



Universidade de São Paulo

Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto

Departamento de Química

Programa de Pós-Graduação em Química

**Síntese de γ -butirolactonas por processo multicomponente,
modificações estruturais e estudo estereoquímico**

Daniel Previdi

Tese apresentada à Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, como parte das exigências para a obtenção do título de Doutor em Ciências, Área: Química

RIBEIRÃO PRETO - SP

2019



Universidade de São Paulo

Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto

Departamento de Química

Programa de Pós-Graduação em Química

**Síntese de γ -butirolactonas por processo multicomponente,
modificações estruturais e estudo estereoquímico**

Versão Corrigida

Daniel Previdi

Orientador: Prof. Dr. Paulo Marcos Donate

Tese apresentada à Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, como parte das exigências para a obtenção do título de Doutor em Ciências, Área: Química

RIBEIRÃO PRETO - SP

2019

Previdi, Daniel

Síntese de γ -butirolactonas por processo multicomponente, mudanças estruturais e estudo estereoquímico / Daniel Previdi; orientador: Paulo Marcos Donate; Ribeirão Preto, 2019

176 f. :il.; 30 cm + CD

Tese (Doutorado em Química) – Programa de Pós-graduação em Química, Departamento de Química, Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2019.

Versão original

1. Síntese orgânica. 2. Reação multicomponente. 3. Lactonas. 4. Configuração relativa. 5. Química computacional. 6. Ressonância magnética nuclear.

Folha de Avaliação

Nome: Daniel Previdi

Título: Síntese de γ -butirolactonas por processo multicomponente, mudanças estruturais e estudo estereoquímico.

Tese apresentada à Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, como parte das exigências para a obtenção do título de Doutor em Ciências, Área: Química.

Aprovado em: 15 de fevereiro de 2019.

Banca examinadora:

Profa. Dra. Mirela Inês de Sairre
Universidade Federal do ABC – UFABC
Julgamento: Aprovado

Prof. Dr. Emilio Carlos de Lucca Júnior
Universidade de Campinas – UNICAMP
Julgamento: Aprovado

Prof. Dr. Vladimir Constantino Gomes Heleno
Universidade de Franca – UNIFRAN
Julgamento: Aprovado

Prof. Dr. Giuliano Cesar Clososki
Universidade de São Paulo – FCFRP-USP
Julgamento: Aprovado

Prof. Dr. Paulo Marcos Donate
Universidade de São Paulo – FFCLRP-USP
Julgamento: Aprovado

Dedicatória

Dedico esta tese à minha família que tanto amo,

Ao meu pai, Fábio, e à minha mãe, Madalena, aos quais admiro imensamente e que sempre me deram todo o apoio possível para seguir em meus estudos, sempre me incentivaram e deram conselhos, exemplos e orientações que me fizeram crescer muito.

À minha irmã, Poliana, por sempre ter sido uma grande amiga participando de minha vida e me ajudando em todos os momentos difíceis.

À minha noiva, Cristiane, por seu amor, carinho, alegria e paciência durante esses anos que estamos juntos, além, é claro, dos sonhos e planos para o futuro que me motivam a lutar cada vez mais.

Aos meus familiares e amigos, que me proporcionam momentos felizes e de alegria e que de alguma forma contribuíram e me apoiaram durante esses anos.

Agradecimentos

A Deus;

Ao Prof. Dr. Paulo Marcos Donate, por sua orientação, dedicação, paciência durante todos esses anos e pelo incentivo e apoio no desenvolvimento desta tese de doutorado.

Ao Prof. Dr. Gil Valdo José da Silva, pela amizade e colaboração em parte deste trabalho;

Ao Prof. Dr. Antônio Eduardo Miller Crotti, pelos conselhos, amizade e análises por cromatografia em fase gasosa acoplada a espectrometria de massas;

Ao Prof. Dr. Luiz Alberto Beraldo de Moraes e ao químico Dr. Eduardo José Crevelin, pela ajuda nas análises e purificações por cromatografia líquida de alta eficiência;

À Dra. Viviani Nardini Takahashi pela colaboração nos estudos envolvendo química computacional, discussões e amizade;

Ao meu amigo e químico responsável pelo RMN, Vinícius Palaretti, pela colaboração em parte desse trabalho, pela competência na obtenção dos espectros de RMN e principalmente pelo apoio e amizade;

Aos alunos de iniciação científica Mayla e Mike pela colaboração direta nos trabalhos desta tese de doutorado e pela amizade;

Aos meus grandes amigos do LSO e visitantes em algum momento, Alexandre, Carlismari, Danielle, Douglas, Dra. Elaine, Fábio, Giovanni, Dr. Herbert, Dr. Jader, Leonardo, Matheus, Prof. Miquéias, Dr. Mohamed, Profa. Dra. Pâmela, Dr. Riul, Dra. Shirley, Stephanie, Tatiana, Wesley pelo companheirismo, apoio, conselhos e pela grande ajuda nos trabalhos rotineiros do laboratório;

Aos funcionários do Departamento de Química e da Seção de Pós-Graduação da FFCLRP, por toda atenção e ajuda;

A todos os docentes do Departamento de Química, que contribuíram com minha formação;

A todos que contribuíram, direta ou indiretamente, na execução deste trabalho, meus sinceros agradecimentos;

À CAPES e ao CNPq, pelas bolsas concedidas e à FAPESP pelo auxílio financeiro.

O presente trabalho foi realizado com os apoios da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) – Código de Financiamento 001, Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) – Processo: 162749/2015-5, Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) – Processos: 2013/18254-9 e 2016/04896-7.

Resumo

Nesta tese de doutorado, são descritos os resultados obtidos no estudo sobre a síntese de diversos tipos de γ -butirolactonas, tais como derivados de maculalactonas, compostos análogos ao ácido paracônico e butenolidas. Os derivados de maculalactonas foram obtidos por uma reação multicomponente entre o 2-benzil-3-metileno-succinato de dimetila, um haleto aromático e um aldeído, sendo catalisada por brometo de cobalto(II) e utilizando radiação de micro-ondas como fonte de aquecimento. Esse processo multicomponente apresentou bom rendimento e moderada diastereosseletividade, tendo sido possível obter doze derivados de maculalactonas com três centros estereogênicos na forma de misturas diastereoisoméricas. Os diastereoisômeros majoritários puderam ser isolados por recristalização e tiveram as suas configurações relativas determinadas como sendo *anti:anti*. Um desses derivados de maculalactonas teve todos os seus quatro diastereoisômeros isolados por cromatografia líquida de alta eficiência e suas configurações relativas foram determinadas por meio de análises de ressonância magnética nuclear combinada com química computacional, comparando os deslocamentos químicos experimentais e teóricos de ressonância magnética nuclear de ^1H e de ^{13}C . Além disso, também foi desenvolvida uma nova metodologia sintética que permite a obtenção de γ -butirolactonas derivadas do éster paracônico, do ácido paracônico e de butenolidas. Para isso, inicialmente foram estudadas diversas condições reacionais do processo multicomponente utilizado e uma nova condição reacional foi obtida. Na sequência, a reação multicomponente entre o 2-metileno-succinato de 1-*terc*-butila e 4-metila, um haleto aromático e um composto carbonílico, catalisada por brometo de cobalto(II), possibilitou a obtenção de derivados do éster paracônico que tiveram os seus grupos *terc*-butil removidos ao serem tratados com ácido trifluoroacético fornecendo os derivados do ácido paracônico desejados, os quais foram convertidos em butenolidas por meio de uma reação de iodação descarboxilativa seguida da reação de eliminação de ácido iodídrico.

Palavras-chave: Síntese orgânica. Reação multicomponente. Lactonas. Configuração relativa. Química computacional. Ressonância magnética nuclear.

Abstract

We have synthesized some types of γ -butyrolactones, like maculalactone derivatives, paraconic acid analogs, and butenolides. Maculalactone derivatives were obtained by a cobalt bromide (II)-catalyzed multicomponent reaction between dimethyl 2-benzyl-3-methylenesuccinate, an aromatic halide, and an aldehyde; microwave radiation was used as heat source. This multicomponent process provided good yield and moderate diastereoselectivity, and it produced twelve compounds with three stereogenic centers as diastereoisomeric mixtures. The major diastereoisomers were isolated by crystallization and presented the relative configuration *anti:anti*. A maculalactone derivative had all the four possible diastereoisomers isolated by high performance liquid chromatograph. The relative configurations of the diastereoisomers were determined by nuclear magnetic resonance (NMR) experiments combined with computational chemistry; experimental and calculated ^1H and ^{13}C NMR chemical shifts were compared. We also developed a new synthetic methodology to obtain γ -butyrolactones analogous to paraconic ester, paraconic acid, and butenolides. To this end, we initially studied several reactional conditions of the multicomponent process and obtained a new reaction condition. Subsequently, the multicomponent reaction between 1-*tert*-butyl 4-methyl 2-methylenesuccinate, an aromatic halide, and a carbonyl compound, catalyzed by cobalt bromide (II), furnished paraconic ester derivatives which had their *tert*-butyl groups removed by treatment with trifluoroacetic acid, to afford the desired paraconic acid analogs. The latter analogs were converted to butenolides by decarboxylative halogenation followed by dehydrohalogenation.

Keywords: Organic synthesis. Multicomponent reaction. Lactones. Relative configuration. Computational chemistry. Nuclear magnetic resonance.

Lista de abreviaturas e siglas

- ACN – Acetonitrila
- AIBN – Azobis(isobutironitrila)
- BINAP – 2,2'-Bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftil
- Bn – Benzil
- COSY – *Correlated spectroscopy*
- DBE – 1,2-Dibromoetano
- DCE – 1,2-Dicloroetano
- DCM – Diclorometano
- DEPT-135 – *Distortionless Enhancement by Polarization Transfer*
- DFT – Teoria do Funcional de Densidade (*Density Functional Theory*)
- DIH – 1,3-Di-iodo-5,5-dimetil-hidantoina
- DMAP – 4-Dimetilaminopiridina
- DMF – Dimetilformamida
- EMAC – Erro médio absoluto corrigido
- GC – Cromatografia em fase gasosa
- GC-FID – Cromatografia em fase gasosa com detector por ionização por chama
- GIAO – *Gauge-Including Atomic Orbitals*
- HMQC – *Heteronuclear multiple-quantum correlation*
- HPLC – Cromatografia líquida de alta eficiência (*High Performance Liquid Chromatography*)
- HSQC – *Heteronuclear single quantum correlation*
- IV – Infravermelho
- MW – Micro-ondas (*microwave*)
- NaHMDS – Hexametildisililazida de sódio
- NBS – *N*-Bromosuccinimida
- n*-BuLi – *n*-Butil-lítio
- NOE – Efeito nuclear Overhauser (*Nuclear Overhauser Effect*)
- NOESY – *Nuclear Overhauser spectroscopy*
- NOEDiff – *Nuclear Overhauser effect difference*
- PivCl – Cloreto de pivaloila
- Ph – Fenil

PLE – Esterase de fígado de porco

RMC – Reação multicomponente

RMN – Ressonância magnética nuclear

RMN de ^1H – Ressonância magnética nuclear de hidrogênio

RMN de ^{13}C – Ressonância magnética nuclear de carbono 13

$\text{S}_{\text{N}}2'$ - Substituição nucleofílica bimolecular com rearranjo alílico

TBHP – *tert*-Butil-hidroperóxido

TFA – Ácido trifluoroacético

THF – Tetra-hidrofurano

TMS – Tetrametilsilano ou trimetilsilil

UV-vis – Ultravioleta-visível

Lista de esquemas

Esquema 1	- Reação multicomponente usada para a obtenção das α -aminobutirolactonas 4 e exemplos das α -aminobutirolactonas 4a-4c obtidas.....	28
Esquema 2	- Mecanismo proposto para a formação das α -aminobutirolactonas 4	29
Esquema 3	- Reação multicomponente para obtenção das lactonas 11 e exemplos.....	29
Esquema 4	- Reações multicomponentes para realizar a síntese dos derivados 4-aryl-3,4-di-hidrocumarínicos 16 e 17	30
Esquema 5	- Mecanismo proposto para a formação dos derivados 4-aryl-3,4-di-hidrocumarínicos 17	31
Esquema 6	- Síntese total do produto natural <i>cadiolide B</i>	32
Esquema 7	- Síntese das γ -butirolactonas 28 análogas ao ácido paracônico e exemplos.....	33
Esquema 8	- Mecanismo proposto para a formação das γ -butirolactonas 28 análogas ao ácido paracônico.....	34
Esquema 9	- Síntese total da maculalactona A realizada em 2004 por Brown e Wong.....	37
Esquema 10	- Síntese total da maculalactona A realizada em 2015 por Bader e colaboradores.....	39
Esquema 11	- Retrossíntese para a maculalactona A.....	40

Esquema 12 - Proposta sintética para a obtenção de derivados de maculalactonas.....	40
Esquema 13 - Síntese do 2-benzil-3-metileno-succinato de dimetila (45).....	41
Esquema 14 - Mecanismo de isomerização na reação de bromação alílica do composto 52	42
Esquema 15 - Síntese do 2-benzil-3-metileno-succinato de dimetila (45).....	43
Esquema 16 - Reação multicomponente para o estudo da síntese de derivados de maculalactonas.....	45
Esquema 17 - Síntese do derivado de maculalactonas 48e e as configurações relativas dos seus quatro diastereoisômeros.....	67
Esquema 18 - Mecanismo proposto para a formação do derivado de maculalactonas 48e	75
Esquema 19 - Proposta para a diastereosseletividade apresentada entre os carbonos 3 e 4 do derivado de maculalactonas 48e	76
Esquema 20 - Proposta para a diastereosseletividade apresentada entre os carbonos 2 e 3 do derivado de maculalactonas 48e	77
Esquema 21 - Obtenção de γ -butirolactonas por hidrogenação catalítica enantiosseletiva de butenolidas.....	101
Esquema 22 - Síntese total da (-)-muricatacina.....	102
Esquema 23 - Síntese de γ -butirolactonas a partir éteres de oximas por meio de uma ciclização com a formação de uma ligação C—C.....	102
Esquema 24 - Síntese de γ -butirolactonas por meio de um γ -haloácido.....	103

Esquema 25 - Síntese de γ -butirolactonas pela reação entre enolatos de ésteres, trapeados na forma de éteres de silício, com epóxidos.....	104
Esquema 26 - Obtenção de γ -butirolactonas pela reação entre acetoacetato de metila e epóxidos.....	105
Esquema 27 - Síntese γ -butirolactonas a partir de bromo-succinato de dietila com cetonas e mediada por cério metálico.....	105
Esquema 28 - Síntese de derivados do ácido paracônico por meio da reação entre anidrido succínico e compostos carbonílicos.....	107
Esquema 29 - Síntese total do ácido (-)-rocelárico utilizando uma oxazolidinona como auxiliar quirál.....	108
Esquema 30 - Síntese do ácido (-)-rocelárico a partir de uma butenolida.....	109
Esquema 31 - Obtenção de butenolidas por meio da oxidação de silil furanos.....	110
Esquema 32 - Síntese de butenolidas quirais a partir α -hidroxicetonas.....	111
Esquema 33 - Síntese de butenolidas a partir de derivados do ácido paracônico.....	112
Esquema 34 - Síntese de γ -butirolactonas, derivados do ácido paracônico e butenolidas.....	113
Esquema 35 - Síntese do itaconato de dimetila.....	114
Esquema 36 - Estudo das condições reacionais utilizadas no processo multicomponente utilizando radiação micro-ondas para a obtenção das γ -butirolactonas 103	115

Esquema 37 - Possíveis produtos de serem formados na reação multicomponente.....	116
Esquema 38 - Tentativas de hidrolisar o éster metílico do composto 103a	126
Esquema 39 - Síntese do diéster 2-metilenosuccinato de 1- <i>terc</i> -butila e 4-metila (111).....	126
Esquema 40 - Síntese de γ -butirolactonas, derivados do ácido paracônico e butenolidas utilizando o diéster 111 no processo multicomponente.....	127
Esquema 41 - Síntese das γ -butirolactonas 113	128
Esquema 42 - Mecanismo proposto para a configuração relativa apresentada pelas γ -butirolactonas 113	135
Esquema 43 - Síntese de derivados do ácido paracônico 104	137
Esquema 44 - Síntese das butenolidas 106	140

Lista de figuras

Figura 1 - Ilustração das reações lineares e multicomponentes.....	25
Figura 2 - Exemplos de reações multicomponentes.....	27
Figura 3 - Diastereoisômeros da γ -butirolactona 28c e suas configurações relativas...	34
Figura 4 - Maculalactonas A-M isoladas da cianobactéria <i>Kyrtuthrix maculans</i>	36
Figura 5 - Exemplos de reações para a isomerização de ligações duplas C=C utilizando os reagentes NBS e AIBN.....	42
Figura 6 - Classificação dos isômeros.....	53
Figura 7 - Relação entre os estereoisômeros de uma molécula com 2 centros estereogênicos.....	55
Figura 8 - Determinação da configuração relativa de diastereoisômeros por RMN e química computacional.....	58
Figura 9 - Representação do significado de cada elemento de probabilidade da equação 9.....	63
Figura 10 - Espectros de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) dos quatro diastereoisômeros do derivado de maculalactonas 48e	68
Figura 11 - Espectros de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) dos quatro diastereoisômeros do derivado de maculalactonas 48e	69
Figura 12 - Espectros de RMN de NOEDiff (300 MHz, CDCl_3) do diastereoisômero majoritário (proporção: 73%) do derivado de maculalactonas 48e	70

Figura 13 - Espectros de RMN de NOEDiff (300 MHz, $CDCl_3$) do diastereoisômero obtido na proporção de 14% do derivado de maculalactonas 48e	71
Figura 14 - Espectros de RMN de NOEDiff (300 MHz, $CDCl_3$) do diastereoisômero obtido na proporção de 14% do derivado de maculalactonas 48e	72
Figura 15 - Espectros de RMN de NOEDiff (300 MHz, $CDCl_3$) do diastereoisômero obtido minoritariamente (proporção de 5%) do derivado de maculalactonas 48e	73
Figura 16 - Confôrmeros do diastereoisômero 48e1 – 2,3- <i>anti</i> :3,4- <i>anti</i> que foram utilizados para os cálculos dos deslocamentos químicos teóricos de RMN de 1H e de ^{13}C e a porcentagem que cada confôrmero representa da população de Boltzmann.....	79
Figura 17 - Confôrmeros do diastereoisômero 48e2 – 2,3- <i>anti</i> :3,4- <i>syn</i> que foram utilizados para os cálculos dos deslocamentos químicos teóricos de RMN de 1H e de ^{13}C e a porcentagem que cada confôrmero representa da população de Boltzmann.....	81
Figura 18 - Confôrmeros do diastereoisômero 48e3 – 2,3- <i>syn</i> :3,4- <i>anti</i> que foram utilizados para os cálculos dos deslocamentos químicos teóricos de RMN de 1H e de ^{13}C e a porcentagem que cada confôrmero representa da população de Boltzmann.....	83
Figura 19 - Confôrmeros do diastereoisômero 48e4 – 2,3- <i>syn</i> :3,4- <i>syn</i> que foram utilizados para os cálculos dos deslocamentos químicos teóricos de RMN de 1H e de ^{13}C e a porcentagem que cada confôrmero representa da população de Boltzmann.....	84
Figura 20 - Configurações relativas dos diastereoisômeros 48e1 a 48e4	87

Figura 21 - Gráficos dos deslocamentos químicos experimentais de RMN de ^1H e de ^{13}C do espectro A e dos quatro diastereoisômeros do derivado de maculalactonas 48e	89
Figura 22 - Gráficos dos deslocamentos químicos experimentais de RMN de ^1H e de ^{13}C do espectro B e dos quatro diastereoisômeros do derivado de maculalactonas 48e	90
Figura 23 - Gráficos dos deslocamentos químicos experimentais de RMN de ^1H e de ^{13}C do espectro C e dos quatro diastereoisômeros do derivado de maculalactonas 48e	91
Figura 24 - Gráficos dos deslocamentos químicos experimentais de RMN de ^1H e de ^{13}C do espectro D e dos quatro diastereoisômeros do derivado de maculalactonas 48e	92
Figura 25 - Gráficos dos valores de CP3 obtidos utilizando os dados de RMN de ^1H e de ^{13}C juntos para as atribuições necessárias e suficientes para a atribuição dos espectros A , B , C e D aos quatro diastereoisômeros do derivado de maculalactonas 48e	98
Figura 26 - Estruturas das γ -butirolactonas, α -metileno- γ -butirolactonas e butenolidas.....	99
Figura 27 - Exemplos de γ -butirolactonas naturais.....	100
Figura 28 - Exemplos de ácidos paracônicos naturais.....	106
Figura 29 - Exemplos de butenolidas naturais.....	110
Figura 30 - Espectros de RMN de ^1H dos diastereoisômeros da γ -butirolactona 113	132

Figura 31 - Espectro de RMN de NOESY do diastereoisômero **113a2** – 3,4-*anti*..... 133

Figura 32 - Espectro de RMN de NOESY do diastereoisômero **113a1** – 3,4-*syn*..... 134

Lista de tabelas

Tabela 1	- Estudo sobre a síntese de derivados de maculalactonas, conforme esquema 16.....	45
Tabela 2	- Triagem <i>in vitro</i> da atividade leishmanicida das γ -butirolactonas 48 na concentração de 50 μ M contra as formas promastigotas de <i>Leishmania amazonensis</i>	50
Tabela 3	- Número de confôrmeros obtidos na busca conformacional e após a otimização da geometria e energia para o derivado de maculalactonas 48e	78
Tabela 4	- Deslocamentos químicos experimentais e teóricos de RMN de ^1H em ppm.....	85
Tabela 5	- Deslocamentos químicos experimentais e teóricos de RMN de ^{13}C em ppm.....	86
Tabela 6	- Valores obtidos para os parâmetros de comparação R^2 e EMAC para as comparações entre os dados experimentais e teóricos de deslocamentos químicos de RMN de ^1H e de ^{13}C	93
Tabela 7	- Resultados obtidos para o parâmetro de comparação CP3 e sua probabilidade para todas as 144 atribuições possíveis entre os espectros A, B, C e D e os diastereoisômeros 48e1, 48e2, 48e3 e 48e4	96
Tabela 8	- Valores obtidos para o parâmetro de comparação CP3 com os dados de RMN de ^1H e de ^{13}C , separadamente e juntos.....	97
Tabela 9	- Estudo da influência dos catalisadores na reação multicomponente mostrada no esquema 36.....	117

Tabela 10 - Estudo da influência do solvente na reação multicomponente mostrada no esquema 36.....	118
Tabela 11 - Estudo da influência do metal na reação multicomponente mostrada no esquema 36.....	118
Tabela 12 - Potenciais-padrão de redução dos metais testados na reação multicomponente mostrada no esquema 36.....	119
Tabela 13 - Estudo da influência da ativação do zinco metálico na reação multicomponente mostrada no esquema 36.....	119
Tabela 14 - Estudo da influência das proporções dos reagentes na reação multicomponente mostrada no esquema 36.....	121
Tabela 15 - Estudo da influência da quantidade de zinco metálico na reação multicomponente mostrada no esquema 36.....	122
Tabela 16 - Estudo da influência da quantidade de brometo de cobalto(II) na reação multicomponente mostrada no esquema 36.....	122
Tabela 17 - Estudo da influência da concentração dos reagentes na reação multicomponente mostrada no esquema 36.....	123
Tabela 18 - Estudo da influência da temperatura na reação multicomponente mostrada no esquema 36.....	123
Tabela 19 - Estudo da influência do tempo na reação multicomponente mostrada no esquema 36.....	124
Tabela 20 - Comparação entre as condições reacionais original e melhorada utilizadas na reação multicomponente mostrada no esquema 36.....	125

Tabela 21 - Síntese das γ -butirolactonas 113 conforme o esquema 41.....	129
Tabela 22 - Síntese de derivados do ácido paracônico 104 conforme o esquema 43.....	137
Tabela 23 - Síntese das butenolidas 106 conforme o esquema 44.....	140
Tabela 24 - Valores esperados para o parâmetro CP3 e seus desvios padrões.....	151
Tabela 25 - Tabela 25 - Valores obtidos para o parâmetro CP3 e suas probabilidades para as comparações com os dados de RMN de ^1H	152
Tabela 26 - Tabela 26 - Valores obtidos para o parâmetro CP3 e suas probabilidades para as comparações com os dados de RMN de ^{13}C	154
Tabela 27 - Tabela 26 - Valores obtidos para o parâmetro CP3 e suas probabilidades para as comparações com os dados de RMN de ^1H e de ^{13}C juntos.....	156

Lista de equações

- Equação 1** - $N = 2^C$ 54
- Equação 2** - $E = -m\gamma(h/2\pi)B_0$ 56
- Equação 3** - $\Delta E = \gamma(h/2\pi)B_0 = h\nu$ 56
- Equação 4** - $P_i = \frac{e^{(-\Delta E_i/RT)}}{\sum_{j=1}^n e^{(-\Delta E_j/RT)}}$ 59
- Equação 5** - $\delta_j = \sum_{i=1}^n P_i \delta_{j,i}$ 60
- Equação 6** - $\delta_{\text{escal}} = \frac{\delta_{\text{calc}} - \text{intersecção}}{\text{inclinação}}$ 61
- Equação 7** - $\text{EMAC} = \frac{1}{n} \sum_1^n |\delta_{\text{escal}} - \delta_{\text{exp}}|$ 61
- Equação 8** - $\text{CP3} = \frac{\sum_i f(\Delta\delta_{\text{exp}}, \Delta\delta_{\text{calc}})}{\sum_i \Delta\delta_{\text{exp}}^2}$ 62
- Equação 9** - $P(A_1|R_1 \text{ e } R_2) = \frac{P(A_1)P(R_1|A_1)P(R_2|A_1)}{P(A_1)P(R_1|A_1)P(R_2|A_1) + P(A_2)P(R_1|A_2)P(R_2|A_2)}$ 64

Sumário

Objetivos.....	24
Capítulo 1 - Síntese de derivados de maculalactonas por processo multicomponente.....	25
1.1 Introdução.....	25
1.1.1 Reações multicomponentes.....	25
1.1.2 Reações multicomponentes aplicadas na síntese de lactonas.....	27
1.1.3 Maculalactonas.....	35
1.2 Resultados e discussão.....	39
Capítulo 2 – Estudos sobre as configurações relativas de quatro diastereoisômeros de um derivado de maculalactonas.....	52
2.1 Introdução.....	52
2.1.1 Conceitos gerais sobre estereoquímica.....	52
2.1.2 Determinação da configuração relativa de diastereoisômeros por RMN combinada com química computacional.....	55
2.2 Resultados e discussão.....	66
Capítulo 3 - Síntese de γ-butirolactonas, derivados do ácido paracônico e butenolidas.....	99
3.1 Introdução.....	99
3.1.1 γ -Butirolactonas.....	99
3.1.2 Ácidos paracônicos.....	106
3.1.3 Butenolidas.....	109
3.2 Resultados e discussão.....	112
Conclusões.....	141

Materiais e métodos	143
4.1 Procedimentos experimentais referentes ao “ <i>Capítulo 1 - Síntese de derivados de maculalactonas por processo multicomponente</i> ”	145
4.2 Procedimentos experimentais referentes ao “ <i>Capítulo 2 - Estudos sobre as configurações relativas de quatro diastereoisômeros de um derivado de maculalactonas</i> ”.....	149
4.3 Procedimentos experimentais referentes ao “ <i>Capítulo 3 - Síntese de γ-butirolactonas, derivados do ácido paracônico e butenolidas</i> ”.....	158
Referências	163

Objetivos

Objetivo geral

O objetivo principal desta tese de doutorado é contribuir com o desenvolvimento de uma nova metodologia sintética para a obtenção de diferentes classes de γ -butirolactonas fazendo uso de um processo multicomponente.

Objetivos específicos

Desenvolver uma metodologia sintética para a obtenção de derivados de maculalactonas por um processo multicomponente e determinar a estereoquímica dos compostos obtidos por meio de um estudo combinando dados experimentais de RMN de ^1H e de ^{13}C com os dados teóricos obtidos através da química computacional.

Desenvolver uma metodologia sintética para a obtenção de diversas γ -butirolactonas por um processo multicomponente e realizar modificações estruturais para a obtenção de derivados do ácido paracênico e butenolidas.

Com os compostos obtidos, realizar ensaios biológicos para verificar as atividades leishmanicida e antitumoral e tentar obter informações quanto à relação estrutura-atividade das diferentes classes de γ -butirolactonas obtidas.

Capítulo 1 - Síntese de derivados de maculalactonas por processo multicomponente

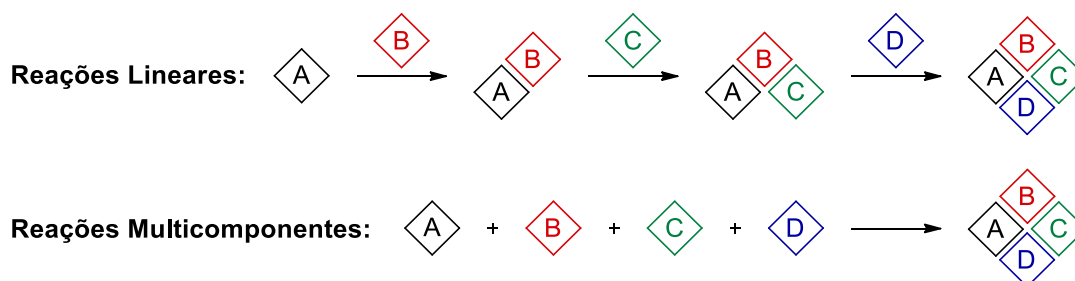
1.1 Introdução

1.1.1 Reações multicomponentes

As reações multicomponentes (RMC) podem ser definidas como um processo em que três ou mais reagentes combinam-se em um único reator (*one pot*) formando um produto com características estruturais de todos os reagentes, possuindo como característica principal a economia atômica, ou seja, a maior parte dos átomos dos reagentes é incorporada ao produto.¹

Em uma reação multicomponente o composto de interesse pode ser obtido em uma única etapa sintética, diferentemente das reações químicas lineares convencionais que envolveriam duas ou mais etapas sintéticas com a necessidade de purificação e isolamento de intermediários, conforme ilustrado na figura 1.² Sendo assim, as reações multicomponentes possuem como vantagens sobre as reações lineares convencionais, a redução do número de etapas sintéticas e de procedimentos de purificação resultando em maiores rendimentos, em uma economia de solventes e na redução de resíduos químicos gerados sendo, portanto, menos agressivas ao meio ambiente.³

Figura 1 - Ilustração das reações lineares e multicomponentes



Fonte: elaborada pelo próprio autor.

Outra importante característica das RMC é a possibilidade de formação de várias ligações carbono-carbono e carbono-heteroátomo, produzindo moléculas com elevada complexidade estrutural a partir de reagentes simples em uma única etapa sintética.⁴ Isso possibilita a obtenção de bibliotecas de compostos, o que tem tornado as RMC em uma

importante ferramenta para a química medicinal na busca de novos candidatos a fármacos, na síntese de produtos naturais e para o desenvolvimento de novos materiais e catalisadores.⁵⁻¹⁰

Historicamente, as RMC são tão antigas quanto à química orgânica propriamente dita. A primeira descrição de uma reação multicomponente data de 1850 com a reação de Strecker, passando por outras importantes reações como as reações de Hantzsch (1890), Biginelli (1891), Mannich (1912), Passerini (1921) e a reação de Ugi (1959).² Essas reações são mostradas na figura 2.

A reação de A. Strecker (1850) pode ser usada para realizar a síntese de α -aminoácidos, e foi originalmente realizada com acetaldeído, amônia e ácido cianídrico, produzindo uma α -aminonitrila que após ser hidrolisada forneceu o α -aminoácido alanina.¹¹

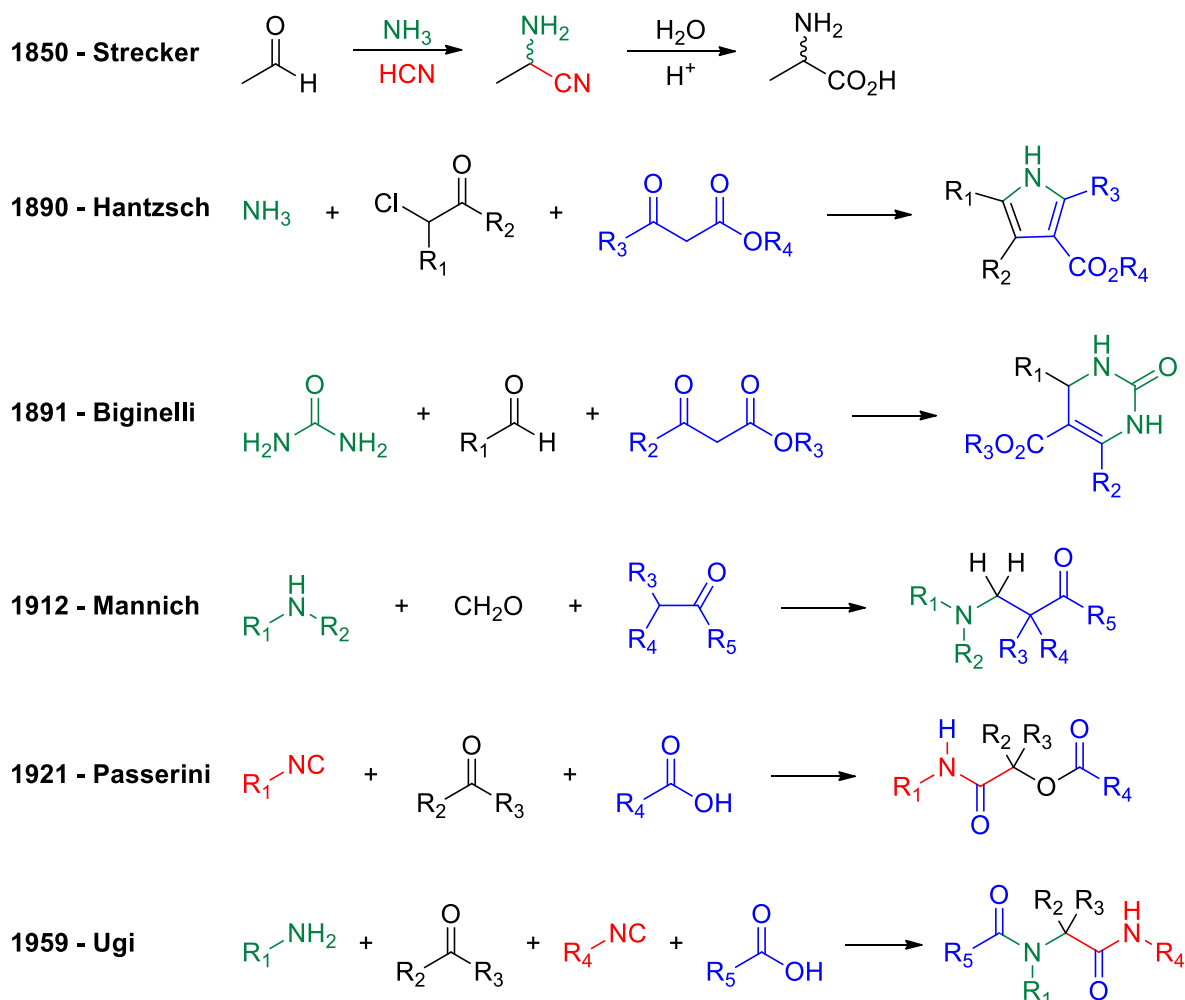
Em 1890, A. R. Hantzsch descobriu que amônia, α -clorocetonas ou α -cloroaldeídos e β -cetoésteres podiam sofrer uma reação de condensação produzindo pirróis.¹²

Outra importante RMC foi descoberta em 1891 por P. Biginelli e consiste na reação entre ureia, um aldeído e um β -cetoéster para a produção de di-hidropirimidinonas.¹³

Uma das mais conhecidas RMC foi desenvolvida em 1912 pelo alemão C. Mannich para realizar a síntese de aminas alquiladas e consiste na reação entre uma amina, primária ou secundária, formaldeído e um composto carbonílico com um hidrogênio α -carbonílico.¹⁴

Em 1921, o italiano M. T. L. Passerini realizou uma grande descoberta para as RMC baseadas na química de isocianetos. A reação entre um isocianeto, um composto carbonílico (aldeído ou cetona) e um ácido carboxílico leva a formação de α -aciloxicarboxiamidas.¹⁵

Ainda nas RMC envolvendo isocianetos, em 1959, o químico alemão I. K. Ugi também fez uma grande contribuição para essa classe de reação ao introduzir a primeira RMC tetracomponente. A reação de Ugi pode ser usada para a obtenção de α -aminoacilamidas sendo realizada com um ácido carboxílico, uma amina primária, um composto carbonílico e um isocianeto.¹⁶ Essas reações são mostradas na figura 2.

Figura 2 - Exemplos de reações multicomponentes

Fonte: Adaptada de Ugi, Dömling e Hörl (1994).²

A partir da segunda metade do século XX o interesse pelas RMC aumentou significativamente devido as diversas atividades biológicas apresentadas por alguns produtos e a aplicação das RMC na síntese de alguns fármacos passou a ser utilizada industrialmente.¹⁷

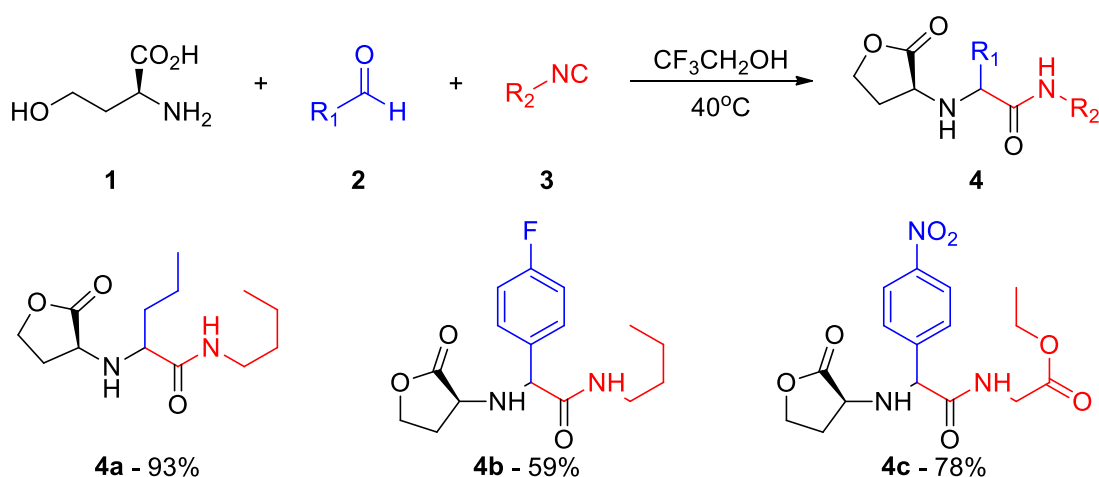
1.1.2 Reações multicomponentes aplicadas na síntese de lactonas

Ao longo das últimas décadas foram desenvolvidas várias reações multicomponentes para realizar a síntese de diversos tipos de núcleos estruturais. Porém, a aplicação dessas metodologias na síntese de lactonas, mais especificamente na formação de anéis lactônicos durante a RMC são, relativamente, restritas. A seguir serão apresentados alguns exemplos de sucesso no desenvolvimento e aplicação de RMC na síntese de lactonas.

Um dos primeiros processos multicomponentes aplicados na síntese de lactonas envolveu a química de isocianetos, sendo que a reação multicomponente utilizada foi baseada no processo tetracomponente desenvolvido por Ugi, envolvendo um isocianeto, uma amina primária, um aldeído ou cetona e um ácido carboxílico, conforme já mostrado na figura 2.

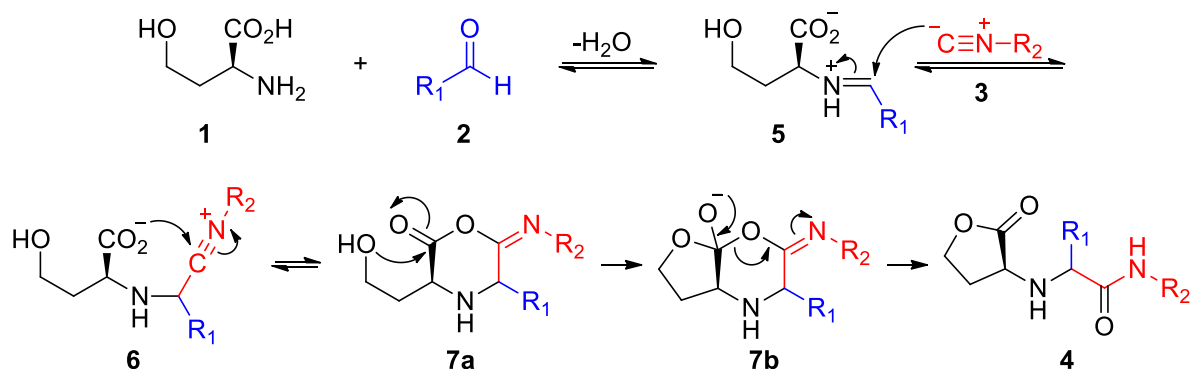
Esse processo multicomponente, desenvolvido por S. J. Park e colaboradores em 1998 para a obtenção α -aminobutirolactonas, consiste no uso de um isocianeto, um aldeído e o aminoácido L-homoserina, que contém em sua estrutura as funções amina, ácido carboxílico e hidroxila, sendo a hidroxila importante para a formação do anel butirolactônico, conforme mostrado no esquema 1. Através dessa metodologia foi possível obter 21 lactonas com rendimentos de 42 a 97% que apresentaram boa diastereosseletividade quando foram utilizados aldeídos com maior impedimento estérico.¹⁸

Esquema 1 - Reação multicomponente usada para a obtenção das α -aminobutirolactonas **4** e exemplos das α -aminobutirolactonas **4a-4c** obtidas



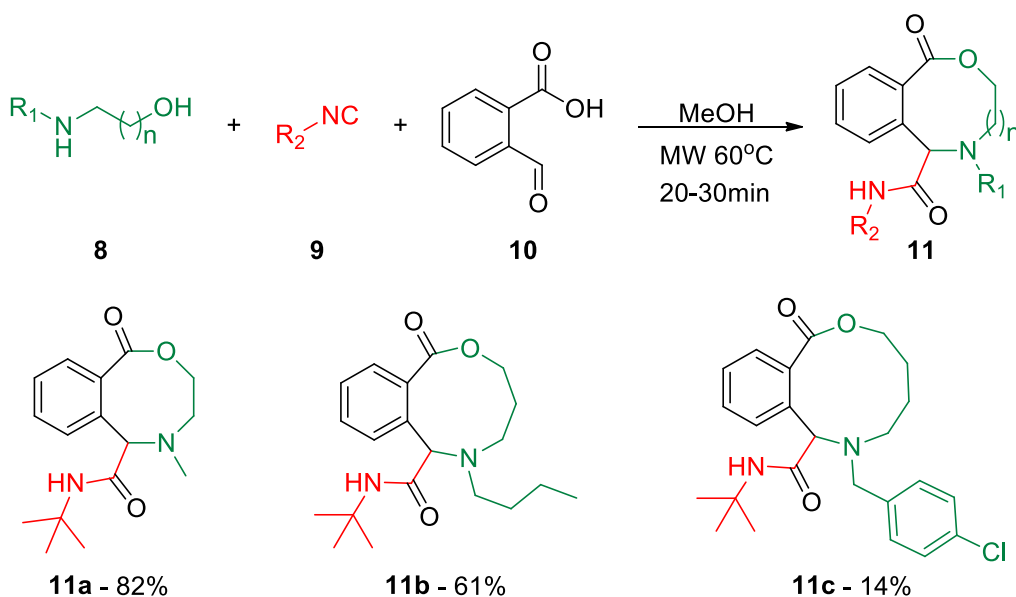
Fonte: adaptado de Park, et al. (1998).¹⁸

Conforme mostrado no esquema 2, o mecanismo proposto para essa reação envolve primeiramente a formação da imina **5** por meio da reação entre o aminoácido L-homoserina (**1**) e o aldeído **2**, em seguida há o ataque nucleofílico do isocianeto **3** produzindo o intermediário **6**, o qual, por meio de uma reação de ciclização, forma o intermediário **7a**, que pode sofrer um rearranjo iniciado pelo ataque da hidroxila do aminoácido **1** formando as α -aminobutirolactonas **4**.

Esquema 2 - Mecanismo proposto para a formação das α -aminobutirolactonas **4**

Fonte: adaptado de Park, et al. (1998).¹⁸

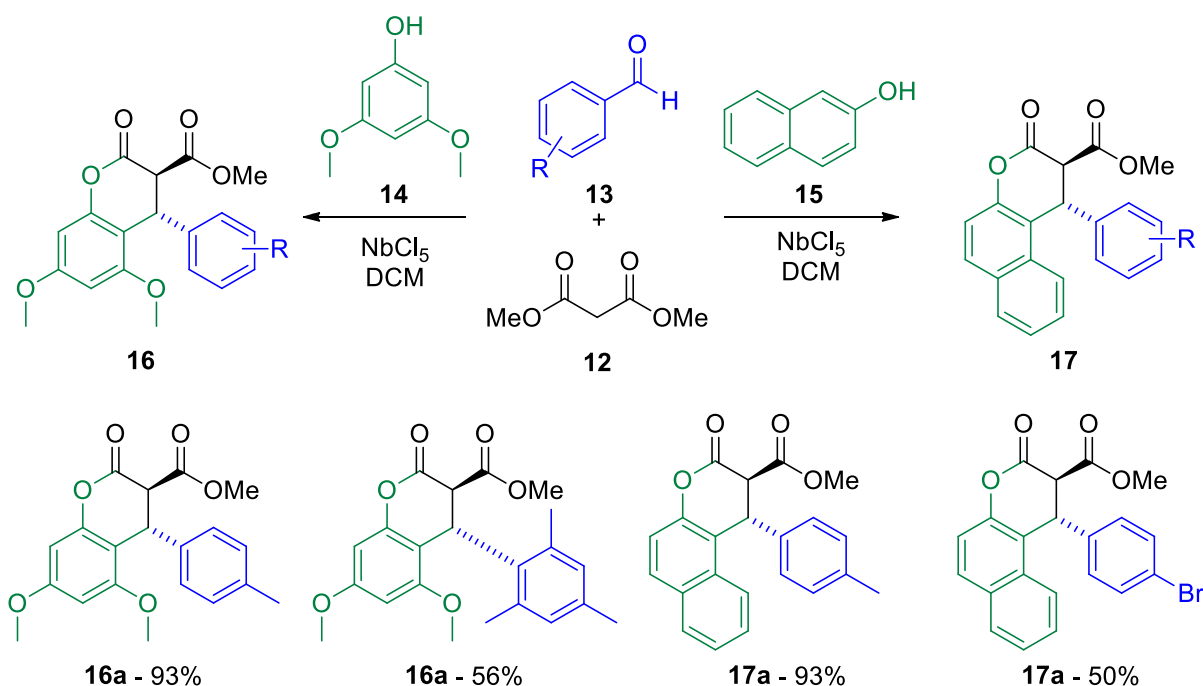
Em 2012, M. Bachman e colaboradores desenvolveram uma nova reação multicomponente para obter lactonas com anéis lactônicos contendo de 8 a 10 membros, conforme mostrado no esquema 3. Essas reações foram inspiradas também na RMC tetracomponente de Ugi, sendo que as lactonas **11** foram obtidas com rendimentos entre 14 e 82% através da reação entre um aminoálcool (**8**), um isocianeto (**9**) e 2-carboxibenaldeído (**10**), usando metanol como solvente e utilizando radiação de micro-ondas (MW – do inglês *microwave*) como fonte de aquecimento. O mecanismo proposto para essa reação é análogo ao mostrado no esquema 2.¹⁹

Esquema 3 - Reação multicomponente para obtenção das lactonas **11** e exemplos

Fonte: adaptado de Bachman, Mann e Sheppard (2012).¹⁹

Outro exemplo do uso de reação multicomponente na síntese lactonas, foi o trabalho desenvolvido pelo grupo de pesquisa do Prof. Dr. Luiz Carlos da Silva Filho na síntese dos derivados 4-aryl-3,4-di-hidrocumarínicos **16** e **17**, que foram obtidos com bons rendimentos e excelente diastereosseletividade, já que foi observada somente a formação do diastereoisômero *trans*, conforme mostrado no esquema 4. Os autores desses trabalhos desenvolveram uma reação multicomponente em que foram utilizados o malonato de dimetila (**12**), o derivado de benzaldeído **13**, o 3,5-dimetoxifenol (**14**) ou o β -naftol (**15**), e o pentacloro de nióbio (NbCl_5) usado como ácido de Lewis em diclorometano (DCM).²⁰⁻²²

Esquema 4 - Reações multicomponentes para realizar a síntese dos derivados 4-aryl-3,4-di-hidrocumarínicos **16** e **17**

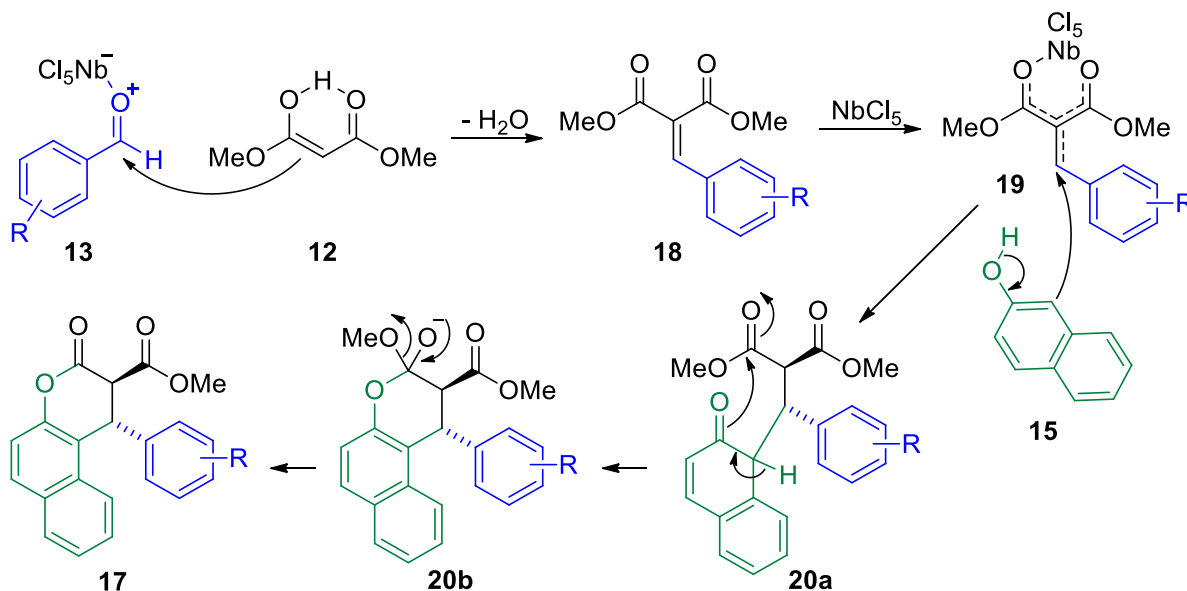


Fonte: adaptado de Santos et al. (2012), Santos et al. (2013) e Bartolomeu et al. (2015).²⁰⁻²²

Conforme mostrado no esquema 5, o mecanismo proposto para essa reação inicia-se com a complexação do aldeído **13** com pentacloro de nióbio, que ativa a carbonila, tornando-a mais eletrofílica e propiciando o ataque nucleofílico do β -diéster **12** em sua forma enólica. Essa reação de condensação fornece o intermediário **18** que, ao se complexar com pentacloro de nióbio, produz o intermediário **19** que pode realizar uma reação de adição eletrofílica ao β -naftol (**15**) produzindo o intermediário **20a** que é convertido no intermediário **20b** com a restauração da aromaticidade, esse intermediário ao perder metóxido produz os

derivados 4-aryl-3,4-di-hidro-cumarínicos **17**. O mecanismo para a formação dos derivados 4-aryl-3,4-di-hidro-cumarínicos **16** é análogo ao mostrado no esquema 5.²²

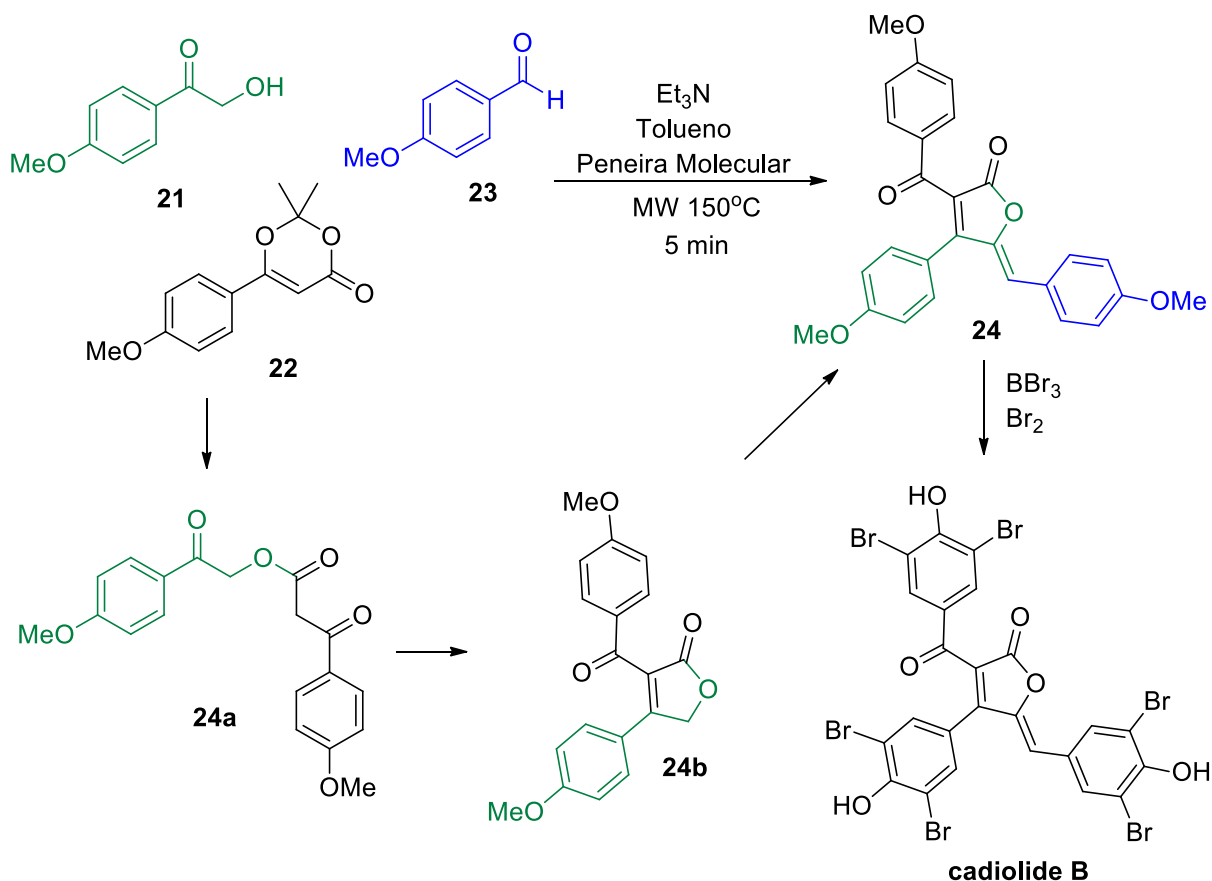
Esquema 5 - Mecanismo proposto para a formação dos derivados 4-aryl-3,4-di-hidro-cumarínicos **17**



Fonte: adaptado de Bartolomeu et al. (2015).²²

Um exemplo importante de uma reação multicomponente com a formação de um anel γ -butirolactônico durante o processo multicomponente foi desenvolvida em 2013 por P. A. Peixoto e colaboradores, sendo que essa RMC foi aplicada na síntese total do produto natural *cadiolide B* que possui atividades antibacteriana e anti-inflamatória. Conforme mostrado no esquema 6, essa síntese total foi realizada, primeiramente através de uma reação multicomponente entre a α -hidroxicetona **21**, o derivado de dioxinona **22** e o *p*-anisaldeído (**23**) dissolvidos em tolueno, utilizando como base a trietilamina e sob aquecimento por radiação de micro-ondas. A lactona **24** obtida teve os grupos metil das metoxilas aromáticas removidos com BBr_3 e, após uma reação de bromação, foi produzido o produto natural *cadiolide B* com rendimento global de 48%.²³

O mecanismo proposto para essa RMC inicia-se com a fragmentação térmica da dioxinona **22** gerando um acilceteno que reage com a α -hidroxicetona **21** produzindo o intermediário **24a** que sofre as reações de ciclização e desidratação produzindo o intermediário **24b** que por meio de uma reação de condensação aldólica com o aldeído **23** produz a lactona **24**.

Esquema 6 - Síntese total do produto natural *cadiolide B*

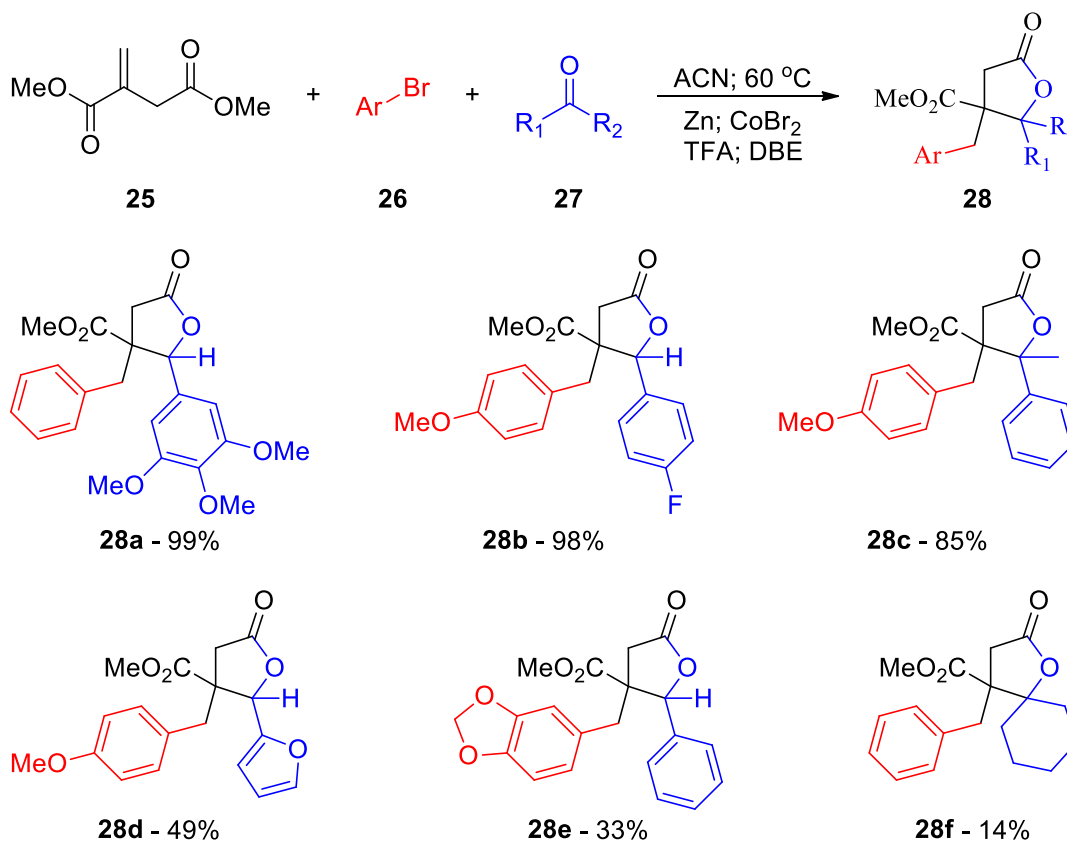
Fonte: adaptado de Peixoto et al. (2013).²³

Em 2009 a francesa, C. Le Floch e colaboradores desenvolveram uma reação multicomponente para realizar a síntese das γ -butirolactonas **28** análogas ao ácido paracônico. Essa reação envolve o uso do itaconato de dimetila (**25**), um brometo de arila **26** e um composto carbonílico **27** (aldeído ou cetona), sendo catalisada por brometo de cobalto(II), conforme mostrado no esquema 7.²⁴

As condições reacionais desse processo multicomponente foram bastante estudadas e a melhor condição encontrada consistiu no uso de acetonitrila (ACN, 20 mL) como solvente, de zinco metálico em pó (46 mmol) como metal redutor, de um composto carbonílico (10 mmol), de um brometo de arila (15 mmol), do itaconato de dimetila (50 mmol), do brometo de cobalto(II) (2 mmol), do ácido trifluoroacético (TFA, 0,1 mL) e do 1,2-dibromoetano (DBE, 0,2 mL), ambos para realizar a ativação do zinco metálico. As reações foram realizadas através de aquecimento convencional com banho de óleo até ser observado o total consumo do brometo de arila, tipicamente entre 45 e 180 minutos. Os produtos obtidos foram purificados por cromatografia *flash* em coluna de sílica gel produzindo as γ -butirolactonas **28**

com rendimentos variando de 14 a 99%, na forma de misturas de diastereoisômeros na proporção de 1:1 até 7:3.

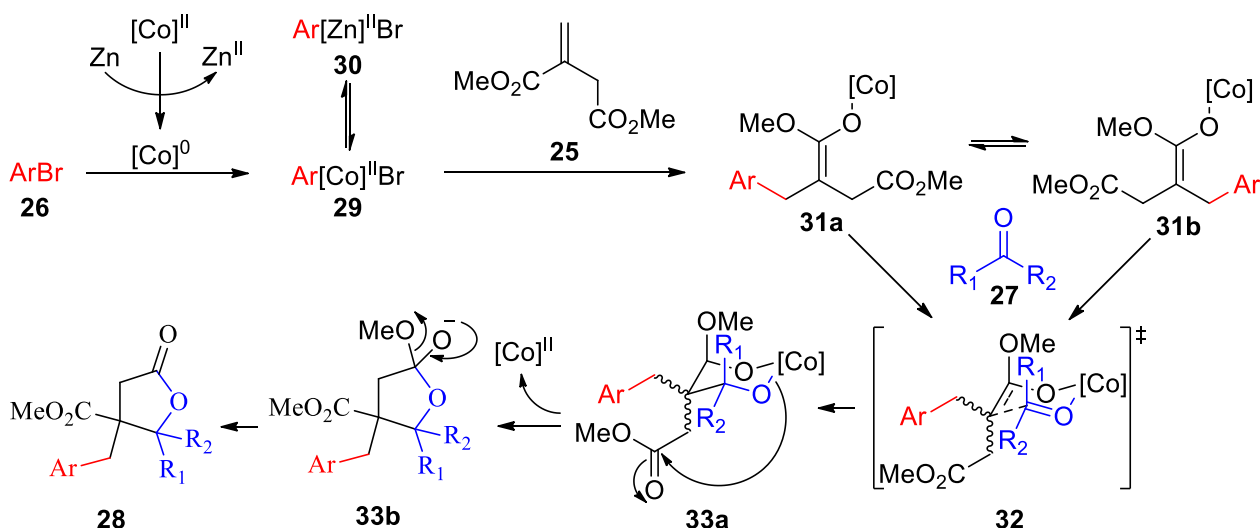
Esquema 7 - Síntese das γ -butirolactonas **28** análogas ao ácido paracênico e exemplos



Fonte: adaptado de Le Floch et al. (2009).²⁴

Conforme mostrado no esquema 8, o mecanismo proposto para essa reação multicomponente inicia-se com a redução do cobalto(II) pelo zinco metálico, e a formação do organometálico de cobalto **29** a partir do brometo de arila **26**, sendo que o organometálico de cobalto **29** pode estar em equilíbrio com o organometálico de zinco **30**. Em seguida, a reação de adição-1,4 do organometálico de cobalto **29** ao itaconato de dimetila (**25**) gera os enolatos de cobalto **31a** e **31b**, com configurações da dupla ligação *Z* e *E*, respectivamente, os quais se encontram em equilíbrio. Esses enolatos podem realizar uma reação aldólica com o composto carbonílico **27**, passando pelo estado de transição **32** do tipo Zimmerman-Traxler e produzindo o intermediário **33a** que, por meio de uma reação de lactonização, fornece as γ -butirolactonas **28** análogas ao ácido paracênico.^{25,26}

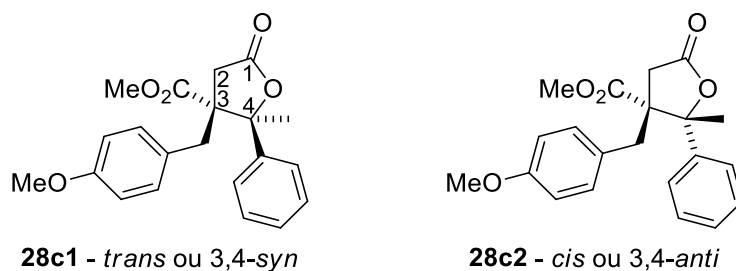
Esquema 8 - Mecanismo proposto para a formação das γ -butirolactonas **28** análogas ao ácido paracônico



Fonte: adaptado de Le Floch et al. (2010).²⁶

As γ -butirolactonas **28**, obtidas no trabalho de Le Floch et al. tiveram as suas atividades antitumorais avaliadas na forma de misturas de diastereoisômeros, apresentando bons resultados, sendo que o composto **28c** foi o mais ativo. Por isso, os diastereoisômeros desse composto **28** foram purificados por cromatografia líquida de alta eficiência, obtendo-se os dois diastereoisômeros possíveis **28c1** e **28c2**, mostrados na figura 3. Esses compostos tiveram as suas atividades antitumorais avaliadas novamente, chegando-se a conclusão que o diastereoisômero **28c1**, que possui os substituintes aromáticos com a configuração relativa *trans* ou 3,4-*syn*, foi o principal responsável pela atividade antitumoral.^{27,28}

Figura 3 - Diastereoisômeros da γ -butirolactona **28c** e suas configurações relativas



Fonte: adaptada de Le Floch et al. (2015).²⁸

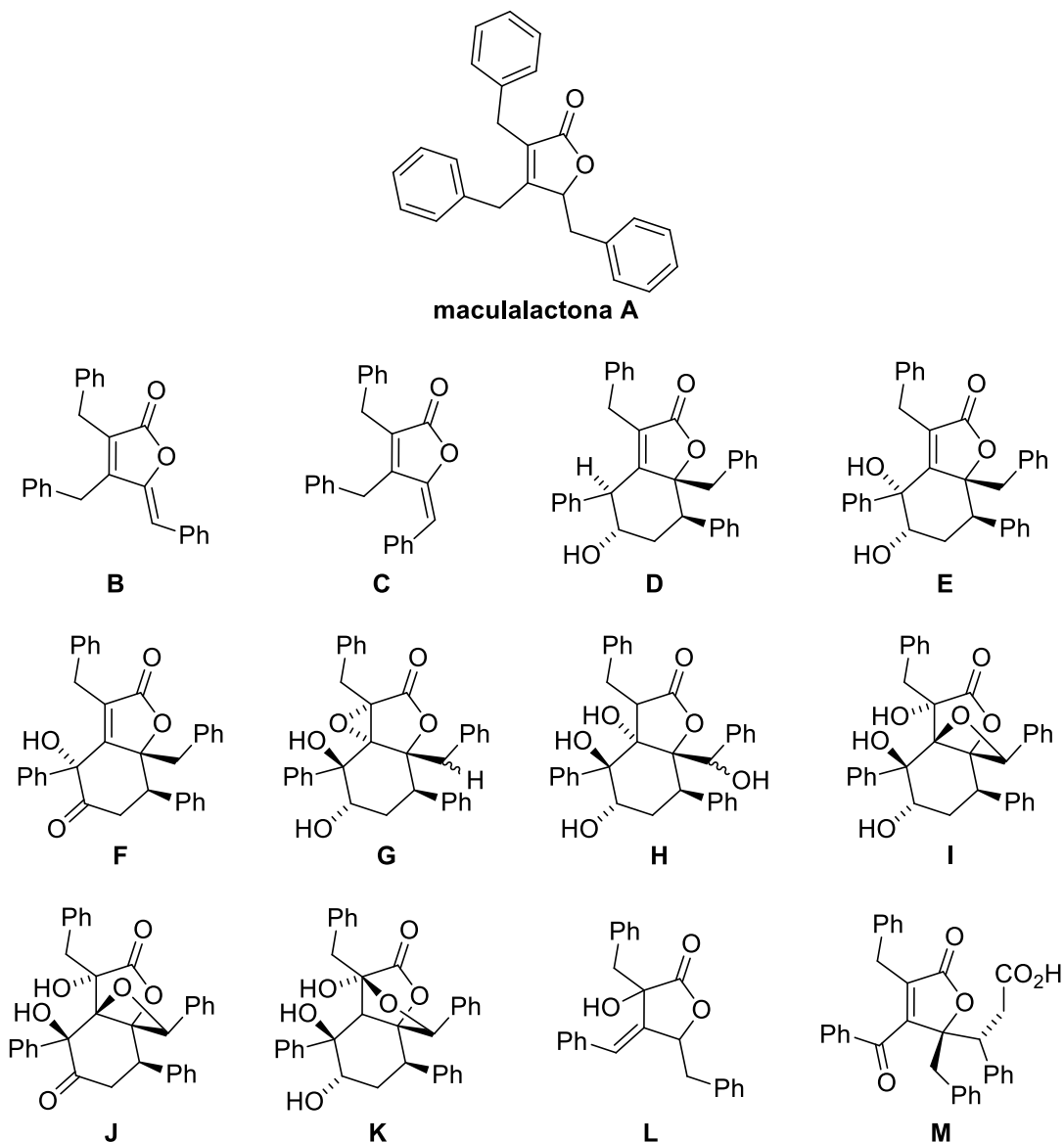
Posteriormente, M. F. Pinatto-Botelho e colaboradores adaptaram essa metodologia desenvolvida por Le Floch et al. para realizar a síntese das γ -butirolactonas **28** utilizando radiação de micro-ondas como fonte de aquecimento, o que reduziu significativamente os tempos de reação e possibilitou a obtenção de diversas γ -butirolactonas com bons rendimentos, as quais tiveram as suas atividades leishmanicidas avaliadas apresentando resultados promissores.^{29,30}

1.1.3 Maculalactonas

Maculalactonas são metabólitos secundários isolados a partir da cianobactéria marinha *Kyrtuthrix maculans*. O interesse em se estudar os compostos químicos presentes nessa espécie surgiu a partir da observação que as culturas dessa cianobactéria são normalmente encontradas como colônias puras, sem a presença de outras espécies, o que indica a possibilidade desta cianobactéria produzir algum metabólito secundário que promova uma defesa química.³¹⁻³⁴

Durante o estudo e o isolamento de produtos naturais presentes na cianobactéria marinha *Kyrtuthrix maculans* foram encontradas 13 γ -butirolactonas que foram chamadas de maculalactonas A-M e são mostradas na figura 4.³⁵

A maculalactona A, isolada em 1996 e classificada como uma tri-benzilbutirolactona, é o metabólito secundário mais abundante dessa classe de γ -butirolactonas, porém ainda sendo isolada em pequenas quantidades, pois a partir de 57 g de cianobactéria *K. maculans* foi possível obter apenas 18 mg da maculalactona A.³¹

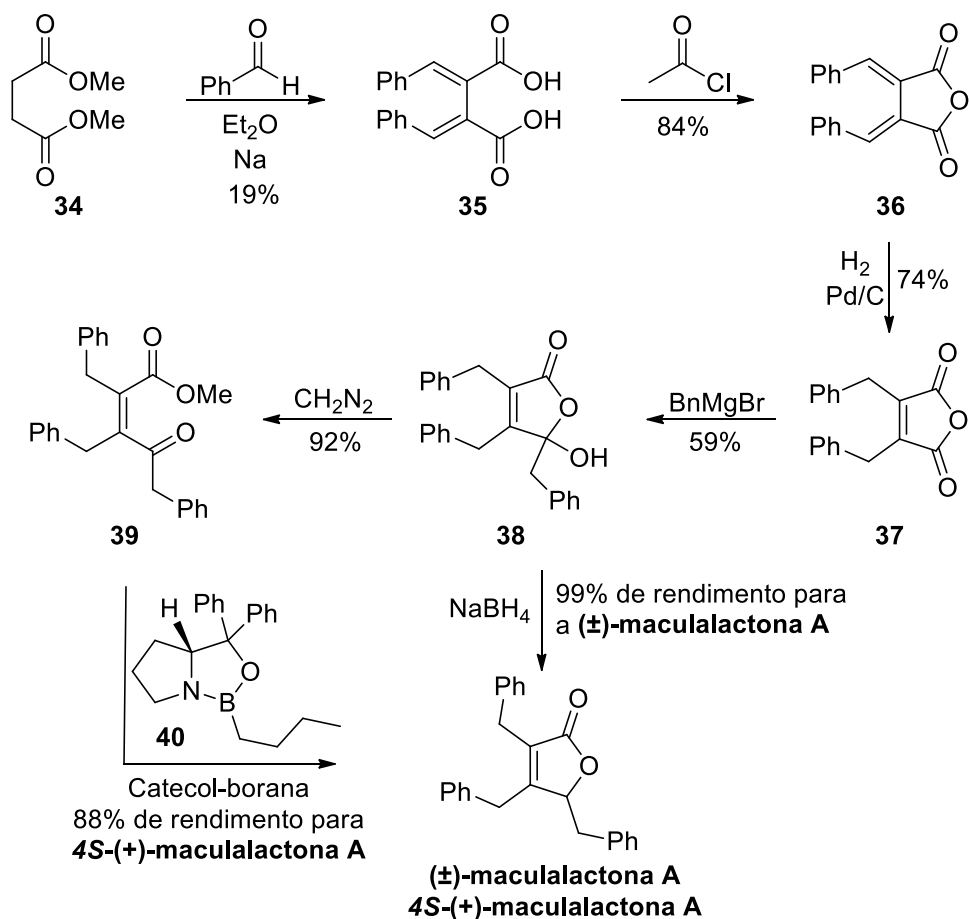
Figura 4 - Maculalactonas A-M isoladas da cianobactéria *Kyrtuthrix maculans*

Fonte: adaptada de Brown et al. (2004).³⁵

Devido ao interesse em se estudar as propriedades biológicas da maculalactona A e também para determinar a sua configuração absoluta, G. D. Brown e H. Wong realizaram em 2004 a primeira síntese total da maculalactona A em suas formas racêmica e enantiomericamente enriquecida, conforme mostrado no esquema 9.³⁶ A metodologia utilizada foi iniciada com uma condensação de Stobbe entre o succinato de dimetila (**34**) e o benzaldeído na presença de sódio metálico em éter etílico que forneceu o diácido **35** com apenas 19%. Apesar do baixo rendimento essa metodologia sintética foi a escolhida pela possibilidade de ser realizada em uma escala maior. Em seguida, o diácido **35** foi tratado com cloreto de acetila fornecendo o anidrido **36** que foi convertido no intermediário **37** por meio

de uma hidrogenação catalítica usando paládio suportado em carvão ativado. Posteriormente, por meio de uma reação de Grignard com magnésio metálico e o brometo de benzila, foi possível obter o intermediário **38** que, ao ser reduzido com boro-hidreto de sódio, forneceu a maculalactona A em sua forma racêmica com rendimento global de 7%.

Esquema 9 - Síntese total da maculalactona A realizada em 2004 por Brown e Wong



Fonte: Adaptado de Brown et al. (2004).³⁶

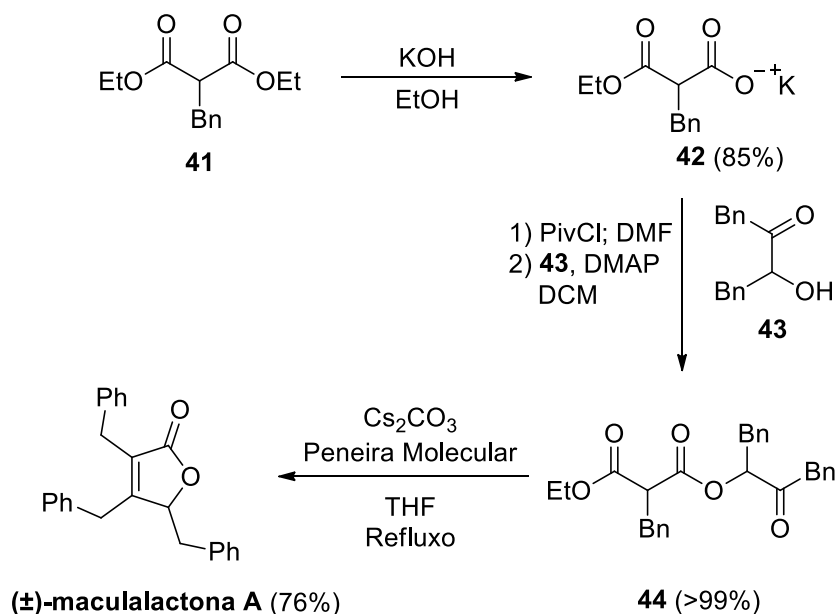
A partir do intermediário **38**, também foi possível obter a maculalactona A em sua forma enantiomericamente enriquecida. Para isso, primeiramente, uma reação do composto **38** com diazometano forneceu o intermediário **39** que ao ser tratado com catecol-borana na presença da oxazaborolidina **40**, forneceu a 4S-(+)-maculalactona A com rendimento global de 6% e excesso enantiomérico de 85%. A partir dessa amostra enantiomericamente enriquecida e análises por cromatografia líquida de alta eficiência com coluna quiral, os autores conseguiram determinar que a maculalactona A obtida a partir da cianobactéria *K. maculans* é na verdade uma mistura escalêmica composta aproximadamente de 80 a 95%

do enantiômero *4S* e de 5 a 15% do enantiômero *4R*, dependendo de fatores geográficos e ambientais no momento da coleta das amostras da cianobactéria.

Em 2005, A. Kar e colaboradores realizaram a síntese total das maculalactonas A-C, sendo que a maculalactona A foi obtida em sua forma racêmica com rendimento global de 10% através de uma metodologia com 10 etapas sintéticas.³⁷

Em 2009, R. J. Duffy e colaboradores desenvolveram uma metodologia para realizar a síntese de espiroepoxi- β -lactonas e aplicaram na síntese assimétrica da maculalactona A, porém com rendimento e excesso enantiomérico moderados.³⁸

Já em 2015, S. L. Bader e colaboradores realizaram a síntese total da maculalactona A em sua forma racêmica em 3 etapas sintéticas com rendimento global de 45%.³⁹ A metodologia utilizada foi iniciada com o substrato **41** disponível comercialmente, o qual teve somente um dos seus dois ésteres etílicos hidrolisados na presença de etanol e hidróxido de potássio, produzindo o sal de potássio **42** com 85% de rendimento. Em seguida, esse intermediário foi esterificado com a α -hidroxicetona **43**, a qual foi obtida com rendimento de 61%. Para isso, primeiramente o sal de potássio **42** foi convertido em um anidrido, utilizando-se cloreto de pivaloíla (PivCl) em dimetilformamida (DMF). O produto bruto dessa reação foi reagido com a α -hidroxicetona **43** na presença de 4-dimetilaminopiridina (DMAP) fornecendo o intermediário **44** com rendimento quantitativo. O composto **44** foi convertido na maculalactona A com rendimento de 76%, por ação de carbonato de céσιο e peneira molecular sob refluxo em THF. Essa metodologia foi aplicada na síntese de outros derivados da maculalactona A, os quais tiveram as suas propriedades biológicas testadas como inibidores da formação de biofilmes em sistemas aquáticos sendo considerados potenciais agentes anti-incrustantes (tradução livre do inglês *anti-fouling*).

Esquema 10 - Síntese total da maculalactona A realizada em 2015 por Bader e colaboradores

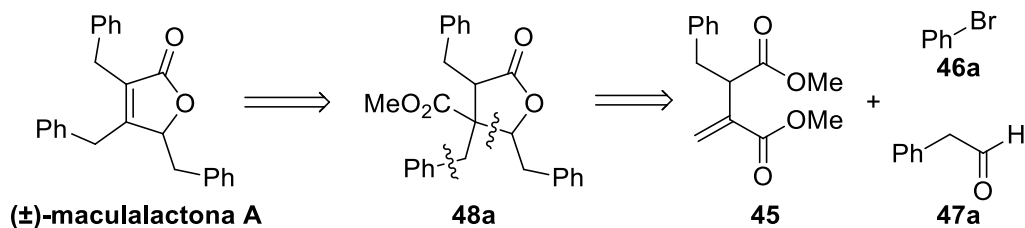
Fonte: Adaptado de Bader, Luescher e Gademann (2015).³⁹

Além dessas metodologias usadas na síntese total da maculalactona A, recentemente outros trabalhos foram desenvolvidos para realizar a síntese de butenolidas e, suas potenciais aplicações na síntese total de maculalactonas foram demonstradas.⁴⁰⁻⁴²

1.2 Resultados e discussão

Nessa seção são mostrados os resultados obtidos durante o estudo sobre a síntese de derivados de maculalactonas utilizando um processo multicomponente.

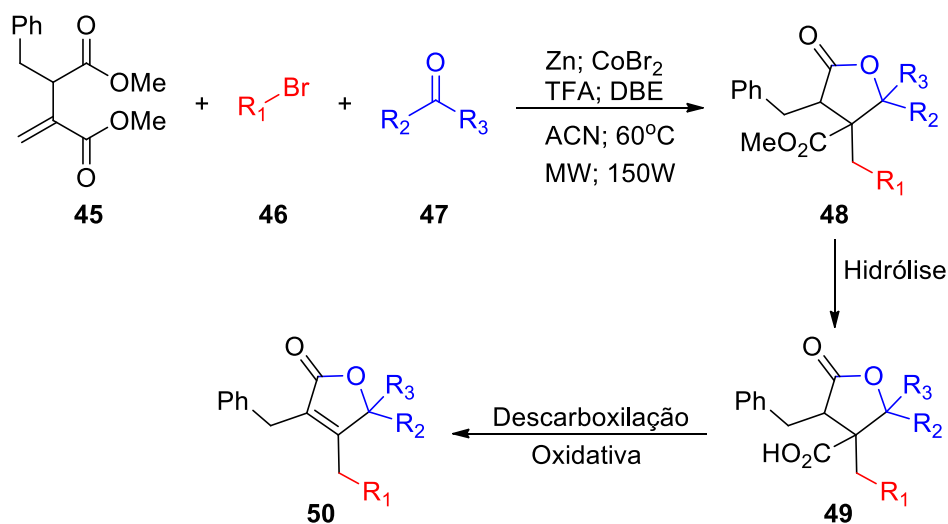
Primeiramente foi visualizada a possibilidade da maculalactona A ser obtida em sua forma racêmica a partir de reagentes simples, como o 2-benzil-3-metileno-succinato de dimetila (45), o bromobenzeno (46a) e o fenilacetaldéido (47a), conforme mostrado na retróssíntese para a maculalactona A no esquema 11.

Esquema 11 - Retrossíntese para a maculalactona A

Fonte: elaborado pelo próprio autor.

A partir da retrossíntese para a maculalactona A mostrada no esquema 11, foi proposta uma nova metodologia sintética, mostrada no esquema 12, por meio da qual seria possível obter tanto a maculalactona A com diversos derivados.

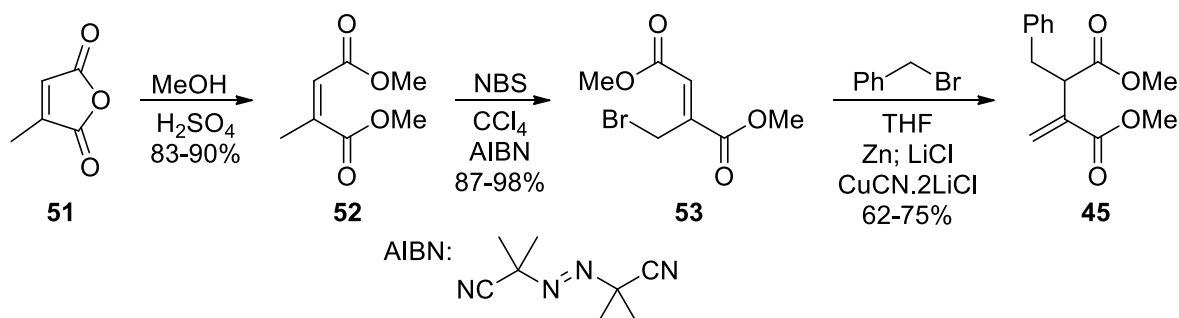
Essa metodologia foi baseada no uso da reação multicomponente desenvolvida por C. Le Floch e colaboradores, já mostrada nos esquemas 7 e 8,²⁴⁻²⁶ a qual foi adaptada por M. F. Pinatto-Botelho e colaboradores para o uso de radiação de micro-ondas como fonte de aquecimento.^{29,30} Sendo assim, a partir do 2-benzil-3-metileno-succinato de dimetila (**45**), do haleto **46** e do composto carbonílico **47** (aldeídos ou cetonas), seria possível obter diversas γ -butirolactonas **48**, as quais poderiam na sequência ter seu éster metílico hidrolisado produzindo os derivados do ácido paracônico **49**,⁴³⁻⁴⁵ que, por sua vez, poderiam ser convertidos nas diversas butenolidas **50** por meio de uma descarboxilação oxidativa.^{46,47}

Esquema 12 - Proposta sintética para a obtenção de derivados da maculalactona A

Fonte: elaborado pelo próprio autor.

A rota sintética utilizada para a obtenção do composto **45** está mostrada no esquema 13 e foi iniciada com a esterificação do anidrido citracônico (**51**), através de uma reação de solvólise com metanol, catalisada por ácido sulfúrico, conforme já descrito na literatura.³⁷ Essa reação produziu o 2-metil-maleato de dimetila (**52**) com rendimentos de 83 a 90%.⁴⁸

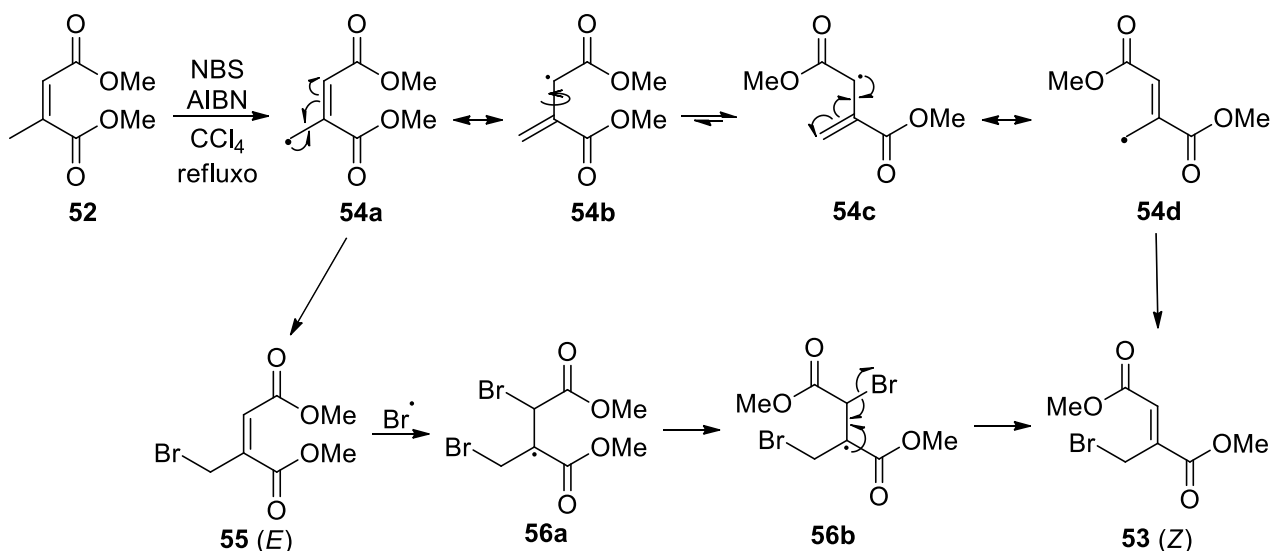
Esquema 13 – Síntese do 2-benzil-3-metileno-succinato de dimetila (**45**)



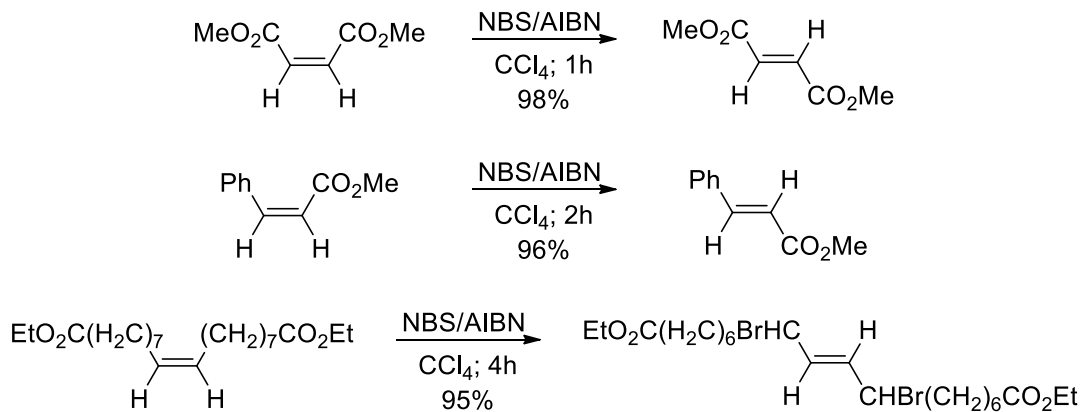
Fonte: elaborado pelo próprio autor.

O 2-bromometilfumarato de dimetila (**53**) foi obtido a partir de uma reação de bromação alílica do composto **52**, com *N*-bromosuccinimida (NBS) sob refluxo em tetracloreto de carbono por 48 horas, tendo como iniciador radicalar azobis(isobutironitrila) (AIBN). O composto **53** foi obtido exclusivamente na forma do isômero *Z*, com rendimentos de 87 a 98%.⁴⁹

A bromação alílica utilizando NBS consiste em uma reação radicalar, na qual a concentração de bromo é mantida baixa evitando a adição à dupla ligação.^{50, 51} Sendo assim, após a geração do radical alílico **54a**, esse pode ter sua dupla ligação isomerizada produzindo o radical **54d** que forma o produto de bromação alílica **53** com a ligação dupla possuindo configuração *Z*, conforme mostrado no esquema 14. O mesmo radical **54a** pode produzir o produto de bromação alílica **55** que possui a ligação dupla com configuração *E* e pode ser convertido no seu isômero **53** por meio de uma bromação radicalar da ligação dupla seguida da eliminação do radical bromo, conforme mostrado no esquema 14. Em 2003, M. Baag e colaboradores realizaram um estudo em que mostraram a eficiência dos reagentes NBS e AIBN para a isomerização de ligações duplas, alguns exemplos estudados nesse trabalho são mostrados na figura 5.⁴⁹

Esquema 14 - Mecanismo de isomerização na reação de bromação alílica do composto **52**

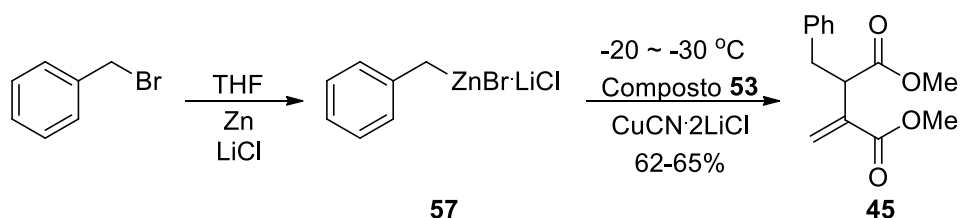
Fonte: elaborado pelo próprio autor.

Figura 5 - Exemplos de reações para a isomerização de ligações duplas C=C utilizando os reagentes NBS e AIBN

Fonte: adaptada de Baag, Kar e Argade (2003).⁴⁹

Em sequência, o composto **45** foi obtido a partir de uma reação de substituição nucleofílica bimolecular com rearranjo alílico (S_N2') do composto **53** com um composto organometálico de zinco (**57**), gerado *in situ*, e catalisada por cianeto de cobre(I), conforme mostrado no esquema 15.⁵³

Esquema 15 - Síntese do 2-benzil-3-metileno-succinato de dimetila (**45**)



Fonte: elaborado pelo próprio autor.

Por sua vez, o composto organometálico de zinco (**57**) foi gerado a partir do brometo de benzila em uma solução de cloreto de lítio em tetra-hidrofurano (THF). Em seguida, esse organometálico foi submetido à titulação com iodo, com o intuito de verificar a sua concentração. Uma solução do composto **53** em THF foi então adicionada ao composto **57**, resfriado a cerca de $-20^\circ\text{C} \sim -30^\circ\text{C}$, seguida da adição de quantidade catalítica de uma solução de $\text{CuCN}\cdot 2\text{LiCl}$ em THF. A mistura reacional permaneceu nessa temperatura por 1 hora, depois foi aquecida até 0°C e mantida sob agitação por mais 1 hora. Depois disso, a reação foi finalizada pela adição de uma solução saturada de cloreto de amônio. Após a extração com acetato de etila, o produto bruto obtido foi purificado por cromatografia em coluna utilizando como eluente uma mistura de *n*-hexano e acetato de etila na proporção 8:2, respectivamente, fornecendo o composto **45** com rendimentos entre 62 e 75%.⁵⁴⁻⁵⁷

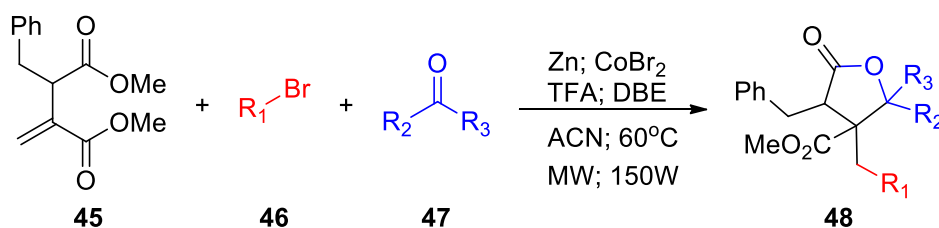
Tendo o composto **45** em mãos, pode-se dar início ao estudo sobre a síntese de derivados de maculalactonas pelo processo multicomponente mostrado anteriormente no esquema 12. A primeira etapa desse processo consistiu na reação do composto **45** com um haleto **46** e um composto carbonílico **47** (aldeído ou cetona), usando acetonitrila como solvente, na presença de zinco metálico e de brometo de cobalto(II), com aquecimento em reator de micro-ondas CEM Discover®, conforme mostrado adiante no esquema 16.

Essas reações multicomponentes seguiram o procedimento experimental desenvolvido por C. Le Floch e colaboradores²⁴⁻²⁸ e que foi posteriormente adaptado por Pinatto-Botelho e colaboradores para o uso de radiação micro-ondas como fonte de aquecimento.^{29,30}

Sendo assim, o procedimento experimental utilizado foi o seguinte: em um balão de 25 mL sob atmosfera de argônio e com agitação magnética, adicionou-se, sequencialmente, 5 mL de acetonitrila anidra, 12,5 mmol do composto **45**, 4 mmol do haleto **46**, 2,5 mmol do composto carbonílico **47**, 12 mmol de zinco metálico em pó, 0,6 mmol de brometo de cobalto(II), ácido trifluoroacético (TFA, 30 μ L) e 1,2-dibromoetano (DBE, 50 μ L). Em seguida, a mistura racional foi aquecida à temperatura de 60 °C por 10 a 20 minutos em um reator de micro-ondas CEM Discover® operando com potência máxima de 150 W, até ser observado o consumo total do haleto **46** por cromatografia em camada delgada ou por cromatografia em fase gasosa. Após o resfriamento, a mistura reacional foi filtrada através de Celite® e o sólido foi extraído com acetato de etila. O solvente foi eliminado sob pressão reduzida e o produto bruto obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel utilizando como eluente uma mistura de *n*-hexano e acetato de etila na proporção 9:1, respectivamente. Esse procedimento forneceu as γ -butirolactonas **48** como misturas de diastereoisômeros em diferentes proporções, conforme mostrado na tabela 1. Os diastereoisômeros majoritários foram isolados por recristalização diastereosseletiva, utilizando uma mistura dos solventes acetonitrila e metanol na proporção 1:1, obtendo-se soluções com aproximadamente 50 mg/mL de cada um dos compostos e, em seguida, foi adicionado um volume de água correspondente a 25% do volume total da solução orgânica, provocando a cristalização dos diastereoisômeros das γ -butirolactonas **48**.

A tabela 1 mostra os resultados obtidos na síntese de derivados de maculalactonas pelo processo multicomponente acima descrito. Nela são mostradas as reações que foram testadas, os rendimentos obtidos para as misturas de diastereoisômeros, com a proporção que os mesmos foram formados, e os produtos obtidos são mostrados com a configuração relativa do diastereoisômero formado em maior proporção e que foi isolado por recristalização.

Esquema 16 - Reação multicomponente para o estudo da síntese de derivados de maculalactonas



Fonte: elaborado pelo próprio autor.

Tabela 1 - Estudo sobre a síntese de derivados de maculalactonas, conforme esquema 16

(continua)

	Haleto	Composto Carbonílico	Produto ^a	Rendimento ^b (Prop. Diast.) ^c Tempo de Reação
1				--- 20 min
	46a	47a	48a	
2				31% (62:16:14:8) 10 min
	46b	47a	48b	
3				42% (62:18:12:4) 20 min
	46c	47a	48c	
4				--- 20 min
	46d	47a	48d	

Tabela 1 - Estudo sobre a síntese de derivados de maculalactonas, conforme esquema 16

(continuação)

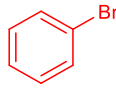
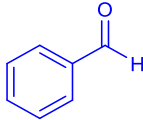
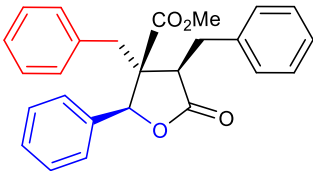
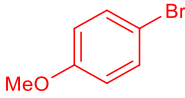
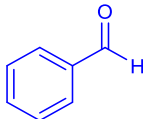
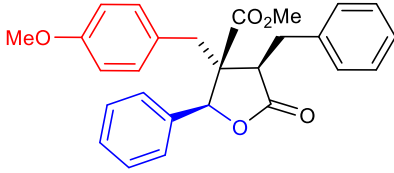
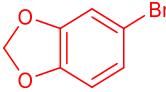
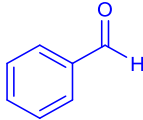
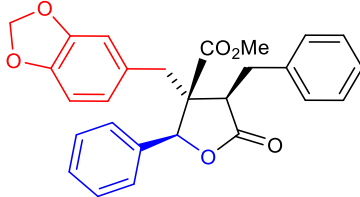
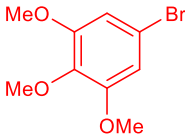
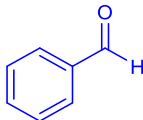
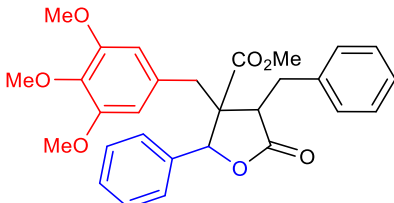
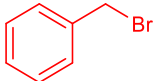
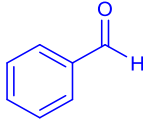
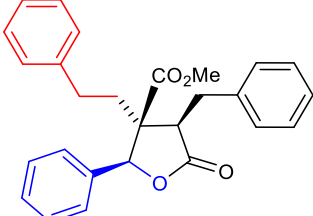
	Haleto	Composto Carbonílico	Produto ^a	Rendimento ^b (Prop. Diast.) ^c Tempo de Reação
5				89% (73:14:8:5) 20 min
	46a	47b	48e	
6				83% (78:19:3:0) 10 min
	46b	47b	48f	
7				70% (80:11:7:2) 20 min
	46c	47b	48g	
8				--- 20 min
	46d	47b	48h	
9				52% (53:30:17:0) 10 min
	46e	47b	48i	

Tabela 1 - Estudo sobre a síntese de derivados de maculalactonas, conforme esquema 16

(continuação)


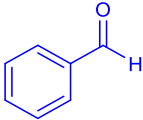
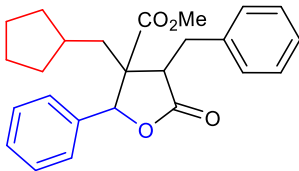
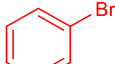
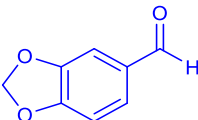
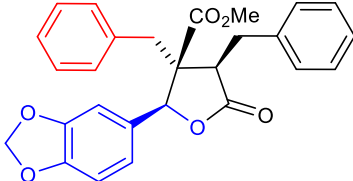
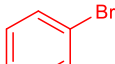
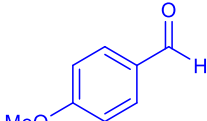
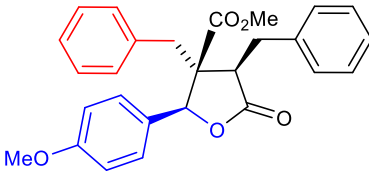
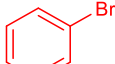
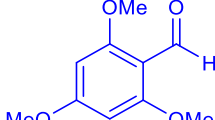
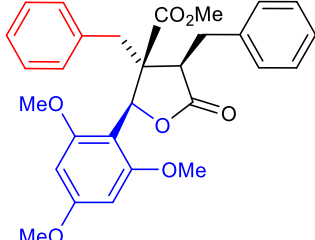
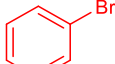
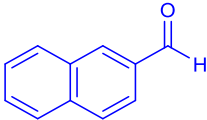
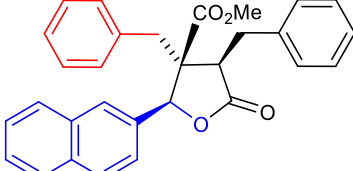
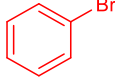
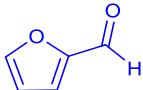
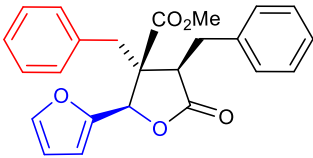
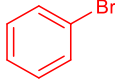
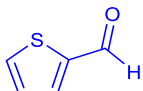
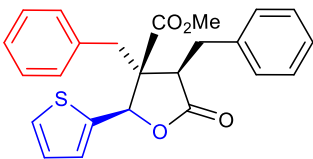
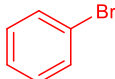
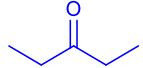
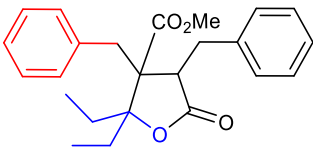
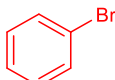
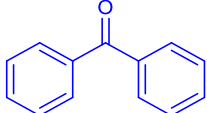
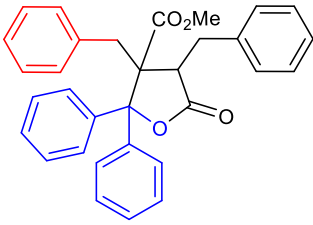
	Haletos	Composto Carbonílico	Produto^a	Rendimento^b (Prop. Diast.)^c Tempo de Reação
10	 46f	 47b	 48j	--- 10 min
11	 46a	 47c	 48k	66% (57:17:15:11) 20 min
12	 46a	 47d	 48l	93% (64:16:12:8) 20 min
13	 46a	 47e	 48m	82% (55:35:8:2) 20 min
14	 46a	 47f	 48n	35% (57:20:15:8) 20 min

Tabela 1 - Estudo sobre a síntese de derivados de maculalactonas, conforme esquema 16
(conclusão)

	Haleto	Composto Carbonílico	Produto ^a	Rendimento ^b (Prop. Diast.) ^c Tempo de Reação
15				78% (51:28:15:6) 20 min
	46a	47g	48o	
16				90% (67:19:10:4) 20 min
	46a	47h	48p	
17				--- 20 min
	46a	47i	48q	
18				--- 20 min
	46a	47j	48r	

^a) As configurações relativas apresentadas são do produto majoritário isolado e foram determinadas por RMN através dos experimentos de NOESY e NOEDiff.

^b) Rendimento isolado da mistura de diastereoisômeros.

^c) Proporção dos diastereoisômeros, determinada por cromatografia em fase gasosa (GC-FID).

Fonte: elaborada pelo próprio autor.

Como pode ser observado na tabela 1, através do processo multicomponente acima descrito, foi possível obter 12 compostos derivados de maculalactonas com os rendimentos variando de 31 a 93%.

Analisando os resultados mostrados na tabela 1, é possível observar que as reações em que foram utilizados aldeídos aromáticos e os haletos aromáticos bromobenzeno (**46a**, linhas 5 e 11 a 16, tabela 1), 4-bromoanisol (**46b**, linha 6, tabela 1) e

1-bromo-3,4-(metilenodioxi)benzeno (**46c**, linha 7, tabela 1), de maneira geral, forneceram os produtos de interesse com bons rendimentos (compostos **48e-g**, **48i** e **48k-p**) variando de 66% a 93%, sendo exceção a reação com naftaldeído (**47f**, linha 14, tabela 1) que forneceu o produto de interesse **48n** com rendimento de apenas 35%. Para a reação em que foi utilizado um haleto benzílico, ou seja, brometo de benzila (**46e**, linha 9, tabela 1) com benzaldeído (**47b**), foi possível obter o composto **48i** com 52% de rendimento.

As reações em que foram utilizados o fenilacetaldeído (**47a**) e os haletos aromáticos **46a**, **46b**, **46c** e **46d** (linhas 1 a 4, tabela 1) não apresentaram bons resultados, pois as reações com o 4-bromoanisol (**46b**, linha 2, tabela 1) e com o 1-bromo-3,4-(metilenodioxi)benzeno (**46c**, linha 3, tabela 1) forneceram os produtos de interesse **48b** e **48a** com rendimentos de 31 e 42%, respectivamente, e as reações com o bromobenzeno (**46a**, linha 1, tabela 1) e o 3,4,5-trimetoxi-bromobenzeno (**46d**, linha 4, tabela 1) produziram uma mistura complexa de produtos da qual não foi possível identificar a formação dos produtos de interesse. É possível que o fenilacetaldeído (**47a**), na presença de sais inorgânicos e com o aquecimento, tenha sofrido polimerização, pois foi observado o total consumo do aldeído através da análise da mistura reacional por cromatografia em fase gasosa.

Nas reações em que foram utilizados o bromobenzeno (**46a**) e as cetonas pentan-3-ona (**47i**, linha 17, tabela 1) e benzofenona (**47j**, linha 18, tabela 1), assim como para a reação em que foram utilizados o benzaldeído (**47b**) e os haletos bromociclopentano (**46f**, linha 10, tabela 1) e 3,4,5-trimetoxi-bromobenzeno (**46d**, linha 8, tabela 1), também foram observadas a formação de misturas complexas de produtos das quais não foi possível identificar a formação dos produtos de interesse.

Diante dos resultados obtidos, é possível concluir que, de maneira geral, o processo multicomponente utilizado para realizar a síntese dos derivados de maculalactonas apresenta melhor eficiência quando são utilizados haletos e aldeídos aromáticos. Além disso, a metodologia utilizada apresentou uma boa diastereosseletividade para o diastereoisômero com a configuração relativa 2,3-*anti*:3,4-*anti*, conforme mostrado na tabela 1.

Os compostos obtidos através dessa metodologia multicomponente, mostrados na tabela 1, foram submetidos a ensaios biológicos para verificar as suas atividades leishmanicidas na forma de misturas de diastereoisômeros. Esse estudo foi realizado em parceria com a Profa. Dra. Lizandra Guidi Magalhães, docente pesquisadora na Universidade de Franca.

Inicialmente, foi realizada uma triagem *in vitro* das substâncias na concentração de 50 μ M contra as formas promastigotas de *Leishmania amazonensis*. Os resultados obtidos através dessa triagem estão mostrados na tabela 2. Porém, como nenhuma das substâncias testadas apresentou lise maior ou igual a 80%, não foram realizados outros experimentos em menores concentrações.

Tabela 2 - Triagem *in vitro* da atividade leishmanicida das γ -butirolactonas **48** na concentração de 50 μ M contra as formas promastigotas de *Leishmania amazonensis*

Composto	% Lise \pm Desvio padrão
48b	5,70 \pm 8,46
48c	9,79 \pm 3,22
48e	0 \pm 0
48f	0 \pm 0
48g	0 \pm 0
48i	0 \pm 0
48k	0 \pm 0
48l	4,65 \pm 4,54
48m	0 \pm 0
48n	0 \pm 0
48o	45,04 \pm 2,07
48p	0 \pm 0
Controle Positivo*	100 \pm 0

*Anfotericina B na concentração de 1 μ M.

Fonte: elaborada pelo próprio autor.

Em um estudo biológico realizado anteriormente pelo grupo de pesquisa da Profa. Dra. Lizandra Guidi Magalhães havia sido verificada a atividade leishmanicida de alguns derivados do éster paracônico (tais como os compostos **28** mostrados no esquema 7), cujos resultados obtidos foram promissores.³⁰ A comparação desses resultados de ensaios biológicos mostra que, possivelmente, a redução da atividade leishmanicida apresentada pelos derivados de maculalactonas em relação aos derivados do éster paracônico deva estar relacionada com a presença do grupo benzil no carbono α do anel γ -butirolactônico. Diante desses resultados, optou-se por utilizar uma nova metodologia sintética que é mostrada no

capítulo 3, a fim de sintetizar diversas γ -butirolactonas, derivados do ácido paracênico e butenolidas.

Porém, antes de iniciar esse novo estudo optou-se por investigar melhor as configurações relativas apresentadas pelos diastereoisômeros dos derivados de maculalactonas **48**, cujos resultados desse estudo são mostrados no capítulo 2.

Os resultados obtidos neste capítulo 1 foram publicados no periódico *Current Microwave Chemistry* em 2017.⁵⁸

Capítulo 2 – Estudos sobre as configurações relativas de quatro diastereoisômeros de um derivado de maculalactonas

2.1 Introdução

2.1.1 Conceitos gerais sobre estereoquímica^{52,59}

A estereoquímica é a parte da química que estuda o arranjo espacial dos átomos no espaço. Pode-se dizer que ela nasceu com as descobertas de Biot em 1815, ao observar os efeitos que certas substâncias químicas exerciam na luz polarizada, como por exemplo, uma solução de açúcar que pode desviar o plano da luz linearmente polarizada, já a água pura ou etanol não possuem esta propriedade física.

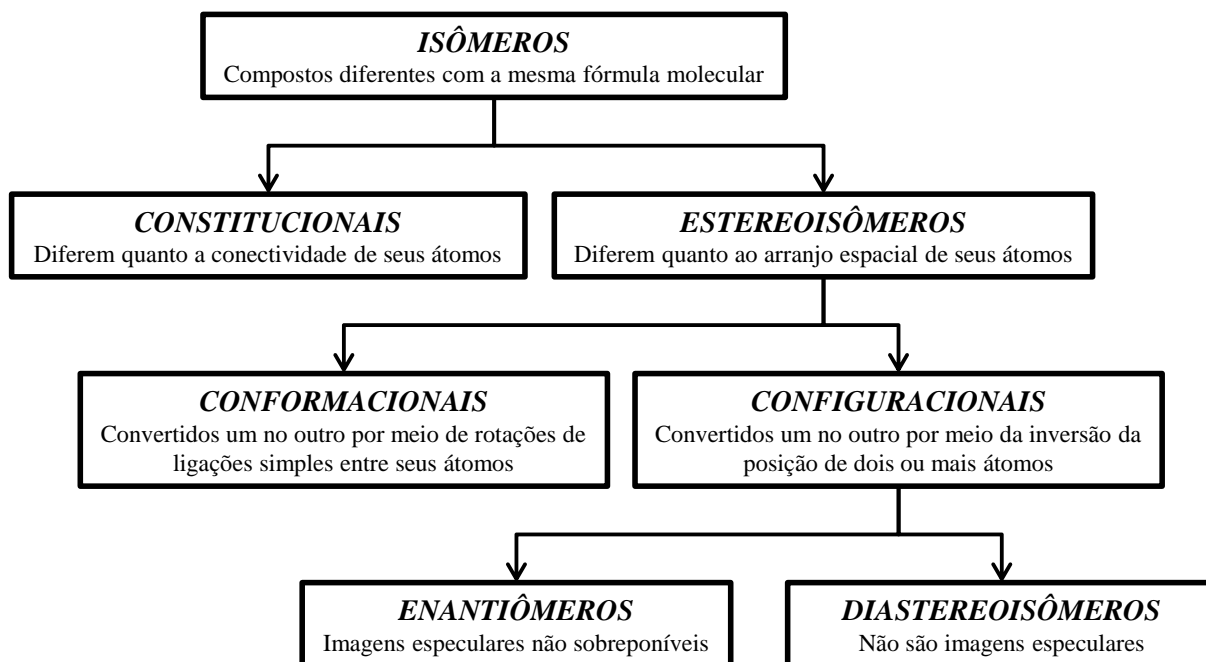
Em meados do século 19, Pasteur realizou o seu famoso experimento com cristais de tartarato de amônio e sódio. A partir de uma solução desse sal que não apresentava rotação da luz linearmente polarizada, Pasteur conseguiu obter cristais que ele separou mecanicamente, pegando um a um com uma pinça e, ao analisar esses cristais no microscópio, observou que possuíam geometrias diferentes que eram imagens especulares uma da outra. Ao dissolver esses cristais e medir a rotação polarizada das duas soluções, Pasteur observou que essas soluções desviavam a luz linearmente polarizada em sentidos opostos e com a mesma intensidade, concluindo que eram duas substâncias diferentes. Estudos posteriores realizados por diversos cientistas propuseram que essas substâncias eram enantiômeros, ou seja, substâncias com a mesma composição química e conectividade dos átomos que eram imagens especulares uma da outra.

Atualmente, sabe-se que um átomo de carbono com quatro substituintes possui uma geometria tetraédrica, com o átomo de carbono ocupando o centro de um tetraedro imaginário e os substituintes localizados no vértice. Se esses substituintes forem diferentes entre si, a molécula poderá apresentar quiralidade.

Em uma molécula quiral, o átomo de carbono com quatro substituintes diferentes pode ser designado como carbono assimétrico, carbono quiral, centro de quiralidade e centro estereogênico (ou estereocentro), sendo que os dois últimos termos são mais genéricos e podem ser usados para designar qualquer átomo que apresente assimetria em uma molécula

quiral. Nesse ponto é importante classificar adequadamente os isômeros e definir alguns termos em estereoquímica. A figura 6 mostra esquematicamente a classificação dos isômeros.

Figura 6 - Classificação dos isômeros



Fonte: elaborada pelo próprio autor.

Os isômeros são compostos diferentes que possuem a mesma fórmula molecular e podem ser divididos em isômeros constitucionais e estereoisômeros. Os isômeros constitucionais diferem uns dos outros quanto a conectividade de seus átomos, já os estereoisômeros possuem a mesma conectividade de seus átomos diferindo quanto ao arranjo espacial dos mesmos e podem ser divididos em isômeros conformacionais e configuracionais. Os estereoisômeros conformacionais podem ser convertidos uns nos outros através da rotação de ligações simples entre os seus átomos constituintes, já os estereoisômeros configuracionais não podem ser convertidos uns nos outros através da rotação de ligações simples, sendo que para converter um estereoisômero configuracional em outro é necessário a inversão da posição de dois ou mais átomos por meio da quebra e formação de novas ligações. Os isômeros configuracionais podem ser divididos em enantiômeros e diastereoisômeros.

Os enantiômeros são estereoisômeros configuracionais que possuem estruturas químicas que são imagens especulares não sobreponíveis e apresentam as mesmas propriedades físicas exceto na interação com a luz polarizada, ou seja, enantiômeros não

podem ser separados e nem diferenciados em análises espectroscópicas de ressonância magnética nuclear (RMN) e infravermelho (IV), por exemplo, sem o uso de algum auxiliar quiral. Os enantiômeros são classificados em dextrógiro (+) ou levógiro (-) de acordo com o sentido da rotação do plano da luz linearmente polarizada no sentido horário ou anti-horário, respectivamente. Os enantiômeros, que possuem um centro estereogênico, podem ter a configuração desse átomo atribuída como *R* ou *S* utilizando-se as regras de prioridades de Cahn, Ingold e Prelog.

Os diastereoisômeros são estereoisômeros configuracionais com estruturas químicas que não são imagens especulares umas das outras, podem possuir propriedades físicas diferentes e podem ser separados e diferenciados em análises espectroscópicas de RMN e IV, por exemplo, sem o uso de auxiliares quirais.

Uma molécula com dois ou mais centros estereogênicos pode apresentar diastereoisômeros e enantiômeros, sendo que o número total de possíveis estereoisômeros pode ser calculado através da equação 1.

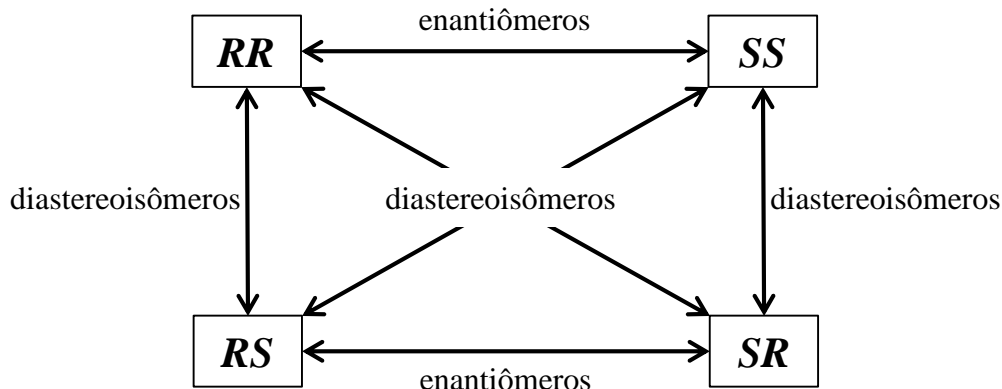
$$N = 2^C \quad (1)$$

Onde:

N: número total possível de estereoisômeros.

C: número de centros estereogênicos.

Para uma molécula quiral com dois centros estereogênicos, o número total de estereoisômeros possíveis é quatro. Os centros estereogênicos podem ter a sua configuração atribuída de tal forma que os quatro isômeros são *RR*, *SS*, *RS* e *SR*. A relação entre os estereoisômeros é mostrada na figura 7.

Figura 7 - Relação entre os estereoisômeros de uma molécula com 2 centros estereogênicos

Fonte: Adaptado de Constantino (2008).⁵²

Para os enantiômeros, é possível determinar a configuração absoluta de cada enantiômero, sendo que esse processo constitui em atribuir qual configuração, *R* ou *S*, possui os enantiômeros dextrógiro e levógiro. A atribuição das configurações dos centros estereogênicos de uma molécula quiral pode ser realizada por técnicas como difração dos raios-X, dicroísmo circular e ressonância magnética nuclear com o uso de auxiliares quirais, por exemplo.

Para os diastereoisômeros, que possuem dois ou mais centros estereogênicos, é importante determinar a configuração relativa entre seus centros estereogênicos e a principal técnica utilizada para realizar isso é a ressonância magnética nuclear.

2.1.2 Determinação da configuração relativa de diastereoisômeros por RMN combinada com química computacional⁶⁰⁻⁶³

A ressonância magnética nuclear é uma das técnicas mais importantes para a caracterização de compostos orgânicos e seu princípio físico é baseado na propriedade que certos núcleos de átomos têm de interagir com ondas eletromagnéticas de baixa frequência, mais especificamente as ondas de rádio, na presença de um campo magnético externo.

Os prótons e nêutrons têm spin, e nos núcleos dos átomos eles podem se associar em pares de spins opostos, sendo que o número de spin (*I*) resultante de um núcleo é igual a zero para átomos com o número de prótons e nêutrons par, e diferente de zero, podendo ser um número inteiro ou meio inteiro, para átomos com número de prótons e/ou número de nêutrons

ímpar, como por exemplo, ^1H ($I = 1/2$), ^2H ($I = 1$), ^{12}C ($I = 0$), ^{13}C ($I = 1/2$) e ^{35}Cl ($I = 3/2$). Se o número de spin de um núcleo for diferente de zero, então esse núcleo apresenta um momento magnético que permite a ocorrência do fenômeno da ressonância magnética nuclear.

Portanto, quando um átomo com núcleo possuindo $I \neq 0$ é inserido em um campo magnético e absorve a energia de um fóton eletromagnético ocorre a mudança de orientação de spin, ou seja, a mudança para um estado de maior energia. Para os núcleos com $I = 1/2$, por exemplo ^1H e ^{13}C , existem somente dois estados de energia ($m = +1/2$ e $m = -1/2$), sendo que a energia de cada estado (E) pode ser calculada pela equação 2 e a diferença de energia (ΔE) entre esses dois estados pode ser calculada pela equação 3.

$$E = -m\gamma(h/2\pi)B_0 \quad (2) \quad \Delta E = \gamma(h/2\pi)B_0 = h\nu \quad (3)$$

Onde:

E : energia de cada estado com $m = +1/2$ e $m = -1/2$.

ΔE : diferença de energia entre os dois estados.

m : número quântico magnético (para $I = 1/2$, $m = +1/2$ e $m = -1/2$).

γ : razão giromagnética, uma constante para cada tipo de núcleo.

h : constante de Planck.

B_0 : valor do campo magnético externo.

ν : frequência de ressonância.

Porém, a frequência de ressonância de um determinado núcleo também é influenciada pelo ambiente químico em que ele está inserido, ou seja, ela é influenciada pelos elétrons próximos ao núcleo. Esses elétrons na presença de um campo magnético realizam movimentos circulares que acabam gerando um campo magnético oposto ao campo magnético externo. Sendo assim, o núcleo sofre a ação de um campo magnético efetivo que é diferente do campo magnético aplicado. Esse efeito é chamado de blindagem/desblindagem magnética sendo influenciado pelos elétrons do átomo analisado, os elétrons das ligações na vizinhança do núcleo e pelo solvente utilizado na análise.

Esse efeito permite a diferenciação de núcleos de um mesmo elemento químico de acordo com o ambiente químico em que ele está inserido, resultando em deslocamentos químicos diferentes, o que é de especial importância para a diferenciação de diastereoisômeros por meio das análises de RMN de ^1H e de ^{13}C .

Os diastereoisômeros podem apresentar deslocamentos químicos diferentes nas análises de RMN de ^1H e de ^{13}C e essa informação pode ser comparada com os deslocamentos químicos teóricos de RMN de ^1H e de ^{13}C calculados por meio da química computacional e, dessa maneira, determinar a configuração relativa dos diastereoisômeros.

É importante observar que essa metodologia combinando dados experimentais e teóricos não é a primeira opção para se determinar a configuração relativa de diastereoisômeros. Primeiramente, principalmente para moléculas cíclicas que possuem certa rigidez, deve-se tentar realizar a determinação das configurações relativas por meio de experimentos de RMN baseados no efeito NOE (*Nuclear Overhauser Effect*), que permitem a obtenção de informações quanto a disposição tridimensional dos átomos de uma molécula, ou por meio dos valores das constantes de acoplamento (J) para as análises de RMN de ^1H .

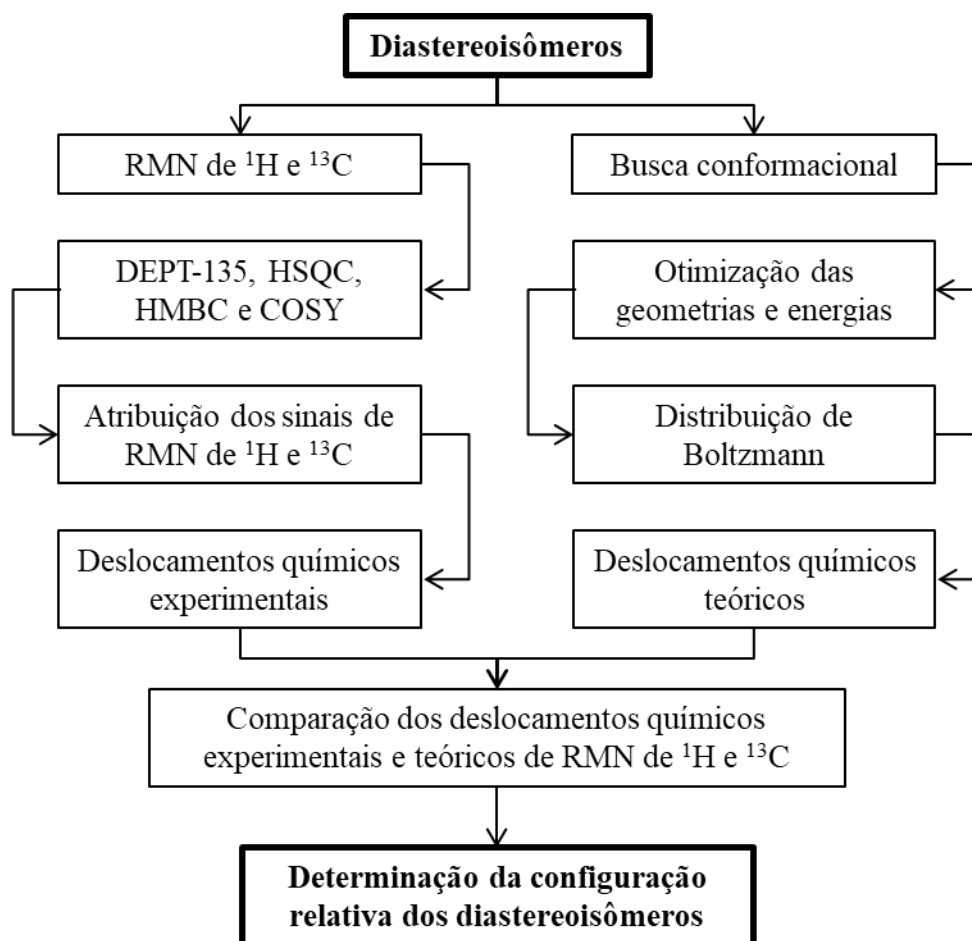
Porém, quando não se é possível determinar inequivocamente a configuração relativa de diastereoisômeros por meios puramente experimentais, torna-se necessário o uso da química computacional para a obtenção de deslocamentos químicos teóricos de RMN de ^1H e de ^{13}C para então serem comparados com os deslocamentos químicos experimentais de RMN de ^1H e de ^{13}C . Essas comparações são analisadas por métodos estatísticos tornando possível determinar as configurações relativas dos diastereoisômeros analisados.

O uso da química computacional para realizar o cálculo de propriedades da RMN, como os deslocamentos químicos de RMN de ^1H e de ^{13}C e as constantes de acoplamento, para a determinação da estereoquímica de estruturas orgânicas, vem sendo aplicado em produtos naturais e sintéticos e aumentou bastante nas últimas décadas, sendo que diversos trabalhos de revisão sobre o tema foram publicados.⁶⁴⁻⁶⁸

Essa metodologia, a qual pode ser realizada com os dados experimentais de uma ou mais estruturas diastereoisoméricas, é iniciada com a obtenção dos espectros experimentais de RMN de ^1H e de ^{13}C dos diastereoisômeros para os quais se tem a intenção de determinar as configurações relativas. Em seguida é importante realizar a atribuição de todos os sinais dos espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C por meio de experimentos complementares de RMN como DEPT-135, COSY, HSQC e HMBC. Paralelamente é realizado o procedimento experimental para se obter os deslocamentos químicos teóricos, o qual consiste na realização de uma busca conformacional para cada diastereoisômero a ser investigado. Posteriormente, os conformeros obtidos têm suas energias e geometrias otimizadas e, por meio da distribuição de Boltzmann são encontrados os conformeros que representam a maior parte da população de Boltzmann.

Depois disso, são realizados os cálculos dos deslocamentos químicos de RMN de ^1H e de ^{13}C teóricos, para então serem comparados com os dados experimentais. Essa metodologia é mostrada esquematicamente na figura 8.

Figura 8 - Determinação da configuração relativa de diastereoisômeros por RMN e química computacional



Fonte: elaborada pelo próprio autor.

A parte da química computacional é iniciada com a busca conformacional que consiste na análise de diferentes confôrmeros por meio da mecânica molecular a qual considera as moléculas como um conjunto de átomos ligados entre si por forças elásticas e harmônicas, ou seja, as moléculas são consideradas um conjunto de esferas conectadas por molas, sendo que as esferas representam os átomos e as molas representam as ligações. Na mecânica molecular a energia de uma molécula é calculada por meio da mecânica clássica.

A busca conformacional pode ser realizada com o uso de programas de computador que utilizam campos de força da mecânica molecular para calcular a energia dos confôrmeros. Além disso, algoritmos presentes nos programas buscam diferentes confôrmeros por meio da rotação de ligações e torções de ângulos de ligações, produzindo uma infinidade de confôrmeros que têm suas energias calculadas e os que apresentarem as menores energias são selecionados.

Os confôrmeros obtidos têm suas energias e geometrias otimizadas. Esse processo, que envolve cálculos de mecânica quântica que descrevem matematicamente o comportamento dos elétrons presentes na molécula, e por meio da resolução da equação de Schrödinger através de métodos numéricos de aproximação como a Teoria do Funcional de Densidade (*Density Functional Theory* – DFT), é possível obter os diferentes confôrmeros dos diastereoisômeros com suas energias e geometrias otimizadas. Essa etapa é importante de ser realizada com todos os confôrmeros obtidos durante a busca conformacional, pois pode haver mudanças significativas na ordem dos confôrmeros de menor energia.

Posteriormente, é calculada a representação de cada confôrmero na população de Boltzmann por meio da equação 4. A distribuição de Boltzmann permite determinar o número de moléculas de cada confôrmero presentes em uma solução a uma dada temperatura.

$$P_i = \frac{e^{(-\Delta E_i/RT)}}{\sum_{j=1}^n e^{(-\Delta E_j/RT)}} \quad (4)$$

Onde:

P_i : proporção do confôrmero i na população de Boltzmann.

ΔE_i : diferença de energia entre os confôrmeros i e o de menor energia.

ΔE_j : diferença de energia entre o confôrmero j e o de menor energia.

n : número total de confôrmeros.

Posteriormente, com os confôrmeros que representam a maior parte da população de Boltzmann, são realizados os cálculos para se obter os deslocamentos químicos teóricos de RMN de ^1H e de ^{13}C que consistem em se obter as constantes de blindagem isotrópica dos núcleos e de uma referência, normalmente o tetrametilsilano. Em seguida, ao se subtrair a constante de blindagem isotrópica do núcleo i da referência, obtém-se o deslocamento químico para o núcleo em questão. Como as transições de spin durante a ressonância

magnética nuclear são lentas em relação às mudanças de conformações, o que se observa no espectro de RMN é a média ponderada dos deslocamentos químicos de cada confôrmero. Assim, para se obter resultados mais realísticos, é necessário levar-se em consideração a distribuição populacional de cada confôrmero, sendo que o deslocamento químico para um núcleo j pode ser calculado pela equação 5.

$$\delta_j = \sum_{i=1}^n P_i \delta_{j,i} \quad (5)$$

Onde:

δ_j : deslocamento químico do núcleo j .

P_i : proporção do confôrmero i .

$\delta_{j,i}$: deslocamento químico do núcleo j no confôrmero i .

n : número total de confôrmeros.

Com os deslocamentos químicos de RMN de ^1H e de ^{13}C experimentais e teóricos em mãos é necessário realizar a comparação desses resultados. Para isso, podem ser utilizados parâmetros de comparação clássicos, como o erro médio absoluto corrigido (EMAC) e o coeficiente de correlação linear, ou outros métodos estatísticos mais refinados que foram desenvolvidos na última década como CP3,⁶⁹ DP4,⁷⁰ DP4+⁷¹ e ANN-PRA,^{72,73} que fornecem um grau de confiança maior nas atribuições com relação aos métodos clássicos, sendo que esses últimos métodos foram objeto de um artigo de revisão publicado recentemente.⁷⁴

A seguir é mostrada uma breve discussão acerca de cada parâmetro de comparação. Uma atenção especial é dedicada ao parâmetro de comparação CP3, que foi utilizado na determinação das configurações relativas dos quatro diastereoisômeros de um derivado de maculalactonas que é objeto de estudo deste capítulo.

O erro médio absoluto corrigido (EMAC) e o coeficiente de correlação linear podem ser usados para a atribuição de um ou mais dados experimentais de deslocamento químico de RMN de ^1H e de ^{13}C a duas ou mais estruturas diastereoisoméricas, sendo que esses parâmetros de comparação mostram qual das possíveis estruturas diastereoisoméricas combina mais com os dados experimentais.⁷⁵

Para isso, primeiramente são construídos gráficos com os deslocamentos químicos experimentais (δ_{exp}) e teóricos (δ_{calc}). Em seguida, são realizadas regressões lineares para cada um dos gráficos, das quais são obtidas as inclinações das retas e as suas intersecções com o eixo y. A partir dessas regressões lineares, também é possível obter os coeficientes de correlação linear para cada gráfico. Posteriormente, para calcular o EMAC, primeiramente são obtidos os deslocamentos químicos escalonados (δ_{escal}) de acordo com a equação 6 e depois, os erros médios absolutos corrigidos podem ser calculados de acordo com a equação 7. Sendo assim, a estrutura diastereoisomérica que apresentar o menor EMAC e o coeficiente de correlação linear mais próximo do valor 1 será considerada a correta.^{76,77}

$$\delta_{\text{escal}} = \frac{\delta_{\text{calc}} - \text{intersecção}}{\text{inclinação}} \quad (6)$$

$$\text{EMAC} = \frac{1}{n} \sum_1^n |\delta_{\text{escal}} - \delta_{\text{exp}}| \quad (7)$$

Onde:

δ_{escal} : deslocamento químico escalonado.

δ_{calc} : deslocamento químico teórico.

EMAC: erro médio absoluto corrigido.

δ_{exp} : deslocamento químico experimental.

n: número total de deslocamentos químicos.

Os parâmetros de comparação EMAC e o coeficiente de correlação linear foram aplicados na determinação da estereoquímica de diversas estruturas diastereoisoméricas de produtos naturais e sintéticos.⁷⁵⁻⁸¹

Em 2009, Smith e Goodman desenvolveram três novos parâmetros de comparação, chamados de CP1, CP2 e CP3 (abreviação do inglês “*comparison parameter*”) e testaram esses parâmetros com 28 pares de diastereoisômeros, obtendo melhores resultados com o último (CP3).⁶⁹

O parâmetro de comparação CP3, o qual é calculado conforme a equação 8, foi desenvolvido para solucionar o caso específico de atribuir dois espectros experimentais a duas possíveis estruturas diastereoisoméricas. O seu desenvolvimento foi baseado nas observações de que, para núcleos equivalentes em duas estruturas diastereoisoméricas, os erros sistemáticos no cálculo dos deslocamentos químicos teóricos de RMN podem ser removidos através da comparação das diferenças entre os deslocamentos químicos experimentais e

teóricos.^{82,83} Esse cancelamento dos erros sistemáticos ocorre devido ao fato de que as diferenças entre os deslocamentos químicos de núcleos equivalentes são melhores reproduzidas pelos cálculos computacionais do que os valores absolutos dos deslocamentos químicos. O parâmetro de comparação CP3 tem sido aplicado na determinação da configuração relativa de diversos compostos naturais e sintéticos.⁸⁴⁻¹⁰¹

$$CP3 = \frac{\sum_i f(\Delta\delta_{exp}, \Delta\delta_{calc})}{\sum_i \Delta\delta_{exp}^2} \quad (8)$$

Sendo que:

$$f(\Delta\delta_{exp}, \Delta\delta_{calc}) = \Delta\delta_{exp}^3 / \Delta\delta_{calc} \text{ quando } \Delta\delta_{calc} / \Delta\delta_{exp} > 1 \text{ e}$$

$$f(\Delta\delta_{exp}, \Delta\delta_{calc}) = \Delta\delta_{exp} \Delta\delta_{calc} \text{ quando } \Delta\delta_{calc} / \Delta\delta_{exp} \leq 1$$

Sendo que:

CP3: parâmetro de comparação.

$\Delta\delta_{exp}$: diferença entre os deslocamentos químicos experimentais para um mesmo núcleo de duas estruturas diastereoisoméricas.

$\Delta\delta_{calc}$: diferença entre os deslocamentos químicos teóricos para um mesmo núcleo de duas estruturas diastereoisoméricas.

Como o parâmetro de comparação CP3 foi desenvolvido para atribuir dois espectros experimentais (espectros **X** e **Y**) a duas possíveis estruturas diastereoisoméricas (diastereoisômeros **x** e **y**), há duas atribuições possíveis de serem feitas, que são mostradas adiante na figura 9.

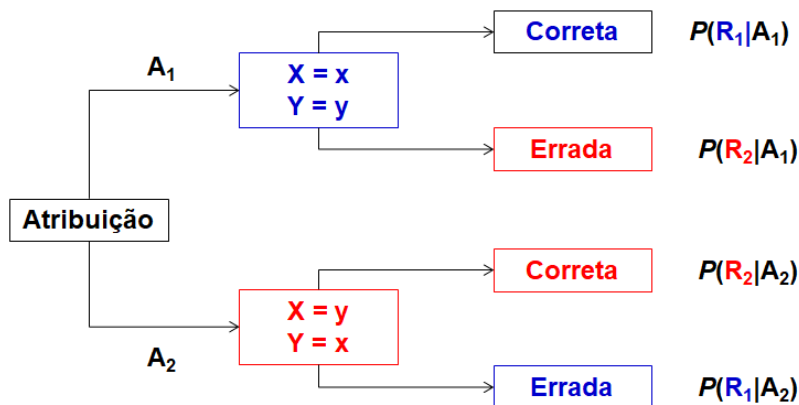
Atribuição 1: o espectro **X** corresponde ao diastereoisômero **x** e o espectro **Y** corresponde ao diastereoisômero **y** (Atribuição 1: **X** = **x** e **Y** = **y**).

Atribuição 2: o espectro **Y** corresponde ao diastereoisômero **x** e o espectro **X** corresponde ao diastereoisômero **y** (Atribuição 2: **X** = **y** e **Y** = **x**).

Assumindo que a atribuição 1 é a correta, as diferenças entre os deslocamentos químicos experimentais ($\Delta\delta_{exp}$, **X** – **Y**) e teóricos ($\Delta\delta_{calc}$, **x** – **y**) para núcleos equivalentes são comparadas e aplicadas na equação 8 para obter o valor do parâmetro de comparação CP3, sendo que, valores positivos indicam que a atribuição provavelmente está correta, o valor 1 para o CP3 indica uma combinação perfeita entre os deslocamentos químicos experimentais e teóricos e valores negativos indicam que a atribuição provavelmente está errada. O parâmetro

de comparação CP3 pode ser calculado para os dados de RMN de ^1H e de ^{13}C separados e podem ser juntados através da média aritmética dos valores obtidos separadamente, sendo que essa metodologia forneceu melhores resultados.

Figura 9 - Representação do significado de cada elemento de probabilidade da equação 9



Fonte: elaborada pelo próprio autor.

Os autores também elaboraram a equação 9 para calcular a probabilidade de uma atribuição ser a correta. Essa equação foi obtida utilizando-se o teorema Bayes para se calcular probabilidades condicionais, ou seja, esse teorema permite o cálculo das probabilidades de um evento ocorrer levando-se em consideração a probabilidade de outros eventos ocorrerem e que são relacionados ao primeiro.

$$P(A_1 | R_1 \text{ e } R_2) = \frac{P(A_1)P(R_1|A_1)P(R_2|A_1)}{P(A_1)P(R_1|A_1)P(R_2|A_1) + P(A_2)P(R_1|A_2)P(R_2|A_2)} \quad (9)$$

Onde:

$P(A_1 | R_1 \text{ e } R_2)$: probabilidade da atribuição 1 ser a correta.

$P(A_1)$: probabilidade da atribuição 1 ser a correta na ausência de qualquer outra informação.

$P(A_2)$: probabilidade da atribuição 2 ser a correta na ausência de qualquer outra informação.

$P(R_1 | A_1)$: probabilidade da atribuição 1 ser a correta levando-se em consideração a probabilidade da atribuição 2 ser a errada.

$P(R_2 | A_1)$: probabilidade da atribuição 1 ser a errada levando-se em consideração a probabilidade da atribuição 2 ser a correta.

$P(R_1 | A_2)$: probabilidade da atribuição 2 ser a errada levando-se em consideração a probabilidade da atribuição 1 ser a correta.

$P(R_2 | A_2)$: probabilidade da atribuição 2 ser a correta levando-se em consideração a probabilidade da atribuição 1 ser a errada.

Apesar do parâmetro de comparação CP3 ser fácil de calcular, a sua probabilidade é difícil exigindo o uso de programas estatísticos. Isso porque, para elaborar a equação 9, os autores assumiram que os valores do CP3 seguem uma distribuição normal. Sendo assim, os autores disponibilizaram no sítio do grupo de pesquisa um programa para realizar o cálculo dos parâmetros de comparação e de suas probabilidades.¹⁰² A figura 9 mostra de maneira esquemática o processo para o cálculo do parâmetro de comparação CP3 e o significado de cada elemento de probabilidade da equação 9.

As probabilidades DP4 e DP4+ foram desenvolvidas para se atribuir um dado experimental a duas ou mais estruturas diastereoisoméricas, sendo que essas probabilidades indicam qual das possíveis estruturas diastereoisoméricas combina melhor com o dado experimental de deslocamentos químicos.

A probabilidade DP4 foi desenvolvida em 2010 pelos mesmos criadores do parâmetro de comparação CP3 e é baseada nos erros entre os deslocamentos experimentais e escalonados a partir do estudo de 117 compostos orgânicos com estereoquímica conhecida.⁷⁰

Posteriormente, A. Sarotti desenvolveu a probabilidade DP4+ que foi baseada em uma melhora no índice de acertos da probabilidade, sendo que para realizar isso foram escolhidas 48 estruturas que forneceram resultados modestos com a probabilidade DP4. Os autores observaram que a inclusão no cálculo da probabilidade dos deslocamentos não escalados e o

uso de métodos mais refinados para o cálculo dos deslocamentos químicos teóricos aumentaram significativamente o índice de acertos nas atribuições das estereoquímicas dos compostos orgânicos utilizados nos estudos.⁷¹

As probabilidades DP4 e DP4+ possuem equações complexas que não são possíveis de serem calculadas sem o uso de programas estatísticos. Por isso os autores disponibilizaram nos sítios de seus grupos de pesquisas programas para realizarem os cálculos dessas probabilidades.^{103,104} Essas probabilidades foram aplicadas na determinação das configurações relativas de diversas estruturas de produtos naturais, compostos sintéticos e em estudos combinando síntese total e química computacional para a determinação da configuração absoluta de produtos naturais.¹⁰⁵⁻¹¹¹

Os métodos DP4 e DP4+ possuem uma maior aplicação no estudo da configuração relativa de produtos naturais do que o CP3, isso porque normalmente os produtos naturais são isolados na forma de um único diastereoisômero, e para o cálculo do parâmetro de comparação CP3 são necessários os dados experimentais de duas estruturas diastereoisoméricas. Outro ponto importante a respeito desses métodos e dos clássicos como o EMAC e o coeficiente de correlação linear é que eles são métodos que indicam qual estrutura diastereomérica combina melhor com os dados experimentais de deslocamentos químicos, sendo assim, para se evitar falsos positivos é crucial que a estrutura correta seja incluída nas análises.

Para resolver esse problema, A. Sarotti e colaboradores desenvolveram um método absoluto de comparação, ou seja, um dado experimental de deslocamentos químicos de RMN de ^1H e de ^{13}C é comparado com um dado teórico para uma única estrutura e a resposta é “sim ou não” simplesmente indicando se a atribuição da estrutura de um dado experimental está de acordo ou não. Esse método, chamado de ANN-PRA (do inglês, *Artificial Neural Networks and Pattern Recognition Analysis*), foi desenvolvido com base em modelos matemáticos que tentam representar o funcionamento do cérebro por meio da criação de redes neurais artificiais, ou seja, são modelos matemáticos que tentam criar uma rede de conexões entre diferentes parâmetros e propriedades. Para elaborar esse método os autores utilizaram os deslocamentos químicos de RMN de ^1H e de ^{13}C e incluíram também as correlações ^1H — ^{13}C obtidas por experimentos de RMN de HSQC, além de diversos parâmetros de comparação e métodos estatísticos.⁷²⁻⁷⁴

Por fim, é importante ressaltar que essas metodologias usadas para a determinação de configurações relativas de diastereoisômeros e para a determinação de estruturas orgânicas de produtos naturais e sintéticos por meio de análises de RMN combinadas com a química computacional, emergiram como uma importante ferramenta para a solução de diversos problemas de atribuição da estereoquímica de compostos orgânicos e, quando acompanhadas de estudos de sínteses totais e outras análises como, por exemplo, a difração de raios-X, vêm ganhando cada vez mais a confiança da comunidade científica acerca de suas eficiências.

2.2 Resultados e discussão

Nessa seção são mostrados os resultados obtidos na atribuição das configurações relativas dos quatro possíveis diastereoisômeros de um dos derivados de maculalactonas sintetizado durante o estudo descrito no capítulo 1.

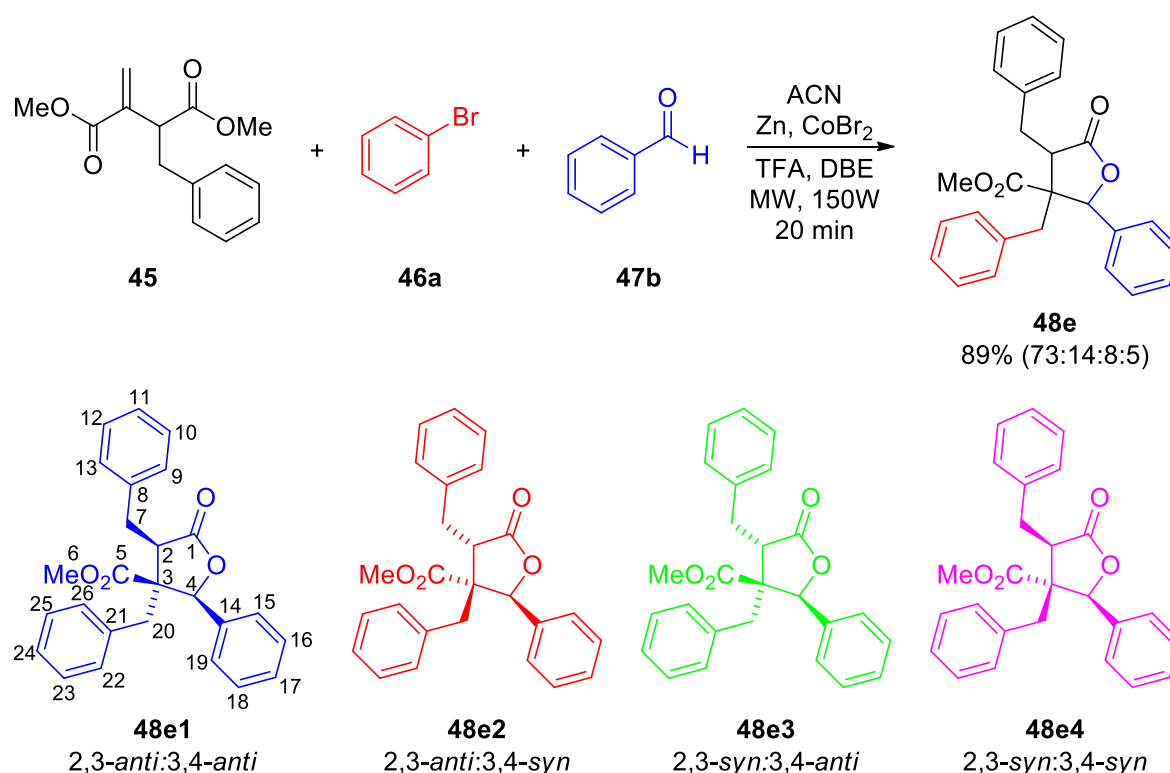
Conforme descrito no capítulo 1, os derivados de maculalactonas **48** foram obtidos na forma de misturas diastereoisoméricas, sendo que os diastereoisômeros majoritários foram isolados por recristalização e a suas configurações relativas foram atribuídas por experimentos de RMN de NOEDiff e NOESY como sendo 2,3-*anti*:3,4-*anti* (tabela 1).⁵⁸ A fim de aumentar a confiança nessas atribuições e expandir o estudo da estereoquímica dos derivados de maculalactonas obtidos, o composto **48e** foi escolhido para ter todos os seus quatro diastereoisômeros isolados e as suas configurações relativas serem estudadas por meio de experimentos de RMN combinados com química computacional.

Essa parte do trabalho foi realizada em parceria com o Prof. Dr. Gil Valdo José da Silva, do Departamento de Química da FFCLRP-USP, com sua aluna de doutorado Viviani Nardini e com a colaboração do técnico responsável pela central de RMN da FFCLRP-USP Vinicius Palaretti.

Primeiramente, o isolamento de todos os quatro diastereoisômeros do derivado de maculalactonas **48e** foi realizado por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC), usando uma coluna preparativa Phenomex® - Luna C18 [250 x 21,2 mm, tamanho de partícula 5 μ m, tamanho de poro 100 Å], detector de UV-Visível (210 e 240 nm), loop de 1000 μ L e fluxo de 9,0 mL/min do eluente (mistura de acetonitrila e água nas proporções 8:2, respectivamente). Para serem injetadas, as amostras foram diluídas em acetonitrila de forma que as concentrações das soluções fossem de 100 mg/mL, aproximadamente.

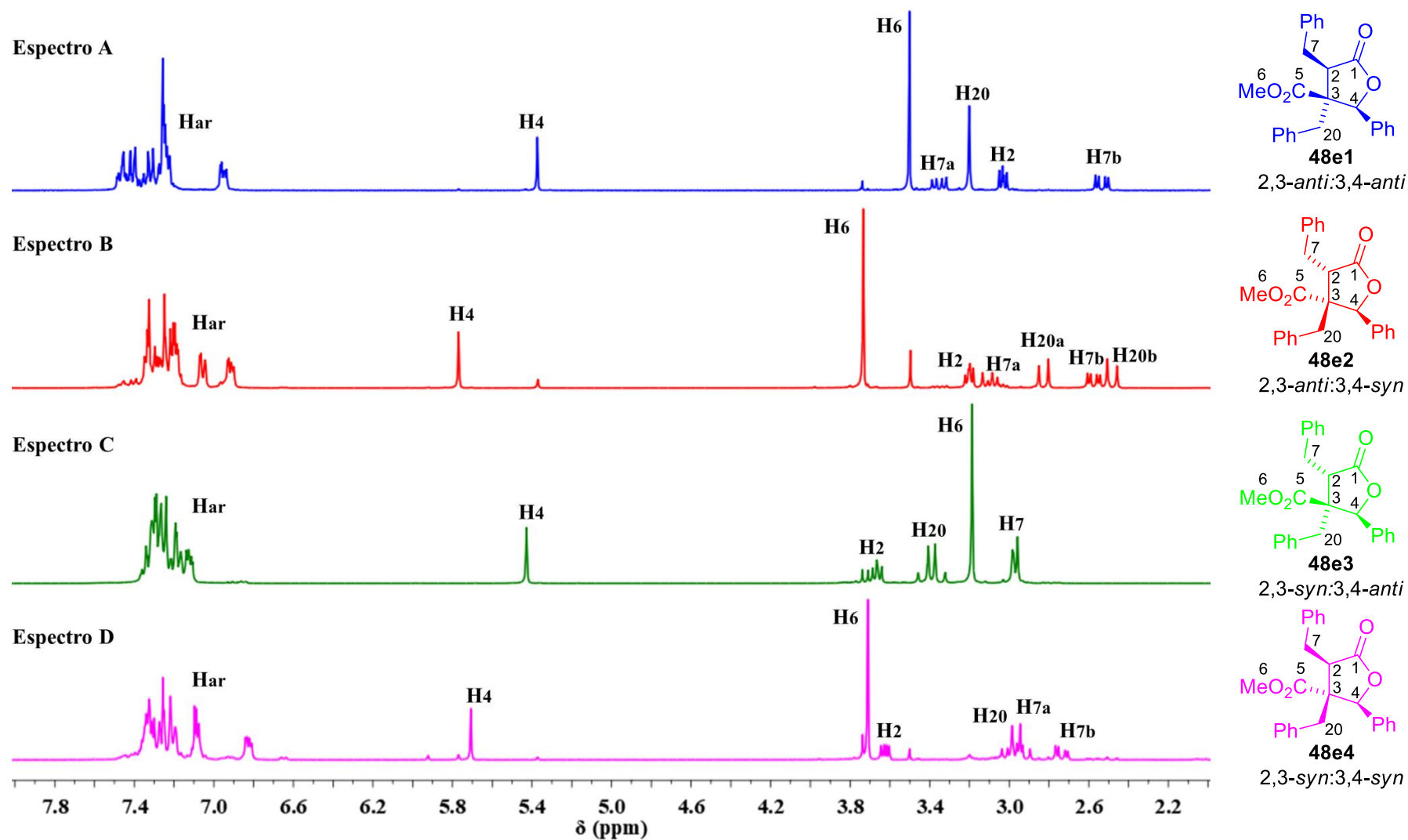
Com os quatro diastereoisômeros purificados (**48e1**, **48e2**, **48e3** e **48e4**, mostrados no esquema 17) foram realizadas as análises de RMN (^1H , ^{13}C , DEPT-135, COSY, HSQC, HMBC e NOEDiff). As figuras 10 e 11 mostram os espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C , respectivamente, dos quatro diastereoisômeros, sendo que os espectros **A**, **B**, **C** e **D** são referentes aos diastereoisômeros obtidos nas proporções de 73%, 14%, 8% e 5%, respectivamente. As figuras 12 a 15 mostram as análises de RMN de NOEDiff para os quatro diastereoisômeros do derivado de maculalactonas **48e**.

Esquema 17 - Síntese do derivado de maculalactonas **48e** e as configurações relativas dos seus quatro diastereoisômeros

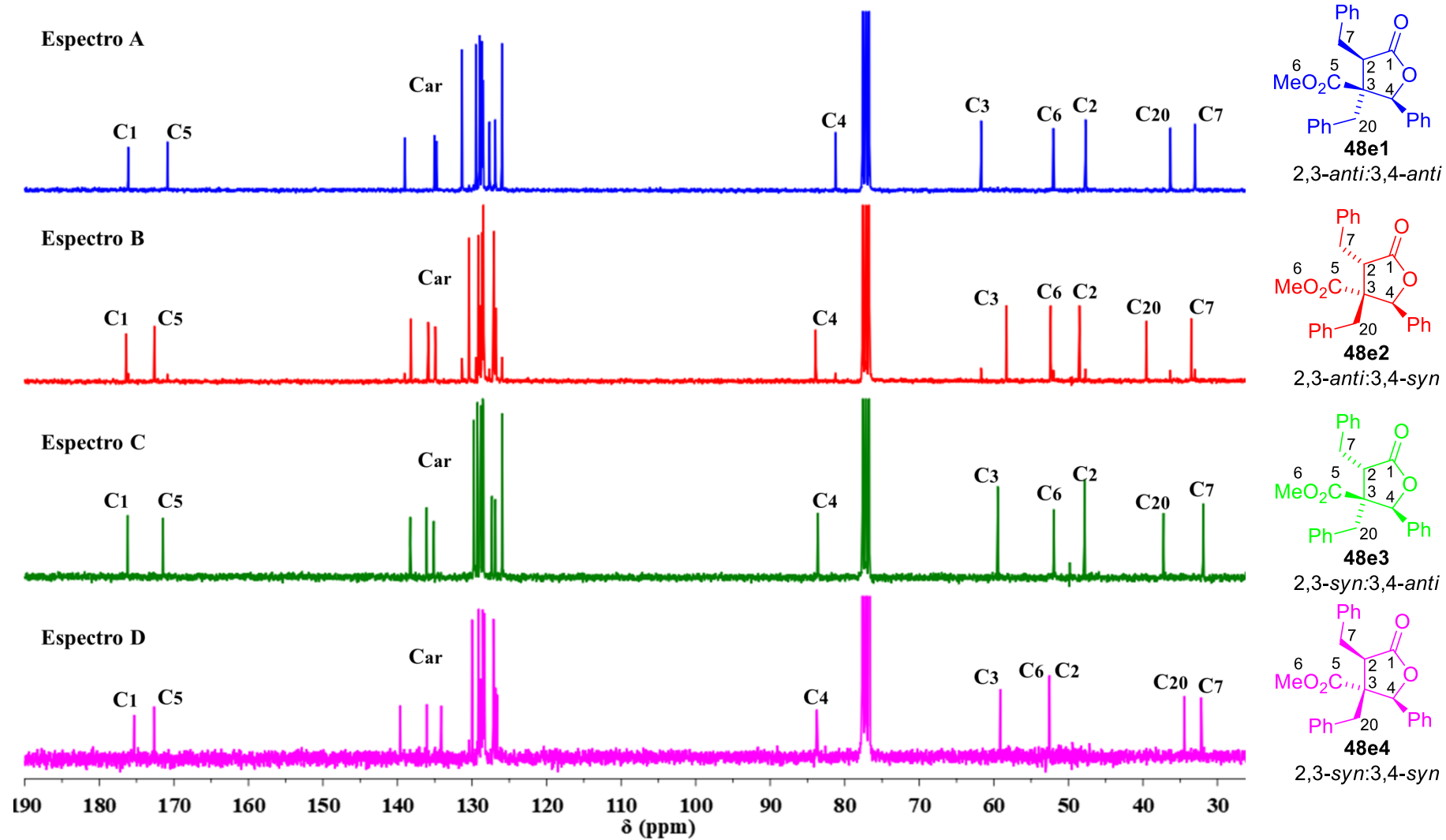


Fonte: elaborado pelo próprio autor.

Figura 10 - Espectros de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) dos quatro diastereoisômeros do derivado de maculalactonas **48e**



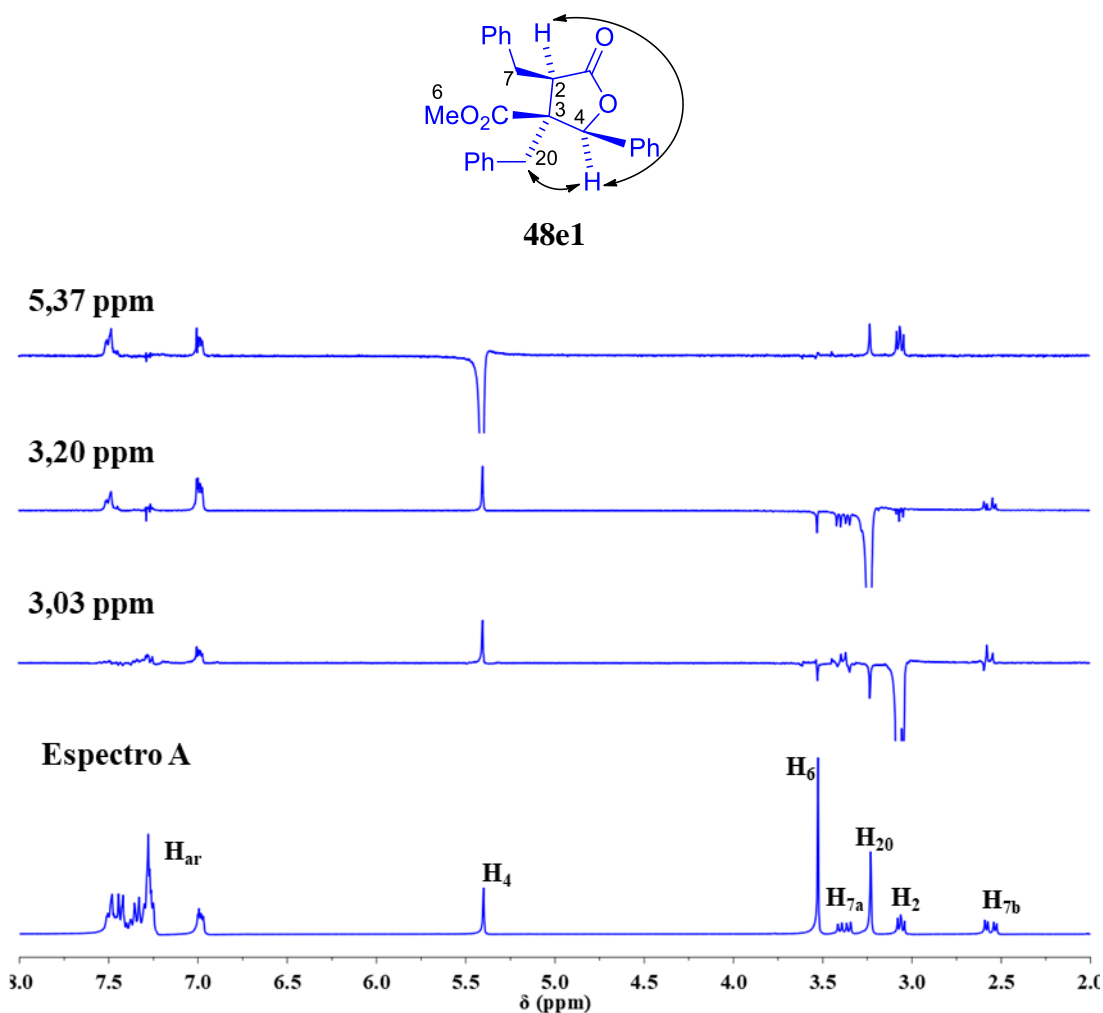
Fonte: elaborada pelo próprio autor.

Figura 11 - Espectros de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) dos quatro diastereoisômeros do derivado de maculalactonas **48e**

Fonte: elaborada pelo próprio autor.

A figura 12 mostra os espectros de RMN de NOEDiff do diastereoisômero majoritário (proporção: 73%) do derivado de maculalactonas **48e**. Nessa figura, é possível notar que ao irradiar o hidrogênio 4 é observado efeito NOE com os hidrogênios 20 e 2, sendo que o inverso também é observado, indicando que o diastereoisômero obtido majoritariamente corresponde ao diastereoisômero **48e1** com a configuração relativa 2,3-*anti*:3,4-*anti*.

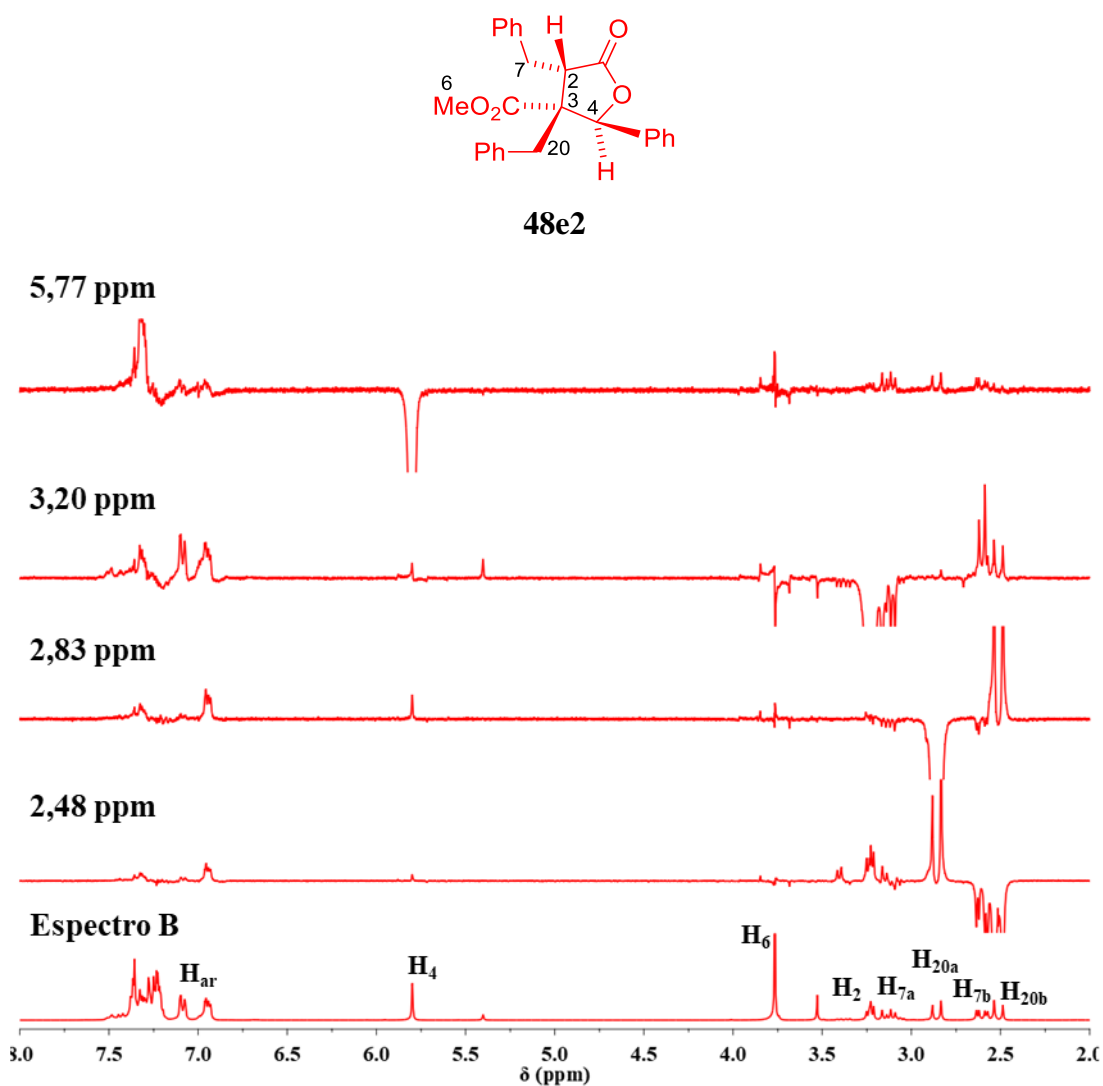
Figura 12 - Espectros de RMN de NOEDiff (300 MHz, $CDCl_3$) do diastereoisômero majoritário (proporção: 73%) do derivado de maculalactonas **48e**



Fonte: elaborada pelo próprio autor.

A figura 13 mostra os espectros de RMN de NOEDiff do diastereoisômero obtido na proporção de 14% do derivado de maculalactonas **48e**. Nessa figura, é possível notar que ao irradiar o hidrogênio 4 não é observado nenhum efeito NOE significativo com os hidrogênios 20a, 20b e 2, sendo que o inverso também é observado, indicando que o diastereoisômero obtido na proporção de 14% corresponde ao diastereoisômero **48e2** com a configuração relativa 2,3-*anti*:3,4-*syn*.

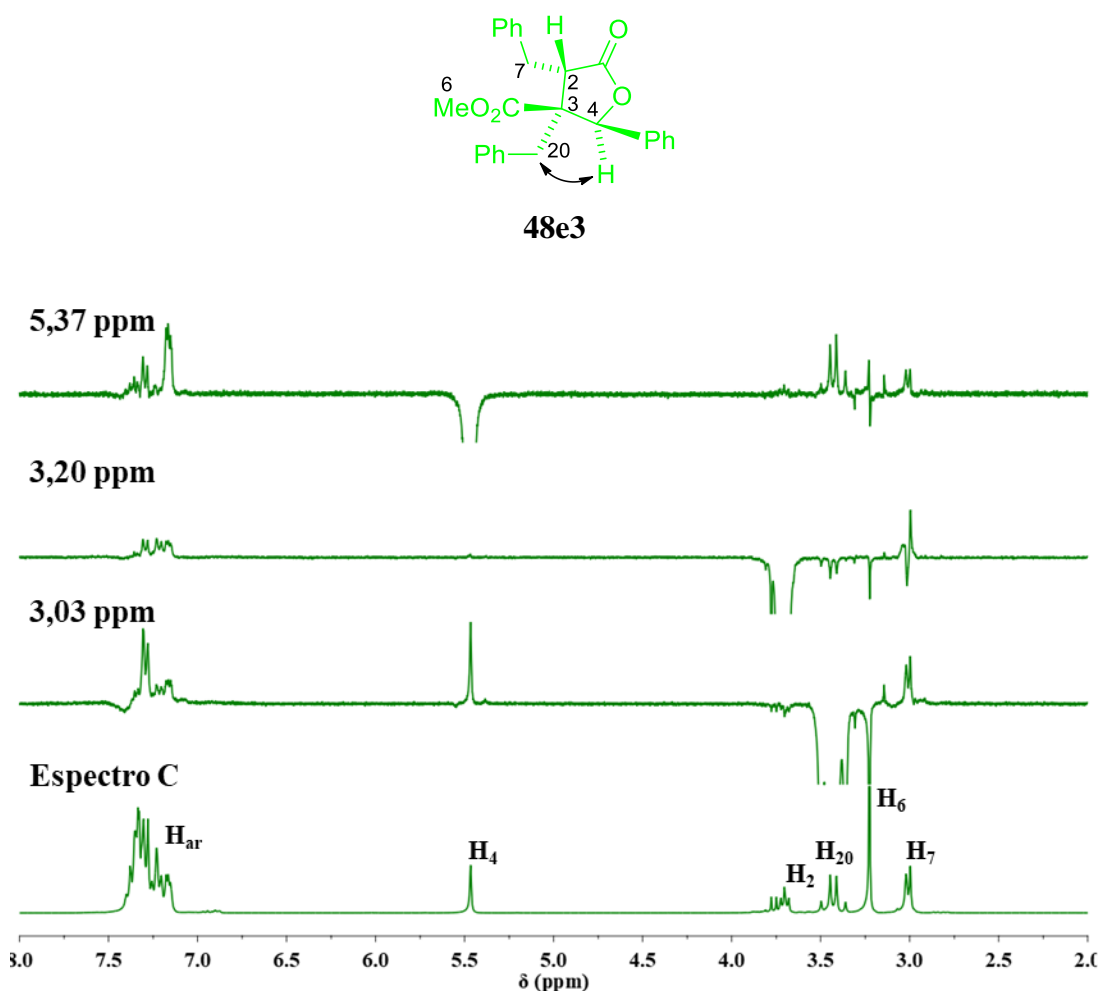
Figura 13 - Espectros de RMN de NOEDiff (300 MHz, $CDCl_3$) do diastereoisômero obtido na proporção de 14% do derivado de maculalactonas **48e**



Fonte: elaborada pelo próprio autor.

A figura 14 mostra os espectros de RMN de NOEDiff do diastereoisômero obtido na proporção de 8% do derivado de maculalactonas **48e**. Nessa figura, é possível notar que ao irradiar o hidrogênio 4 é observado efeito NOE com os hidrogênios 20a e 20b, mas não é observado efeito NOE com o hidrogênio 2, sendo que o inverso também é observado, indicando que o diastereoisômero obtido na proporção de 8% corresponde ao diastereoisômero **48e3** com a configuração relativa 2,3-*syn*:3,4-*anti*.

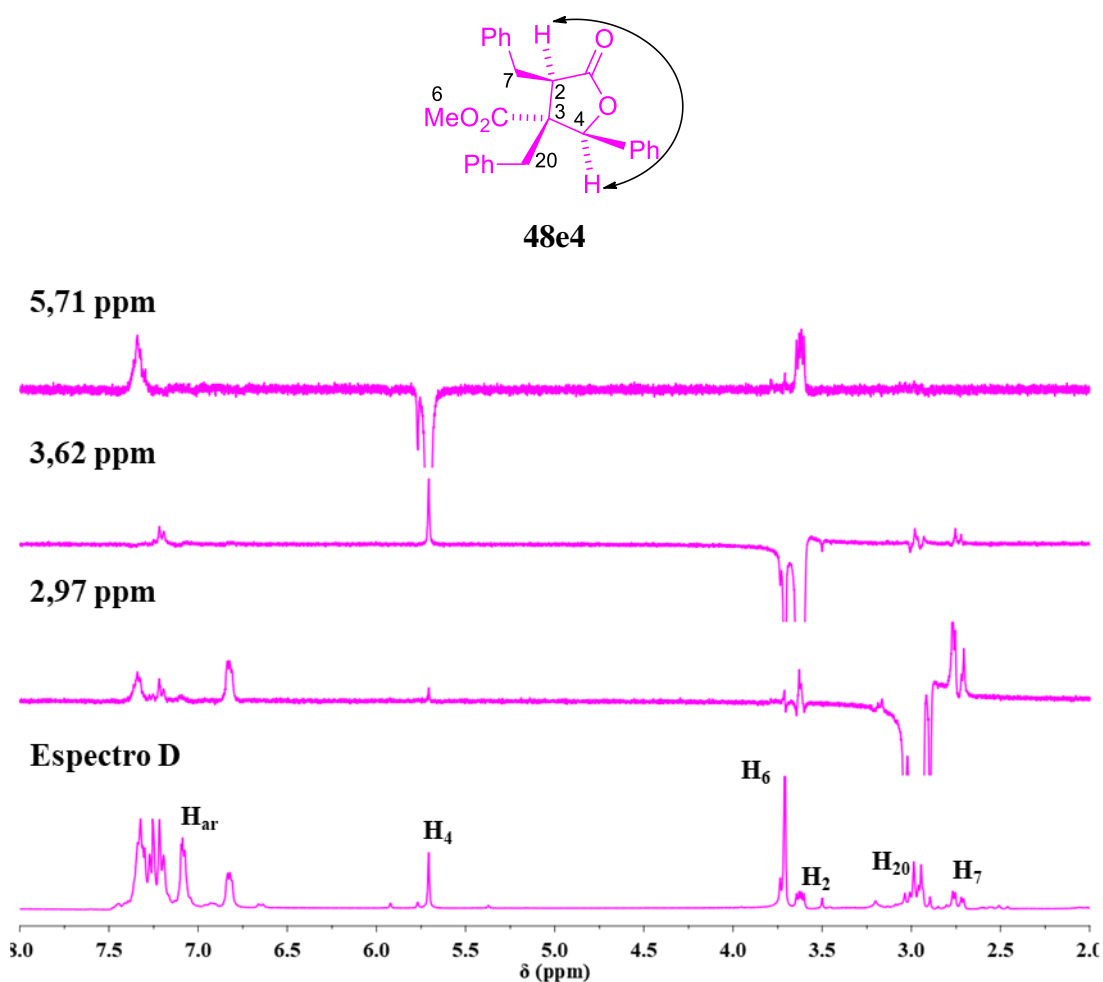
Figura 14 - Espectros de RMN de NOEDiff (300 MHz, $CDCl_3$) do diastereoisômero obtido na proporção de 14% do derivado de maculalactonas **48e**



Fonte: elaborada pelo próprio autor.

A figura 15 mostra os espectros de RMN de NOEDiff do diastereoisômero obtido minoritariamente (proporção de 5%) do derivado de maculalactonas **48e**. Nessa figura, é possível notar que ao irradiar o hidrogênio 4 é observado efeito NOE com o hidrogênio 2, mas não é observado efeito NOE com os hidrogênios 20a e 20b, sendo que o inverso também é observado, indicando que o diastereoisômero obtido na proporção de 5% corresponde ao diastereoisômero **48e4** com a configuração relativa 2,3-*syn*:3,4-*syn*.

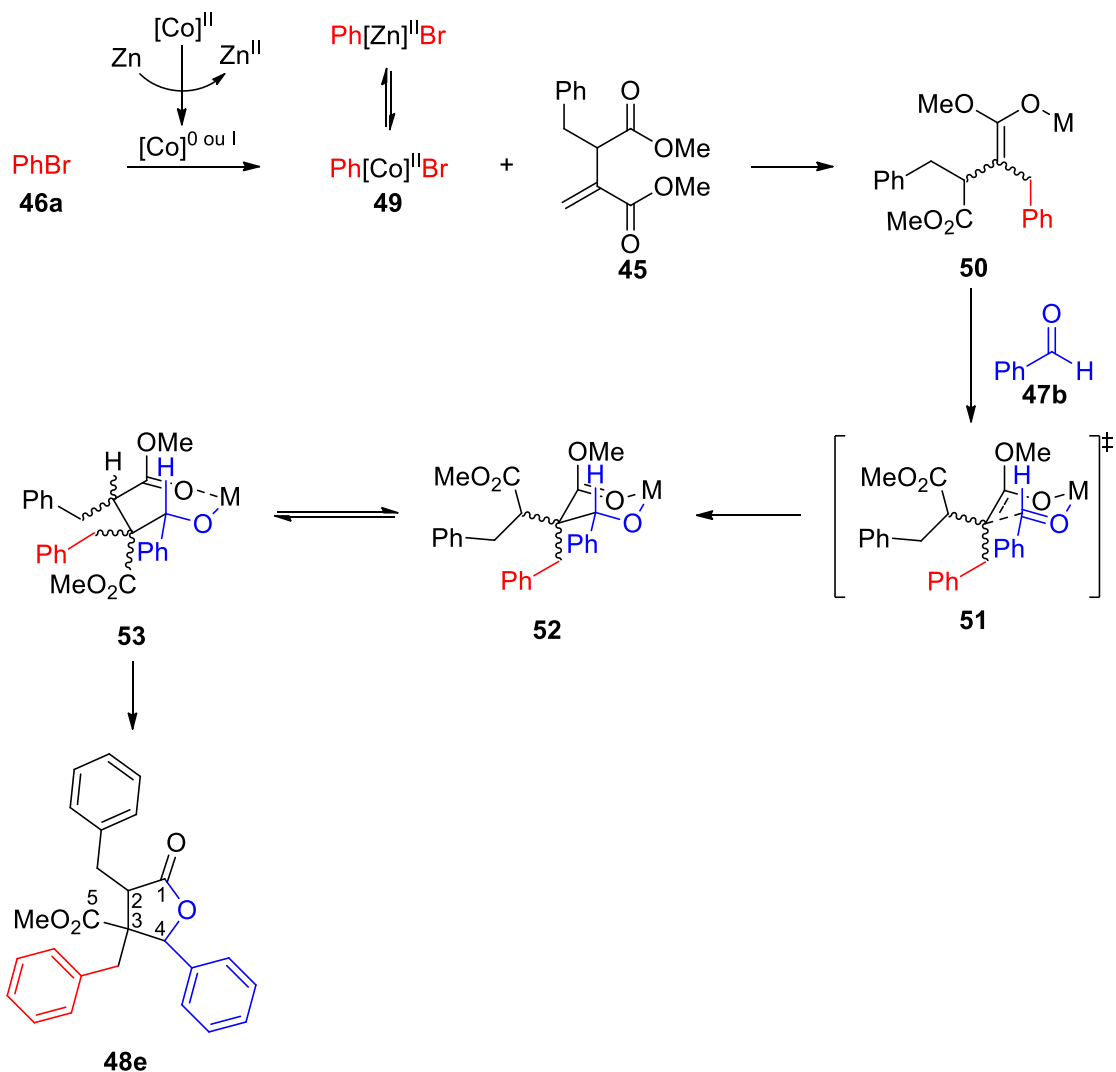
Figura 15 - Espectros de RMN de NOEDiff (300 MHz, $CDCl_3$) do diastereoisômero obtido minoritariamente (proporção de 5%) do derivado de maculalactonas **48e**



Fonte: elaborada pelo próprio autor.

Apesar de os espectros de RMN de NOEDiff indicarem que os espectros **A**, **B**, **C** e **D** correspondem com os diastereoisômeros **48e1**, **48e2**, **48e3** e **48e4**, respectivamente, essa afirmação pode ser questionada, pois os sinais referentes aos hidrogênios 2 e 20 tiveram sobreposição com outros sinais em alguns espectros e ao serem irradiados durante o experimentos de RMN de NOEDiff ocorreu a irradiação dos sinais sobrepostos, o que pode gerar erros durante a interpretação dos espectros e na atribuição da configurações relativas dos diastereoisômeros analisados.

A diastereosseletividade apresentada por essa reação multicomponente deve-se, provavelmente, ao mecanismo da RMC e a um processo de epimerização. Conforme mostrado no esquema 18, o mecanismo proposto para a reação inicia-se com a geração do organometálico de cobalto (**49**) a partir do bromobenzeno (**46a**), que reage com o derivado do itaconato de dimetila **45** produzindo o enolato **50**, que reage em seguida com o benzaldeído (**47b**) através do estado de transição cíclico **51** gerando o intermediário **52**, que se encontra em equilíbrio com o intermediário **53** apenas pela interconversão do carboxilato que está quelado ao metal. Finalmente, através de uma reação de lactonização, é formado o derivado de maculalactonas **48e**.²⁴⁻²⁶

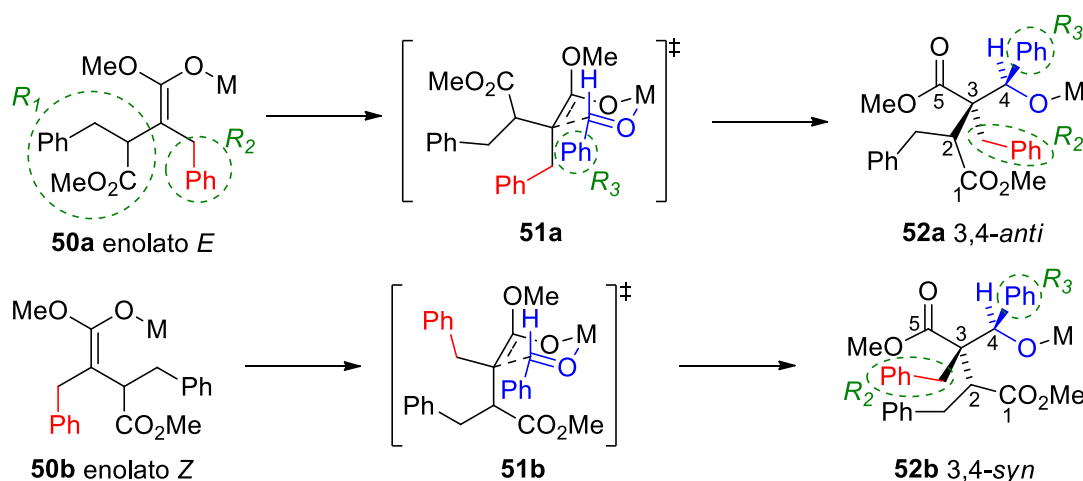
Esquema 18 - Mecanismo proposto para a formação do derivado de maculalactonas **48e**

Fonte: elaborado pelo próprio autor.

A reação aldólica, que possui o estado de transição cíclico **51**, com uma conformação cadeira, deve ser responsável pela diastereosseletividade apresentada nos carbonos 3 e 4. O enolato **50** pode ter a estereoquímica da dupla ligação *E/Z* (**50a** e **50b**), conforme mostrado no esquema 19. Nas condições da reação, isto é, na temperatura reacional de 60°C, o produto principal dessa reação deve ser determinado por um controle termodinâmico. O enolato *E* (**50a**), que forma o estado de transição cíclico **51a** com o substituinte maior R_1 na posição equatorial, fornece o intermediário **52a** com a configuração relativa 3,4-*anti* entre os substituintes R_2 e R_3 . O oposto ocorre para o enolato *Z* (**50b**), que forma o estado de transição cíclico **51b**, no qual o substituinte mais volumoso encontra-se na posição axial, fornecendo o

intermediário **52b** que possui a configuração relativa 3,4-*syn* entre os substituintes R_2 e R_3 . Para sistemas cíclicos de seis membros, a conformação cadeira com o substituinte mais volumoso em posição equatorial é a mais estável. Portanto, espera-se que o intermediário **52a**, com os substituintes R_2 e R_3 possuindo a configuração relativa 3,4-*anti*, seja o produto principal dessa etapa da RMC.¹¹²⁻¹¹⁴

Esquema 19 - Proposta para a diastereosseletividade apresentada entre os carbonos 3 e 4 do derivado de maculalactonas **48e**



Fonte: elaborado pelo próprio autor.

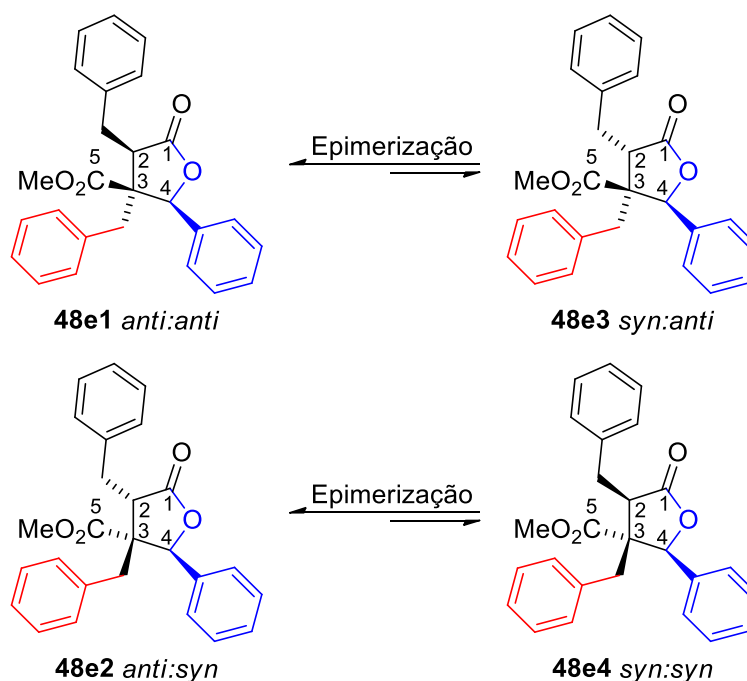
Após a conversão do intermediário **52** no **53** e da reação de lactonização fornecendo o derivado de maculalactonas **48e** conforme mostrado no esquema 18, possivelmente, deve ocorrer um processo de epimerização no carbono 2 que pode ser catalisado pela presença de espécies básicas no meio reacional, tais como o excesso de organometálico e a geração de metóxido após a reação de lactonização.^{115,116}

Esse processo de epimerização pode ser responsável pela diastereosseletividade apresentada entre os carbonos 2 e 3. Dessa maneira, o diastereoisômero **48e3**, com a configuração relativa 2,3-*syn* entre os carbonos 2 e 3, pode ser convertido no diastereoisômero **48e1** com a configuração relativa 2,3-*anti* entre os carbonos 2 e 3. Enquanto o diastereoisômero **48e4**, com a configuração relativa 2,3-*syn* entre os carbonos 2 e 3, pode ser convertido no diastereoisômero **48e2** com a configuração relativa 2,3-*anti* entre os carbonos 2 e 3, conforme mostrado no esquema 20.

Sendo assim, com base no mecanismo proposto para a reação e na possibilidade da ocorrência do processo de epimerização, espera-se que o diastereoisômero formado

majoritariamente (proporção de 73%) seja o **48e1** 2,3-*anti*:3,4-*anti*, e o diastereoisômero formado minoritariamente (proporção de 5%) seja o **48e4** 2,3-*syn*:3,4-*syn*. Os outros dois diastereoisômeros formados foram obtidos nas proporções de 14% e 8%, sendo que se espera que eles sejam os diastereoisômeros **48e2** 2,3-*anti*:3,4-*syn* e **48e3** 2,3-*syn*:3,4-*anti*, respectivamente.

Esquema 20 - Proposta para a diastereosseletividade apresentada entre os carbonos 2 e 3 do derivado de maculalactonas **48e**



Fonte: elaborado pelo próprio autor.

Para aumentar a confiança na atribuição dos espectros das figuras 10 e 11 aos diastereoisômeros do composto **48e** mostrados no esquema 17, por meio das análises de RMN de NOEDiff e com base no mecanismo proposto para a RMC, decidiu-se comparar os dados experimentais e teóricos de RMN de ¹H e de ¹³C.

Para iniciar esse estudo, primeiramente foi necessário obter os deslocamentos químicos teóricos de RMN de ¹H e de ¹³C.^{62,117,118} Para isso, primeiramente foi realizada a busca conformacional para cada um dos diastereoisômeros **48e1**, **48e2**, **48e3** e **48e4**, mostrados no esquema 17, com o programa PCModel versão 7.0 e usando o campo de força MMX.¹¹⁹ Em seguida, foi realizada a otimização da geometria de todos os confôrmeros no vácuo com o programa ORCA,¹²⁰ utilizando o nível de teoria B3LYP-D3(BJ)/def2-TZVP(-f).

Posteriormente, foi aplicada a distribuição Boltzmann para todos os confôrmeros, para encontrar os confôrmeros que representassem 90% da população de Boltzmann. Então, com esses confôrmeros foi calculado os deslocamentos químicos de RMN de ^1H e de ^{13}C dos diastereoisômeros do composto **48e**, usando o programa Gaussian03¹²¹ pelo método GIAO em um nível de teoria B3LYP e o conjunto de bases 6-31G(d).

A tabela 3 mostra o número total de confôrmeros obtidos para cada diastereoisômero do derivado de maculalactonas **48e** durante a busca conformacional e, após a otimização da geometria e da energia de cada confôrmero, aplicando a distribuição de Boltzmann para obter os confôrmeros que representam 90% da população de Boltzmann, os quais foram normalizados para 100% e usados para realizar os cálculos dos deslocamentos químicos teóricos de RMN de ^1H e de ^{13}C .

Tabela 3 - Número de confôrmeros obtidos na busca conformacional e após a otimização da geometria e energia para o derivado de maculalactonas **48e**

Diastereoisômero	Busca conformacional	Otimização*
48e1 – 2,3- <i>anti</i> :3,4- <i>anti</i>	34	12
48e2 – 2,3- <i>anti</i> :3,4- <i>syn</i>	41	16
48e3 – 2,3- <i>syn</i> :3,4- <i>anti</i>	50	7
48e4 – 2,3- <i>syn</i> :3,4- <i>syn</i>	16	7

* Número de confôrmeros que representam 90% da população de Boltzmann.

Fonte: elaborada pelo próprio autor.

As figuras 16 a 19 mostram os confôrmeros de cada diastereoisômero do derivado de maculalactonas **48e** e as porcentagens que cada confôrmero representa na população de Boltzmann e que foram utilizadas para realizar os cálculos dos deslocamentos químicos teóricos de RMN de ^1H e de ^{13}C .

Figura 16 - Confôrmeros do diastereoisômero **48e1** – 2,3-*anti*:3,4-*anti* que foram utilizados para os cálculos dos deslocamentos químicos teóricos de RMN de ^1H e de ^{13}C e a porcentagem que cada confôrmero representa da população de Boltzmann

(continua)

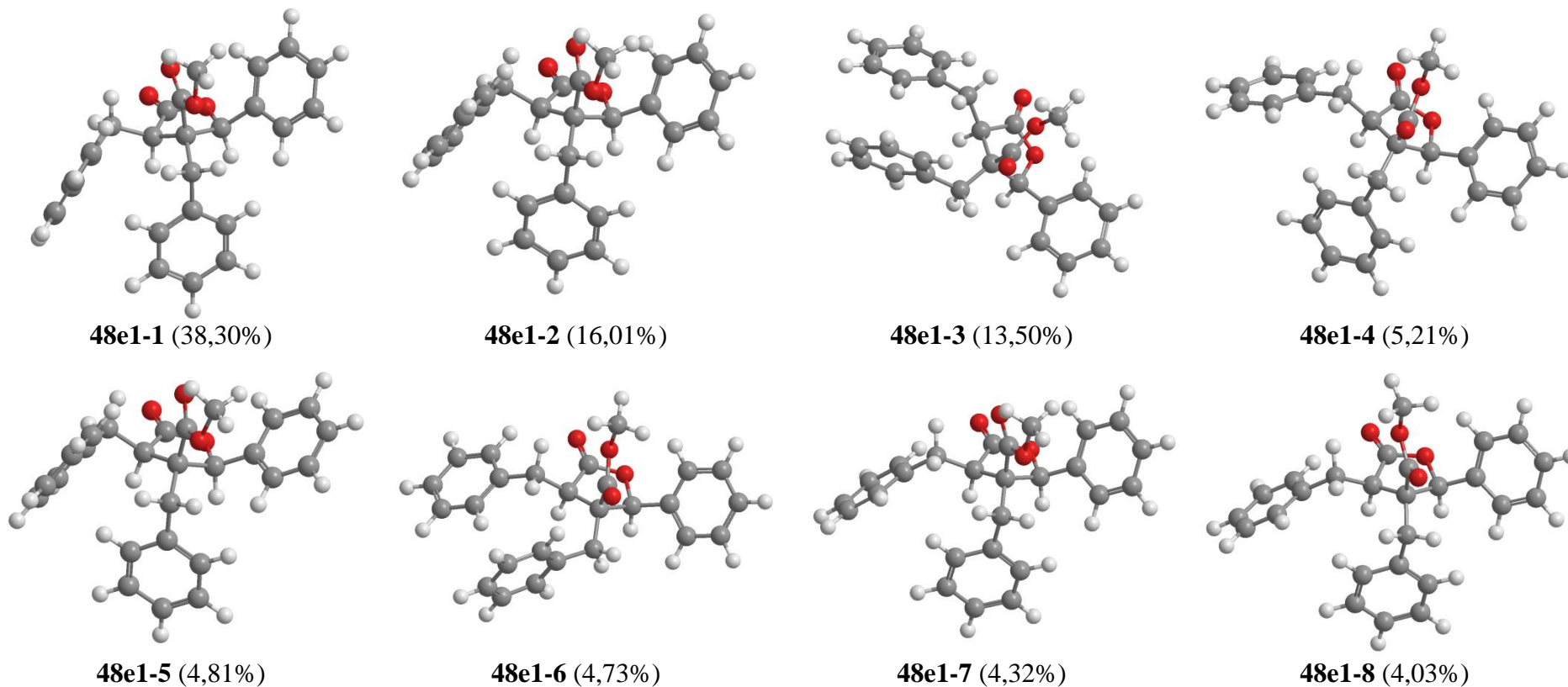
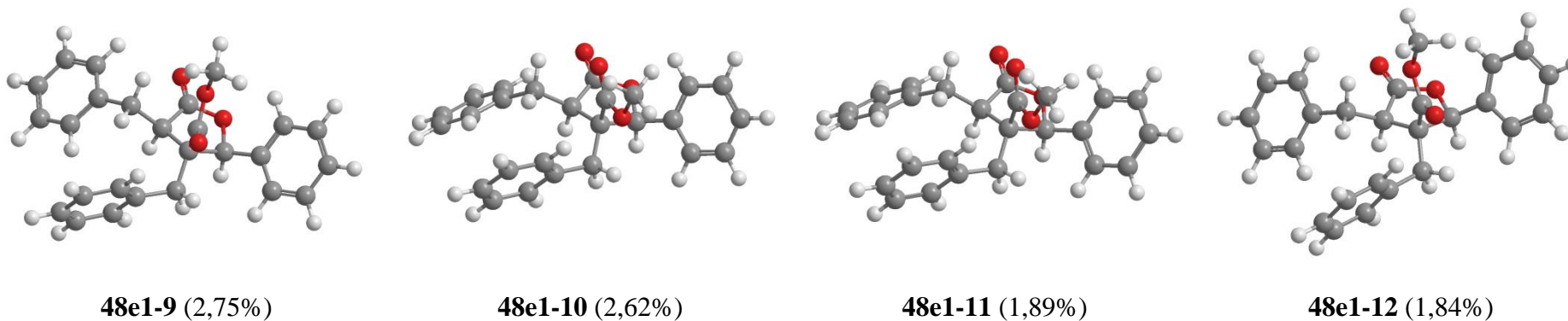


Figura 16 - Confôrmeros do diastereoisômero **48e1** – 2,3-*anti*:3,4-*anti* que foram utilizados para os cálculos dos deslocamentos químicos teóricos de RMN de ^1H e de ^{13}C e a porcentagem que cada confôrmero representa da população de Boltzmann

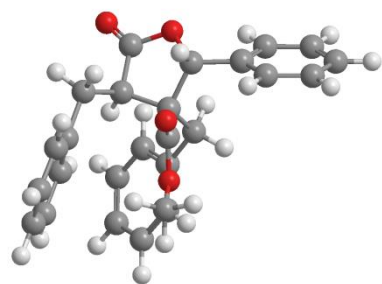
(conclusão)



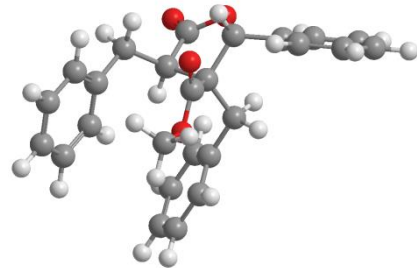
Fonte: elaborada pelo próprio autor.

Figura 17 - Confôrmeros do diastereoisômero **48e2** – 2,3-*anti*:3,4-*syn* que foram utilizados para os cálculos dos deslocamentos químicos teóricos de RMN de ^1H e de ^{13}C e a porcentagem que cada confôrmero representa da população de Boltzmann

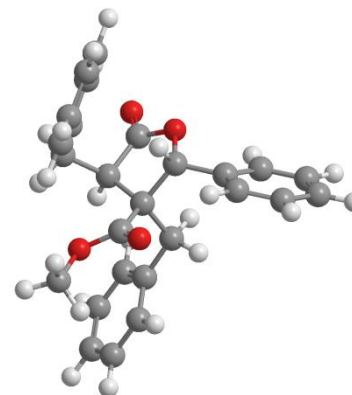
(continua)



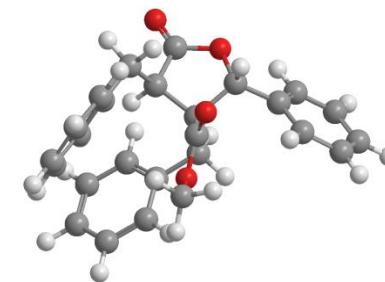
48e2-1 (13,50%)



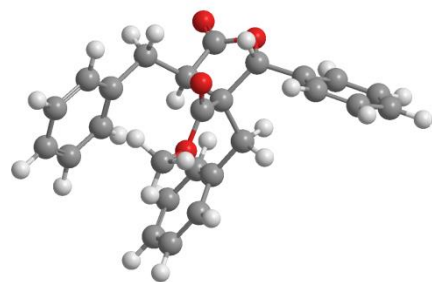
48e2-2 (11,53%)



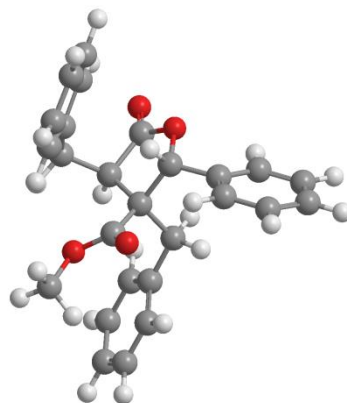
48e2-3 (8,56%)



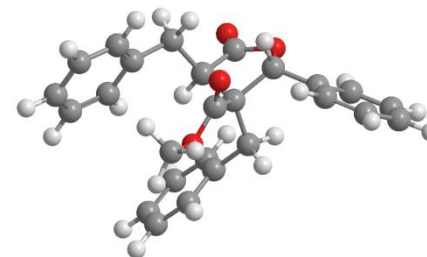
48e2-4 (7,58%)



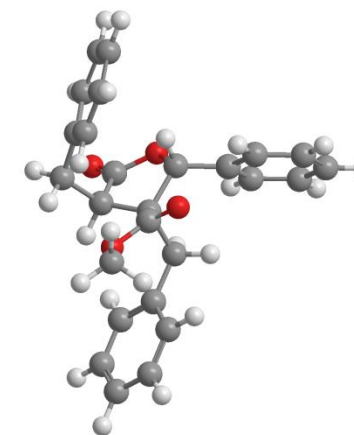
48e2-5 (7,39%)



48e2-6 (7,11%)



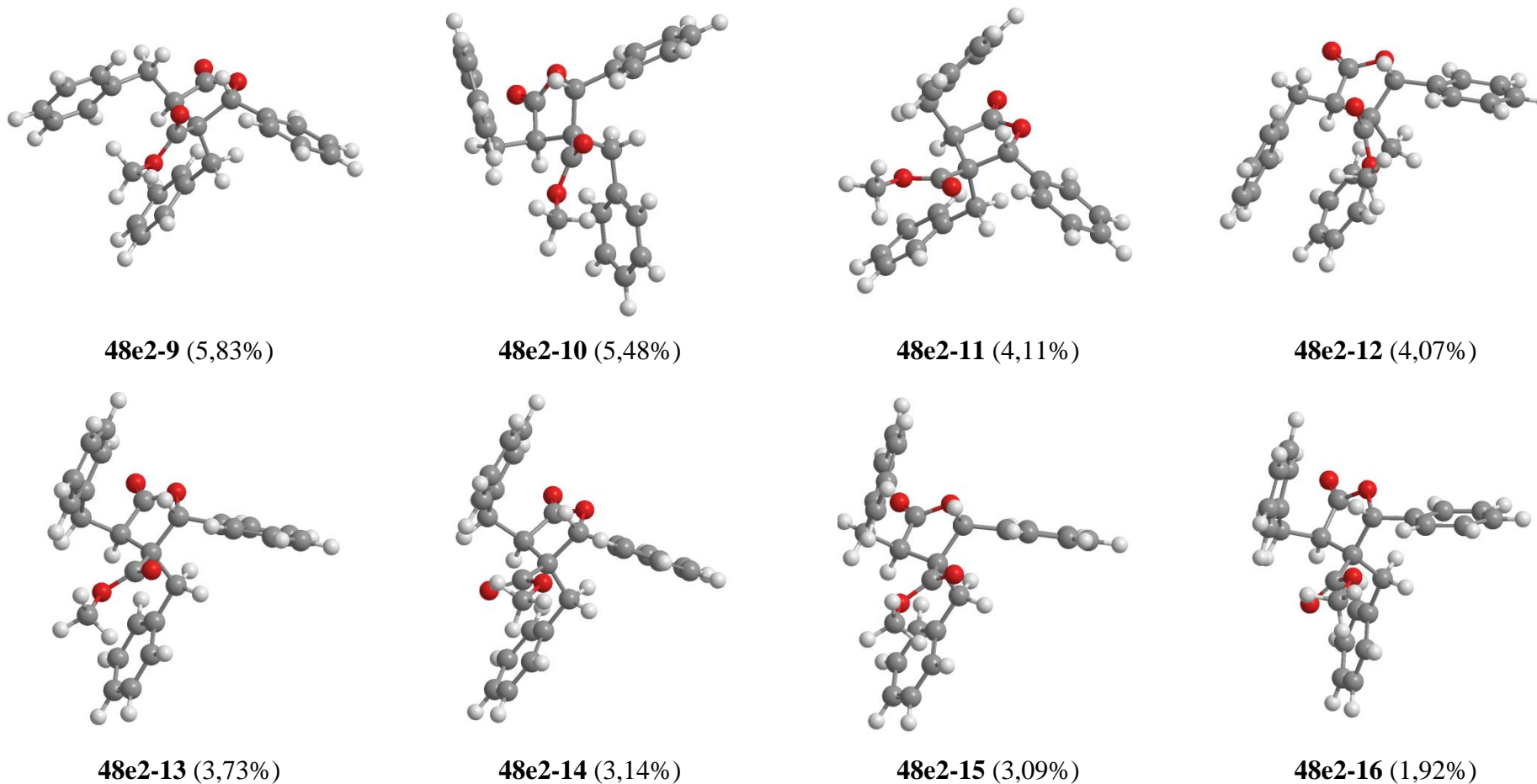
48e2-7 (6,64%)



48e2-8 (6,33%)

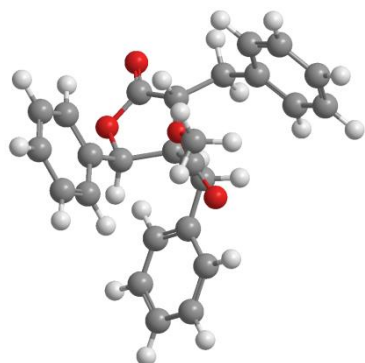
Figura 17 - Confôrmeros do diastereoisômero **48e2** – 2,3-*anti*:3,4-*syn* que foram utilizados para os cálculos dos deslocamentos químicos teóricos de RMN de ^1H e de ^{13}C e a porcentagem que cada confôrmero representa da população de Boltzmann

(conclusão)

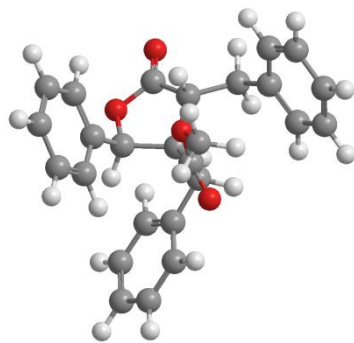


Fonte: elaborada pelo próprio autor.

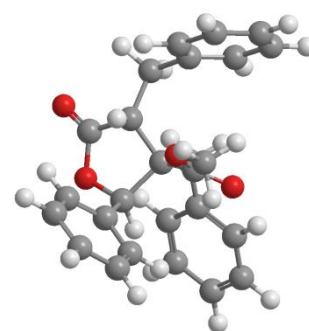
Figura 18 - Confôrmeros do diastereoisômero **48e3** – 2,3-*syn*:3,4-*anti* que foram utilizados para os cálculos dos deslocamentos químicos teóricos de RMN de ^1H e de ^{13}C e a porcentagem que cada confôrmero representa da população de Boltzmann



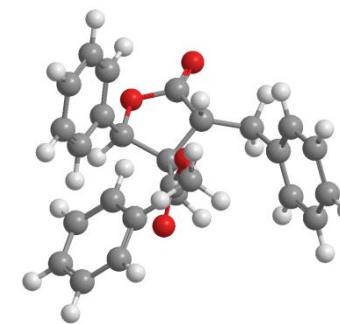
48e3-1 (20,19%)



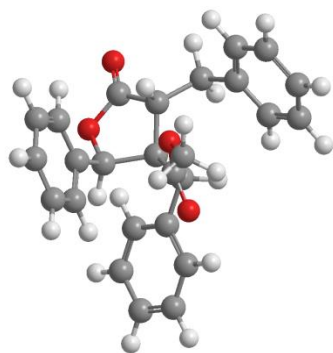
48e3-2 (19,18%)



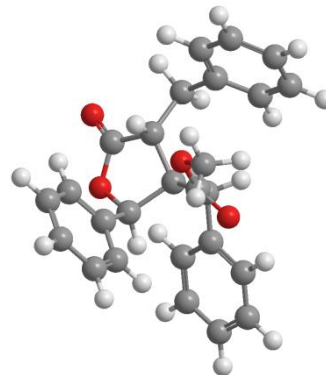
48e3-3 (17,77%)



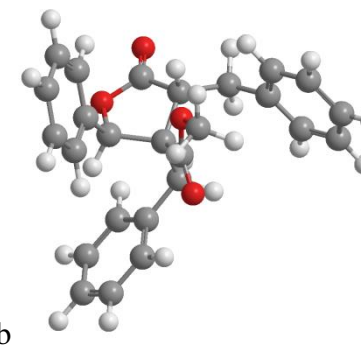
48e3-4 (12,14%)



48e3-5 (10,85%)



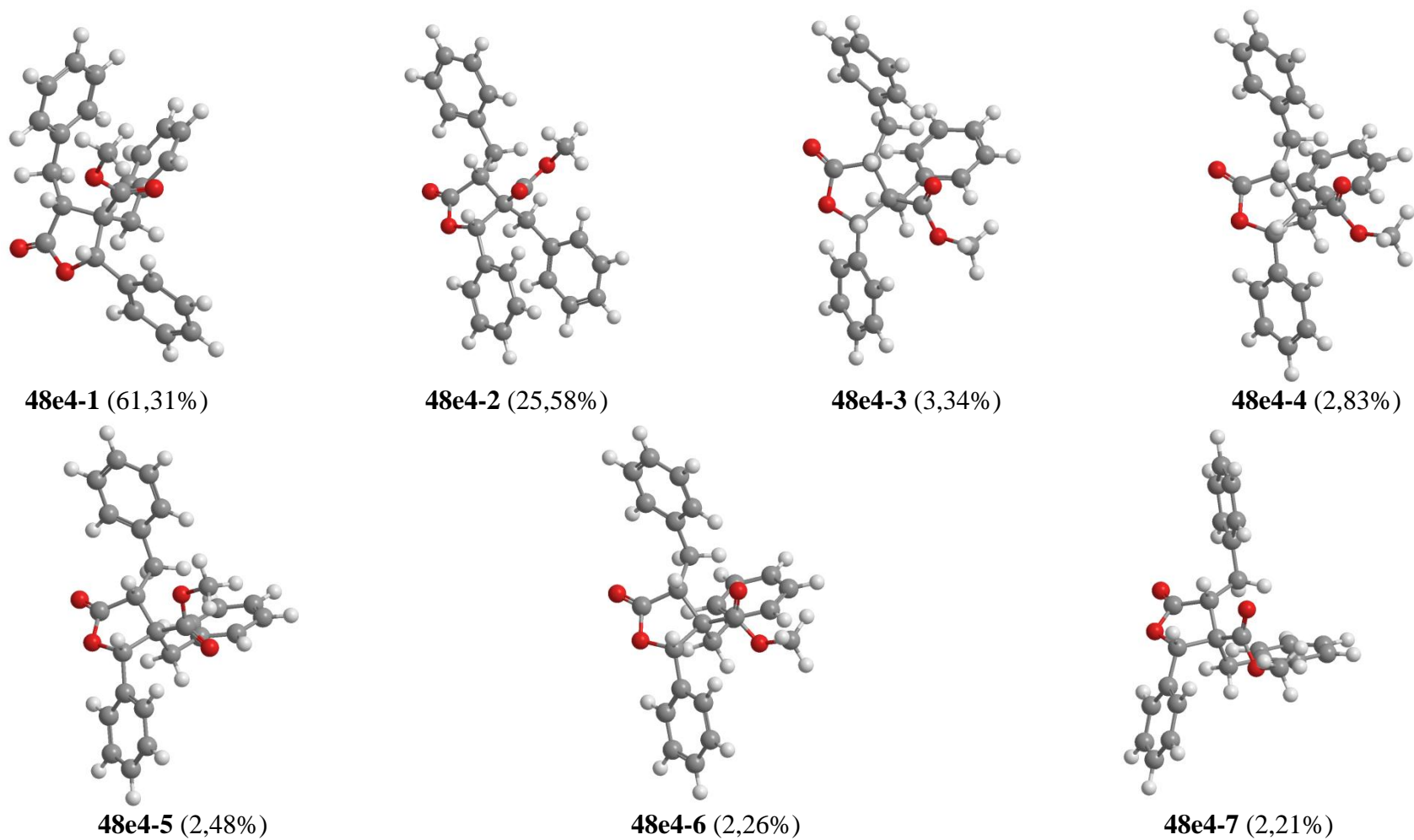
48e3-6 (10,78%)



48e3-7 (9,09%)

Fonte: elaborada pelo próprio autor.

Figura 19 - Confôrmeros do diastereoisômero **48e4** – 2,3-*syn*:3,4-*syn* que foram utilizados para os cálculos dos deslocamentos químicos teóricos de RMN de ^1H e de ^{13}C e a porcentagem que cada confôrmero representa da população de Boltzmann



Fonte: elaborada pelo próprio autor.

As tabelas 4 e 5 mostram os deslocamentos químicos experimentais e teóricos de RMN de ^1H e de ^{13}C , respectivamente. Essas tabelas mostram somente os deslocamentos químicos que foram utilizados para comparar os dados experimentais e teóricos, sendo que os deslocamentos químicos de RMN de ^1H referentes aos sinais dos hidrogênios aromáticos foram removidos pois não foi possível realizar a atribuição devido à sobreposição dos sinais. Os deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C referentes aos carbonos aromáticos 10 a 12, 16 a 18 e 23 a 25 também foram removidos devido a dificuldade de realizar a correta atribuição por meio dos experimentos de RMN de HSQC e HMBC.

Tabela 4 - Deslocamentos químicos experimentais e teóricos de RMN de ^1H em ppm

H	Espectro experimental				Diastereoisômero calculado			
	A	B	C	D	48e1	48e2	48e3	48e4
4	5,37	5,77	5,43	5,71	6,21	6,45	6,21	6,34
6	3,50	3,73	3,19	3,71	4,29	4,10	3,32	4,48
7a	3,35	3,10	2,99	2,97	4,30	4,02	4,26	3,91
20a	3,23	2,83	3,43	3,01	3,87	3,32	4,71	3,49
20b	3,17	2,48	3,35	2,92	3,79	3,12	3,51	3,48
2	3,03	3,20	3,66	3,62	3,60	4,16	4,64	4,63
7b	2,53	2,57	2,94	2,74	3,59	4,00	3,55	3,71

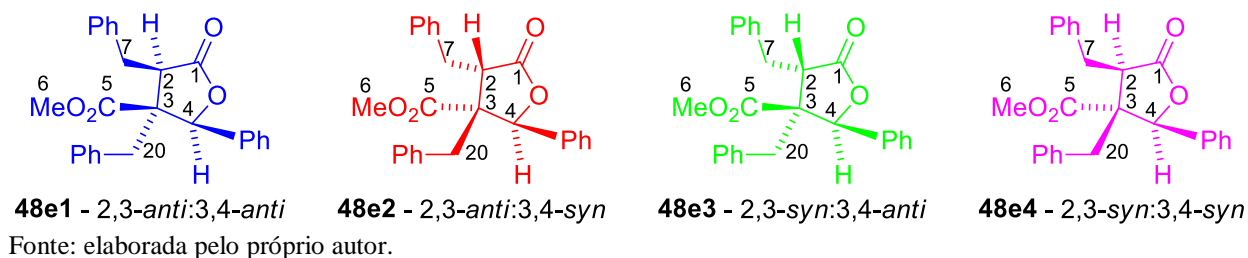
Fonte: elaborada pelo próprio autor.

Tabela 5 - Deslocamentos químicos experimentais e teóricos de RMN de ^{13}C em ppm

C	Espectro experimental				Diastereoisômero calculado			
	A	B	C	D	48e1	48e2	48e3	48e4
7	33,0	33,5	31,9	32,2	35,8	36,0	33,4	33,4
20	36,3	39,5	37,2	34,4	38,0	40,8	40,1	37,1
2	47,7	48,5	47,8	52,5	48,7	49,4	51,0	54,7
6	52,0	52,4	52,0	52,6	51,7	51,1	51,3	52,1
3	61,7	58,3	59,5	59,1	63,0	58,8	59,4	61,4
4	81,2	83,9	83,6	83,7	81,3	82,7	79,7	83,3
15	126,0	127,0	125,9	127,1	120,6	120,7	118,7	120,5
19	126,0	127,0	125,9	127,1	120,9	120,8	118,7	120,9
9	129,5	129,2	129,3	129,1	123,5	123,2	122,9	124,2
13	129,5	129,2	129,3	129,1	123,8	123,4	122,9	122,1
22	131,4	130,4	129,8	130,0	126,0	125,3	125,5	124,2
26	131,4	130,4	129,8	130,0	124,6	125,2	125,8	126,4
21	134,8	135,9	136,1	136,1	129,9	129,7	131,8	128,3
14	135,1	134,9	135,1	134,1	129,8	130,7	130,8	132,2
8	139,0	138,2	138,3	139,6	134,2	130,9	132,6	132,7
5	170,9	172,6	171,5	172,7	163,5	165,2	163,7	164,4
1	176,1	176,4	176,2	175,3	165,8	166,6	166,0	165,2

Fonte: elaborada pelo próprio autor.

Analisando os deslocamentos químicos experimentais e teóricos de RMN de ^1H e comparando com os confôrmeros dos quatro diastereoisômeros obtidos é possível notar algumas evidências que corroboram a atribuição inicialmente proposta por meio dos experimentos de RMN de NOEDiff. A figura 20 foi acrescentada para facilitar essa visualização.

Figura 20 - Configurações relativas dos diastereoisômeros **48e1** a **48e4**

Primeiramente em relação ao hidrogênio 4, ao comparar os deslocamentos químicos teóricos de RMN de ^1H dos diastereoisômeros **48e1** (6,21 ppm) e **48e2** (6,45 ppm), é possível observar que o maior deslocamento químico apresentado pelo diastereoisômero **48e2** deve-se à proximidade do hidrogênio 4 da carboxila 5, o que também pode ser verificado para os espectros experimentais **A** (5,37 ppm) e **B** (5,77 ppm). O mesmo pode ser observado ao comparar os diastereoisômeros **48e3** (6,21 ppm) e **48e4** (6,34 ppm) com os espectros experimentais **C** (5,43 ppm) e **D** (5,71 ppm). Isso indica que os centros estereogênicos 3 e 4 possuem a configuração relativa 3,4-*anti* para os diastereoisômeros obtidos nas proporções de 73% e 8% e que possuem os espectros experimentais **A** e **C**, respectivamente. Do mesmo modo, também é possível inferir que os centros estereogênicos 3 e 4 possuem a configuração relativa 3,4-*syn* para os diastereoisômeros obtidos nas proporções 14% e 5% e que possuem os espectros experimentais **B** e **D**, respectivamente.

Ao analisar o hidrogênio 2, comparando os deslocamentos químicos teóricos de RMN de ^1H dos diastereoisômeros **48e1** (3,60 ppm) e **48e3** (4,64 ppm), é possível observar que o maior deslocamento químico apresentado pelo diastereoisômero **48e3** deve-se à proximidade do hidrogênio 2 da carboxila 5, o que também pode ser verificado para os espectros experimentais **A** (3,03 ppm) e **C** (3,66 ppm). O mesmo pode ser observado ao comparar os diastereoisômeros **48e2** (4,16 ppm) e **48e4** (4,63 ppm) com os espectros experimentais **B** (3,20 ppm) e **D** (3,62 ppm). Isso indica que os centros estereogênicos 2 e 3 possuem a configuração relativa 2,3-*anti* para os diastereoisômeros obtidos nas proporções de 73% e 14% e que possuem os espectros experimentais **A** e **B**, respectivamente. Do mesmo modo, também é possível inferir que os centros estereogênicos 2 e 3 possuem a configuração relativa 2,3-*syn* para os diastereoisômeros obtidos nas proporções 8% e 5% e que possuem os espectros experimentais **C** e **D**, respectivamente.

Juntando essas informações e analisando os confôrmeros das figuras 16 a 19 é possível inferir que os espectros experimentais **A**, **B**, **C** e **D** correspondem aos diastereoisômeros **48e1**, **48e2**, **48e3** e **48e4**, respectivamente, o que está em concordância com a atribuição realizada inicialmente a partir dos experimentos de RMN de NOEDiff.

A motivação para realizar a comparação entre os deslocamentos químicos experimentais e teóricos de RMN de ^1H e de ^{13}C aumentou com essas evidências experimentais e teóricas acerca da estereoquímica dos diastereoisômeros do derivado de maculalactonas **48e**. Sendo assim, foi decidido, a princípio, realizar esse estudo utilizando como parâmetros de comparação o erro médio absoluto corrigido (EMAC) e o coeficiente de correlação linear R^2 .⁷⁵⁻⁷⁷

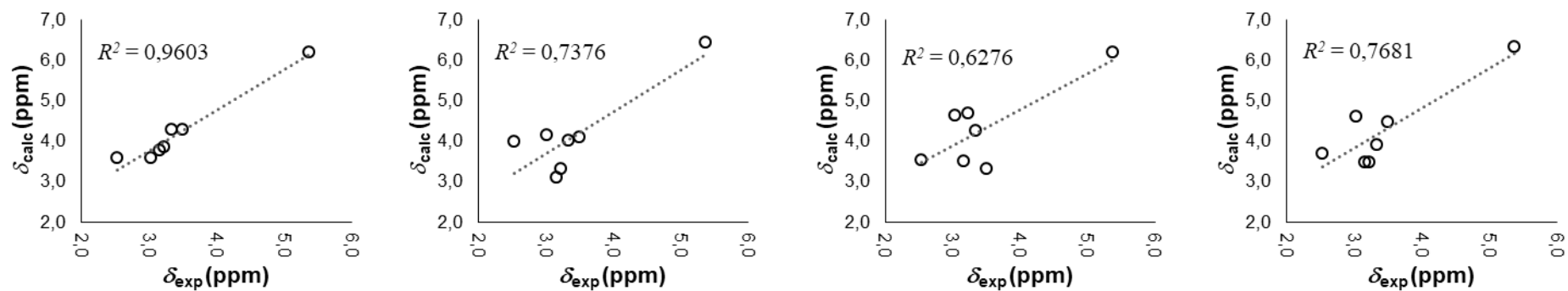
Para realizar isso foi utilizado a metodologia descrita na introdução deste capítulo, portanto, primeiramente foram feitos os gráficos entre os deslocamentos químicos experimentais e teóricos (δ_{exp} X δ_{calc}) utilizando os dados experimentais de RMN de ^1H e de ^{13}C de cada espectro contra os dados teóricos dos quatro diastereoisômeros do derivado de maculalactonas **48e**. Com isso foram obtidos os gráficos mostrados nas figuras 21 a 24. Como é possível observar nas figuras 21 a 24 e na tabela 6, os valores obtidos para o coeficiente de correlação R^2 com os dados de RMN de ^{13}C não permitiram a diferenciação de nenhum dos espectros e diastereoisômeros pois para todas as combinações feitas os valores de R^2 foram muito próximos de 1. Também é possível notar que com os dados de RMN de ^1H foi possível diferenciar os espectros **A** e **D**, sendo que a análise dos valores de R^2 indicou que esses espectros correspondem aos diastereoisômeros **48e1** (2,3-*anti*:3,4-*anti*; $R^2 = 0,9603$) e **48e4** (2,3-*syn*:3,4-*syn*; $R^2 = 0,9574$) mostrados nas figuras 21 e 24, respectivamente.

Para complementar essa análise também foi calculado o EMAC, conforme descrito na introdução deste capítulo, e utilizando as equações 6 e 7. Esses resultados juntamente com os resultados obtidos para o R^2 são mostrados na tabela 6. Nessa tabela os maiores valores de R^2 e os menores valores do EMAC estão sublinhados. A cor azul indica que a atribuição está de acordo com a atribuição proposta inicialmente por meio dos experimentos de RMN de NOEDiff e embasada no mecanismo proposto para a RMC, já a cor vermelha indica que não concorda com isso. Como é possível de observar na tabela 6, os resultados obtidos por meio da análise dos parâmetros de comparação R^2 e EMAC não forneceram bons resultados, sendo que não foi possível realizar a atribuição da configuração relativa dos quatro diastereoisômeros do derivado de maculalactonas **48e**.

Figura 21 - Gráficos dos deslocamentos químicos experimentais de RMN de ^1H e de ^{13}C do espectro **A** e dos quatro diastereoisômeros do derivado de maculalactonas **48e**

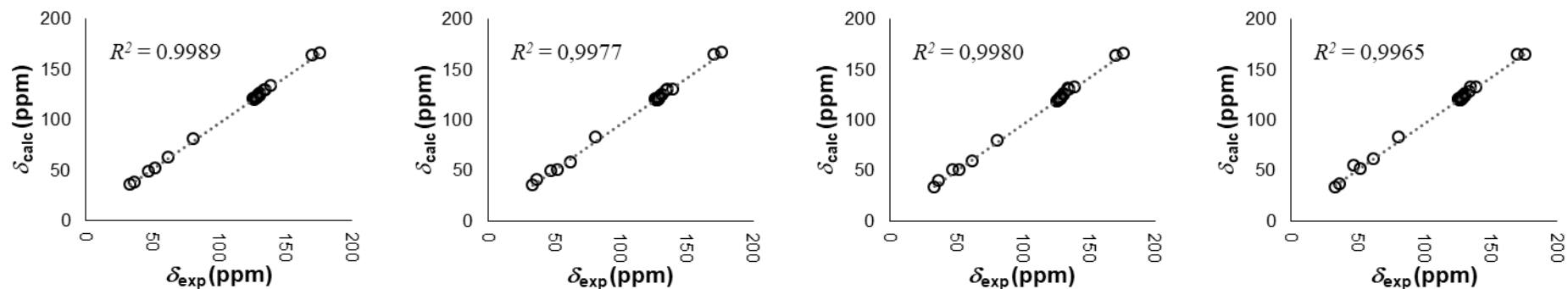
RMN de ^1H

Espectro **A X 48e1** – 2,3-*anti*:3,4-*anti* Espectro **A X 48e2** – 2,3-*anti*:3,4-*syn* Espectro **A X 48e3** – 2,3-*syn*:3,4-*anti* Espectro **A X 48e4** – 2,3-*syn*:3,4-*syn*



RMN de ^{13}C

Espectro **A X 48e1** – 2,3-*anti*:3,4-*anti* Espectro **A X 48e2** – 2,3-*anti*:3,4-*syn* Espectro **A X 48e3** – 2,3-*syn*:3,4-*anti* Espectro **A X 48e4** – 2,3-*syn*:3,4-*syn*

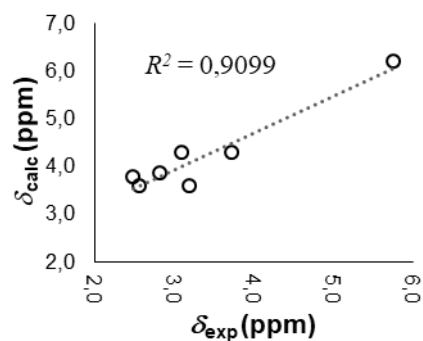


Fonte: elaborada pelo próprio autor.

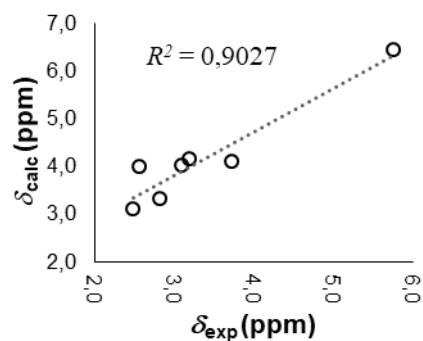
Figura 22 - Gráficos dos deslocamentos químicos experimentais de RMN de ^1H e de ^{13}C do espectro **B** e dos quatro diastereoisômeros do derivado de maculalactonas **48e**

RMN de ^1H

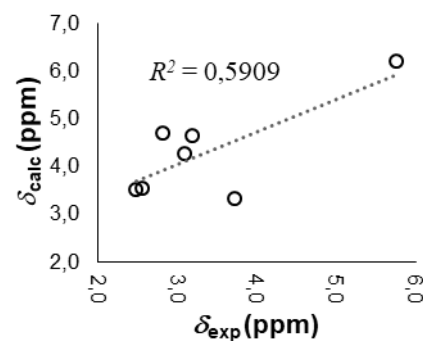
Espectro **B X 48e1** – 2,3-*anti*:3,4-*anti*



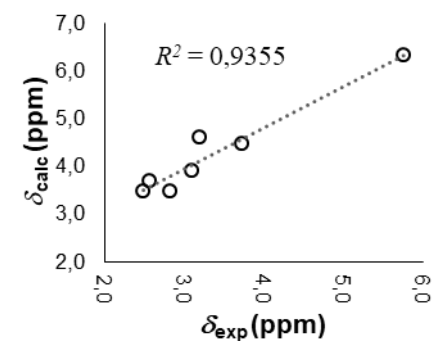
Espectro **B X 48e2** – 2,3-*anti*:3,4-*syn*



Espectro **B X 48e3** – 2,3-*syn*:3,4-*anti*

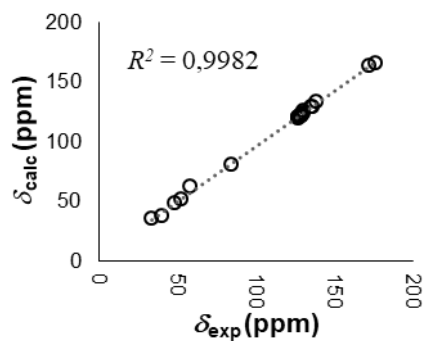


Espectro **B X 48e4** – 2,3-*syn*:3,4-*syn*

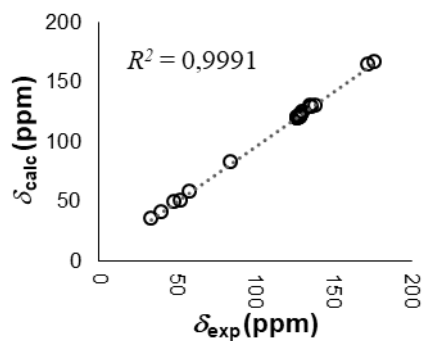


RMN de ^{13}C

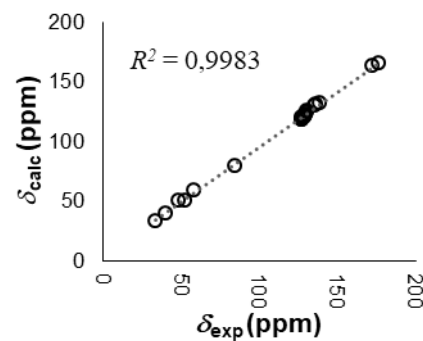
Espectro **B X 48e1** – 2,3-*anti*:3,4-*anti*



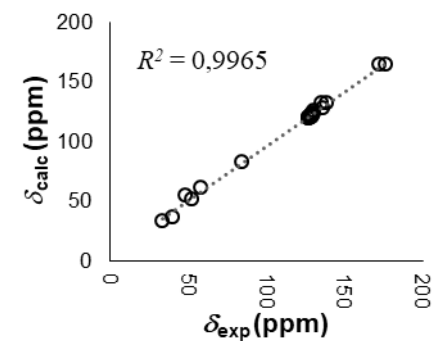
Espectro **B X 48e2** – 2,3-*anti*:3,4-*syn*



Espectro **B X 48e3** – 2,3-*syn*:3,4-*anti*



Espectro **B X 48e4** – 2,3-*syn*:3,4-*syn*

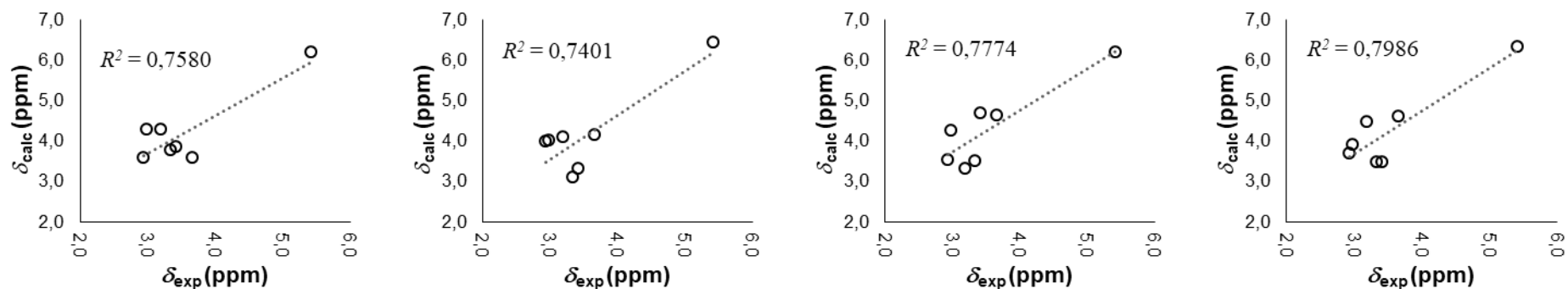


Fonte: elaborada pelo próprio autor.

Figura 23 - Gráficos dos deslocamentos químicos experimentais de RMN de ^1H e de ^{13}C do espectro C e dos quatro diastereoisômeros do derivado de maculalactonas **48e**

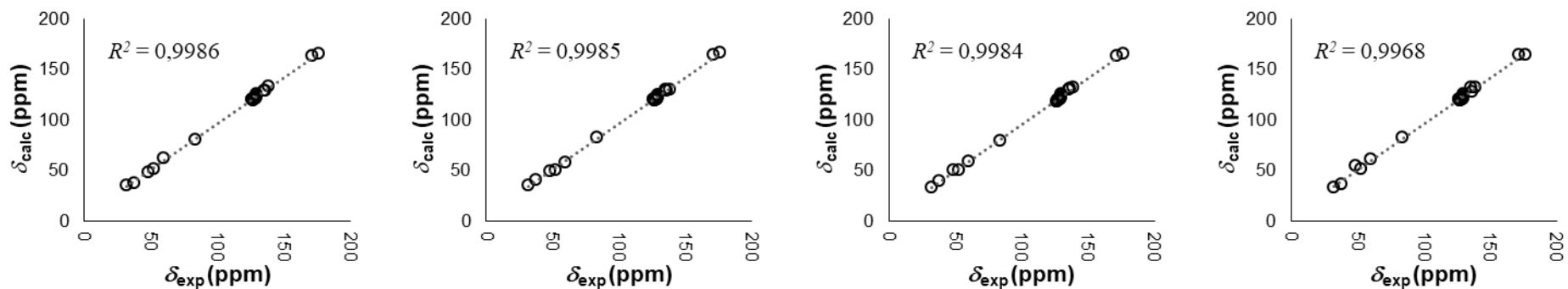
RMN de ^1H

Espectro C X **48e1** – 2,3-*anti*:3,4-*anti* Espectro C X **48e2** – 2,3-*anti*:3,4-*syn* Espectro C X **48e3** – 2,3-*syn*:3,4-*anti* Espectro C X **48e4** – 2,3-*syn*:3,4-*syn*



RMN de ^{13}C

Espectro C X **48e1** – 2,3-*anti*:3,4-*anti* Espectro C X **48e2** – 2,3-*anti*:3,4-*syn* Espectro C X **48e3** – 2,3-*syn*:3,4-*anti* Espectro C X **48e4** – 2,3-*syn*:3,4-*syn*

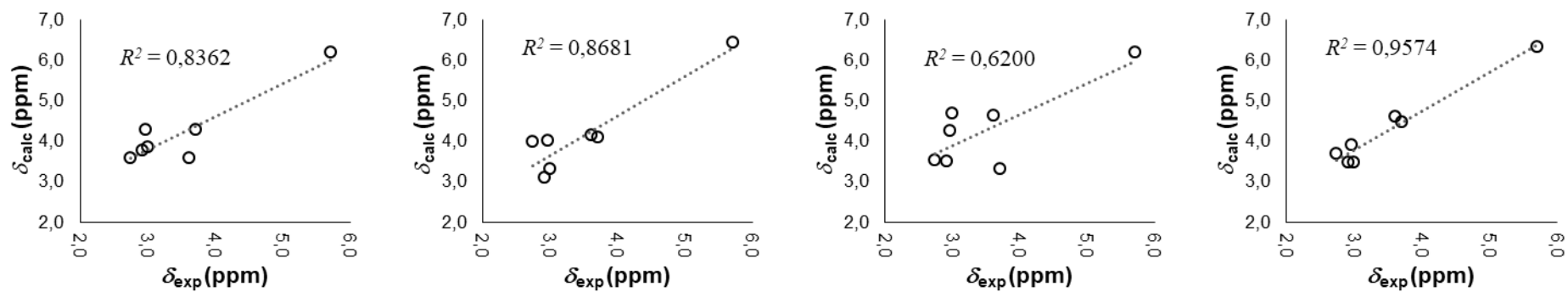


Fonte: elaborada pelo próprio autor.

Figura 24 - Gráficos dos deslocamentos químicos experimentais de RMN de ^1H e de ^{13}C do espectro **D** e dos quatro diastereoisômeros do derivado de maculalactonas **48e**

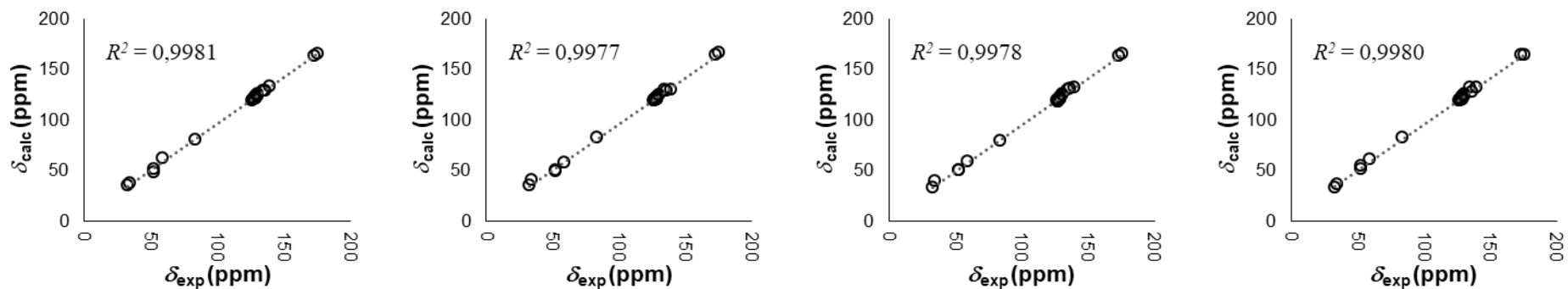
RMN de ^1H

Espectro **D X 48e1** – 2,3-*anti*:3,4-*anti* Espectro **D X 48e2** – 2,3-*anti*:3,4-*syn* Espectro **D X 48e3** – 2,3-*syn*:3,4-*anti* Espectro **D X 48e4** – 2,3-*syn*:3,4-*syn*



RMN de ^{13}C

Espectro **D X 48e1** – 2,3-*anti*:3,4-*anti* Espectro **D X 48e2** – 2,3-*anti*:3,4-*syn* Espectro **D X 48e3** – 2,3-*syn*:3,4-*anti* Espectro **D X 48e4** – 2,3-*syn*:3,4-*syn*



Fonte: elaborada pelo próprio autor.

Tabela 6 - Valores obtidos para os parâmetros de comparação R^2 e EMAC para as comparações entre os dados experimentais e teóricos de deslocamentos químicos de RMN de ^1H e de ^{13}C

Espectro	Diastereoisômero	R^2		EMAC \pm desvio padrão	
		RMN de ^1H	RMN de ^{13}C	RMN de ^1H	RMN de ^{13}C
A	48e1 – 2,3- <i>anti</i> :3,4- <i>anti</i>	<u>0,9603</u>	<u>0,9989</u>	<u>0,15 \pm 0,09</u>	<u>1,06 \pm 0,64</u>
	48e2 – 2,3- <i>anti</i> :3,4- <i>syn</i>	0,7376	0,9977	0,42 \pm 0,29	1,44 \pm 1,07
	48e3 – 2,3- <i>syn</i> :3,4- <i>anti</i>	0,6276	0,9980	0,51 \pm 0,42	1,38 \pm 0,96
	48e4 – 2,3- <i>syn</i> :3,4- <i>syn</i>	0,7681	0,9965	0,40 \pm 0,23	1,75 \pm 1,42
B	48e1 – 2,3- <i>anti</i> :3,4- <i>anti</i>	<u>0,9099</u>	0,9982	0,27 \pm 0,21	1,12 \pm 1,13
	48e2 – 2,3- <i>anti</i> :3,4- <i>syn</i>	0,9027	<u>0,9991</u>	0,30 \pm 0,19	<u>0,94 \pm 0,63</u>
	48e3 – 2,3- <i>syn</i> :3,4- <i>anti</i>	0,5909	0,9983	0,68 \pm 0,59	1,24 \pm 0,91
	48e4 – 2,3- <i>syn</i> :3,4- <i>syn</i>	0,9355	0,9965	<u>0,20 \pm 0,20</u>	1,73 \pm 1,40
C	48e1 – 2,3- <i>anti</i> :3,4- <i>anti</i>	0,7580	<u>0,9986</u>	0,38 \pm 0,25	<u>1,15 \pm 0,81</u>
	48e2 – 2,3- <i>anti</i> :3,4- <i>syn</i>	0,7401	0,9985	0,42 \pm 0,22	1,22 \pm 0,77
	48e3 – 2,3- <i>syn</i> :3,4- <i>anti</i>	0,7774	0,9984	0,36 \pm 0,24	1,31 \pm 0,77
	48e4 – 2,3- <i>syn</i> :3,4- <i>syn</i>	<u>0,7986</u>	0,9968	<u>0,33 \pm 0,23</u>	1,76 \pm 1,21
D	48e1 – 2,3- <i>anti</i> :3,4- <i>anti</i>	0,8362	<u>0,9981</u>	0,29 \pm 0,34	<u>1,23 \pm 1,12</u>
	48e2 – 2,3- <i>anti</i> :3,4- <i>syn</i>	0,8681	0,9977	0,33 \pm 0,18	1,43 \pm 1,13
	48e3 – 2,3- <i>syn</i> :3,4- <i>anti</i>	0,6200	0,9978	0,61 \pm 0,47	1,32 \pm 1,16
	48e4 – 2,3- <i>syn</i> :3,4- <i>syn</i>	<u>0,9574</u>	0,9980	<u>0,17 \pm 0,11</u>	1,32 \pm 1,02

Fonte: elaborada pelo próprio autor.

Diante desses resultados foi decidido analisar os dados experimentais e teóricos de RMN de ^1H e de ^{13}C utilizando o parâmetro de comparação CP3.⁶⁹ Como descrito na introdução deste capítulo, esse parâmetro de comparação foi desenvolvido para atribuir dois espectros experimentais a duas estruturas diastereoisoméricas. Isso não é exatamente o caso em questão, sendo que aqui são necessários atribuir quatro espectros experimentais às quatro estruturas diastereoisoméricas, porém, isso não inviabiliza a utilização do CP3.

Para usar o parâmetro de comparação CP3 na atribuição dos espectros experimentais de RMN de ^1H e de ^{13}C RMN (espectros **A**, **B**, **C** e **D**) aos quatro possíveis diastereoisômeros do derivado de maculalactonas **48e**, foi necessário realizar a comparação dos dados experimentais com os teóricos dois a dois, ou seja, dois espectros experimentais foram comparados com duas possíveis estruturas diastereoisoméricas. Todas as 144 atribuições possíveis foram realizadas, analisadas com o parâmetro de comparação CP3 de acordo com a equação 8 e usando os dados de RMN de ^1H e de ^{13}C separadamente e juntos, e tiveram as suas probabilidades calculadas utilizando a equação 9. No apêndice são mostrados mais detalhes sobre esses cálculos.

A tabela 7 mostra todas as combinações possíveis de serem feitas entre os dados experimentais dos espectros **A**, **B**, **C** e **D** e os dados teóricos dos diastereoisômeros **48e1**, **48e2**, **48e3** e **48e4**. Por exemplo, as atribuições em que o espectro **A** corresponde ao diastereoisômero **48e1** são mostradas na primeira linha e na primeira coluna da tabela, as atribuições em que o espectro **B** corresponde ao diastereoisômero **48e2** são mostradas na sexta linha e na sexta coluna da tabela e assim sucessivamente. Essa tabela possui a propriedade de ser espelhada em relação a diagonal, ou seja, a primeira linha é igual à primeira coluna e assim sucessivamente.

Para elaborar a tabela 7 foram utilizados os valores obtidos para o parâmetro de comparação CP3 utilizando os dados de RMN de ^1H e de ^{13}C juntos. Além disso, esses resultados são expressos de maneira ilustrativa, sendo que um *check* verde (✓) mostra que o valor do parâmetro CP3 foi positivo e a probabilidade da atribuição em questão estar correta é alta. Um *check* amarelo (✓) mostra que o valor do CP3 é positivo e a sua probabilidade é baixa ou que o valor do CP3 é negativo e a sua probabilidade é alta, enquanto um *x* em vermelho (✗) mostra que o valor do CP3 é negativo e sua probabilidade é baixa.

Analisando a tabela 7 para as atribuições em relação ao espectro **A**, ou seja, as quatro primeiras linhas da tabela, a linha em que há maior número de *check* verdes e amarelos, no

caso a primeira linha (total 9), indica que o espectro **A** corresponde ao diastereoisômero **48e1** – 2,3-*anti*:3,4-*anti*. Outra importante observação são as atribuições opostas, isto é, quando o diastereoisômero **48e1** é atribuído aos outros espectros (linhas 2 a 4 e colunas 5, 9 e 13 da tabela 7). Nessas atribuições os valores de CP3 são negativos e a probabilidade é baixa, indicando que a atribuição está errada e que a atribuição contrária deve ser a correta.

É importante observar que o parâmetro de comparação CP3 pode fornecer “falsos positivos” quando a atribuição é feita com dois espectros e dois diastereoisômeros e somente um dos espectros corresponde a um dos diastereoisômeros e essa atribuição foi feita corretamente. Por exemplo, os espectros **A** e **B** correspondem aos diastereoisômeros **48e1** – 2,3-*anti*:3,4-*anti* e **48e3** – 2,3-*syn*:3,4-*anti*, respectivamente (linha 1 e coluna 7 da tabela 7). Essa atribuição forneceu um valor positivo para o parâmetro CP3 e uma alta probabilidade de estar correta. Por causa da possibilidade de “falsos positivos”, é importante realizar e analisar todas as atribuições possíveis e encontrar as melhores.

Finalmente, quando foi realizado o processo acima descrito para todos os espectros e diastereoisômeros obteve-se as seguintes atribuições: os espectros **A**, **B**, **C** e **D** correspondem aos diastereoisômeros **48e1** – 2,3-*anti*:3,4-*anti*, **48e2** – 2,3-*anti*:3,4-*syn*, **48e3** – 2,3-*syn*:3,4-*anti* e **48e4** – 2,3-*syn*:3,4-*syn*, respectivamente. Essas atribuições estão em acordo com as atribuições baseadas nas análises dos espectros de RMN de NOEDiff e na proposta do mecanismo para a RMC, que justifica a diastereosseletividade apresentada por essa reação para a obtenção do derivado de maculalactonas **48e**.

A seguir, na tabela 8, são mostrados mais detalhes das comparações entre os dados experimentais e teóricos de RMN de ^1H e de ^{13}C dos espectros **A**, **B**, **C** e **D**, e dos diastereoisômeros **48e1**, **48e2**, **48e3** e **48e4** que seriam necessárias e suficientes para realizar a atribuição das configurações relativas dos quatro diastereoisômeros do derivado de maculalactonas **48e**. Todas essas combinações forneceram como resultado 100% de probabilidade de estarem corretas. É possível notar que, para as atribuições que concordam com as atribuições embasadas nos experimentos de RMN de NOEDiff e no mecanismo proposto para a RMC, os valores do parâmetro de comparação CP3 são positivos e as atribuições opostas possuem valores negativos.

Tabela 7 - Resultados obtidos para o parâmetro de comparação CP3 e sua probabilidade para todas as 144 atribuições possíveis entre os espectros **A**, **B**, **C** e **D** e os diastereoisômeros **48e1** – 2,3-*anti*:3,4-*anti*, **48e2** – 2,3-*anti*:3,4-*syn*, **48e3** – 2,3-*syn*:3,4-*anti* e **48e4** – 2,3-*syn*:3,4-*syn*.

Diastereoisômero		Espectro																Soma			
		A				B				C				D				✓	✓	✗	
		48e1	48e2	48e3	48e4	48e1	48e2	48e3	48e4	48e1	48e2	48e3	48e4	48e1	48e2	48e3	48e4				
Espectro	A	48e1						✓	✓	✓		✓	✓	✓		✓	✓	✓	7	2	0
		48e2					✗		✗	✗	✗		✓	✓	✗		✗	✓	0	3	5
		48e3					✗	✓		✓	✗	✗		✗	✗	✓		✓	2	2	5
		48e4					✗	✓	✗		✗	✗	✓		✗	✗	✗		1	1	7
	B	48e1		✗	✗	✗						✗	✗	✗		✗	✗	✓	1	0	8
		48e2	✓		✓	✓					✓		✓	✓	✓		✓	✓	8	1	0
		48e3	✓	✗		✗					✗	✗		✗	✗	✗		✓	2	0	7
		48e4	✓	✗	✓						✓	✗	✓		✗	✗	✗		2	2	5
	C	48e1		✗	✗	✗		✓	✗	✓						✓	✗	✓	2	2	5
		48e2	✓		✗	✗	✗		✗	✗					✗		✗	✓	1	1	7
		48e3	✓	✓		✓	✗	✓		✓					✓	✓		✓	5	3	1
		48e4	✓	✓	✗		✗	✓	✗						✗	✗	✗		0	3	5
	D	48e1		✗	✗	✗		✓	✗	✗		✗	✓	✗					1	1	7
		48e2	✓		✓	✗	✗		✗	✗	✓		✓	✗					1	3	5
		48e3	✓	✗		✗	✗	✓		✗	✗	✗		✗					2	0	7
		48e4	✓	✓	✓		✓	✓	✓		✓	✓	✓						8	1	0

* O Parâmetro CP3 foi calculado para os dados de RMN de ^1H e de ^{13}C juntos.

✓ Indica que o valor do CP3 é positivo e sua probabilidade é maior que 95%.

✓ Indica que o valor do CP3 é positivo e a sua probabilidade é menor ou igual a 95% ou que o valor do CP3 é negativo e a sua probabilidade é maior que 95%.

✗ Indica que o valor do CP3 é negativo e sua probabilidade é menor que 95%.

Fonte: elaborada pelo próprio autor.

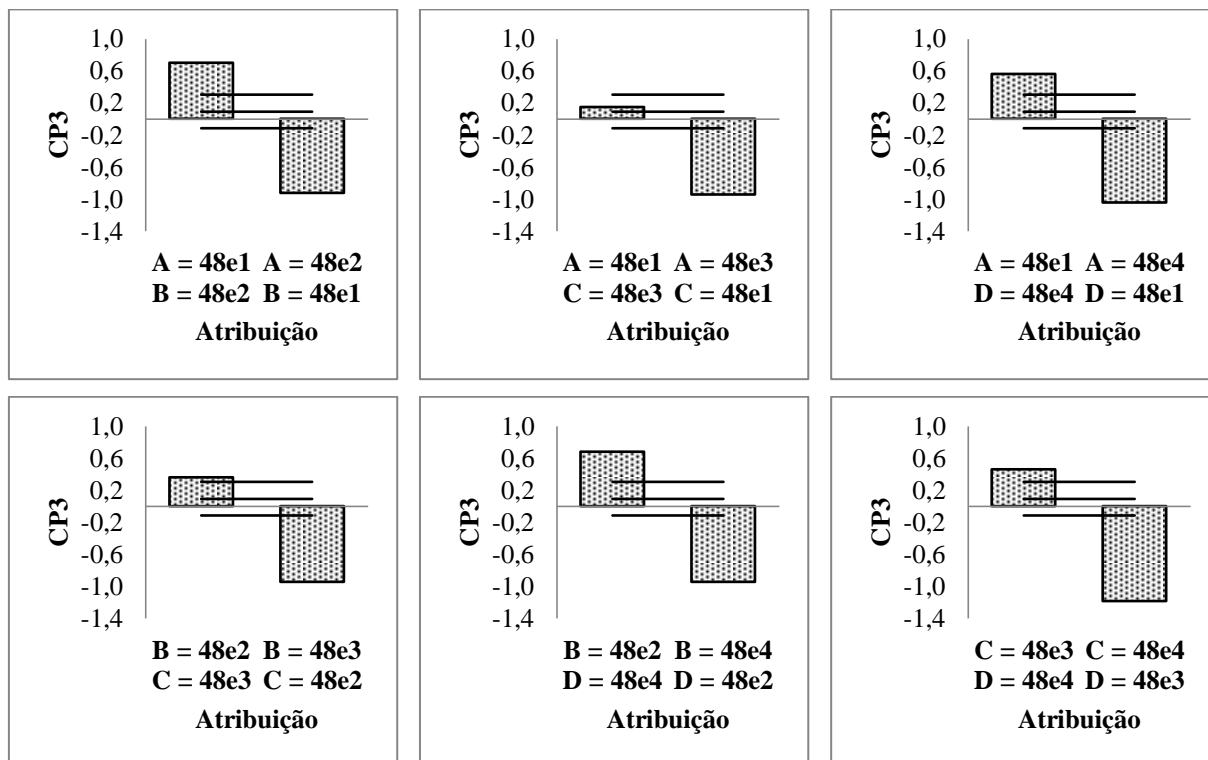
Tabela 8 - Valores obtidos para o parâmetro de comparação CP3 com os dados de RMN de ^1H e de ^{13}C , separadamente e juntos

Atribuição	CP3		
	RMN de ^1H	RMN de ^{13}C	RMN de ^1H e ^{13}C
A = 48e1 e B = 48e2	0,74	0,65	0,70
A = 48e2 e B = 48e1	-0,98	-0,86	-0,92
A = 48e1 e C = 48e3	0,26	0,03	0,15
A = 48e3 e C = 48e1	-1,27	-0,62	-0,94
A = 48e1 e D = 48e4	0,65	0,47	0,56
A = 48e4 e D = 48e1	-1,27	-0,81	-1,04
B = 48e2 e C = 48e3	0,42	0,30	0,36
B = 48e3 e C = 48e2	-0,95	-0,93	-0,94
B = 48e2 e D = 48e4	0,69	0,67	0,68
B = 48e4 e D = 48e2	-0,86	-1,03	-0,94
C = 48e3 e D = 48e4	0,26	0,66	0,46
C = 48e4 e D = 48e3	-1,52	-0,84	-1,18

Fonte: elaborada pelo próprio autor.

Os resultados obtidos para os dados de RMN de ^1H e de ^{13}C juntos são mostrados na forma de gráficos na figura 25. As linhas horizontais nos gráficos representam um, dois e três desvios padrões do valor esperado para o parâmetro CP3 para uma atribuição correta. O fato dos valores de CP3 para as atribuições incorretas (**A = 48e2 e B = 48e1**, **A = 48e3 e C = 48e1**, **A = 48e4 e D = 48e1**, **B = 48e3 e C = 48e2**, **B = 48e4 e D = 48e2**, **C = 48e4 e D = 48e3**) estarem abaixo de três desvios padrões indica que a probabilidade dessas atribuições serem corretas é menor do que 1%. De fato, analisando a equação 9 isso é o que contribui para que as atribuições contrárias possuam uma alta probabilidade de serem as corretas, pois esse valor representa o elemento de probabilidade $P(\mathbf{R}_2 | \mathbf{A}_2)$.

Figura 25 - Gráficos dos valores de CP3 obtidos utilizando os dados de RMN de ^1H e de ^{13}C juntos para as atribuições necessárias e suficientes para a atribuição dos espectros **A**, **B**, **C** e **D** aos quatro diastereoisômeros do derivado de maculalactonas **48e**



Fonte: elaborada pelo próprio autor.

Por fim e em resumo, por meio da metodologia combinando o estudo dos dados experimentais e teóricos dos deslocamentos químicos de RMN de ^1H e de ^{13}C foi possível atribuir com um grande nível de confiança as configurações relativas dos quatro diastereoisômeros do derivado de maculalactonas **48e**, sendo que os diastereoisômeros obtidos nas proporções de 73%, 14%, 8% e 5% possuem as configurações relativas 2,3-*anti*:3,4-*anti*, 2,3-*anti*:3,4-*syn*, 2,3-*syn*:3,4-*anti* e 2,3-*syn*:3,4-*syn*, respectivamente. Esse resultado, combinado às evidências experimentais obtidas a partir dos experimentos de RMN de NOEDiff corroboram o mecanismo proposto para a RMC, sendo possível estender a diastereosseletividade apresentada para o derivado de maculalactonas analisado neste estudo aos outros derivados de maculalactonas obtidos por meio do mesmo processo multicomponente.

Os resultados obtidos neste capítulo foram publicados no periódico *Journal of Molecular Structure* na versão digital em 2018.⁸⁴

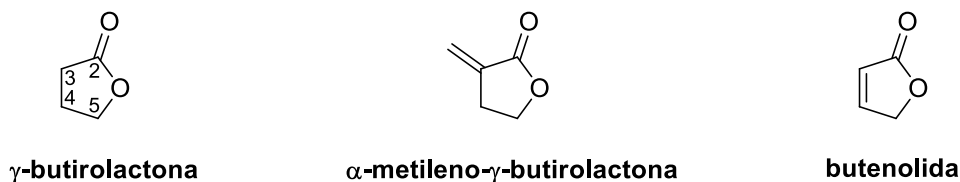
Capítulo 3 - Síntese de γ -butirolactonas, derivados do ácido paracênico e butenolidas

3.1 Introdução

3.1.1 γ -Butirolactonas

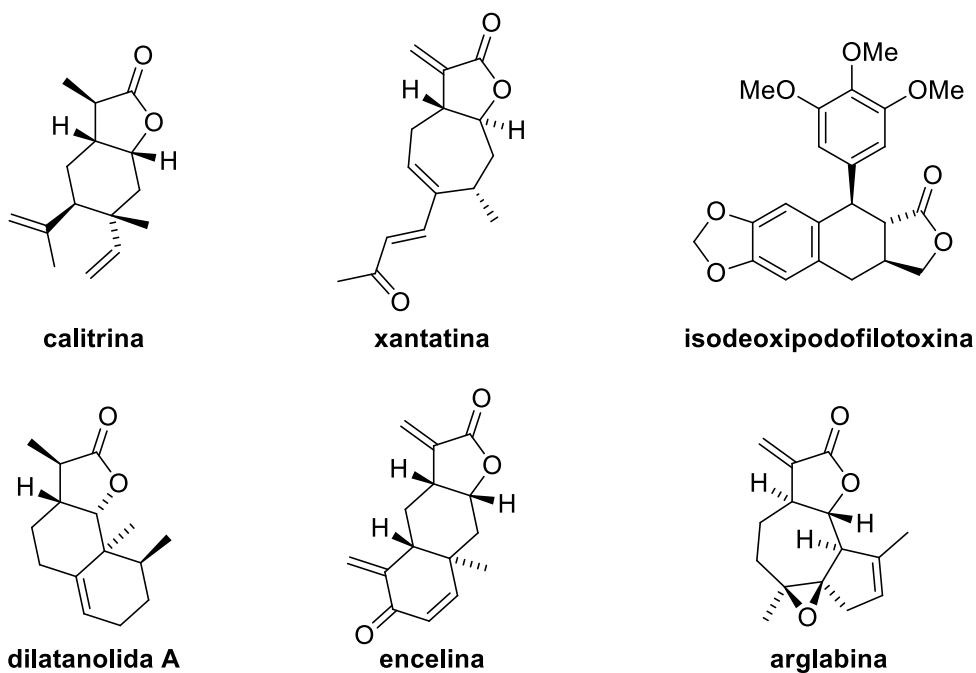
Lactonas que possuem um anel de cinco membros são chamadas de γ -butirolactonas. Esse anel γ -butirolactônico pode possuir insaturações *exocíclicas* e *endocíclicas* como é encontrado em lactonas como as α -metileno- γ -butirolactonas e butenolidas, conforme mostrado na figura 26.¹²²

Figura 26 - Estruturas das γ -butirolactonas, α -metileno- γ -butirolactonas e butenolidas



Fonte: adaptada de Salvador et al. (2009).¹²²

O esqueleto γ -butirolactônico é uma unidade estrutural bastante comum na natureza. Estima-se que esse esqueleto esteja presente em 10% dos produtos naturais. A maioria dessas lactonas naturais apresentam atividades biológicas, tais como antibiótica, antifúngica, antitumoral, antibacteriana, antiviral e anti-inflamatória. Alguns exemplos de γ -butirolactonas naturais são mostradas na figura 27.¹²³

Figura 27 - Exemplos de γ -butirolactonas naturais

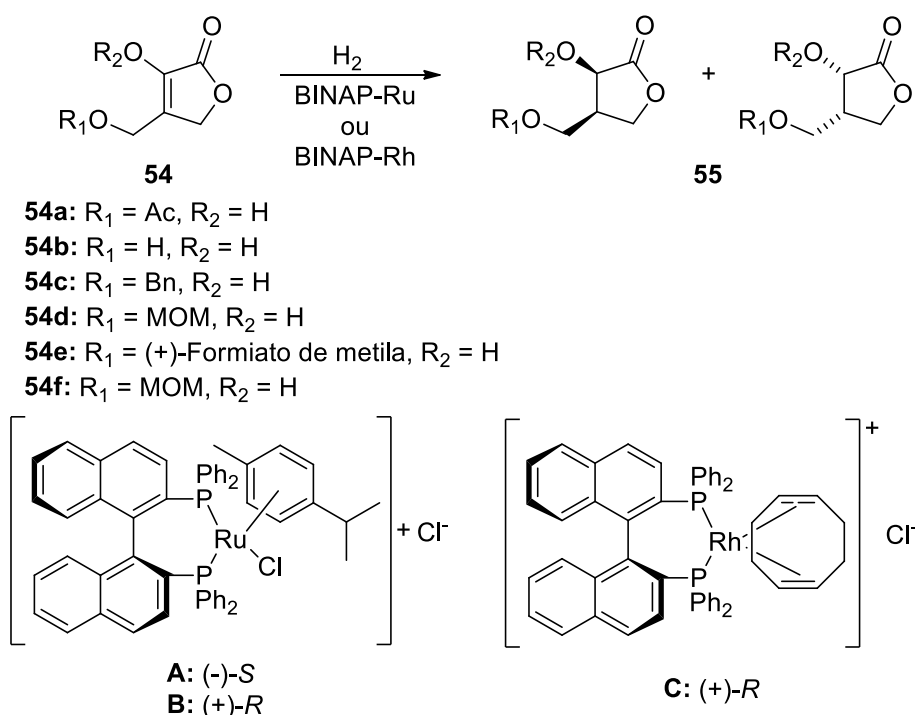
Fonte: adaptado de Seitz e Reiser (2005).¹²³

Devido a grande presença desse núcleo estrutural em produtos naturais e a diversidade de propriedades biológicas apresentadas por esses compostos uma grande atenção tem sido voltada para o desenvolvimento de metodologias sintéticas para a obtenção de γ -butirolactonas. Os métodos sintéticos desenvolvidos para a obtenção do anel butirolactônico basicamente são baseados em modificação de um anel previamente obtido, ciclização com a formação de ligação C—C e ciclização com a formação de ligação C—O.^{122,123}

Como exemplos da obtenção de um anel butirolactônico por meio da modificação de um outro anel previamente obtido podem ser citadas a reação de hidrogenação de butenolidas, a qual pode ser realizada de maneira enantiosseletiva, e a oxidação de derivados de tetra-hidrofuranos.

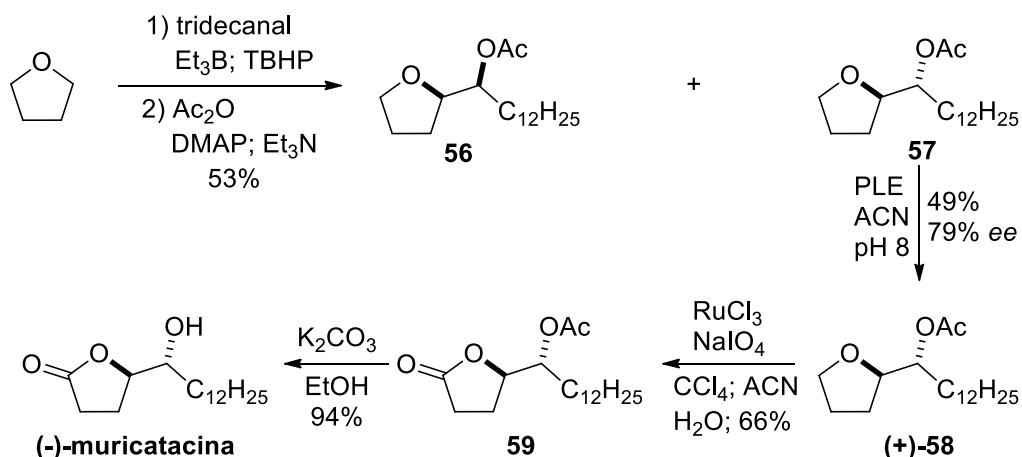
No esquema 21 é mostrado um exemplo da hidrogenação catalítica enantiosseletiva das butenolidas **54** produzindo as γ -butirolactonas **55**, com o uso de catalisadores de rutênio e ródio em suas formas enantiomericamente puras. Dependendo dos substituintes das butenolidas **54** e do catalisador utilizado foi possível obter melhores resultados nos excessos enantioméricos, sendo que os substratos **54a** com o uso dos catalisadores **A** e **C** e o substrato **54e** com o catalisador **B** forneceram excessos enantioméricos de 100%.¹²⁴

Esquema 21 - Obtenção de γ -butirolactonas por hidrogenação catalítica enantiosseletiva de butenolidas



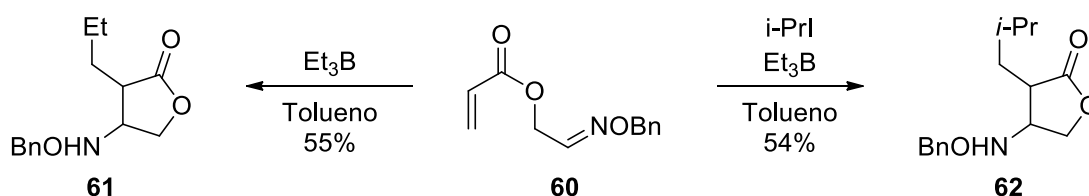
Fonte: adaptado de Bronze-Uhle et al. (2006).¹²⁴

Uma metodologia baseada na oxidação de derivados do tetra-hidrofurano para a obtenção de γ -butirolactonas foi aplicada em uma das etapas da síntese total da (-)-muricatacina, conforme mostrada no esquema 22. Para realizar essa síntese total, primeiramente o tetra-hidrofurano foi funcionalizado com tridecanal na presença de trietilborana e *terc*-butil-hidroperóxido (TBHP). Na sequência, a acetilação da hidroxila formada foi realizada com anidrido acético, 4-dimetilaminopiridina (DMAP) e trietilamina produzindo os derivados de tetra-hidrofuranos **56** e **57** com rendimento de 53% para as duas etapas. O composto **56** teve seu grupo acetil hidrolisado e o centro estereogênico foi invertido por meio de uma reação de Mitsunobu e posteriormente acetilado, sendo assim convertido no composto **57** com 76% de rendimento. Em seguida, a resolução enzimática do composto **57** com esterase de fígado de porco (PLE) forneceu o composto (+)-**58** enantiomericamente enriquecido, o qual ao ter seu anel tetra-hidrofurano oxidado com cloreto de rutênio (III) e periodato de sódio em uma mistura de solventes forneceu a γ -butirolactona **59** com 66% de rendimento, que, após hidrólise do grupo acetato, produziu a (-)-muricatacina.¹²⁵

Esquema 22 - Síntese total da (-)-muricatacina

Fonte: adaptado de Yodhimitsu, Makino e Nagaoka (2003).¹²⁵

Para exemplificar uma reação para a obtenção de γ -butirolactonas por meio de uma ciclização com a formação de ligação C—C pode ser citado o trabalho de Miyabe e colaboradores em que foi realizada uma reação radicalar em cascata de éteres de oximas iniciada por uma adição e seguida de ciclização, conforme mostrado no esquema 23. A reação do composto **60** com trietilborana, foi realizada na presença de um haleto de alquila, em tolueno produzindo os diastereoisômeros das γ -butirolactonas **61** e **62** com rendimentos moderados e moderada diastereosseletividade, sendo que os diastereoisômeros com a configuração relativa *trans* foram obtidos majoritariamente.¹²⁶

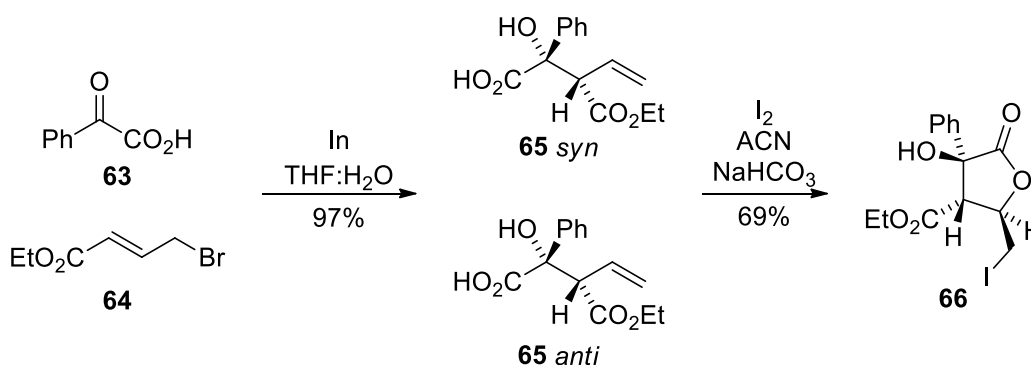
Esquema 23 - Síntese de γ -butirolactonas a partir éteres de oximas por meio de uma ciclização com a formação de uma ligação C—C

Fonte: adaptado de Miyabe et. al. (2003).¹²⁶

Dentre os vários métodos sintéticos utilizados para a obtenção de γ -butirolactonas, a ciclização com a formação de uma ligação C—O é sem dúvida o mais utilizado. Uma maneira simples de se obter uma γ -butirolactona é por meio da ciclização de um γ -hidroxiácido ou um γ -haloácido.

Uma reação interessante envolvendo a ciclização de um γ -haloácido para a obtenção de uma γ -butirolactona foi realizada por Kaur e colaboradores. Nesse trabalho os autores descrevem a síntese de derivados alílicos de ácidos carboxílicos por meio de uma reação de alilação entre um α -cetoácido e um brometo alílico promovida por índio metálico em THF e água. Em seguida, uma reação de iodação da dupla ligação seguida por lactonização forneceu as γ -butirolactonas desejadas. O exemplo mostrado no esquema 24 foi o que obteve as melhores diastereosseletividades nas duas etapas sintéticas, sendo que o composto **65** foi obtido com 97% de rendimento, pela a reação entre o α -cetoácido **63** e o brometo alílico **64**, e com 90% de diastereosseletividade para o diastereoisômero *syn*. Essa diastereosseletividade foi aumentada para 98% por meio de uma recristalização. Na sequência, a reação com iodo em acetonitrila, na presença de bicarbonato de sódio, forneceu a γ -butirolactona **66** de interesse com 69% de rendimento e diastereosseletividade maior que 98%.¹²⁷

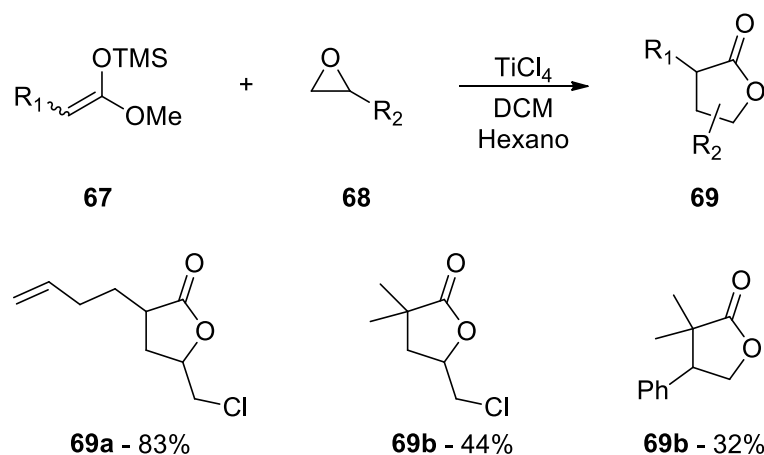
Esquema 24 - Síntese de γ -butirolactonas por meio de um γ -haloácido



Fonte: adaptado de Kaur, Singh e Kumar (2005).¹²⁷

Outra metodologia interessante para a obtenção de γ -butirolactonas é por meio da abertura de um epóxido e posterior lactonização através da formação da ligação C—O. Maslak e colaboradores realizaram a síntese de diversas γ -butirolactonas (**69**) por meio da reação entre enolatos de ésteres, capturados na forma de éteres de silício (**67**), com epóxidos (**68**) utilizando cloreto de titânio (IV) como ácido de Lewis, conforme mostrado no esquema 25. As reações apresentaram rendimentos de moderados a bons, sendo que foi observada uma boa regioseletividade quando foram utilizados os epóxidos epicloridrina e óxido de estireno.¹²⁸

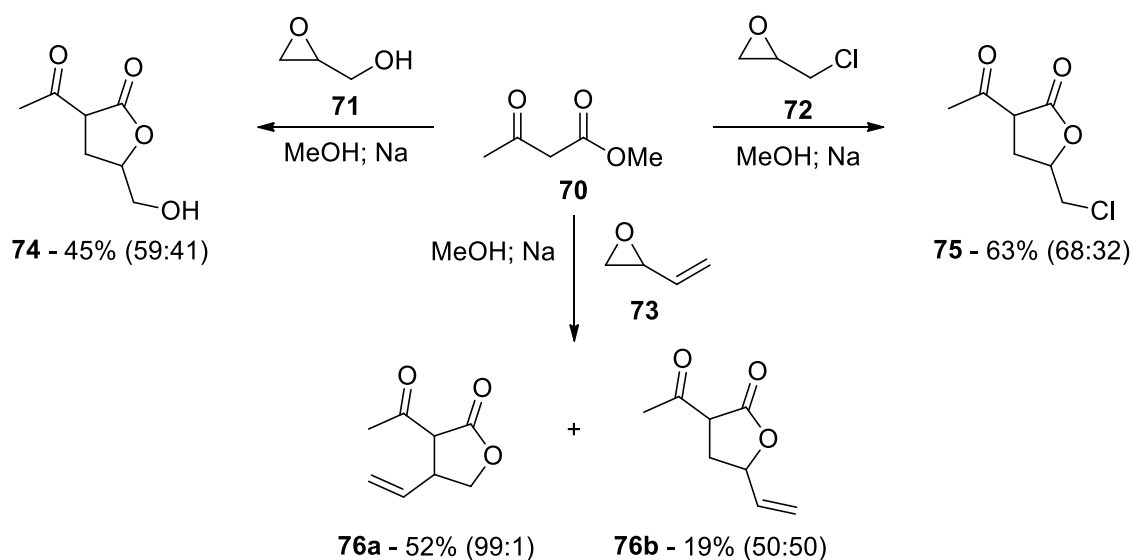
Esquema 25 - Síntese de γ -butirolactonas pela reação entre enolatos de ésteres, trapeados na forma de éteres de silício, com epóxidos



Fonte: adaptado de Maslak et. al. (2004).¹²⁸

Outra reação para a obtenção de γ -butirolactonas envolvendo a abertura de epóxidos é constituída pela reação entre o enolato do acetoacetato de metila (**70**) e epóxidos fornecendo γ -butirolactonas dissustituídas, sendo que quando foram utilizados os epóxidos glicidol (**71**) e epiclorigrina (**72**) foram obtidas as γ -butirolactonas **74** e **75**, respectivamente, 3,5-dissustituídas na forma de misturas de diastereoisômeros. Quando foi utilizado o epóxido monóxido de butadieno (**73**) foram obtidas as γ -butirolactonas **76b** 3,5-dissustituída e **76a** 3,4-dissustituída, sendo que a γ -butirolactona **76a** foi o regioisômero formado majoritariamente e foi obtida na forma de praticamente um único diastereoisômero, conforme mostrado no esquema **26**. A partir de um estudo de química computacional dos epóxidos foi constatado que a regioseletividade apresentada por essa reação pode ser devido à eletrofilicidade dos carbonos dos epóxidos.¹²⁹ Posteriormente, foi realizada a reação entre diferentes β -cetoésteres e o monóxido de butadieno, obtendo-se γ -butirolactonas que ao serem submetidas a uma reação de ozonólise seguida de redução com boro-hidreto de sódio forneceram alguns derivados do fator-I.¹³⁰

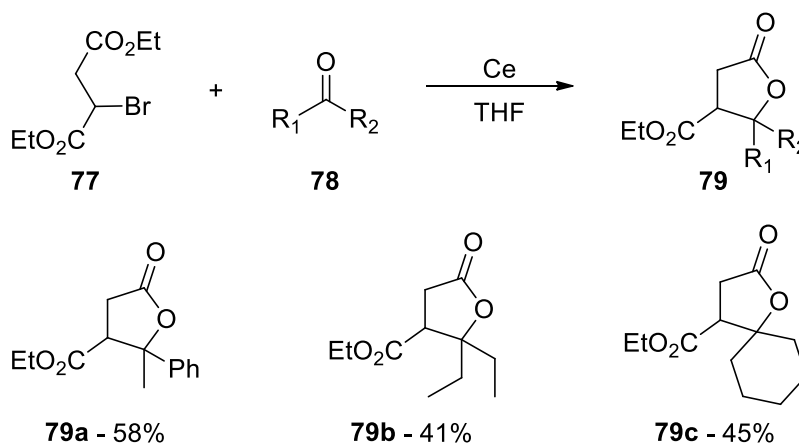
Esquema 26 - Obtenção de γ -butirolactonas pela reação entre acetoacetato de metila e epóxidos



Fonte: adaptado de Sairre (2007).¹²⁹

Uma reação prática para a formação de anéis γ -butirolactônicos envolve a reação de um enolato de um derivado de éster succínico com um composto carbonílico seguida de lactonização. Em uma metodologia desenvolvida por Rodrigues e colaboradores, a reação entre bromo-succinato de dietila (77) com diferentes cetonas (78), mediada por cério metálico, produziu γ -butirolactonas análogas ao ácido paracônico com rendimentos moderados, conforme mostrado no esquema 27.¹³¹

Esquema 27 - Síntese γ -butirolactonas a partir de bromo-succinato de dietila com cetonas e mediada por cério metálico

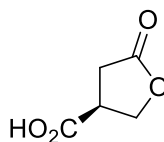


Fonte: adaptado de Rodrigues (2012).¹³¹

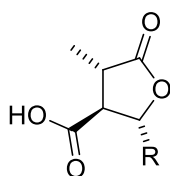
3.1.2 Ácidos paracônicos

Os ácidos paracônicos são produtos naturais isolados a partir de líquens compostos por fungos e algas. Eles pertencem à classe de γ -butirolactonas que possuem um grupo ácido carboxílico na posição 3 e desempenham uma vasta gama de atividades biológicas como antitumorais, antibióticos, bactericidas e antifúngicos. Alguns exemplos de ácidos paracônicos naturais são mostrados na figura 28. É importante observar que alguns ácidos paracônicos naturais foram isolados nas duas formas enantioméricas e na forma de diferentes diastereoisômeros. Devido ao grande interesse em estudar as propriedades biológicas dos ácidos paracônicos, várias metodologias sintéticas foram desenvolvidas para a obtenção dos ácidos paracônicos e de derivados.^{132,133}

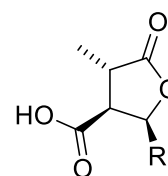
Figura 28 - Exemplos de ácidos paracônicos naturais



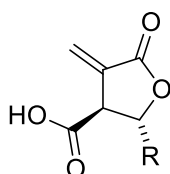
Ácido S-(-)-paracônico



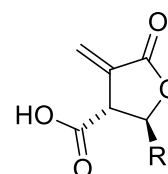
R = n -C₁₁H₂₃: **ácido (+)-nefrosterânico**
R = n -C₁₃H₂₇: **ácido (+)-rocelárico**



R = n -C₅H₁₁: **ácido (-)-faseolínico**
R = n -C₁₃H₂₇: **ácido (-)-nefropsínico**



R = n -C₁₁H₂₃: **ácido (+)-nefrosterânico**
R = n -C₁₃H₂₇: **ácido (+)-protoliquesterínico**



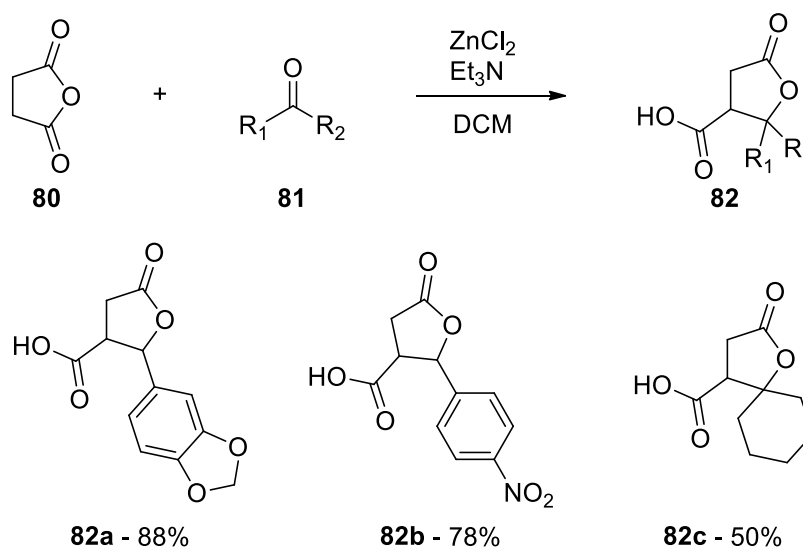
R = n -C₅H₁₁: **(-)-metilenolactocina**
R = n -C₁₃H₂₇: **ácido (-)-protoliquesterínico**

Fonte: adaptada de Barreto Junior (2009) e Bandichhor et al. (2005).^{132,133}

Uma metodologia simples para a obtenção de derivados do ácido paracônico foi desenvolvida por Lawlor e McNamme em 1983 e consiste na reação entre anidrido succínico (**80**) e um composto carbonílico (**81**), na presença de trietilamina e cloreto de zinco (II) em

diclorometano. Essa reação forneceu diferentes derivados do ácido paracônico (**82**) com bons rendimentos, porém não foi observada boa diastereosseletividade. O mecanismo proposto para essa reação envolve uma reação aldólica de um enolato de zinco com o composto carbonílico seguida de um rearranjo com a abertura do anidrido formando os produtos de interesse.¹³⁴

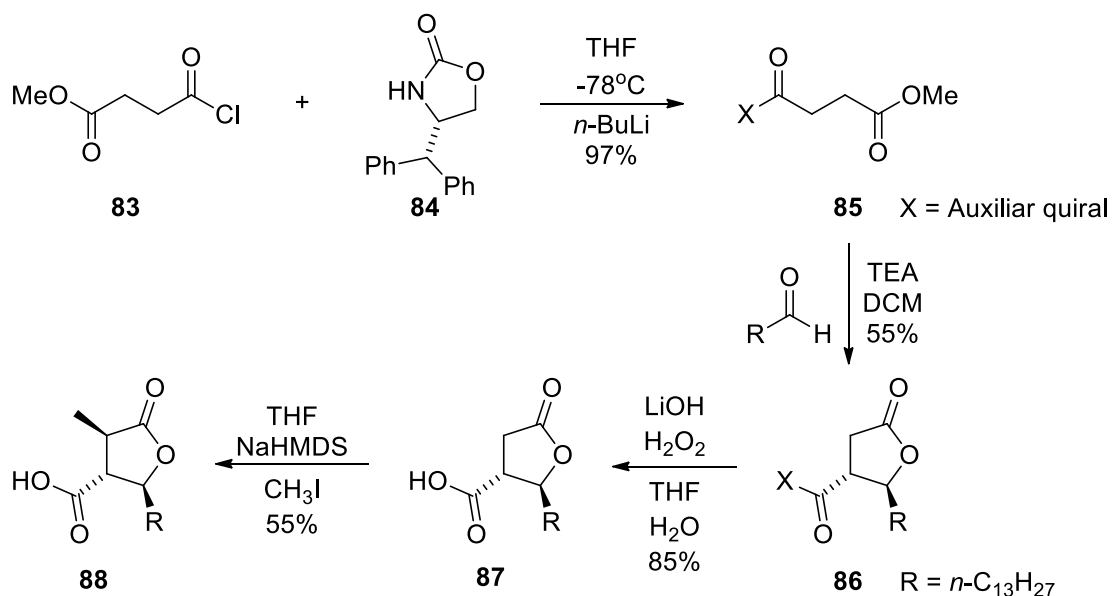
Esquema 28 - Síntese de derivados do ácido paracônico por meio da reação entre anidrido succínico e compostos carbonílicos



Fonte: adaptado de Lawlor e McNamme (1983).¹³⁴

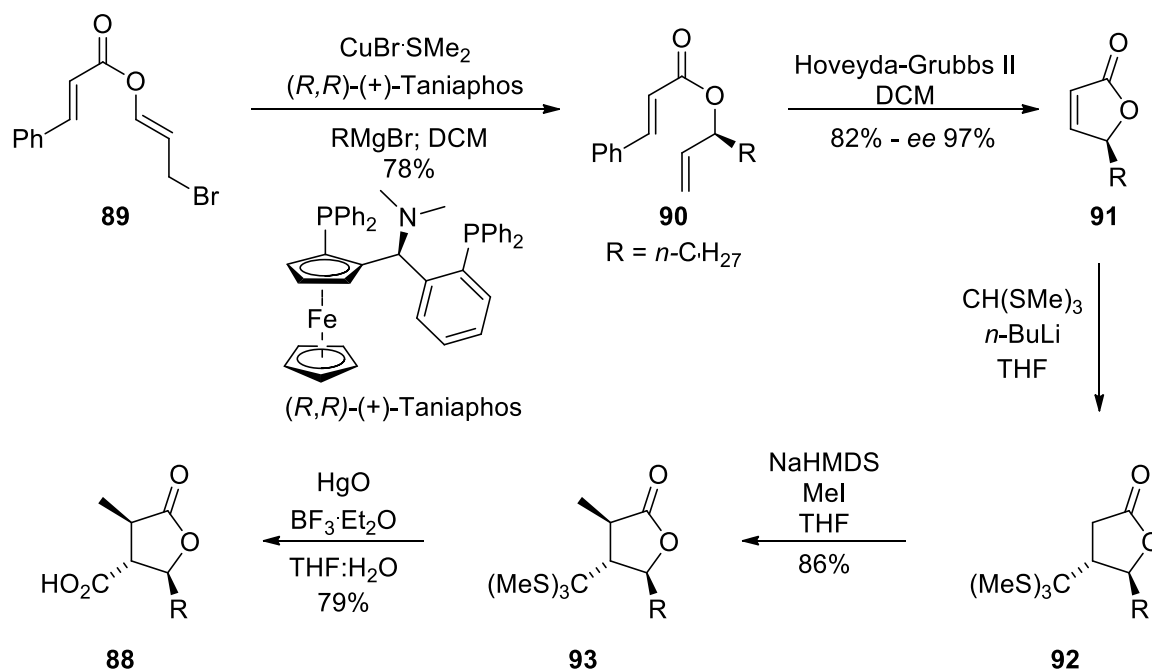
Em uma metodologia desenvolvida por Sibi e colaboradores para a síntese total de ácidos paracônicos em suas formas enantiomericamente puras, foram utilizadas oxazolidinonas como auxiliar. A síntese foi iniciada pela reação entre a oxazolidinona **84** e o cloreto de ácido **83** em THF à -78°C , utilizando *n*-butil-lítio como base. Essa reação forneceu o intermediário **85** que, ao ser tratado com trietilamina em diclorometano na presença de um aldeído, produziu a γ -butirolactona **86**. Após a remoção do auxiliar quiral removido por meio da reação com hidróxido de lítio e peróxido de hidrogênio foi produzido o derivado do ácido paracônico **87** que, ao reagir com NaHMDS e iodeto de metila, forneceu o ácido (-)-rocelárico (**88**) com rendimento global de 25%, conforme mostrado no esquema 29.¹³⁵

Esquema 29 - Síntese total do ácido (-)-rocelárico utilizando uma oxazolidinona como auxiliar quiral



Fonte: adaptado de Sibi, Deshpande e Loggia (1996).¹³⁵

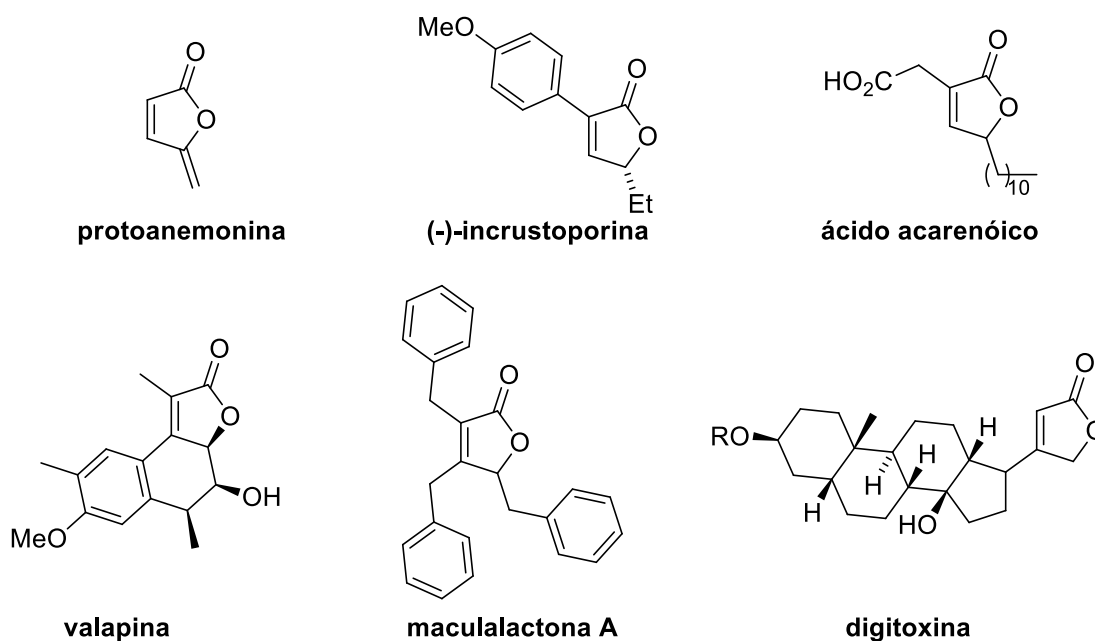
Ácidos paracônicos também podem ser obtidos a partir de butenolidas. Uma metodologia desenvolvida por Mao e colaboradores para realizar a síntese de ácidos paracônicos, mostrada no esquema 30, foi aplicada na síntese total do ácido (-)-rocelárico (88). Para isso, o intermediário 90 foi obtido a partir da olefina 89 por meio de uma reação de alquilação assimétrica *hetero*-alílica com rendimento de 78% e excelente controle enantiomérico. Em seguida, a butenolida 91 foi obtida a partir do intermediário 90 com 82% de rendimento e excesso enantiomérico de 97%, por meio de uma reação de metátese utilizando o catalisador de Hoveyda-Grubbs de segunda geração. Então, a butenolida 91 foi convertida no intermediário 93 por meio de duas etapas sintéticas com rendimento de 86%, utilizando uma reação de adição-1,4 de tris(metiltio)metano produzindo o composto 86, o qual não foi isolado sendo convertido diretamente no intermediário 93 por meio da alquilação da posição 3 do anel γ -butirolactônico com iodeto de metila. Por fim, a reação de hidrólise desse intermediário forneceu o ácido (-)-rocelárico (88) com 94% de rendimento.¹³⁶

Esquema 30 - Síntese do ácido (-)-rocelárico a partir de uma butenolida

Fonte: adaptado de Mao et al. (2010).¹³⁶

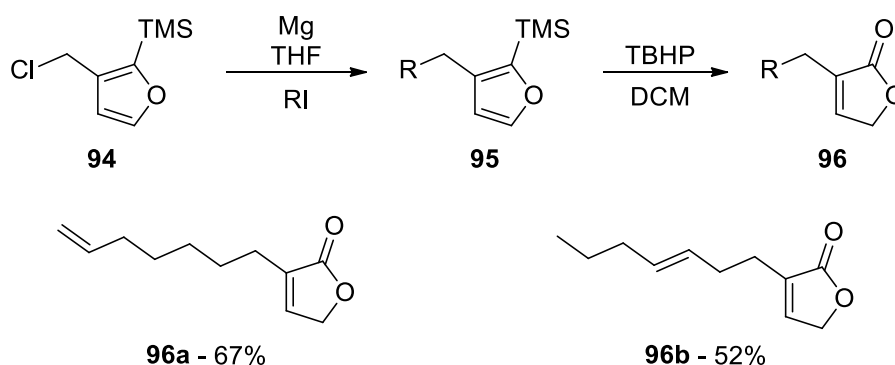
3.1.3 Butenolidas

As butenolidas ocupam uma posição central entre as estruturas de γ -butirolactonas e furanos, tanto em termos sintéticos quanto de biossíntese. Elas formam um importante e diverso grupo de produtos naturais obtidos de diferentes fontes e que desempenham diversas atividades biológicas. Alguns exemplos de butenolidas naturais são mostrados na figura 29. Além disso, as butenolidas também são importantes intermediários sintéticos, como por exemplo, para a obtenção de γ -butirolactonas e ácidos paracônicos, como exemplificado nos esquemas 21 e 30. Devido ao grande interesse em estudar as propriedades biológicas de butenolidas diversos métodos sintéticos foram desenvolvidos.¹³⁷

Figura 29 - Exemplos de butenolidas naturais

Fonte: adaptada de Knight (1994).¹³⁷

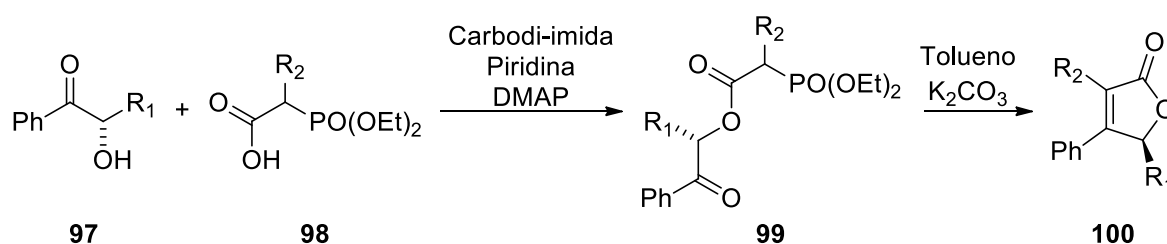
Um método de obter butenolidas é por meio da oxidação de silil furanos. Nesse contexto, Tanis e colaboradores desenvolveram uma metodologia sintética para a obtenção de butenolidas a partir do silil furano **94**. Primeiramente o composto **94** foi alquilado por meio de uma reação de Grignard e, na sequência, a oxidação dos intermediários **95** com *tert*-butil-hidroperóxido forneceu as butenolidas **96a** e **96b** com rendimentos moderados, conforme mostrado no esquema 31.¹³⁸

Esquema 31 - Obtenção de butenolidas por meio da oxidação de silil furanos

Fonte: adaptado de Tanis et al. (1984).¹³⁸

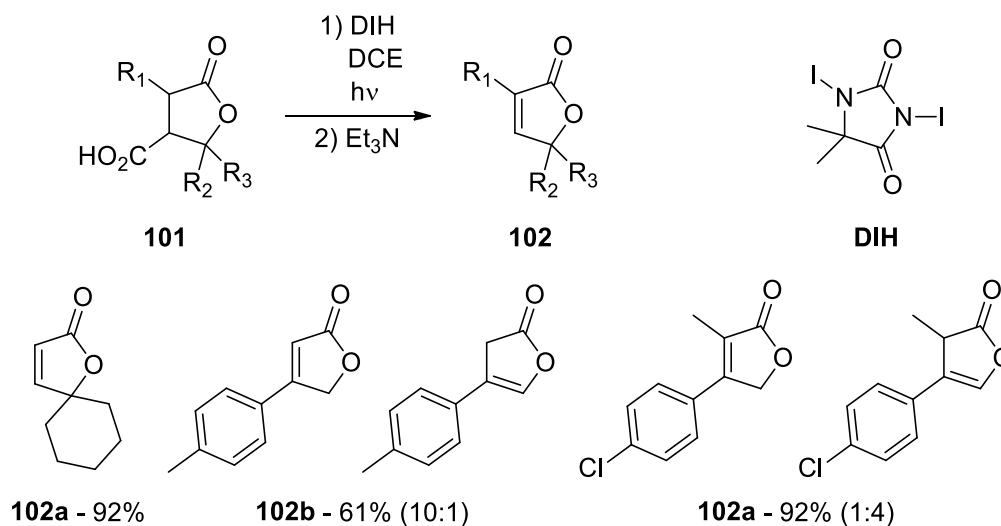
Uma metodologia interessante para a obtenção de butenolidas opticamente ativa foi desenvolvida Krawczyk e colaboradores e consiste na reação de olefinação de Horner-Wadsworth-Emmons de α -hidroxicetonas. Para isso, os autores sintetizaram as α -hidroxicetonas **97** que foram reagidas com os fosfonatos **98** na presença de uma carbodi-imida, piridina e DMAP, produzindo os intermediários **99** que, ao serem tratados com base, forneceram as butenolidas **100**. Porém, durante a última etapa sintética houve parcial racemização dos produtos.¹³⁹

Esquema 32 - Síntese de butenolidas quirais a partir α -hidroxicetonas



Fonte: adaptado de Krawczyk (2007).¹³⁹

Em 2015, Pahe-nok e colaboradores descreveram uma metodologia para obtenção de butenolidas a partir de derivados do ácido paracônico. Essa metodologia consiste na reação de derivados do ácido paracônico com 1,3-di-iodo-5,5-dimetil-hidantóina (DIH) sob refluxo em dicloroetano (DCE) e sob irradiação com luz de uma lâmpada de sódio. Em seguida, o produto bruto obtido foi tratado com trietilamina fornecendo as butenolidas **102** com rendimentos moderados a bons, conforme mostrado no esquema 33. O mecanismo proposto para essa reação envolve uma reação radicalar de iodação descarboxilativa seguida da eliminação de ácido iodídrico (HI). A desvantagem apresentada por essa reação foi em relação a eliminação de HI, sendo que alguns substratos apresentaram baixa regioseletividade para a obtenção da butenolida, como o composto **102a** mostrado no esquema 33.¹⁴⁰

Esquema 33 - Síntese de butenolidas a partir de derivados do ácido paracônico

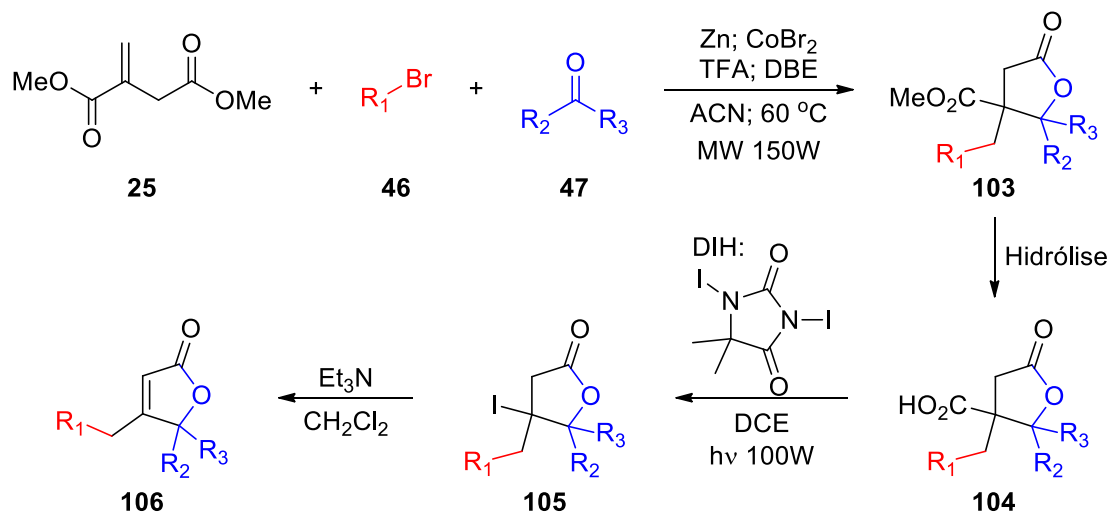
Fonte: adaptado de Pahe-nok (2015).¹⁴⁰

Existem várias outras metodologias para realizar a síntese de γ -butirolactonas, derivados do ácido paracônico e butenolidas, sendo que o estudo de novas metodologias para a obtenção dessas lactonas é um campo que segue em constante desenvolvimento, impulsionado, principalmente, devido a grande presença do esqueleto γ -butirolactônico em produtos naturais e suas diversas atividades biológicas.^{122,123,133,137}

3.2 Resultados e discussão

No capítulo 1 foram mostrados na tabela 2 os resultados obtidos nos ensaios biológicos realizados para verificar a atividade leishmanicida dos derivados de maculalactonas sintetizados. Conforme discutido naquele capítulo, os resultados desses ensaios biológicos não foram promissores.

Diante desses resultados insatisfatórios, foi decidido realizar a síntese de diversas γ -butirolactonas, derivados do ácido paracônico e butenolidas, e estudar as suas atividades biológicas. Para a obtenção desses compostos foi proposta a metodologia sintética que é mostrada no esquema 34.

Esquema 34 - Síntese de γ -butirolactonas, derivados do ácido paracônico e butenolidas

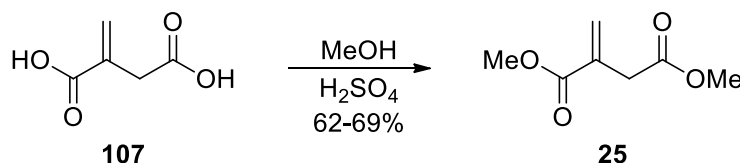
Fonte: elaborado pelo próprio autor.

Essa proposta sintética é iniciada com a reação multicomponente desenvolvida por Le Floch²⁴⁻²⁸ e colaboradores e adaptada por Pinatto-Botelho e colaboradores para o uso de radiação micro-ondas.^{29,30} Através dessa reação multicomponente, é possível obter as γ -butirolactonas **103** a partir de itaconato de dimetila (**25**), um brometo de arila (**46**) e um composto carbonílico (**47**). Em sequência, uma reação de hidrólise do éster metílico do composto **103** pode fornecer os derivados do ácido paracônico **104**⁴³⁻⁴⁵ que, ao serem submetidos a uma reação de iodação descarboxilativa, podem fornecer os intermediários sintéticos **105**, os quais, ao serem tratados com trietilamina em diclorometano, podem fornecer as butenolidas **106**.¹⁴⁰

Para iniciar o estudo dessa metodologia sintética, o itaconato de dimetila (**25**) foi obtido através da reação de esterificação do ácido itacônico (**107**) com metanol sob refluxo, usando ácido sulfúrico como catalisador, conforme mostrado no esquema 35. Essa reação foi monitorada por cromatografia em camada delgada e, após o consumo de todo o material de partida, que demorou em torno de 7 horas, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e éter etílico foi adicionado ao resíduo obtido. Essa solução foi lavada com água destilada, com solução saturada de bicarbonato de sódio e, em seguida, foi secada com sulfato de magnésio anidro. Após filtração, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida, obtendo-se um óleo amarelo que foi cristalizado em um banho de etanol e gelo seco à temperatura de -70 °C, produzindo um sólido branco com ponto de fusão entre 37 e 38 °C, e com rendimentos entre 62 e 69%, o qual foi caracterizado por análises de RMN de ¹H e de ¹³C como sendo o produto

25 de interesse.^{141,142} Esse baixo rendimento, para uma reação de esterificação, pode ser justificado devido a possível polimerização do ácido itacônico na presença de um ácido forte.

Esquema 35 - Síntese do itaconato de dimetila



Fonte: elaborado pelo próprio autor.

Nesse ponto, antes de realizar a síntese das γ -butirolactonas **103**, foi decidido realizar um estudo detalhado das condições reacionais utilizadas no processo multicomponente utilizando radiação micro-ondas como fonte de aquecimento.

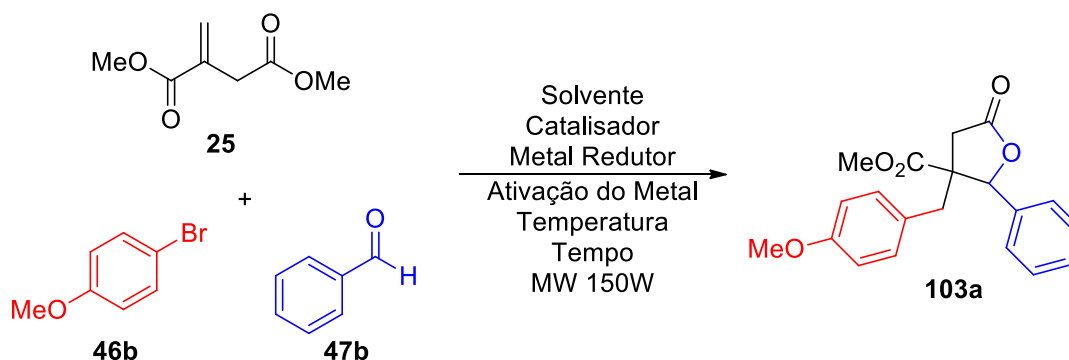
O procedimento experimental descrito por Pinatto-Botelho e colaboradores para realizar a síntese das γ -butirolactonas **103** por esse processo multicomponente é o seguinte: em um balão de 25 mL com uma boca, munido de agitação magnética, de um condensador de refluxo e sob atmosfera de argônio, foram adicionados, sequencialmente, itaconato de dimetila (**25**, 12,5 mmol), acetonitrila (5 mL), um brometo de arila (**46**, 4 mmol), um composto carbonílico (**47**, 2,5 mmol), zinco metálico em pó (12 mmol), brometo de cobalto(II) (0,6 mmol), ácido trifluoroacético (TFA, 30 μ L) e 1,2-dibromoetano (DBE, 50 μ L). A mistura reacional foi colocada em um reator de micro-ondas CEM Discover® e aquecida a 60°C com uma potência máxima de 150 W por 10 a 20 minutos, até ocorrer o total consumo do haleto de arila **46** que foi monitorado por cromatografia em camada delgada. Após a reação, a mistura reacional foi filtrada através de Celite®, o solvente foi eliminado sob pressão reduzida e o produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel utilizando como eluente uma mistura de *n*-hexano e acetato de etila na proporção 7:3, respectivamente.^{29,30}

As principais desvantagens dessas condições reacionais são a utilização de um grande excesso do itaconato de dimetila **25** (5 equivalentes em relação ao composto carbonílico) o qual durante a purificação por cromatografia em coluna de sílica gel pode eluir junto com o produto de interesse, e o monitoramento da reação é realizado por meio do acompanhamento do consumo do brometo de arila **46**, o qual não é o reagente limitante, o que indica que em certos casos o composto carbonílico (reagente limitante) não é convertido totalmente.

Por esses motivos, antes de realizar a síntese das γ -butirolactonas **103**, foi decidido realizar um estudo detalhado das condições reacionais utilizadas no processo multicomponente utilizando radiação micro-ondas como fonte de aquecimento.

Para realizar esse estudo foi escolhida a reação mostrada no esquema 36 e foi verificada a influência de diferentes parâmetros, tais como: tipos de catalisadores de cobalto (CoBr_2 , CoCl_2 , CoSO_4 e $\text{Co}(\text{AcO})_2$), tipos de solventes (acetonitrila, tetra-hidrofurano e carbonato de propileno), metal redutor (zinco, índio, estanho e ferro), o modo de ativação do zinco [ácido trifluoroacético (TFA) e dibromoetano (DBE), cloreto de trimetilsilano, ácido clorídrico], a proporção dos reagentes [itaconato de dimetila (**25**), 4-bromoanisol (**46b**) e benzaldeído (**47b**)], a quantidade de zinco, a quantidade do sal de cobalto(II), a quantidade de solvente, a temperatura e o tempo de reação. As reações realizadas foram acompanhadas por análises de cromatografia em fase gasosa, tendo sido observadas a conversão do reagente limitante e a seletividade com que o produto desejado foi formado.

Esquema 36 - Estudo das condições reacionais utilizadas no processo multicomponente utilizando radiação micro-ondas para a obtenção das γ -butirolactonas **103**



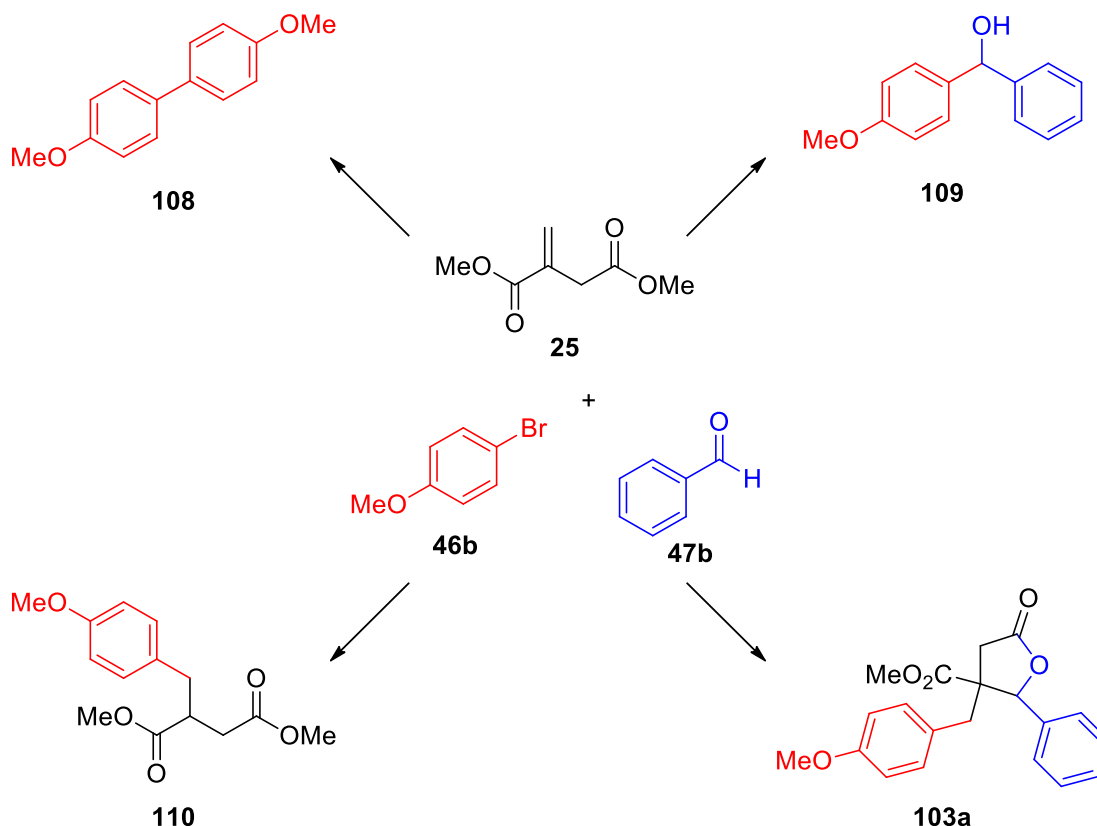
Fonte: elaborado pelo próprio autor.

As reações foram realizadas com aquecimento em reator de micro-ondas CEM Discover® operando a uma potência máxima de 150W e em uma escala de 0,5 mmol para o reagente limitante. Os detalhes de cada reação são apresentados junto com as tabelas onde as quantidades dos reagentes benzaldeído (**47b**), 4-bromoanisol (**46b**) e itaconato de dimetila (**25**) são mostradas em mmol em relação ao reagente limitante. Para os metais e os catalisadores, as quantidades são mostradas em mmol em relação ao 4-bromoanisol (**46b**).

Os principais produtos possíveis de serem formados nesse processo multicomponente são os mostrados no esquema 37. O produto **108** pode ser formado por meio de uma reação de

homoacoplamento do 4-bromoanisol, sendo que após a formação do organometálico de zinco esse pode reagir com o 4-bromoanisol. Já o produto **109** pode ser formado devido a reação entre o organometálico de zinco e o benzaldeído. O composto **110** é um intermediário que pode ser formado no momento da realização do *quenching* da reação com solução saturada de cloreto de amônio. Esse esquema 37 é útil para explicar como foram calculadas as seletividades das reações, durante o estudo das condições reacionais, nas reações em que o benzaldeído era o reagente limitante. As seletividades das reações foram calculadas em relação ao composto **109** e ao produto **103a**. Já nas reações em que o itaconato de dimetila era o reagente limitante, as seletividades das reações foram calculadas em relação ao composto **110** e ao produto **103a**. Nas reações em que 4-bromoanisol foi o reagente limitante as seletividades foram calculadas em relação aos compostos **108**, **109**, **110** e ao produto **103a**.

Esquema 37 - Possíveis produtos de serem formados na reação multicomponente



Fonte: elaborado pelo próprio autor.

A seguir são mostradas as tabelas 9 a 19 contendo os resultados obtidos no estudo das condições reacionais do processo multicomponente. Nessas tabelas, a linha destacada indica a melhor condição obtida e que foi usada para os estudos realizados posteriormente.

O primeiro estudo realizado foi para verificar a influência do catalisador. Para isso, foram testados quatro sais de cobalto(II) [CoBr₂, CoCl₂, CoSO₄ e Co(AcO)₂]. Como pode ser observado na tabela 9, os sais de cobalto oxigenados [CoSO₄ e Co(AcO)₂] não funcionaram na reação. De fato, nas análises por cromatografia em fase gasosa não foi observado o consumo de nenhum dos reagentes. Já com o uso dos sais de cobalto(II) de haletos (CoBr₂ e CoCl₂) a reação ocorreu. Porém, o brometo de cobalto(II) promoveu uma conversão muito maior do benzaldeído (82%) do que o cloreto de cobalto(II) (<5%). A seletividade da reação com cloreto de cobalto(II) foi excelente (99%), porém isso pode ter ocorrido devido ao fato da conversão ter sido muito pequena e, por isso, a quantidade de subprodutos gerados foi menor ainda. Portanto, o catalisador brometo de cobalto(II) foi escolhido para dar sequência aos estudos.

Tabela 9 - Estudo da influência dos catalisadores na reação multicomponente mostrada no esquema 36*

Catalisador	Conversão (%)	Seletividade (%)
CoBr ₂	82	56
CoCl ₂	<5	99
CoSO ₄	0	---
Co(AcO) ₂	0	---

* Condições experimentais: benzaldeído: 0,5 mmol (1 eq.), 4-bromoanisol: 0,75 mmol (1,5 eq), itaconato de dimetila: 1,0 mmol (2 eq), zinco metálico: 2,25 mmol (3 eq.), catalisador: 0,075 mmol (10 mol%), ativação: TFA (6 μ L) e DBE (10 μ L), acetonitrila: 1 mL, temperatura: 60 °C, tempo: 5 min.

Fonte: elaborada pelo próprio autor.

Em seguida foi verificada a influencia do solvente. Foram testados os solventes acetonitrila, tetra-hidrofurano e propileno carbonato, este último é considerado um solvente menos tóxico ao meio ambiente.^{143,144} Neste estudo, somente o solvente acetonitrila promoveu a reação, conforme mostrado na tabela 10. Uma vez que com os outros dois solventes não houve reação, a acetonitrila foi o solvente escolhido para continuar os estudos.

Tabela 10 - Estudo da influência do solvente na reação multicomponente mostrada no esquema 36*

Solvente	Conversão (%)	Seletividade (%)
Acetonitrila	82	56
Tetra-hidrofurano	0	---
Carbonato de propileno	0	---

* Condições experimentais: benzaldeído: 0,5 mmol (1 eq.), 4-bromoanisol: 0,75 mmol (1,5 eq), itaconato de dimetila: 1,0 mmol (2 eq), zinco metálico: 2,25 mmol (3 eq.), brometo de cobalto(II): 0,075 mmol (10 mol%), ativação: TFA (6 μ L) e DBE (10 μ L), solvente: 1 mL, temperatura: 60 °C, tempo: 5 min.

Fonte: elaborada pelo próprio autor.

O estudo seguinte serviu para verificar a influência do metal redutor no processo multicomponente. Foram testados os metais zinco, índio, estanho e ferro. Como é possível observar na tabela 11, somente o zinco metálico foi capaz de promover a reação. A tabela 12 mostra os potenciais-padrão de redução dos metais testados em água.¹⁴⁵ Como é possível observar, teoricamente, somente o estanho metálico não seria possível de reduzir o cobalto, porém, o zinco é o metal que possui o maior valor absoluto do potencial-padrão de redução.

Tabela 11 - Estudo da influência do metal na reação multicomponente mostrada no esquema 36*

Metal	Conversão (%)	Seletividade (%)
Zn	82	56
In	0	---
Sn	0	---
Fe	0	---

* Condições experimentais: benzaldeído: 0,5 mmol (1 eq.), 4-bromoanisol: 0,75 mmol (1,5 eq), itaconato de dimetila: 1,0 mmol (2 eq), metal: 2,25 mmol (3 eq.), brometo de cobalto(II): 0,075 mmol (10 mol%), ativação: TFA (6 μ L) e DBE (10 μ L), acetonitrila: 1 mL, temperatura: 60 °C, Tempo: 5 min.

Fonte: elaborada pelo próprio autor.

Tabela 12 - Potenciais-padrão de redução dos metais testados na reação multicomponente mostrada no esquema 36

Metal	E ⁰ (Volts)
Zn/Zn ²⁺	-0,762
Fe/Fe ²⁺	-0,44
In/In ³⁺	-0,338
Sn/Sn ²⁺	-0,141
Co/Co ²⁺	-0,282

Fonte: valores obtidos de Harris (2008).¹⁴⁵

O próximo estudo realizado foi em relação à forma de ativação do zinco metálico, Para isso, foram testados o ácido trifluoroacético (TFA) juntamente com 1,2-dibromoetano (DBE), o cloreto de trimetilsilano (TMS-Cl) e a ativação prévia com ácido clorídrico (HCl), cujos resultados são mostrados na tabela 13.¹⁴⁶ A maior conversão foi obtida com o par TFA e DBE (82%). Porém, a seletividade para a formação do produto foi a menor (56%) entre os valores observados. Verificou-se que uma ativação prévia do zinco metálico com HCl forneceu a maior seletividade (91%) e, por isso, esta condição foi a escolhida para dar sequência aos estudos.

Tabela 13 - Estudo da influência da ativação do zinco metálico na reação multicomponente mostrada no esquema 36*

Ativação	Conversão (%)	Seletividade (%)
TFA + DBE	82	56
TMS-Cl	78	73
HCl	75	91

* Condições experimentais: benzaldeído: 0,5 mmol (1 eq.), 4-bromoanisol: 0,75 mmol (1,5 eq), itaconato de dimetila: 1,0 mmol (2 eq), zinco metálico: 2,25 mmol (3 eq.), brometo de cobalto(II): 0,075 mmol (10 mol%), ativação: TFA (6 μ L) e DBE (10 μ L) ou TMS-Cl (10 μ L) ou tratamento prévio com HCl, acetonitrila: 1 mL, temperatura: 60 °C, tempo: 5 min.

Fonte: elaborada pelo próprio autor.

Em seguida, foi investigado o efeito da proporção dos reagentes benzaldeído, 4-bromoanisol e itaconato de dimetila na conversão dos reagentes e na seletividade para a formação do produto desejado. Os resultados obtidos neste estudo são mostrados na tabela 14. Na primeira linha dessa tabela é mostrada a condição original.^{29,30} A mudança da ativação do

metal e uma pequena redução na proporção do 4-bromoanisol resultou na diminuição da conversão e da seletividade (linha 2). O uso de proporções iguais dos reagentes também causou a diminuição da conversão e da seletividade (linha 3). As reações em que foi utilizado excesso de benzaldeído forneceram as menores conversões (linhas 4 a 6). As reações em que foi utilizado excesso somente de 4-bromoanisol forneceram conversões e seletividades moderadas (linhas 7 e 8) e quando foi utilizado somente excesso de itaconato de dimetila a conversão foi baixa (linha 9). Por fim, nas condições em que foram utilizados excessos de 4-bromoanisol e de itaconato de metila foram obtidas conversões de moderadas a boas e seletividades moderadas (linhas 10 a 13), sendo que a maior conversão (94%) foi obtida com o uso de 3 equivalentes de 4-bromoanisol e 2 equivalentes de itaconato de metila (linha 12), mas com uma pequena queda na seletividade em relação a condição original, de 78% para 75%. Sendo assim, a condição reacional mostrada na linha 12 da tabela 14 foi a escolhida para dar sequência aos estudos.

Tabela 14 - Estudo da influência das proporções dos reagentes na reação multicomponente mostrada no esquema 36*

	Equivalentes			Conversão (%)	Seletividade (%)
	Benzaldeído	4-Bromoanisol	Itaconato de dimetila		
1	1	1,6	5	83**	78
2	1	1,5	5	70	64
3	1	1	1	41	69
4	1,5	1	1	17	53
5	2	1	1	10	42
6	2	1,5	1	21	75
7	1	1,5	1	67	65
8	1	2	1	77	65
9	1	1	2	40	70
10	1	1,5	2	82	56
11	1	2	2	74	50
12	1	3	2	94	75
13	1	2	1,5	56	79

* Condições experimentais: as reações foram realizadas em uma escala de 0,5 mmol para os reagentes limitantes, zinco metálico: 3 eq. em relação ao 4-bromoanisol, brometo de cobalto(II): 10 mol% em relação ao 4-bromoanisol, ativação: HCl, acetonitrila: 1 mL, temperatura: 60 °C, tempo: 5 min.

**Condição original, a reação foi realizada utilizando 15 mol% do catalisador em relação ao 4-bromoanisol e a ativação foi realizada com TFA e DBE.^{29,30}

Fonte: elaborada pelo próprio autor.

Posteriormente, foi verificada a influência da quantidade de zinco metálico na reação multicomponente, cujos resultados são mostrados na tabela 15. Como é possível observar nessa tabela, a redução de 3 para 0,5 equivalentes de zinco metálico, em relação ao 4-bromoanisol, produziu uma redução nos valores de conversão de 94% para 50% (linhas 1 a 4 da tabela 15). Assim, a condição reacional mostrada na linha 5 da tabela 15, usando 3 equivalentes de zinco metálico, foi a escolhida para dar sequência aos estudos.

Tabela 15 - Estudo da influência da quantidade de zinco metálico na reação multicomponente mostrada no esquema 36*

Zinco metálico	Conversão (%)	Seletividade (%)
0,5	50	87
1	49	75
1,5	74	62
2	89	75
3	94	75

* Condições experimentais: benzaldeído: 0,5 mmol (1 eq.), 4-bromoanisol: 1,5 mmol (3 eq), itaconato de dimetila: 1,0 mmol (2 eq), zinco metálico: conforme descrito na tabela em equivalentes em relação ao 4-bromoanisol, brometo de cobalto II: 0,15 mmol (10 mol%), ativação: HCl, acetonitrila: 1 mL, temperatura: 60 °C, tempo: 5 min.

Fonte: elaborada pelo próprio autor.

Em seguida, foi investigada a influência da quantidade de catalisador (CoBr_2) em relação ao 4-bromoanisol. Como pode ser observado na tabela 16, a redução da quantidade de catalisador reduziu a conversão (linhas 1 e 2 da tabela 16) em relação às outras condições mostradas na tabela 16. Já o aumento da quantidade de catalisador (linhas 4 e 5) aumentou a conversão e a seletividade, sendo que o uso de 25 mol% de catalisador em relação ao 4-bromoanisol forneceu os maiores valores de conversão e seletividade (>99% de conversão e 90% de seletividade). Então, essa condição foi a escolhida para dar sequência aos estudos.

Tabela 16 - Estudo da influência da quantidade de brometo de cobalto(II) na reação multicomponente mostrada no esquema 36*

CoBr_2 (mol%)	Conversão (%)	Seletividade (%)
1	0	---
5	36	77
10	94	75
25	>99	90
50	96	84

* Condições experimentais: benzaldeído: 0,5 mmol (1 eq.), 4-bromoanisol: 1,5 mmol (3 eq), itaconato de dimetila: 1,0 mmol (2 eq), zinco metálico: 4,5 mmol (3 eq.), brometo de cobalto(II): conforme descrito na tabela em mol% em relação ao 4-bromoanisol, ativação: HCl, acetonitrila: 1 mL, temperatura: 60 °C, tempo: 5 min.

Fonte: elaborada pelo próprio autor.

Posteriormente foi investigada a influência da concentração dos reagentes na conversão e seletividade da reação multicomponente, cujos os resultados são mostrados na tabela 17. O melhor resultado de conversão foi observado com uma concentração maior dos reagentes conforme mostrado na linha 1 dessa tabela. Por isso, essa condição foi a escolhida para dar sequência aos estudos.

Tabela 17 - Estudo da influência da concentração dos reagentes na reação multicomponente mostrada no esquema 36*

Acetonitrila (mL)	Concentração (mol/L)	Conversão (%)	Seletividade (%)
1	0,5	>99	90
2	0,25	92	91
5	0,1	55	95

* Condições experimentais: benzaldeído: 0,5 mmol (1 eq.), 4-bromoanisol: 1,5 mmol (3 eq), itaconato de dimetila: 1,0 mmol (2 eq), zinco metálico: 4,5 mmol (3 eq.), brometo de cobalto(II): 0,375 mmol (25 mol%), ativação: HCl, acetonitrila: conforme descrito na tabela, temperatura: 60 °C, tempo: 5 min.

Fonte: elaborada pelo próprio autor.

Por fim, foram investigadas as influências da temperatura e do tempo da reação multicomponente. Os resultados desses estudos são mostrados nas tabelas 18 e 19 respectivamente. Como é possível observar na tabela 18, a melhor temperatura de reação foi de 60°C (linha 2 da tabela 18). Como pode ser observado na tabela 19, o melhor tempo de reação foi de 3 minutos (linha 3 da tabela 19).

Tabela 18 - Estudo da influência da temperatura na reação multicomponente mostrada no esquema 36*

Temperatura (°C)	Conversão (%)	Seletividade (%)
40	89	85
60	>99	90
80	>99	76

* Condições experimentais: benzaldeído: 0,5 mmol (1 eq.), 4-bromoanisol: 1,5 mmol (3 eq), itaconato de dimetila: 1,0 mmol (2 eq), zinco metálico: 4,5 mmol (3 eq.), brometo de cobalto(II): 0,375 mmol (25 mol%), ativação: HCl, acetonitrila: 1 mL, temperatura: conforme descrito na tabela, tempo: 5 min.

Fonte: elaborada pelo próprio autor.

Tabela 19 - Estudo da influência do tempo na reação multicomponente mostrada no esquema 36*

Tempo (min)	Conversão (%)	Seletividade (%)
1	90	92
2	98	90
3	>99	90
5	>99	90
10	>99	87

* Condições experimentais: benzaldeído: 0,5 mmol (1 eq.), 4-bromoanisol: 1,5 mmol (3 eq), itaconato de dimetila: 1,0 mmol (2 eq), zinco metálico: 4,5 mmol (3 eq.), brometo de cobalto(II): 0,375 mmol (25 mol%), ativação: HCl, acetonitrila: 1 mL, temperatura: 60°C, tempo: conforme descrito na tabela.

Fonte: elaborada pelo próprio autor.

Após a realização desse estudo sobre a influência das diversas condições reacionais do processo multicomponente foi obtida uma condição melhorada que foi comparada com a condição original. Esses dados comparativos são mostrados na tabela 20. Essas reações foram realizadas com aquecimento em reator de micro-ondas CEM Discover® em uma escala de 0,5 mmol do benzaldeído (reagente limitante). As proporções do 4-bromoanisol e do itaconato de dimetila mostradas na tabela 20 são expressas em equivalentes em relação ao benzaldeído, as quantidades de zinco metálico e brometo de cobalto(II) são expressas em equivalentes e em mol% em relação ao 4-bromoanisol, respectivamente.

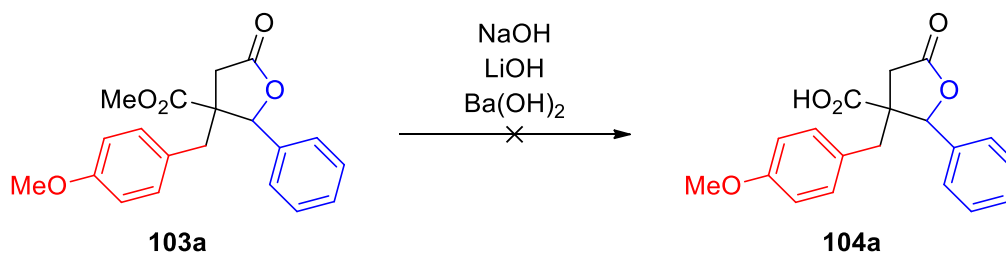
Como é possível observar na tabela 20, as vantagens da condição melhorada em relação à condição original são evidentes, tendo sido possível reduzir a quantidade utilizada de itaconato de dimetila de 5 para 2 equivalentes em relação ao benzaldeído. A ativação prévia do zinco metálico com ácido clorídrico, evita a adição de mais dois reagentes (TFA e DBE) ao meio reacional. O tempo de reação foi reduzido de 20 para 3 minutos com total conversão do benzaldeído, a seletividade na formação do produto **103a** foi maior (aumentando de 75% para 90%) e também foi obtido um maior rendimento do produto isolado (aumentando de 68% para 82%). As desvantagens da reação na condição melhorada em relação à condição original são que houve aumento das quantidades utilizadas do 4-bromoanisol, do zinco metálico e do brometo de cobalto.

Tabela 20 - Comparação entre as condições reacionais original e melhorada utilizadas na reação multicomponente mostrada no esquema 36

Parâmetro da reação multicomponente	Condição	
	Original	Melhorada
Benzaldeído (mmol)	1	1
4-Bromoanisol (eq. em relação ao benzaldeído)	1,6	3
Itaconato de dimetila (eq. em relação ao benzaldeído)	5	2
Acetonitrila (mL)	2	2
Tipo de ativação do catalisador	TFA + DBE	HCl
Zinco (eq. em relação ao 4-bromoanisol)	3	3
Brometo de Cobalto(II) (mol% em rel. ao 4-bromoanisol)	15	25
Temperatura da reação (°C)	60	60
Tempo de reação (min)	20	3
Conversão do benzaldeído (%)	87	>99
Seletividade do produto 103a (%)	75	90
Rendimento do produto isolado (%)	68	82

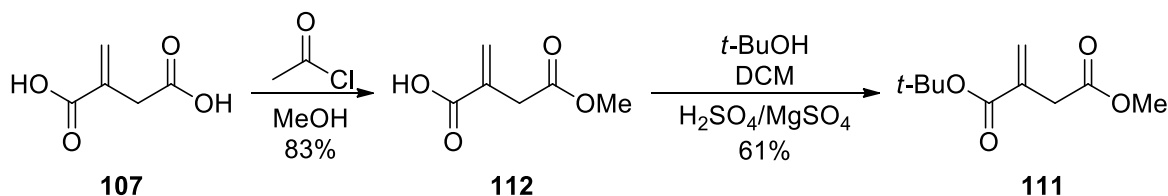
Fonte: elaborada pelo próprio autor.

Após esse estudo das condições reacionais do processo multicomponente e com o composto **103a** obtido, foram realizadas algumas tentativas para hidrolisar o éster metílico desse composto para a obtenção do derivado do ácido paracônico **104a**, conforme mostrado no esquema 38. Foram testadas condições básicas com o uso dos hidróxidos de sódio, lítio e bário e ainda utilizando misturas de solventes como água e THF⁴³⁻⁴⁵. Porém, nessas condições, houve a formação de misturas complexas de produtos das quais não foi possível isolar e caracterizar nenhum produto.

Esquema 38 - Tentativas de hidrolisar o éster metílico do composto **103a**

Fonte: elaborado pelo próprio autor.

Esses resultados para as tentativas de hidrólise do éster metílico do composto **103a** indicaram que essas γ -butirolactonas podem não ser resistentes às condições básicas utilizadas. Diante disso, foi decidido realizar a síntese do diéster misto **111**, conforme mostrado no esquema 39, o qual possui um éster *tert*-butílico no lugar de um dos ésteres metílicos do itaconato de dimetila **25**. O diéster **111** foi preparado conforme mostrado no esquema 39. Primeiramente, foi realizada a esterificação seletiva do ácido itacônico (**107**) com cloreto de acetila em metanol, fornecendo o composto **112** com 83% de rendimento.¹⁴⁷ Esse composto foi submetido a reação de esterificação do ácido carboxílico com *tert*-butanol em diclorometano na presença de ácido sulfúrico e sulfato de magnésio. Após purificação por cromatografia em coluna de sílica gel, utilizando como eluente uma mistura de *n*-hexano e acetato de etila na proporção de 9:1, respectivamente, o diéster **111** foi obtido com 61% de rendimento.¹⁴⁸

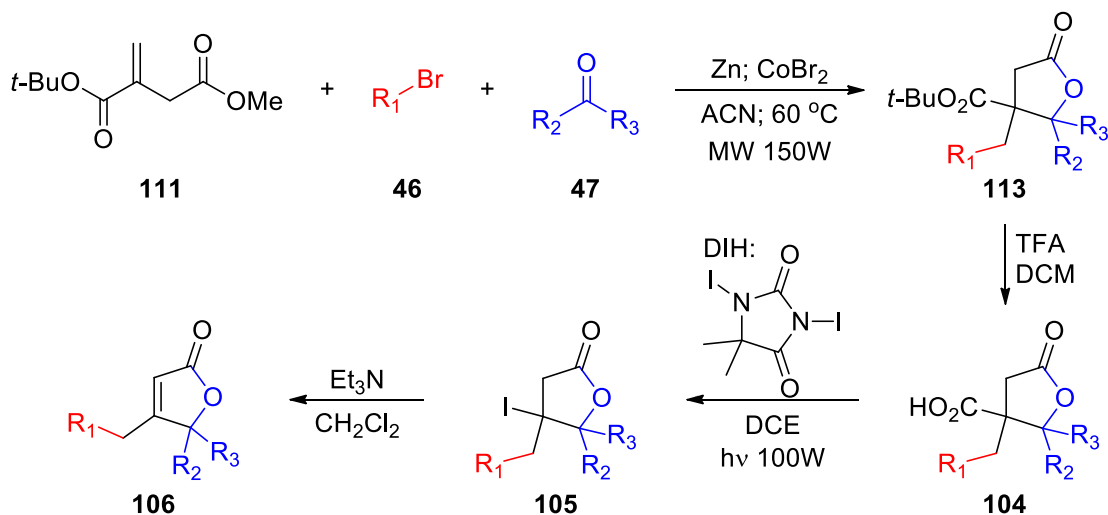
Esquema 39 - Síntese do diéster 2-metilenosuccinato de 1-*tert*-butila e 4-metila (**111**)

Fonte: elaborado pelo próprio autor.

A síntese do diéster misto **111** foi realizada porque os ésteres *tert*-butílicos podem ser convertidos nos ácidos carboxílicos correspondentes em condições ácidas menos drásticas e em solventes orgânicos com o uso de ácido trifluoroacético.^{149–153} Sendo assim, esse diéster pode ser utilizado no processo multicomponente para a obtenção das γ -butirolactonas **113**, as quais podem ter seus ésteres *tert*-butílicos convertidos em ácido carboxílicos mais facilmente

produzindo os derivados do ácido paracônico **104** que, posteriormente, podem ser convertidos nas butenolidas **106**, conforme mostrado no esquema 40.

Esquema 40 - Síntese de γ -butirolactonas, derivados do ácido paracônico e butenolidas utilizando o diéster **111** no processo multicomponente



Fonte: elaborado pelo próprio autor.

Com o diéster **111** em mãos, primeiramente foram realizadas duas reações do processo multicomponente utilizando a condição original e a condição melhorada mostradas anteriormente na tabela 20. Isso foi realizado com o intuito de verificar se o estudo das condições reacionais do processo multicomponente realizado com o itaconato de dimetila **25** poderia ser expandido para o diéster **111**. Essas reações foram realizadas utilizando o diéster **111**, no lugar do itaconato de dimetila **25**, 4-bromoanisol (**46b**) e benzaldeído (**47b**) e em uma escala de 0,5 mmol em relação ao benzaldeído, conforme mostrado no esquema 40. Após a purificação, do produto bruto obtido, por cromatografia em coluna de sílica gel, utilizando como eluente uma mistura de *n*-hexano e acetato de etila na proporção de 9:1, respectivamente, foi obtida a γ -butirolactona **113g** de interesse com rendimentos de 65% e 58% para a condição melhorada e para a condição original, respectivamente. Isso mostrou que o estudo realizado para o itaconato de dimetila pode ser expandido para o diéster **111**.

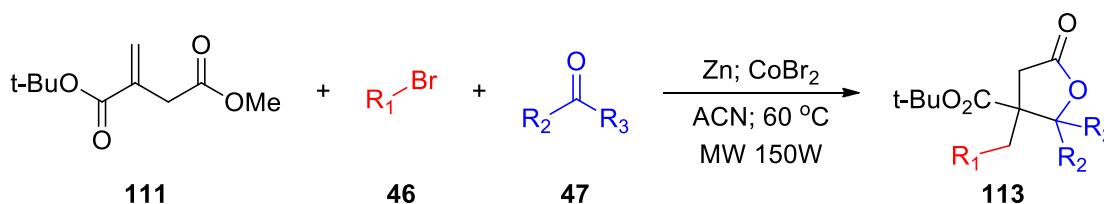
Em seguida, foi realizada a reação multicomponente do composto **111** com diferentes compostos carbonílicos (aldeídos e cetonas) e haletos aromáticos, conforme mostrado no esquema 41 e na tabela 21. Essas reações foram realizadas de acordo com a condição melhorada para o processo multicomponente mostrada na tabela 20, com pequenas mudanças.

Foi utilizado 2 mmol do composto carbonílico e a quantidade dos outros reagentes foi aumentada proporcionalmente. O tempo de reação foi aumentado para 5 minutos para que houvesse o consumo total do reagente limitante, ou seja, do composto carbonílico, cujo o consumo foi acompanhado por cromatografia em fase gasosa e/ou cromatografia em camada delgada.

Essas reações forneceram as γ -butirolactonas **113a** a **113i** com rendimentos que variaram de 53% a 93%. Em todas as reações realizadas houve a formação do produto na forma de dois diastereoisômeros com proporções em torno de 60:40, sendo que, o diastereoisômero formado majoritariamente foi o que possui os grupos substituintes aromáticos (ou alquila para o composto **113e**) com a configuração relativa *syn*. O diastereoisômero formado em menor proporção possui esses grupos substituintes com configuração relativa *anti*.

De maneira geral, os diastereoisômeros formados puderam ser separados por cromatografia em coluna de sílica gel utilizando como eluente uma mistura de *n*-hexano e acetato de etila na proporção de 9:1, respectivamente. Porém, nas reações mostradas nas linhas 5 a 9 da tabela 21, apesar dos diastereoisômeros terem sido separados por cromatografia em coluna de sílica gel, foi observado que um dos diastereoisômeros não foi obtido em estado puro. Nas reações mostradas nas linhas 5 e 6 da tabela 21 o produto obtido estava contaminado com o diéster **111**. Nas reações mostradas nas linhas 7 e 8 da tabela 21 o produto obtido estava contaminado com um subproduto da reação direta do haleto (após a formação do organometálico) com o aldeído. Na reação para a reação mostrada na linha 9 da tabela 21 o produto obtido estava contaminado com o subproduto de homoacoplamento do haleto utilizado na reação. Isso resultou na necessidade de realizar novas purificações utilizando outro eluente (*n*-hexano/éter etílico), ou mudanças na proporção dos eluentes ou aumento da relação entre a quantidade de sílica gel utilizada e o produto a ser purificado.

Esquema 41 - Síntese das γ -butirolactonas **113**



Fonte: elaborado pelo próprio autor.

Tabela 21 - Síntese das γ -butirolactonas **113** conforme o esquema 41

(continua)

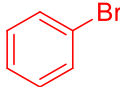
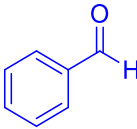
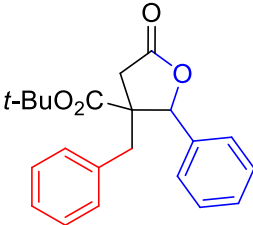
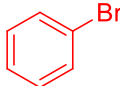
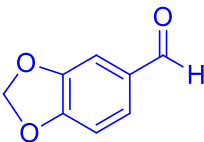
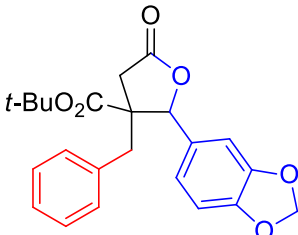
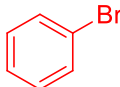
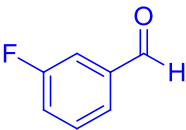
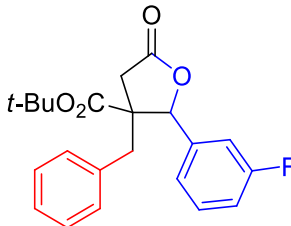
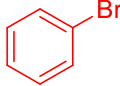
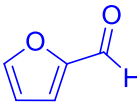
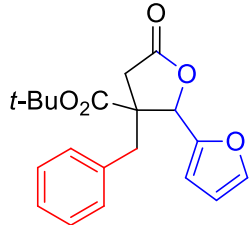
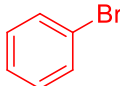
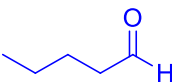
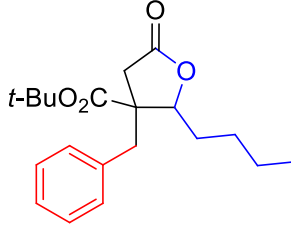
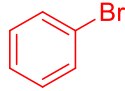
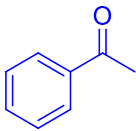
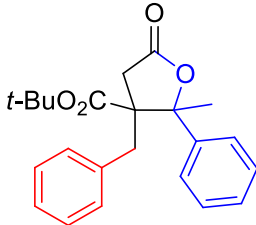
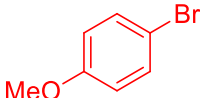
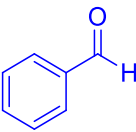
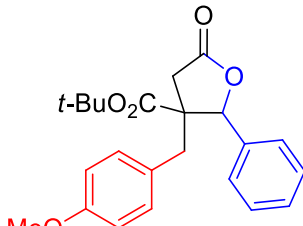
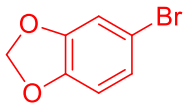
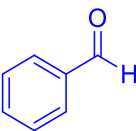
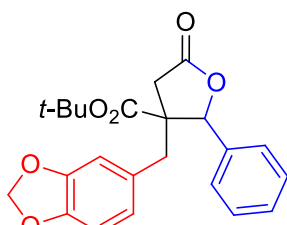
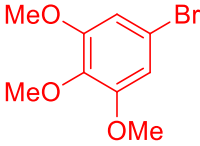
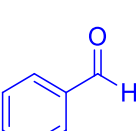
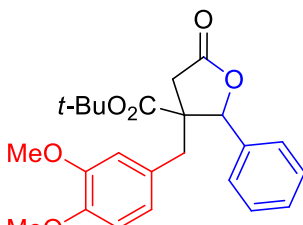
	Haleto Aromático	Composto carbonílico	Produto	Rendimento* (Diastereosseletividade)**
1				74% (62:38)
	46a	47b	113a	
2				93% (64:36)
	46a	47c	113b	
3				88% (63:37)
	46a	47k	113c	
4				85% (59:41)
	46a	47g	113d	
5				59% (51:49)
	46a	47l	113e	

Tabela 21 - Síntese das γ -butirolactonas **113** conforme o esquema 41

(conclusão)

	Haleto Aromático	Composto carbonílico	Produto	Rendimento* (Diastereosseletividade)**
6				72% (55:45)
	46a	47m	113f	
7				65% (65:35)
	46b	47b	113g	
8				60% (65:35)
	46c	47b	113h	
9				53% (62:38)
	46d	47b	113i	

* Rendimento isolado considerando os dois diastereoisômeros.

** Determinada por RMN de ^1H .

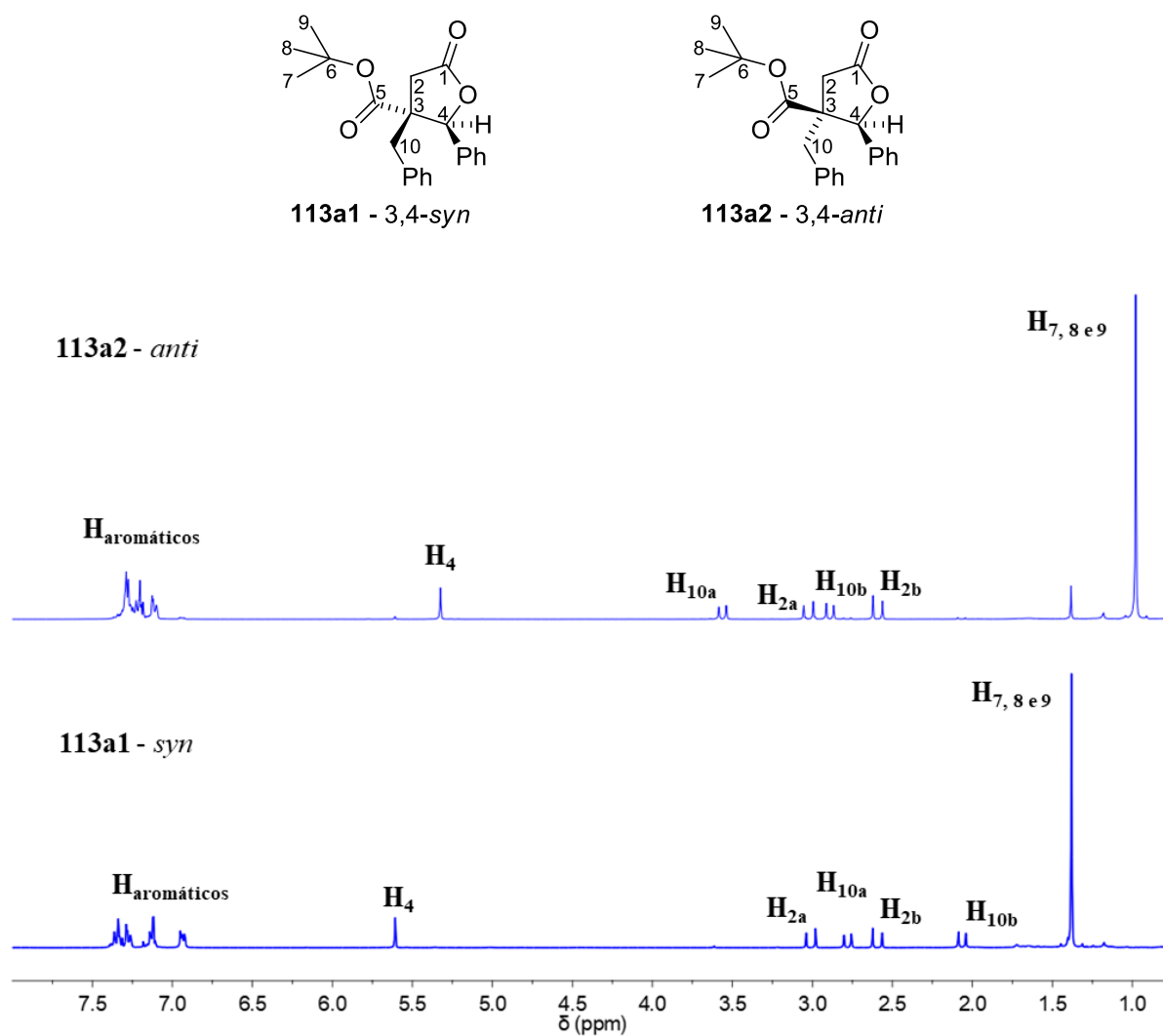
Fonte: elaborada pelo próprio autor.

Um ponto importante a ser observado nessas reações multicomponentes, é que, contrariamente aos derivados de maculalactonas **48**, as γ -butirolactonas **113** apresentaram o diastereoisômero formado majoritariamente com a configuração relativa *syn* entre os substituintes dos carbonos 3 e 4. As configurações relativas dos diastereoisômeros das γ -butirolactonas **113** foram determinadas por experimentos de RMN de NOESY.

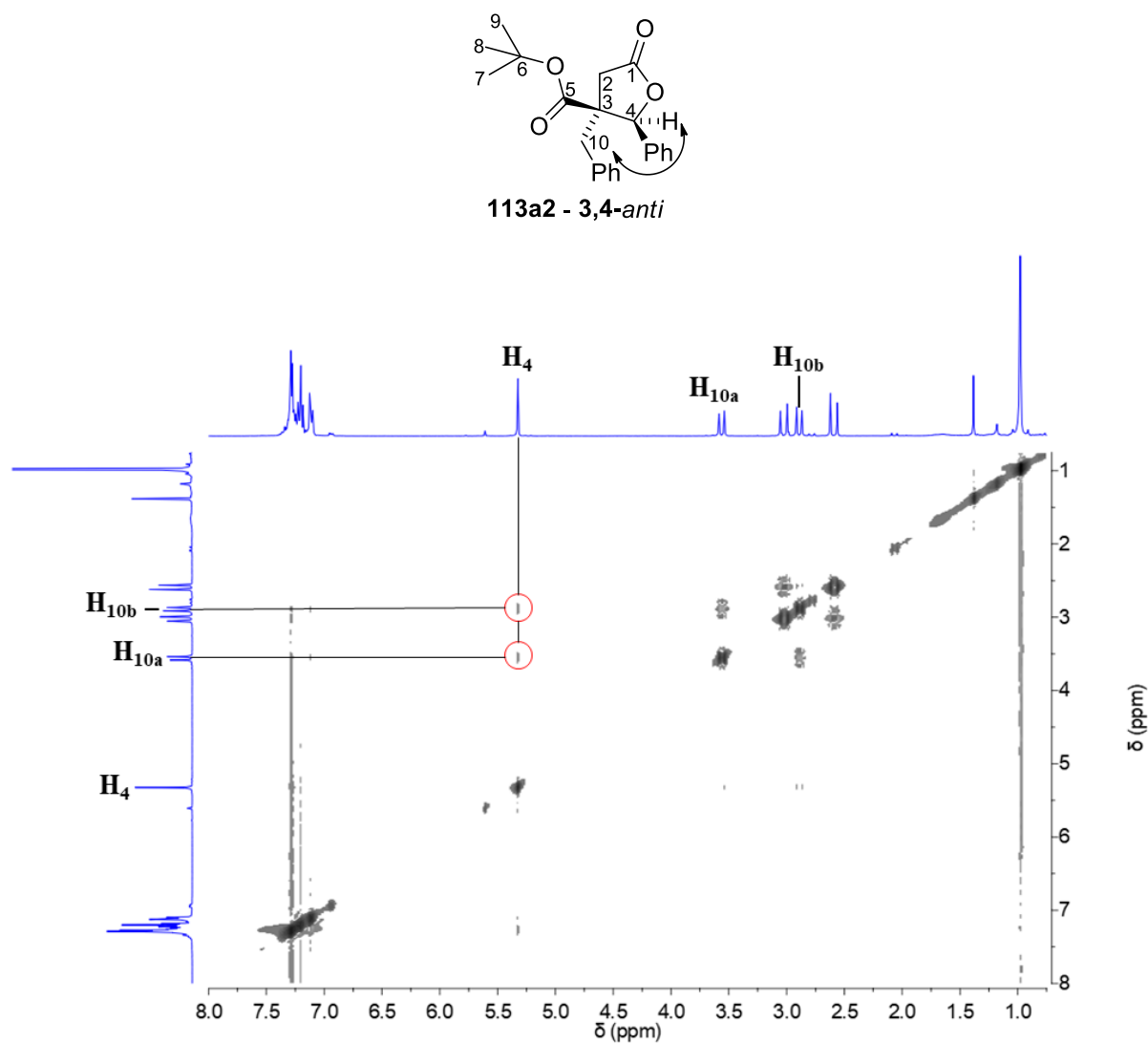
A figura 30 mostra os espectros de RMN de ^1H dos diastereoisômeros (**113a1** - 3,4-*syn* e **113a2** - 3,4-*anti*) da γ -butirolactona **113**. Como é possível observar nesses espectros, o deslocamento químico do hidrogênio 4 é um importante indicio da configuração relativa dessas γ -butirolactonas pois quando esse hidrogênio está próximo da carboxila 5 seu deslocamento é maior (espectro do diastereoisômero **113a1**- 3,4-*syn*) do que quando está mais distante da carboxila 5 (espectro do diastereoisômero **113a2** - 3,4-*anti*). Essas mesmas observações experimentais também foram encontradas nos diastereoisômeros do derivado de maculalactonas **48e**, conforme descrito no capítulo 2.

A figura 31 mostra o espectro de RMN de NOESY do diastereoisômero **113a2**. Como pode ser observado para esse diastereoisômero há o efeito NOE entre o hidrogênio 4 e os hidrogênios 10a e 10b, o que indica que a configuração relativa entre os substituintes dos carbonos 3 e 4 é *anti* para esse diastereoisômero. Por outro lado, a figura 32 mostra o espectro de RMN de NOESY do diastereoisômero **113a1** e, como pode ser observado, não há correlação entre o hidrogênio 4 e os hidrogênios 10a e 10b, indicando que a configuração relativa entre os substituintes dos carbonos 3 e 4 é *syn* para esse diastereoisômero.

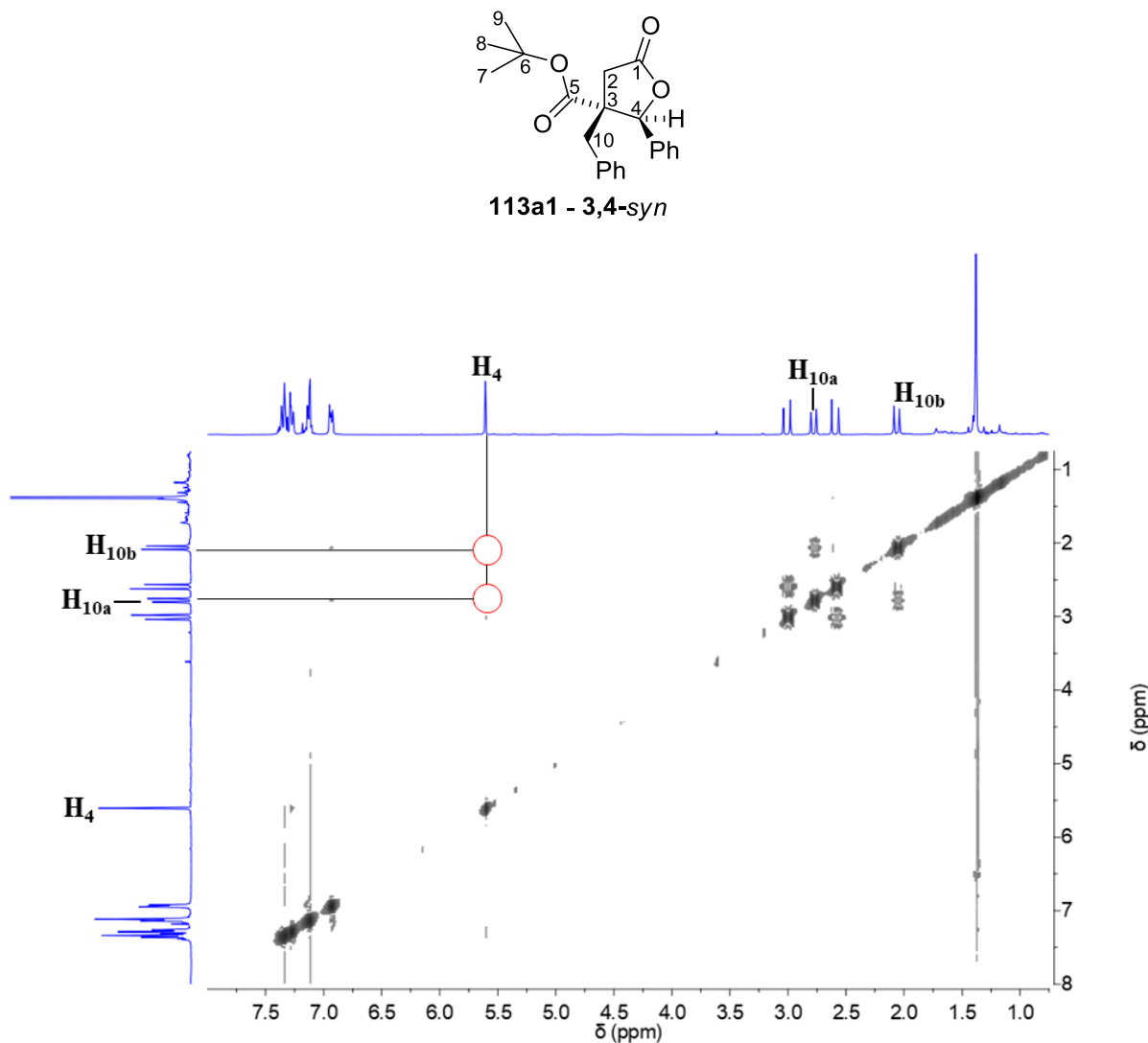
Portanto, a partir das análises de RMN de NOESY dos diastereoisômeros da γ -butirolactona **113a** pode ser concluído que o diastereoisômero **113a1**, formado em maior proporção, possui a configuração relativa 3,4-*syn* e o diastereoisômero **113a2**, formado em menor proporção, possui a configuração relativa 3,4-*anti*. O mesmo perfil nas análises de RMN de NOESY foi observado para os diastereoisômeros das outras γ -butirolactonas **113** obtidas e mostradas na tabela 21, sendo que em todos os casos o diastereoisômero formado majoritariamente possui a configuração relativa 3,4-*syn*.

Figura 30 - Espectros de RMN de ^1H dos diastereoisômeros da γ -butirolactona **113**

Fonte: elaborada pelo próprio autor.

Figura 31 - Espectro de RMN de NOESY do diastereoisômero **113a2** - 3,4-*anti*

Fonte: elaborada pelo próprio autor.

Figura 32 - Espectro de RMN de NOESY do diastereoisômero **113a1** - 3,4-*syn*

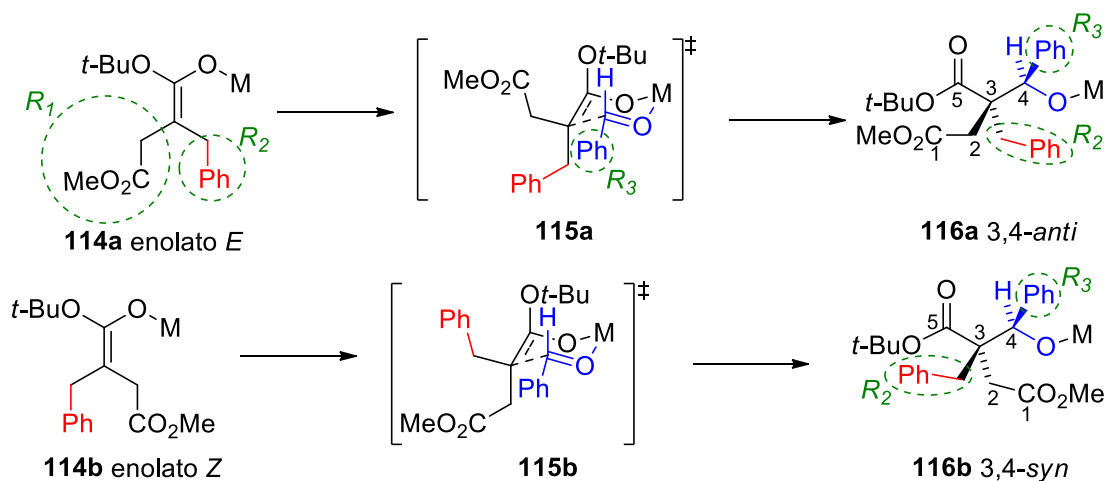
Fonte: elaborada pelo próprio autor.

A configuração relativa apresentada pelos diastereoisômeros das γ -butirolactonas **113** pode ser justificada com base no mecanismo proposto para a reação multicomponente mostrado no esquema 8. Assim como ocorreu para os derivados de maculactonas **48**, a configuração relativa dos substituintes dos carbonos 3 e 4 pode ser determinada pelo estado de transição cíclico de seis membros formado durante a reação aldólica, conforme mostrado anteriormente nos esquemas 18 e 19.

No esquema 42 adiante, é ilustrada uma possível explicação para as configurações relativas obtidas para a γ -butirolactonas **113a**, com base no mecanismo proposto para a reação multicomponente.²⁵⁻²⁷ Após a geração do organometálico a partir do bromobenzeno e a reação de adição-1,4 ao diéster **111**, podem ser formados os enolatos **114a** e **114b** com as

configurações *E* e *Z*, respectivamente. O enolato *E* (**114a**), que forma o estado de transição cíclico **115a** com o substituinte maior R_2 na posição axial, fornece o intermediário **116a** com a configuração relativa 3,4-*anti* entre os substituintes R_2 e R_3 . O oposto ocorre para o enolato *Z* (**114b**), que forma o estado de transição cíclico **115b**, no qual o substituinte mais volumoso encontra-se na posição equatorial, fornecendo o intermediário **116b** que possui a configuração relativa 3,4-*syn* entre os substituintes R_2 e R_3 . Para sistemas cíclicos de seis membros, a conformação cadeira com o substituinte mais volumoso em posição equatorial é a mais estável. Portanto, espera-se que o intermediário **116b**, com os substituintes R_2 e R_3 possuindo a configuração relativa 3,4-*syn*, seja o produto principal dessa etapa da reação multicomponente.^{112–114}

Esquema 42 – Mecanismo proposto para a configuração relativa apresentada pelas γ -butirolactonas **113**

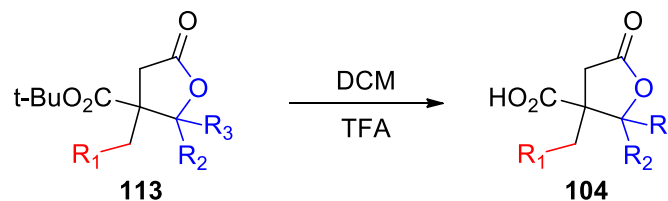


Fonte: elaborado pelo próprio autor.

Com as γ -butirolactonas **113** obtidas foi iniciada a síntese de derivados do ácido paracônico **104**, conforme mostrado adiante no esquema 43 e na tabela 22.^{149–153} Porém, até o presente momento, ainda não foram realizadas as reações com todos os compostos. Como foi possível separar os diastereoisômeros das γ -butirolactonas **113** através de cromatografia em coluna de sílica gel, esses diastereoisômeros foram utilizados separadamente na síntese dos derivados do ácido paracônico **104**, conforme mostrado na tabela 22.

Essas reações para a remoção do grupo *tert*-butil foram realizadas com o uso de 0,5 mmol da γ -butirolactona **113**, a qual foi dissolvida em diclorometano anidro (1 mL) em um balão de uma boca com um tubo secante. Em seguida, foi adicionado ácido trifluoroacético

(0,5 mL) e 1,4-dimetoxibenzeno (1,5 mmol) como sequestrante de cátions e a reação foi mantida sob agitação magnética por 2 horas. Após esse período, o solvente e o ácido trifluoroacético foram eliminados sob pressão reduzida fornecendo um óleo marrom que foi dissolvido em diclorometano (15 mL). A fase orgânica foi extraída com solução saturada de bicarbonato de sódio (3 x 5 mL) e, em seguida, a fase aquosa foi acidificada com ácido clorídrico concentrado até pH 1, e posteriormente extraída com diclorometano (3 x 15 mL), o combinado orgânico foi lavado com solução saturada de cloreto de sódio, secado com sulfato de magnésio anidro, filtrado e o solvente foi eliminado sob pressão reduzida fornecendo um sólido branco que foi purificado através de uma pequena coluna de sílica gel (volume de 5 mL), utilizando como eluente primeiramente diclorometano (20 mL) e, na sequência, metanol (20 mL). A fração contendo metanol, após eliminação do solvente sob pressão reduzida, forneceu os derivados do ácido paracênico **104** mostrados na tabela 22 com rendimentos que variaram de 77 a 94%.

Esquema 43 - Síntese de derivados do ácido paracônico **104**

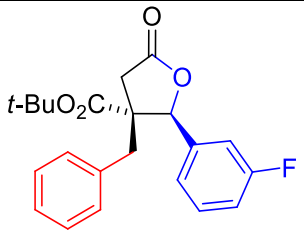
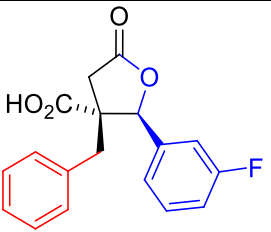
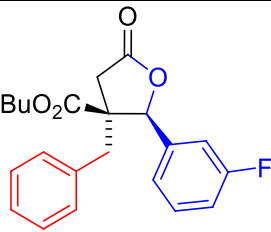
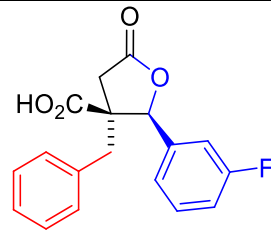
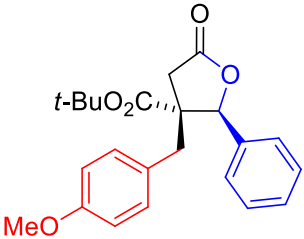
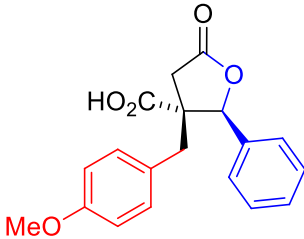
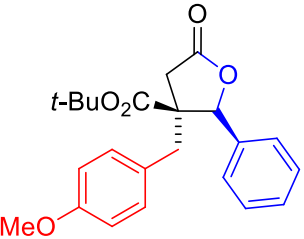
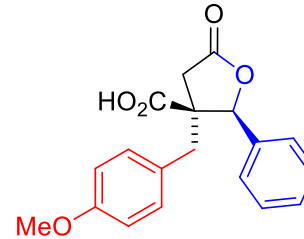
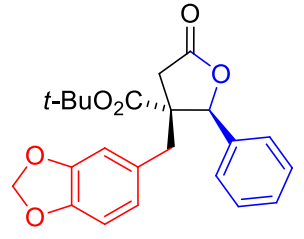
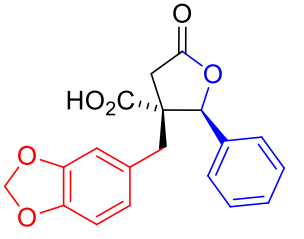
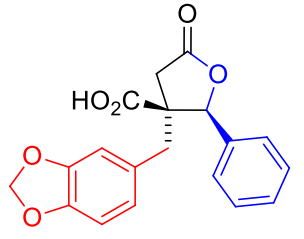
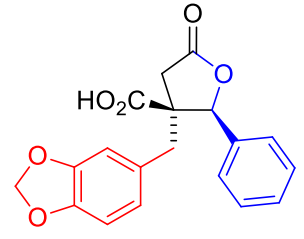
Fonte: elaborado pelo próprio autor.

Tabela 22 - Síntese de derivados do ácido paracônico **104** conforme o esquema 43*(continua)*

Reação	γ -butirolactona	Produto - Rendimento	Reação	γ -butirolactona	Produto - Rendimento
1	<p style="text-align: center;">113a1</p>	<p style="text-align: center;">104a1 - 95%</p>	2	<p style="text-align: center;">113a2</p>	<p style="text-align: center;">104a2 - 94%</p>
3	<p style="text-align: center;">113b1</p>	<p style="text-align: center;">104b1 - 90%</p>	4	<p style="text-align: center;">113b2</p>	<p style="text-align: center;">104b2 - 92%</p>

Tabela 22 - Síntese de derivados do ácido paracônico **104** conforme o esquema 43

(continuação)

Reação	γ -butirolactona	Produto - Rendimento	Reação	γ -butirolactona	Produto - Rendimento
5	 113c1	 104c1 - 83%	6	 113c2	 104c2 - 80%
7	 113g1	 104g1 - 77%	8	 113g2	 104g2 - 81%
9	 113h1	 104h1 - 86%	10	 113h2	 104h2 - 90%

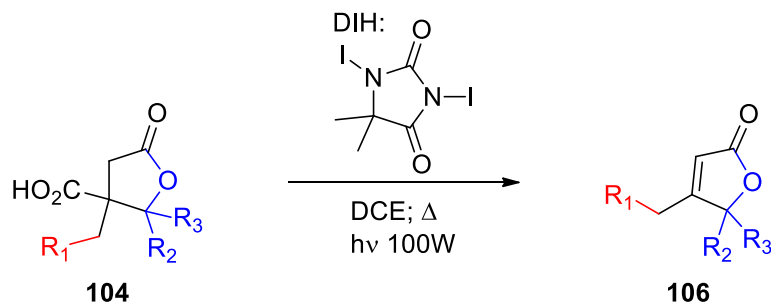
Fonte: elaborada pelo próprio autor.

Com a obtenção dos derivados do ácido paracênico **104** foi iniciado o estudo sobre a síntese das butenolidas **106** conforme mostrado no esquema 44 e na tabela 23.¹⁴⁰ Até o momento, foram realizadas somente duas reações com os compostos **113a1** e **113c1**, os quais forneceram as butenolidas **106a** e **106c** com rendimentos de 55 e 48%, respectivamente.

Essas reações foram realizadas com 0,25 mmol do derivado do ácido paracênico, o qual foi dissolvido em 5 mL de dicloroetano anidro em um balão de uma boca com um condensador de refluxo e um tubo secante de sílica gel azul. Em sequência, foi adicionado 1,3-di-iodo-5,5-dimetil-hidantoína (DIH; 0,5 mmol). A reação foi aquecida ao refluxo e irradiada com uma lâmpada de filamento de tungstênio de 100 W por 30 minutos. Após esse período, a mistura reacional foi resfriada, diluída com diclorometano (10 mL) e lavada com solução saturada de tiosulfato de sódio. A fase aquosa foi extraída com diclorometano (3 x 10 mL), o combinado orgânico foi lavado com solução saturada de bicarbonato de sódio e solução saturada de cloreto de sódio, seco com sulfato de magnésio anidro, filtrado e o solvente foi eliminado sob pressão reduzida, fornecendo um óleo amarelo.

Ao realizar as análises de RMN de ¹H desses óleos amarelos, foi observado que o produtos de interesse, ou seja, as butenolidas **106a** e **106c** já estavam presentes nesses produtos brutos e não foi observada a presença do intermediário **105**, o qual era esperado, conforme mostrado no esquema 40. A próxima etapa sintética para obtenção das butenolidas de interesse seria a reação com trietilamina para que ocorresse a eliminação de HI e formação da dupla ligação, porém, foi observado que a solução de bicarbonato de sódio saturada já foi uma base forte o suficiente para realizar essa reação de eliminação.

Sendo assim, os produtos foram purificados por cromatografia em coluna de sílica gel utilizando como eluente somente diclorometano sendo obtido as butenolidas de interesse.

Esquema 44 - Síntese das butenolidas 106

Fonte: elaborado pelo próprio autor.

Tabela 23 - Síntese das butenolidas 106 conforme o esquema 44

Reação	Derivado do ácido paracônico	Butenolida - Rendimento
1		 106a - 55%
2		 106c - 48%

Fonte: elaborada pelo próprio autor.

Em resumo, a metodologia proposta para a obtenção de γ -butirolactonas, derivados do ácido paracônico e butenolidas tem-se mostrado eficiente. Até o presente momento, foram obtidas nove γ -butirolactonas que, ao terem seus diastereoisômeros separados, forneceram 18 compostos. Com uma parte dessas γ -butirolactonas foram realizadas as reações para obtenção dos derivados do ácido paracônico sendo obtidos 14 compostos. E por meio da reação para obtenção das butenolidas foi possível obter 2 compostos. Os compostos obtidos deverão ser encaminhados para estudos de suas atividades biológicas como leishmanicida e antitumoral.

Conclusões

Ao analisar os três capítulos desta tese de doutorado pode ser concluído, resumidamente, que a metodologia sintética desenvolvida para a obtenção dos derivados de maculalactonas, apresentada no capítulo 1, mostrou-se eficiente. Isso porque por esse processo multicomponente foi possível obter 12 compostos com rendimentos entre 31% e 93%, os quais foram obtidos na forma de misturas de quatro diastereoisômeros sendo que os diastereoisômeros formados preferencialmente puderam ser isolados por recristalização diastereosseletiva. Porém, quando os derivados de maculalactonas obtidos foram submetidos a ensaios biológicos para verificar as suas propriedades leishmanicidas, eles não apresentaram resultados promissores.

Com um dos derivados de maculalactonas obtido foi realizada a purificação por cromatografia líquida de alta eficiência dos quatro diastereoisômeros formados e para determinar as configurações relativas dos quatro diastereoisômeros foi realizado um estudo combinando experimentos de ressonância magnética nuclear e química computacional, conforme descrito no capítulo 2. Através desse estudo, onde foram comparados os deslocamentos químicos de RMN de ^1H e de ^{13}C , foi possível determinar as configurações relativas dos quatro diastereoisômeros, que se mostraram de acordo com a atribuição inicialmente realizada por meio dos experimentos de RMN de NOEDiff. Esses resultados corroboram o mecanismo proposto para o processo multicomponente utilizado na síntese de derivados de maculalactonas.

No capítulo 3, foi proposta uma nova metodologia para realizar a síntese de diversas γ -butirolactonas, derivados do ácido paracônico e butenolidas. Os estudos iniciais dessa metodologia, utilizando o itaconato de dimetila não obtiveram sucesso pois não foi possível realizar a hidrólise do éster metílico presente nas γ -butirolactonas, as quais poderiam fornecer os derivados do ácido paracônico. Esse problema foi contornado utilizando o diéster 2-metileno-succinato de 1-*terc*-butila e 4-metila, que possui um grupo *terc*-butil em um dos ésteres do itaconato. As γ -butirolactonas obtidas pelo processo multicomponente utilizando esse diéster puderam ter os seus grupos *terc*-butílicos convertidos em ácidos carboxílicos por meio de uma reação com ácido trifluoroacético fornecendo os derivados do ácido paracônico de interesse. Dois desses compostos também foram convertidos em butenolidas através de uma reação de iodação descarboxilativa seguida da eliminação de ácido iodídrico. Com esses

resultados é possível concluir que a metodologia utilizada para a obtenção de diversas γ -butirolactonas, derivados do ácido paracênico e butenolidas tem-se mostrado eficiente.

Portanto, mais alguns derivados do ácido paracênico e butenolidas deverão ser obtidos e esses compostos serão submetidos a ensaios biológicos para terem as suas atividades leishmanicidas e antitumorais avaliadas. Devido às diversidades estruturais apresentadas por esses compostos e por ter sido possível isolar os diastereoisômeros das γ -butirolactonas obtidas, espera-se ser possível obter informações importantes quanto a relação estrutura-atividade desses compostos. Dessa maneira, pode ser concluído que os objetivos desta tese de doutorado foram atingidos parcialmente.

Materiais e métodos

Nesta seção são mostrados os procedimentos experimentais referentes aos capítulos 1, 2 e 3. Em anexo à esta tese segue um CD com os dados experimentais e espectroscópicos dos compostos obtidos nesses três capítulos.

A maioria dos compostos foi nomeada conforme recomendações oficiais da *International Union of Pure and Applied Chemistry* (IUPAC) para nomenclatura de compostos orgânicos.

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de ^1H , 300, 400 ou 500 MHz) foram obtidos em espectrômetros Bruker DPX-300, Bruker DRX-400 ou Bruker DRX-500. Os deslocamentos químicos (δ) estão relatados em parte por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS), utilizado como padrão interno, colocando-se entre parênteses a multiplicidade, a constante de acoplamento (J) em Hertz (Hz) e o número de hidrogênios foi deduzido da integral relativa.

Os espectros de ressonância magnética nuclear de carbono-13 (^{13}C -RMN, 75, 100 ou 125 MHz) foram obtidos em espectrômetros Bruker DPX-300, Bruker DRX-400 ou Bruker DRX-500 e foram traçados de acordo com a conveniência, utilizando-se as seguintes técnicas: BB-Broad Band (^{13}C {1H} - Carbono Totalmente Desacoplado de Hidrogênio) e DEPT-135 - Distortionless Enhancement by Polarization Transfer.

As análises por cromatografia em fase gasosa foram realizadas em um cromatógrafo de fase gasosa equipado com um detector de ionização por chama (GC-FID), marca Shimadzu, modelo GC-2010 Plus, dotado de injetor automático modelo AOC-20i+s. Foi usada uma coluna Restek Rtx-5®, de espessura do filme: 0,25 μm , comprimento de 30 metros e diâmetro interno: 0,25 mm, composta de 5% de difenilpolisiloxano e 95% de dimetilpolisiloxano, utilizando como gás de arraste nitrogênio (99,999%) com velocidade linear de 36,8 cm/s. A programação de aquecimento da coluna foi a seguinte: 80 °C por 2 minutos, em seguida 30 °C por minuto até atingir 320 °C e essa temperatura foi mantida por 10 minutos.

As reações com aquecimento por irradiação de micro-ondas foram realizadas em reator de micro-ondas CEM Discover® operando com potência máxima de 150 W.

Os espectros de massas foram obtidos em um equipamento Shimadzu QP2010Plus (Shimadzu Corporation, Kyoto, Japão), equipado com injetor automático AOC-20i, fonte de ionização por elétrons (IE-EM) e analisador quadrupolar do tipo filtro de massas. Para a dissolução da amostra foi utilizado acetato de etila grau espectroscópico (marca Mallinkrodt).

A separação cromatográfica foi realizada em coluna capilar Rtx5-MS (Restek), utilizando hélio (99,999%) como gás de arraste, a uma velocidade linear de 36,8 cm/s. A programação de temperatura foi a mesma descrita acima. A amostra eluída da coluna cromatográfica foi direcionada pelo divisor de fluxo para a fonte de ionização, na razão de 1:20. A temperatura da fonte foi ajustada em 300 °C e a energia do feixe de elétrons foi de 70 eV. O analisador foi ajustado para separar íons de m/z entre 45 e 600.

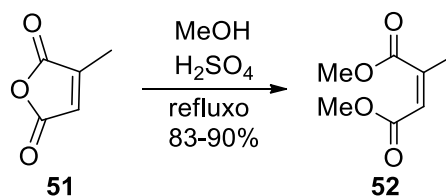
Os espectros de infravermelho foram obtidos em um equipamento Shimadzu IRPrestige-21 com cristal de germânio. As amostras foram analisadas diretamente no estado sólido ou no estado líquido utilizando a técnica de ATR (*Attenuated Total Reflection*).

As análises por cromatografia em camada delgada foram realizadas utilizando-se placas de sílica gel 60 da Merck®.

Os solventes e reagentes comerciais foram convenientemente purificados conforme métodos usuais.¹⁴⁶

4.1 Procedimentos experimentais referentes ao “Capítulo 1 - Síntese de derivados de maculalactonas por processo multicomponente”

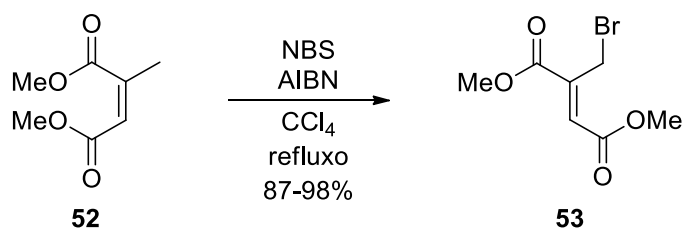
2-Metilmaleato de dimetila (52):



Em um balão de 100 mL de três bocas, munido de agitação magnética, condensador de refluxo e sob atmosfera de nitrogênio, adicionou-se 40 mL de metanol, anidrido citracônico (51, 40 mmol, 3,60 mL) e 0,5 mL de ácido sulfúrico concentrado. A mistura reacional foi aquecida sob refluxo e mantida sob agitação magnética por 14 horas. Após esse período, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e acetato de etila foi adicionado ao resíduo obtido. Essa solução orgânica foi lavada sucessivamente com água destilada, com solução saturada de bicarbonato de sódio, com solução saturada de cloreto de sódio e, em seguida, foi secada com sulfato de magnésio anidro. Após filtração, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida, obtendo-se um óleo amarelo.

Rendimento: 5,6671 g; 36 mmol (90%).

2-Bromometil-fumarato de dimetila (53):

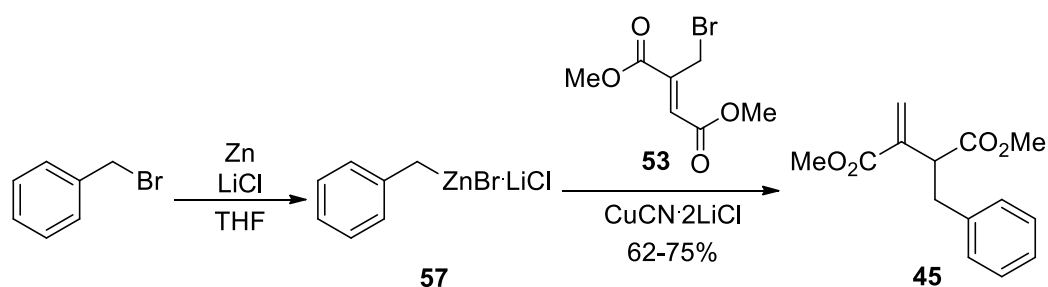


Em um balão de 250 mL de três bocas, munido de agitação magnética, condensador de refluxo e sob atmosfera de nitrogênio, adicionou-se 150 mL de tetracloreto de carbono, 2-metilmaleato de dimetila (3, 30 mmol, 4,7456 g), *N*-bromosuccinimida (45 mmol, 8,0127 g) e AIBN (1,22 mmol, 0,2012 g). A mistura reacional foi aquecida sob refluxo e mantida sob agitação magnética por 48 horas. Após esse período, a mistura reacional foi resfriada com um

banho de gelo e água. O sobrenadante foi filtrado e lavado com tetracloreto de carbono previamente resfriado a 0 °C. O combinado orgânico foi lavado sucessivamente com água e com solução saturada de cloreto de sódio, secado com sulfato de magnésio anidro, filtrado e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel utilizando como eluente uma mistura de *n*-hexano e acetato de etila na proporção 7:3, respectivamente, fornecendo o produto **4** como um óleo amarelo.

Rendimento: 6,9693 g; 29,4 mmol (98%).

2-Benzil-3-metileno-succinato de dimetila (**45**):



Preparação do derivado organozinco (**57**) a partir do brometo de benzila

Em um balão de 25 mL de três bocas sob atmosfera de argônio, adicionou-se cloreto de lítio anidro (20 mmol, 0,8563 g) que foi secado sob vácuo (1 mmHg), à temperatura entre 150 e 170 °C por 20 minutos. Em seguida, quebrou-se o vácuo com argônio e adicionou-se zinco metálico em pó (28 mmol, 1,8306 g) que foi secado sob vácuo (1 mmHg), à temperatura entre 150 e 170 °C por 20 minutos. Em seguida, quebrou-se o vácuo com argônio e transferiu-se, rapidamente, essa mistura sólida para um balão de 50 mL de três bocas, com um funil de adição de 25 mL acoplado sob atmosfera de argônio. Em seguida, sob agitação magnética, adicionou-se 15 mL de THF, 1,2 dibromoetano (1,4 mmol; 121 μ L), cloreto de trimetilsilano (0,28 mmol, 36 μ L) e resfriou-se a suspensão com um banho de gelo e água. Através do funil de adição, adicionou-se lentamente brometo de benzila (20 mmol, 2,40 mL) dissolvido em 5 mL de THF anidro sobre a mistura de zinco metálico e cloreto de lítio em THF. Após o término da adição, deixou-se a mistura reacional aquecer à temperatura ambiente obtendo-se o organozinco **57**, que foi titulado com iodo conforme descrito abaixo.

Titulação do derivado organozinco (57)

Em um balão de 25 mL de duas bocas, munido de agitação magnética e sob atmosfera de argônio, adicionou-se iodo (0,1248 g), 5 mL de uma solução $0,5 \text{ mol.L}^{-1}$ de cloreto de lítio em THF anidro e resfriou-se essa solução a 0°C com um banho de gelo e água. Em seguida, com uma seringa graduada ($1 \text{ mL} \div 100$), coletou-se 1 mL da solução do derivado organozinco **57** e adicionou-se gota a gota sobre a solução de iodo até a mudança da cor marrom dessa solução para amarelo pálido. Com a massa exata do iodo (0,1248 g) e o volume gasto do derivado organozinco **57** ($0,70 \times 10^{-3} \text{ L}$) foi possível calcular a sua concentração com a equação abaixo, cujo valor obtido foi $0,70 \text{ mol.L}^{-1}$.

$$M = \frac{m}{MM \times V}$$

Onde:

M: Molaridade da solução do organozinco **57** em mol/litro.

m: Massa de iodo (I_2) em gramas.

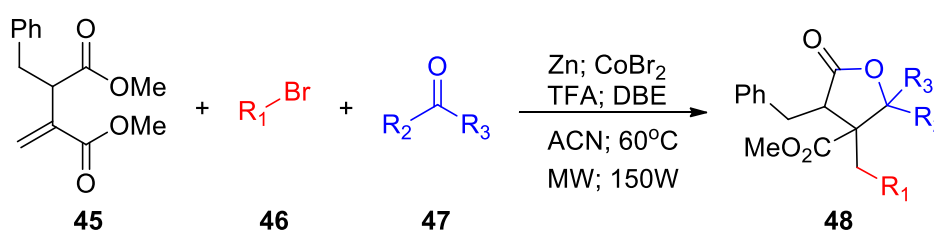
MM: Massa molar do iodo (I_2) em gramas/mol.

V: Volume gasto do organozinco **7** em litros.

Reação SN_2 do derivado organozinco (57) com o composto 53

Em um balão de 25 mL de três bocas, munido de agitação magnética e sob atmosfera de argônio, adicionou-se a solução do derivado organozinco **57** (10 mmol, 14,3 mL), que foi resfriada a temperatura entre -30 e -20°C com um banho de gelo seco e etanol. Em seguida, adicionou-se o composto **53** (11 mmol, 2,6083 g) dissolvido em 5 mL de THF e a solução de $\text{CuCN} \cdot 2\text{LiCl}$ 1 mol.L^{-1} em THF (0,04 mmol, 40 μL). A mistura reacional foi aquecida a 0°C com um banho de gelo e água e mantida sob agitação magnética por uma hora. Então, foi adicionado 10 mL de solução saturada de cloreto de amônio e essa mistura foi extraída com acetato de etila. O combinado orgânico foi lavado com solução saturada de cloreto de sódio, secado com sulfato de magnésio anidro, filtrado e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida, obtendo-se um óleo amarelo que foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel utilizando como eluente uma mistura de *n*-hexano e acetato de etila na proporção 9:1, respectivamente, fornecendo o produto **45** como um óleo amarelo.

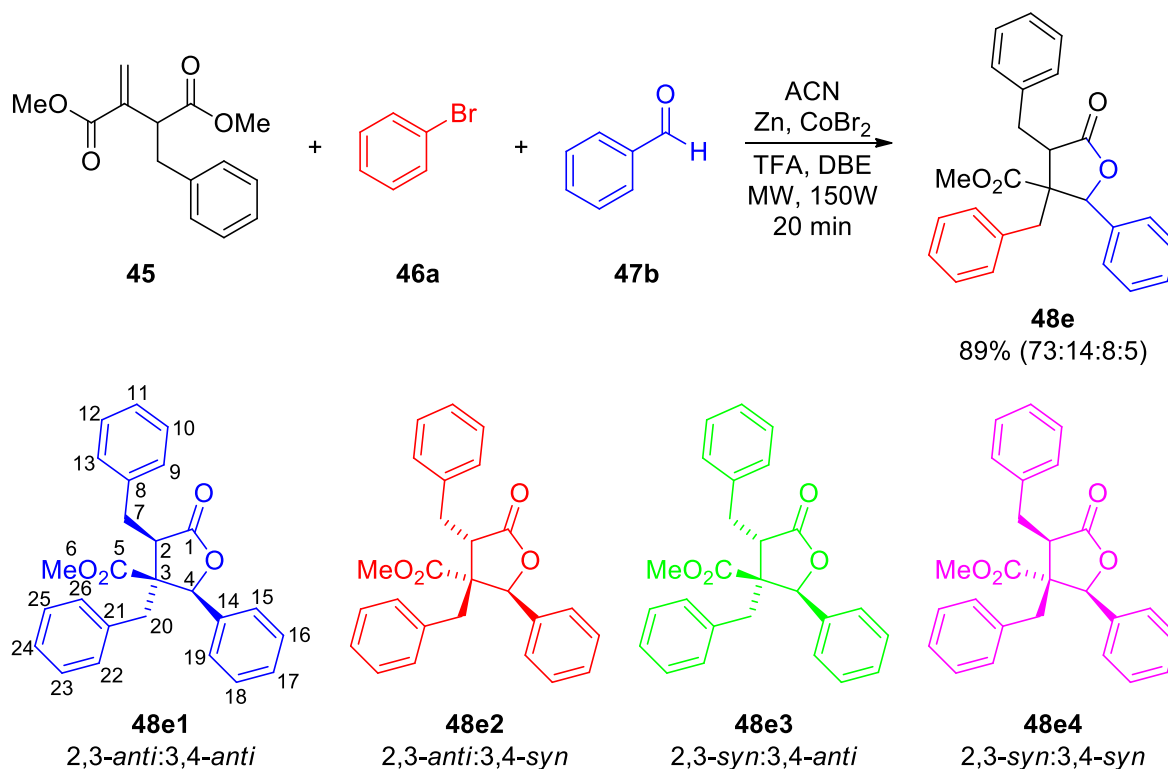
Rendimento: 1,8618 g; 7,5 mmol (75%).

Procedimento geral para a síntese de derivados de maculalactonas 48:

Em um balão de 25 mL sob atmosfera de argônio e com agitação magnética, foi adicionado, sequencialmente, 5 mL de acetonitrila anidra, 12,5 mmol do composto **45**, 4 mmol do haleto **46**, 2,5 mmol do composto carbonílico **47**, 12 mmol de zinco metálico em pó, 0,6 mmol de brometo de cobalto(II), 0,03 mmol de ácido trifluoroacético (TFA, 30 μ L) e 0,05 mmol de 1,2-dibromoetano (DBE, 50 μ L). Em seguida, a mistura racional foi aquecida à temperatura de 60°C por 20 minutos em um reator de micro-ondas CEM Discover® operando com potência máxima de 150 W. Após o resfriamento, a mistura reacional foi filtrada através de Celite® e o sólido foi extraído com acetato de etila. O solvente foi eliminado sob pressão reduzida e o produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel utilizando como eluente uma mistura de *n*-hexano e acetato de etila na proporção 9:1, respectivamente, fornecendo as γ -butirolactonas **48** como misturas de diastereoisômeros em diferentes proporções, conforme mostrado na tabela 1, com rendimentos entre 31 e 93%. Os diastereoisômeros majoritários foram isolados por recristalização diastereosseletiva utilizando uma mistura dos solventes acetonitrila e metanol na proporção 1:1, obtendo-se soluções de aproximadamente 50 mg/mL de cada um dos compostos e, em seguida, foi adicionado um volume de água correspondente a 25% do volume total da solução orgânica.

4.2 Procedimentos experimentais referentes ao “Capítulo 2 – Estudos sobre as configurações relativas de quatro diastereoisômeros de um derivado de maculalactonas”

3,4-dibenzil-5-oxo-2-feniltetra-hidrofuran-3-carboxilato de metila (48e):



Em um balão de 25 mL sob atmosfera de argônio e com agitação magnética, foi adicionado, sequencialmente, 5 mL de acetonitrila anidra, 12,5 mmol do composto **45**, 4 mmol do bromobenzeno (**46a**), 2,5 mmol do benzaldeído (**47b**), 12 mmol de zinco metálico em pó, 0,6 mmol de brometo de cobalto II, 0,03 mmol de ácido trifluoroacético (TFA, 30 μ L) e 0,05 mmol de 1,2-dibromoetano (DBE, 50 μ L). Em seguida, a mistura racional foi aquecida à temperatura de 60 °C por 20 minutos em um reator de micro-ondas CEM Discover® operando com potência máxima de 150 W. Após o resfriamento, a mistura reacional foi filtrada em Celite® e o sólido foi lavado com acetato de etila. O solvente foi eliminado sob pressão reduzida e o produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna *flash* utilizando-se como eluente uma mistura de *n*-hexano e acetato de etila na proporção 9:1, respectivamente, fornecendo o derivado de maculalactonas **48e** com 89% de rendimento na forma de uma misturas de quatro diastereoisômeros nas proporções 73:14:8:5.

Posteriormente, o isolamento de todos os diastereoisômeros foi realizado por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) usando uma coluna preparativa Phenomex® -

Luna C18 [250 x 21,2 mm, tamanho de partícula 5 μm , tamanho de poro 100 \AA], detector de UV-Visível (210 e 240 nm), loop de 1000 μL e fluxo de 9,0 mL/min, e como eluente foi utilizada uma mistura de acetonitrila e água nas proporções 8:2, respectivamente. Para serem injetadas, as amostras foram diluídas em acetonitrila de forma que a concentração das soluções fossem de 100 mg/mL, aproximadamente.

Procedimento experimental para o cálculo dos deslocamentos químicos teóricos de RMN de ^1H e de ^{13}C dos diastereoisômeros do derivado de maculalactonas **48e:**

O procedimento usado para calcular os deslocamentos químicos de RMN de ^1H e de ^{13}C dos diastereoisômeros do composto **48e** foi o seguinte: primeiramente foi realizada uma busca conformacional para cada um dos diastereoisômeros **48e1**, **48e2**, **48e3** e **48e4**, mostrados no esquema 17, com o programa PCModel versão 7.0 e usando o campo de força MMX, em seguida, foi realizada a otimização da geometria de todos os confôrmeros no vácuo com o programa ORCA utilizando o nível de teoria B3LYP-D3(BJ)/def2-TZVP(-f). Posteriormente, foi aplicada a distribuição Boltzmann para todos os confôrmeros para encontrar os confôrmeros que representassem 90% da população de Boltzmann. Então, com esses confôrmeros foram calculados os deslocamentos químicos de RMN de ^1H e de ^{13}C dos diastereoisômeros do composto **48e** usando o programa Gaussian03 pelo método GIAO em um nível de teoria B3LYP e o conjunto de bases 6-31G(d). Por fim, os deslocamentos químicos teóricos de RMN de ^1H e de ^{13}C foram obtidos através da média ponderada usando a população de Boltzmann de cada confôrmero. Esses deslocamentos químicos são mostrados nas tabelas 4 e 5, a numeração dos átomos é a mostrada no esquema 17. Os deslocamentos químicos dos átomos de carbono 10 a 12, 16 a 18 e 22 a 24 foram excluídos dos cálculos devido à impossibilidade de realizar a atribuição dos dados experimentais através dos espectros de RMN de HMQC e HMBC e os deslocamentos químicos dos átomos de hidrogênio aromáticos (átomos de hidrogênio 9 a 13, 15 a 19 e 22 a 26) foram excluídos dos cálculos devido à impossibilidade de se atribuir com exatidão os dados experimentais de RMN de ^1H .

Parâmetro de comparação CP3

O parâmetro de comparação CP3 foi calculado para os dados de RMN de ^1H e de ^{13}C separados e juntos (realizando-se apenas a média aritmética dos valores obtidos separadamente) de acordo com a equação 8 e sua probabilidade foi calculada de acordo com a equação 9. Os valores usados no cálculo das probabilidades para o valor esperado para o parâmetro CP3 e seu desvio padrão são os obtidos no trabalho original. Esses valores são mostrados na tabela 24.

Tabela 24 - Valores esperados para o parâmetro CP3 e seus desvios padrões

Atribuição	^1H RMN	^{13}C RMN	^1H e ^{13}C RMN
Correta	$0,478 \pm 0,305$	$0,547 \pm 0,253$	$0,512 \pm 0,209$
Errada	$-0,786 \pm 0,835$	$-0,487 \pm 0,533$	$-0,637 \pm 0,499$

Fonte: valores obtidos de Smith e Goodman (2009).⁶⁹

As tabelas 25, 26 e 29 mostram os valores obtidos para o parâmetro CP3 e as probabilidades obtidas para todas as combinações possíveis entre os deslocamentos químicos experimentais de RMN de ^1H e de ^{13}C dos espectros **A**, **B**, **C** e **D** e os deslocamentos químicos teóricos de RMN de ^1H e de ^{13}C para os diastereoisômeros **48e1**, **48e2**, **48e3** e **48e4**, mostrados nas tabelas 4 e 5.

Tabela 25 - Valores obtidos para o parâmetro CP3 e suas probabilidades para as comparações com os dados de RMN de ^1H .*

(continua)

Diastereoisômero		Espectro																
		A				B				C				D				
		48e1	48e2	48e3	48e4	48e1	48e2	48e3	48e4	48e1	48e2	48e3	48e4	48e1	48e2	48e3	48e4	
Espectro	A	48e1						0,74	0,52	0,67		-0,37	0,26	-0,16		0,54	0,26	0,65
								(100,0)	(100,0)	(100,0)		(33,4)	(100,0)	(99,9)		(100,0)	(100,0)	(100,0)
		48e2					-0,98		-0,32	-0,57	-0,30		0,14	-0,10	-0,79		-0,27	-0,26
							(0,0)		(2,1)	(21,2)	(66,6)		(99,9)	(100,0)	(0,0)		(8,5)	(99,7)
		48e3					-0,77	0,24		0,16	-1,27	-0,66		-1,02	-0,86	0,05		0,48
							(0,0)	(97,9)		(99,9)	(0,0)	(0,1)		(0,0)	(0,0)	(91,5)		(99,9)
	48e4					-1,06	-0,46	-0,63		-0,82	-1,07	0,14		-1,27	-0,77	-0,55		
						(0,0)	(78,8)	(0,1)		(0,1)	(0,0)	(100,0)		(0,0)	(0,3)	(0,1)		
	B	48e1		-0,98	-0,77	-1,06						-1,24	0,09	-0,68		-0,32	0,17	0,15
				(0,0)	(0,0)	(0,0)						(0,0)	(100,0)	(0,2)		(2,6)	(95,7)	(96,5)
		48e2	0,74		0,24	-0,46					0,43		0,42	0,50	0,18		0,19	0,69
			(100,0)		(97,9)	(78,8)					(100,0)		(100,0)	(100,0)	(97,4)		(93,0)	(100,0)
48e3		0,52	-0,32		-0,63					-0,75	-0,95		-1,64	-0,27	-0,20		-0,07	
		(100,0)	(2,1)		(0,1)					(0,0)	(0,0)		0,0	(4,3)	(7,0)		(37,8)	
48e4		0,67	-0,57	0,16						-0,04	-1,41	0,51		-0,31	-0,86	0,00		
		(100,0)	(21,2)	(99,9)						(99,8)	(0,0)	(100,0)		(3,5)	(0,0)	(62,2)		

* Em uma célula são mostrados os valores obtidos para o parâmetro CP3 e sua probabilidade que está mostrada entre parêntesis.

Fonte: elaborada pelo próprio autor.

Tabela 25 - Valores obtidos para o parâmetro CP3 e suas probabilidades para as comparações com os dados de RMN de ^1H .*

(conclusão)

Diastereoisômeros		Espectro																	
		A				B				C				D					
		48e1	48e2	48e3	48e4	48e1	48e2	48e3	48e4	48e1	48e2	48e3	48e4	48e1	48e2	48e3	48e4		
Espectro	C	48e1		-0,30	-1,27	-0,82		0,43	-0,75	-0,04						0,19	-0,49	0,29	
				(66,6)	(0,0)	(0,1)		(100,0)	(0,0)	(99,8)						(100,0)	(4,9)	(100,0)	
		48e2	-0,37		-0,66	-1,07	-1,24		-0,95	-1,41						-0,98		-0,73	-0,52
			(33,4)		(0,1)	(0,0)	(0,0)		(0,0)	(0,0)						(0,0)		(0,0)	(1,9)
		48e3	0,26	0,14		0,14	0,09	0,42		0,51						-0,18	0,15		0,26
			(100,0)	(99,9)		(100,0)	(100,0)	(100,0)		(100,0)						(95,1)	(100,0)		(100,0)
		48e4	-0,16	-0,10	-1,02		-0,68	0,50	-1,64							-0,90	-0,11	-1,52	
			(99,9)	(100,0)	(0,0)		(0,2)	(100,0)	(0,0)							(0,0)	(98,1)	(0,0)	
	D	48e1		-0,79	-0,86	-1,27		0,18	-0,27	-0,31		-0,98	-0,18	-0,90					
				(0,0)	(0,0)	(0,0)		(97,4)	(4,3)	(3,5)		(0,0)	(95,1)	(0,0)					
		48e2	0,54		0,05	-0,77	-0,32		-0,20	-0,86	0,19		0,15	-0,11					
			(100,0)		(91,5)	(0,3)	(2,6)		(7,0)	(0,0)	(100,0)		(100,0)	(98,1)					
48e3		0,26	-0,27		-0,55	0,17	0,19		0,00	-0,49	-0,73		-1,52						
		(100,0)	(8,5)		(0,1)	(95,7)	(93,0)		(62,2)	(4,9)	(0,0)		(0,0)						
48e4		0,65	-0,26	0,48		0,15	0,69	-0,07		0,29	-0,52	0,26							
		(100,0)	(99,7)	(99,9)		(96,5)	(100,0)	(37,8)		(100,0)	(1,9)	(100,0)							

* Em uma célula são mostrados os valores obtidos para o parâmetro CP3 e sua probabilidade que está mostrada entre parêntesis.

Fonte: elaborada pelo próprio autor.

Tabela 26 - Valores obtidos para o parâmetro CP3 e suas probabilidades para as comparações com os dados de RMN de ^{13}C .*

(continua)

Diastereoisômero		Espectro																
		A				B				C				D				
		48e1	48e2	48e3	48e4	48e1	48e2	48e3	48e4	48e1	48e2	48e3	48e4	48e1	48e2	48e3	48e4	
Espectro	A	48e1						0,65	0,29	0,10		0,23	0,03	0,05		0,13	0,28	0,47
								(100,0)	(100,0)	(99,6)		(100,0)	(100,0)	(99,1)		(100,0)	(100,0)	(100,0)
		48e2					-0,86		-1,05	-0,44	-0,51		-0,60	-0,15	-0,42		-0,38	0,21
							(0,0)		(0,0)	(0,0)	(0,0)		(0,4)	(12,2)	(0,0)		(41,0)	(100,0)
		48e3					-0,91	0,42		-0,24	-0,62	-0,27		-0,10	-0,60	-0,36		0,42
							(0,0)	(100,0)		(1,4)	(0,0)	(99,6)		(43,0)	(0,0)	(59,0)		(100,0)
	48e4					-0,31	0,28	0,07		-0,29	0,00	-0,08		-0,81	-0,64	-0,84		
						(0,4)	(100,0)	(98,6)		(0,9)	(87,8)	(57,0)		(0,0)	(0,0)	(0,0)		
	B	48e1		-0,86	-0,91	-0,31						-0,54	-0,52	-0,11		-0,66	-0,54	0,25
				(0,0)	(0,0)	(0,4)						(0,0)	(0,0)	(41,4)		(0,0)	(0,0)	(100,0)
		48e2	0,65		0,42	0,28					0,28		0,30	0,26	0,35		0,10	0,67
			(100,0)		(100,0)	(100,0)					(100,0)		(100,0)	(100,0)	(100,0)		(100,0)	(100,0)
48e3		0,29	-1,05		0,07					0,06	-0,93		0,09	0,07	-1,23		0,59	
		(100,0)	(0,0)		(98,6)					(100,0)	(0,0)		(99,0)	(100,0)	(0,0)		(100,0)	
48e4		0,10	-0,44	-0,24						-0,08	-0,36	-0,25		-0,53	-1,03	-0,99		
		(99,6)	(0,0)	(1,4)						(58,6)	(0,0)	(1,0)		(0,0)	(0,0)	(0,0)		

* Em uma célula são mostrados os valores obtidos para o parâmetro CP3 e sua probabilidade que está mostrada entre parêntesis.

Fonte: elaborada pelo próprio autor.

Tabela 26 - Valores obtidos para o parâmetro CP3 e suas probabilidades para as comparações com os dados de RMN de ^{13}C .*

(conclusão)

Diastereoisômeros			Espectro															
			A				B				C				D			
			48e1	48e2	48e3	48e4	48e1	48e2	48e3	48e4	48e1	48e2	48e3	48e4	48e1	48e2	48e3	48e4
Espectro	C	48e1		-0,51	-0,62	-0,29		0,28	0,06	-0,08						-0,35	-0,37	0,31
				(0,0)	(0,0)	(0,9)		(100,0)	(100,0)	(58,6)						(1,0)	(11,6)	(100,0)
		48e2	0,23		-0,27	0,00	-0,54		-0,93	-0,36					-0,05		-0,36	0,59
			(100,0)		(99,6)	(87,8)	(0,0)		(0,0)	(0,0)					(99,0)		(96,7)	(100,0)
		48e3	0,03	-0,60		-0,08	-0,52	0,30		-0,25					-0,25	-0,56		0,66
			(100,0)	(0,4)		(57,0)	(0,0)	(100,0)		(1,0)					(88,4)	(3,3)		(100,0)
	48e4	0,05	-0,15	-0,10		-0,11	0,26	0,09						-0,62	-0,69	-0,84		
		(99,1)	(12,2)	(43,0)		(41,4)	(100,0)	(99,0)						(0,0)	(0,0)	(0,0)		
	D	48e1		-0,42	-0,60	-0,81		0,35	0,07	-0,53		-0,05	-0,25	-0,62				
				(0,0)	(0,0)	(0,0)		(100,0)	(100,0)	(0,0)		(99,0)	(88,4)	(0,0)				
		48e2	0,13		-0,36	-0,64	-0,66		-1,23	-1,03	-0,35		-0,56	-0,69				
			(100,0)		(59,0)	(0,0)	(0,0)		(0,0)	(0,0)	(1,0)		(3,3)	(0,0)				
48e3		0,28	-0,38		-0,84	-0,54	0,10		-0,99	-0,37	-0,36		-0,84					
		(100,0)	(41,0)		(0,0)	(0,0)	(100,0)		(0,0)	(11,6)	(96,7)		(0,0)					
48e4		0,47	0,21	0,42		0,25	0,67	0,59		0,31	0,59	0,66						
		(100,0)	(100,0)	(100,0)		(100,0)	(100,0)	(100,0)		(100,0)	(100,0)	(100,0)						

* Em uma célula são mostrados os valores obtidos para o parâmetro CP3 e sua probabilidade que está mostrada entre parêntesis.

Fonte: elaborada pelo próprio autor.

Tabela 27 - Valores obtidos para o parâmetro CP3 e suas probabilidades para as comparações com os dados de RMN de ^1H e de ^{13}C juntos.*

(continua)

Diastereoisômero		Espectro																	
		A				B				C				D					
		48e1	48e2	48e3	48e4	48e1	48e2	48e3	48e4	48e1	48e2	48e3	48e4	48e1	48e2	48e3	48e4		
Espectro	A	48e1						0,70	0,40	0,38		-0,07	0,15	-0,06		0,34	0,27	0,56	
								(100,0)	(100,0)	(100,0)		(99,9)	(100,0)	(100,0)		(100,0)	(100,0)	(100,0)	
		48e2					-0,92		-0,68	-0,51	-0,41		-0,23	-0,13	-0,60		-0,32	-0,02	
							(0,0)		(0,0)	(0,0)	(0,1)		(99,6)	(100,0)	(0,0)		(2,8)	(100,0)	
		48e3					-0,84	0,33		-0,04	-0,94	-0,46		-0,56	-0,73	-0,16		0,45	
							(0,0)	(100,0)		(99,2)	(0,0)	(0,4)		(0,0)	(0,0)	(97,2)		(100,0)	
	48e4	-0,68	-0,09	-0,28		-0,56	-0,54	0,03		-1,04	-0,71	-0,69							
		(0,0)	(100,0)	(0,8)		(0,0)	(0,0)	(100,0)		(0,0)	(0,0)	(0,0)							
	B	48e1		-0,92	-0,84	-0,68						-0,89	-0,22	-0,40		-0,49	-0,19	0,20	
				(0,0)	(0,0)	(0,0)						(0,0)	(94,4)	(0,1)		(0,0)	(16,5)	(100,0)	
		48e2	0,70		0,33	-0,09						0,36		0,36	0,38	0,26		0,14	0,68
			(100,0)		(100,0)	(100,0)						(100,0)		(100,0)	(100,0)	(100,0)		(100,0)	(100,0)
48e3		0,40	-0,68		-0,28						-0,34	-0,94		-0,78	-0,10	-0,72		0,26	
		(100,0)	(0,0)		(0,8)						(5,6)	(0,0)		(0,0)	(83,5)	(0,0)		(100,0)	
48e4		0,38	-0,51	-0,04							-0,06	-0,88	0,13		-0,42	-0,94	-0,49		
		(100,0)	(0,0)	(99,2)							(99,9)	(0,0)	(100,0)		(0,0)	(0,0)	(0,0)		

* Em uma célula são mostrados os valores obtidos para o parâmetro CP3 e sua probabilidade que está mostrada entre parêntesis.

Fonte: elaborada pelo próprio autor.

Tabela 27 - Valores obtidos para o parâmetro CP3 e suas probabilidades para as comparações com os dados de RMN de ^1H e de ^{13}C juntos.*

(conclusão)

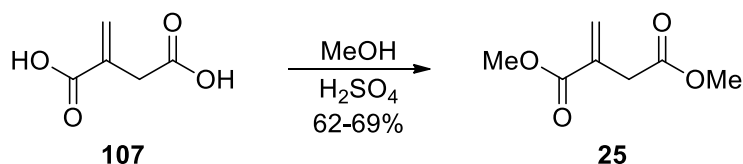
Diastereoisômero		Espectro																
		A				B				C				D				
		48e1	48e2	48e3	48e4	48e1	48e2	48e3	48e4	48e1	48e2	48e3	48e4	48e1	48e2	48e3	48e4	
Espectro	C	48e1		-0,41	-0,94	-0,56		0,36	-0,34	-0,06						-0,08	-0,43	0,30
				(0,1)	(0,0)	(0,0)		(100,0)	(5,6)	(99,9)						(100,0)	(0,8)	(100,0)
		48e2	-0,07		-0,46	-0,54	-0,89		-0,94	-0,88					-0,51		-0,55	0,03
			(99,9)		(0,4)	(0,0)	(0,0)		(0,0)	(0,0)					(0,0)		(0,0)	(100,0)
		48e3	0,15	-0,23		0,03	-0,22	0,36		0,13					-0,22	-0,20		0,46
			(100,0)	(99,6)		(100,0)	(94,4)	(100,0)		(100,0)					(99,2)	(100,0)		(100,0)
		48e4	-0,06	-0,13	-0,56		-0,40	0,38	-0,78						-0,76	-0,40	-1,18	
			(100,0)	(100,0)	(0,0)		(0,1)	(100,0)	(0,0)						(0,0)	(0,0)	(0,0)	
	D	48e1		-0,60	-0,73	-1,04		0,26	-0,10	-0,42		-0,51	-0,22	-0,76				
				(0,0)	(0,0)	(0,0)		(100,0)	(83,5)	(0,0)		(0,0)	(99,2)	(0,0)				
		48e2	0,34		-0,16	-0,71	-0,49		-0,72	-0,94	-0,08		-0,20	-0,40				
			(100,0)		(97,2)	(0,0)	(0,0)		(0,0)	(0,0)	(100,0)		(100,0)	(0,0)				
		48e3	0,27	-0,32		-0,69	-0,19	0,14		-0,49	-0,43	-0,55		-1,18				
			(100,0)	(2,8)		(0,0)	(16,5)	(100,0)		(0,0)	(0,8)	(0,0)		(0,0)				
		48e4	0,56	-0,02	0,45		0,20	0,68	0,26		0,30	0,03	0,46					
			(100,0)	(100,0)	(100,0)		(100,0)	(100,0)	(100,0)		(100,0)	(100,0)	(100,0)					

* Em uma célula são mostrados os valores obtidos para o parâmetro CP3 e sua probabilidade que está mostrada entre parêntesis.

Fonte: elaborada pelo próprio autor.

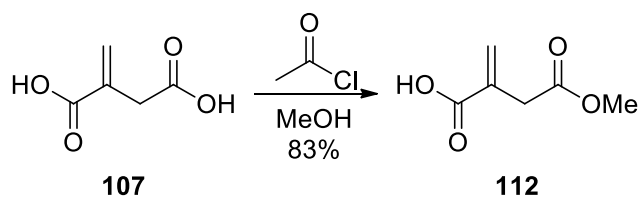
4.3 Procedimentos experimentais referentes ao “Capítulo 3 - Síntese de γ -butirolactonas, derivados do ácido paracônico e butenolidas”

Itaconato de dimetila (25):



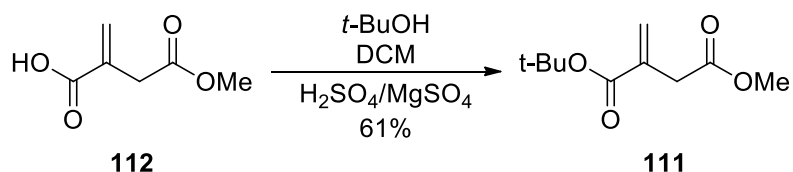
Em um balão reacional de 250 mL de três bocas munido de agitação magnética, com um condensador de refluxo e um tubo secante com sílica gel azul, adicionou-se o ácido itacônico (**107**; 100 mmol; 13,0221 g), 100 mL de metanol anidro e 1 mL de ácido sulfúrico concentrado. A mistura reacional foi aquecida ao refluxo e mantida sob agitação magnética. A reação foi monitorada por cromatografia em camada delgada e após o consumo de todo o material de partida, que demorou em torno de 7 horas, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e éter etílico foi adicionado ao resíduo obtido. Essa solução foi lavada com água destilada, com solução saturada de bicarbonato de sódio e, em seguida, foi secada com sulfato de magnésio anidro. Após filtração o solvente foi evaporado sob pressão reduzida, obtendo-se um óleo amarelo que foi cristalizado com um banho de etanol e gelo seco à temperatura de $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$, obtendo-se um sólido branco com ponto de fusão de $37\text{ a }38\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Rendimento: 10,9134 g; 69 mmol (69%)

Ácido 2-metileno-4-metóxi-4-oxobutanóico (5):

Em um balão reacional de 50 mL de três bocas munido de agitação magnética, com um condensador de refluxo e sob atmosfera de nitrogênio, adicionou-se ácido itacônico (**107**; 100 mmol; 13,0220 g), 26 mL de metanol anidro e cloreto de acetila (0,3 mmol; 21 μ L). A mistura reacional foi aquecida ao refluxo e mantida sob agitação magnética por 1 hora. Após esse período, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida, obtendo-se um sólido branco que foi dissolvido a quente em aproximadamente 25 mL de benzeno, em seguida adicionou-se 40 mL de heptano. A solução foi resfriada em banho de gelo e água por 30 minutos. Os cristais formados foram filtrados em funil de Büchner com sucção a vácuo e lavados com heptano resfriado a 0 °C obtendo-se um sólido branco com ponto de fusão de 68°C.

Rendimento: 11,9376 g; 83 mmol (83%)

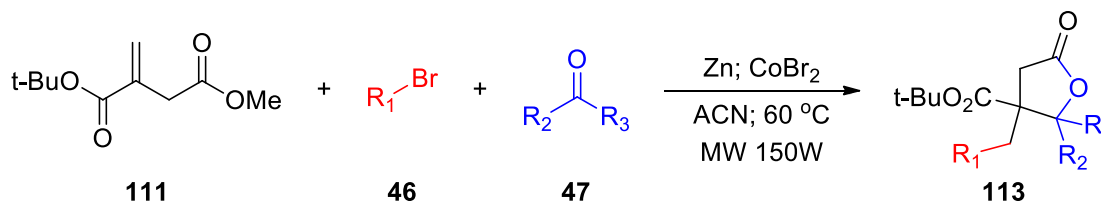
2-metileno-succinato de 1-*tert*-butila e 4-metila (111):

Em um balão de 250 mL de três bocas munido de agitação magnética e com um tubo secante de sílica gel azul, adicionou-se sulfato de magnésio anidro (80 mmol; 9,6293 g), diclorometano (80 mL) e ácido sulfúrico concentrado (20 mmol; 1,07 mL). A mistura foi mantida sob vigorosa agitação magnética. Após 15 minutos, adicionou-se o composto **112** (20 mmol; 2,8826g) e *tert*-butanol (100 mmol; 9,5638g). A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética por 18 horas a temperatura ambiente. Após esse período, a mistura reacional foi

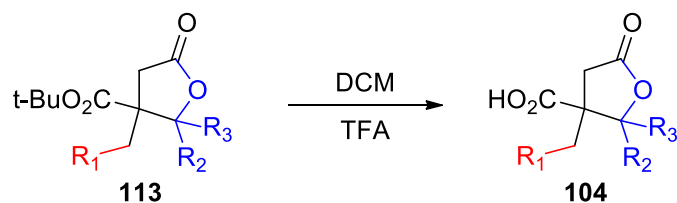
transferida para um erlenmeyer de 2L e adicionou-se 750 mL de solução saturada de bicarbonato de sódio, a mistura reacional foi mantida sob agitação magnética até a total dissolução do sulfato de magnésio. A fase orgânica foi separada e lavada com solução saturada de cloreto de sódio, seca com sulfato de magnésio anidro e filtrada. O solvente foi eliminado sob pressão reduzida obtendo-se um óleo amarelo que foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel utilizando-se como eluente uma mistura de *n*-hexano e acetato de etila na proporção de 9:1, respectivamente, obtendo-se um óleo amarelo.

Rendimento: 2,4428 g; 12,2 mmol (61%)

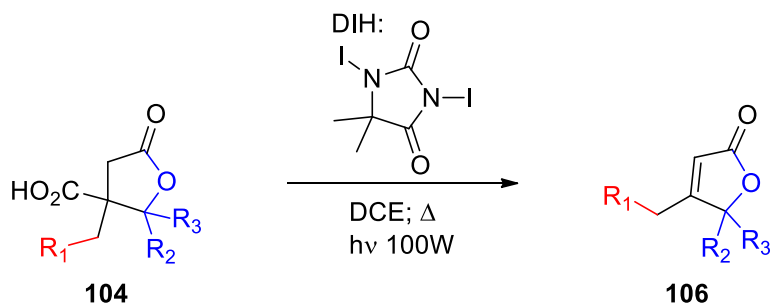
Procedimento experimental geral para a síntese das γ -butirolactonas **113**:



Em um balão de 25 mL de uma boca munido de agitação magnética, com um condensador de refluxo e sob atmosfera de argônio, adicionou-se, sequencialmente, o diéster **111** (4 mmol; 0,8009 g), 4 mL de acetonitrila anidra, um haleto de arila (**46**; 6 mmol), um composto carbonílico (**47**; 2 mmol), o zinco metálico em pó (18 mmol, 0,7853 g) ativado com ácido clorídrico e brometo de cobalto(II) (1,5 mmol, 0,3281 g). A mistura reacional foi colocada em um reator de micro-ondas CEM Discover® e aquecida a 60 °C com uma potência máxima de 150 W por 5 minutos, até ocorrer o total consumo do composto carbonílico que foi monitorado por cromatografia em camada delgada. Após a reação, adicionou-se 2 mL de solução saturada de cloreto de amônio, e manteve-se a mistura reacional sob agitação por 2 minutos. Em sequência, a mistura reacional foi filtrada através de Celite® extraíndo o produto bruto do sólido com acetato de etila. Posteriormente, a fase orgânica foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio, secada com sulfato de magnésio anidro, filtrada e o solvente foi eliminado sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel utilizando-se como eluente uma mistura de *n*-hexano e acetato de etila na proporção de 9:1, respectivamente, fornecendo as γ -butirolactonas **113** mostradas na tabela 21 com rendimentos entre 53 e 93%.

Procedimento experimental geral para a síntese dos derivados do ácido paracônico 104:

Em um balão de uma boca munido de agitação magnética e com um tubo secante de sílica gel azul, adicionou-se a γ -butirolactona **113** (0,5 mmol), diclorometano anidro (1 mL), o ácido trifluoroacético (0,5 mL) e o 1,4-dimetoxibenzeno (1,5 mmol). A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética por 2 horas. Após esse período, o solvente e o ácido trifluoroacético foram eliminados sob pressão reduzida fornecendo um óleo marrom que foi dissolvido em diclorometano (15 mL). A fase orgânica foi extraída com solução saturada de bicarbonato de sódio (3 x 5 mL). Em seguida, a fase aquosa foi acidificada com ácido clorídrico concentrado até pH 1, e posteriormente extraída com diclorometano (3 x 15 mL), o combinado orgânico foi lavado com solução saturada de cloreto de sódio, seco com sulfato de magnésio anidro, filtrado e o solvente foi eliminado sob pressão reduzida fornecendo um sólido que foi purificado através de uma pequena coluna de sílica gel (volume de 5 mL) utilizando como eluente primeiramente diclorometano (20 mL) e em sequência metanol (20 mL) a fração contendo metanol, após eliminação do solvente sob pressão reduzida, forneceu os derivados do ácido paracônico **104** mostrados na tabela 22 com rendimentos entre 77 e 94%.

Procedimento experimental geral para a síntese das butenolidas 106:

Em um balão de 25 mL de três bocas munido de agitação magnética, com um condensador de refluxo e com um tubo secante de sílica gel azul, adicionou-se o derivado do ácido paracônico **104** (0,25 mmol), 5 mL de dicloroetano anidro e a 1,3-di-iodo-5,5-dimetilhidantoína (DIH; 0,5 mmol). A reação foi aquecida ao refluxo e irradiada com uma lâmpada de filamento de tungstênio de 100 W por 30 minutos. Após esse período, a mistura reacional foi resfriada, diluída com diclorometano (10 mL) e lavada com solução saturada de tiosulfato de sódio. A fase aquosa foi extraída com diclorometano (3 x 10 mL), o combinado orgânico foi lavado com solução satura de bicarbonato de sódio e solução saturada de cloreto de sódio, seco com sulfato de magnésio anidro, filtrado e o solvente foi eliminado sob pressão reduzida, fornecendo um óleo amarelo que foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel utilizando como eluente somente diclorometano fornecendo as butenolidas **106** mostrados na tabela 23 com rendimentos entre 48 e 55%.

Referências

- 1) ZHU, J.; WANG, Q.; WANG, M. **Multicomponent Reactions in Organic Synthesis**. Weinheim: Wiley-VCH, 2014.
- 2) UGI, I.; DÖMLING, A.; HÖRL, W. Multicomponent reactions in organic chemistry. **Endeavour**, v. 18, n. 3, p. 115–122, 1994.
- 3) BIENAYMÉ, H. et al. Maximizing Synthetic Efficiency: Multi-Component Transformations Lead the Way. **Chemistry - A European Journal**, v. 6, n. 18, p. 3321–3329, 2000.
- 4) RUIJTER, E.; SCHEFFELAAR, R.; ORRU, R. V. A. Multicomponent Reaction Design in the Quest for Molecular Complexity and Diversity. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 50, n. 28, p. 6234–6246, 2011.
- 5) DÖMLING, A. Recent Developments in Isocyanide Based Multicomponent Reactions in Applied Chemistry. **Chemical Reviews**, v. 106, n. 1, p. 17–89, 2006.
- 6) GUILLENA, G.; RAMÓN, D. J.; YUS, M. Organocatalytic enantioselective multicomponent reactions (OEMCRs). **Tetrahedron Asymmetry**, v. 18, n. 6, p. 693–700, 2007.
- 7) D’SOUZA, D. M.; MÜLLER, T. J. J. Multi-component syntheses of heterocycles by transition-metal catalysis. **Chemical Society Reviews**, v. 36, n. 7, p. 1095–1108, 2007.
- 8) TOURE, B. B.; HALL, D. G. Natural Product Synthesis Using Multicomponent Reaction Strategies. **Chemical Reviews**, v. 109, n. 9, p. 4439–4486, 2009.
- 9) CLIMENT, M. J.; CORMA, A.; IBORRA, S. Homogeneous and heterogeneous catalysts for multicomponent reactions. **RSC Advances**, v. 2, n. 1, p. 16–58, 2012.
- 10) DÖMLING, A.; WANG, W.; WANG, K. Chemistry and biology of multicomponent reactions. **Chemical Reviews**, v. 112, n. 6, p. 3083–3135, 2012.
- 11) STRECKER, A. Ueber die künstliche Bildung der Milchsäure und einen neuen, dem Glycocoll homologen Körper; **Justus Liebigs Annalen der Chemie**, v. 75, n. 1, p. 27–45, 1850.
- 12) HANTZSCH, A. R. Neue Bildungsweise von Diazoverbindungen. **Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft**, v. 23, n. 2, p. 1474–1476, 1890.
- 13) BIGINELLI, P. Ueber Aldehyduramide des Acetessigäthers. **Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft**, v. 24, n. 1, p. 1317–1319, 1891.
- 14) MANNICH, C.; KRÖSCHE, W. Ueber ein Kondensations produkt aus Formaldehyd,

- Ammoniak und Antipyrin. **Archiv der Pharmazie**, v. 250, n. 1, p. 647–667, 1912.
- 15) PASSERINI, M.; SIMONE, L. Sopra gli isonitrili (I). Composto del pisonitrilazobenzolo con acetone ed acido acetico. **Gazzetta Chimica Italiana**, v. 51, p. 126–129, 1921.
- 16) UGI, I. et al. Studies on isonitriles. **Angewandte Chemie**, v. 71, n. 11, p. 386–388, 1959.
- 17) ROGERIO, K. R. et al. Reações Multicomponentes: Um breve Histórico e a Versatilidade destas Reações na Síntese de Moléculas Bioativas. **Revista Virtual de Química**, v. 8, n. 6, p. 1934–1962, 2016.
- 18) PARK, S. J. et al. A facile synthesis of N-carbamoylmethyl- α -aminobutyrolactones by the Ugi multicomponent condensation reaction. **Tetrahedron Letters**, v. 39, n. 39, p. 7109–7112, 1998.
- 19) BACHMAN, M.; MANN, S. E.; SHEPPARD, T. D. Rapid synthesis of highly functionalised α -amino amides and medium ring lactones using multicomponent reactions of amino alcohols and isocyanides. **Organic and Biomolecular Chemistry**, v. 10, n. 1, p. 162–170, 2012.
- 20) SANTOS, W.; SILVA-FILHO, L. C. NbCl₅-Promoted Synthesis of 4-Aryl-3,4-dihydrocoumarins by Multicomponent Reaction. **Synthesis**, v. 44, n. 21, p. 3361–3365, 2012.
- 21) SANTOS, W. H.; SIQUEIRA, M. S.; SILVA-FILHO, L. C. Synthesis of 4-aryl-3,4-dihydrocoumarin derivatives catalyzed by NbCl₅. **Química Nova**, v. 36, n. 9, p. 1303–1307, 2013.
- 22) BARTOLOMEU, A. A.; MENEZES, M. L.; SILVA-FILHO, L. C. Chemoselective Condensation of β -Naphthol, Dimethyl Malonate, and Aromatic Aldehydes Promoted by Niobium Pentachloride. **Synthetic Communications**, v. 45, n. 9, p. 1114–1126, 2015.
- 23) PEIXOTO, P. A. et al. Versatile synthesis of acylfuranones by reaction of acylketenes with α -hydroxy ketones: Application to the one-step multicomponent synthesis of cadiolide B and its analogues. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2013, n. 16, p. 3316–3327, 2013.
- 24) LE FLOCH, C. et al. Three-component synthesis of functionalized five-membered ring lactones under Barbier-like conditions. **Tetrahedron Letters**, v. 50, n. 39, p. 5456–5458, 2009.
- 25) LE FLOCH, C.; LE GALL, E.; LÉONEL, E. Multicomponent synthesis of polysubstituted γ -butyrolactones under Barbier-like conditions. **Pure and Applied Chemistry**, v. 83, n. 3, p. 621–631, 2010.
- 26) LE FLOCH, C. et al. A cobalt-catalyzed multicomponent approach to novel 2,3-Di- and 2,2,3-trisubstituted 3-methoxycarbonyl- γ -butyrolactones. **European Journal of Organic Chemistry**,

v. 2010, n. 27, p. 5279–5286, 2010.

27) LE FLOCH, C. et al. Synthesis and cytotoxic evaluation of novel paraconic acid analogs. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 21, n. 23, p. 7054–7058, 2011.

28) LE FLOCH, C. et al. Synthesis of 2,3-di- and 2,2,3-trisubstituted-3-methoxycarbonyl- γ -butyrolactones as potent antitumor agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 89, p. 654–670, 2015.

29) PINATTO-BOTELHO, M. F.; DONATE, P. M. A Rapid Protocol to Synthesize γ -Butyrolactone Derivatives via the Microwave Technique. **Current Microwave Chemistry**, v. 2, n. 1, p. 83–87, 2015.

30) PINATTO-BOTELHO, M. F. et al. Microwave-Assisted Synthesis and Antileishmanial Activity of 3-methoxycarbonyl- γ -butyrolactone Derivatives. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 25, n. 8, p. 1331–1337, 2014.

31) WING-YAN, T.; WILLIAMS, G. A.; BROWN, G. D. A tribenzylbutyrolactone from *Kyrtuthrix maculans*. **Phytochemistry**, v. 43, n. 5, p. 1083–1085, 1996.

32) LEE, S. C.; BROWN, G. D. Tribenzylbutyrolactones and dibenzylidiphenyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzofuranones from *Kyrtuthrix maculans*. **Journal of Natural Products**, v. 61, n. 1, p. 29–33, 1998.

33) LEE, S. C.; WILLIAMS, G. A.; BROWN, G. D. Maculalactone L and three halogenated carbazole alkaloids from *Kyrtuthrix maculans*. **Phytochemistry**, v. 52, n. 3, p. 537–540, 1999.

34) WONG, H. F.; WILLIAMS, G. A.; BROWN, G. D. Maculalactone M from the marine cyanobacterium *Kyrtuthrix maculans*. **Phytochemistry**, v. 60, n. 4, p. 425–429, 2002.

35) BROWN, G. D. et al. Chemistry and biology of maculalactone A from the marine cyanobacterium *Kyrtuthrix maculans*. **Phytochemistry Reviews**, v. 3, n. 3, p. 381–400, 2004.

36) BROWN, G. D.; WONG, H. F. Total synthesis of (\pm) maculalactone A, maculalactone B and maculalactone C and the determination of the absolute configuration of natural (+) maculalactone A by asymmetric synthesis. **Tetrahedron**, v. 60, n. 25, p. 5439–5451, 2004.

37) KAR, A.; GOGOI, S.; ARGADE, N. P. Synthesis of naturally occurring bioactive butyrolactones: Maculalactones A-C and nostoclid I. **Tetrahedron**, v. 61, n. 22, p. 5297–5302, 2005.

38) DUFFY, R. J. et al. Asymmetric synthesis, structure, and reactivity of unexpectedly stable spiroepoxy- β -lactones including facile conversion to tetronic acids: Application to (+)-

- maculalactone A. **Journal of Organic Chemistry**, v. 74, n. 13, p. 4772–4781, 2009.
- 39) BADER, S. L.; LUESCHER, M. U.; GADEMANN, K. Synthesis of maculalactone A and derivatives for environmental fate tracking studies. **Organic and Biomolecular Chemistry**, v. 13, n. 1, p. 199–206, 2015.
- 40) GUEYRARD, D. Extension of the Modified Julia Olefination on Carboxylic Acid Derivatives: Scope and Applications. **Synlett**, v. 29, n. 1, p. 34–45, 2018.
- 41) HO, G. M.; LI, Y. J. Tandem [1,2]-Wittig Rearrangement/Lactonization of γ -Benzyloxy Vinylogous Urethanes: Application to the Synthetic Studies of Maculalactone A, Planchol C and γ -Lycorane. **Asian Journal of Organic Chemistry**, v. 7, n. 1, p. 145–149, 2018.
- 42) DUSSART, N.; TRINH, H. V.; GUEYRARD, D. Modified Julia Olefination on Anhydrides: Extension and Limitations. Application to the Synthesis of Maculalactone B. **Organic Letters**, v. 18, n. 19, p. 4790–4793, 2016.
- 43) COREY, E. J.; SZÉKELY, I.; SHINER, C. S. Synthesis of 6,9 α -oxido-11 α , 15 α -dihydroxyprosta-(E)5, (E)13-dienoic acid, an isomer of PGI₂ (vane's PGX). **Tetrahedron Letters**, v. 18, n. 40, p. 3529–3532, 1977.
- 44) ANDERSON, M. O. et al. A Convenient Procedure for Parallel Ester Hydrolysis. **Synlett**, v. 2004, n. 13, p. 2391–2393, 2004.
- 45) GAUDEMAR-BARDONE, F.; MLADENOVA, M.; COUFFIGNAL, R. Synthesis of 3-Ethoxycarbonyl-3-buten-4-olides and 3-Ethoxycarbonyl-4-butanolides. **Synthesis**, v. 1985, n. 11, p. 1043–1047, 1985.
- 46) HERTZLER, D. V.; BERDAHL, J. M.; EISENBRAUN, E. J. Oxidative Decarboxylation of γ -Oxo Acids Using Lead Dioxide. **Journal of Organic Chemistry**, v. 33, n. 5, p. 2008–2012, 1968.
- 47) MACCHI, P. et al. The structure of some [4.5.5.5]fenestranes. **Tetrahedron**, v. 69, n. 11, p. 2479–2483, 2013.
- 48) KAR, A.; ARGADE, N. P. A facile synthesis of natural products chaetomelic acid A and 1,7(Z)-nonadecadiene-2,3-dicarboxylic acid. **Journal of Organic Chemistry**, v. 67, n. 20, p. 7131–7134, 2002.
- 49) BAAG, M. M.; KAR, A.; ARGADE, N. P. N-bromosuccinimide-dibenzoyl peroxide/azobisisobutyronitrile: A reagent for Z- to E-alkene isomerization. **Tetrahedron**, v. 59, n. 34, p. 6489–6492, 2003.

- 50) CAREY, F. A.; SUNDBERG, R. J. **Advanced Organic Chemistry Part A: Structure and Mechanisms**. 5. ed. New York: Springer, 2007.
- 51) CONSTANTINO, M. G. **Química Orgânica - Curso Básico Universitário**. Rio de Janeiro: Livros Técnicos e Científicos, 2008. v. 1.
- 52) CONSTANTINO, M. G. **Química Orgânica - Curso Básico Universitário**. Rio de Janeiro: Livros Técnicos e Científicos, 2008. v. 2.
- 53) KNOCHEL, P. et al. Functionalization of heterocyclic compounds using polyfunctional magnesium and zinc reagents. **Beilstein Journal of Organic Chemistry**, v. 7, p. 1261–1277, 2011.
- 54) KRASOVSKIY, A. et al. Efficient synthesis of functionalized organozinc compounds by the direct insertion of zinc into organic iodides and bromides. **Angewandte Chemie - International Edition**, v. 45, n. 36, p. 6040–6044, 2006.
- 55) BERK, S. C.; KNOCHEL, P.; YEH, M. C. P. General Approach to Highly Functionalized Benzylic Organometallics of Zinc and Copper. **Journal of Organic Chemistry**, v. 53, n. 24, p. 5789–5791, 1988.
- 56) KRASOVSKIY, A.; KNOCHEL, P. Convenient titration method for organometallic zinc, magnesium, and lanthanide reagents. **Synthesis**, v. 2006, n. 5, p. 890–891, 2006.
- 57) KNOCHEL, P. et al. Synthesis and reactivity toward acyl chlorides and enones of the new highly functionalized copper reagents RCu(CN)ZnI. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 53, n. 10, p. 2390–2392, 1988.
- [58] PREVIDI, D.; ROSA, M. E.; DONATE, P. M. Fast and Efficient Synthesis of Maculalactone Derivatives via the Microwave Technique. **Current Microwave Chemistry**, v. 4, n. 3, p. 229–237, 2017.
- 59) ELIEL, E. L.; WILEN, S. H.; MANDER, L. N. **Stereochemistry of Organic Compounds**. New York: John Wiley & Sons, 1994.
- 60) CONSTANTINO, M. G. **Química Orgânica - Curso Básico Universitário**. Rio de Janeiro: Livros Técnicos e Científicos, 2008. v. 3.
- 61) PAVIA, D. L.; LAMPMAN, G. M.; KRIZ, G. S. **Introduction to Spectroscopy: A Guide for Students of Organic Chemistry**. 3. ed. United States of America: Thomson Learning, 2001.
- 62) TAKAHASHI, V. N. **Determinação do excesso enantiomérico e configuração absoluta de aminas quirais por ressonância magnética nuclear (RMN)**. 2018. 138 f. Faculdade de

Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. 2018.

- 63) BACHRACH, S. M. **Computational Organic Chemistry**. 2. ed. Hoboken: John Wiley & Sons, 2014.
- 64) BAGNO, A.; SAIELLI, G. Addressing the stereochemistry of complex organic molecules by density functional theory-NMR. **Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science**, v. 5, n. 2, p. 228–240, 2015.
- 65) WILLOUGHBY, P. H.; JANSMA, M. J.; HOYE, T. R. A guide to small-molecule structure assignment through computation of (^1H and ^{13}C) NMR chemical shifts. **Nature Protocols**, v. 9, n. 3, p. 643–660, 2014.
- 66) TANTILLO, D. J. Walking in the woods with quantum chemistry – applications of quantum chemical calculations in natural products research. **Natural Product Reports**, v. 30, n. 8, p. 1079–1086, 2013.
- 67) LODEWYK, M. W.; SIEBERT, M. R.; TANTILLO, D. J. Computational Prediction of ^1H and ^{13}C Chemical Shifts: A Useful Tool for Natural Product, Mechanistic, and Synthetic Organic Chemistry. **Chemical Reviews**, v. 112, n. 3, p. 1839–1862, 2012.
- 68) BIFULCO, G. et al. Determination of Relative Configuration in Organic Compounds by NMR Spectroscopy and Computational Methods. **Chemical Reviews**, v. 107, n. 9, p. 3744–3779, 2007.
- 69) SMITH, S. G.; GOODMAN, J. M. Assigning the Stereochemistry of Pairs of Diastereoisomers Using GIAO NMR Shift Calculation. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 74, n. 12, p. 4597–4607, 2009.
- 70) SMITH, S. G.; GOODMAN, J. M. Assigning Stereochemistry to Single Diastereoisomers by GIAO NMR Calculation: The DP4 Probability. **Journal of the American Chemical Society**, v. 132, n. 37, p. 12946–12959, 2010.
- 71) GRIMBLAT, N.; ZANARDI, M. M.; SAROTTI, A. M. Beyond DP4: an Improved Probability for the Stereochemical Assignment of Isomeric Compounds using Quantum Chemical Calculations of NMR Shifts. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 80, n. 24, p. 12526–12534, 2015.
- 72) ZANARDI, M. M.; SAROTTI, A. M. GIAO C–H COSY Simulations Merged with Artificial Neural Networks Pattern Recognition Analysis. Pushing the Structural Validation a Step Forward. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 80, n. 19, p. 9371–9378, 2015.

- 73) SAROTTI, A. M. Successful combination of computationally inexpensive GIAO ^{13}C NMR calculations and artificial neural network pattern recognition: a new strategy for simple and rapid detection of structural misassignments. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 11, n. 29, p. 4847–4859, 2013.
- 74) GRIMBLAT, N.; SAROTTI, A. M. Computational Chemistry to the Rescue: Modern Toolboxes for the Assignment of Complex Molecules by GIAO NMR Calculations. **Chemistry - A European Journal**, v. 22, n. 35, p. 12246–12261, 2016.
- 75) GOMES CONSTANTINO, M. et al. Structural assignment of Diels–Alder adducts: an experimental and theoretical approach. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 61, p. 171–176, 2005.
- 76) SILVA, G. V. J. DA; NETO, Á. C. Calculated NMR as a tool for structural elucidation of jungianol and mutisianthol. **Tetrahedron**, v. 61, n. 32, p. 7763–7767, 2005.
- 77) ROTTA, R. et al. Configuration of stilbene derivatives by ^1H NMR and theoretical calculation of chemical shifts. **Journal of Molecular Structure**, v. 975, p. 59–62, 2010.
- 78) MEDEIROS, T. C. T. et al. Detailed ^1H and ^{13}C NMR Spectral Data Assignment for Two Dihydrobenzofuran Neolignans. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 27, n. 1, p. 136–143, 2015.
- 79) LODEWYK, M. W. et al. The Correct Structure of Aquatolide—Experimental Validation of a Theoretically-Predicted Structural Revision. **Journal of the American Chemical Society**, v. 134, n. 45, p. 18550–18553, 2012.
- 80) KOSKOWICH, S. M. et al. Computational Modeling of a Stereoselective Epoxidation: Reaction of Carene with Peroxyformic Acid. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 73, n. 9, p. 3492–3496, 2008.
- 81) FATTORUSSO, C. et al. Artarborol, a nor -Caryophyllane Sesquiterpene Alcohol from *Artemisia arborescens*. Stereostructure Assignment through Concurrence of NMR Data and Computational Analysis. **Organic Letters**, v. 9, n. 12, p. 2377–2380, 2007.
- 82) BARONE, G. et al. Structure Validation of Natural Products by Quantum-Mechanical GIAO Calculations of ^{13}C NMR Chemical Shifts GIAO=gauge including atomic orbitals. **Chemistry - A European Journal**, v. 8, n. 14, p. 3233–3239, 2002.
- 83) BARONE, G. et al. Determination of the Relative Stereochemistry of Flexible Organic Compounds by Ab Initio Methods: Conformational Analysis and Boltzmann-Averaged GIAO

- ^{13}C NMR Chemical Shifts GIAO=gauge including atomic orbitals. **Chemistry - A European Journal**, v. 8, n. 14, p. 3240–3245, 2002.
- 84) PREVIDI, D. et al. Stereochemical assignment of four diastereoisomers of a maculalactone derivative by computational NMR calculations. **Journal of Molecular Structure**, v. 1178, p. 467–478, 2019.
- 85) KIM, C. S. et al. Structural Characterization of Terpenoids from *Abies holophylla* Using Computational and Statistical Methods and Their Biological Activities. **Journal of Natural Products**, v. 81, n. 8, p. 1795–1802, 2018.
- 86) KOMLAGA, G. et al. Antiplasmodial Securinega alkaloids from *Phyllanthus fraternus*: Discovery of natural (+)-allonorsecurinine. **Tetrahedron Letters**, v. 58, n. 38, p. 3754–3756, 2017.
- 87) KIM, C. S. et al. Bioactive Triterpenoids from the Twigs of *Chaenomeles sinensis*. **Journal of Natural Products**, v. 80, n. 4, p. 1134–1140, 2017.
- 88) HADJ MOHAMED, S.; TRABELSI, M.; CHAMPAGNE, B. Assigning the stereochemistry of syn and anti β -trimethylsiloxy- α -trimethylsilyl alkanolic acid silyl esters using GIAO ^1H NMR chemical shift calculations. **Journal of Molecular Structure**, v. 1141, p. 436–440, 2017.
- 89) LE-HUU, P. et al. One-Pot, Two-Step Hydroxylation of the Macrocyclic Diterpenoid β -Cembrenediol Catalyzed by P450 BM3 Mutants. **ChemCatChem**, v. 8, n. 24, p. 3755–3761, 2016.
- 90) STUCCHI, M. et al. Organocatalytic Asymmetric Biginelli-like Reaction Involving Isatin. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 81, n. 5, p. 1877–1884, 2016.
- 91) TALOTTA, C. et al. Alkylammonium Guest Induced-Fit Recognition by a Flexible Dihomo-oxacalix[4]arene Derivative. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2016, n. 1, p. 158–167, 2016.
- 92) HWANG, I. H. et al. Cytotoxic Activity of Rearranged Drimane Meroterpenoids against Colon Cancer Cells via Down-Regulation of β -Catenin Expression. **Journal of Natural Products**, v. 78, n. 3, p. 453–461, 2015.
- 93) CEN-PACHECO, F. et al. Oxasqualenoids from *Laurencia viridis*: Combined Spectroscopic–Computational Analysis and Antifouling Potential. **Journal of Natural Products**, v. 78, n. 4, p. 712–721, 2015.
- 94) GUSSEM, E. DE et al. Strength by Joining Methods: Combining Synthesis with NMR, IR,

- and Vibrational Circular Dichroism Spectroscopy for the Determination of the Relative Configuration in Hemicalide. **Chemistry - A European Journal**, v. 20, n. 52, p. 17385–17394, 2014.
- 95) LLOMPART, D. F. et al. Asymmetric construction of substituted pyrrolidines via 1,3-dipolar cycloaddition of azomethine ylides and chiral acrylates derived from biomass. **Tetrahedron Letters**, v. 55, n. 15, p. 2394–2397, 2014.
- 96) TRAN, T. D.; PHAM, N. B.; QUINN, R. J. Structure Determination of Pentacyclic Pyridoacridine Alkaloids from the Australian Marine Organisms *Ancorina geodides* and *Cnemidocarpa stolonifera*. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2014, n. 22, p. 4805–4816, 2014.
- 97) QIU, S. et al. Stereochemistry of the Tadalafil Diastereoisomers: A Critical Assessment of Vibrational Circular Dichroism, Electronic Circular Dichroism, and Optical Rotatory Dispersion. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 56, n. 21, p. 8903–8914, 2013.
- 98) ZHANG, J. et al. Inverse electron demand hetero-Diels–Alder reaction in preparing 1,4-benzodioxin from o-quinone and enamine. **Tetrahedron Letters**, v. 54, n. 47, p. 6298–6302, 2013.
- 99) SAROTTI, A. M.; SUÁREZ, A. G.; SPANEVELLO, R. A. DFT calculations induced a regiochemical outcome revision of the Diels–Alder reaction between levoglucosenone and isoprene. **Tetrahedron Letters**, v. 52, n. 24, p. 3116–3119, 2011.
- 100) SMITH, S. G. et al. The stereochemical assignment of acyclic polyols: a computational study of the NMR data of a library of stereopentad sequences from polyketide natural products. **Tetrahedron**, v. 66, n. 33, p. 6437–6444, 2010.
- 101) HODGSON, D. M. et al. Synthetic and computational studies on the tricarboxylate core of 6,7-dideoxysqualestatin H5 involving a carbonyl ylide cycloaddition–rearrangement. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 8, n. 17, p. 3975, 2010.
- 102) SMITH, S. G.; GOODMAN, J. M. **CP3**. Disponível em: <<http://www-jmg.ch.cam.ac.uk/tools/nmr/>>. Acesso em: 13 jun. 2017.
- 103) SMITH, S. G.; GOODMAN, J. M. **DP4**. Disponível em: <<http://www-jmg.ch.cam.ac.uk/tools/nmr/DP4/>>. Acesso em: 9 nov. 2018.
- 104) GRIMBLAT, N.; ZANARDI, M. M.; SAROTTI, A. M. **DP4+**. Disponível em: <<https://sarotti-nmr.weebly.com/>>. Acesso em: 9 nov. 2018.

- 105)** MORAES, F. C. et al. Assignment of the relative and absolute stereochemistry of two novel epoxides using NMR and DFT-GIAO calculations. **Journal of Molecular Structure**, v. 1164, p. 109–115, 2018.
- 106)** PARK, H. B. et al. Gordonic Acid, a Polyketide Glycoside Derived from Bacterial Coculture of Streptomyces and Gordonia Species. **Journal of Natural Products**, v. 80, n. 9, p. 2542–2546, 2017.
- 107)** ZANG, Y. et al. Antimicrobial Oligophenalenone Dimers from the Soil Fungus *Talaromyces stipitatus*. **Journal of Natural Products**, v. 79, n. 12, p. 2991–2996, 2016.
- 108)** NOVAES, L. F. T.; SAROTTI, A. M.; PILLI, R. A. Total Synthesis and Tentative Structural Elucidation of Cryptomoscatone E3: Interplay of Experimental and Computational Studies. **Journal of Organic Chemistry**, v. 80, n. 24, p. 12027–12037, 2015.
- 109)** RESENDE, G. C.; ALVARENGA, E. S.; WILLOUGHBY, P. H. Isolation and stereochemical assignment of phthalides resulting from the Diels–Alder reaction between 5-isopropoxyfuran-2(5H)-one and cyclopentadiene. **Journal of Molecular Structure**, v. 1101, p. 212–218, 2015.
- 110)** WILLWACHER, J. et al. Total Synthesis, Stereochemical Revision, and Biological Reassessment of MandelalideA: Chemical Mimicry of Intrafamily Relationships. **Chemistry - A European Journal**, v. 21, n. 29, p. 10416–10430, 2015.
- 111)** DONG, L. BIN et al. Isolation and complete structural assignment of lycopodium alkaloid cernupalhine a: Theoretical prediction and total synthesis validation. **Organic Letters**, v. 16, n. 10, p. 2700–2703, 2014.
- 112)** ZIMMERMAN, H. E.; TRAXLER, M. D. The Stereochemistry of the Ivanov and Reformatsky Reactions. I. **Journal of the American Chemical Society**, v. 79, n. 8, p. 1920–1923, 1957.
- 113)** HEATHCOCK, C. H. et al. Acyclic stereoselection. 7. stereoselective synthesis of 2-alkyl-3-hydroxy carbonyl compounds by aldol condensation. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 45, n. 6, p. 1066–1081, 1980.
- 114)** HEATHCOCK, C. H.; LAMPE, J. Acyclic stereoselection. 17. Simple diastereoselection in the addition of medium- and long-chain n-alkyl ketone lithium enolates to aldehydes. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 48, n. 23, p. 4330–4337, 1983.
- 115)** ASO, Y. et al. Epimerization and hydrolysis of etoposide analogues in aqueous solution.

- CHEMICAL & PHARMACEUTICAL BULLETIN**, v. 37, n. 2, p. 422–424, 1989.
- 116)** MULZER, J.; ZIPPEL, M. A study on kinetic C-H-acidity; The α -epimerization of β -lactones. **Tetrahedron Letters**, v. 22, n. 23, p. 2165–2168, 1981.
- 117)** NARDINI, V. et al. Citronellal assumes a folded conformation in solution due to dispersion interactions: A joint NMR-DFT analysis. **Journal of Molecular Structure**, v. 1157, p. 401–407, 2018.
- 118)** SILVA, S. C. et al. Conformational dynamics of 4-formylaminoantipyrine based on NMR and theoretical calculations. **Journal of Molecular Structure**, v. 1163, p. 280–286, 2018.
- 119)** SERENA SOFTWARE. **PCMODEL**. Bloomington, Serena Software, , 2002.
- 120)** NEESE, F. The ORCA program system. **Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science**, v. 2, n. 1, p. 73–78, 2012.
- 121)** Gaussian 03, Revision C.02, Frisch, M. J. et al. Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2004.
- 122)** GIL, S. et al. Recent Developments in γ -Lactone Synthesis. **Mini-Reviews in Organic Chemistry**, v. 6, n. 4, p. 345–358, 2009.
- 123)** SEITZ, M.; REISER, O. Synthetic approaches towards structurally diverse γ -butyrolactone natural-product-like compounds. **Current Opinion in Chemical Biology**, v. 9, n. 3, p. 285–292, 2005.
- 124)** BRONZE-UHLE, E. S. et al. Enantioselective hydrogenation of 4-(hydroxymethyl)furan-2(5H)-one derivatives. **Journal of Molecular Catalysis A: Chemical**, v. 259, p. 103–107, 2006.
- 125)** YOSHIMITSU, T.; MAKINO, T.; NAGAOKA, H. Synthesis of (–)-Muricatacin via alpha- and alpha'-C-H bond functionalization of tetrahydrofuran. **The Journal of organic chemistry**, v. 68, n. 19, p. 7548–50, 2003.
- 126)** MIYABE, H. et al. Tandem carbon-carbon bond-forming radical addition-cyclization reaction of oxime ether and hydrazone. **Journal of Organic Chemistry**, v. 68, n. 14, p. 5618–5626, 2003.
- 127)** KAUR, P.; SINGH, P.; KUMAR, S. Regio- and stereochemical aspects in synthesis of 2-allyl derivatives of glycolic, mandelic and lactic acids and their iodocyclisations to 3-hydroxy-3,4-dihydrofuran-2(5H)-ones. **Tetrahedron**, v. 61, n. 34, p. 8231–8240, 2005.
- 128)** MASLAK, V.; MATOVIĆ, R.; SAIČIĆ, R. N. Reaction of silyl ketene acetals with epoxides: A new method for the synthesis of γ -butanolides. **Tetrahedron**, v. 60, n. 40, p. 8957–8966, 2004.

- 129)** SAIRRE, M. I. DE. **Estudos sobre a síntese de butirolactonas autoreguladoras de bactérias *Streptomyces***. 2007. 206 f. Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. 2007.
- 130)** PREVIDI, D. **Estudos sobre a síntese de derivados de cyclophostin inibidores da acetilcolinesterase (AChE)**. 2014. 196 f. Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. 2014.
- 131)** RODRIGUES, S. M. M. et al. Cerium metal-mediated Reformatsky-type reaction with ethyl bromosuccinate for the synthesis of novel paraconic acid analogs. **Tetrahedron Letters**, v. 53, n. 45, p. 6136–6137, 2012.
- 132)** BARRETO JUNIOR, C. B. **Síntese formal do ácido (+)-nefrosterânico a partir de ésteres β -nitroalquílicos quirais**. 2009. 147 f. Universidade Federal do Rio de Janeiro. 2009.
- 133)** BANDICHHOR, R.; NOSSE, B.; REISER, O. Paraconic acids - The natural products from lichen symbiont. **Topics in Current Chemistry**, v. 243, p. 43–72, 2005.
- 134)** LAWLOR, J. M.; MCNAMEE, M. B. A convenient synthesis of 4-substituted paraconic acids. **Tetrahedron Letters**, v. 24, n. 21, p. 2211–2212, 1983.
- 135)** SIBI, M. P.; DESHPANDE, P. K.; LOGGIA, A. J. LA. Regio- and Stereoselective Functionalization of Linear Dicarboxylic Acid Derivatives. A Sequential Aldol-Lactonization Strategy for the Synthesis of (-)-Roccellaric Acid, (-)-Protolichesterinic Acid, and (-)-Methylenolactocin. **Synlett**, v. 1996, n. 04, p. 343–345, 1996.
- 136)** MAO, B. et al. Catalytic enantioselective synthesis of naturally occurring butenolides via hetero-allylic alkylation and ring closing metathesis. **Organic Letters**, v. 13, n. 5, p. 948–951, 2011.
- 137)** KNIGHT, D. W. Synthetic approaches to butenolides. **Contemporary Organic Synthesis**, v. 1, n. 4, p. 287, 1994.
- 138)** TANIS, S. P.; HEAD, D. B. Furans in synthesis 4. Silyl furans as butenolide equivalents. **Tetrahedron Letters**, v. 25, n. 40, p. 4451–4454, 1984.
- 139)** KRAWCZYK, E.; KOPROWSKI, M.; LUCZAK, J. A stereoselective approach to optically active butenolides by Horner-Wadsworth-Emmons olefination reaction of α -hydroxy ketones. **Tetrahedron Asymmetry**, v. 18, n. 15, p. 1780–1787, 2007.
- 140)** PHAE-NOK, S. et al. Convenient synthesis of α,β -unsaturated γ -butyrolactones and γ -butyrolactams via decarboxylative iodination of paraconic acids and β -carboxyl- γ -butyrolactams

using 1,3-diiodo-5,5-dimethylhydantoin. **Organic and Biomolecular Chemistry**, v. 13, n. 45, p. 11087–11095, 2015.

141) ENOKI, M. et al. Chemical synthesis, iron redox interactions and charge transfer complex formation of alkylitaconic acids from *Ceriporiopsis subvermispora*. **Chemistry and Physics of Lipids**, v. 120, n. 1–2, p. 9–20, 2002.

142) TRAN, N. C. et al. Synthesis of functionalized 2-isoxazolines as three-dimensional fragments for fragment-based drug discovery. **Tetrahedron Letters**, v. 56, n. 27, p. 4119–4123, 2015.

143) NORTH, M.; PASQUALE, R.; YOUNG, C. Synthesis of cyclic carbonates from epoxides and CO₂. **Green Chemistry**, v. 12, n. 9, p. 1514, 2010.

144) CLEMENTS, J. H. Reactive Applications of Cyclic Alkylene Carbonates. **Industrial & Engineering Chemistry Research**, v. 42, n. 4, p. 663–674, 2003.

145) HARRIS, D. C. **Análise Química Quantitativa**. 7. ed. Rio de Janeiro: Livros Técnicos e Científicos, 2008.

146) ARMAREGO, WILFRED, L. E.; CHAI, C. L. L. **Purification of laboratory Chemicals**. 5. ed. Burlington: Butterworth-Heinemann, 1980.

147) CANDY, M. et al. A convergent approach to (-)-callystatin a based on local symmetry. **Chemistry - A European Journal**, v. 18, n. 45, p. 14267–14271, 2012.

148) WRIGHT, S. W. et al. Convenient preparations of t-butyl esters and ethers from t-butanol. **Tetrahedron Letters**, v. 38, n. 42, p. 7345–7348, 1997.

149) MARTIN, S. F.; CHEN, K. X.; EARLY, C. T. An enantioselective total synthesis of (+)-geissoschizine. **Organic letters**, v. 1, n. 1, p. 79–81, 1999.

150) ACAR, E. et al. Evaluation of hematological markers in minor head trauma in the emergency room. **European Journal of Trauma and Emergency Surgery**, v. 42, n. 5, p. 611–616, 2016.

151) SAMBRI, L. et al. Recent Developments on the Synthesis and Cleavage of tert-Butyl Ethers and Esters for Synthetic Purposes and Fuel Additive Uses. **Current Organic Synthesis**, v. 9, n. 1, p. 137–148, 2012.

152) JIN, M.; ADAK, L.; NAKAMURA, M. Iron-Catalyzed Enantioselective Cross-Coupling Reactions of α -Chloroesters with Aryl Grignard Reagents. **Journal of the American Chemical Society**, v. 137, n. 22, p. 7128–7134, 2015.

153) TORII, S. et al. Deprotection of Carboxylic Esters of β -Lactam Homologues. Cleavage of p-Methoxybenzyl, Diphenylmethyl, and tert-Butyl Esters Effected by a Phenolic Matrix. **Journal of Organic Chemistry**, v. 56, n. 11, p. 3633–3637, 1991.