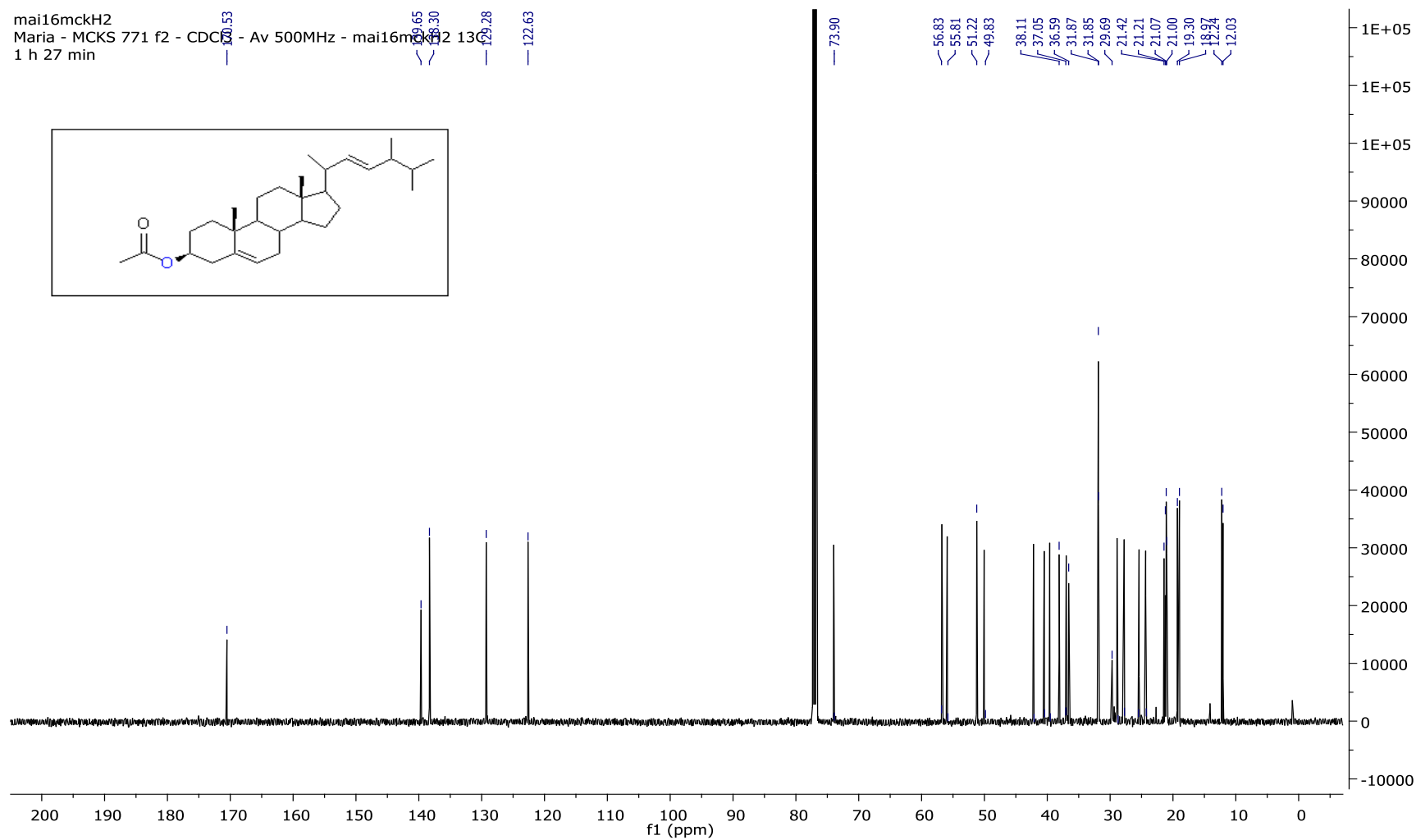


Anexo 115: Espectro de IV do composto 204 (Filme, NaCl).

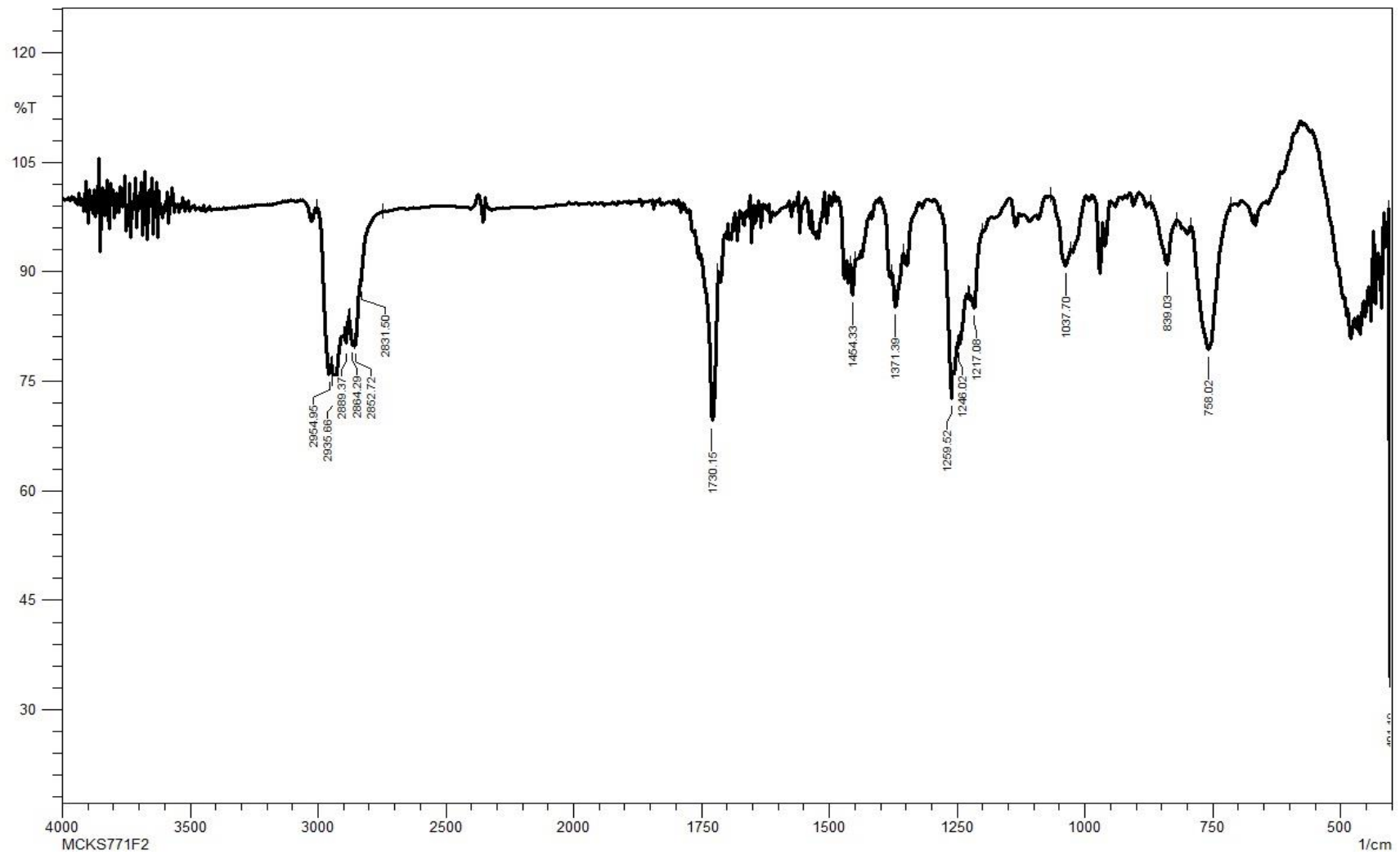
mai16mckH2  
 Maria - MCKS 771 f2 - CDCl3 - Av 500MHz - mai16mckH2



**Anexo 116:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **210** ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz).

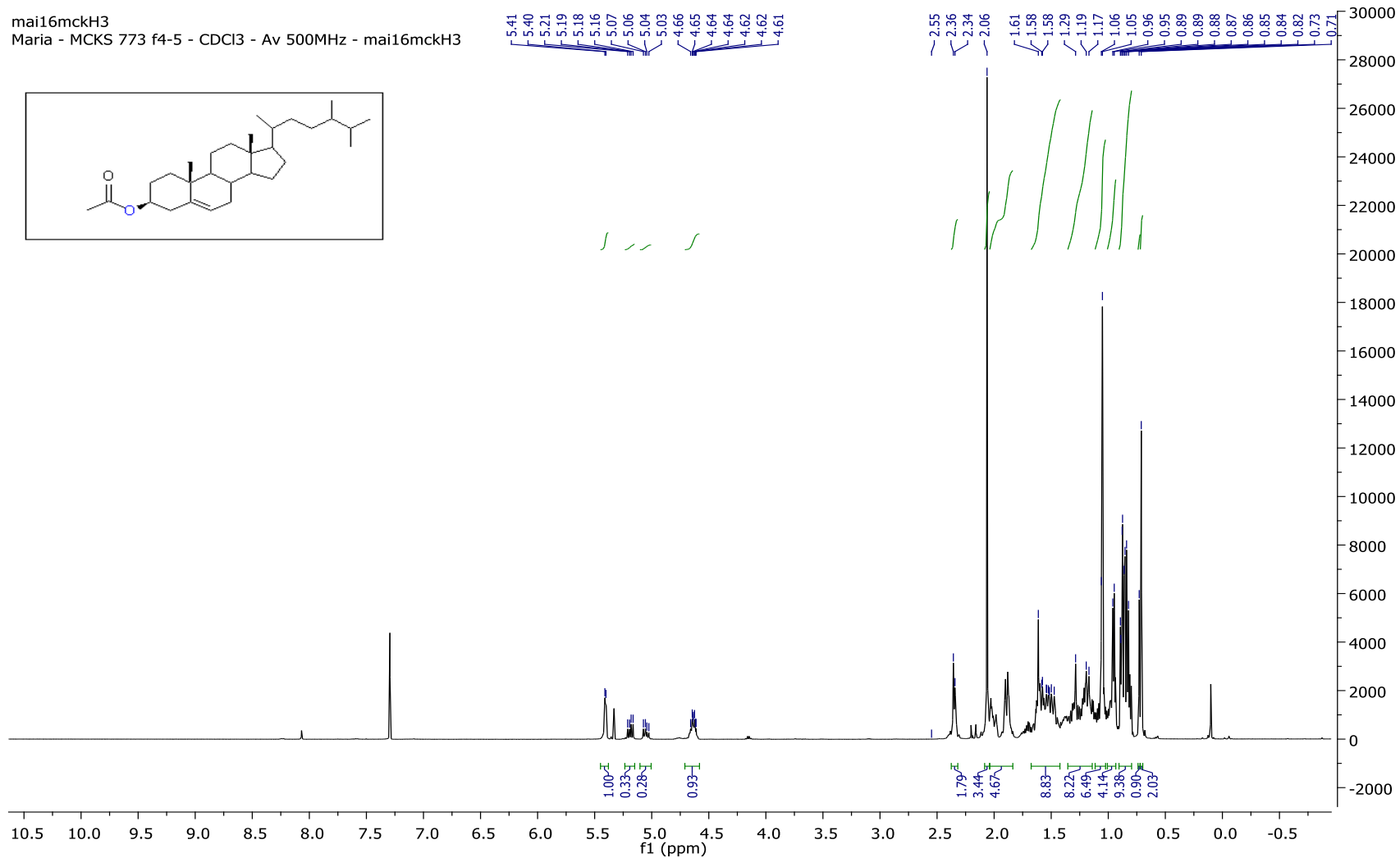
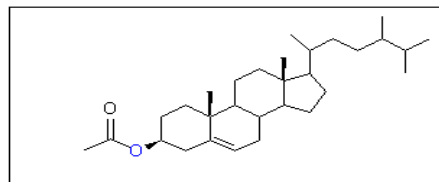


Anexo 117: Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto **210** (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz).

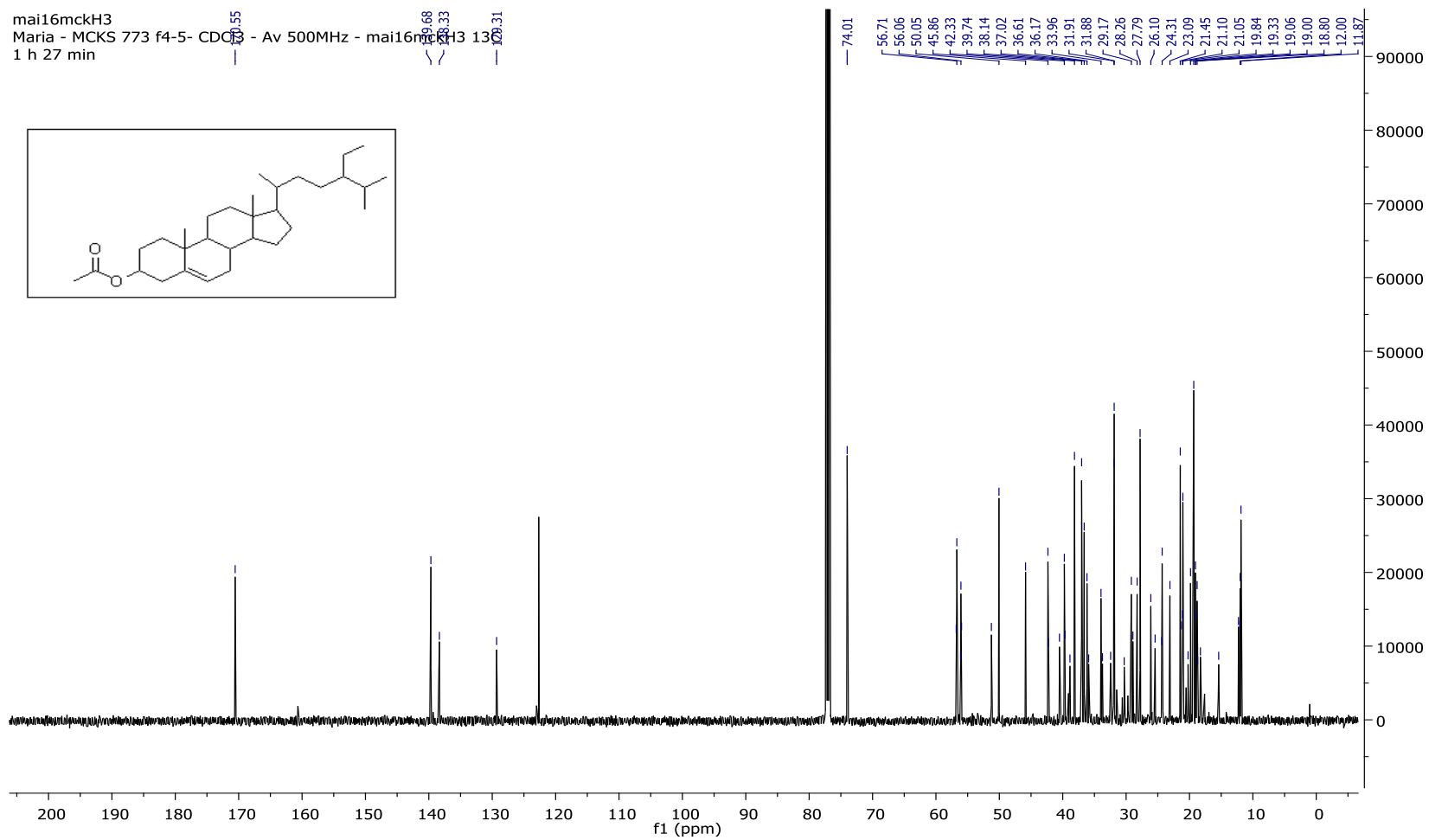


**Anexo 118:** Espectro de IV do composto **210** (Pastilha, KBr).

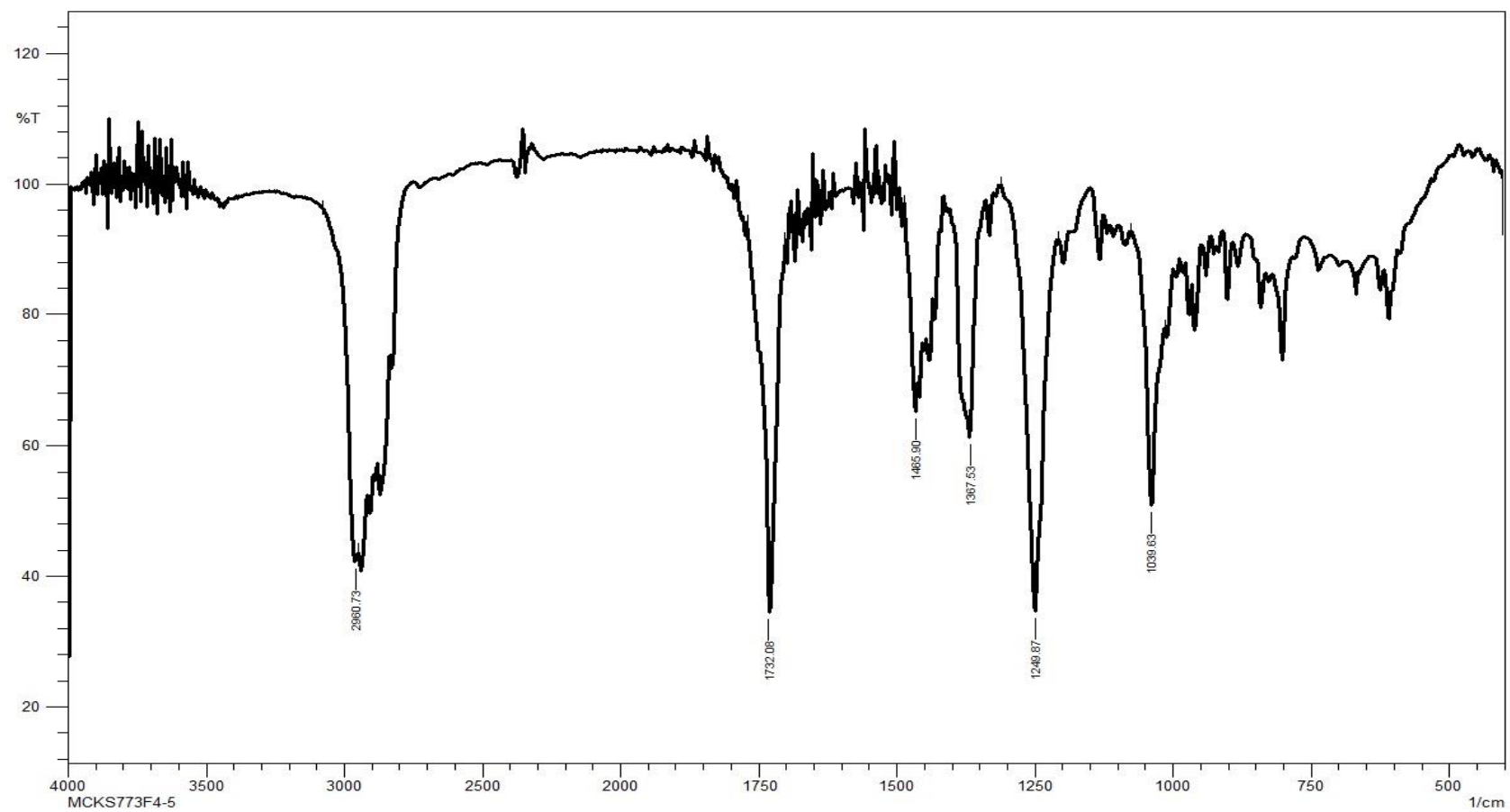
mai16mckH3  
Maria - MCKS 773 f4-5 - CDCl3 - Av 500MHz - mai16mckH3



Anexo 119: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **212** ( $\text{CDCl}_3$ , 500MHz).



**Anexo 120:** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto **212** (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz).

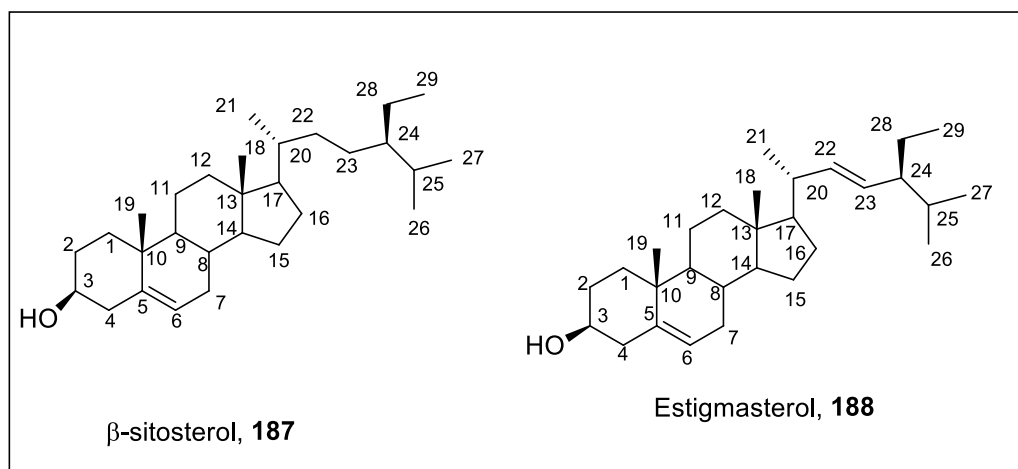


**Anexo 121:** Espectro de IV do composto **212** (Pastilha, KBr).



**Anexo 122: Dados da literatura de alguns triterpenos e/ou esteroides**

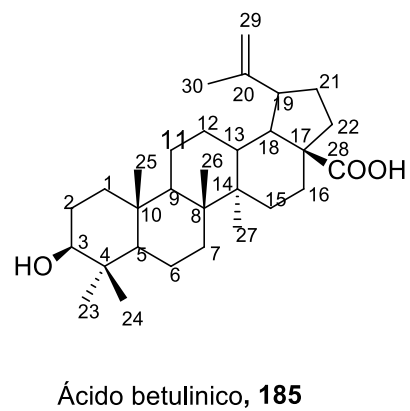
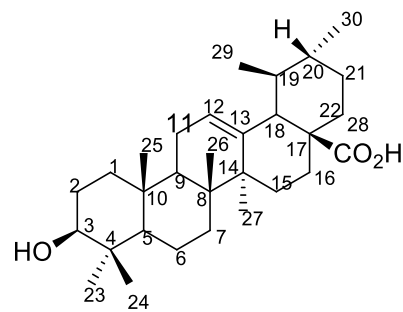
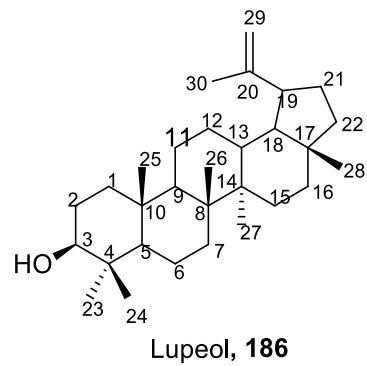
Estes compostos apresentam semelhanças estruturais, que podem ser usadas de maneira análoga para a interpretação dos espectros. Por exemplo, o estigmasterol difere do  $\beta$ -sitosterol pela ligação dupla presente na posição C-22.

**Tabela com dados de ressonância do estigmasterol**

Nº	Dados de RMN de $^{13}\text{C}$	Dados de RMN de $^1\text{H}$
1	37,3	H1 $\alpha$ (1,08, m, 1H) H1 $\beta$ (1,84, m, 1H)
2	31,7	H2 $\alpha$ (1,83, m, 1H), H2 $\beta$ (1,51, m, 1H)
3	71,1	3,51 (m, 1H)
4	42,4	H4 $\alpha$ (2,30, m, 1H), H4 $\beta$

		(2,23 , m, 1H)
5	140,8	
6	121,7	5,34 (m, 1H)
7	31,9	H7 $\alpha$ (1,50, m, 1H), H7 $\beta$ (1,50, m, 1H)
8	31,9	1,46 (m, 1H)
9	50,9	0,94 (m, 1H)
10	36,6	
11	21,1	H11 $\alpha$ 11 $\beta$ (1,50, m, 2H)
12	39,7	H12 $\alpha$ (1,18, m, 1H), H12 $\beta$ (2,00, m, 1H)
13	42,2	
14	56,9	1,01 (m, 1H)
15	24,4	H15 $\alpha$ (1,56, m, 1H), H15 $\beta$ (1,06, m, 1H)
16	29,0	H16 $\alpha$ (1,72, m, 1H), H16 $\beta$ (1,28, m, 1H)
17	56,1	1,15 (m, 1H)
18	12,1	0,70 (s, 3H)
19	19,4	1,01 (s, 1H)
20	40,5	2,06 (m, 1H)
21	21,1	1,03 (d, 3H)
22	138,6	5,04, (dd, <i>J</i> <sub>trans</sub> = 15,0 Hz; <i>J</i> <sub>H22-H20</sub> = 8,5Hz, 1H)
23	129,5	5,17; (dd, <i>J</i> <sub>trans</sub> = 15,0 Hz; <i>J</i> <sub>H23-H24</sub> = 8,5 Hz, 1H)
24	51,3	1,54 (m, 1H)
25	31,9	1,55 (m, 1H)

26	21,3	0,85 (d, 3H)
27	19,0	0,80 (d, 1H)
28	25,4	H28 $\alpha$ (1,43, m, 1H), H28 $\beta$ (1,18, m, 1H)
29	12,3	0,81 (t, 3H)

**Estruturas do lupeol, ácido ursólico e ácido betulínico.**

**Tabela com dados de ressonância do lupeol<sup>129</sup>**

	Dados de RMN de <sup>13</sup> C	Dados de RMN de <sup>1</sup> H
1	38,7	
2	27,4	
3	78,8	3,16 (1H, dd, J = 4,9 e 5,0 Hz)
4	38,8	
5	55,2	
6	18,3	
7	34,2	
8	40,8	
9	50,4	
10	37,1	
11	20,9	
12	25,1	
13	37,9	1,89 (1H, m)
14	42,7	

<sup>129</sup> *Tetrahedron Lett.* **1986**, *42*, 3419.

15	29,6	
16	35,5	
17	42,9	
18	48,2	
19	47,9	2,35 (1H, m)
20	150,9	
21	29,7	
22	39,9	
23	27,9	0,73 (s, 3H)
24	15,3	0,76 (s, 3H)
25	16,0	0,80 (s, 3H)
26	15,9	0,91 (s, 3H)
27	14,4	0,94 (s, 3H)
28	17,9	0,95 (s, 3H)
29	109,2	H29 4,65 (1H, s) H29' 4,53 (1H, s)
30	19,2	1,65 (s, 3H)

Tabela com dados de ressonância do ácido betulínico<sup>130</sup>

	<b>C</b>	<b>H</b>
<b>1</b>	40,7	H $\alpha$ : 0,98; H $\beta$ : 1,67 (d, J = 12,9 Hz)
<b>2</b>	27,9	1,95 (m)
<b>3</b>	83,3	4,54 (t, J = 5,0 Hz)
<b>4</b>	40,7	
<b>5</b>	55,4	0,80 (m)
<b>6</b>	18,1	H $\alpha$ : 1,54 (m); H $\beta$ : 1,42 (m)
<b>7</b>	34,2	H $\alpha$ : 1,45 (m); H $\beta$ : 1,42 (m)
<b>8</b>	42,4	
<b>9</b>	50,4	1,40 (m)
<b>10</b>	37,1	
<b>11</b>	20,9	H $\alpha$ : 1,42 (m); H $\beta$ : 1,21 (m)
<b>12</b>	26,3	H $\alpha$ : 1,21 (m); H $\beta$ : 1,99 (m)
<b>13</b>	38,4	2,28 (m)
<b>14</b>	42,4	

<sup>130</sup> Chicewicz, R. H.; Kouzi, S. A.; *Med. Res. Rev.* 2004, 24, 90.

<b>15</b>	30,6	H $\alpha$ : 1,26 (m); H $\beta$ : 1,70 (m)
<b>16</b>	32,1	H $\alpha$ : 1,59 (m); H $\beta$ : 2,63 (m)
<b>17</b>	56,4	
<b>18</b>	49,2	1,77 (t, J = 11,5 Hz)
<b>19</b>	46,9	3,01 (td, J = 10 Hz e 5Hz)
<b>20</b>	150,3	
<b>21</b>	30,6	H $\alpha$ : 1,53 (m) H $\beta$ : 2,19 (m)
<b>22</b>	37,0	H $\alpha$ : 1,57 (m) H $\beta$ : 2,18 (m)
<b>23</b>	27,9	0,98 (s)
<b>24</b>	16,1	0,89 (s)
<b>25</b>	<b>16.2</b>	0,87 (s)
<b>26</b>	<b>16.4</b>	0,93 (s)
<b>27</b>	14,7	0,94 (s)
<b>28</b>	181,6	
<b>29</b>	109,7	H $\alpha$ : 4,75 (m) H $\beta$ : 4,62 (m)
<b>30</b>	19,3	1,70 (s)