



Universidade de São Paulo

Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto

Departamento de Química

Programa de Pós-Graduação em Química

MATHEUS WILLIAN DE SOUZA LIMA

“Síntese de Oxamacrolida”

Dissertação 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 Mestre 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

MATHEUS WILLIAN DE SOUZA LIMA

“Síntese de Oxamacrolida”

Versão Corrigida

Dissertação 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 Mestre em Ciências. Área: **Química**

Orientador: Prof. Dr. Gil Valdo José da Silva

RIBEIRÃO PRETO -SP

2019

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Lima, Matheus Willian de Souza
Síntese de Oxamacrolida. Ribeirão Preto, 2019.
128 p. : il. ; 30 cm + CD

Dissertação de Mestrado, apresentada à Faculdade de Filosofia Ciências e Letras de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Química.

Orientador: Silva, Gil Valdo José da.

1. Oxamacrolida. 2. Oxamacrolactona. 3. Macrociclo.

“Vós [Criador], que sois a verdadeira fonte da luz e o princípio supremo da sabedoria, difundi sobre as trevas da minha mente o raio do esplendor, removendo as duplas trevas nas quais nasci: o pecado e a ignorância.”

São Tomás de Aquino

DEDICATÓRIA

Dedico esta dissertação a Deus, autor e criador de tudo.

À minha família, Itamar, Rosangela e Lucas.

Aos meus avós: Geraldo, que sempre me inspirou nos estudos, e Judite.

À minha namorada, Amanda.

E a todos que direta ou indiretamente auxiliaram para a realização deste trabalho.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, a Deus, pela saúde, inteligência e a oportunidade de estudar em uma das melhores universidades da América Latina.

Agradeço à minha família, meu pai Itamar, minha mãe Rosângela e meu irmão Lucas, que sempre me apoiaram em todos os momentos.

Agradeço aos meus avós, Geraldo e Judite, que não puderam participar deste momento, mas a quem devo grande parte de quem sou.

Agradeço à minha namorada, Amanda Kimberly Felizardo, por sempre estar comigo durante os momentos bons e ruins. Obrigado pelo apoio e companheirismo. Obrigado pela paciência de doar alguns finais de semanas para que eu pudesse estudar e não demonstrar ciúmes pelo meu relacionamento com a química.

Agradeço ao Prof. Dr. Gil Valdo José da Silva por ter aceitado me orientar durante esses dois anos e meio. Obrigado pelas horas que passamos discutindo resultados e corrigindo os textos e por toda sabedoria que me proporcionou tamanho aprendizado.

Agradeço ao Me. Vinícius Palaretti pela disponibilidade nos momentos de desespero, pela ajuda com os experimentos de RMN e por toda a ajuda com os cálculos teóricos. Boa parte desse trabalho é graças a você.

Agradeço ao Dr. Daniel Previdi pelos momentos de discussões, sempre envolvendo temas relevantes ao nosso desenvolvimento acadêmico e por toda ajuda na execução de experimentos ou procedimentos desconhecidos por mim, à época.

Agradeço aos professores Dr. Paulo Marcos Donate e Dr. Antônio Eduardo Miller Crotti por toda ajuda e conversas.

Agradeço à Dra. Viviani Nardini pelo auxílio na elucidação dos diastereoisômeros do epóxido usando o método CP3.

Agradeço à todos os amigos e companheiros do LSO, atuais ou que já saíram: Tatiana, Herbert, Shirley, Wesley, Kimie, Carlis, Giovanni, Mike...

Agradeço também a todos aqueles que não fazem parte no LSO, mas que fizeram parte de todo esse percurso: Vanderlei, Douglas, Norberto, Mari, Tacila...

RESUMO

Compostos macrocíclicos são de grande interesse devido a sua ampla gama de aplicações que vão de perfumaria a fitotoxicidade, de ferormônios a inseticidas, além de outras atividades biológicas como antibiótica, citotóxica e antiangiogênese. Com isso, novas metodologias sintéticas são sempre desejáveis, visando, sobretudo, maneiras eficientes de superar a barreira entrópica imposta pela ciclização de longas cadeias alifáticas. Em trabalho anterior, ao estudar a reação de abertura de epóxidos do cetol da isopulegona, o nosso grupo de pesquisa verificou a formação, não prevista, de uma oxamacrolactona de 12 membros inédita, juntamente com o produto principal previsto, um aldeído. Essa descoberta foi retomada nessa dissertação, a fim de realizar um estudo sistemático de condições reacionais que pudessem favorecer a formação do macrociclo. A rota sintética proposta inicia-se pela oxidação do produto natural isopulegol, obtendo-se a isopulegona. Em seguida, realiza-se a proteção do grupo cetona utilizando etileno glicol. A epoxidação do produto formado é o próximo passo, o que leva à formação dos dois diastereoisômeros do composto (6S, 9R)-9-metil-6-(2-metiloxiran-2-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano; que, na presença de um ácido de Lewis, passa por um rearranjo, originando os isômeros do macrociclo (*R*)-4,8-dimetil-1,10-dioxaciclododec-7-en-2-ona. Foram realizados estudos relacionados ao ácido de Lewis, efeito do solvente, da temperatura e da estrutura do catalisador. Dentre todas as condições testadas, a que apresentou melhor rendimento, formando maior proporção da oxamacrolida, foi com BF₃, em THF, na presença de etanol ou metanol a -6°C. Os resultados obtidos e, juntamente com cálculos teóricos, sugerem a formação de um complexo entre um dos oxigênios do grupo cetol, o ácido de Lewis e o oxigênio do epóxido para que ocorra o rearranjo.

ABSTRACT

Macrocycles compounds are of great interest because of their set of applications going through perfumery to phytotoxicity, pheromone to insecticide, besides their biological activities as antibiotics, cytotoxic, and antiangiogenic. So, new methodologies are required aiming an efficient way to overcome the entropic barrier imposed by the cyclization of aliphatic chains. In a previous work, studying the reaction of epoxide ring-opening of a ketal of isopulegone, our group identified the formation of a unpublished 12-membered oxamacrolide, which was retaken as the subject of this dissertation, in order to pursue a systematic study of the reaction aiming to finding the reactional conditions which favor its formation. The proposed synthetic methodology begins with the oxidation of the isopulegol, giving the isopulegone. After that, the carbonyl group was protect using glycol ethylene. The following step was the epoxidation of the ketal which gives the isomers of (6*S*, 9*R*)-9-methyl-6-(2-methyloxiran-2-yl)-1,4-dioxaspiro[4.5]decane which, in presence of a Lewis Acid, by a rearrangement reaction, gave the isomers of the macrocycle (*R*)-4,8-dimethyl-1,10-dioxacyclododec-7-en-2-one. We evaluated the influence of different Lewis acids, solvents, temperature, and the presence of alcohol. Amid all tested reaction conditions the one which favored the most the formation of the oxamacrolide was using BF₃, in THF, with ethanol or methanol at -6°C. The experimental and theoretical results point to the necessity of the formation of a quelate between one oxygen of the ketal group, the Lewis acid, and the oxygen of the epoxide before the rearrangement reaction.

LISTA DE FIGURAS

| | |
|--|----|
| Figura 1: Constante de dissociação de três inibidores da penicilopepsina protease (K_i). | 19 |
| Figura 2: Exemplos de catalisadores da reação de metátese de olefinas utilizados ao longo dos anos..... | 22 |
| Figura 3: Entalpia de formação de cicloalcanos de 3 a 9 membros | 24 |
| Figura 4: Confórmero do ciclododecano | 25 |
| Figura 5: Valores de $\Delta^\ddagger H$ e de $\log k$ para reações de lactonização..... | 26 |
| Figura 6: Valores de $\Delta^\ddagger S$ e $\Delta^\ddagger H$ para reação de ciclização | 27 |
| Figura 7: Exemplos de macrolactonas..... | 28 |
| Figura 8: Número de publicações contendo “macrolactone” e/ou “macrolide” em seus assuntos por ano | 29 |
| Figura 9: Oxamacrolida obtida pelo Santos ¹¹⁰ | 33 |
| Figura 10: Diastereoisômeros encontrados majoritariamente no isopulegol comercial..... | 38 |
| Figura 11: Reação de oxidação do isopulegol em Hexano/ CH_2Cl_2 . Tempos de retenção a partir da esquerda: 4,783; 4,845; 4,964 (isopulegol, neo-isopulegol e isopulegona)..... | 39 |
| Figura 12: Espectro de RMN de hidrogênio (500 MHz, CDCl_3) da mistura dos epóxidos | 42 |
| Figura 13: Estrutura dos epóxidos obtidos | 42 |
| Figura 14: Gráficos dos deslocamentos químico teóricos contra valores experimentais | 46 |
| Figura 15: Gráficos da diferença entre os deslocamentos químicos teóricos e entre os valores experimentais..... | 48 |
| Figura 16: Condição para que o nível de confiança seja maior..... | 50 |
| Figura 17: Distribuição normal dos valores de z | 51 |
| Figura 18: Produtos formados pelo rearranjo do composto 16 na presença de um ácido de Lewis | 53 |
| Figura 19: Intermediários citados nas Tabelas Tabela 12 e Tabela 13..... | 68 |
| Figura 20: Composto pentacoordenado de boro obtido por Yamashita <i>et al</i> | 72 |
| Figura 21: Interação orbitalar no composto pentacoordenado de boro | 72 |
| Figura 22: Variação da energia planar e tetragonal | 73 |
| Figura 23: Espectro de RMN- ¹⁹ F do BF_3 em CDCl_3 na presença de THF..... | 73 |
| Figura 24: Espectro de RMN- ¹³ C (125 MHz, CDCl_3) da macrolactona | 74 |
| Figura 25: Espectro experimento DEPT 135 (125 MHz, CDCl_3) da macrolactona..... | 75 |

| | |
|--|-----|
| Figura 26: Espectro de RMN- ¹ H (500 MHz, CDCl ₃) da Macrolactona | 76 |
| Figura 27: Espectro do experimento COSY (500 Hz, 500 Hz, CDCl ₃) da macrolactona | 77 |
| Figura 28: Espectro do experimento HSQC (500 Hz, 125 Hz, CDCl ₃) da macrolactona | 78 |
| Figura 29: Espectro do experimento NOEDiff da macrolactona irradiado no sinal em 5,39 ppm | 84 |
| Figura 30: Interação observada no experimento NOEDiff ⁶⁴ (Figura 29) | 85 |
| Figura 31: Espectro de RMN- ¹ H (500 MHz, CDCl ₃) da Isopulegona. | 96 |
| Figura 32: Espectro do experimento COSY (500 MHz, CDCl ₃) da isopulegona | 97 |
| Figura 33: Espectro de RMN- ¹³ C (125 MHz, CDCl ₃) da Isopulegona | 98 |
| Figura 34: Espectro do experimento de DEPT (125 MHz, CDCl ₃) da Isopulegona | 99 |
| Figura 35: Espectro do experimento de HSQC (500 MHz, CDCl ₃) da isopulegona..... | 99 |
| Figura 36: Espectro de RMN- ¹ H (500 MHz, CDCl ₃) do Composto 15 | 101 |
| Figura 37: Espectro do experimento COSY (500 MHz, CDCl ₃) do composto 15 | 102 |
| Figura 38: Espectro de RMN- ¹³ C (125 MHz, CDCl ₃) do composto 15 | 103 |
| Figura 39: Espectro do experimento de DEPT (125 MHz, CDCl ₃) do Composto 15 | 104 |
| Figura 40: Espectro do experimento de HSQC (500 MHz, CDCl ₃) do composto 15 | 104 |
| Figura 41: Espectro de RMN- ¹ H (500 MHz, CDCl ₃) do composto R,S,S | 106 |
| Figura 42: Espectro do experimento COSY (500 MHz, CDCl ₃) do composto R,S,S..... | 107 |
| Figura 43: Espectro de RMN- ¹³ C (125 MHz, CDCl ₃) do composto R,S,S | 108 |
| Figura 44: Espectro do experimento de DEPT 135 (125 MHz, CDCl ₃) do composto R,S,S. | 109 |
| Figura 45: Espectro do experimento HSQC (500 MHz, CDCl ₃) do composto R,S,S..... | 109 |
| Figura 46: Espectro de RMN- ¹ H (500 MHz, CDCl ₃) do composto R,S,R..... | 111 |
| Figura 47: Espectro do experimento COSY (500 MHz, CDCl ₃) do composto R,S,R | 112 |
| Figura 48: Espectro de RMN- ¹³ C (125 MHz, CDCl ₃) do composto R,S,R | 113 |
| Figura 49: Espectro do experimento DEPT 135 (125 MHz, CDCl ₃) | 114 |
| Figura 50: Espectro do experimento HSQC (500 MHz, CDCl ₃) do composto R,S,R | 114 |

LISTA DE ESQUEMAS

| | |
|--|----|
| Esquema 1: Reação de metátese entre dois alcenos | 20 |
| Esquema 2: Mecanismo da Reação de metátese olefínica | 23 |
| Esquema 3: Reações secundárias da metátese de olefinas: Polimerização e Telomerização ... | 23 |
| Esquema 4: Escopo das duas possíveis reações de macrolactonização. (G corresponde a um bom grupo-que-sai)..... | 29 |
| Esquema 5: Exemplos de metodologias para formação da macrolactona através da ativação da carboxila | 30 |
| Esquema 6: Exemplo de reações com o carboxilato como nucleófilo | 31 |
| Esquema 7: Síntese da 12-oxa-hexadecanolida..... | 32 |
| Esquema 8: Tentativa de síntese do Composto 12 | 32 |
| Esquema 9: Caminho reacional utilizado para formação da oxamacrolida..... | 37 |
| Esquema 10: Reação de dois diastereoisômeros com PCC e formação dos respectivos complexos ativados (o substituinte isopropenila não foi representado). | 40 |
| Esquema 11: Rearranjo do tipo semipinacol ou de Meinwald | 52 |
| Esquema 12: Atuação do solvente como nucleófilo assistente | 56 |
| Esquema 13: Mecanismo proposto para a formação da oxamacrolida | 66 |
| Esquema 14: Rearranjo do Quelato ² e formação do isômero <i>E</i> na macrolactona | 70 |
| Esquema 15: Rearranjo do Quelato ^{2'} e formação do isômero <i>Z</i> na macrolactona | 71 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|--|-----|
| Tabela 1: Valores da área relativa (em %) de cada sinal em cada tempo de reação | 39 |
| Tabela 2: Deslocamentos químicos teóricos e experimentais dos diastereoisômeros do composto 16 | 43 |
| Tabela 3: Valores absolutos da diferença entre os deslocamentos químicos, do EAM e do EAMC..... | 45 |
| Tabela 4: Diferenças entre os deslocamentos químicos | 47 |
| Tabela 5: Proporção aldeído/oxamacrolida obtida em cada reação alterando o ácido de Lewis | 54 |
| Tabela 6: Proporção aldeído/oxamacrolida obtida em diferentes solventes..... | 57 |
| Tabela 7: Afinidade por BF ₃ dos solventes utilizados obtidas em diclometano | 58 |
| Tabela 8: Resultados obtidos variando o número de equivalentes de BF ₃ | 59 |
| Tabela 9: Resultados obtidos variando a temperatura | 61 |
| Tabela 10: Proporção aldeídos/macrolactonas obtida ao adicionar álcool à reação catalisada por BF ₃ | 63 |
| Tabela 11: Proporção entre os isômeros <i>E</i> e <i>Z</i> da oxamacrolida..... | 65 |
| Tabela 12: Energia livre teóricas para os intermediários obtidos a partir do isômero <i>R,S,S</i> | 67 |
| Tabela 13: Energia livre teóricas para os intermediários obtidos a partir do isômero <i>R,S,R</i> | 67 |
| Tabela 14: Atribuição dos sinais do Espectro RMN- ¹ H (Figura 26) e correlações obtidas pelo experimento COSY (Figura 27) | 79 |
| Tabela 15: Correlações obtidas por meio do experimento HSQC de RMN (Figura 29)..... | 80 |
| Tabela 16: Sinais apresentados no espectro de RMN- ¹ H (Figura 32)..... | 97 |
| Tabela 17: Tabela de correlação entre os sinais do experimento COSY (500 MHz, CDCl ₃) da isopulegona (Figura 38)..... | 98 |
| Tabela 18: Tabela de correlação entre os sinais do experimento de HSQC (500 MHz, CDCl ₃) do isopulegona (Figura 36)..... | 100 |
| Tabela 19: Sinais apresentados no espectro de RMN- ¹ H (Figura 37)..... | 102 |
| Tabela 20: Tabela de correlação entre os sinais do experimento COSY (500 MHz, CDCl ₃) do composto 15 (Figura 38)..... | 103 |
| Tabela 21: Tabela de correlação entre os sinais do experimento de HSQC (500 MHz, CDCl ₃) do composto 15(Figura 41)..... | 105 |

| | |
|--|-----|
| Tabela 22: Tabela de correlação entre os sinais do experimento COSY (500 MHz, CDCl ₃) do composto R,S,S (Figura 43) | 107 |
| Tabela 23: Sinais apresentados no espectro de RMN- ¹ H (Figura 43)..... | 108 |
| Tabela 24: Tabela de correlação entre os sinais do experimento de HSQC (500 MHz, CDCl ₃) do composto R,S,S (Figura 46) | 110 |
| Tabela 25: Tabela de correlação entre os sinais do experimento de COSY (500 MHz, CDCl ₃) do composto R,S,R (Figura 48)..... | 112 |
| Tabela 26: Sinais apresentados no espectro de RMN- ¹ H (Figura 48)..... | 113 |
| Tabela 27: Tabela de correlação entre os sinais do experimento de HSQC (500 MHz, CDCl ₃) do composto R,S,R (Figura 51)..... | 115 |

LISTA DE ABREVIACÕES E SIGLAS

MBA – Molécula Biologicamente Ativa

MM – Massa Molecular

ΔH – Variação da Entalpia

$\Delta_f H$ – Variação da Entalpia de Formação

$\Delta^\ddagger H$ – Diferença de Entalpia entre o reagente e o complexo ativado

$\Delta^\ddagger S$ – Diferença de Entropia entre o reagente e o complexo ativado

RMN – Ressonância Magnética Nuclear

EAM – Erro Absoluto Médio

EAMC – Erro Absoluto Médio Corrigido

R,S,S – (6*S*, 9*R*)-9-metil-6-((*S*)-2-metiloxiran-2-il)-1,4-dioxaespiro[4,5]decano

R,S,R – (6*S*, 9*R*)-9-metil-6-((*R*)-2-metiloxiran-2-il)-1,4-dioxaespiro[4,5]decano

NC – Nível de Confiança

HSQC – Heteronuclear Single Quantum Coherence Spectroscopy

COSY – Correlated Spectroscopy

HOMO – *do inglês* Highest Occupied Molecular Orbital

LUMO – *do inglês* Lowest Unoccupied Molecular Orbital

SUMÁRIO

| | | |
|--------|---|----|
| 1 | INTRODUÇÃO | 17 |
| 1.1 | Macrociclos..... | 18 |
| 1.2 | Macrociclização | 20 |
| 1.3 | Reação de Metátese..... | 20 |
| 1.4 | Mecanismo da Reação de Metátese | 22 |
| 1.5 | Barreira entrópica na síntese de macroclicos..... | 24 |
| 1.6 | Macrolactonas | 27 |
| 1.7 | Oxamacrolactonas..... | 32 |
| 2 | OBJETIVOS | 34 |
| 3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO..... | 36 |
| 3.1 | Reação de oxidação do isopulegol..... | 37 |
| 3.2 | Reação de obtenção da dioxolana 15 | 41 |
| 3.3 | Reação de epoxidação do composto 15 | 41 |
| 3.4 | Elucidação estrutural dos diastereoisômeros do composto 16 | 42 |
| | D)..... | 47 |
| 3.5 | Estudos da formação da Oxamacrolida..... | 52 |
| 3.6 | Variação do catalisador..... | 53 |
| 3.7 | Influência do solvente | 56 |
| 3.8 | Variação do número de equivalentes de BF ₃ | 59 |
| 3.9 | Variação da temperatura | 60 |
| 3.10 | Adição de álcool | 62 |
| 3.11 | Seletividade na formação dos isômeros da oxamacrolida | 65 |
| 3.12 | Mecanismo proposto..... | 66 |
| 3.12.1 | Boro pentacoordenado..... | 71 |
| 3.13 | Elucidação Estrutural da Oxamacrolida..... | 74 |
| 4 | CONCLUSÃO | 86 |
| 5 | PARTE EXPERIMENTAL | 89 |
| 5.1 | Materiais utilizados..... | 90 |
| 5.2 | Preparação do Clorocromato de Piridínio (PCC) ¹⁵¹ | 91 |
| 5.3 | Oxidação do isopulegol ¹¹⁰ | 91 |
| 5.4 | Proteção da carbonila da isopulegona com etileno glicol..... | 92 |
| 5.5 | Epoxidação do composto (6 <i>S</i> , 9 <i>R</i>)-6-isopropenyl-9-metil-1,4-dioxaspiro[4.5]decano 92 | |
| 5.6 | Formação da Macrolactona..... | 94 |
| 6 | ESPECTROS SELECIONADOS | 95 |

| | | |
|-----|--|-----|
| 6.1 | Isopulegona | 96 |
| 6.2 | (6 <i>S</i> , 9 <i>R</i>)-6-isopropenil-9-metil-1,4-dioxaspiro[4.5]decano (Composto 15) | 101 |
| 6.3 | (6 <i>S</i> , 9 <i>R</i>)-9-metil-6-((<i>S</i>)-2-metiloxiran-2-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano (R,S,S) ... | 106 |
| 6.4 | (6 <i>S</i> , 9 <i>R</i>)-9-metil-6-((<i>R</i>)-2-metiloxiran-2-il)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano (R,S,R)... | 111 |
| 7 | REFERÊNCIAS | 116 |

1 INTRODUÇÃO

1.1 Macrociclos

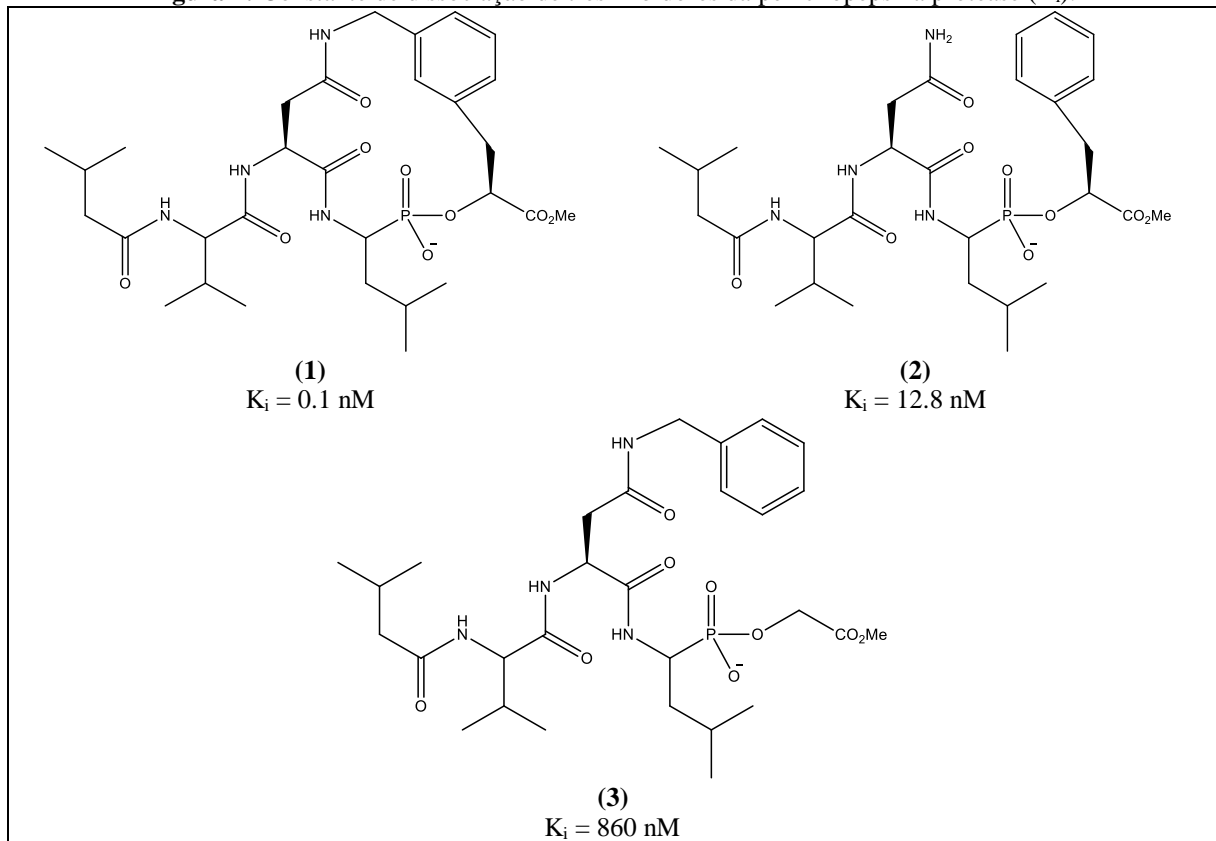
Macrociclos, segundo a IUPAC, são macromoléculas cíclicas ou porções macromoleculares de uma macromolécula¹. O fato dessa definição ser vaga, faz com que não exista um consenso sobre qual o número mínimo de membros que uma molécula cíclica deve ter para que ela seja considerada “macro”. Encontram-se na literatura autores que designam anéis de 8²⁻⁴, 9^{2,5-7}, 10^{8,9}, 11¹⁰ ou 12¹¹⁻¹³ membros como macrociclos, enquanto outros os denominam como anéis medianos¹⁴⁻¹⁶ e classificam como macrociclos anéis contendo mais do que 12 constituintes.

Apesar das contradições relacionadas à nomenclatura desses compostos, é de amplo conhecimento a importância que esses compostos apresentam.

Macrociclos são comumente encontrados e amplamente distribuídos na natureza, aproximadamente 20% dos produtos naturais conhecidos, tanto terrestres quanto marinhos, possuem estruturas macrocíclicas¹⁷. Embora os macrociclos naturais contendo 14, 16 e 18 membros sejam os mais comuns¹⁷, ciclos contendo mais de 50 membros já foram reportados¹⁸. A grande diversidade natural dessas estruturas faz com que possuam uma vasta gama de atividades biológica¹⁹.

Essa diversidade de papéis dos macrociclos em sistemas biológicos é atribuída principalmente a variação entrópica do sistema MBA(molécula biologicamente ativa)-proteína. Antes da interação, tanto a MBA quanto a proteína apresentam liberdades translacionais e rotacionais, que são diminuídas, ou até mesmo extintas, após a formação do complexo MBA-proteína, levando a uma variação negativa da entropia. Essa variação é de, aproximadamente, -14 kcal.mol⁻¹ (a temperatura ambiente e MM inferior a 1000 daltons)²⁰. Com isso, a perda entrópica na formação do complexo deve ser compensada por interações de hidrogênio, hidrofóbicas e de van der Waals²⁰. Já no análogo cíclico da MBA ocorre o impedimento rotacional das ligações presentes na molécula, fazendo com que a estrutura apresente menos graus de liberdade. Essa diminuição da entropia torsional é responsável por um decréscimo de 0,7 kcal.mol⁻¹ na entropia da molécula ao restringir uma ligação que apresente permissividade rotacional, a temperatura ambiente^{21,22}. Isso faz com que a variação entrópica após a formação do complexo MBA-proteína seja menor e, conseqüentemente, mais favorável²³.

Um exemplo desse fenômeno é exemplificado pela constante de dissociação de três inibidores da penicilopepsina protease **2** e **3** e seu análogo cíclico **1** (Figura 1)²⁰

Figura 1: Constante de dissociação de três inibidores da penicilopepsina protease (K_i).

Além do aumento da afinidade pela proteína, outra vantagem dos fármacos macrocíclicos com relação aos de cadeia aberta é a sua biodisponibilidade. Um estudo realizado por Veber *et al* mostrou a existência de uma correlação entre a biodisponibilidade oral em ratos e o número de ligações com liberdade rotacional presente na molécula²⁴, utilizando valores empíricos obtidos de um conjunto de 1100 compostos. O estudo mostrou que moléculas contendo 10 ou menos ligações capazes de rotacionar e uma superfície polar de 140 Å²⁴, independente da massa molar, possuem alta probabilidade de apresentar boa biodisponibilidade oral. Esse trabalho abriu grandes possibilidades no desenvolvimento de fármacos, pois, até então, a biodisponibilidade era limitada pela massa molar (500 daltons)²⁵.

Além das aplicações biológicas, os macrociclos podem ser utilizados como “ion cage”^{18,26}, catalisadores^{27,28}, como monômeros na formação de polímeros²⁹, etc.

Sob a luz de todas as aplicações possíveis desses compostos, além dos desafios acadêmicos e sintéticos que a sua síntese impõe, a formação de macrociclos é tema de grande interesse tanto dentro da química como de outros domínios das ciências.

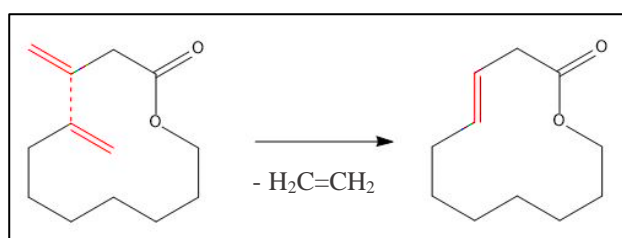
1.2 Macroclização

Compostos macrocíclicos podem ser obtidos através de uma grande variedade de reações químicas. Contudo, a literatura nos mostra que algumas metodologias podem ser mais frequentemente usadas para este propósito. Em alguns casos, essa escolha está associada a presença de algumas funções específicas, o que exige a existência de características que favoreçam a eficiência da ciclização. Alguns exemplos são: reações de substituição nucleofílica (formação de derivados de éteres de coroa, tiocoroas e azacoroas)³⁰, reação de Wittig³¹, reações de adição aldólica³², acilação de alceno³³, rearranjo de Curtis³⁴⁻³⁶, etc.

1.3 Reação de Metátese

As rotas sintéticas mais utilizadas hoje em dia na obtenção de produtos naturais complexos contendo macrociclos são aquelas catalisadas por metais de transição. Dentre as diversas classes existentes³⁷, a reação de metátese está entre as mais comuns e eficientes. A reação de metátese tem sido aplicada na síntese de diferentes produtos naturais³⁸⁻⁴⁰. Destacada pelo Prêmio Nobel de 2005, a reação elucidada e amplamente aplicada por Yves Chauvin, Robert H. Grubbs e Richard R. Schrock consiste em um acoplamento cruzado entre dois carbonos olefínicos ou entre dois carbonos de alcinos, formando outros dois alcenos ou alcinos, respectivamente (Esquema 2).

Esquema 1: Reação de metátese entre dois alcenos

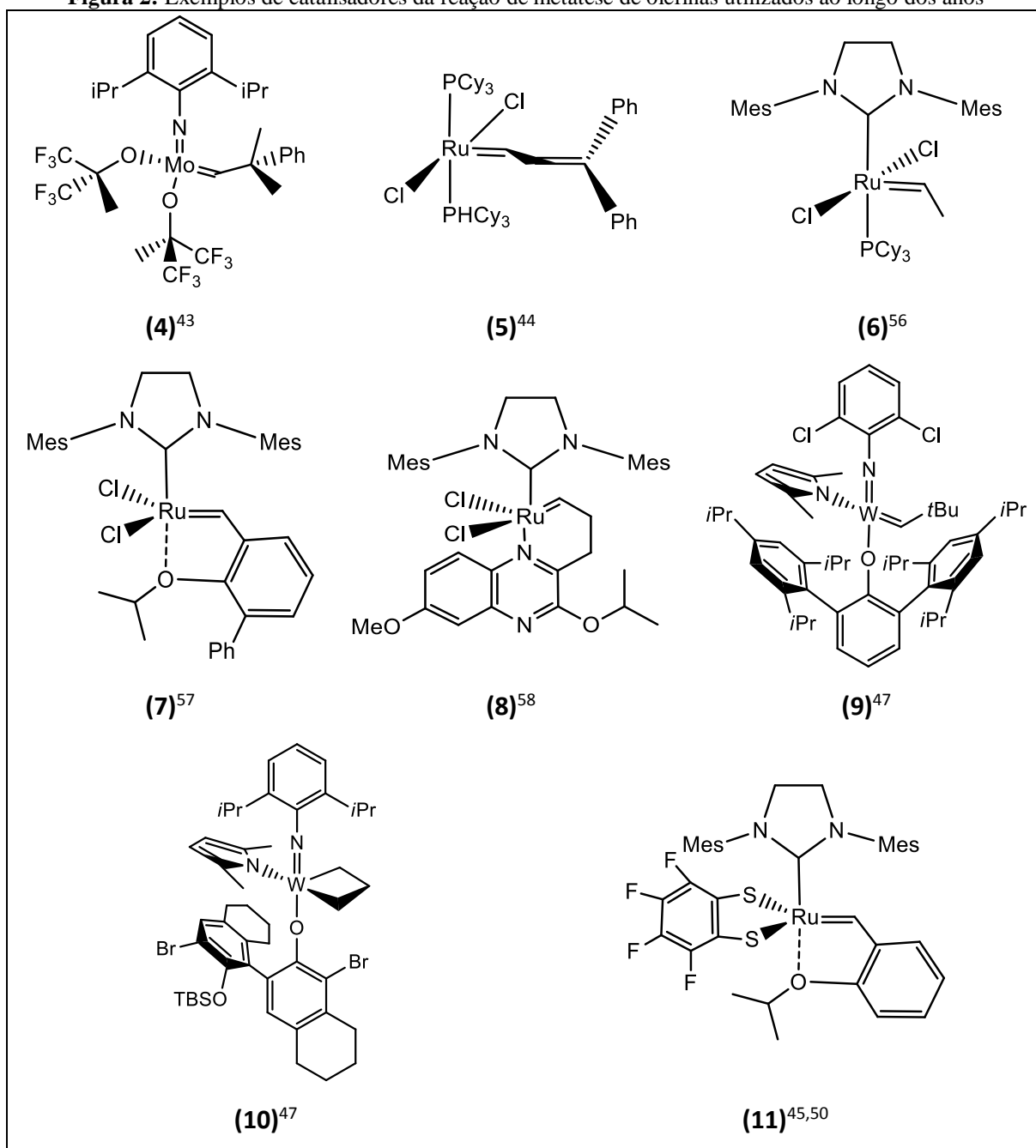


A primeira reação de metátese catalisada por um complexo metálico, $\text{Mo}(\text{CO})_6$ em alumina, foi desenvolvida por pesquisadores das empresas Du Pont, Standard Oil e Phillips Petroleum na década de 1950, reportando a formação de etileno e but-2-eno a partir de propeno⁴¹. Porém, apenas em 1967 recebeu o nome que a acompanha até os dias de hoje⁴².

Os responsáveis pelo sucesso dessa reação são os catalisadores, que tiveram mudanças chave em 1990 com o catalisador de Schrock⁴³ (**4**) e a descoberta do catalisador de rutênio (**5**) por Grubbs em 1993⁴⁴. A geração de catalisadores altamente eficientes que vieram após as descobertas de Schrock e Grubbs são membros representativos de três gerações de complexos de rutênio, nas quais a introdução de um ligante carbeno N-heterocíclico (**6-8**) resultaram em

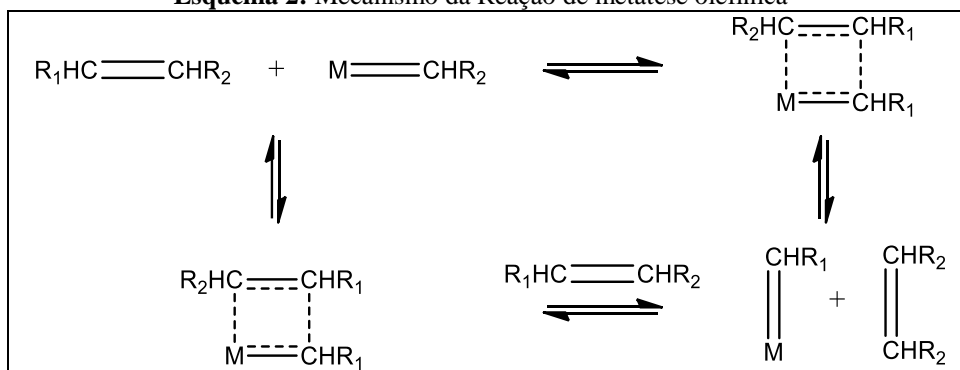
um aumento na atividade catalítica e estabilidade térmica desses compostos. Os catalisadores desenvolvidos entre 1996-2007 auxiliaram no desenho racional de novos catalisadores permitindo maior seletividade das reações de metátese, levando a novos catalisadores de rutênio, molibdênio, tungstênio (**9-11**), entre outros⁴⁵⁻⁵². Entre esses novos modelos estão os catalisadores solúveis em água na forma de complexos contendo poli(etileno glicol)⁵³ ou catalisadores a base de rutênio suportados em superfícies ativadas⁵⁴, que expandiram ainda mais as aplicações químicas desse processo, sobretudo em projetos relacionados a questões ambientais^{46,55}. Todos esses catalisadores são eficientes tanto na metátese de alcenos quanto de alcinos.

Uma característica dessa reação que tem favorecido a sua disseminação entre os químicos sintéticos e facilitado a sua aplicação, sobretudo, na síntese de produtos naturais, é a tolerância a grupos funcionais que esses catalisadores apresentam, podendo ser aplicados em reações intra e intermoleculares.

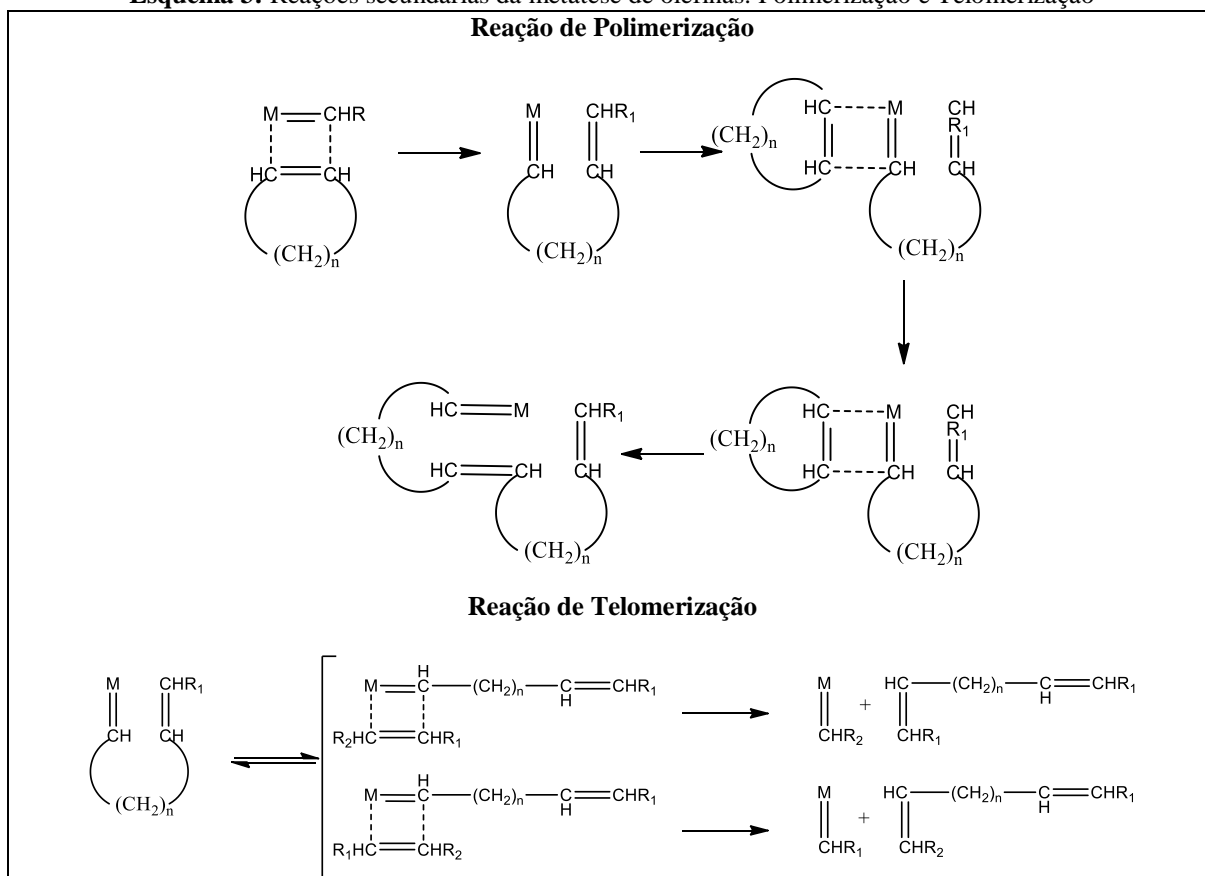
Figura 2: Exemplos de catalisadores da reação de metátese de olefinas utilizados ao longo dos anos

1.4 Mecanismo da Reação de Metátese

O mecanismo da reação de metátese de olefinas foi proposto por Chauvin e Hérisson⁵⁹, em 1970. Inicia-se pela interação entre o catalisador (metalo-carbênio) e o alceno que servirá de substrato para ação do catalisador. Segundo os autores, essa reação passa por um intermediário “quasibutadieno”, que, após rearranjo das ligações π e σ , formam o produto desejado e um metalo-carbênio contendo um fragmento do substrato. Esse mecanismo é representado no Esquema 2.

Esquema 2: Mecanismo da Reação de metátese olefínica⁵⁹

A presença de mais de uma espécie olefínica pode levar a formação de subprodutos por reações secundárias. Entre essas reações, as mais significativas são a reação de polimerização e a reação de telomerização (Esquema 3)⁵⁹.

Esquema 3: Reações secundárias da metátese de olefinas: Polimerização e Telomerização

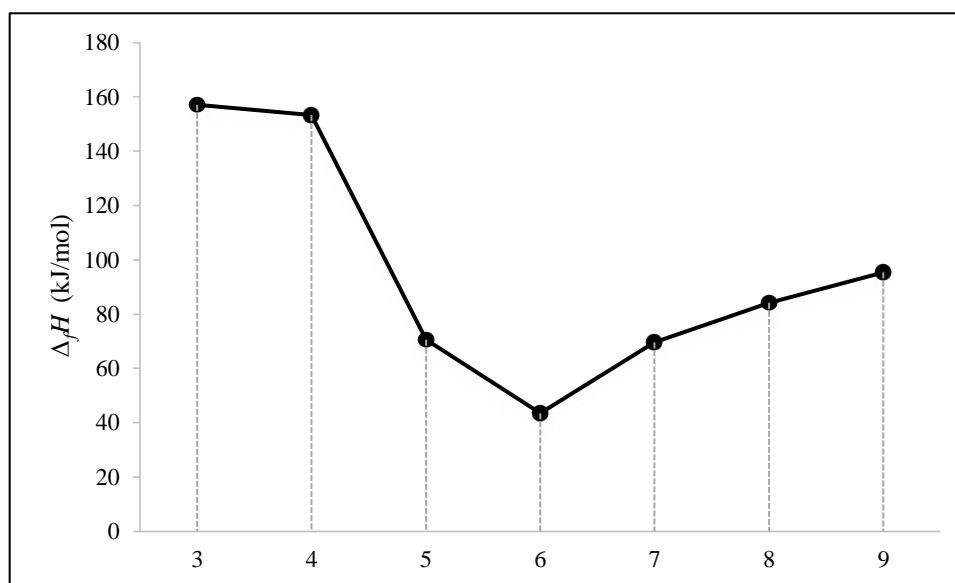
A solução encontrada para evitar as reações de polimerização é conduzir as reações em meio diluído³⁷.

1.5 Barreira entrópica na síntese de macroclicos

A concentração do material de partida, a entalpia e a entropia de ativação apresentam papel importante nas reações de ciclização. A entalpia de ativação está relacionada à energia tensional da molécula, que consiste da tensão angular, torcional, estérica, etc⁶⁰. A liberdade que uma cadeia alifática possui permite-lhe assumir conformações com energias menores do que os seus correspondentes cíclicos. Ao ciclizar uma molécula, a liberdade rotacional e torcional diminuem, impedindo a sua mudança conformacional e levando a estruturas mais energéticas quando comparadas com os seus correspondentes alifáticos.

Essa diferença de energia pode ser observada no Figura 3, que apresenta a variação da entalpia de formação de anéis de 3 a 9 membros através da ciclização da cadeia alifática no estado gasoso ($\Delta_f H$)^{61,62}.

Figura 3: Entalpia de formação de cicloalcanos de 3 a 9 membros

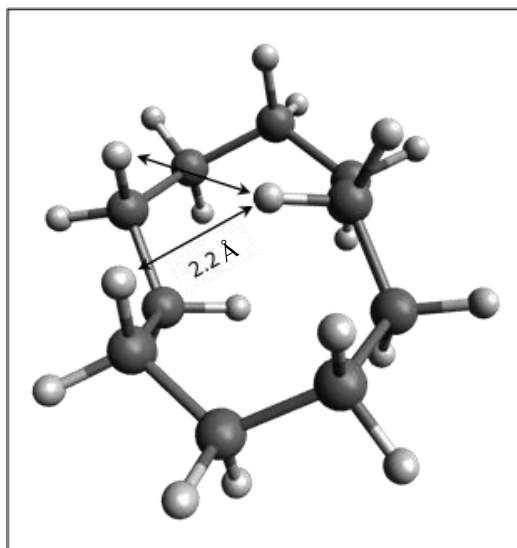


Fonte : *CRC Handbook of Chemistry and Physics*, Internet V.; Lide, D. R., Ed.; CRC Press: Boca Raton, FL, 2005.

Como $\Delta_f H$ é dado pela diferença das entalpias dos produtos e dos reagentes, o gráfico acima mostra que em anéis entre 3 e 6 membros ocorre diminuição da tensão no anel formado, que passa a aumentar a partir de cadeias contendo 7 carbonos. A menor energia dos conforméros dos anéis de 5 e 6 membros indica que a tensão apresentada por eles é menor do que nos anéis de 7, 8 e 9 carbonos⁶³. Além disso, nos ciclos com mais de 6 membros tem-se a chamada tensão

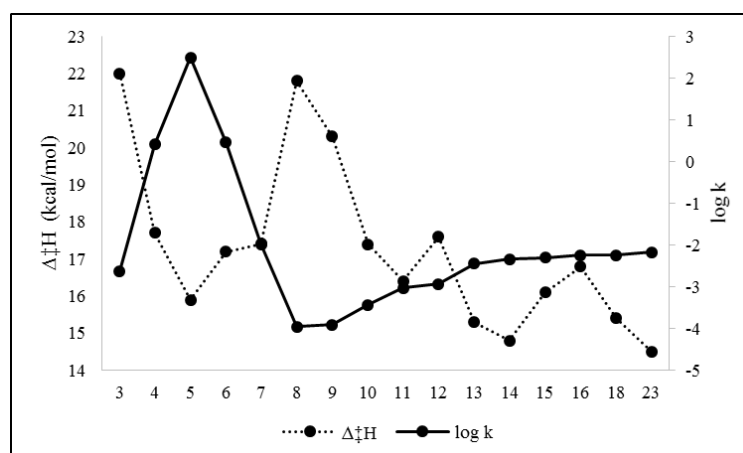
transanular, originada da interação entre átomos não adjacentes, como apresentado na Figura 4. Essa tensão aumenta a energia das estruturas em relação àquelas onde esse tipo de interação não ocorre.

Figura 4: Confórmero do ciclododecano



*Estrutura otimizada utilizando Mecânica Molecular⁶⁴

Outra forma de avaliar a energia de interação intramolecular na formação desses ciclos é através da diferença de entalpia entre o reagente e o estado de transição, também chamada de entalpia de ativação ($\Delta^\ddagger H$). Isso é possível devido ao fato do estado de transição, nesses casos, ser cíclico, sendo denominado estado de transição tardio, o que significa que ele apresenta características mais próximas ao produto do que ao reagente, incluindo a entalpia⁶⁰. Galli *et al*^{63,65}, através de estudos com ácidos ω -bromoalcanóicos na formação de lactonas, foram capazes de determinar $\Delta^\ddagger H$ e a constante de velocidade (k) para as reações de ciclização variando o tamanho do ciclo de 3 a 23 membros. Esses valores estão representados no Figura 5.

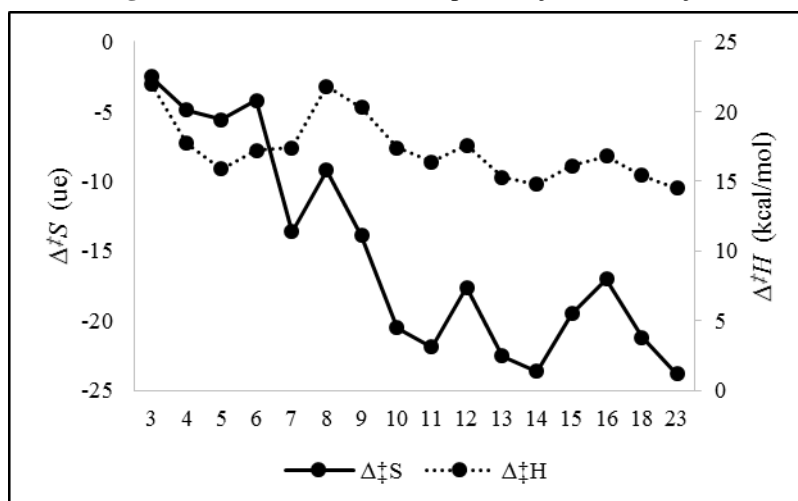
Figura 5: Valores de $\Delta^\ddagger H$ e de $\log k$ para reações de lactonização

Fonte : Galli, C.; Illuminati, G.; Mandolini, L.; Tamborra, P. Ring-Closure Reactions. 7.1 Kinetics and Activation Parameters of Lactone Formation in the Range of 3- to 23-Membered Rings. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99 (8), 2591–2597.

Nota-se que a curva apresentada pela $\Delta^\ddagger H$ possui perfil bem semelhante a curva da $\Delta_f H$ (Figura 3). Além disso, é notável a diminuição da entalpia conforme o número de membros do anel é aumentado.

Galli⁶³ comparou a $\Delta^\ddagger H$ das reações de ciclização (Figura 5) com o valor obtido para a reação do butanoato de potássio com brometo de butila - de acordo com o autor, esse é um modelo intermolecular razoável para reações de lactonização (sem a presença da energia tensional). Segundo o resultado reportado, a diferença entre as entalpias passa de 7,9 kcal/mol, em anéis de 3 membros, para 0,4 kcal/mol, em anéis de 23 membros. Isso quer dizer que, conforme o número de carbonos da cadeia aumenta, a energia tensional do ciclo se aproxima daquela apresentada pelo seu análogo alifático.

Ao comparar a tendência da curva de $\Delta^\ddagger H$ com a do logaritmo de k , percebe-se que os anéis contendo de 8 a 11 membros apresentaram menor velocidade de reação, implicando maior dificuldade de formação. A partir de 12 membros, a entalpia, como já dito, diminui a sua influência sobre a reação, que passa a ser regida pela entropia de ativação ($\Delta^\ddagger S$), a qual está relacionada com o impedimento rotacional e translacional após a ciclização e, também, de acordo com a hipótese de Ruzicka, com a probabilidade de encontro entre os dois grupos funcionais que irão reagir^{66,67}.

Figura 6: Valores de $\Delta^\ddagger S$ e $\Delta^\ddagger H$ para reação de ciclização

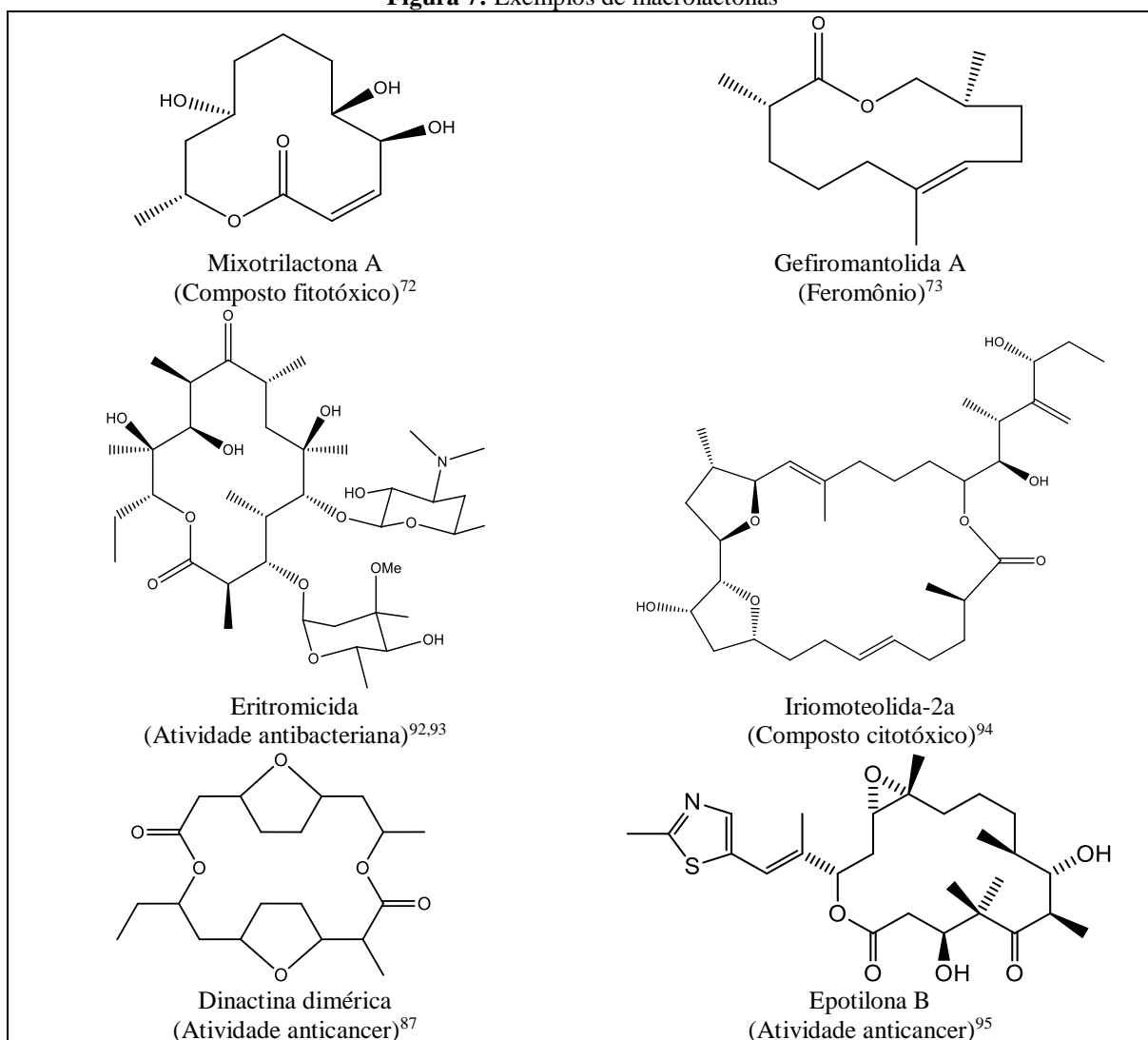
Fonte : Galli, C.; Illuminati, G.; Mandolini, L.; Tamborra, P. Ring-Closure Reactions. 7.1 Kinetics and Activation Parameters of Lactone Formation in the Range of 3- to 23-Membered Rings. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99 (8), 2591–2597.

É possível observar, na Figura 6, que, enquanto a $\Delta^\ddagger H$ tende ao valor da reação entre o butanoato de potássio e o brometo de butila (14,1 kcal/mol)(energia tensional tende a zero), ao aumentar o número de constituintes do anel, a $\Delta^\ddagger S$ diminui. Além disso, a variação da entropia não permite que a constante de velocidade da reação apresente ordem grandeza maior do que 10^{-2} .

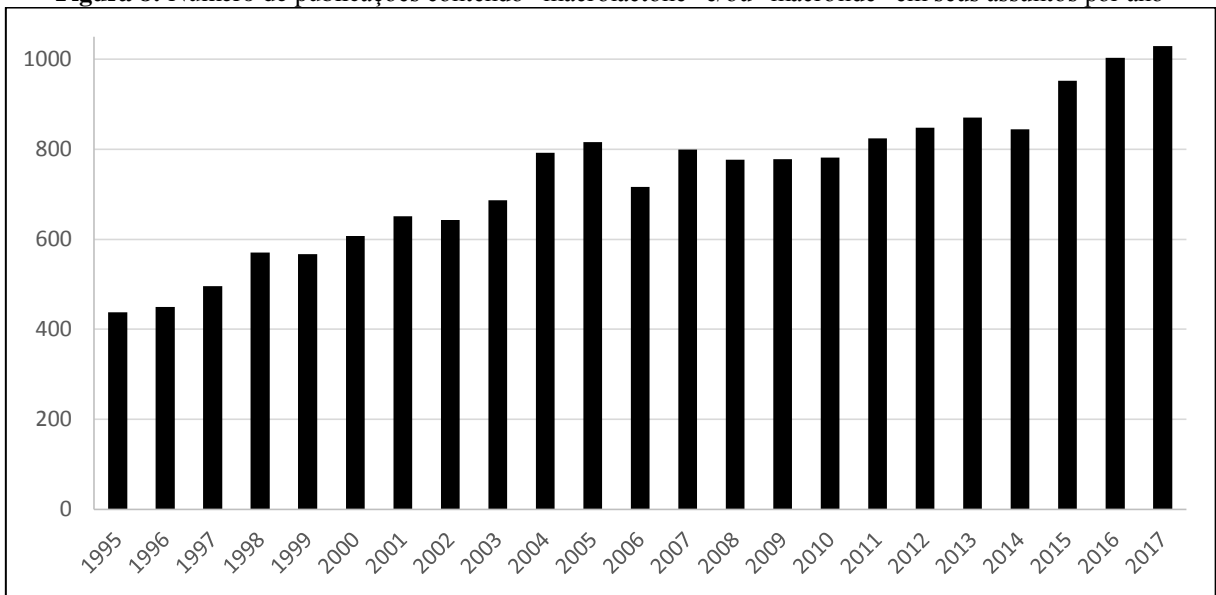
Com isso, vemos que a formação de macrociclos, além das reações intermoleculares indesejadas, também tem que enfrentar o desfavorecimento entrópico que a ciclização impõe ao aumentar a cadeia alifática, sendo oportuno o desenvolvimento de métodos que não envolvam ciclização.

1.6 Macrolactonas

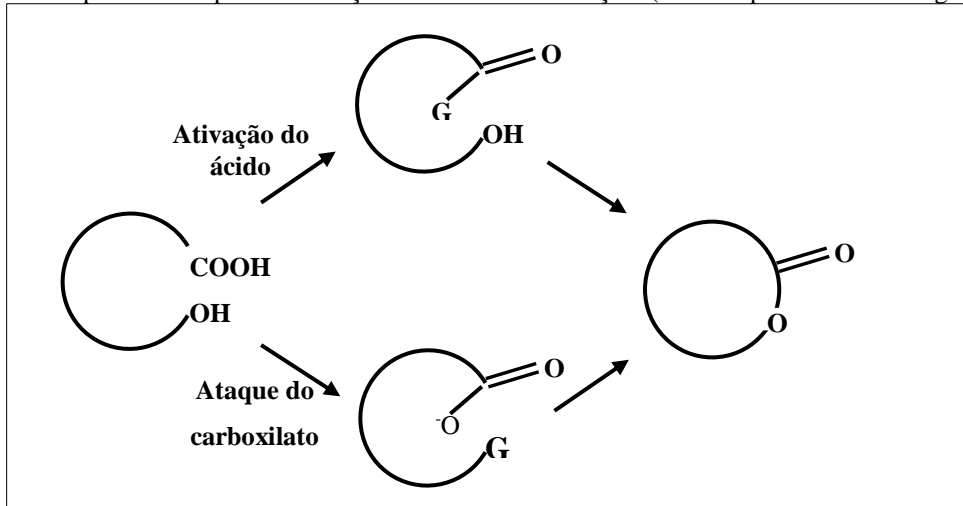
As reações de lactonização são os processos mais encontrados em assuntos de macrociclização⁶⁸. Isso se deve, principalmente, ao seu amplo espectro de aplicação que vai desde perfumaria⁶⁹ à fitotoxicidade^{70–72}, de ferormônio^{73–75} a inseticida^{76,77}; e diversas propriedades medicinais como antibiótica^{78–80}, citóxica^{81–85} e antiangiogênese⁸⁶. Além disso, apresentam crescente importância no tratamento de diversos tipos de cânceres, como, por exemplo: câncer colorretal⁸⁷, câncer de mama⁸⁸, câncer metastático^{89,90} e câncer pancreático⁹¹. A Figura 1 apresenta algumas macrolactonas biologicamente ativas.

Figura 7: Exemplos de macrolactonas

Em uma busca no banco de dados Web of Science, foram encontrados 20.655 artigos científicos que possuem “macrolactone” e/ou “macrolide” (ou palavras derivadas) em seus assuntos, datando de 1957 a 2019. Desses, 39% foram publicados nos últimos 10 anos.

Figura 8: Número de publicações contendo “macrolactone” e/ou “macrolide” em seus assuntos por ano

Assim como a diversidade de aplicações das macrolactonas, as metodologias utilizadas na sua formação também são fartas, consistindo, basicamente, da reação intramolecular de um grupo hidroxila com uma carboxila. Esse tipo de reação pode acontecer de duas maneiras: através do ataque da hidroxila a carboxila ou uma substituição nucleofílica do carboxilato no carbono contendo o substituinte hidroxila (Esquema 4)⁹⁴.

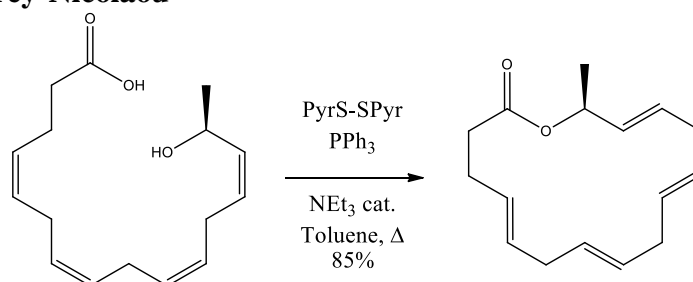
Esquema 4: Escopo das duas possíveis reações de macrolactonização. (G corresponde a um bom grupo-que-sai)

Exemplos de reações de macrolactonização são apresentados no Esquema 5 e Esquema

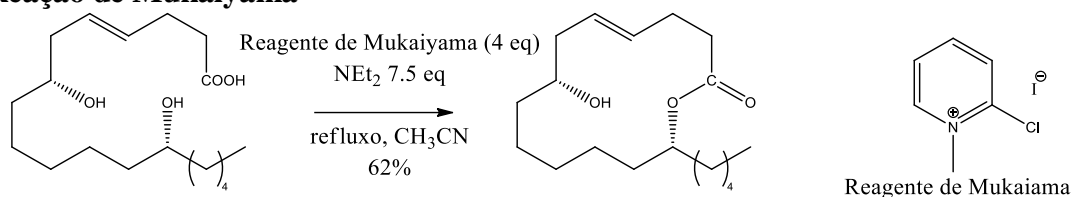
6.

Esquema 5: Exemplos de metodologias para formação da macrolactona através da ativação da carboxila

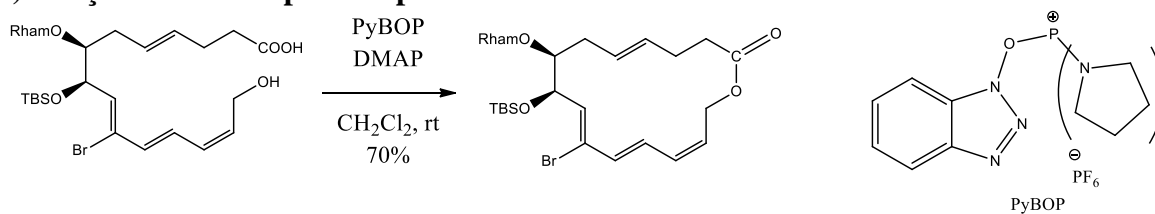
1) Método de Corey-Nicolaou⁹⁶



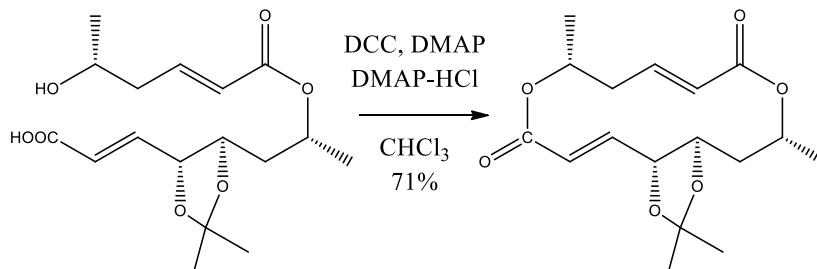
2) Reação de Mukaiyama⁹⁷



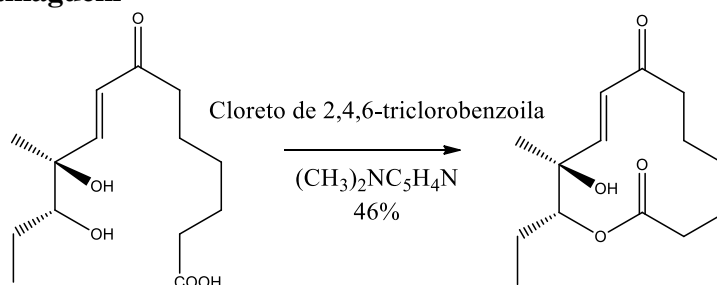
3) Reação catalisada por composto de fósforo⁹⁸



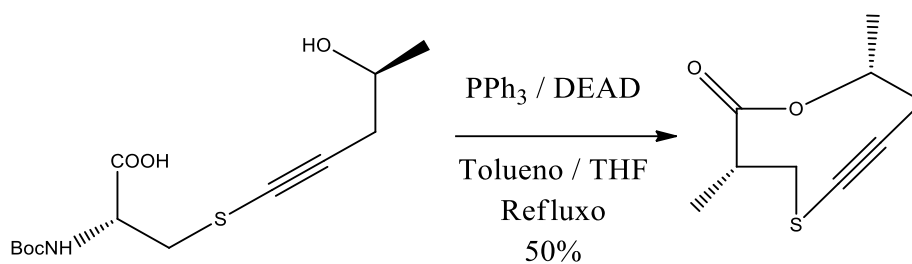
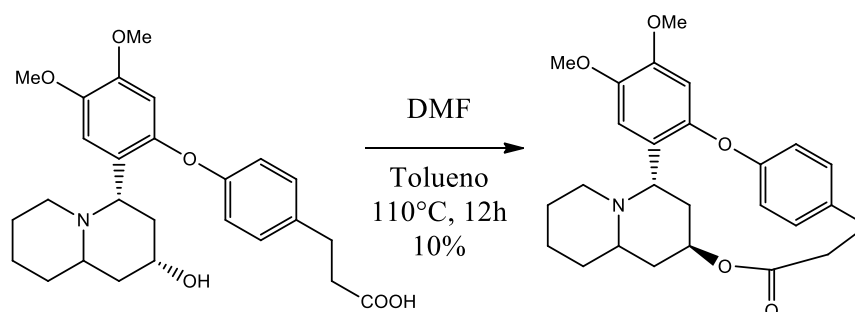
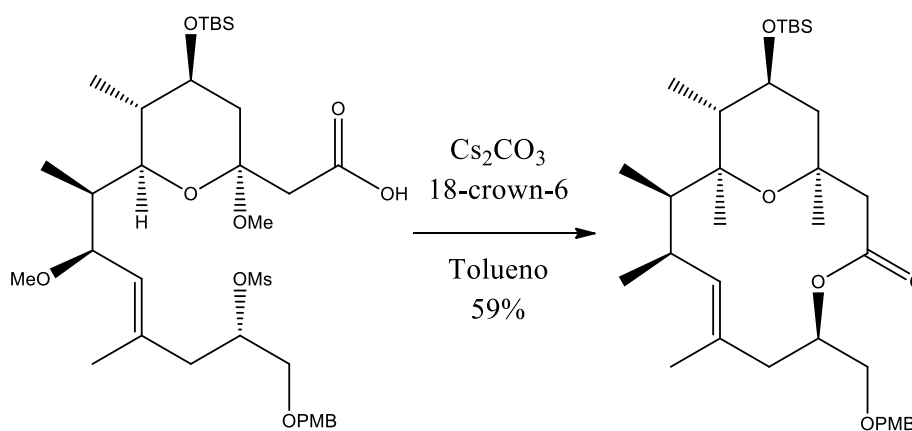
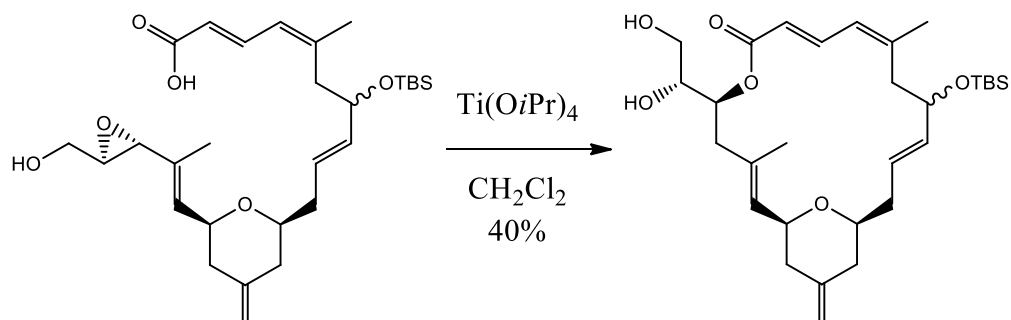
4) Macrolactonização catalisa por N, N'-dicio-hexilcarbodiimida (DCC)(Método de Steglich)⁹⁹



5) Método de Yamaguchi¹⁰⁰



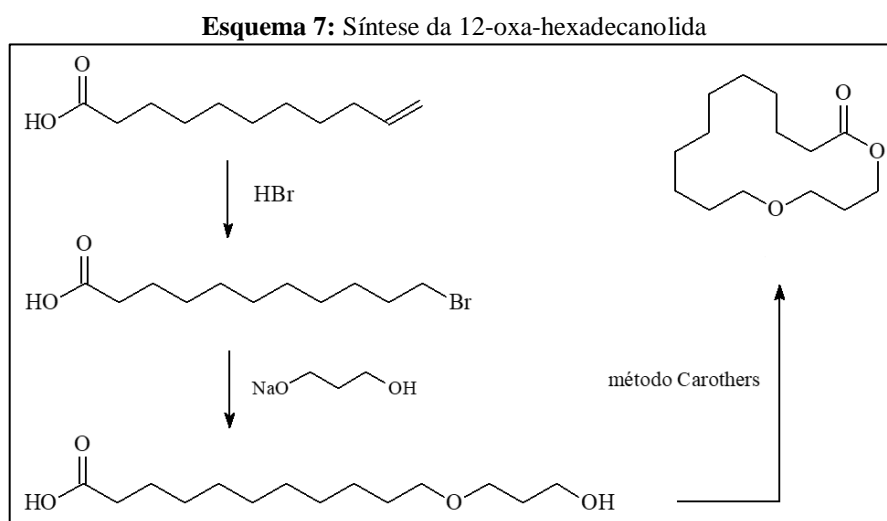
Esquema 6: Exemplo de reações com o carboxilato como nucleófilo

1) Metodologia de Matsunobu¹⁰¹**2) Macrolactonização catalisada pelo reagente de Eschenmoser¹⁰²****3) Macrolactonização catalisada por Carbonato de Césio¹⁰³****4) Macrolactonização por abertura de epóxido¹⁰⁴**

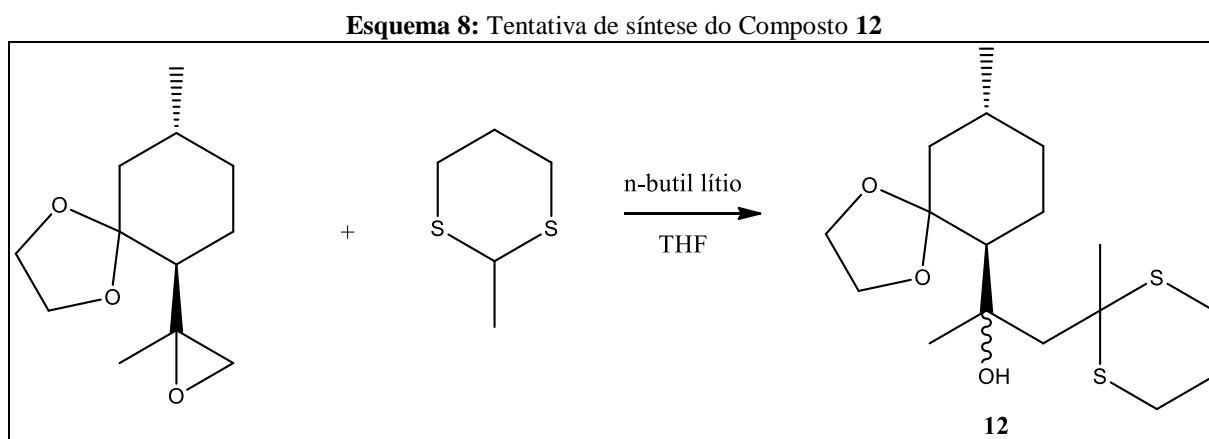
1.7 Oxamacrolactonas

As oxamacrolactonas ou oxamacrolidas (quando contendo 12 ou mais membros¹) possuem aplicação como fragrância em produtos de higiene pessoal, produtos de limpeza e detergentes¹⁰⁵⁻¹⁰⁷. Alguns desses compostos são disponibilizados comercialmente. Segundo a Associação Internacional de Fragrâncias, em 2008, o consumo dos compostos 10, 11 e 12-oxahexadecanolidas ficou entre 1 e 10 toneladas cada¹⁰⁸.

A síntese dessa classe de compostos é realizada de maneira semelhante as macrolactonas. Como exemplo, podemos citar a formação da 12-oxa-hexadecanolida¹⁰⁹ (Esquema 7).

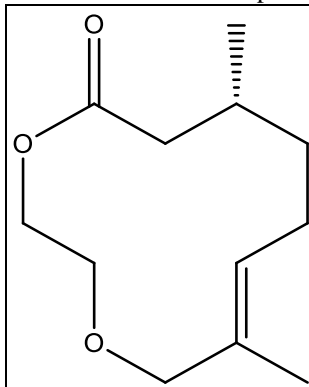


Em meados do ano 2000, um aluno de mestrado do nosso grupo de pesquisa (Santos, F.A.F)¹¹⁰ observou a formação de um produto inesperado durante a tentativa de síntese de 1-(2-metil-1,3-dioxolano-2-il)-2-((6*S*,9*R*)-9-metil-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-6-il)propan-2-ol (Composto **12** - Esquema 8).



De acordo com o relato, o composto **12** não foi obtido e, então, decidiu-se adicionar BF_3 como uma maneira de facilitar a abertura do anel do epóxido. Novamente, o composto **12** não foi obtido, entretanto, observou-se a formação de um produto inesperado, em baixo rendimento, resultante de um rearranjo do composto de partida, um oxamacrolida inédita (Figura 9)

Figura 9: Oxamacrolida obtida pelo Santos¹¹⁰



Por não ser o objetivo do seu projeto, não houve tentativa de otimização da reação de obtenção da macrolida, a qual foi reservada para trabalhos futuros, sendo este o tema do trabalho apresentado nesta dissertação.

2 OBJETIVOS

Este trabalho tem por objetivo o estudo de uma nova reação de formação de um anel de macrolactona por meio da expansão de anel do acetal de uma ciclo-hexanona possuindo, na posição 2, um grupo oxiran-2-il. O material de partida será o epóxido do acetal da isopulegona.

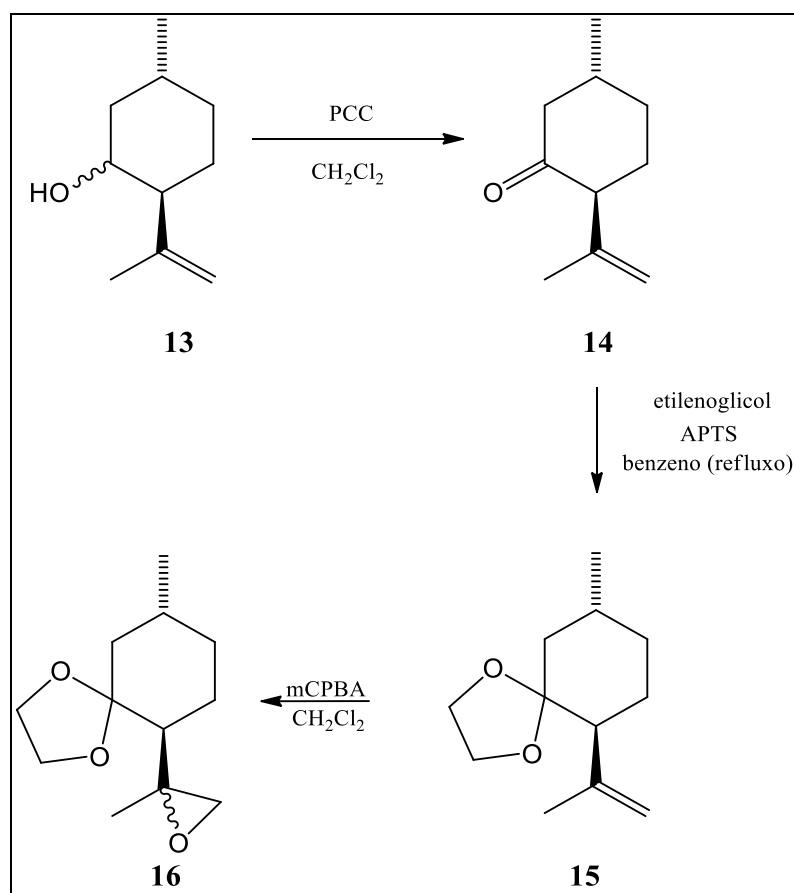
Resultados anteriores obtidos no grupo de pesquisa mostraram que o tratamento dos epóxidos acima com ácido de Lewis produz uma mistura de aldeídos e uma macrolactona inédita.

Considerando que no trabalho anterior a macrolactona foi obtida como um subproduto, neste trabalho serão realizados estudos da influência das condições da reação visando favorecer a formação da macrolida.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O estudo proposto para a formação da oxamacrolida inicia-se pela formação dos diastereoisômeros do epóxido 16 (Esquema 9). Para tanto, partimos da oxidação do isopulegol comercial, que constitui-se de uma mistura do (-)-isopulegol e do (-)-neoisopulegol, utilizando clorocromato de piridínio (PCC). Em seguida, foi feita a transformação da função cetona em uma dioxolana pelo tratamento com etileno glicol em meio ácido, e epoxidação da dupla ligação. Por gerar um centro assimétrico, essa última leva a formação de dois diastereoisômeros. Utilizando os epóxidos obtidos, fizemos os estudos das condições reacionais que favoreciam a formação da oxamacrolida de interesse.

Esquema 9: Caminho reacional utilizado para formação da oxamacrolida



3.1 Reação de oxidação do isopulegol

A oxidação do carbono carbinólico foi realizada utilizando clorocromato de piridínio (PCC) a temperatura ambiente.

Essa reação foi realizada originalmente segundo a rota sintética apresentada por um ex-aluno do Laboratório de Síntese Orgânica do nosso departamento em sua dissertação de mestrado¹¹⁰. A qual, demandava que a reação fosse realizada em uma mistura 1:1 de hexano/diclorometano. Porém, observou-se que uma semana não foi suficiente para que a reação fosse concluída. Além disso, formava um precipitado sólido de cor escura.

Após refletir sobre o caso, decidiu-se retirar o hexano e realizar a reação em diclorometano apenas. Uma das suspeitas era de que a solubilidade do PCC na mistura era baixa. Além disso, a literatura apresenta a reação sendo realizada em diclorometano e não em mistura com hexano¹¹¹.

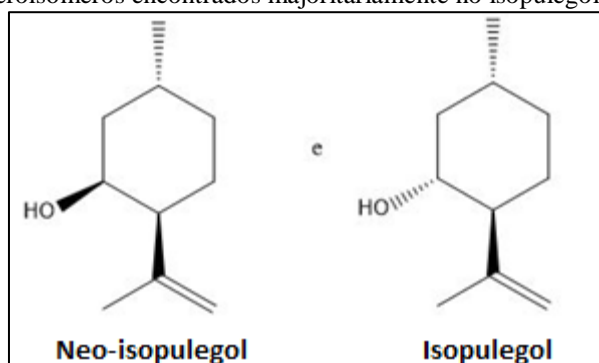
Quando realizada no novo meio reacional, a oxidação estava completa em 3 horas. E o precipitado formado não era mais sólido e sim “pastoso”. Para facilitar a purificação, ao término da reação, adicionou-se 30 mL de hexano, a fim de precipitar material pastoso por diferença de solubilidade.

A efetividade da reação pode ser determinada através do desaparecimento do pico em δ 3,46 no espectro RMN-¹H e pelo desaparecimento dos picos com tempo de retenção 4,746 e 4,816 minutos no cromatograma.

Outro fato importante a ser reportado é a diferença de reatividade entre os isômeros presentes no meio reacional.

O isopulegol comercial é uma mistura composta majoritariamente pelos dois diastereoisômeros que se diferenciam entre si pela configuração do carbono ligado ao grupo hidroxila (Figura 2).

Figura 10: Diastereoisômeros encontrados majoritariamente no isopulegol comercial

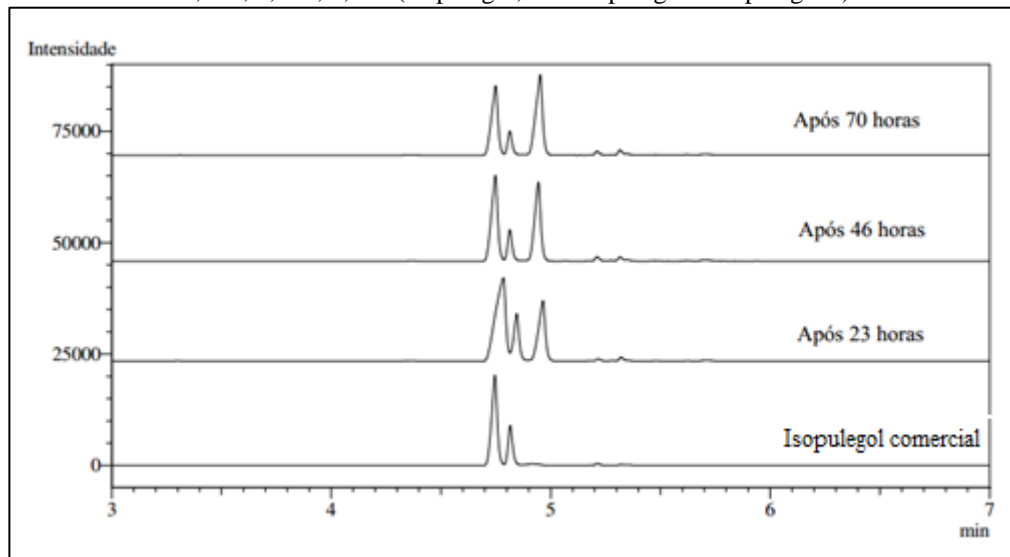


De acordo com o espectro de RMN-¹H da mistura dos isômeros, a proporção entre as integrações dos picos correspondente ao hidrogênio ligado ao COH de cada diastereoisômero era de 1:3 (δ 3,99 e δ 3,47, respectivamente), sendo o composto isopulegol, no qual a hidroxila

aparece na posição equatorial, o produto majoritário. Essa proporção também é observada através da razão entre as áreas, relativas a cada isômero, dos picos do cromatograma obtido em cromatografia gasosa. Onde razão das áreas é 1:3, neo-isopulegol e isopulegol, respectivamente.

Ao analisar os cromatogramas adquiridos ao longo da reação, percebe-se que o tempo de consumo dos diastereoisômeros do isopulegol eram diferentes (Figura 3).

Figura 11: Reação de oxidação do isopulegol em Hexano/ CH_2Cl_2 . Tempos de retenção a partir da esquerda: 4,783; 4,845; 4,964 (isopulegol, neo-isopulegol e isopulegona)



Os valores das áreas relativas de cada sinal para cada tempo de reação estão contidos na Tabela 1.

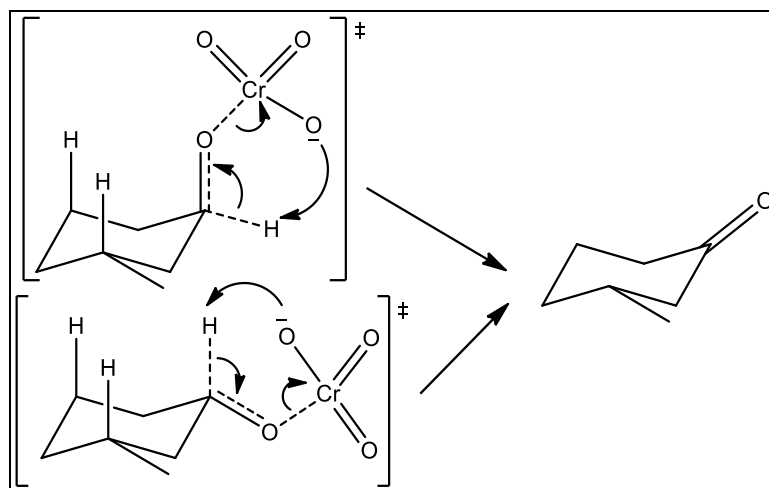
Tabela 1: Valores da área relativa (em %) de cada sinal em cada tempo de reação

| Tempo de Reação (horas) | Tempo de retenção | | |
|----------------------------|-------------------|-------|-------|
| | 4,783 | 4,854 | 4,964 |
| 0 | 74 | 26 | - |
| 23 | 55 | 16 | 27 |
| 46 | 44 | 12 | 40 |
| 70 | 39 | 10 | 47 |

Ao construir um gráfico do logaritmo neperiano da área relativa a cada isômero em função do tempo de reação, obtém-se coeficientes de velocidades iguais a -0,0092 e -0,0135 para o Neo-isopulegol e o Isopulegol, respectivamente.

Essa diferença de reatividade pode ser explicada através dos complexos ativados formados.

Esquema 10: Reação de dois diastereoisômeros com PCC e formação dos respectivos complexos ativados (o substituinte isopropenila não foi representado).



O intermediário, éster crômico, formado pelo isômero com a hidroxila em axial apresenta interação 1,3-diaxial, fazendo com que a energia dessa estrutura seja maior do que a energia daquela que apresenta o substituinte hidroxila em equatorial. A literatura mostra que os compostos que apresentam o grupo hidroxila em axial são mais reativos^{112,113}. Sabendo que a etapa determinante da reação é aquela na qual ocorre a quebra da ligação O-Cr do éster crômico, podemos explicar essa diferença de reatividade através da diminuição da energia de interação 1,3-diaxial.

No estado de transição temos o carbono da ligação C-O com hibridização intermediária entre sp^3 e sp^2 . Essa variação na hibridização causa alívio na tensão conformacional no intermediário axial, sendo que a interação 1,3-diaxial é a responsável por grande parte da energia livre de Gibbs¹¹⁴. Considerando que os Estados de Transição formado pelas duas espécies possuem energias, aproximadamente, iguais, a energia de Gibbs de ativação ($\Delta^\ddagger G$) na etapa de ruptura da ligação O-Cr será menor para o composto axial do que para o composto equatorial. Visto que, $\Delta^\ddagger G$ é dado pela diferença entre a energia livre de Gibbs do material de partida e do estado de transição¹. Como a constante de velocidade (k_r) da reação é dependente dessa grandeza,

$$k_r = \kappa \frac{k_b T}{h} \frac{RT}{p^\ominus} e^{-\Delta^\ddagger G/RT}$$

onde κ é a constante de transmissão, k_b é a constante de Boltzmann, T é a temperatura, R corresponde a constante geral dos gases e p^\ominus , a pressão padrão⁶² – é possível afirmar que, quanto maior a diferença entre as energias de Gibbs do material de partida e do Estado de Transição, menor será a constante de velocidade.

Através das considerações apresentadas, pode avaliar e interpretar a diferença de velocidade de reação dos diastereoisômeros do isopulegol.

3.2 Reação de obtenção da dioxolana 15

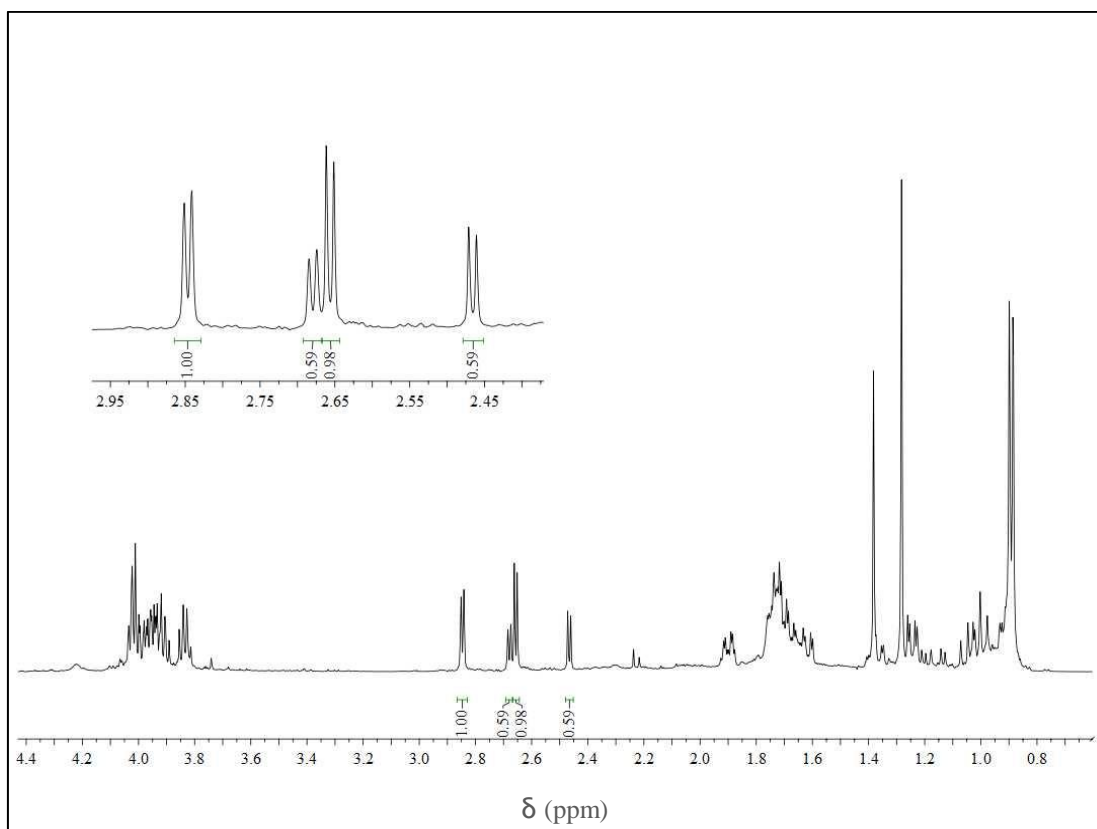
A formação da dioxolana foi realizada ao adicionar etileno glicol, em meio ácido, e levado a refluxo, em benzeno.

Essa reação mostrou-se eficiente como método de substituir a função cetona por um grupo dioxolano, no composto **14**. A formação do acetal pode ser confirmada pelo aparecimento do multipeto em δ 3,90, aproximadamente, no espectro de RMN-¹H, relativo aos quatros hidrogênios do grupo etilenodioxí.

3.3 Reação de epoxidação do composto 15

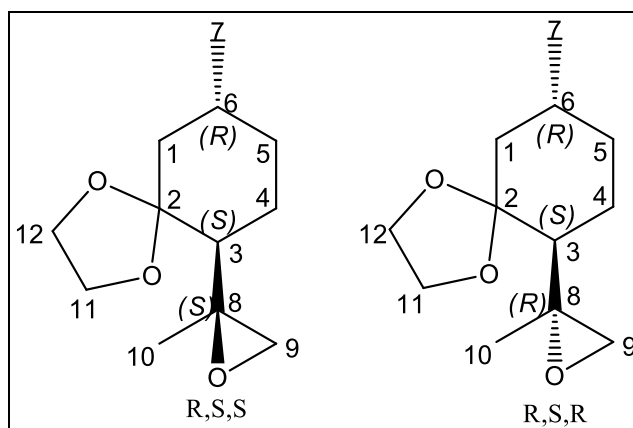
A terceira etapa da nossa rota sintética é a epoxidação do composto **15**, realizada na presença do ácido *meta*-cloroperoxibenzóico (m-CPBA) em diclorometano, levando a formação de um novo centro estereogênico. Com isso, o produto obtido é uma mistura de dois diastereoisômeros do composto **16**. A presença desses isômeros é perceptível no espectro RMN-¹H, através, por exemplo, dos pares de dubletos em δ 2,82/2,68 e δ 2,66/2,47, correspondentes aos hidrogênios do CH₂ do oxirano. Com o auxílio das integrais desses sinais, pode-se determinar a proporção entre eles utilizando a área dos sinais correspondentes entre as duas estruturas. A proporção encontrada era foi 1:1.

Considerando que a reação alvo, o rearranjo a uma macrolactona, ocorre com a abertura do epóxido e conseqüente perda do centro estereogênico formado na epoxidação, ou seja, os dois diastereoisômero levaria ao mesmo produto, inicialmente não foi considerada a necessidade de separação dos dois epóxidos.

Figura 12: Espectro de RMN de hidrogênio (500 MHz, CDCl_3) da mistura dos epóxidos

3.4 Elucidação estrutural dos diastereoisômeros do composto 16

Devido ao fato de não termos encontrado na literatura referências aos diastereoisômeros do composto **16**, decidimos, em algum momento, realizar a elucidação estrutural desses compostos. Dessa forma, os diastereoisômeros foram separados por cromatografia em coluna e obtivemos os espectros RMN- ^1H e RMN- ^{13}C , espectros bidimensionais e o NOEDiff (do inglês, Nuclear Overhauser Effect Difference). Porém, as informações obtidas por esses métodos não forma suficientes para distinguir os dois diastereoisômeros.

Figura 13: Estrutura dos epóxidos obtidos

A alternativa encontrada para a determinação da configuração absoluta dos diastereoisômeros foi utilizar cálculos teóricos em conjunto com os dados experimentais.

Os cálculos computacionais para este fim foram realizados com o auxílio da Dra. Viviani Nardini Takahashi e do Me. Vinícius Palaretti. Para isso, as estruturas foram otimizadas utilizando B3LYP-D3(BJ)/def2-TZVP(-f)¹¹⁵⁻¹²⁰ e para o cálculo dos deslocamentos químicos, o método B3LYP/GIAO/6-31G(d)¹²¹ foi utilizado.

Devido à grande sobreposição de sinais que ocorre no espectro de RMN-¹H, utilizamos apenas o espectro de RMN-¹³C no estudo teórico.

Para facilitar a identificação dos compostos obtidos por cromatografia em coluna, chamamos um dos diastereoisômeros de DA e o outro de DB. Os deslocamentos químicos calculados e experimentais são apresentados na Tabela 2.

Tabela 2: Deslocamentos químicos teóricos e experimentais dos diastereoisômeros do composto 16

| Carbonos | Valores experimental (ppm) | | Valores teóricos (ppm) | |
|----------|----------------------------|-------|------------------------|-------|
| | DA | DB | R,S,S | R,S,R |
| C1 | 44,5 | 44,7 | 47,7 | 47,9 |
| C2 | 110,3 | 110,9 | 113,5 | 113,8 |
| C3 | 51,9 | 49,6 | 57,2 | 53,5 |
| C4 | 26,0 | 26,2 | 29,7 | 28,6 |
| C5 | 34,7 | 34,0 | 38,1 | 37,7 |
| C6 | 30,5 | 30,5 | 35,6 | 35,8 |
| C7 | 22,0 | 22,0 | 24,3 | 24,1 |
| C8 | 56,3 | 56,8 | 57,6 | 58,4 |
| C9 | 18,9 | 22,3 | 20,0 | 25,9 |
| C10 | 55,7 | 52,3 | 57,7 | 51,9 |
| C11 | 64,6 | 64,4 | 67,0 | 66,9 |
| C12 | 64,4 | 64,3 | 66,2 | 65,7 |

A abordagem utilizada consistiu em correlacionar os valores de deslocamentos químico teórico com os valores experimentais, para as duas estruturas. Ou seja, correlaciona-se os dados teóricos da estrutura R,S,S com os dados experimentais das amostras DA e DB, e, da mesma forma, correlaciona-se os dados teóricos da estrutura R,S,R com os dados experimentais das amostras DA e DB.

Foram feitos cinco tipos de comparação^{122,123}:

A) Coeficiente de correlação, r, construindo um gráfico entre os valores teóricos e experimentais (Figura 14). Conforme os valores experimentais se aproximam dos valores teóricos, o valor de r aproxima-se de 1.

B) Erro absoluto médio, EAM, consiste na média dos valores absolutos da diferença entre os valores teóricos e experimentais.

$$EAM = \frac{1}{N} \sum_i^N |\delta_{\text{teórico}} - \delta_{\text{exp}}|$$

onde N consiste no número total de carbonos, neste caso, 12; $\delta_{\text{teórico}}$ é o deslocamento químico, em ppm, obtido por cálculos computacionais; e δ_{exp} o deslocamento químico experimental, em ppm. De acordo com a equação acima, conforme os valores dos deslocamentos teóricos e experimentais se aproximam, o EAM tende a zero. Por exemplo, se DA corresponder ao diastereoisômero R,S,S, o EAM para esses dois será mais próximo de zero do que para DB e R,S,S. O mesmo vale para o R,S,R.

C) Erro Absoluto Médio Corrigido, EAMC, consiste na média do valor absoluto da diferença entre o “valor experimental”, obtido através da equação da reta da regressão linear dos gráficos apresentados na Figura 14 (valor corrigido), e o valor experimental do carbono correspondente.

$$EAMC = \frac{1}{N} \sum_i^N |\delta_{\text{corrigido}} - \delta_{\text{exp}}|$$

onde

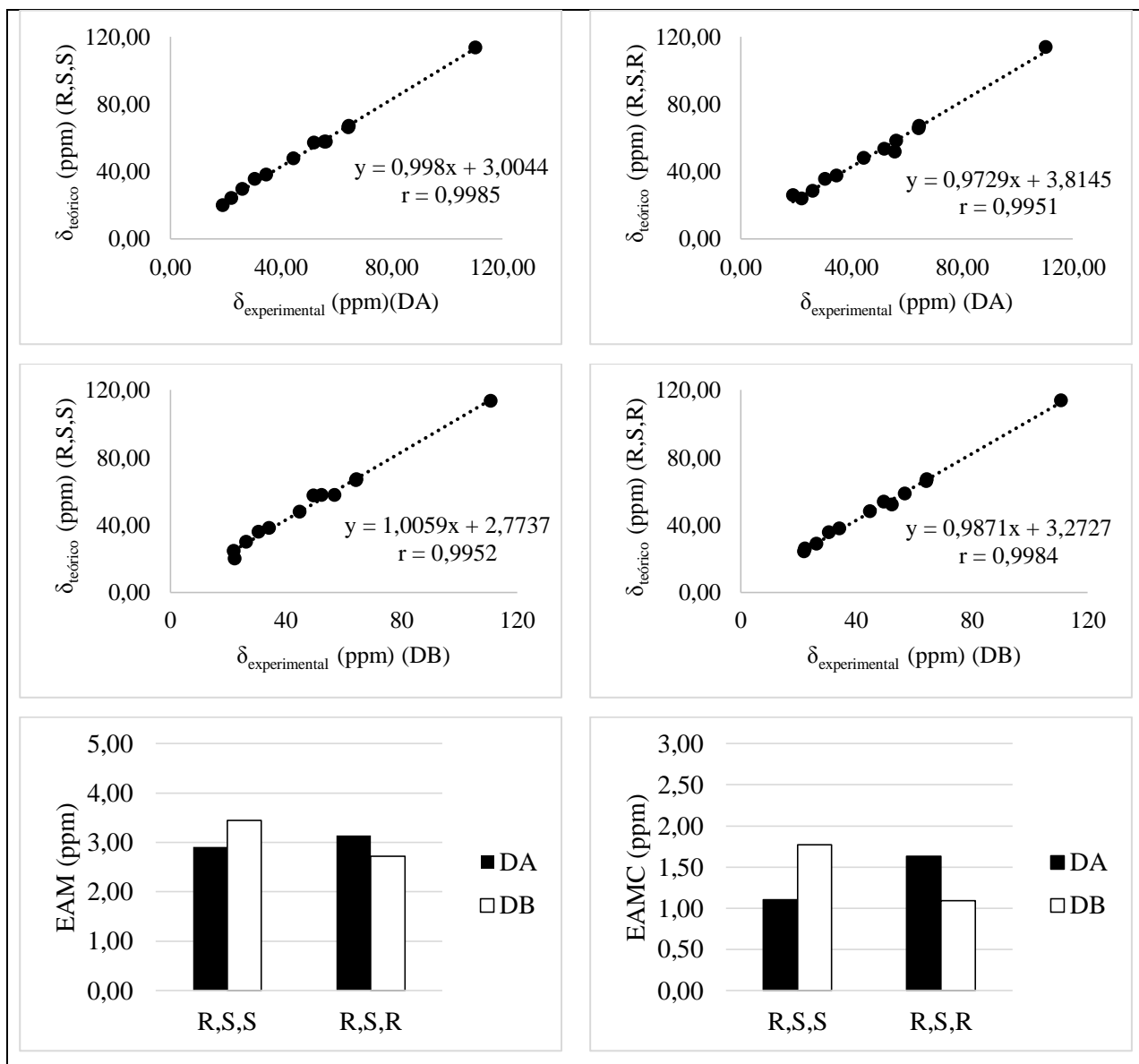
$$\delta_{\text{corrigido}} = \frac{\delta_{\text{teórico}} - a}{b}$$

sendo a e b obtidos da reta de regressão linear – ponto em que a reta intercepta o eixo vertical e a inclinação da reta, respectivamente.

A diferença entre o EAMC e o EAM é o uso do $\delta_{\text{corrigido}}$, com a intenção de remover os erros sistemáticos presentes nos deslocamentos químicos calculados. Esse cancelamento leva a uma reprodução mais precisa dos deslocamentos químicos.

Tabela 3: Valores absolutos da diferença entre os deslocamentos químicos, do EAM e do EAMC

| Carbonos | $ \delta_{DA} - \delta_{R,S,S} $ | $ \delta_{DA} - \delta_{R,S,R} $ | $ \delta_{DB} - \delta_{R,S,S} $ | $ \delta_{DB} - \delta_{R,S,R} $ |
|-----------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| C1 | 3,2 | 3,4 | 3,0 | 3,2 |
| C2 | 3,2 | 3,5 | 2,6 | 2,9 |
| C3 | 5,3 | 1,6 | 7,6 | 3,9 |
| C4 | 3,7 | 2,6 | 3,5 | 2,4 |
| C5 | 3,4 | 3,0 | 4,1 | 3,7 |
| C6 | 5,1 | 5,3 | 5,1 | 5,3 |
| C7 | 2,3 | 2,1 | 2,3 | 2,1 |
| C8 | 1,3 | 2,1 | 0,8 | 1,6 |
| C9 | 1,1 | 7,0 | 2,3 | 3,6 |
| C10 | 2,0 | 3,8 | 5,4 | 0,4 |
| C11 | 2,4 | 2,3 | 2,6 | 2,5 |
| C12 | 1,8 | 1,3 | 1,9 | 1,4 |
| EAM | 2,9 | 3,2 | 3,4 | 2,8 |
| EAMC | 1,1 | 1,6 | 1,8 | 1,1 |

Figura 14: Gráficos dos deslocamentos químico teóricos contra valores experimentais

Ao avaliarmos os coeficientes de correlação percebemos que os valores teóricos obtidos para o diastereoisômero R,S,S correlacionam-se melhor com os valores de DA do que com os de DB (0,9985 e 0,9951, respectivamente). Da mesma forma, os deslocamentos teóricos do R,S,R são melhores correlacionados com os valores de DB do que com os de DA (0,9984 e 0,9952, respectivamente). Apesar da diferença entre os coeficientes de correlação existir, ela é muito pequena para que possamos afirmar que a estrutura DA corresponde ao composto R,S,S e DB à estrutura R,S,R. A mesma tendência é encontrada nos gráficos de EAM e EAMC, com R,S,S correlacionando-se melhor com DA e R,S,R, com DB.

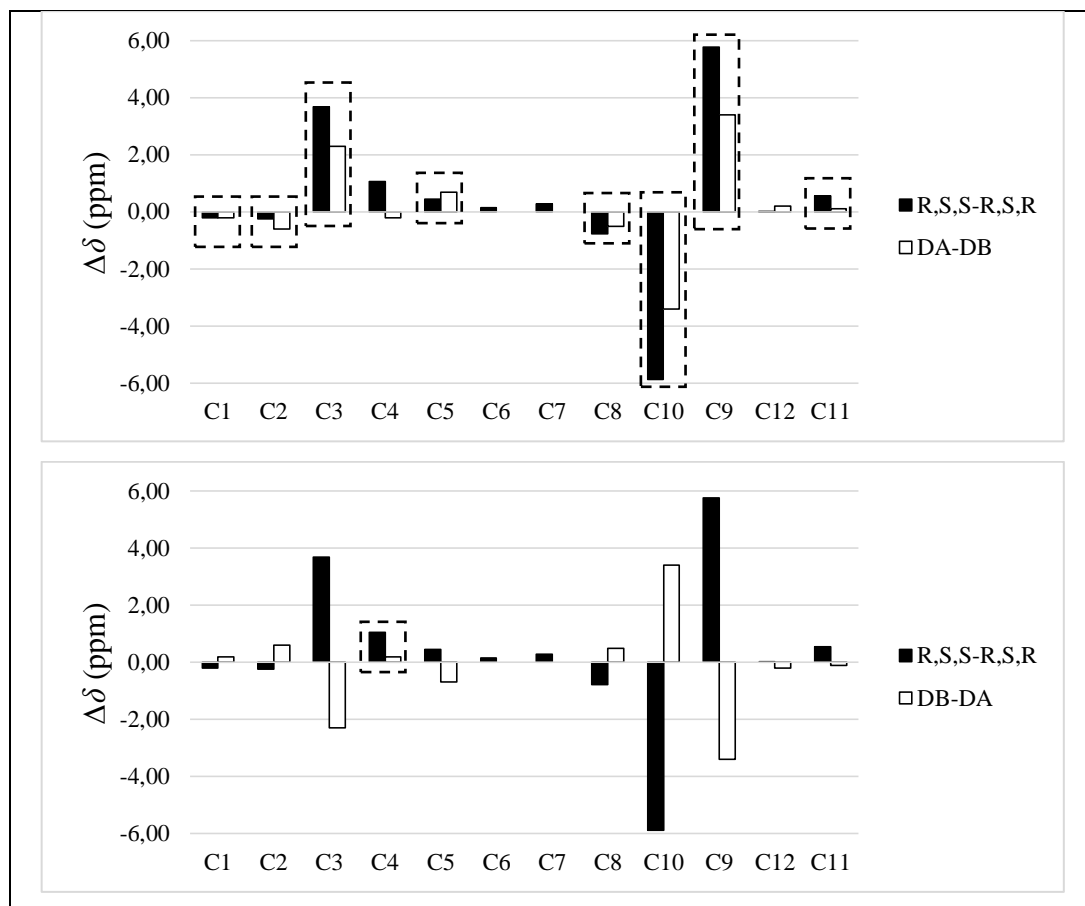
D) Comparação da diferença dos deslocamentos químicos experimentais e teóricos.

Apesar do cálculo do EAMC ser uma maneira de lidar com os erros sistemáticos, eles podem ser diferentes dependendo do tipo de carbono (exemplo, grupos metilas e carbonos aromáticos), o que pode levar a não eliminação de todos os erros através do método EAMC. Uma maneira de contornar essa variação foi proposta por Belostotskii¹²⁴ e Rodriguez¹²⁵. Segundo eles, o cálculo da diferença de deslocamento químico entre os carbonos semelhantes é mais preciso, devido ao cancelamento de todos os erros sistemáticos. Com isso, encontramos as diferenças entre os deslocamentos químicos teóricos e experimentais (Tabela 4) e fizemos a comparação entre eles (Figura 15).

Tabela 4: Diferenças entre os deslocamentos químicos

| $\delta_{R,S,S} - \delta_{R,S,R}$ | $\delta_{DA} - \delta_{DB}$ | $\delta_{DB} - \delta_{DA}$ |
|-----------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| -0,2 | -0,2 | 0,2 |
| -0,3 | -0,6 | 0,6 |
| 3,7 | 2,3 | -2,3 |
| 1,1 | -0,2 | 0,2 |
| 0,4 | 0,7 | -0,7 |
| -0,2 | 0 | 0 |
| 0,2 | 0 | 0 |
| -0,8 | -0,5 | 0,5 |
| -5,9 | -3,4 | 3,4 |
| 5,8 | 3,4 | -3,4 |
| 0,1 | 0,2 | -0,2 |
| 0,5 | 0,1 | -0,1 |

Figura 15: Gráficos da diferença entre os deslocamentos químicos teóricos e entre os valores experimentais



A linha tracejada destaca os pares de barras que apresentam o mesmo sinal

A diferença entre os deslocamentos é avaliada de acordo com o sinal apresentado (positivo ou negativo). Quando a atribuição é correta, a diferença entre os deslocamentos químicos teóricos ($\delta_{R,S,S} - \delta_{R,S,R}$) e a diferença dos deslocamentos experimentais ($\delta_{DA} - \delta_{DB}$ ou $\delta_{DA} - \delta_{DB}$) apresentam o mesmo sinal.

Vemos, na Figura 15, que o primeiro gráfico possui oito dos nove pares de barras observáveis com o mesmo sinal. Enquanto que, o segundo apresenta apenas um. Esse resultado serve como mais um indicativo de que o composto denominado DA corresponde a estrutura R,S,S e o DB, a estrutura R,S,R.

E) CP3

Em estudo realizado utilizando RMN-¹H e RMN-¹³C teóricos e experimentais para um conjunto de 13 compostos, cada um deles apresentando dois ou mais diastereoisômeros, totalizando 28 estruturas, Steven e Goodman apresentaram uma outra alternativa para a

comparação entre os valores experimentais e teóricos, através de métodos estatísticos. Os autores propuseram três parâmetros, CP1, CP2 e CP3¹²⁶. Segundo os autores, dentre os três, o CP3 – dado pela Equação (I) - foi o que se mostrou mais eficiente ao correlacionar os espectros experimentais com os calculados com maior nível de confiança.

$$CP3 = \frac{\sum f(\Delta\delta_{exp}, \Delta\delta_{calc})}{\sum \Delta\delta_{exp}^2} \quad (1)$$

onde,

$$f(\Delta\delta_{exp}, \Delta\delta_{calc}) = \begin{cases} \Delta\delta_{exp}^3 / \Delta\delta_{calc} & \Delta\delta_{exp} / \Delta\delta_{calc} > 1 \\ \Delta\delta_{exp} \cdot \Delta\delta_{calc} & \Delta\delta_{exp} / \Delta\delta_{calc} \leq 1 \end{cases}$$

e $\Delta\delta_{exp}$ é a diferença entre os deslocamentos químicos dos espectros experimentais dos dois isômeros possíveis e $\Delta\delta_{calc}$ é a diferença entre os deslocamentos químicos dos espectros calculado para ambos os isômeros.

Percebemos que, conforme $\Delta\delta_{exp}$ se aproxima de $\Delta\delta_{calc}$ o valor do CP3 tende à 1. Nota-se, ainda, que a Equação (1) $CP3 = \frac{\sum f(\Delta\delta_{exp}, \Delta\delta_{calc})}{\sum \Delta\delta_{exp}^2}$) faz diferença com relação a magnitude de $\Delta\delta_{calc}$. Isso ocorre para evitar que, mesmo que os sinais de $\Delta\delta_{exp}$ e $\Delta\delta_{calc}$ sejam iguais, ocorra diminuição no valor do CP3 caso $0 < \delta_{calc} < 1$. Com isso, quanto maior o valor do CP3 para a atribuição correta e menor a atribuição errada, maior será a confiança na atribuição realizada.

Esse método foi anteriormente aplicado em nosso laboratório pelo Dr. Daniel Previdi e a Dra Viviani Nardini, ex-alunos do Laboratório de Síntese Orgânica (LSO) desse departamento, em derivados de maculalactonas¹²⁷.

Para as nossas estruturas, obtivemos o valor de CP3 igual a **0,58**, com DA sendo R,S,S e DB sendo R,S,R, e **-1,65**, o contrário. Com isso, juntos aos resultados obtidos das correlações já apresentadas, podemos dizer que o composto DA corresponde a estrutura R,S,S; enquanto que DB corresponde a R,S,R.

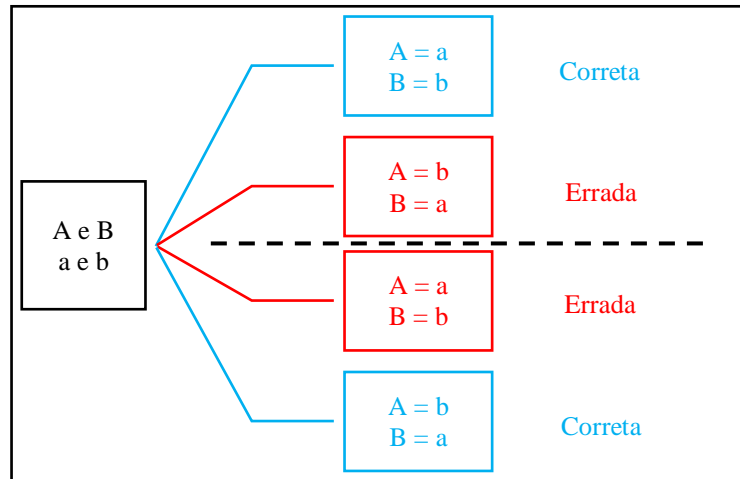
E.1) Nível de Confiança para os Valores de CP3

Mesmo sabendo a qual estrutura corresponde cada espectro experimental, precisamos saber quão certo estão esses resultados.

Quando fazemos a atribuição de dois espectros teóricos (a e b) a dois espectros experimentais (A e B), temos duas possibilidades: A = a e B = b ou A = b e B = a.

Para que os valores obtidos sejam confiáveis, são necessárias probabilidades elevadas de que atribuição certa seja certa e a errada seja errada.

Figura 16: Condição para que o nível de confiança seja maior



Caso não houvesse essa condição, a probabilidade de estar certa ou errado seria de 50%.

Com isso, e aplicando o teorema de Bayes para probabilidades condicionais, obtém-se a seguinte equação de probabilidade:

$$P(AC_1|R_1 \text{ e } R_2) = 100 \times \frac{P(R_1|AC_1)P(R_2|AC_1)P(AC_1)}{P(R_1|AC_1)P(R_2|AC_1)P(AC_1) + P(R_1|AC_2)P(R_2|AC_2)P(AC_2)} \quad (2)$$

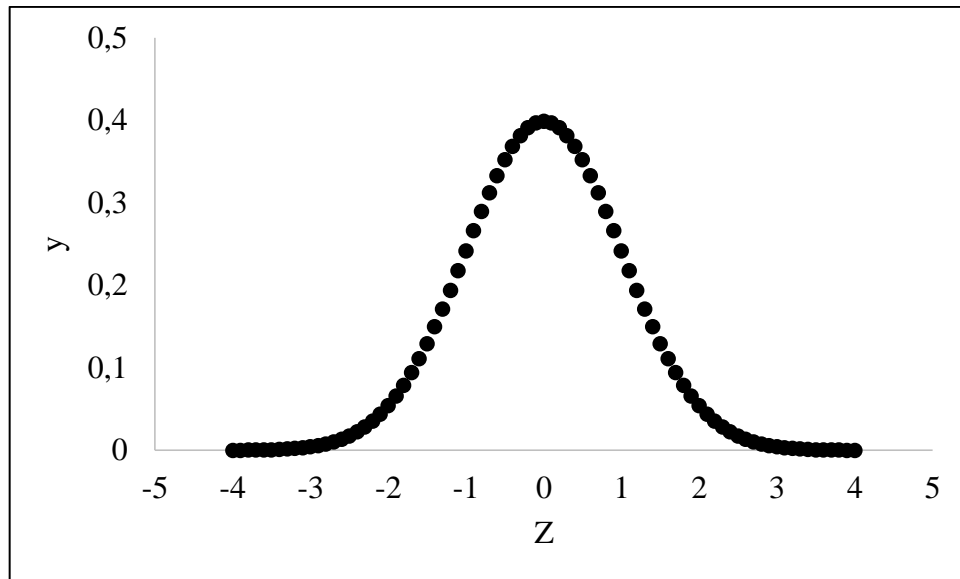
onde AC_1 e AC_2 correspondem as atribuições possíveis - certa e errada, respectivamente; R_1 e R_2 são os valores de CP3 obtidos; $P(A)$ é a probabilidade do evento A acontecer sem dependência de qualquer outro evento; $P(A|B)$ é a probabilidade do evento A acontecer estando ele dependente do evento B (A e B são eventos quaisquer).

Pela equação 2, notamos que, quanto maior a probabilidade de AC_2 estiver errada, o segundo termo do denominador aproxima-se de 0 e a probabilidade de AC_1 estar certa aproxima-se de 100%.

Cada probabilidade na Equação 2 pode ser obtida através da área da gaussiana (Figura 17) descrita para a distribuição normal dos valores de z .¹²⁸

$$z = \frac{x - \mu}{\sigma}$$

onde x é o valor obtido, μ é a média da população e σ é o desvio padrão.

Figura 17: Distribuição normal dos valores de z

O valor de y (Figura 17) é obtido através da equação:

$$y = \frac{e^{-z^2/2}}{\sigma\sqrt{2\pi}}$$

onde $1/\sqrt{2\pi}$ é a constante de normalização e o desvio padrão (σ) foi considerado igual a 1.

Portanto, a área da gaussiana, em um intervalo $[-a, a]$, pode ser encontrada através da integral:

$$\text{área} = \int_{-a}^a \frac{e^{-z^2/2}}{\sqrt{2\pi}} dz$$

Essa integral pode ser utilizada para encontrar a área da gaussiana para qualquer valor de σ . Como essa integral não tem uma solução definida^{128,129}, uma forma de obter a área sob a curva é utilizando a integral de Riemann:

$$\int_b^c f(x) dx = \lim_{\max \Delta x_i \rightarrow 0} \sum_{i=1}^n f(c_i) \Delta x_i$$

onde $\max \Delta x_i$ consiste no maior valor do conjunto $\{\Delta x_i \mid i = 1, 2, \dots, n\}$.

Outro fator relevante a ser considerado ao avaliar a integral dessa gaussiana é a sua simetria. Como ela é simétrica, a sua integral no intervalo $[-a; a]$ é zero. Portanto, para que pudéssemos obter o valor da área no intervalo de interesse, determinamos a integral no intervalo $[0; a]$ e multiplicamos por 2.

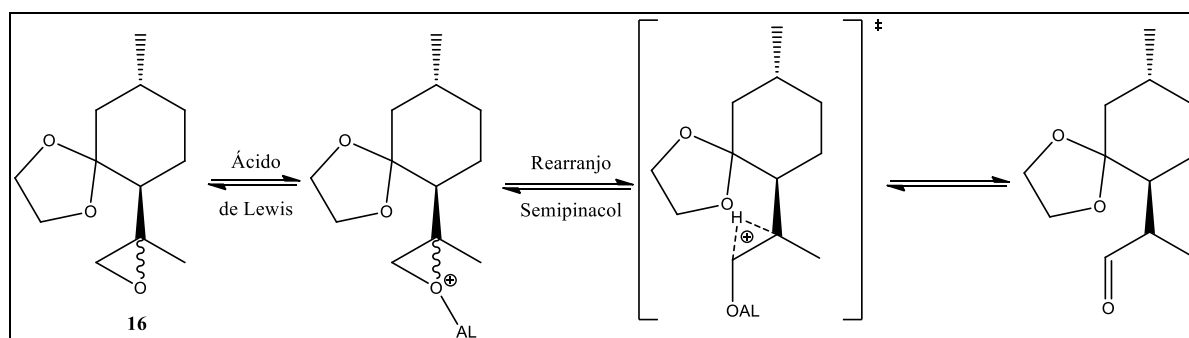
Os valores de μ e σ para o parâmetro CP3 foram obtidos por Smith e Goodman¹²³, quando a atribuição está certa, o valor médio é 0,547 com desvio padrão 0,253. Enquanto que, quando errada, o valor de CP3 médio é -0,487 com desvio padrão 0,533.

Para o nosso trabalho, consideramos AC₁ a atribuição R,S,S/DA e R,S,R/DB e AC₂ como R,S,S/DB e R,S,R/DA. Com isso, obtivemos que a probabilidade de AC₁ ser a correta é de 99,9%. Ou seja, podemos afirmar, com 99,9% de confiança, que o espectro DA corresponde ao composto R,S,S; enquanto que o DB corresponde ao composto R,S,R.

3.5 Estudos da formação da Oxamacrolida

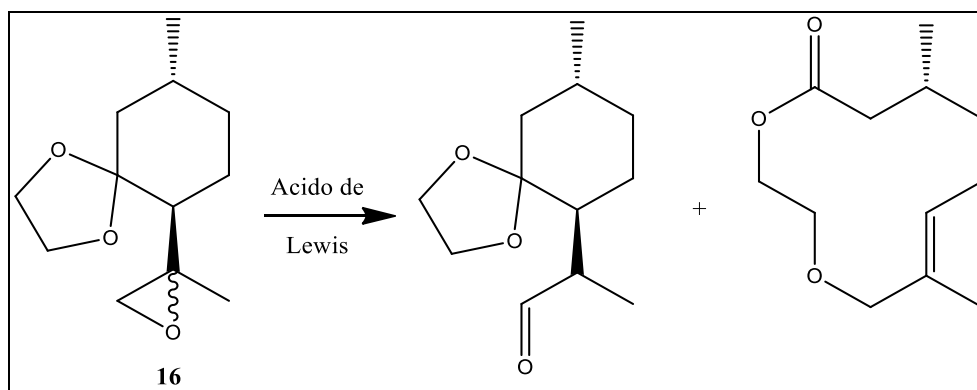
A abertura de anéis de oxirano, na presença de um ácido de Lewis, para a formação de uma carbonila, é amplamente utilizada em síntese orgânica¹³⁰⁻¹³², podendo gerar uma cetona ou um aldeído, quando em carbono terminal. Essa reação ocorre através do chamado rearranjo semipinacol^{133,134} ou rearranjo de Meinwald^{135,136} (Esquema 11).

Esquema 11: Rearranjo do tipo semipinacol ou de Meinwald



Em trabalho preliminar realizado pela ex-aluna desse departamento Aline Bolsoni¹³⁷, durante o seu trabalho de iniciação científica, ela observou a formação dos dois diastereoisômeros dos aldeídos, como esperado, além da formação da macrolida, em menor quantidade. Segundo os seus resultados, a proporção entre os aldeídos e o macrociclo dependia das condições da reação.

Figura 18: Produtos formados pelo rearranjo do composto **16** na presença de um ácido de Lewis



Nas condições utilizadas inicialmente, os aldeídos eram os produtos principais. Por isso, decidimos realizar estudos variando as condições reacionais (ácido de Lewis, temperatura e solvente) buscando favorecer a formação do macrociclo.

Outro fator relevante a discussão dos resultados obtidos é que, durante os primeiros experimentos do nosso trabalho, observamos a formação dos dois isômeros da oxamacrolida (*E* e *Z*). Para os estudos utilizando a mistura dos diastereoisômeros do epóxido, a proporção entre eles foi de, aproximadamente, 1:1. Ao final dos estudos, quando realizarmos os testes com eles separados, percebemos a preferência de um deles na formação do isômero *E*, enquanto o outro favorecia a formação do isômero *Z*. Essa seletividade teve um leve aumento ao diminuir a temperatura e foi potencializada pela adição do álcool.

Sendo assim, a proporção aldeído/oxamacrolida apresentada foi obtida calculando a soma das áreas no cromatograma relativa aos dois isômeros dessas espécies.

Todos os experimentos, com exceção dos realizados com adição de álcool, foram realizados utilizando a mistura dos diastereoisômeros do epóxido.

3.6 Variação do catalisador

No decorrer dos estudos, foram testados um total de 12 ácidos de Lewis diferentes, em THF, avaliando, sobretudo, a seletividade na formação da oxamacrolida. Ao alterar os ácidos de Lewis, mudamos a forma do catalisador interagir com o reagente. Isso, pois, espécies de diferentes cátions, com mesmo ligantes, apresentam diferentes energia do HOMO e LUMO, e, conseqüentemente, dureza e maciez diferentes. Da mesma forma, ao alterar os ligantes para um mesmo cátion, variamos a energia dos orbitais de fronteira¹³⁸. Essas mudanças podem aumentar e/ou diminuir a seletividade de complexação a um sítio de coordenação, podendo alterar a proporção entre os produtos¹³⁹. Visto que o epóxido apresenta mais de um sítio de coordenação,

essa diferenciação pode favorecer o resultado desejado. Os resultados obtidos estão expostos na Tabela 5.

Tabela 5: Proporção aldeído/oxamacrolida obtida em cada reação alterando o ácido de Lewis

| Ácido de Lewis | Solvente | Temperatura | Tempo de reação | Proporção aldeído/oxamacrolida ^b |
|------------------------------------|----------|-----------------|-----------------|---|
| BF ₃ | THF | TA ^a | 2 h | 57:43 |
| ZnCl ₂ | THF | TA | 10 dias | 49:51 ^c |
| ZnI ₂ | THF | TA | 3 dias | - |
| LiCl | THF | TA | 3 dias | - |
| Nb ₂ O ₅ | THF | TA | 3 dias | - |
| NbF ₅ | THF | TA | 23 h | Apenas Aldeído |
| CaCl ₂ | THF | TA | 3 dias | - |
| AlCl ₃ | THF | TA | 3 dias | - |
| SbF ₅ | THF | TA | 20 min | Apenas Aldeído |
| Al(O- <i>i</i> -Pr) ₃ | THF | TA | 3 dias | - |
| B(<i>sec</i> -butil) ₃ | THF | TA | 3 dias | - |
| HCl | THF | TA | 1h | Apenas Aldeído |

^a TA = Temperatura Ambiente

^b Proporção calculadas pelas áreas do cromatograma.

^c Após 10 dias apenas 40% do material de partida havia sido consumido

Dentre todos os ácidos de Lewis testados, apenas o BF₃ e o ZnCl₂ levaram à formação da oxamacrolida, nas proporções 57:43 e 49:51 (aldeído/oxamacrolida), respectivamente. Enquanto que, NbF₅, SbF₅ e HCl formaram apenas o aldeído.

Quando trabalhamos com sais inorgânicos, um dos primeiros fatores que devem ser levado em consideração ao avaliar os resultados obtidos é a solubilidade desses compostos no solvente utilizado.

Nesse contexto, quatro parâmetros termodinâmicos são ditos essenciais⁶⁰:

- A entalpia de interação solvente-solvente (que pode ser avaliada pela energia de coesão);
- A entalpia de interação soluto-soluto (Energia do retículo cristalino);
- Entalpia de interação soluto-solvente;
- Variação de entropia;

Para compostos que apresentam diferença de eletronegatividade ($\Delta\chi$) maior do que 2 – como no LiCl e CaCl₂ – a energia do retículo cristalino depende, basicamente, da interação iônica¹⁴⁰. Sendo assim, podemos avaliar a influência do solvente sobre a energia de interação dos átomos do sal no retículo, através da Lei de Coulomb para determinação da energia potencial entre duas cargas a uma distância r :

$$E = \frac{|q_1 q_2|}{4\pi\epsilon\epsilon_0 r}$$

onde q_1 e q_2 correspondem as cargas das espécies; ϵ é a constante dielétrica do solvente; e ϵ_0 é a permissividade do vácuo. Através da equação apresentada, notamos que a energia potencial atrativa para um mesmo composto é inversamente proporcional a constante dielétrica do solvente. Ou seja, quanto menor a constante dielétrica do solvente, mais difícil será a separação das espécies carregadas. Por exemplo, considerando que a constante dielétrica da água é 78,4 contra 7,6 do THF¹⁴¹, obtemos que a energia potencial de interação entre as cargas será mais de 10 vezes menor no primeiro solvente, quando comparada a do segundo. Com isso, podemos dizer que a solubilidade de compostos iônicos é inversamente proporcional à constante dielétrica devido à diminuição da eficiência em “compensar” a carga formada por parte de solventes menos polares.

Além da fraca interação solvente-soluto, o que desfavorece a entalpia do sistema, a diminuição da constante dielétrica leva a um aumento da região cibatática. Essa região consiste na organização das moléculas do solvente ao redor do íon a fim de neutralizar a sua carga, fazendo com que o ganho entrópico também seja inversamente proporcional à constante dielétrica¹⁴¹. Além disso, pelo fato do lítio e do cálcio serem ácidos duros, a sua interação será mais intensa com bases pequenas e duras; no caso do THF, a interação coulômbica com o cátion é fraca e a covalente não é efetiva¹⁴⁰.

Com isso, a pouca “compensação” das cargas formadas após a dissociação dos cátions, o aumento da região cibatática, causado pela baixa polaridade do solvente, e a interação covalente não efetiva entre o solvente e o sal podem ter sido fatores importantes para que o LiCl e o CaCl₂ não mostrassem reatividade frente a reação pretendida.

Nenhum dos dois compostos de alumínio mostraram atividade, nem o AlCl₃, nem o isopropóxido de alumínio (Al(O-*i*-Pr)₃).

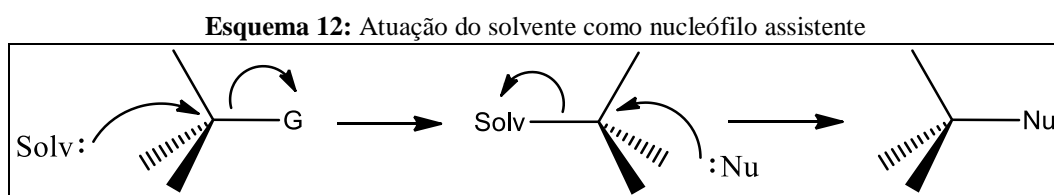
O tris(*sec*-butil)boro também não foi eficiente em catalisar nenhum dos rearranjos, nem para a formação da oxamacrolida, nem para a formação do aldeído – apesar de ser esperado alguma atividade por se tratar de um composto de boro, visto que o BF₃ levou a formação de

ambos os produtos. Acreditamos que o seu impedimento estérico tenha sido um fator relevante para o resultado observado.

3.7 Influência do solvente

Uma outra maneira de alterar a seletividade das reações é através das energias do estado de transição da reação, estabilizando-os (diminuindo sua energia) ou desestabilizando-os (aumentando sua energia). Isso pode ser feito através do uso de solventes com diferentes constantes dielétricas. Solventes mais polares tendem a estabilizar espécies carregadas, enquanto que, os solventes apolares desestabilizam-nas. A variação da constante dielétrica do meio também pode indicar a presença ou ausência de cargas nos estados de transição. Caso haja aumento do momento de dipolo da estrutura ao formar o complexo ativado, solventes mais polares irão favorece-lo, o que será refletido na velocidade da reação, aumentando-a⁶⁰.

O solvente também pode atuar como um nucleófilo assistente. Nesse caso, solventes que apresentem pares de elétrons atuam como nucleófilos, em uma primeira etapa, e, em seguida executam o papel de um grupo-que-sai (Esquema 12)



Solv representa uma molécula de solvente; G um grupo-que-sai; Nu um nucleófilo

Identificados os ácidos de Lewis que levavam à formação do produto desejado (BF_3 e ZnCl_2), alteramos o solvente e avaliamos a sua influência na reação. Os resultados obtidos são apresentados na Tabela 6.

Tabela 6: Proporção aldeído/oxamacrolida obtida em diferentes solventes

| Ácido de Lewis | Solvente | Constante dielétrica ⁶¹ | Temperatura | Tempo de reação | Proporção aldeído/oxamacrolida ^a |
|-------------------|---------------|------------------------------------|-------------|-----------------|---|
| BF ₃ | 1,4-Dioxano | 2,2 | TA | 5 min | 69:31 |
| | Éter etílico | 4,3 | TA | 5 min | 70:30 |
| | THF | 7,6 | TA | 2 h | 57:43 |
| | Diclorometano | 8,9 | TA | 5 min | 71:29 |
| | Acetonitrila | 37,5 | TA | 5 min | 71:29 |
| ZnCl ₂ | 1,4-Dioxano | 2,2 | TA | 3 dias | - ^b |
| | THF | 7,6 | TA | 10 dias | 51:49 ^c |
| | Acetonitrila | 37,5 | TA | 10 dias | 49:51 |

^a Proporção calculadas pelas áreas do cromatograma.

^b No tempo avaliado não houve consumo do material de partida.

^c Após 10 dias apenas 40% do material de partida havia sido consumido e a reação foi interrompida.

A alteração do solvente levou a uma variação significativa do tempo de reação e, também, na proporção entre os produtos principais, os aldeídos e as macrolactonas.

O cloreto de zinco apresenta ponto de ebulição, relativamente, baixo (207°C)⁶¹. Isso indica baixa energia da rede cristalina, o que leva a uma maior solubilidade em água e até mesmo solventes orgânicos, como, por exemplo, acetona e etanol¹⁴². Apesar disso, esse composto mostrou-se pouco solúvel nos solventes utilizados na realização dos experimentos, incluindo aqueles a temperaturas mais elevadas. Essa baixa solubilidade pode ter influenciado diretamente na velocidade da reação, visto que a mesma depende da concentração das espécies no meio. Apesar de baixa, por apresentar maior constante dielétrica, a solubilidade do cloreto de zinco é a maior em acetonitrila, quando comparada a dos outros solventes testados, explicando o fato da velocidade da reação, catalisada por ele, ser maior nesse solvente.

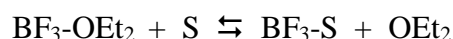
Para o BF₃, o melhor resultado foi obtido em THF (57:43) com duas horas de reação. Enquanto que, com ZnCl₂, a reação em acetonitrila foi a mais promissora (49:51), com tempo de reação de 10 dias.

Essa diferença de velocidade de reação entre os dois catalisadores pode ter como um dos fatores a diferença de solubilidade entre eles. O BF₃ comercial é vendido em solução em

éter etílico, o que mostra a sua boa solubilidade em solventes orgânicos; diferentemente do cloreto de zinco. Com isso, a quantidade de BF_3 disponível em solução será maior.

Quando comparamos as reações com BF_3 percebemos que os resultados obtidos em éter etílico, diclorometano, acetonitrila e 1,4-dioxano, são semelhantes.

Como o BF_3 encontra-se, inicialmente, complexado com o éter etílico, a diferença de reatividade desse catalisador nos diversos solventes vai depender da seguinte equação de equilíbrio:



onde OEt_2 corresponde uma molécula de éter etílico e S, de solvente. Podemos dizer, então, que a troca da molécula do éter etílico complexado com o BF_3 por outra ocorrerá quando a afinidade de S, pelo BF_3 , for maior do que do OEt_2 . Ou seja, a afinidade (ΔH) do solvente comparada a do OEt_2 será fundamental. Valores de ΔH , para os solventes utilizados, são apresentados na Tabela 7.

Tabela 7: Afinidade por BF_3 dos solventes utilizados obtidas em diclorometano

| Solvente | Afinidade ^a (kcal/mol) |
|----------------|-----------------------------------|
| Acetonitrila | -60,39±0,46 ¹⁴³ |
| 1,4-Dioxano | -74,09±0,27 ¹⁴⁴ |
| Éter dietílico | -78,77±0,39 ¹⁴⁴ |
| THF | -85,36±0,46 ¹⁴⁴ |

^aEntalpia de formação do complexo BF_3 -solvente.

*O diclorometano é considerado inerte por possuir baixas acidez de ligação de hidrogênio, basicidade de Lewis e constante dielétrica.

Dentre os valores apresentados na Tabela 7, dos solventes testados, o THF é o único solvente que apresenta afinidade pelo BF_3 maior do que o éter etílico, ou seja, a troca do OEt_2 pela molécula do solvente só será energeticamente favorável com o THF. Isso explica o fato dos resultados obtidos utilizando, como solvente, éter etílico, 1,4-dioxano e acetonitrila, tanto no rendimento quanto no tempo de reação serem semelhantes. Nesses casos, o éter etílico continua complexado ao BF_3 , não ocorrendo a troca com o solvente.

Outro fato interessante a ser notado é a não influência da constante dielétrica (Tabela 6) no resultado da reação, mostrando que a afinidade pelo BF_3 , descrita acima, é mais significativa, para esse mecanismo, do que a polaridade do solvente. Para que a polaridade influencie a

velocidade da reação, como dito anteriormente, é preciso que haja uma diferença de carga significativa entre o reagente, produto e complexo ativado. Como a influência da constante dielétrica do solvente não foi perceptível, não deve haver grande diferença de cargas entre as essas espécies, sobretudo, na etapa limitante da reação^{60,141}.

3.8 Variação do número de equivalentes de BF₃

A fim de verificar a influência do número de equivalentes do catalisador, realizamos diferentes experimentos variando a proporção do ácido de Lewis. Os resultados obtidos são apresentados na Tabela 8.

Tabela 8: Resultados obtidos variando o número de equivalentes de BF₃

| Solvente | BF ₃ .Et ₂ O (número de equivalentes) | Tempo de reação | Proporção aldeído/oxamacrolida ^a |
|---------------------------------|---|-----------------------|--|
| THF | 0,2 | 4h | 78:22 |
| | 0,4 | 3h | 71:29 |
| | 0,6 | 2h | 65:35 |
| | 0,7 | 2h | 59:41 |
| | 1,0 | 2h | 57:43 |
| CH ₂ Cl ₂ | 0,2 | 5 min | 75:25 |
| | 0,4 | 5 min | 67:33 |
| | 0,6 | 5 min | 72:28 |
| | 0,7 | 5 min | 67:33 |
| | 1,0 | 5 min | 73:27 |
| Acetonitrila | 0,2 | 5 min | 82:18 |
| | 0,4 | 5 min | 80:20 |
| | 0,6 | 5 min | 77:23 |
| | 0,7 | 5 min | 78:22 |
| | 1,0 | 5 min | 76:24 |

*A reação foi realizada utilizando a mistura dos diastereoisômeros.

^a Proporção calculadas pelas áreas do cromatograma.

Os valores apresentados na Tabela 8, indicam que, ao aumentar a proporção do catalisador, a proporção aldeídos/macrolactonas diminui, em THF. Enquanto que, em

acetonitrila e diclorometano não houve variação suficiente que indicasse dependência com a proporção do catalisador.

Pelo fato do epóxido conter sítios de coordenação diferentes, com características próprias, a energia de complexação será diferente para cada um deles, afetando diretamente a constante de equilíbrio de formação de cada complexo. Com isso, em baixas concentrações do catalisador, a espécie de menor energia de formação será formada em quantidade maior. Nesse caso, o complexo de menor energia aparenta ser o formado entre o catalisador e o oxigênio do oxirano, que leva a formação do aldeído. Ao aumentar a concentração do catalisador, aumentamos a concentração dos outros complexos no meio reacional, incluindo o que leva a formação da oxamacrolida, levando ao aumento da sua proporção.

O melhor resultado apresentado foi com 1 equivalente de BF_3 em THF, formado, em proporção, 57:43.

3.9 Variação da temperatura

A temperatura também age sobre as energias das estruturas. Para uma dada reação, a mudança de temperatura pode atuar sobre a diferença de energia entre o reagente e o estado de transição ou entre o estado de transição e o produto.

No primeiro caso, chamado de controle cinético, a razão entre os produtos formados é determinada pela energia relativa dos estados de transição que levam aos produtos, ou seja, segue o princípio de Curtin-Hammett⁶⁰. Nesse tipo de controle, a energia relativa dos produtos não é importante.

Quando os parâmetros termodinâmicos passam a ser responsáveis pela seletividade da reação, chamamos de controle termodinâmico, onde a proporção entre os produtos formados é determinada pela energia relativa dos produtos. Ao contrário do controle cinético, a energia dos estados de transição, nesse caso, não é importante⁶⁰. O controle termodinâmico só pode ser aplicado às reações reversíveis.

Com isso, o produto majoritário em temperaturas mais baixas é chamado de produto cinético. Enquanto que, o formado em temperaturas mais altas é denominado produto termodinâmico.

Além disso, a temperatura também influencia na velocidade da reação, de acordo com a equação de Arrhenius, que mostra que ao aumentarmos a temperatura, aumentamos também a velocidade, e vice-versa.

$$k = A \cdot e^{-E_a/RT} \quad (3)$$

onde k corresponde a constante de velocidade, A é o fator pré-exponencial, E_a é a energia de ativação, R é a constante geral dos gases e T a temperatura.

Para a avaliação da influência da temperatura, escolhemos as condições reacionais que formaram maior proporção de macrolactona. Além disso, realizamos experimentos utilizando os catalisadores que mostraram pouca reatividade na formação do macrociclo, com o intuito de avaliar a sua seletividade em temperatura mais baixa; e, também, com o cloreto de lítio, a fim de determinar se esse composto apresentaria alguma reatividade em temperaturas mais elevadas.

Tabela 9: Resultados obtidos variando a temperatura

| Ácido de Lewis | Solvente | Temperatura | Tempo de reação | Proporção aldeído/oxamacrolida ^b (%) |
|-------------------|---------------|-------------------|-----------------|---|
| BF ₃ | THF | TA | 2h | 57:43 |
| | THF | -6°C | 1 dia | 50:50 |
| | Diclorometano | TA | 5 min | 71:29 |
| | Diclorometano | -6°C | 5 min | 60:40 |
| | Acetonitrila | TA | 5 min | 72:28 |
| | Acetonitrila | -6°C | 5 min | 62:38 |
| ZnCl ₂ | Acetonitrila | TA | 10 dias | 49:51 |
| | Acetonitrila | 40°C ^a | 4h30 | 70:30 |
| | Acetonitrila | 85°C ^a | 30 min | 72:28 |
| | Acetonitrila | Refluxo | 30 min | 71:29 |
| LiCl | Acetonitrila | TA | 3 dias | - |
| | Acetonitrila | Refluxo | 4 h | - |
| NbF ₅ | THF | TA | 23h | Apenas Aldeído |
| | THF | -6°C | 3 dias | Apenas Aldeído |
| SbF ₅ | THF | TA | 20 min | Apenas Aldeído |
| | THF | -6°C | 1 h | Apenas Aldeído |

^a Experimentos realizados em micro-ondas

^b Proporção calculadas pelas áreas do cromatograma.

Na Tabela 9, observamos que a razão aldeído/oxamacrolida diminui com a redução da temperatura. Isso é, a formação da macrolactona é favorecida ao diminuir a temperatura, o que nos mostra que esse é o produto cinético. Além disso, nota-se que a proporção entre os dois

produtos formados é semelhante em acetonitrila e diclorometano, tanto a temperatura ambiente quanto a -6°C , seguindo a mesma tendência do resultado já observado ao variar o solvente.

Já as reações com NbF_5 e SbF_5 não levaram à formação da oxamacrolida em nenhuma das temperaturas testadas. Assim como as reações utilizando cloreto de lítio, que não apresentou reatividade mesmo em temperaturas mais elevadas, nem mesmo na formação dos aldeídos.

Com isso, determinamos que as combinações BF_3/THF , a -6°C , e $\text{ZnCl}_2/\text{acetonitrila}$, a temperatura ambiente, foram as que se mostraram mais favoráveis à formação da oxamacrolida, (apesar do tempo de reação dessa última ter sido de 10 dias) ambas formando aldeídos e macrolactonas na proporção de 1:1.

Visto que a formação da oxamacrolida é favorecida pela diminuição da temperatura, a reação com BF_3 , em THF, foi realizada a -23°C . Porém, durante o percurso de 10 horas, não houve consumo do composto **16**.

3.10 Adição de álcool

Estabelecidas as condições reacionais que mais favoreceram a formação da oxamacrolida, decidimos separar os dois diastereoisômeros do epóxido para determinar se a diferença na configuração relativa dos centros estereogênicos, formados após a epoxidação, influenciariam, de alguma maneira, na proporção entre os produtos (aldeído/oxamacrolida). Essa separação foi realizada por cromatografia em coluna utilizando como eluente hexano/acetato de etila na proporção de 9:1.

Dentre as duas condições que apresentaram melhores resultados (Tabela 9) - ZnCl_2 , em acetonitrila, e BF_3 , em THF - escolhemos trabalhar sobre aquela catalisada por BF_3 , devido ao fato de que a reação com ZnCl_2 é muito lenta, sendo impraticável a temperaturas mais baixas. Já com BF_3 , pudemos realizar os experimentos em temperaturas mais amenas. Visto que a diminuição da temperatura favorece a formação do macrociclo (Tabela 9), é de extrema importância que as reações sejam conduzidas a temperaturas mais baixas.

Ao realizar os primeiros experimentos com os diastereoisômeros separados, percebemos que havia sim uma diferença de reatividade entre eles. Em THF, a temperatura ambiente, o composto R,S,S apresentou uma leve preferência a formação do macrociclo, sendo a proporção aldeído/oxamacrolida 49:51. Ao diminuir a temperatura (-6°C), essa proporção foi ainda menor (39:61), favorecendo a formação da macrolactona (Tabela 10).

Já com o composto R,S,R, também em THF, apesar da proporção aldeído/oxamacrolida diminuir com a temperatura, o aldeído foi o produto majoritário, tanto a temperatura ambiente, quanto a -6°C (66:34 e 62:37, respectivamente).

Vemos ainda, na Tabela 10, que a mesma tendência observada ao realizar os experimentos com a mistura dos diastereoisômeros, em diferentes solventes, foi observada ao realiza-los com os isômeros separados, onde, substituindo o THF por acetonitrila, favoreceu-se a formação do aldeído, tanto para o R,S,S, quanto para o R,S,R. Mesmo diminuindo a temperatura o aldeído foi majoritário para ambos os isômeros (na ausência do álcool). Apesar disso, a proporção aldeído/oxamacrolida foi menor para o R,S,S.

Dada essa diferença de seletividade, os experimentos seguintes foram realizados com os diastereoisômeros separados.

Os resultados obtidos ao variar o solvente mostraram que as espécies que possuem maior afinidade pelo BF_3 aumentam a seletividade da reação na formação da oxamacrolida. Ou seja, de alguma maneira, a força de ligação entre o BF_3 e o composto atuando como complexante, no caso, o solvente, interfere na seletividade da reação, favorecendo a formação do macrociclo quando essa interação é mais forte. Sendo assim, decidimos adicionar ao meio reacional um composto com o intuito de substituir o THF como complexante do BF_3 , visto que, dentre os solventes testados, esse foi o que apresentou maior afinidade pelo BF_3 e maior seletividade na formação da oxamacrolida. Para realizar tal papel, foram utilizados álcoois de diferentes cadeias carbônicas: metanol, etanol, isopropanol e ciclo-hexanol, na proporção 1:1 com o BF_3 . Os resultados obtidos são apresentados na Tabela 10.

Tabela 10: Proporção aldeídos/macrolactonas obtida ao adicionar álcool à reação catalisada por BF_3

| Temperatura (°C) | Álcool | Proporção aldeídos/oxamacrolida | | | |
|---------------------|---------------|---------------------------------|-------|--------------|-------|
| | | THF | | Acetonitrila | |
| | | R,S,S | R,S,R | R,S,S | R,S,R |
| TA | - | 49:51 | 66:34 | 68:32 | 73:27 |
| -6°C | - | 39:61 | 62:38 | 57:43 | 65:35 |
| TA | Metanol | 38:62 | 61:39 | 55:45 | 62:38 |
| TA | Etanol | 39:61 | 62:38 | 56:44 | 64:36 |
| -6 | Metanol | 29:71 | 55:45 | 49:51 | 60:40 |
| -6 | Etanol | 30:70 | 54:46 | 51:49 | 60:40 |
| -6 | Isopropanol | 49:51 | 74:26 | 80:20 | 81:19 |
| -6 | Ciclo-hexanol | 80:20 | 87:13 | 90:10 | 91:9 |

*O tempo de reação para as reações a -6°C foi de 1 dia; e a temperatura ambiente, 2 h.

A temperatura ambiente, observa-se que a reação com o isômero R,S,S, na presença do metanol ou etanol, em THF, exibiu maior seletividade na formação da oxamacrolida, quando comparada ao experimento realizado na ausência do álcool. Nota-se, ainda, que essa proporção foi semelhante àquela obtida na ausência do álcool a -6°C . Isso mostra que a adição de metanol ou etanol estabiliza, de alguma maneira, o intermediário que leva a formação do macrociclo, tornando-o termodinamicamente mais estável do que na ausência desses álcoois, levando em consideração que o produto formado em temperaturas mais altas é o termodinamicamente mais estável. No caso, a estabilização do intermediário que leva à formação do aldeído aparenta ter sido menor do que a do primeiro.

Da mesma forma, a presença desses álcoois diminuiu a proporção aldeído/oxamacrolida obtida com o R,S,R, comparando com os experimentos sem o álcool. Contudo, os aldeídos continuaram sendo o produto majoritário.

Em acetonitrila, o melhor resultado foi com o R,S,S com metanol ou etanol, onde a proporção foi, aproximadamente, 1:1. Nos outros casos, o aldeído foi o produto majoritário.

As reações a -6°C na presença de etanol ou metanol, em THF, para o isômero R,S,S, formaram os produtos na proporção de 30:70 e 29:71 (aldeído/oxamacrolida), respectivamente, obtendo, como produto majoritário, o macrociclo. Dentre todas as condições testadas, essas foram as que apresentaram melhores resultados na formação da oxamacrolida. Observa-se ainda que a proporção aldeído/oxamacrolida a -6°C é menor do que na ausência desses álcoois, ou seja, a sua adição ao meio reacional não apenas estabiliza o intermediário que leva a formação da oxamacrolida, mas, também, o complexo ativado que leva a formação desse intermediário, seguindo o princípio de Curtin-Hammett¹⁴¹.

Ao adicionar isopropanol a reação, tanto em THF, quanto em acetonitrila, a proporção aldeído/oxamacrolida voltou a aumentar, e esse aumento foi ainda mais significativo quando utilizamos ciclo-hexanol, formando mais aldeído do que na ausência do álcool. Aparentemente, para ambos os diastereoisômeros, a presença do álcool aumenta a seletividade dessa reação para a formação do macrociclo, até o ponto em que o impedimento estérico do álcool passe a exercer uma influência negativa sobre a formação da macrolactona, favorecendo o aldeído - como podemos notar ao comparar as proporções obtidas com isopropanol e ciclo-hexanol.

Visto que o complexo formado com o BF_3 parece influenciar na seletividade da reação, realizamos a otimização, separadamente, da estrutura dos complexos etanol- BF_3 e THF- BF_3 , utilizando $\omega\text{B97x/6-31+G(d,p)}$, em THF, simulado com C-PCM (do inglês, *Conductor-like Screening Solvation Model*). O comprimento da ligação obtido entre o etanol e o BF_3 foi 1,493 Å, ligeiramente menor do que a ligação com o THF (1,506 Å). Sabendo que o comprimento da

ligação é proporcional a sua energia - quanto menor, mais energética⁶⁰; a interação entre etanol e BF₃ deve ser mais forte do que com THF, ou seja, o etanol aparenta ter maior afinidade pelo BF₃ do que o THF. Como a presença do etanol favoreceu a formação da oxamacrolida, podemos dizer que os resultados obtidos com o álcool seguem a mesma tendência observada ao variar o solvente: espécies com maior afinidade pelo BF₃ favorecem a formação da oxamacrolida.

3.11 Seletividade na formação dos isômeros da oxamacrolida

A presença do álcool também alterou a proporção entre os isômeros *E* e *Z* da macrolactona formados (Tabela 11). Sem o álcool, a proporção entre eles era, aproximadamente, 1:1. Ao adicionar o álcool, os dois diastereoisômeros do material de partida comportaram-se de maneiras distintas. Enquanto que, ao aumentar o impedimento estérico do álcool, o composto R,S,S tende a formar o isômero *E*, preferencialmente, o produto principal obtido a partir do composto R,S,R é o isômero *Z*. Aparentemente, o impedimento estérico do álcool ocasiona um aumento da barreira energética que leva a formação de um dos isômeros, diferente para cada diastereoisômero. As diferentes proporções entre os isômeros da macrolactona são apresentados na Tabela 11.

Tabela 11: Proporção entre os isômeros *E* e *Z* da oxamacrolida

| Temperatura (°C) | Álcool | Proporção isômeros <i>E/Z</i> da oxamacrolida | | | |
|---------------------|---------------|---|-------|--------------|-------|
| | | THF | | Acetonitrila | |
| | | R,S,S | R,S,R | R,S,S | R,S,R |
| TA | - | 52:48 | 49:51 | 53:47 | 49:51 |
| -6°C | - | 61:39 | 45:55 | 60:40 | 44:56 |
| TA | Metanol | 53:47 | 49:51 | 52:48 | 50:50 |
| TA | Etanol | 55:45 | 50:50 | 54:46 | 48:52 |
| -6 | Metanol | 60:40 | 46:54 | 59:41 | 42:58 |
| -6 | Etanol | 63:37 | 44:56 | 62:38 | 44:56 |
| -6 | Isopropanol | 71:29 | 35:65 | 71:29 | 37:63 |
| -6 | Ciclo-hexanol | 86:14 | 18:82 | 87:13 | 20:80 |

Ao comparar a proporção entre os isômeros *E* e *Z* da oxamacrolida nos experimentos realizados sem o álcool e com metanol ou etanol, vemos que a proporção é praticamente a

mesma, variando apenas ao diminuir a temperatura. Com isso, podemos dizer que, nesses casos, a influência da temperatura é mais significativa do que a do álcool, sendo, portanto, a proporção entre os isômeros dirigida pela diferença cinética entre eles.

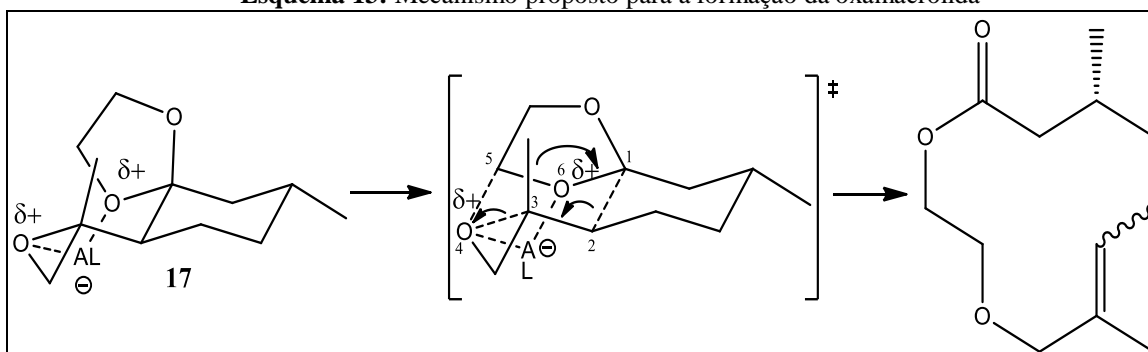
Contudo, quando o álcool utilizado é isopropanol ou ciclo-hexanol, a variação da proporção *E/Z* é maior, passando de 61:39 sem álcool para 71:29 e 86:14 com isopropanol e ciclo-hexanol, respectivamente, ambos à -6°C , em THF, para o composto R,S,S. Variação semelhante é observada nas reações com o composto R,S,R, onde o isômero *Z* é formado preferencialmente. Como a temperatura dessas reações é a mesma, acreditamos que, nesses casos, o impedimento estérico do álcool passou a ter papel importante no mecanismo reacional, favorecendo a formação do aldeído.

Além disso, apesar da reação contendo ciclo-hexanol ser seletiva a um dos isômeros do macrociclo, a proporção aldeído/oxamacrolida é de 80:20, em THF, e 87:13, em acetonitrila. Ou seja, apesar da boa seletividade para um dos isômeros (*E* ou *Z*), a formação da macrolida não é favorável, comparando com a formação dos aldeídos.

3.12 Mecanismo proposto

O mecanismo proposto para a formação da oxamacrolida é apresentada no Esquema 13.

Esquema 13: Mecanismo proposto para a formação da oxamacrolida

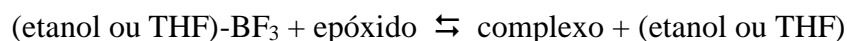


A formação da macrolactona inicia-se pela complexação de um dos oxigênios do dióxalano e o oxigênio oxirano pelo ácido de Lewis (17).

Um indício de que esse quelato talvez seja necessário pode ser encontrado nas reações em que utilizamos ácidos de Lewis mais volumosos, como os pentafluoretos de antimônio e de nióbio. O impedimento estérico que esses compostos apresentam dificulta a quelação, formando apenas os aldeídos (Tabela 5). Obtivemos resultados semelhantes ao utilizar HCl gasoso. Nesse

caso, apesar de não haver impedimento estérico, o HCl não é capaz de formar quelatos; sendo assim, não ocorre a formação do quelato, gerando apenas os aldeídos.

Utilizando métodos teóricos¹⁴⁵, obtivemos ΔG 's para as reações de formação dos complexos, dadas pela equação abaixo,



onde “(etanol ou THF)-BF₃” corresponde a um dos complexos: etanol-BF₃ ou THF-BF₃; “epóxido” é ou R,S,S ou R,S,R; e “complexo” corresponde a uma das estruturas apresentadas na Figura 19. Esses valores são mostrados nas Tabela 12 e Tabela 13.

Tabela 12: Energia livre teóricas para os intermediários obtidos a partir do isômero R,S,S

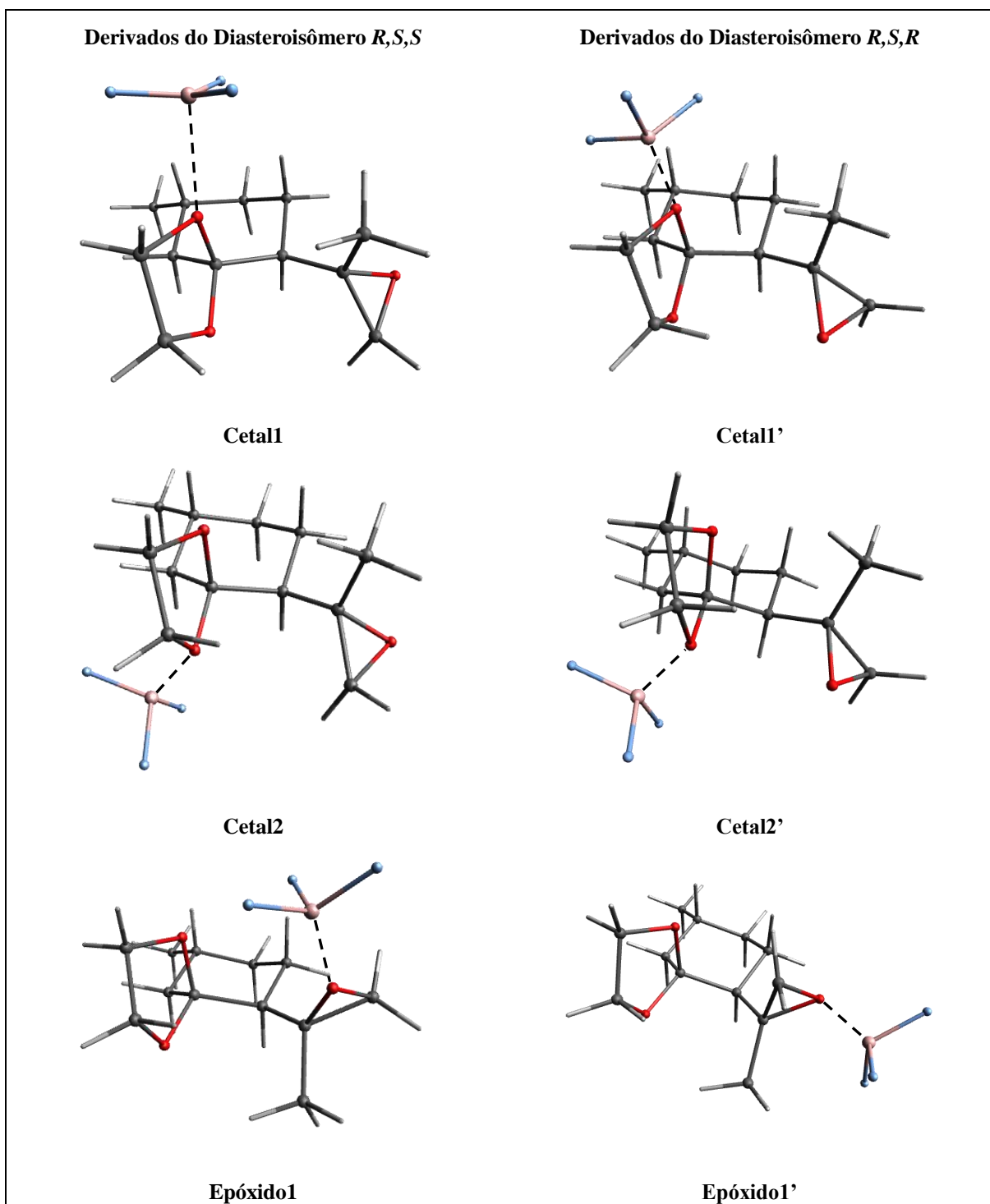
| Diastereoisômero S | | |
|----------------------------------|---|--|
| Intermediário^a | ΔG_{etanol} (kcal.mol ⁻¹) | ΔG_{THF} (kcal.mol ⁻¹) |
| Cetal1 | 11,57 | 13,88 |
| Cetal2 | 3,24 | 5,55 |
| Epóxido1 | 4,95 | 7,25 |
| Epóxido2 | 5,96 | 8,27 |
| Quelato1 | 9,07 | 11,38 |
| Quelato2 | 3,99 | 6,31 |

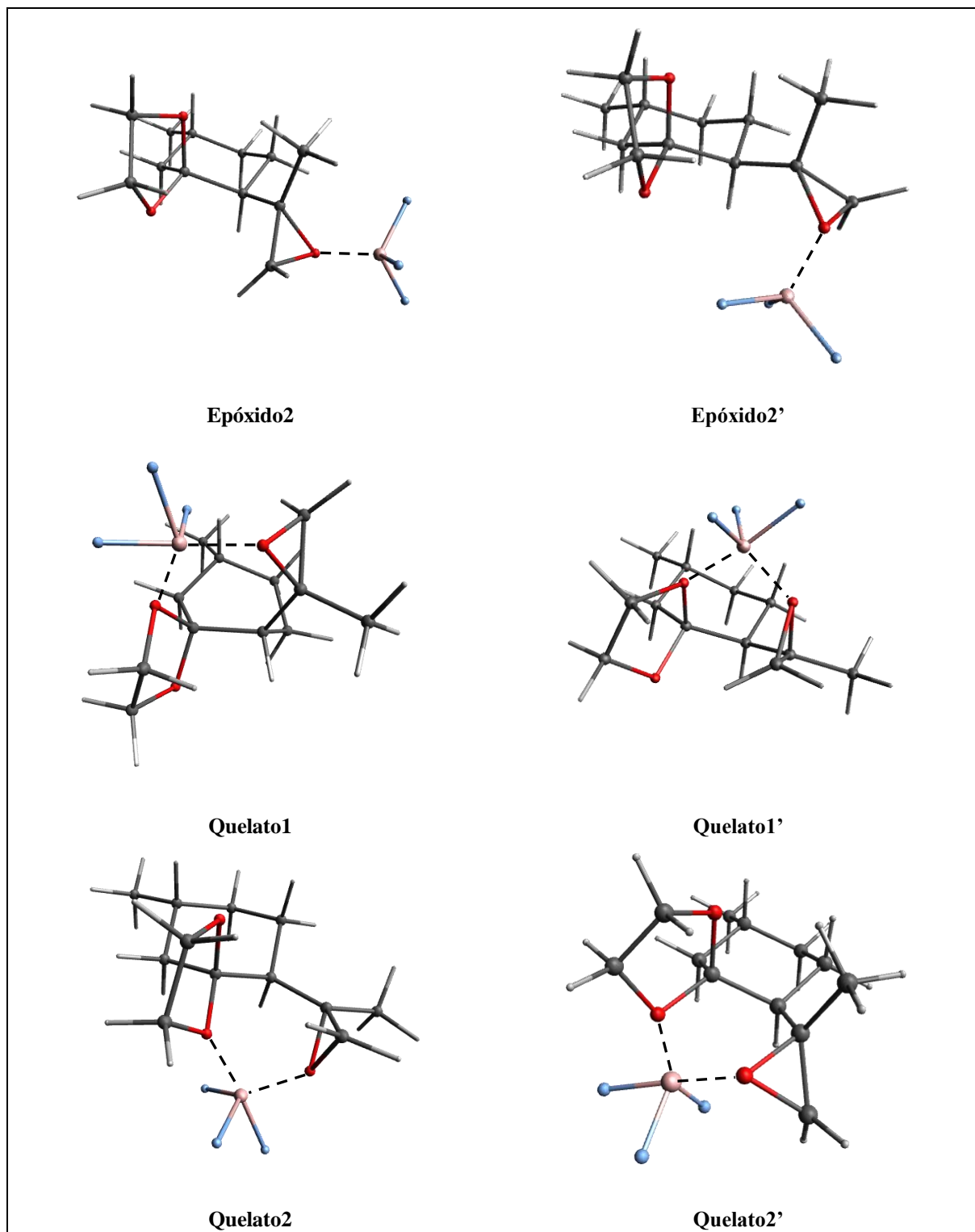
^aEstruturas apresentadas na Figura 19.

Tabela 13: Energia livre teóricas para os intermediários obtidos a partir do isômero R,S,R

| Diastereoisômero R | | |
|----------------------------------|---|--|
| Intermediário^b | ΔG_{etanol} (kcal.mol ⁻¹) | ΔG_{THF} (kcal.mol ⁻¹) |
| Cetal1' | 9,31 | 11,62 |
| Cetal2' | 0,98 | 3,29 |
| Epóxido1' | 1,87 | 4,18 |
| Epóxido2' | 3,70 | 6,01 |
| Quelato1' | 7,15 | 9,45 |
| Quelato2' | 4,97 | 7,28 |

^bEstruturas apresentadas na Figura 19.

Figura 19: Intermediários citados nas Tabelas Tabela 12 e Tabela 13



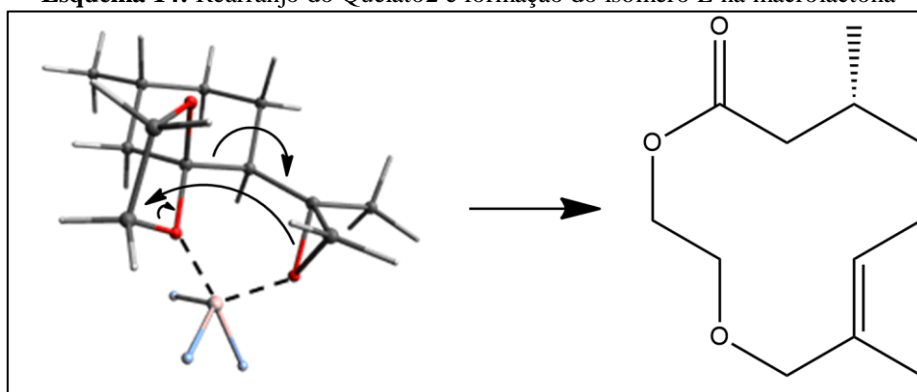
De acordo com esses valores, percebemos que, ao adicionar etanol ao meio reacional, ocorre uma pequena diminuição da energia de Gibbs na formação dos intermediários, o que facilitaria a seletividade da reação ao realizada sob as condições de controle cinético.

Os resultados apresentados nas Tabela 12 e Tabela 13 foram interpretados utilizando três considerações:

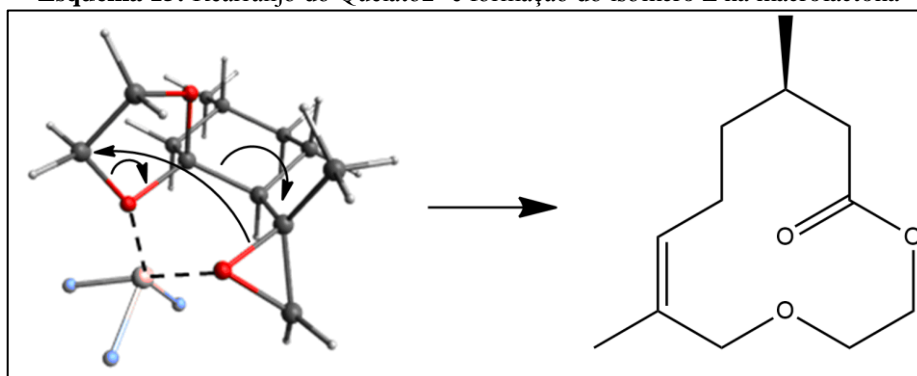
- A primeira, a formação dos intermediários denominados “Cetal” é reversível, não leva a reação;
- A segunda, a complexação com oxigênio do oxirano leva ao rearranjo semipinacol.
- A terceira, a formação dos “Quelatos” é necessária para o rearranjo que leva a oxamacrolida

De acordo com os valores dos ΔG 's, para o diastereoisômero *R,S,S*, a formação do Quelato2 é preferencial a dos dois epóxidos. Sendo assim, o produto originado do rearranjo desse complexo será o produto majoritário, nesse caso, o isômero *E* da oxamacrolida (Esquema 14). Isso confirma o resultado observado, ao diminuir a temperatura, para esse isômero, a proporção *E/Z* é 61:39 (Tabela 11).

Esquema 14: Rearranjo do Quelato2 e formação do isômero *E* na macrolactona



Já para o diastereoisômero *R,S,R*, ambos os epóxidos apresentam energia de formação menor do que a dos quelatos, fazendo com que os aldeídos sejam os produtos principais. Além disso, dentre os quelatos formados pelo *R,S,R*, o de menor energia é o Quelato2', que ao sofrer rearranjo dá origem ao isômero *Z* da oxamacrolida. Os resultados experimentais obtidos corroboram com essa tendência, sendo a macrolactona *Z* o isômero formado em maior quantidade, nas reações realizadas com o isômero *R,S,R*, na proporção 45:55 (*E/Z*).

Esquema 15: Rearranjo do Quelato2' e formação do isômero Z na macrolactona

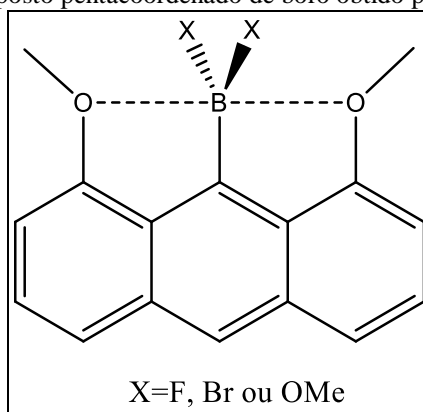
Ao adicionar os álcoois com maior impedimento estérico, a formação do quelato passa ser dificultada, favorecendo a formação dos aldeídos. Essa repulsão estérica é maior para os quelatos de maior energia, Quelatos 1 e 1', aumentando a seletividade na formação de um dos isômeros da macrolida obtidos a partir do rearranjo dos Quelatos 2 e 2', ao aumentar o efeito estérico do álcool. As proporções dos isômeros *E/Z* iguais a 63:37, 71:29 e 86:14, para etanol, isopropanol e ciclo-hexanol, respectivamente (Tabela 11).

Por terem sido obtidos para as moléculas no estado gasoso, os valores da energia livre de Gibbs de formação devem ser olhados com cautela, pelo fato do efeito do solvente não ser considerado no cálculo da energia.

3.12.1 Boro pentacoordenado

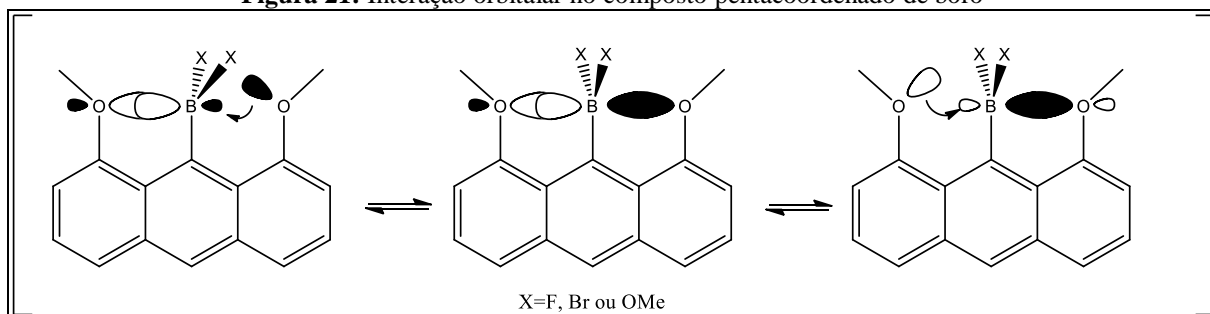
Quando levamos em consideração a distribuição eletrônica do BF_3 ($[\text{He}]2s^22p^4$), a formação do quelato parece, a primeira vista, pouco provável, por apresentar apenas um orbital p livre. Por esse motivo, os compostos tetracoordenados de boro são descritos como os mais comuns e estáveis¹⁴². Porém, em trabalho publicado em 2005, Yamashita *et al* descrevem um método eficiente de sintetizar e isolar complexos de boro pentacoordenados utilizando derivados de antraceno¹⁴⁶ (Figura 20).

Figura 20: Composto pentacoordenado de boro obtido por Yamashita *et al*

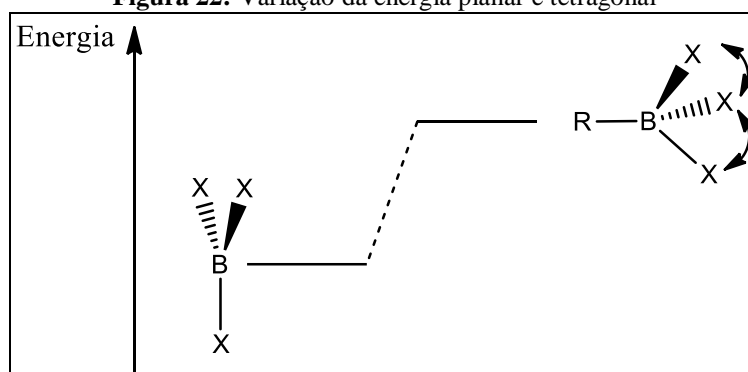


Segundo os autores, essa estrutura é semelhante ao complexo ativado de uma reação S_N2 , aonde o segundo ligante ocupa o orbital anti-ligante gerado pelo primeiro (Figura 21). Esse composto existe como uma estrutura híbrida originada das duas estruturas canônicas contendo apenas uma ligação B-O.

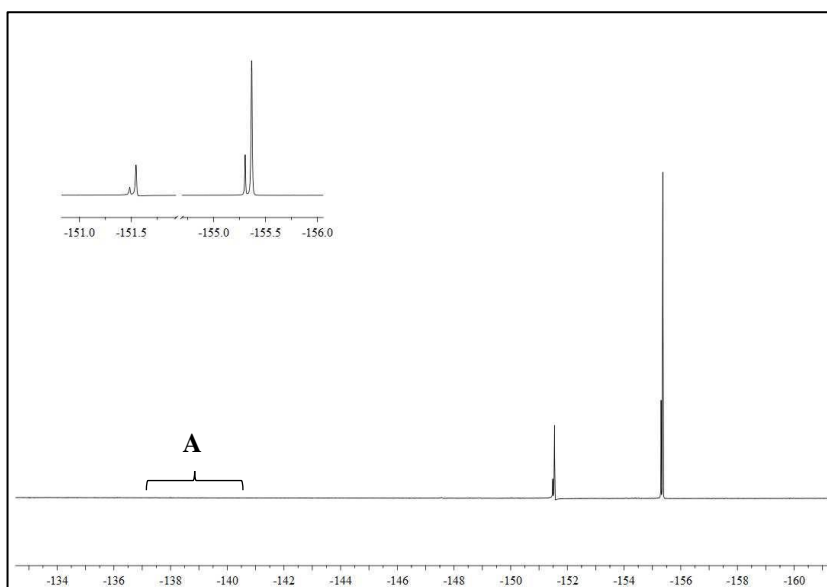
Figura 21: Interação orbitalar no composto pentacoordenado de boro



Além disso, o grupo de Yamashita conseguiu determinar o comprimento das ligações B-O através da análise cristalográfica de raio-X, sendo a menor deles encontrado na presença dos ligantes de flúor (2,29 Å, contra 2,44 Å quando X=OMe). No caso do Br, a estrutura era assimétrica. Isso mostra que a interação B-O no composto aonde os substituintes do boro são átomos de flúor é mais forte do que nos demais. Esse comportamento é explicado por Brinck *et al*¹⁴⁷. Segundo eles, isso ocorre devido a diferença de energia da estrutura na conformação planar e tetragonal (Figura 22). Essa última apresenta maior energia devido a aproximação dos ligantes. Como eles são mais eletronegativos, a sua densidade eletrônica é maior do que no boro, fazendo com que possuam carga negativa. Com isso, quanto maior a capacidade eletroatratora do ligante, maior vai ser a densidade de carga presente nele, o que gera maior repulsão ao se aproximarem e, conseqüentemente, aumenta a energia da estrutura.

Figura 22: Variação da energia planar e tetragonal

Além disso, o espectro de RMN- ^{19}F não apresenta os sinais relativos ao BF_2 (Figura 23).

Figura 23: Espectro de RMN- ^{19}F do BF_3 em CDCl_3 na presença de THF

A \equiv Corresponde a região onde deveriam aparecer os sinais referentes aos do BF_2 ¹⁴⁸.

Portanto, a ocorrência do **17** (Esquema 13) é possível, mesmo quando o catalisador é o BF_3 .

Segundo os resultados indicam, a quelação do oxigênio do epóxido e um dos oxigênios do cetal aparenta ser necessária e plausível para que ocorra o rearranjo que leva a formação da oxamacrolida, condizendo com o mecanismo proposto (Esquema 13). Com isso, ácido de Lewis menos volumosos, como o BF_3 , são preferíveis como catalisadores. Além disso, na presença de etanol, a reatividade do catalisador é alterada, favorecendo a formação da macrolactona, tanto a temperatura ambiente quanto a temperaturas mais baixas. Ao substituir etanol por outros álcoois, o aldeído volta a ser o produto preferencial.

3.13 Elucidação Estrutural da Oxamacrolida

Ao executarmos a última etapa da nossa rota sintética, separamos os produtos e fizemos a elucidação estrutural para determinar a formação da oxamacrolida.

Com os métodos de separação utilizados (cromatografia em coluna e HPLC), não foi possível obter os dois isômeros puros. Sendo assim, os espectros apresentados foram obtidos a partir de uma amostra enriquecida com um dos isômeros (6:1). A mistura diastereoisomérica é evidenciada pela presença dos sinais de baixa intensidade no espectro de carbono (Figura 24) e no espectro de próton (Figura 26).

Figura 24: Espectro de RMN- ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) da macrolactona

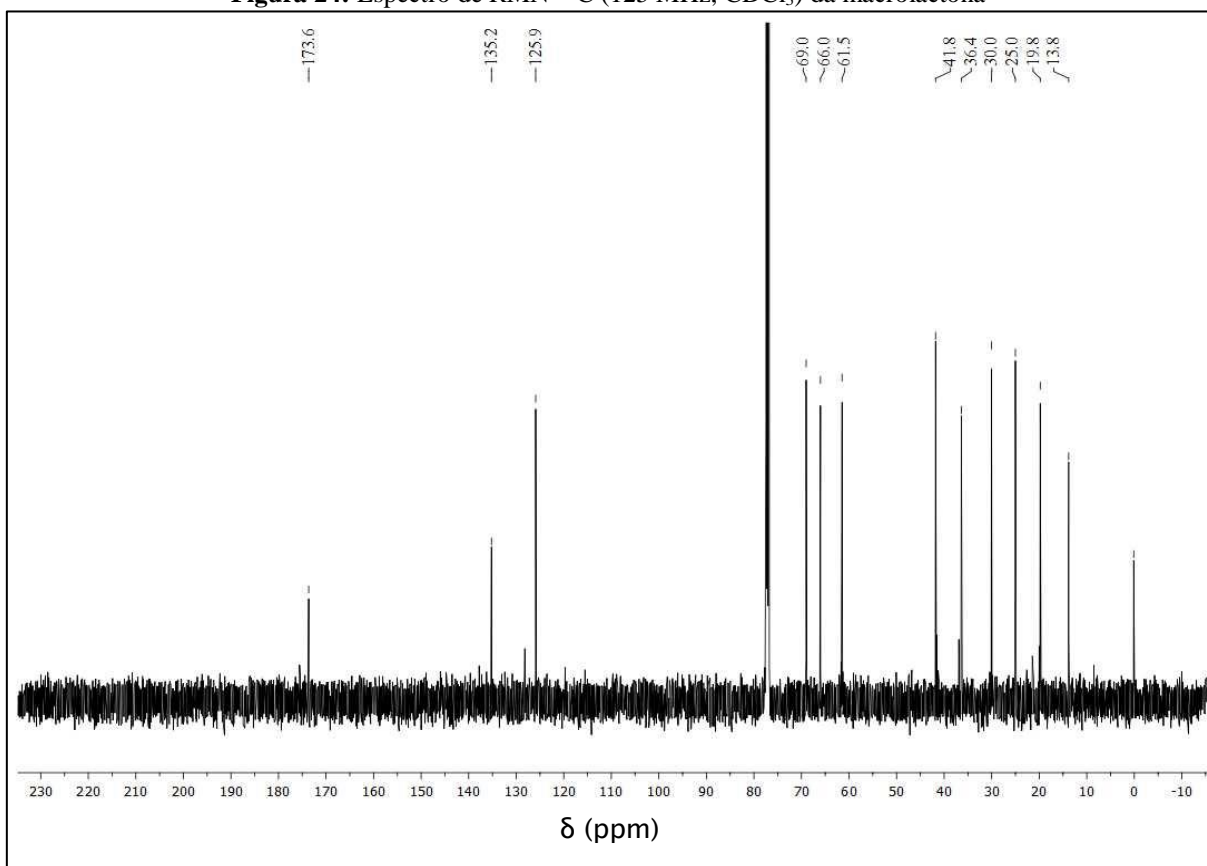


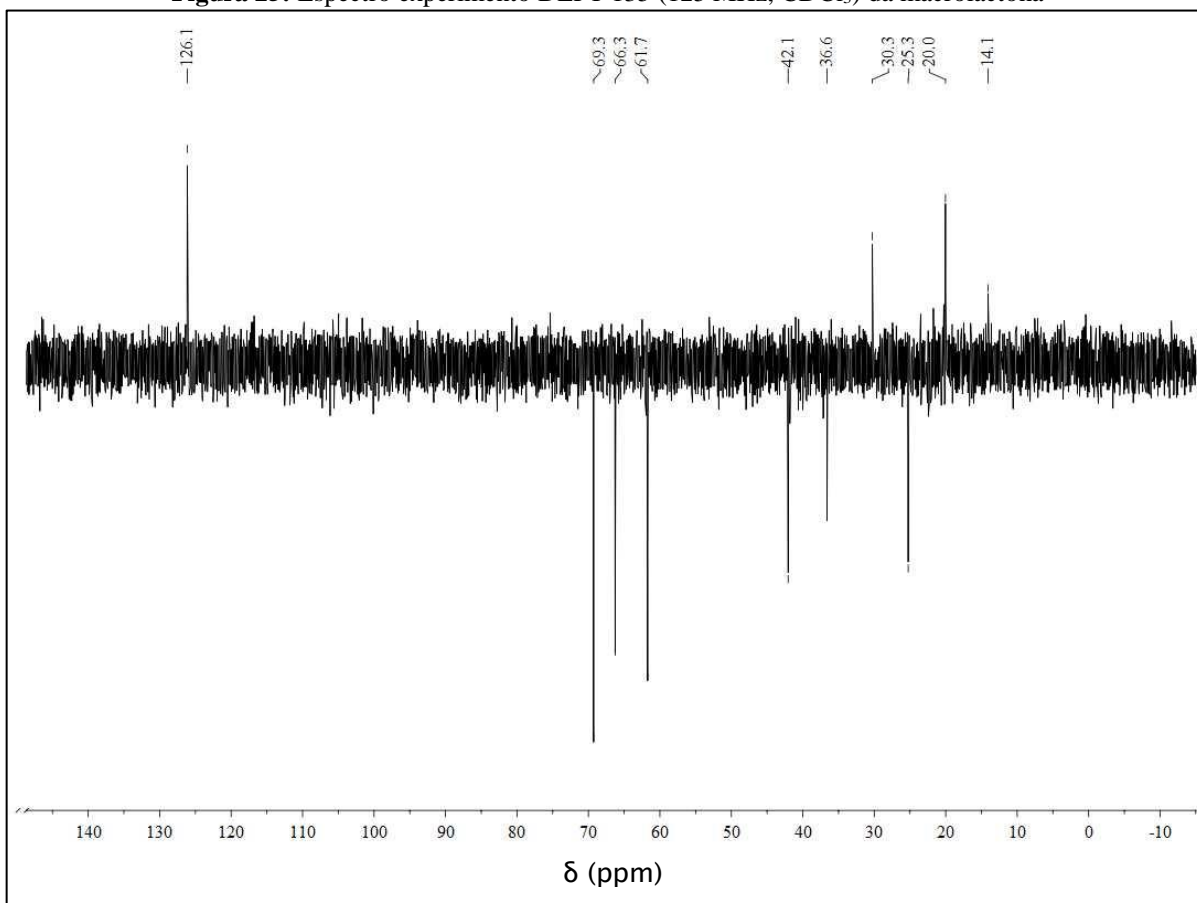
Figura 25: Espectro experimento DEPT 135 (125 MHz, CDCl₃) da macrolactona

Figura 26: Espectro de RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) da Macrolactona

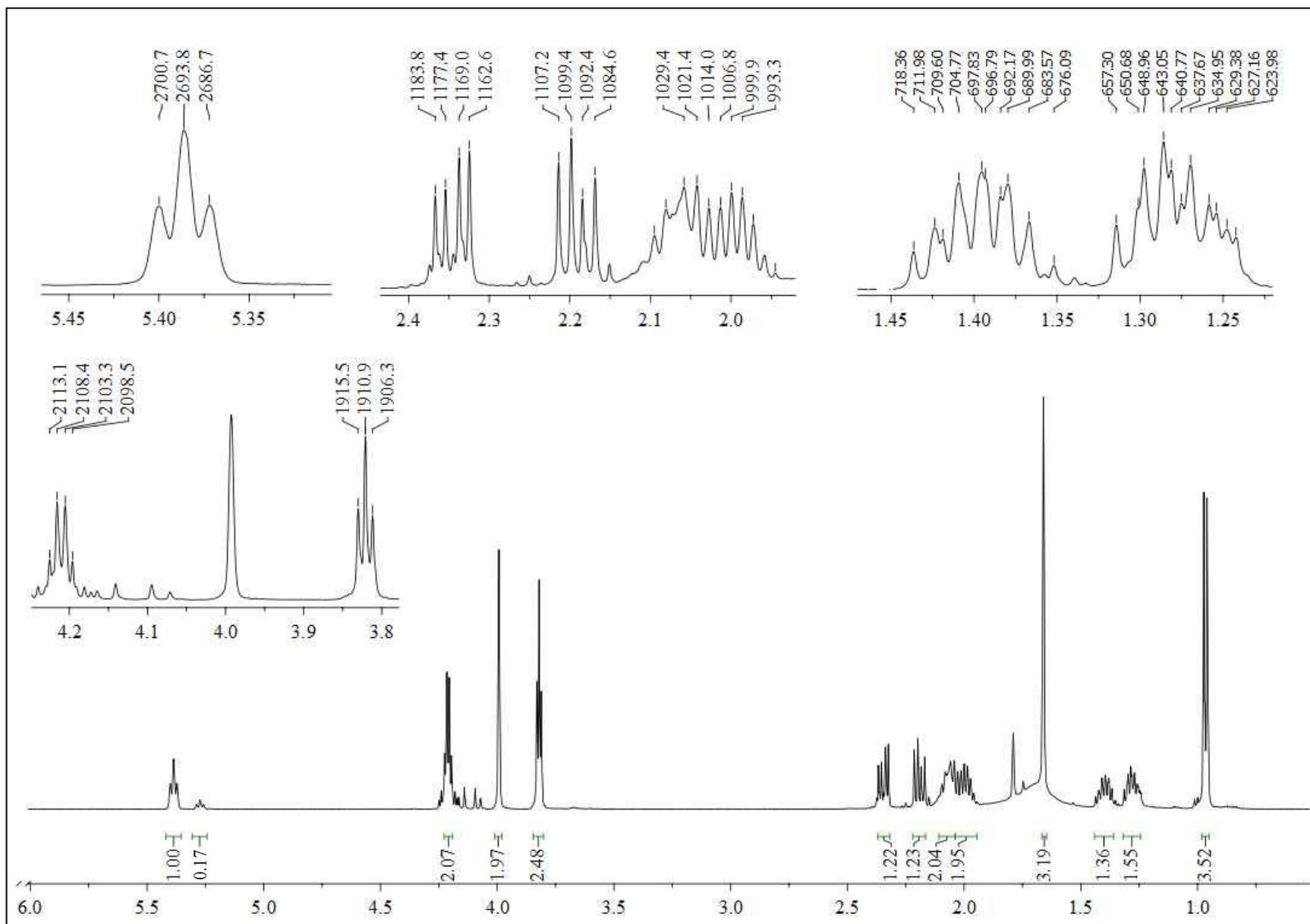


Figura 27: Espectro do experimento COSY (500 Hz, 500 Hz, CDCl₃) da macrolactona

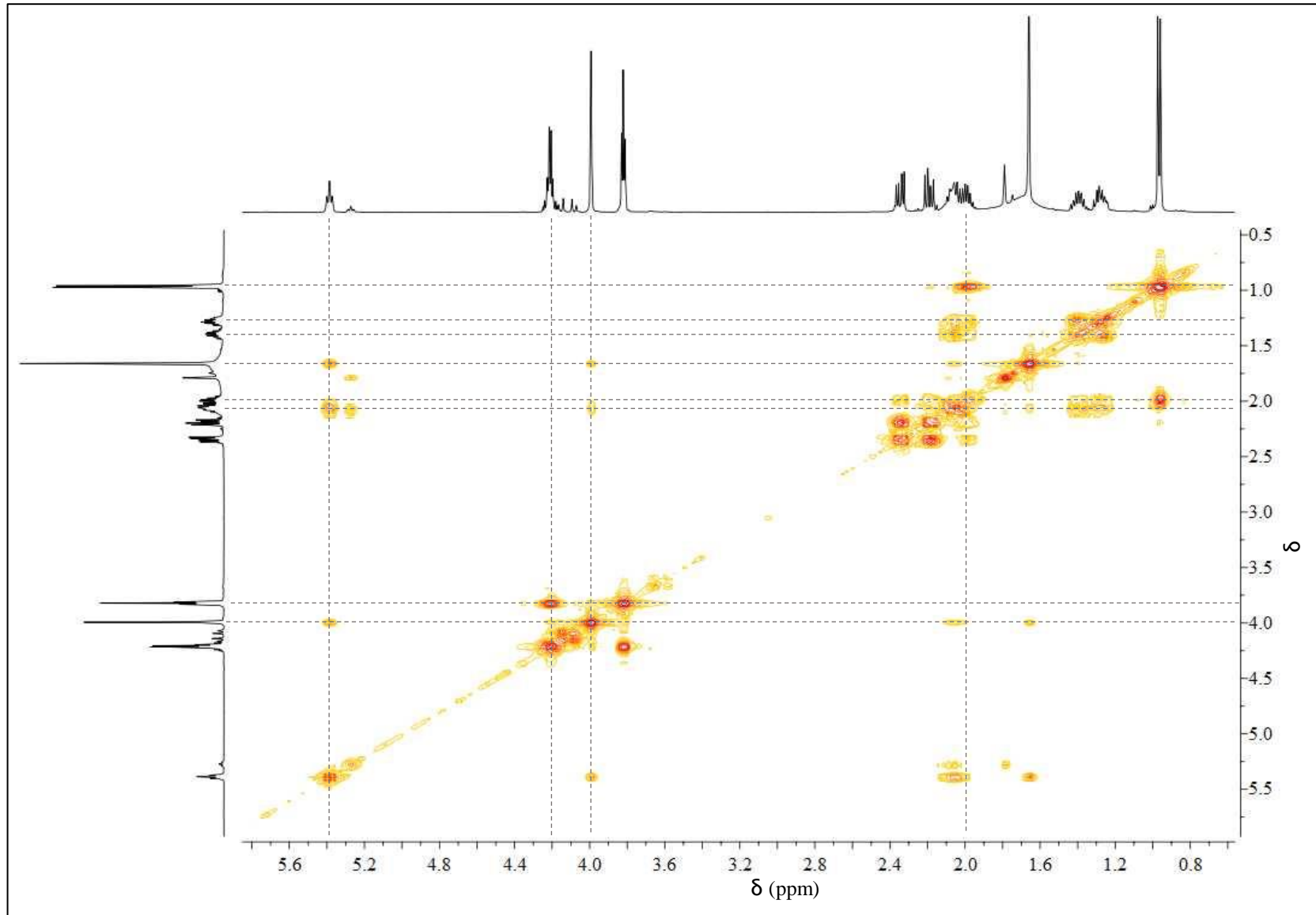
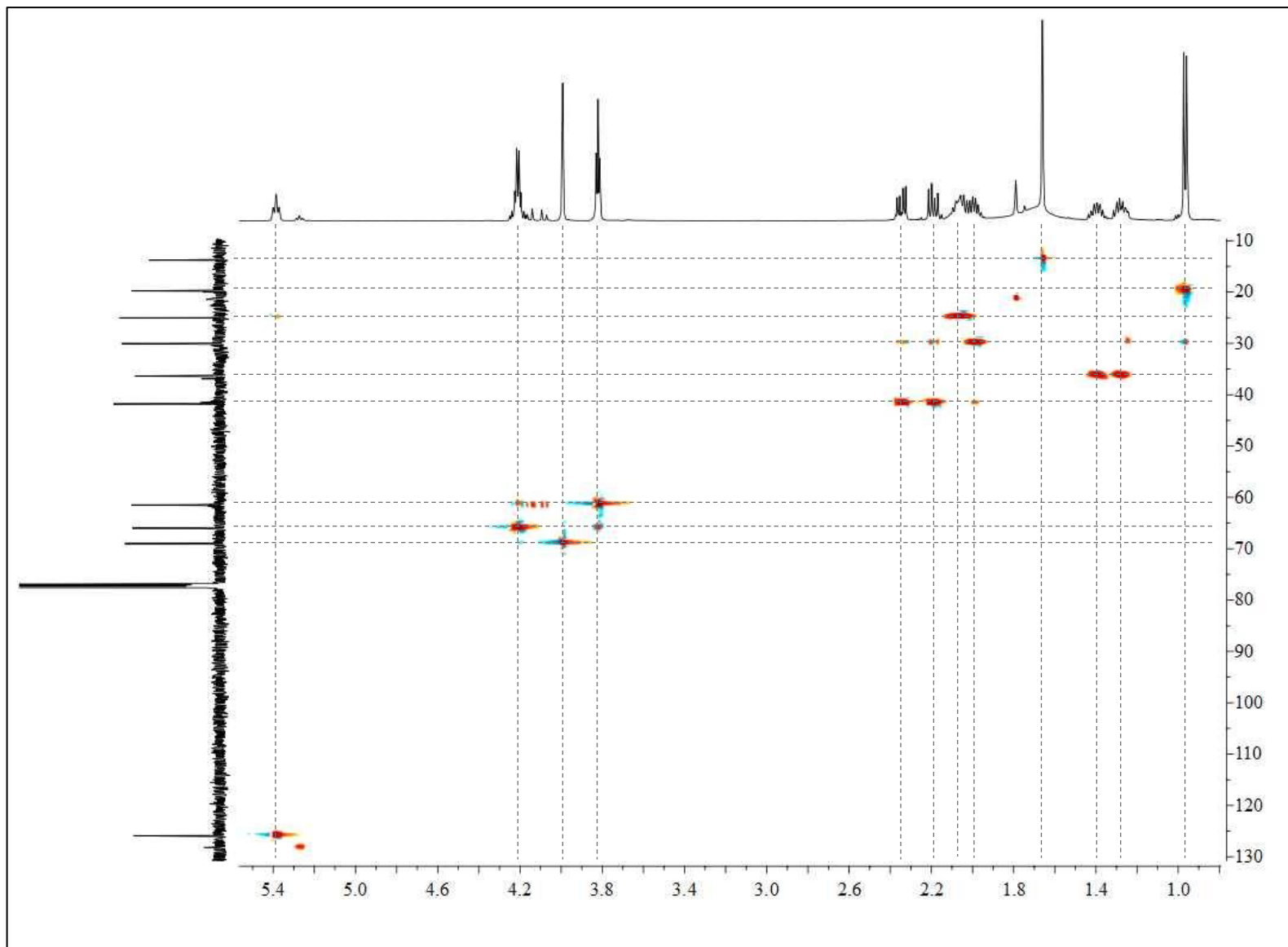


Figura 28: Espectro do experimento HSQC (500 Hz, 125 Hz, CDCl₃) da macrolactona



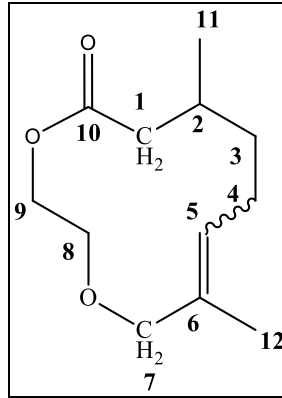


Tabela 14: Atribuição dos sinais do Espectro RMN-¹H (Figura 26) e correlações obtidas pelo experimento COSY (Figura 27)

| δ (ppm) | Atribuição | Integral | Multiplicidade | Constantes de acoplamento (Hz) | Correlações obtidas pelo COSY |
|-------------------|------------|----------|----------------|-----------------------------------|--|
| 0,96 | H11 | 3 | d | 6,7 | 1,99 |
| 1,27 | H3 | 1 | m | - | 1,99 e 2,07 |
| 1,40 | H3' | 1 | m | - | 1,99 e 2,07 |
| 1,67 | H12 | 3 | s | - | baixa intensidade: 2,07, 3,99 e 5,39 |
| 1,99 | H2 | 1 | m | - | 2,19, 2,35 e 0,96 5,39, 1,27, 1,40 baixa |
| 2,07 | H4 | 2 | m | - | intensidade: 1,67 e 3,99 |
| 2,19 | H1 | 1 | dd | 14,8 e 7,9 | 1,99 e 2,35 |
| 2,35 | H1' | 1 | dd | 14,8 e 6,4 | 2,19 e 2,35 |
| 3,82 | H8 | 2 | t | 4,6 | 4,21 baixa |
| 3,99 | H7 | 2 | s | - | intensidade: 1,67, 2,07 e 5,39 |
| 4,21 | H9 | 2 | dd | 9,9 e 4,6 | 3,82 2,07 (baixa) |
| 5,39 | H5 | 1 | t | 7,0 | intensidade: 1,67 e 3,99) |

Tabela 15: Correlações obtidas por meio do experimento HSQC de RMN (**Figura 28**)

| Numeração dos carbonos | δ_{13C} (ppm) | δ_{1H} (ppm) | Espécie correspondente aos sinais |
|-------------------------------|--|---------------------------------------|--|
| C12 | 13,8 | 1,67 | CH ₃ |
| C11 | 19,8 | 0,96 | CH ₃ |
| C4 | 25,0 | 2,07 | CH ₂ |
| C2 | 30,0 | 1,99 | CH |
| C3 | 36,4 | 1,27 e 1,40 | CH ₂ |
| C1 | 41,8 | 2,19 e 2,35 | CH ₂ |
| C8 | 61,5 | 3,82 | CH ₂ |
| C9 | 66,0 | 4,21 | CH ₂ |
| C7 | 69,0 | 3,99 | CH ₂ |
| C5 | 125,9 | 5,39 | CH |
| C6 | 135,2 | - | - |
| C10 | 173,6 | - | - |

Por se tratar de uma mistura, o espectro de RMN-¹³C é o mais simples para ser primeiramente avaliado (Figura 24).

Nesse espectro, notamos a presença de doze sinais de carbonos mais intensos referentes ao diastereoisômero formado preferencialmente: um deles na região característica de carbonos carbonílicos (173,6 ppm), mais precisamente, éster ou ácido carboxílico; dois sinais referentes a carbonos na região de carbonos insaturados (125,9 e 135,2 ppm), três carbonos na região de carbonos carbinólicos (61,5, 66,0 e 69,0 ppm), além de seis carbonos na região de 13,8 à 41,8 ppm (CH₃, CH₂ e CH) – totalizando doze sinais de carbonos.

A quantidade de hidrogênios ligados a cada um desses carbonos pode ser determinada através do experimento DEPT-135 (Figura 25).

Analisando o espectro obtido por meio do experimento DEPT-135, vemos que dois desses carbonos não apresentam hidrogênios ligados a eles, correspondentes aos sinais em 173,6 e 135,2 ppm. Além disso, notamos que o outro carbono olefínico é um CH, não sendo terminal. No restante, aparecem três sinais correspondentes a CH e/ou CH₃ e seis sinais de CH₂.

O sinal em 5,39 ppm corresponde ao hidrogênio olefínico de um dos diastereoisômeros da macrolactona. Enquanto que o sinal em 5,28 ppm é relativo ao hidrogênio olefínico do segundo isômero. Com o uso das integrais de cada pico, podemos determinar a relação entre

eles (6:1). Isso só é possível pois a integral dos sinais em um espectro de próton é proporcional a concentração.

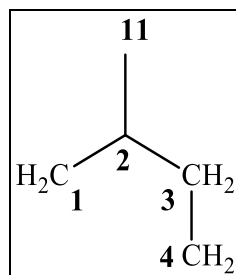
Tendo as integrais de cada sinal, obtidas a partir do espectro de RMN-¹H, podemos afirmar que a molécula apresenta vinte hidrogênios, sendo um deles olefínico, seis na região dos hidrogênios carbinólicos e seis deles compõem dois grupos CH₃. Com isso, e utilizando o espectro apresentado na Figura 25, é possível afirmar que a molécula em questão apresenta dois CH (um deles olefínico), seis CH₂ (dois ligados a oxigênio) e dois CH₃ (um deles ligado a CH).

Com o intuito de correlacionar os sinais de carbono com os sinais de hidrogênio, realizamos o experimento HSQC (Figura 28). Além disso, a vizinhança dos hidrogênios, até três ligações de distância (para ligações saturadas), foi determinada através do experimento COSY (Figura 27).

Pelo espectro de RMN-¹³C foi observado a presença de um carbono carbonílico, possivelmente um ácido carboxílico ou um éster, por causa do intervalo no qual ele se encontra. A ausência de sinal no espectro de RMN-¹H com deslocamento químico entre 11 e 12 ppm exclui a possibilidade de ser um ácido orgânico. Com isso, o sinal em 173,6 ppm no espectro de RMN de ¹³C corresponde a uma carbonila de éster.

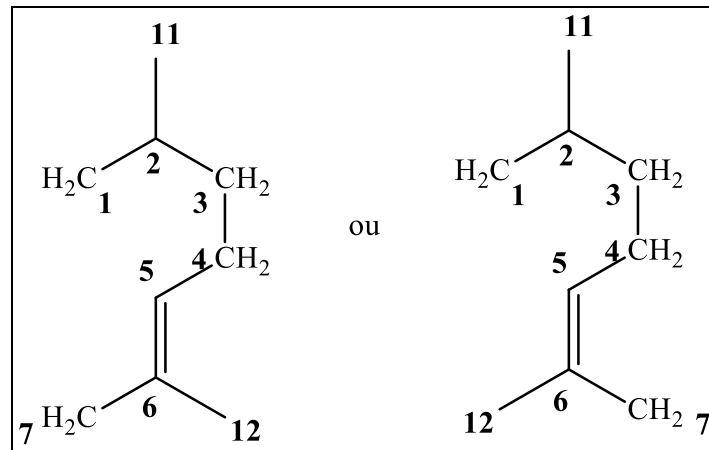
Além disso, pelos dados obtidos por meio dos experimentos COSY e HSQC, podemos propor fragmentos pertencentes à molécula.

Fazendo uso das correlações apresentadas na Tabela 14, notamos que o hidrogênio ligado ao C2 correlaciona-se, através de uma ligação de distância, com os hidrogênios ligados aos carbonos C11, C3 e C1. O C3, por sua vez, está ligado ao carbono C4, formando o seguinte fragmento:



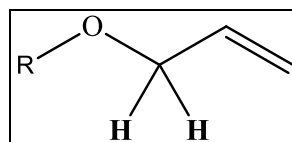
Já os hidrogênios do metileno C4 acopla intensamente com os hidrogênios do C3 e do carbono olefínico C5. Além disso, ele apresenta correlação de baixa intensidade com os hidrogênios dos carbonos C12 e C7. Por se tratar de uma ligação π (olefina), é possível que haja interações com hidrogênios a mais de três ligações de distância (⁴J e ⁵J)¹⁴⁹, porém com menor intensidade. Esse tipo de interação também é encontrado entre os carbonos C5, C12 e

C7. Isso significa que C7, C12 e C4 estão ligados à instauração, onde C4 encontra-se na posição geminal ao hidrogênio do carbono C5 e C12 e C4 em *cis* ou *trans* a esse mesmo hidrogênio. Portanto, o fragmento abaixo, passa a ser uma das duas opções:

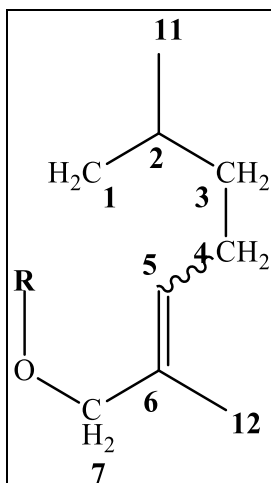


Apesar de acoplar com os hidrogênios dos carbonos C5 e C7, o sinal dos hidrogênios de C12 no espectro RMN-¹H é um singlete. Isso ocorre porque a constante de acoplamento entre eles é muito pequena, não sendo perceptível.

Como os deslocamentos químicos dos hidrogênios de C8, C9 e C12 são maiores do que os deslocamentos esperados para CH₂ pertencentes a uma cadeia saturada, podemos afirmar que eles estão ligados a grupos retiradores de elétrons, desblindando-os. Pelo fato do sinal dos hidrogênios de C12 ser um singlete, podemos dizer que ele não está ligado a outro carbono que contenha átomos de hidrogênio. Como já foi definido que o C12 está ligado ao C6, ele deve estar ligado a outro carbono completamente insaturado ou a um heteroátomo. Conhecendo os materiais de partida, podemos dizer que o produto analisado deve conter apenas carbono, oxigênio ou hidrogênio. Com isso, e utilizando equações para determinação empírica do deslocamento químico¹⁴⁹, obtivemos que o deslocamento dos hidrogênios em destaque na estrutura abaixo, no espectro de próton, seria de 3,95 ppm (diferença de -0,04 ppm para o obtido) e daria um singlete.



Com isso, o fragmento passa a ser:

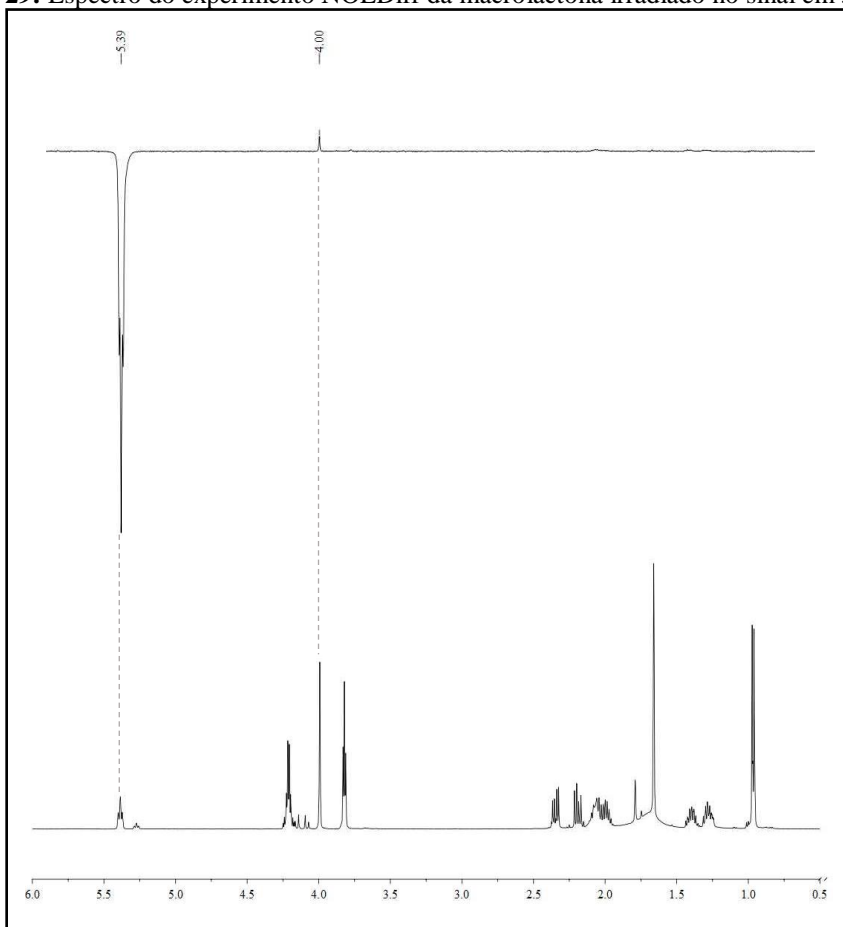


Os dois últimos sinais de hidrogênios que faltam ser analisados são aqueles ligados aos carbonos C8 e C9. Esses hidrogênios só apresentam interação 3J entre eles, ou seja, não estão ligados a outros grupos CH_n. Além do mais, o único carbono sem hidrogênio que sobrou foi o carbono carbonílico C10. Com isso, ou o fragmento C8-C9 está ligado a dois oxigênios ou ao C10 e a um oxigênio. Tomando novamente a equação para determinação empírica do deslocamento químico, determinamos que o δ (ppm) correspondente a um hidrogênio a duas ligações de distância de um oxigênio (éter) e a três de um oxigênio de um éster é 3,82 ppm (variação de +0,03 ppm, comparando-o com os hidrogênios do C8). Com isso, chegamos a macrolactona apresentada no início dessa elucidação.

Portanto, podemos afirmar, através do exposto, que o produto obtido trata-se da macrolactona proposta.

A determinação da estereoquímica da dupla ligação foi realizada utilizando o experimento NOEDiff (Figura 6).

Figura 29: Espectro do experimento NOEDiff da macrolactona irradiado no sinal em 5,39 ppm



Ao irradiar o sinal corresponde ao hidrogênio olefínico (5,39 ppm) foi observado efeito NOE apenas com o sinal referente aos hidrogênios do carbono C7. Isso quer dizer que o hidrogênio do C5 está espacialmente mais próximo dos hidrogênios do C7 do que do grupo metila C12. Para que isso seja possível, a estereoquímica da dupla ligação deve ser *E*. Sendo assim, o diastereoisômero formado em maior proporção é o mostrado na figura abaixo.

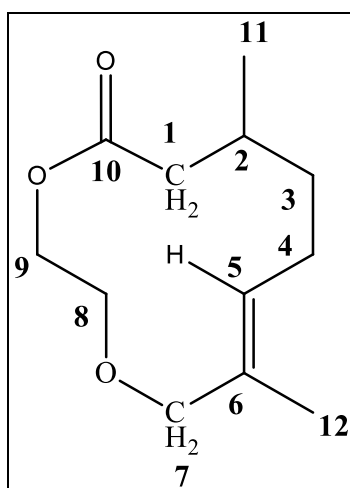
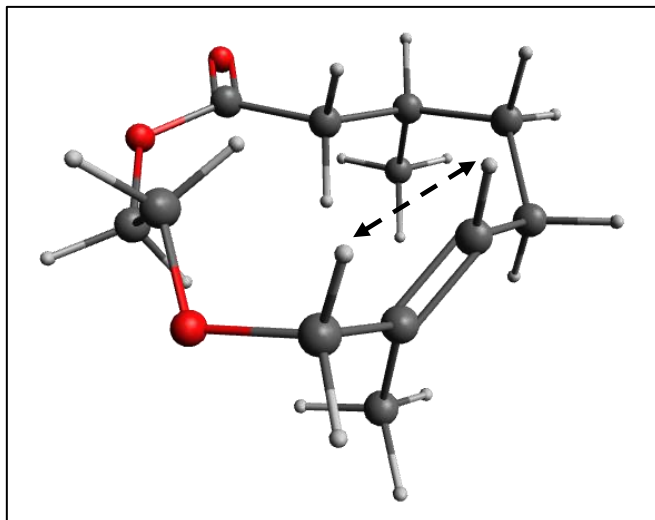


Figura 30: Interação observada no experimento NOEDiff⁶⁴ (Figura 29)



4 CONCLUSÃO

As condições experimentais têm uma influência marcante na proporção aldeído/oxamacrolida. Foram realizados experimentos variando o ácido de Lewis, o solvente e a temperatura. Dentre os ácidos de Lewis testados, os que foram mais favoráveis a formação do macrociclo foram o $ZnCl_2$ e o BF_3 . Já ao variarmos a temperatura, percebemos que a oxamacrolida formada é o produto cinético da reação, sendo favorecida por temperaturas mais baixas. Quanto ao solvente, a sua afinidade pelo BF_3 influencia na seletividade dos produtos formados: ao aumentar a afinidade, a formação da oxamacrolida foi favorecida.

Houve também uma diferença na seletividade dos produtos ao compararmos os diastereoisômeros do epóxido, onde o isômero R,S,S apresentou maior seletividade na formação da macrolactona, enquanto que o R,S,R favoreceu a formação dos aldeídos (reações realizadas em THF, com BF_3 , tanto a temperatura ambiente quanto a $-6^\circ C$)

Ao trocar o complexante do BF_3 , até então sendo o solvente, por um álcool, também foi possível alterar a seletividade da reação. Para isso, foram utilizados metanol, etanol, isopropanol e ciclo-hexanol.

Dentre todas as condições testadas a que mais se mostrou favorável a formação da oxamacrolida foi aquela realizada utilizando o diastereoisômero R,S,S, catalisada por BF_3 , em THF, a $-6^\circ C$, na presença de etanol ou metanol, sendo a proporção aldeído/oxamacrolida 30:70 e 29:71, respectivamente. Essa proporção diminui ao aumentar o efeito estérico do álcool, sendo os aldeídos formados majoritariamente, para ambos os diastereoisômeros, na presença de ciclo-hexanol.

Apesar de favorecer a formação dos aldeídos, ao aumentar o impedimento estérico do álcool conseguimos modular a seletividade dos diastereoisômeros do epóxido com relação a formação dos isômeros (*E* ou *Z*) da oxamacrolida. Enquanto, o composto R,S,S apresentou maior seletividade para o isômero *E*, o composto R,S,R formava, preferencialmente, o isômero *Z*.

Nas reações sem álcool ou com etanol ou metanol, a temperatura regia a proporção entre os isômeros *E* e *Z*, acompanhando a mesma tendência observada ao aumentar o impedimento dos álcoois. Ou seja, o impedimento estérico do álcool favoreceu a formação do isômero cujo estado de transição apresentava menor energia.

Cálculos computacionais mostraram que o quelato de menor energia formado entre o epóxido R,S,S e o BF_3 favorece a formação do isômero *E* da oxamacrolida. Enquanto que o quelato de menor energia formado pelo R,S,R favorece o isômero *Z*, indo de encontro aos resultados obtidos ao variar a temperatura.

Para a elucidação estrutural dos diastereoisômeros do epóxido, utilizamos métodos estatísticos baseados na comparação entre os valores teóricos e experimentais dos deslocamentos químico de RMN-¹³C dos dois compostos.

5 PARTE EXPERIMENTAL

5.1 Materiais utilizados

Os reagentes e solventes utilizados foram previamente tratados seguindo os procedimentos apresentados no livro “*Purification of Laboratory Chemicals*”¹⁵⁰.

Os experimentos que foram acompanhados através de Cromatografia em Camada Delgada, foram utilizadas folhas de alumínio recobertas por uma camada de sílica gel F254 da marca Merck KGaA e reveladas com o auxílio de uma solução de vanilina sulfúrica.

Os produtos foram separados e purificados utilizando sílica gel (tamanho de poro de 60 Å, 230-400 mesh) da marca Sigma-Aldrich.

As análises cromatográficas foram realizadas em um cromatógrafo da Shimadzu modelo 2010 com ionização por chama (GC-FID), equipado com injetor automático AOC20i+s. A solução para análise foi preparada a partir de 1 mg da amostra, diluída em 1 mL de acetato de etila HPLC e transferido para um frasco de 2 mL.

Os espectros de RMN foram obtidos em um equipamento DRX-500 da Bruker, em CDCl₃ da marca Cambridge Isotope Laboratories, Inc com 0,05% (v/v) de TMS.

5.2 Preparação do Clorocromato de Piridínio (PCC)¹⁵¹

Diluiu-se 50g (0,5 mol) de trióxido de cromo em 92 mL de solução de HCl (aproximadamente, 6 M), em banho de gelo, seguido da adição de 45 mL de piridina (44,19 g; 0,56 mol) ao longo de 10 min.

O precipitado formado foi filtrado e levado à bomba de vácuo até secagem completa, sendo armazenado em dessecador ao final do processo.

Massa de PCC obtida: 95g

Rendimento: 86%

5.3 Oxidação do isopulegol¹¹⁰

Em um balão de 500 mL foram diluídos 20g de isopulegol (0,129 mol) em 320 mL de CH₂Cl₂. Em seguida, adicionou-se 70g de PCC deixando o sistema sob agitação mecânica por 3 horas, à temperatura ambiente. A reação foi acompanhada por Cromatografia em Camada Delgada (CCD) e por Cromatografia Gasosa.

Ao fim da reação, adicionou-se 30 mL de hexano e filtrou-se, sob vácuo, o meio reacional em sílica e celite a fim de obter apenas a parte solúvel presente. A parte insolúvel retida foi lavada com hexano a quente. A solução foi secada com sulfato de magnésio anidro seguida da evaporação do solvente à pressão reduzida.

O produto obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel utilizando como eluente hexano e acetado de etila na proporção 9:1.

Massa de isopulegona obtida: 16g

Rendimento: 83%

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz)

δ (ppm): 1,01 (3H, d, J=6,3 Hz), 1,40 (1H, m), 1,72 (3H, s), 1,77 (1H, dd, J=3,2Hz, J=13,0 Hz), 1,88 (2H, m), 2,02 (2H, m), 2,38 (1H, ddd, J=13,3 Hz, 3,7 Hz e 2,1 Hz), 2,93 (1H, dd, J=5,4Hz, J=13,0 Hz), 4,69 (1H, sl), 4,91 (1H, sl).

RMN-¹³C (CDCl₃, 125 MHz)

δ (ppm): 21,40; 22,39; 31,29; 33,95; 35,40; 50,65; 57,80; 112,90; 143,59; 210,25

5.4 Proteção da carbonila da isopulegona com etileno glicol

A um balão de 500 mL contendo 13,21g de isopulegona (0,067 mol) em 300 mL de benzeno, adicionou-se 6,27g de etileno glicol (0,101 mol) e 0,005 g de APTS. Aqueceu-se até que o sistema entrasse em ebulição e deixou-o em refluxo por 5h40. A água formada foi separada durante todo o processo utilizando um aparelho de separação “Dean Stark”.

Ao final, o meio reacional foi lavado com solução de bicarbonato de sódio, solução saturada de cloreto de sódio e seco em sulfato de magnésio anidro. O solvente foi evaporado e o produto formado foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel utilizando uma mistura de hexano e acetato de etila (9:1) como eluente.

Massa obtida: 11,31g

Rendimento: 86%

RMN-¹H (CDCl₃, 500 Hz)

δ (ppm): 0,89 (3H, d, J=6,2 Hz), 0,93 (1H, dd, J=13,1 Hz, 3,2 Hz), 1,10 (1H, m), 1,60 (1H, m), 1,70 (3H, m), 1,74 (1H, dd, J=3,2Hz, J=13,1 Hz), 1,79 (3H, s), 2,18 (1H, dd, J=3,6 Hz, J=13,2 Hz), 3,87 (4H, m), 4,80 (1H, s), 4,84 (1H, s)

RMN-¹³C (CDCl₃, 125 MHz)

δ (ppm): 22,20; 23,51; 29,51; 30,74; 34,48; 45,42; 51,83; 64,82; 65,04; 111,13; 113,41; 146,00

5.5 Epoxidação do composto (6*S*, 9*R*)-6-isopropenyl-9-metil-1,4-dioxaespiro[4.5]decano

Em um balão de fundo redondo, diluiu-se 11,31g (0,058 mol) de (6*S*, 9*R*)-6-isopropenyl-9-metil-1,4-dioxaespiro[4.5]decano em diclorometano seco 50 mL. Essa solução foi resfriada em gelo e, sobre ela, adicionou-se 16,44g (0,086 mol) de m-CPBA em diclorometano seco 50 mL, também resfriado previamente.

O meio reacional foi mantido sob agitação mecânica até que não foi mais notada, por cromatografia em camada delgada, evolução na reação, isso ocorreu após cerca de 5 horas.

Uma solução de sulfito de sódio 10% foi adicionada para eliminar o excesso do peróxido, mantendo a mistura sob agitação por mais uma hora.

Em seguida, separou-se a fase orgânica da fase aquosa lavando-a, após separação, com diclorometano. As fases orgânicas foram reunidas e neutralizadas com solução de bicarbonato de sódio 5%. Utilizou-se solução saturada de cloreto de sódio a fim de desfazer qualquer pequena quantidade de emulsão presente na fase orgânica, que, em seguida, foi seca em sulfato de magnésio.

Evaporou-se o diclorometano da solução orgânica e purificou-se o produto obtido por cromatografia em coluna de sílica gel usando uma mistura de hexano e acetato de etila (9:1) como eluente.

Massa obtida: 9,57g

Rendimento: 85%

- **Isômero *R,S,S***

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz)

δ (ppm): 0,88 (3H, d, J=6,6Hz), 0,91 (1H, m), 0,99 (1H, t, J=12,6 Hz), 1,23 (1H, dd, J=13,1 e 3,7 Hz), 1,27 (3H, s), 1,66 (2H, m), 1,72 (2H, m), 1,89 (1H, m), 2,64 (1H, d, J=5,0 Hz), 2,83 (1H, d, J=5,0 Hz), 3,82 (1H, dd, J=13,6 e 6,9 Hz), 3,90 (1H, dd, J=13,9 e 7,4 Hz), 3,98 (2H, m).

RMN-¹³C (CDCl₃, 125 MHz)

δ (ppm): 18,9; 22,0; 26,0; 30,5; 34,7; 44,5; 51,9; 55,7; 56,3; 64,4; 64,6; 110,3.

- **Isômero *R,S,R***

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz)

δ (ppm): 0,89 (3H, d, J=6,5 Hz), 0,93 (1H, dd, J=13,7 e 4,2 Hz), 1,05 (1H, t, J=12,6 Hz), 1,36 (1H, m), 1,38 (3H, s), 1,62 (1H, dd, J=13,2 e 4,2 Hz), 1,70 (4H, m), 2,47 (1H, d, J=5,2 Hz), 2,68 (1H, d, J=5,2 Hz), 3,95 (2H, m), 4,03 (2H, m)

RMN-¹³C (CDCl₃, 125 MHz)

δ (ppm): 22,3; 22,0; 26,2; 30,5; 34,0; 44,7; 49,6; 52,3; 56,8; 64,3; 64,4; 110,3

5.6 Formação da Macrolactona

A uma solução de (6*S*, 9*R*)-9-metil-6-(2-metiloxiran-2-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano (**0,6 mmol**, 130 mg) em **1,5 mL** de **THF** (tetra-hidrofurano), sob atmosfera de nitrogênio e em banho de gelo, foi adicionado **1,5 mL** de **THF** contendo **1 equivalente** do ácido de Lewis A reação foi mantida em banho de gelo por 10 min, retirando-o após esse tempo e deixando com que a temperatura se equiparasse com a temperatura ambiente, sempre com agitação auxiliada por um agitador magnético. Após o consumo total do material de partida, a reação foi interrompida adicionando água destilada. A fase aquosa foi lavada com éter etílico 2 vezes, seguido da união das fases orgânicas; que foram lavadas com solução saturada de cloreto de sódio. O solvente foi, então, evaporado.

A purificação dos produtos foi realizada por cromatografia de coluna em sílica gel com eluente de hexano/acetato de etila (9:1). O produto foi isolado e caracterizado.

Definido o melhor catalisador a temperatura ambiente, realizamos novos experimentos variando a temperatura do meio reacional com auxílio de um banho de óleo.

Após encontrar a temperatura mais favorável à formação da macrolactona, adicionamos diferentes álcoois (**1 equivalente**) junto ao catalisador e analisamos a quantidade de macrolactona formada.

Todas as reações foram acompanhadas por cromatografia gasosa.

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz)

δ (ppm): 0,96 (3H, d, J=6,7 Hz); 1,28 (1H, m); 1,40 (1H, m); 1,67 (3H, s); 2,00 (1H, m); 2,06 (2H, m); 2,19 (1H, dd, J=7,7 Hz, J=14,8 Hz), 2,35 (1H, dd, J=6,4 Hz, J=14,8 Hz); 3,82 (2H, t, J=4,6 Hz); 3,99 (2H, s); 4,21 (2H, dd, J=4,7 Hz, J=9,8 Hz); 5,4 (1H, tq, J=1,6 Hz, J=7,2 Hz).

RMN-¹³C (CDCl₃, 125 MHz)

δ (ppm): 13,68; 19,66; 24,89; 29,91; 36,25; 41,67; 61,34; 65,88; 68,90; 125,78; 135,08; 173,52

6 ESPECTROS SELECCIONADOS

6.1 Isopulegona

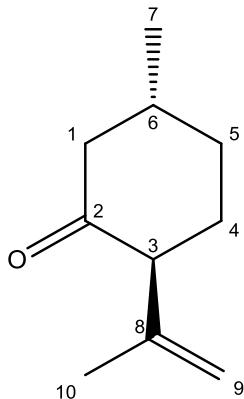


Figura 31: Espectro de RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) da Isopulegona.

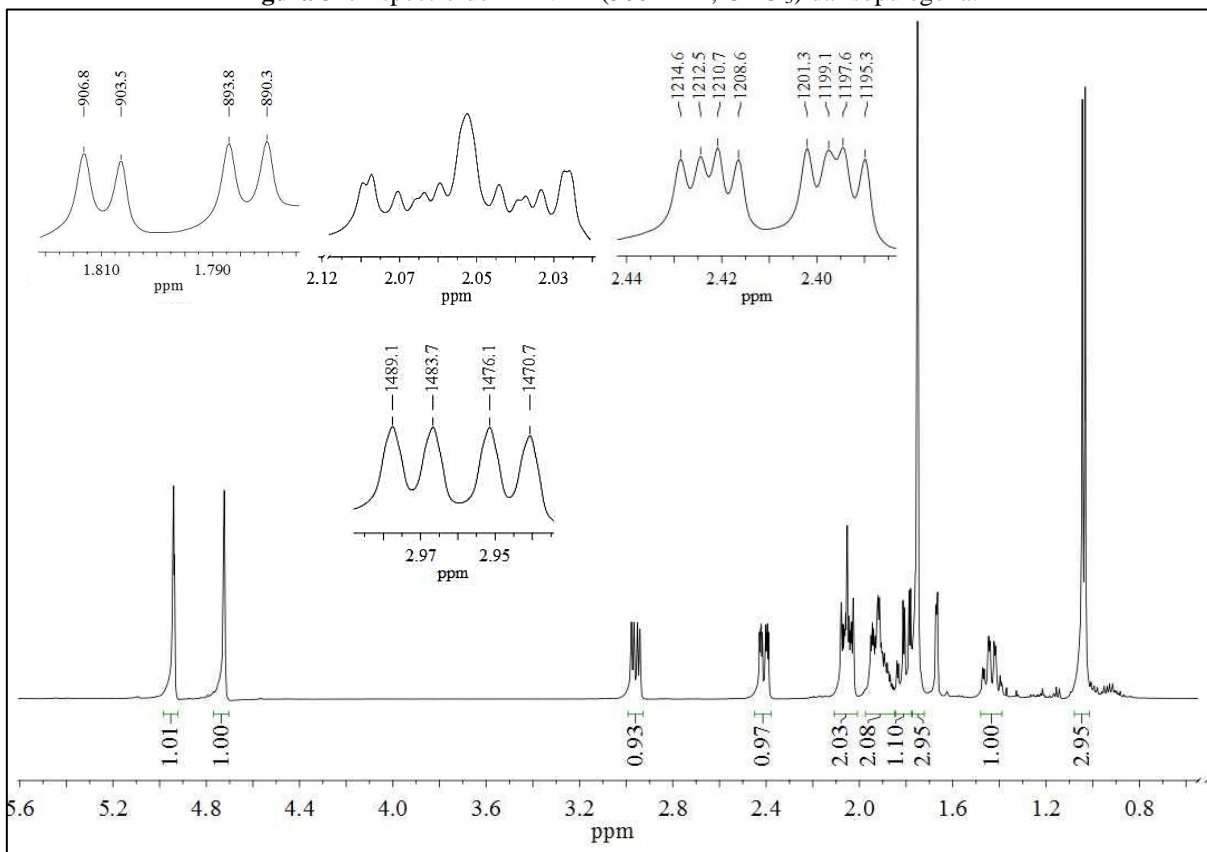


Tabela 16: Sinais apresentados no espectro de RMN-¹H (Figura 31)

| δ (ppm) | Atribuição | Integral | Sinal | J (Hz) |
|----------------|------------|----------|-------|-----------------|
| 1,04 | H7 | 3 | d | 6,4 |
| 1,38 – 1,48 | H5 | 1 | m | - |
| 1,75 | H10 | 3 | s | - |
| 1,80 | H4 | 1 | dd | 3,4 e 13,1 |
| 1,86 – 1,96 | H5', H6 | 2 | m | - |
| 2,02 – 2,09 | H1 e H4' | 2 | m | - |
| 2,41 | H1' | 1 | ddd | 2,1; 3,9 e 10,3 |
| 2,96 | H3 | 1 | dd | 5,4 e 13,0 |
| 4,72 | H9 | 1 | s | - |
| 4,94 | H9' | 1 | s | - |

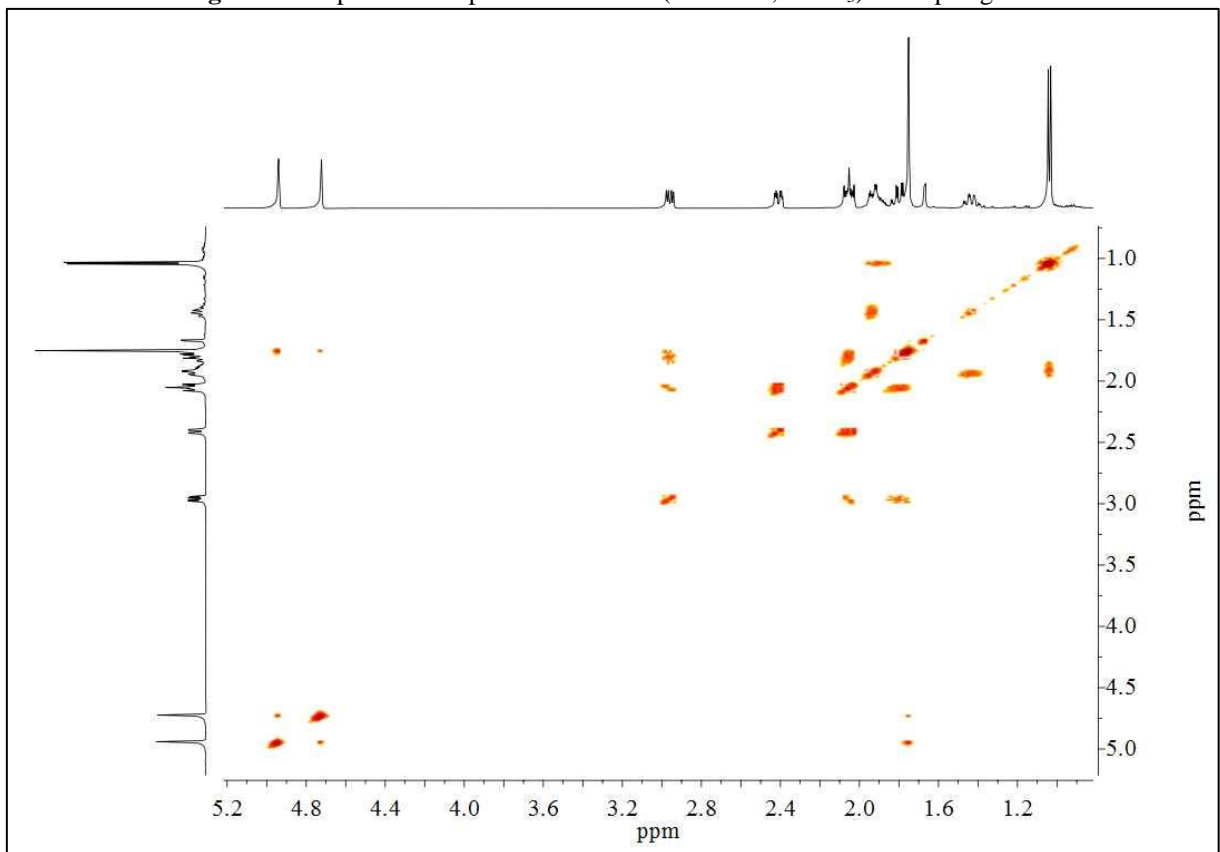
Figura 32: Espectro do experimento COSY (500 MHz, CDCl₃) da isopulegona

Tabela 17: Tabela de correlação entre os sinais do experimento COSY (500 MHz, CDCl₃) da isopulegona (Figura 37)

| δ (ppm) | Integral | Sinal(is) que correlaciona-se (ppm) |
|----------------|----------|-------------------------------------|
| 1,04 | 3 | 1,86 – 1,96 |
| 1,38 – 1,48 | 1 | 1,86 – 1,96 |
| 1,75 | 3 | 4,72 e 4,94 |
| 1,80 | 1 | 2,02 – 2,09 e 2,96 |
| 1,86 – 1,96 | 2 | 1,38 – 1,48 e 1,04 |
| 2,02 – 2,09 | 2 | 2,96; 2,41; 1,80 |
| 2,41 | 1 | 2,02 – 2,09 |
| 2,96 | 1 | 2,02 – 2,09 e 1,80 |
| 4,72 | 1 | 1,75 |
| 4,94 | 1 | 1,75 |

Figura 33: Espectro de RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) da Isopulegona

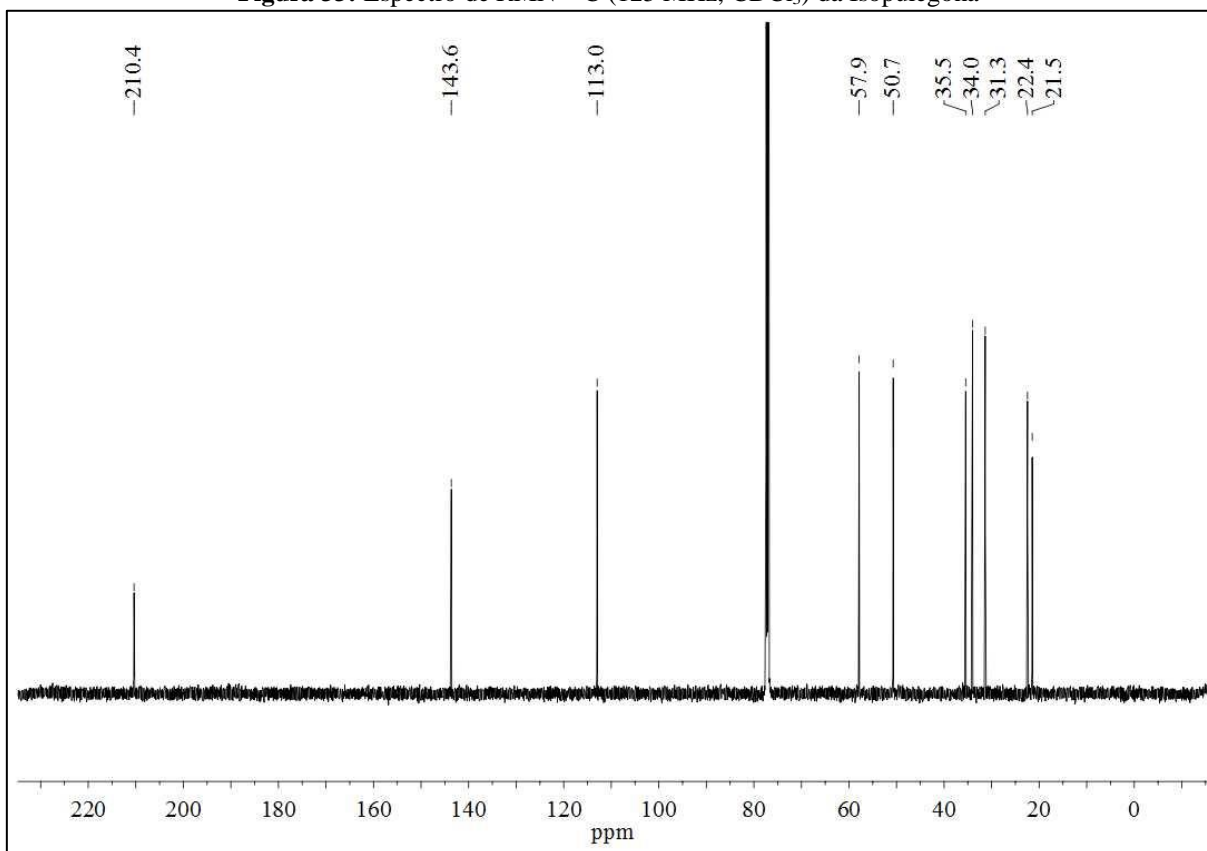


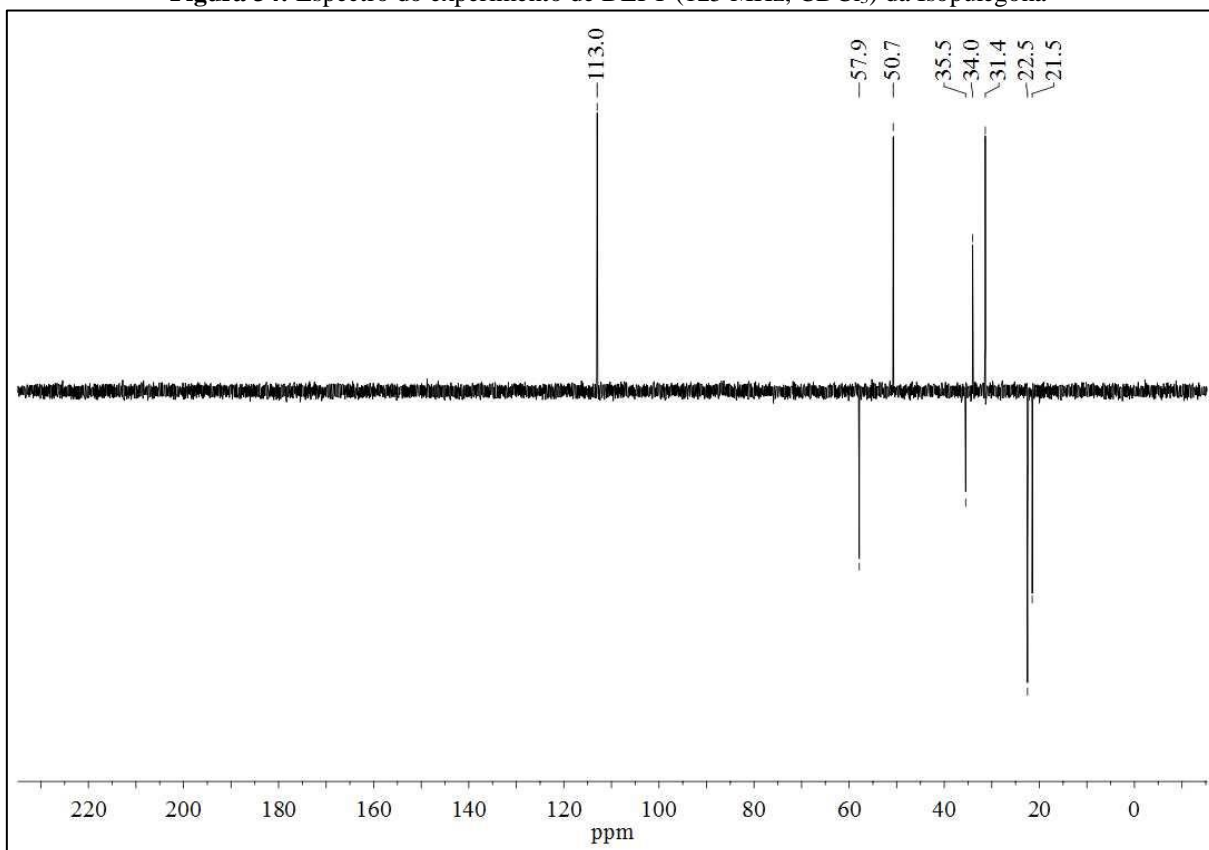
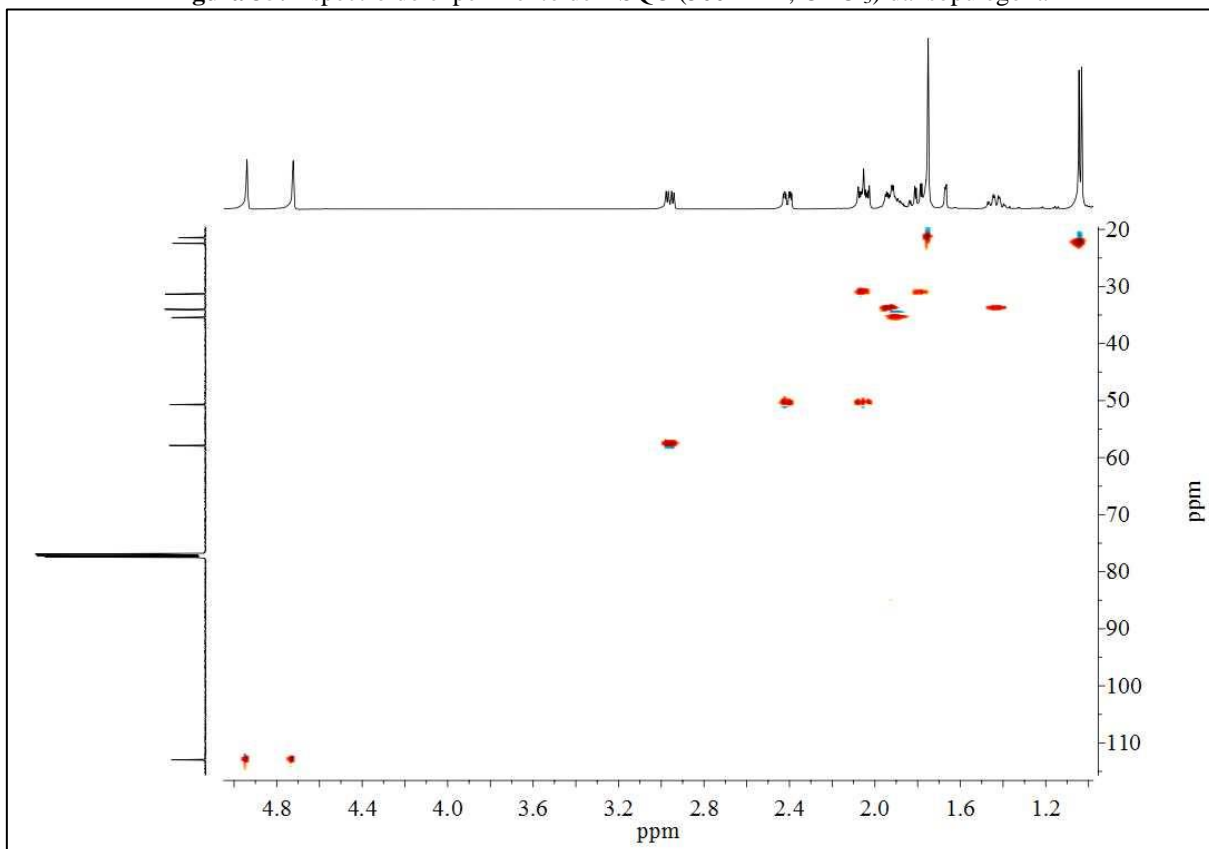
Figura 34: Espectro do experimento de DEPT (125 MHz, CDCl_3) da Isopulegona**Figura 35:** Espectro do experimento de HSQC (500 MHz, CDCl_3) da isopulegona

Tabela 18: Tabela de correlação entre os sinais do experimento de HSQC (500 MHz, CDCl₃) do isopulegona (Figura 35)

| $\delta^{13}\text{C}$ (ppm) | Atribuição | Tipo de carbono | $\delta^1\text{H}$ (ppm) |
|-----------------------------|------------|-----------------|---------------------------|
| 21,5 | C10 | CH ₃ | 1,75 |
| 22,4 | C7 | CH ₃ | 1,04 |
| 31,3 | C4 | CH ₂ | 1,80 e 2,02 - 2,09 |
| 34,0 | C5 | CH ₂ | 1,38 - 1,48 e 1,86 - 1,96 |
| 35,5 | C6 | CH | 1,86 - 1,96 |
| 50,7 | C1 | CH ₂ | 2,41 e 2,02 - 2,09 |
| 57,9 | C3 | CH | 2,96 |
| 113,0 | C9 | CH ₂ | 4,72 e 4,94 |
| 143,6 | C8 | C | - |
| 210,4 | C2 | C | - |

6.2 (6S, 9R)-6-isopropenil-9-metil-1,4-dioxaspiro[4.5]decano (Composto 15)

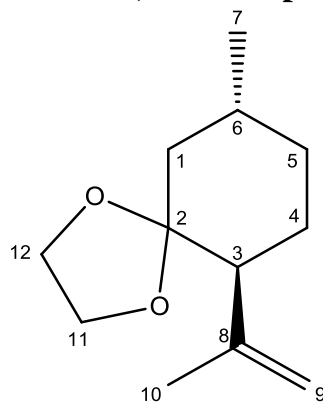


Figura 36: Espectro de RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) do Composto 15

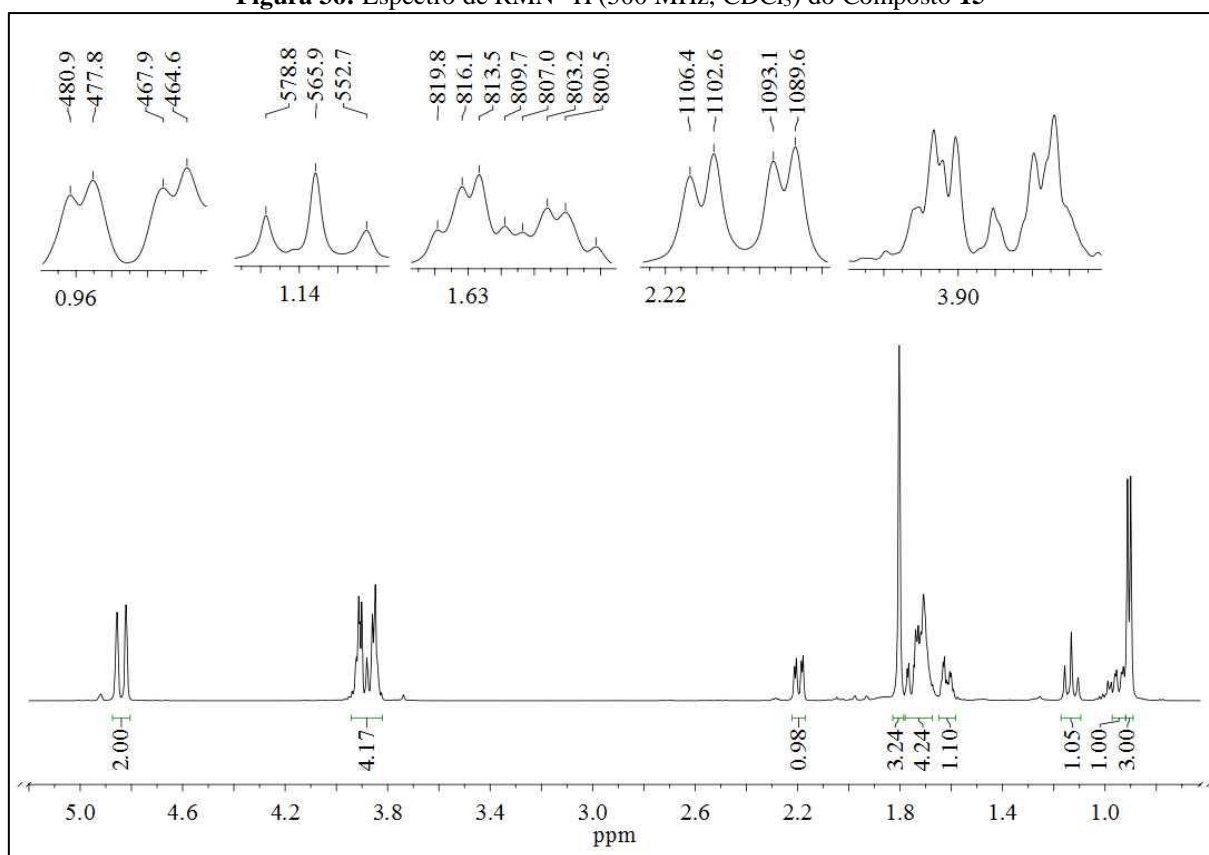


Tabela 19: Sinais apresentados no espectro de RMN-¹H (Figura 36)

| δ (ppm) | Atribuição | Integral | Sinal | J (Hz) |
|----------------|----------------|----------|-------|------------|
| 0,91 | H7 | 3 | d | 6,2 |
| 0,95 | H5 | 1 | dd | 13,3 e 3,8 |
| 1,13 | H1 | 1 | t | 10,2 |
| 1,62 | H4 | 1 | dq | 13,2 e 4,2 |
| 1,68 - 1,78 | H6, H4, H5, H1 | 4 | m | - |
| 1,80 | H10 | 3 | s | - |
| 2,20 | H3 | 1 | dd | 13,2 e 3,6 |
| 3,84 - 3,92 | H12 e H11 | 4 | m | - |
| 4,84 | H9 | 2 | d | 17,4 |

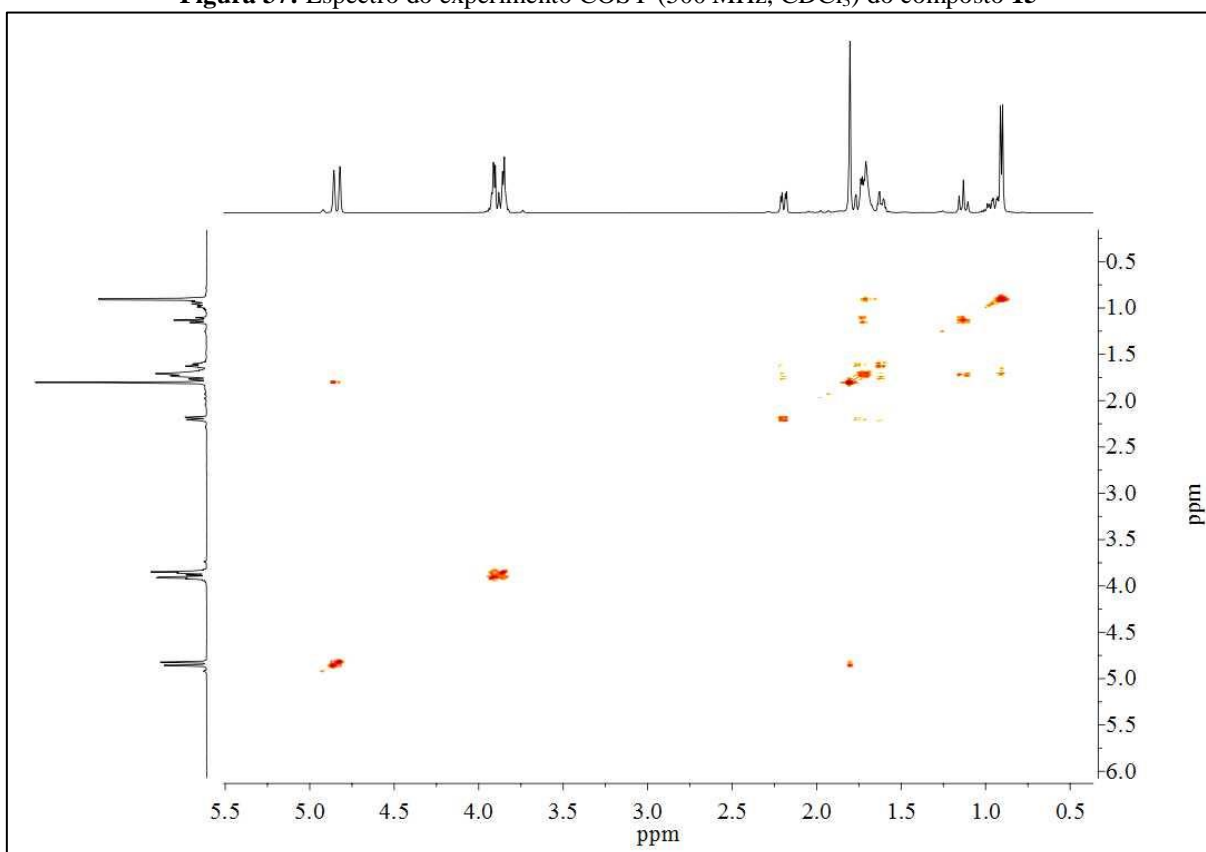
Figura 37: Espectro do experimento COSY (500 MHz, CDCl₃) do composto **15**

Tabela 20: Tabela de correlação entre os sinais do experimento COSY (500 MHz, CDCl₃) do composto **15** (Figura 37)

| δ (ppm) | Integral | Sinal(is) que correlaciona-se (ppm) |
|----------------|----------|-------------------------------------|
| 0,91 | 3 | 1,68 – 1,78 |
| 0,95 | 1 | 1,68 – 1,78 e 1,62 |
| 1,13 | 1 | 1,68 – 1,78 |
| 1,62 | 1 | 0,95; 1,68 – 1,78 e 2,20 |
| 1,68 - 1,78 | 4 | - |
| 1,80 | 3 | 4,84 |
| 2,20 | 1 | 1,62 e 1,68 – 1,78 |
| 3,84 – 3,92 | 4 | - |
| 4,84 | 2 | 1,80 |

Figura 38: Espectro de RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) do composto **15**

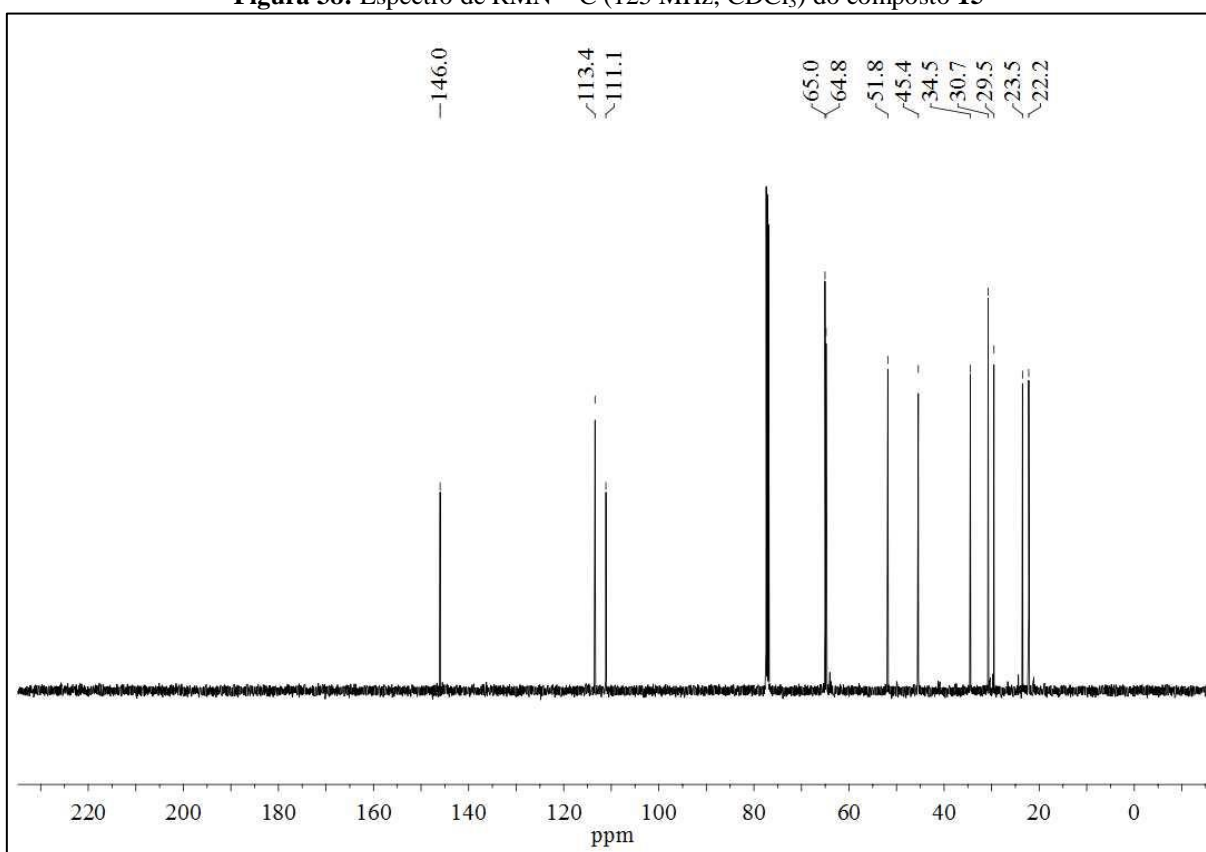


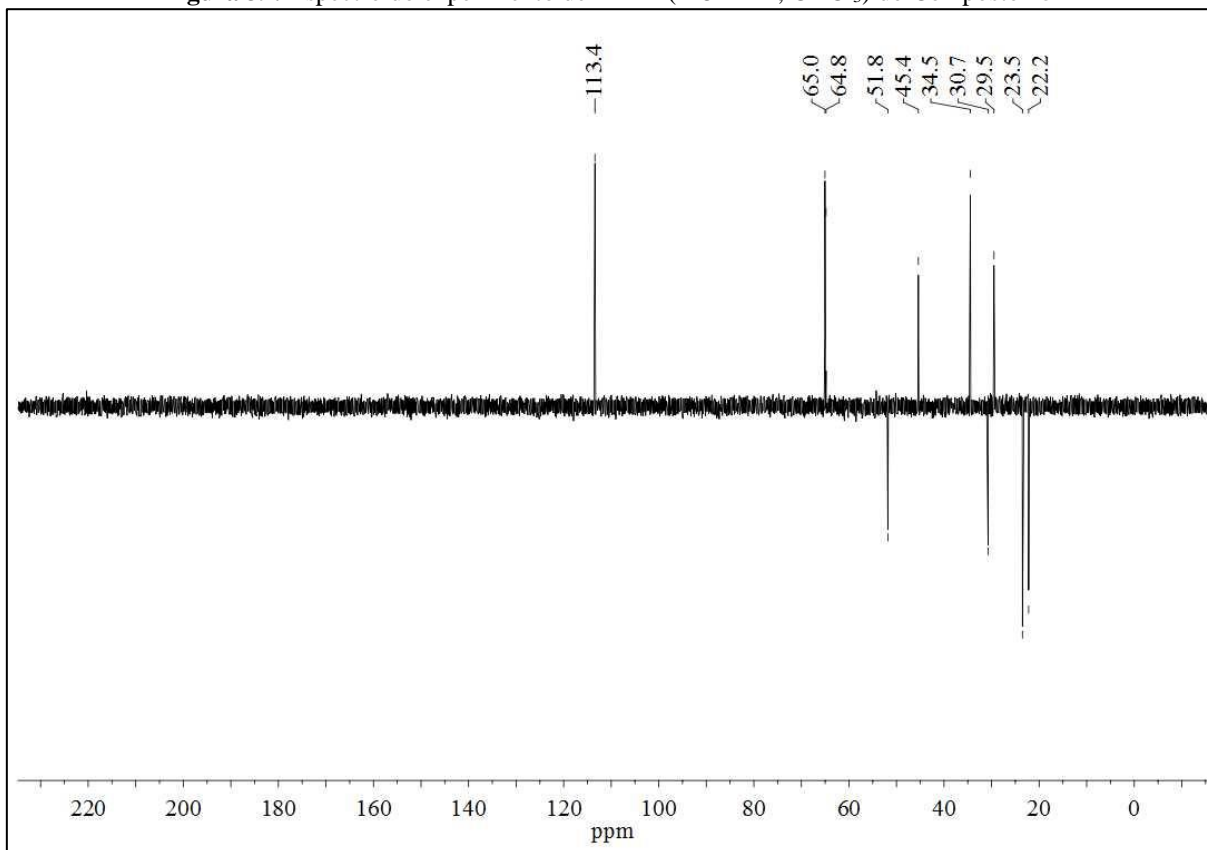
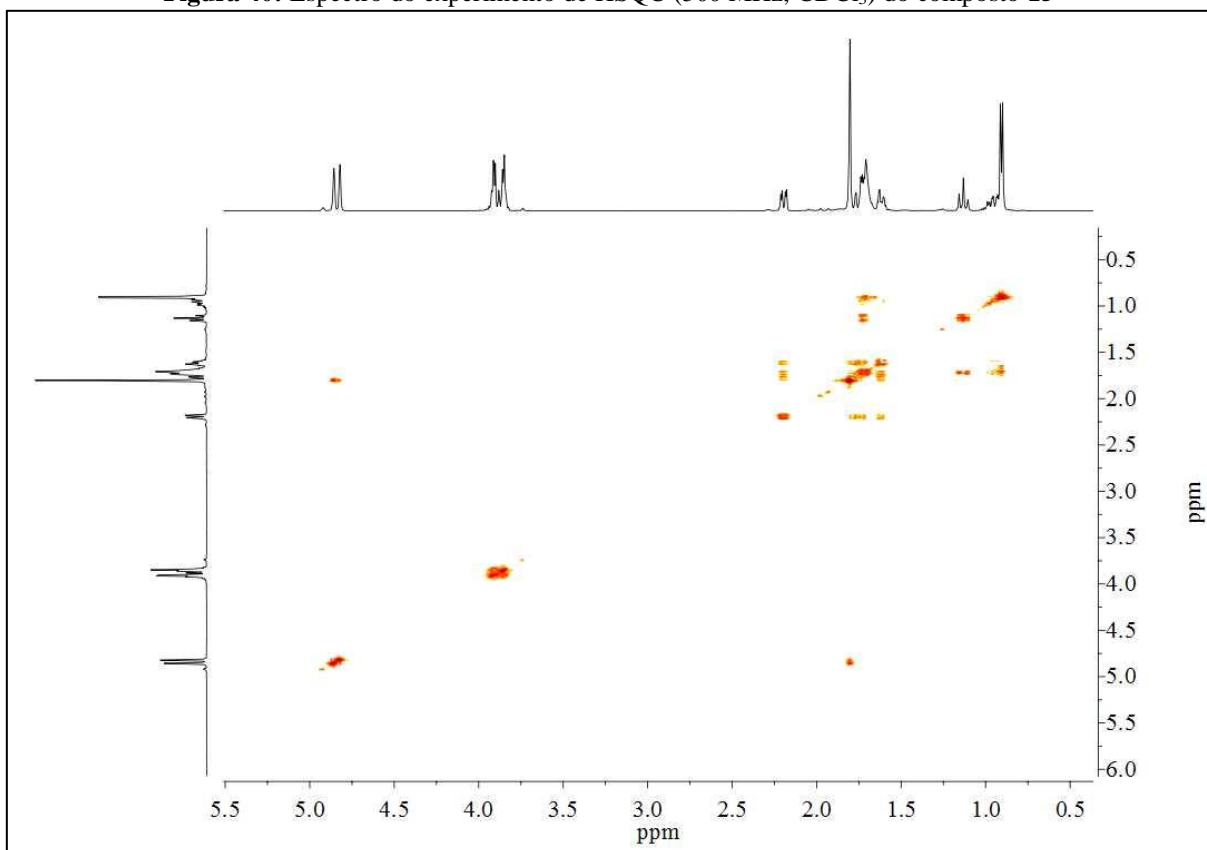
Figura 39: Espectro do experimento de DEPT (125 MHz, CDCl_3) do Composto **15****Figura 40:** Espectro do experimento de HSQC (500 MHz, CDCl_3) do composto **15**

Tabela 21: Tabela de correlação entre os sinais do experimento de HSQC (500 MHz, CDCl₃) do composto **15**(Figura 40)

| $\delta^{13}\text{C}$ (ppm) | Atribuição | Tipo de carbono | $\delta^1\text{H}$ (ppm) |
|-----------------------------|------------|-----------------|--------------------------|
| 22,2 | C7 | CH ₃ | 0,91 |
| 23,5 | C10 | CH ₃ | 1,80 |
| 29,5 | C4 | CH ₂ | 1,68 – 1,78 e 1,62 |
| 30,7 | C6 | CH | 1,68 – 1,78 |
| 34,4 | C5 | CH ₂ | 1,68-1,78 e 0,95 |
| 45,4 | C1 | CH ₂ | 1,68 – 1,78 e 1,13 |
| 51,8 | C3 | CH | 2,20 |
| 64,8 | C11 | CH ₂ | 3,83 - 3,93 |
| 65,0 | C12 | CH ₂ | 3,83 – 3,93 |
| 111,1 | C2 | CH ₂ | 4,84 |
| 113,4 | C8 | C | - |
| 146,0 | C9 | C | - |

6.3 (6*S*, 9*R*)-9-metil-6-((*S*)-2-metiloxiran-2-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano (*R,S,S*)

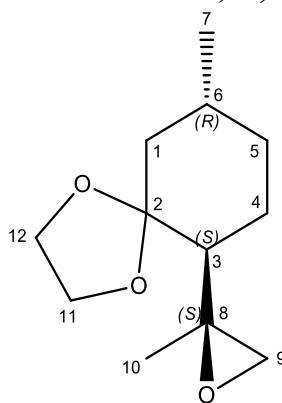


Figura 41: Espectro de RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) do composto *R,S,S*

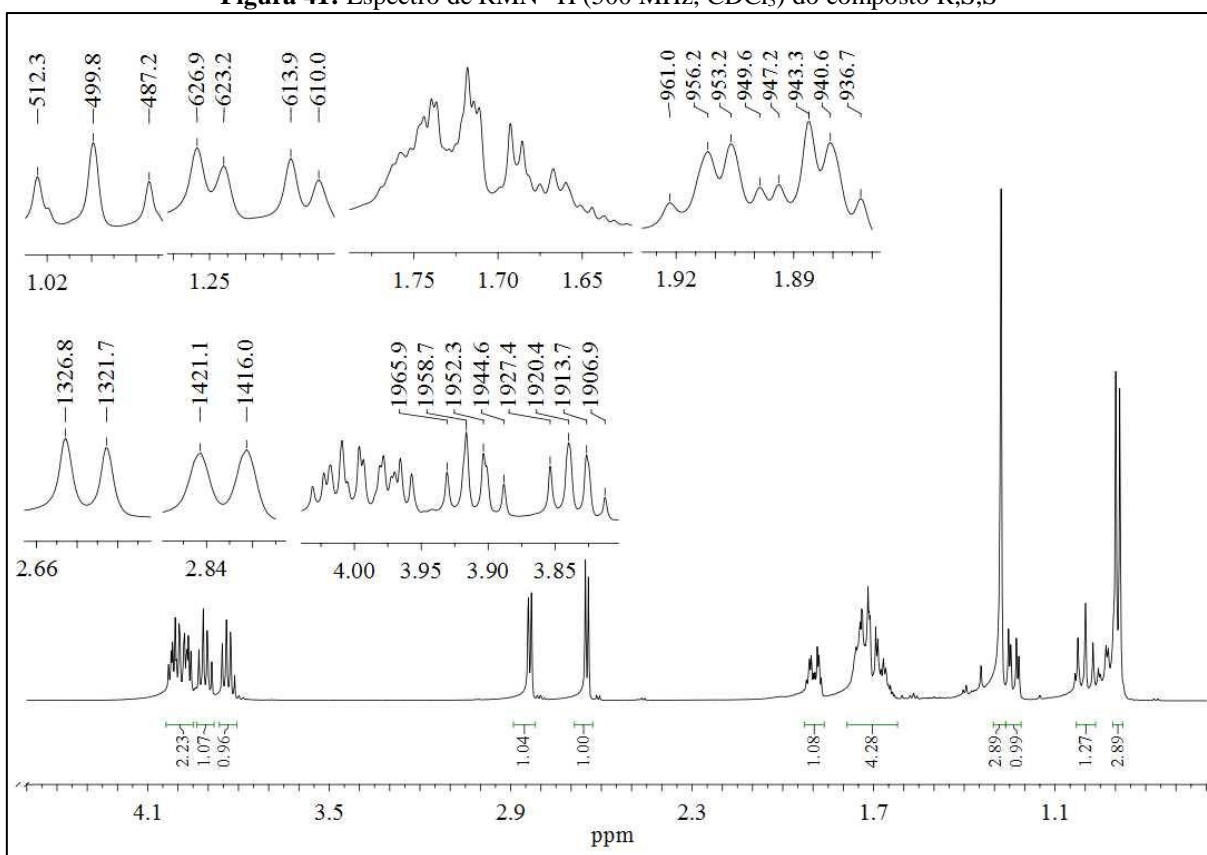
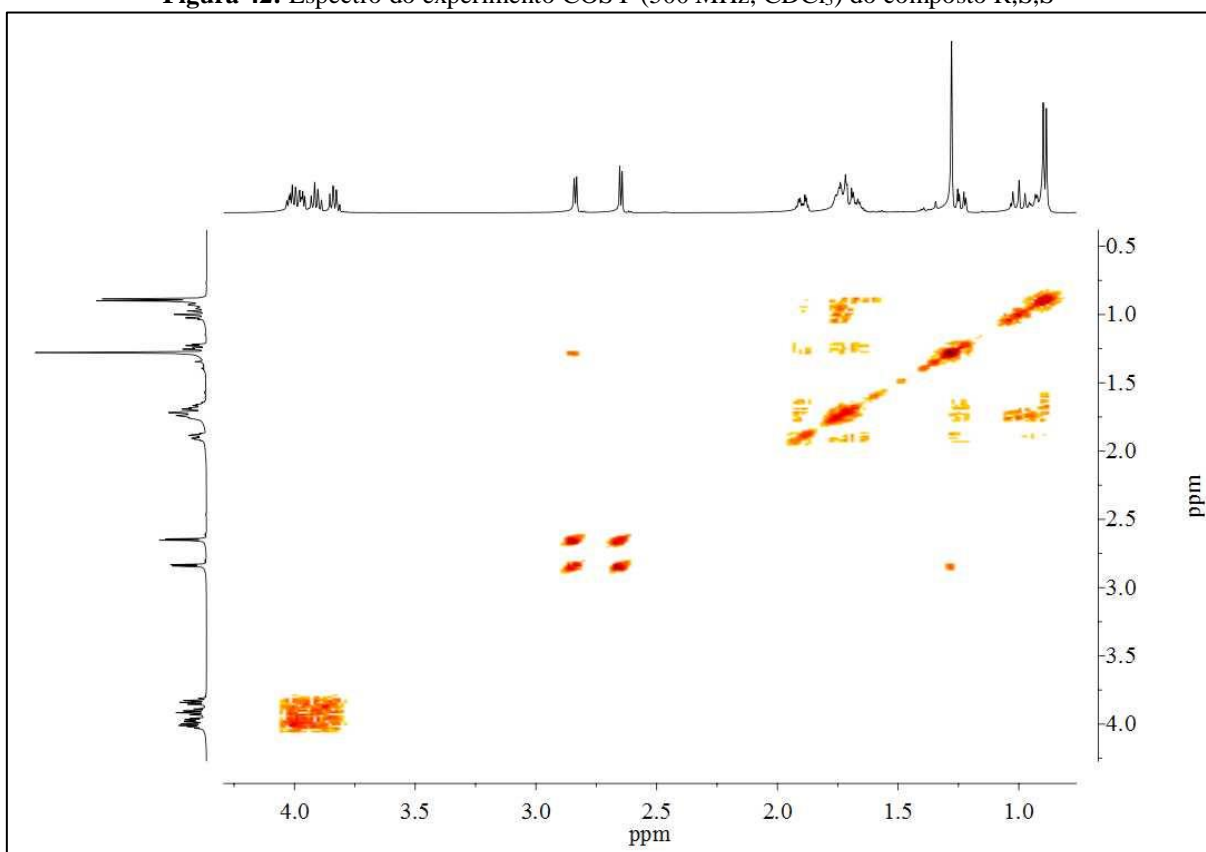


Figura 42: Espectro do experimento COSY (500 MHz, CDCl₃) do composto R,S,S**Tabela 22:** Tabela de correlação entre os sinais do experimento COSY (500 MHz, CDCl₃) do composto R,S,S (Figura 42)

| δ (ppm) | Integral | Sinal(is) que correlaciona-se (ppm) |
|----------------|----------|-------------------------------------|
| 0,89 | 3 | 1,63-1,79 |
| 0,93 | 1 | 1,63-1,79 |
| 1,00 | 1 | 1,63-1,79 |
| 1,23 | 1 | 1,90 |
| 1,27 | 3 | 2,84 |
| 1,63-1,79 | 4 | 1,00; 1,90; 0,93 e 0,89 |
| 1,90 | 1 | 1,23 e 1,63-1,79 |
| 2,65 | 1 | - |
| 2,84 | 1 | 1,27 |
| 3,80-4,05 | 4 | 3,80-4,05 |

Tabela 23: Sinais apresentados no espectro de RMN-¹H (Figura 42)

| δ (ppm) | Atribuição | Integral | Sinal | J (Hz) |
|----------------|--------------------|----------|-------|--|
| 0,89 | H7 | 3 | d | 6,6 |
| 0,93 | H5 | 1 | m | - |
| 1,00 | H1 | 1 | t | 12,6 |
| 1,23 | H3 | 1 | dd | 13,1 e 3,8 |
| 1,27 | H10 | 3 | s | - |
| 1,63-1,79 | H1, H4, H5 e H6 | 4 | m | - |
| 1,90 | H4 | 1 | ddd | 10,5; 7,2 e 4,4 |
| 2,65 | H9 | 1 | d | 5,1 |
| 2,84 | H9 | 1 | d | 5,1 |
| 3,80-4,05 | H11 e H12 | 4 | - | (3,83 ppm; 1H; dd; 13,6 e 6,9), (3,91 ppm; 1 H; dd; 13,8 e 7,4) e (3,95 – 4,04 ppm; 2H; m) |

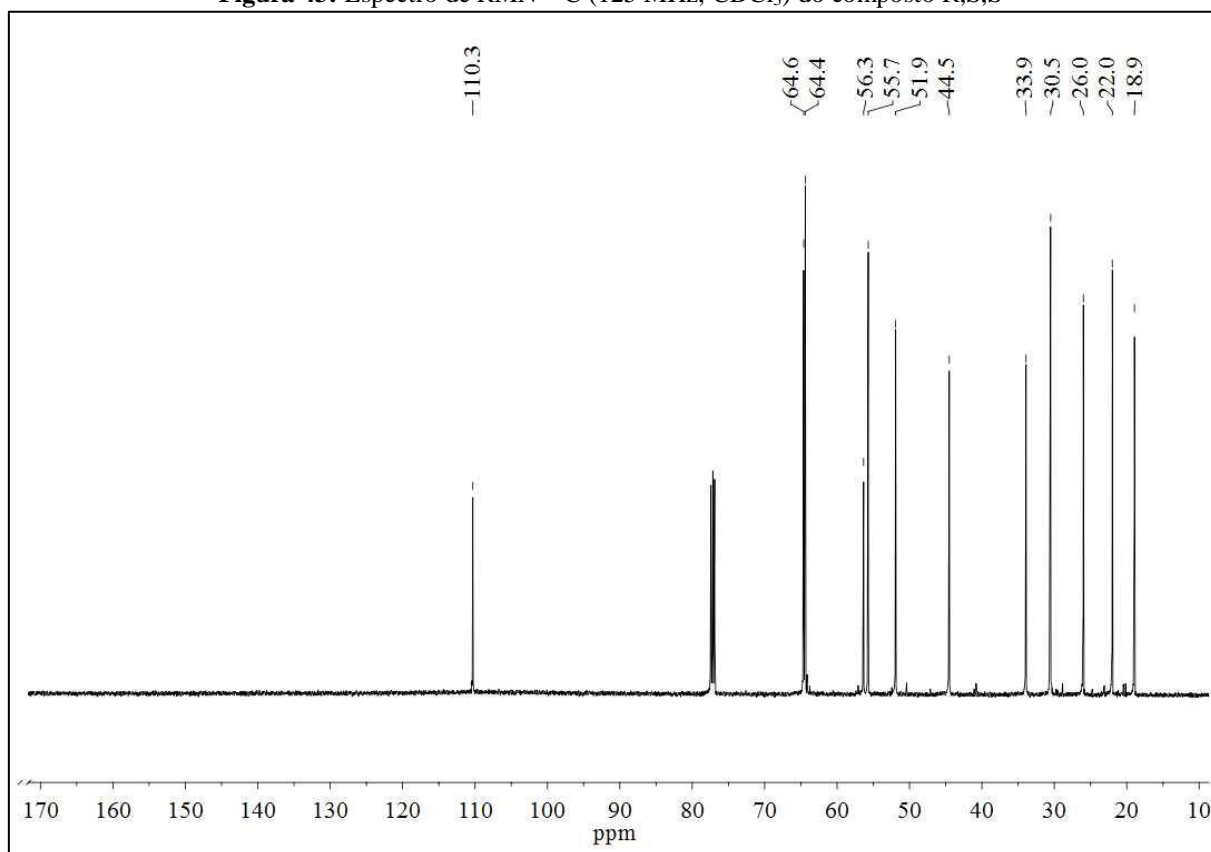
Figura 43: Espectro de RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) do composto R,S,S

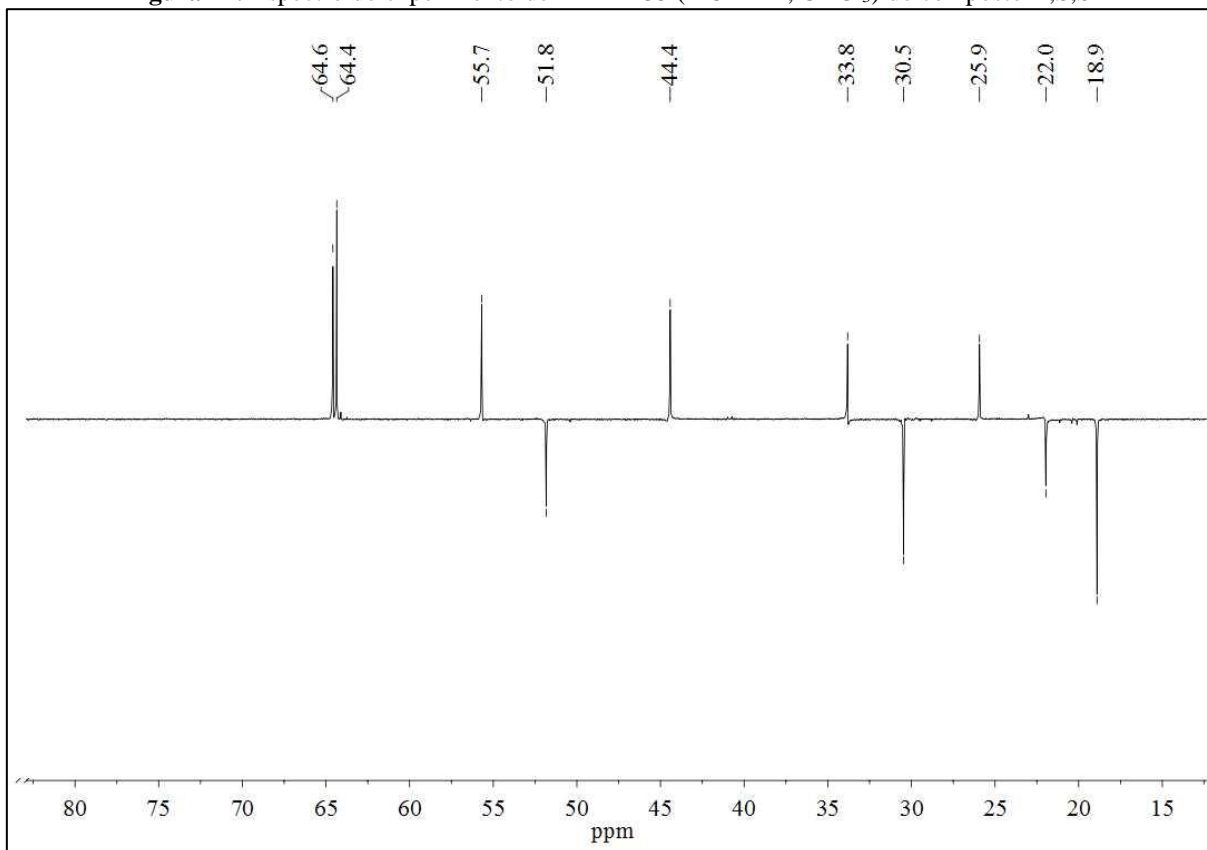
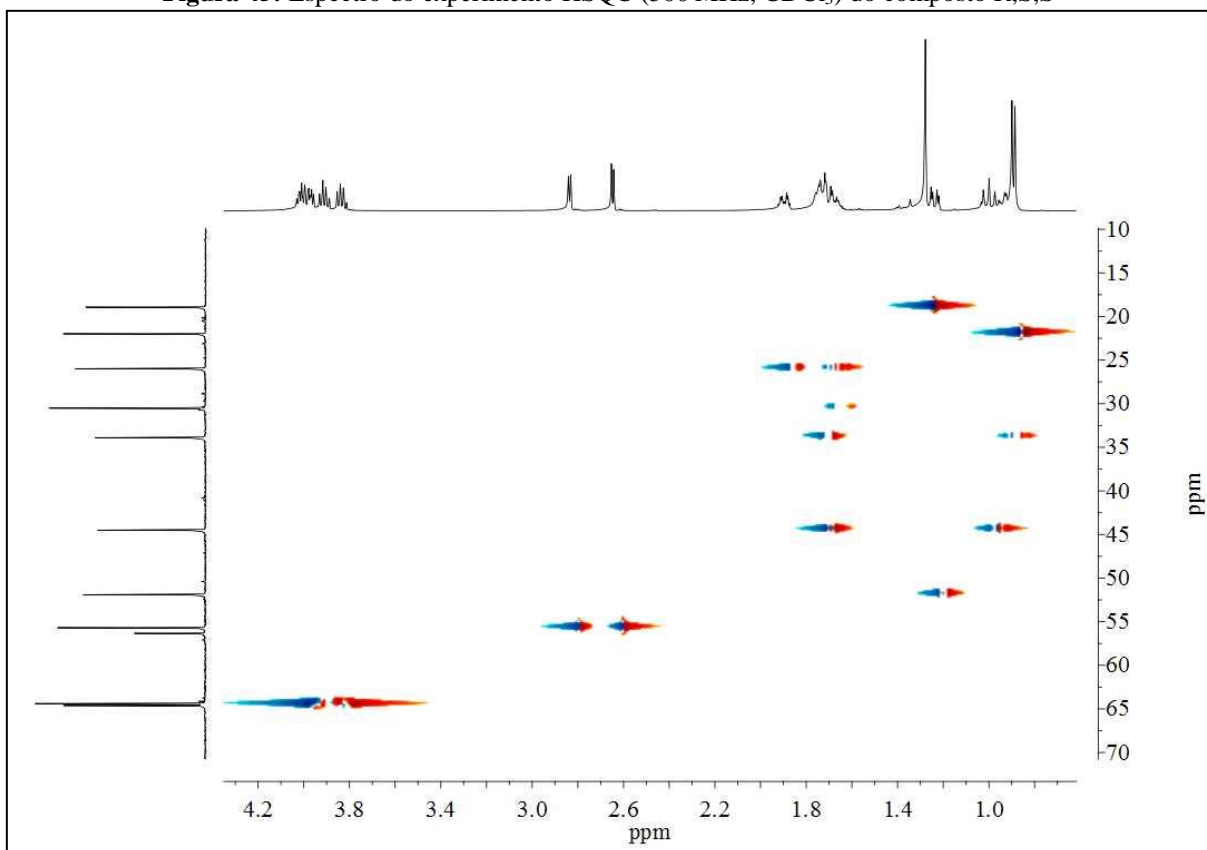
Figura 44: Espectro do experimento de DEPT 135 (125 MHz, CDCl_3) do composto R,S,S**Figura 45:** Espectro do experimento HSQC (500 MHz, CDCl_3) do composto R,S,S

Tabela 24: Tabela de correlação entre os sinais do experimento de HSQC (500 MHz, CDCl₃) do composto R,S,S (Figura 45)

| $\delta^{13}\text{C}$ (ppm) | Atribuição | Tipo de carbono | $\delta^1\text{H}$ (ppm) |
|-----------------------------|------------|-----------------|--------------------------|
| 18,9 | C10 | CH ₃ | 1,27 |
| 22,0 | C7 | CH ₃ | 0,89 |
| 26,0 | C4 | CH ₂ | 1,63-1,79 e 1,90 |
| 30,5 | C6 | CH | 1,63-1,79 |
| 34,7 | C5 | CH ₂ | 1,63-1,79 e 0,93 |
| 44,5 | C1 | CH ₂ | 1,63-1,79 e 1,00 |
| 51,9 | C3 | CH | 1,23 |
| 55,7 | C9 | CH ₂ | 2,65 e 2,84 |
| 56,3 | C8 | C | - |
| 64,4 | C11 | CH ₂ | 3,80 – 4,04 |
| 64,6 | C12 | CH ₂ | 3,80 – 4,04 |
| 110,3 | C2 | C | - |

6.4 (6*S*, 9*R*)-9-metil-6-((*R*)-2-metiloxiran-2-il)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano (R,S,R)

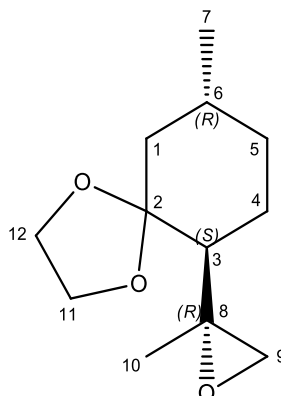


Figura 46: Espectro de RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) do composto R,S,R

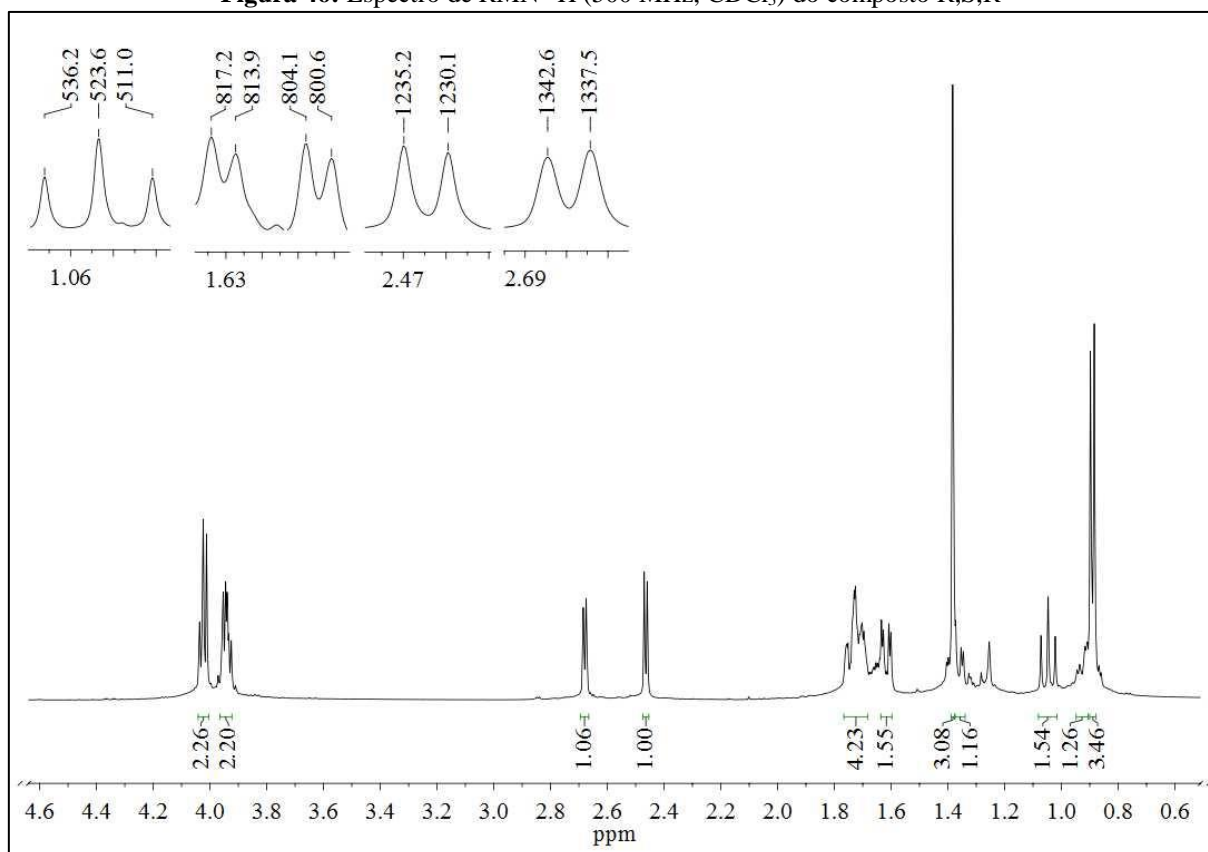
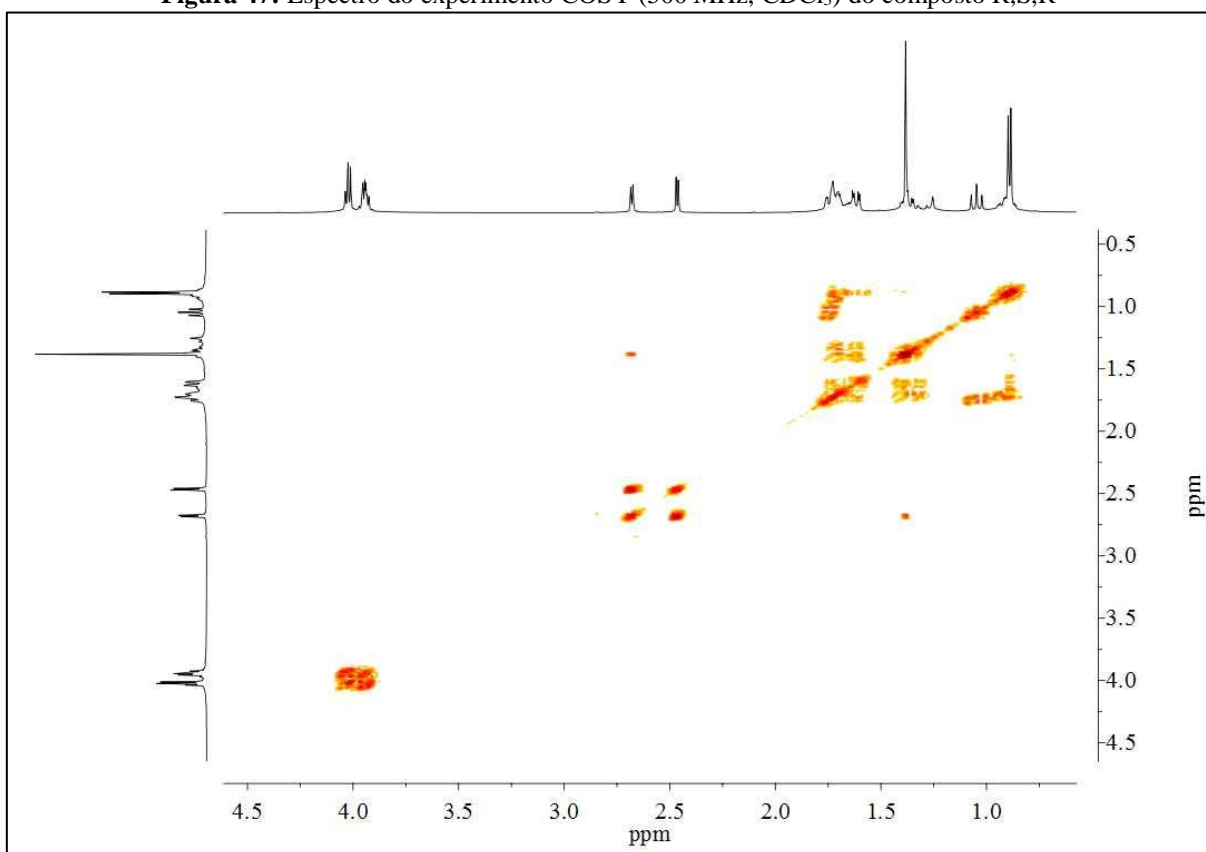


Figura 47: Espectro do experimento COSY (500 MHz, CDCl₃) do composto R,S,R**Tabela 25:** Tabela de correlação entre os sinais do experimento de COSY (500 MHz, CDCl₃) do composto R,S,R (Figura 47)

| δ (ppm) | Integral | Sinal(is) que correlaciona-se (ppm) |
|----------------|----------|-------------------------------------|
| 0,89 | 4 | 1,68-1,77; 1,62 |
| 1,05 | 1 | 1,68-1,77 |
| 1,37 | 1 | 1,68-1,77 |
| 1,38 | 3 | 2,46; 2,68 |
| 1,62 | 1 | 1,68-1,77; 0,89 |
| 1,68-1,77 | 4 | - |
| 2,46 | 1 | 2,68 e 1,38 |
| 2,68 | 1 | 2,46 e 1,38 |
| 3,90-3,98 | 2 | 4,00-4,05 |
| 4,00-4,05 | 2 | 3,90-3,98 |

Tabela 26: Sinais apresentados no espectro de RMN-¹H (Figura 47)

| δ (ppm) | Atribuição | Integral | Sinal | J (Hz) |
|----------------|----------------|----------|-------|----------|
| 0,89 | H7 e H5 | 4 | - | - |
| 1,05 | H1 | 1 | t | |
| 1,37 | H4 | 1 | m | - |
| 1,38 | H10 | 3 | s | - |
| 1,62 | H3 | 1 | dd | - |
| 1,68-1,77 | H4, H6, H5, H1 | 4 | m | - |
| 2,46 | H9 | 1 | d | |
| 2,68 | H9 | 1 | d | |
| 3,90-3,98 | H11 ou H12 | 2 | m | - |
| 4,00-4,05 | H11 ou H12 | 2 | m | - |

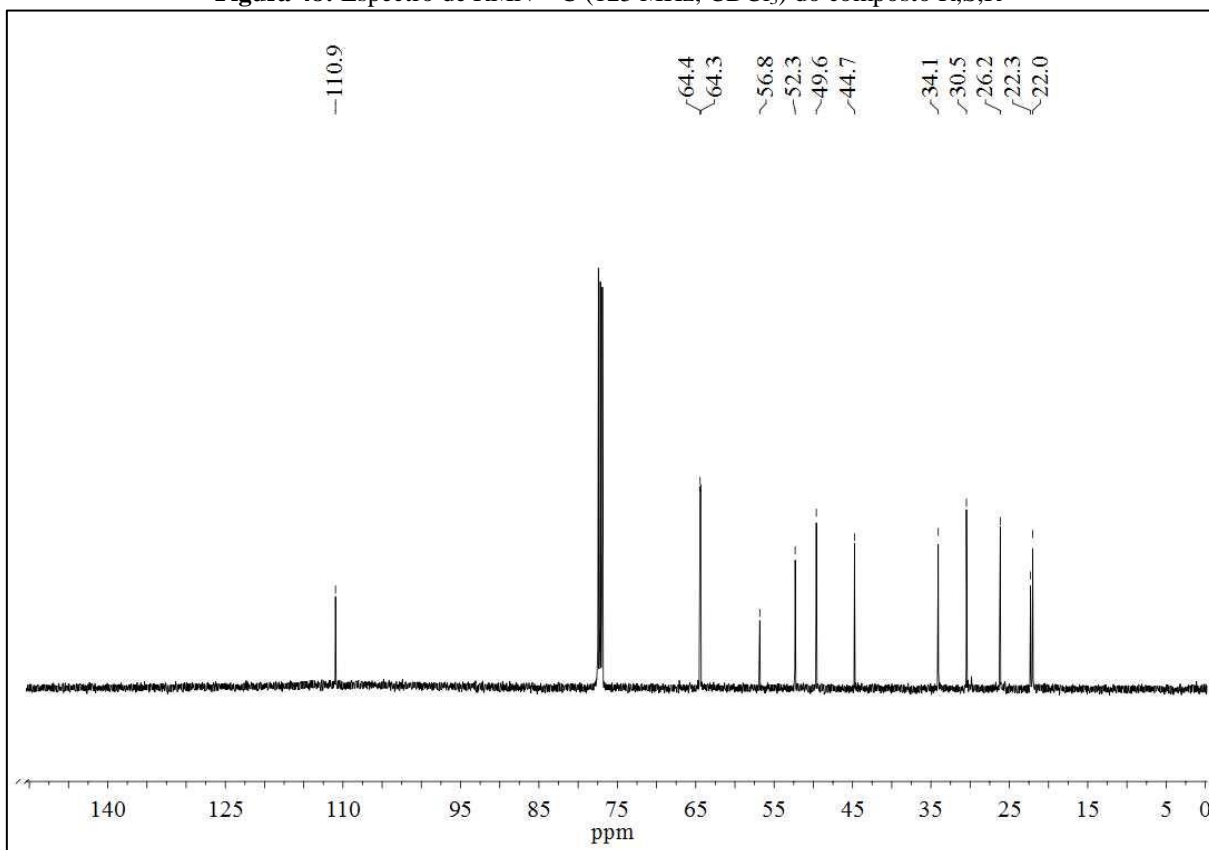
Figura 48: Espectro de RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) do composto R,S,R

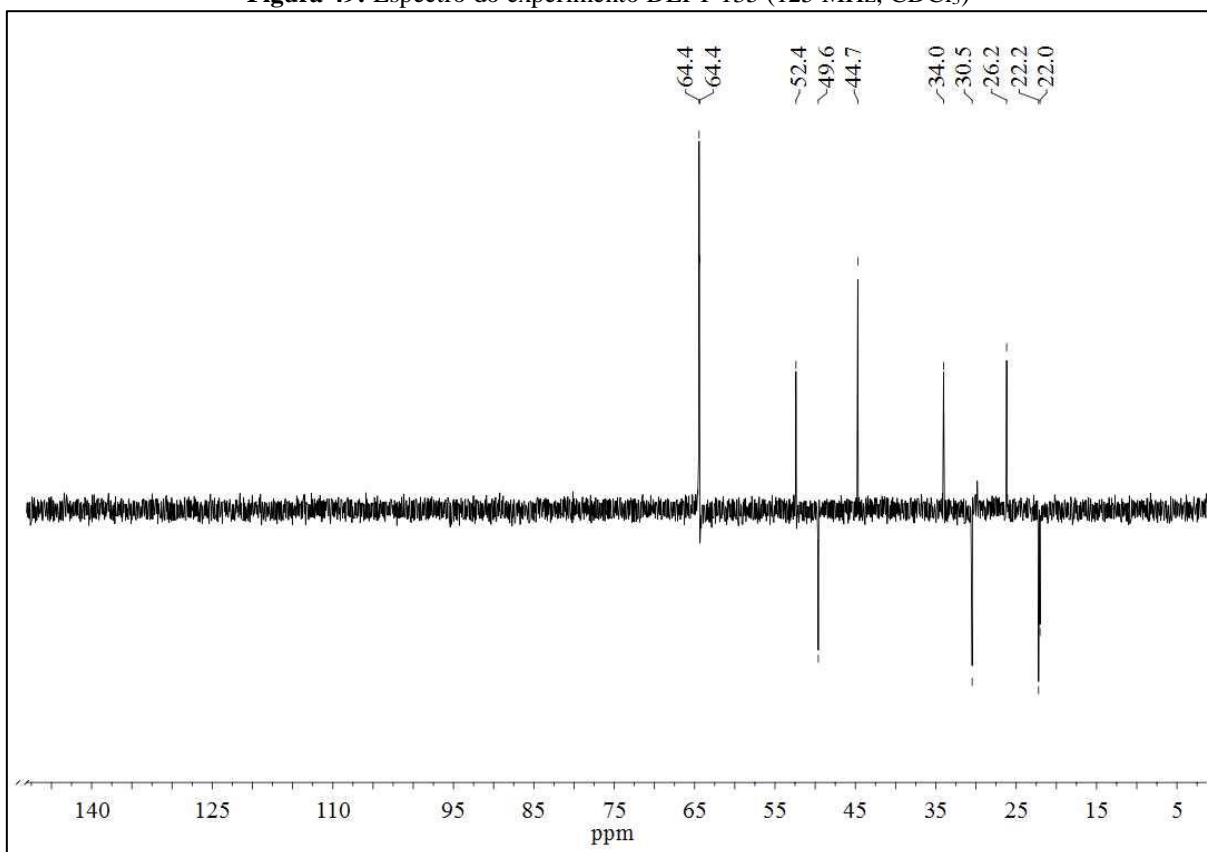
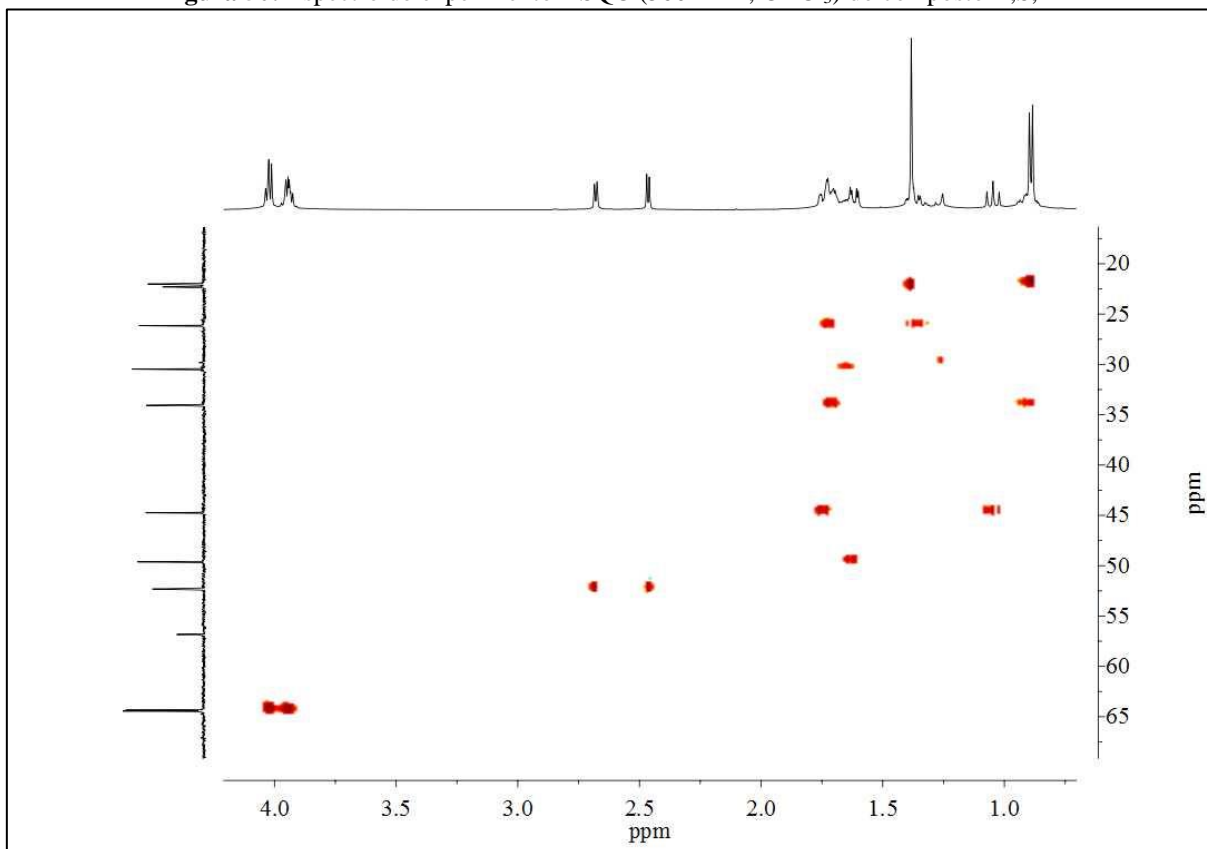
Figura 49: Espectro do experimento DEPT 135 (125 MHz, CDCl₃)**Figura 50:** Espectro do experimento HSQC (500 MHz, CDCl₃) do composto R,S,R

Tabela 27: Tabela de correlação entre os sinais do experimento de HSQC (500 MHz, CDCl₃) do composto R,S,R (Figura 50)

| $\delta^{13}\text{C}$ (ppm) | Atribuição | Tipo de carbono | $\delta^1\text{H}$ (ppm) |
|-----------------------------|------------|-----------------|--------------------------|
| 22,3 | C10 | CH ₃ | 1,38 |
| 22,0 | C7 | CH ₃ | 0,89 |
| 26,2 | C4 | CH ₂ | 1,68 – 1,77 e 1,37 |
| 30,5 | C6 | CH | 1,68 – 1,77 |
| 34,1 | C5 | CH ₂ | 1,68-1,77 e 0,89 |
| 44,7 | C1 | CH ₂ | 1,68 – 1,77 e 1,05 |
| 49,6 | C3 | CH | 1;62 |
| 52,3 | C9 | CH ₂ | 2,46 e 2,68 |
| 56,8 | C8 | C | - |
| 64,4 | C11 | CH ₂ | 3,81-4,12 |
| 64,3 | C12 | CH ₂ | 3,81-4,12 |
| 110,9 | C2 | C | - |

7 REFERÊNCIAS

- (1) IUPAC. Compendium of Chemical Terminology 2nd Ed. (the “Gold Book”). *Blackwell Sci. Publ. Oxford* **2014**, 1670.
- (2) Chatterjee, S.; Kuilya, T. K.; Goswami, R. K. Studies Directed toward the Stereoselective Synthesis of Cytospolide E. *ACS Omega* **2018**, *3* (1), 1041–1059.
- (3) Kaul, R.; Surprenant, S.; Lubell, W. D. Systematic Study of the Synthesis of Macrocyclic Dipeptide β -Turn Mimics Possessing 8-, 9-, and 10- Membered Rings by Ring-Closing Metathesis. *J. Org. Chem.* **2005**, *70* (10), 3838–3844.
- (4) Khalili, P.; Barnett, C. B.; Naidoo, K. J. Interpreting Medium Ring Canonical Conformers by a Triangular Plane Tessellation of the Macrocyclic. *J. Chem. Phys.* **2013**, *138* (18), 1–7.
- (5) Edwards, P. G.; Whatton, M. L. Template Synthesis of 9-Membered Triphosphamacrocycles with Rigid o-Phenylene Backbone Functions. *J. Chem. Soc. Dalt. Trans.* **2005**, *6* (3), 442–450.
- (6) Hesford, M. J.; Levason, W.; Matthews, M. L.; Orchard, S. D.; Reid, G. Synthesis, Characterisation and Coordinating Properties of the Small Ring S₂Te-Donor Macrocycles [9]AneS₂Te, [11]AneS₂Te and [12]AneS₂Te. *Dalt. Trans.* **2003**, No. 12, 2434–2442.
- (7) Nezhadali, A.; Akbarpour, M. Selective Transport of Silver(I) Ion through Polymer Membranes Containing Thioether Donor Macrocycles as Carriers. *E-Journal Chem.* **2008**, *5* (2), 271–274.
- (8) Tanabe, M.; Hagio, T.; Osakada, K.; Nakamura, M.; Hayashi, Y.; Ohshita, J. Synthesis of 4,4-Dihydrodithienosilole and Its Unexpected Cyclodimerization Catalyzed by Ni and Pt Complexes. *Organometallics* **2017**, *36* (10), 1974–1980.
- (9) Lyapunova, A. G.; Danilkina, N. A.; Rumyantsev, A. M.; Khlebnikov, A. F.; Chislov, M. V.; Starova, G. L.; Sambuk, E. V.; Govdi, A. I.; Bräse, S.; Balova, I. A. Relative Reactivity of Benzothiophene-Fused Eneidyne in the Bergman Cyclization. *J. Org. Chem.* **2018**, *83* (5), 2788–2801.
- (10) Schütznerová, E.; Oliver, A. G.; Slough, G. A.; Krchňák, V. Traceless Solid-Phase Synthesis of Fused Chiral Macrocycles via Conformational Constraint-Assisted Cyclic Iminium Formation. *Chem. - A Eur. J.* **2017**, *23* (52), 12876–12885.
- (11) Enel, M.; Leygue, N.; Saffon, N.; Galaup, C.; Picard, C. Facile Access to the 12-Membered Macrocyclic Ligand PCTA and Its Derivatives with Carboxylate, Amide, and Phosphinate Ligating Functionalities. *European J. Org. Chem.* **2018**, *2018* (15), 1765–

- 1773.
- (12) Garda, Z.; Molnár, E.; Kálmán, F. K.; Botár, R.; Nagy, V.; Baranyai, Z.; Brücher, E.; Kovács, Z.; Tóth, I.; Tircsó, G. Effect of the Nature of Donor Atoms on the Thermodynamic, Kinetic and Relaxation Properties of Mn(II) Complexes Formed With Some Trisubstituted 12-Membered Macrocyclic Ligands. *Front. Chem.* **2018**, *6*, 1–14.
- (13) Zakurdaeva, O. A.; Asachenko, A. F.; Topchiy, M. A.; Nesterov, S. V. Distribution of Benzo-Substituted Crown-Ethers between Chloroform and Water: Effects of Macrocyclic Ring Size and Lithium Chloride. *J. Radioanal. Nucl. Chem.* **2018**, *316* (2), 535–541.
- (14) Medina, F.; Besnard, C.; Lacour, J. One-Step Synthesis of Nitrogen-Containing Medium-Sized Rings via α -Imino Diazo Intermediates. *Org. Lett.* **2014**, *16* (12), 3232–3235.
- (15) Lejkowski, M.; Banerjee, P.; Schüller, S.; Münch, A.; Runsink, J.; Vermeeren, C.; Gais, H. J. Asymmetric Synthesis of Densely Functionalized Medium-Ring Carbocycles and Lactones through Modular Assembly and Ring-Closing Metathesis of Sulfoximine-Substituted Trienes and Dienynes. *Chem. - A Eur. J.* **2012**, *18* (12), 3529–3548.
- (16) Longo Junior, L. S.; Bombonato Helena M C Ferraz, F. I. Métodos De Preparação De Lactonas De Anel Médio. *Quim. Nov.* **2007**, *30* (2), 415–424.
- (17) Frank, A. T.; Farina, N. S.; Sawwan, N.; Wauchope, O. R.; Qi, M.; Brzostowska, E. M.; Chan, W.; Grasso, F. W.; Haberfield, P.; Greer, A. Natural Macrocyclic Molecules Have a Possible Limited Structural Diversity. *Mol. Divers.* **2007**, *11* (3–4), 115–118.
- (18) Yudin, A. K. Macrocycles: Lessons from the Distant Past, Recent Developments, and Future Directions. *Chem. Sci.* **2015**, *6* (1), 30–49.
- (19) Yi, S.; Varun, B. V.; Choi, Y.; Park, S. B. A Brief Overview of Two Major Strategies in Diversity-Oriented Synthesis: Build/Couple/Pair and Ring-Distortion. *Front. Chem.* **2018**, *6* (October), 1–8.
- (20) Mann, A. Conformational Restriction and/or Steric Hinderance in Medicinal Chemistry. In *The Practice of Medicinal Chemistry*; Wermuth, C. G., Ed.; Academic Press: London, United Kingdom, 2003; pp 233–250.
- (21) Searle, M. S.; Williams, D. H. The Cost of Conformational Order: Entropy Changes in Molecular Associations. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114* (27), 10690–10697.
- (22) Nicklaus, M. C.; Wang, S.; Driscoll, J. S.; Milne, G. W. A. Conformational Changes of Small Molecules Binding to Proteins. *Bioorganic Med. Chem.* **1995**, *3* (4), 411–428.
- (23) Delorbe, J. E.; Clements, J. H.; Whiddon, B. B.; Martin, S. F. Thermodynamic and Structural Effects of Macrocyclic Constraints in Protein-Ligand Interactions. *ACS Med.*

- Chem. Lett.* **2010**, *1* (8), 448–452.
- (24) Veber, D. F.; Johnson, S. R.; Cheng, H. Y.; Smith, B. R.; Ward, K. W.; Kopple, K. D. Molecular Properties That Influence the Oral Bioavailability of Drug Candidates. *J. Med. Chem.* **2002**, *45* (12), 2615–2623.
- (25) Lipinski, C. A.; Lombardo, F.; Dominy, B. W.; Feeney, P. J. Experimental and Computational Approaches to Estimate Solubility and Permeability in Drug Discovery and Development Settings. *Adv. Drug Del. Rev.* **2001**, *46*, 3–26.
- (26) Perilli, D.; Selli, D.; Liu, H.; Bianchetti, E.; Valentin, C. Di. H - BN Defective Layers as Giant N - Donor Macrocycles for Cu Adatom Trapping from the Underlying Metal Substrate. *J. Phys. Chem. C* **2018**, *122*, 23610–23622.
- (27) Ertem, B.; Yalazan, H.; Güngör, Ö.; Sarkı, G.; Durmuş, M.; Saka, E. T.; Kantekin, H. Synthesis, Structural Characterization, and Investigation on Photophysical and Photochemical Features of New Metallophthalocyanines. *J. Lumin.* **2018**, *204* (March), 464–471.
- (28) Wang, J.; He, W.-L.; Chen, M.; Qian, D.-J. Fabrication of Carbon Nanotube-Multiporphyrin Array Composites as Light-Sensitizer for Photocurrent Generation, Photochromism of Viologen and Catalytic Degradation of Methyl Orange. *New J. Chem.* **2018**, 17216–17226.
- (29) Wang, Z.; Yan, S.; Cui, H.-C.; Cheng, G.; Ma, H.; Zhang, Q.-M.; Zhang, Q.-P.; Liu, J.-M.; Tan, B.; Zhang, C. Porous Organic Polymer from Aggregation-Induced Emission Macrocycle for White-Light Emission. *Macromolecules* **2018**, *51*, acs.macromol.8b01632.
- (30) Ariga, K.; Kunitake, T. *Supramolecular Chemistry — Fundamentals and Applications*, 1 ed.; Springer-Verlag Berlin Heidelberg: Nova Iorque, 2006.
- (31) Harrowven, D. C.; Kostiuk, S. L. Macrocylic Bisbibenzyl Natural Products and Their Chemical Synthesis. *Nat. Prod. Rep.* **2012**, *29* (2), 223–242.
- (32) Kamo, S.; Yoshioka, K.; Kuramochi, K.; Tsubaki, K. Total Syntheses of Juglorescein and Juglocombins A and B. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2016**, *55* (35), 10317–10320.
- (33) Kato, T.; Suzuki, M.; Kobayashi, T.; Moore, B. P. Synthesis and Pheromone Activities of Optically Active Neocembrenes and Their Geometrical Isomers, (E,Z,E)- and (E,E,Z)-Neocembrenes. *J. Org. Chem.* **1980**, *45* (6), 1126–1130.
- (34) Hamada, Y.; Shibata, M.; Shioiri, T. New Methods and Reagents in Organic Synthesis. 56. Total Syntheses of Patellamides B and C, Cytotoxic Cyclic Peptides from a Tunicate 2. Their Real Structures Have Been Determined by Their Syntheses. *Tetrahedron Lett.*

- 1985**, 26 (42), 5159–5162.
- (35) Hamada, Y.; Shibata, M.; Shioiri, T. New Methods and Reagents in Organic Synthesis. 58. A Synthesis of Patellamide a, a Cytotoxic Cyclic Peptide from a Tunicate. Revision of Its Proposed Structure. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26 (52), 6501–6504.
- (36) Hermann, C.; Pais, G. C. G.; Geyer, A.; Kühnert, S. M.; Maier, M. E. Total Synthesis of Hapalosin and Two Ring Expanded Analogs. *Tetrahedron* **2000**, 56 (43), 8461–8471.
- (37) Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions in Total Synthesis. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2005**, 44 (29), 4442–4489.
- (38) Glaus, F.; Dedić, D.; Tare, P.; Nagaraja, V.; Rodrigues, L.; Aínsa, J. A.; Kunze, J.; Schneider, G.; Hartkoorn, R. C.; Cole, S. T.; et al. Total Synthesis of Ripostatin B and Structure-Activity Relationship Studies on Ripostatin Analogs. *J. Org. Chem.* **2018**, 83 (13), 7150–7172.
- (39) Hattori, H.; Kaufmann, E.; Miyatake-Ondozabal, H.; Berg, R.; Gademann, K. Total Synthesis of Tiacumicin A. Total Synthesis, Relay Synthesis, and Degradation Studies of Fidaxomicin (Tiacumicin B, Lipiarmycin A3). *J. Org. Chem.* **2018**, 83 (13), 7180–7205.
- (40) Kita, M.; Watanabe, S.; Oka, H.; Kigoshi, H. Synthesis of the Trisoxazole Macrolactone of Mycalolides via Template-Directed E-Selective Ring-Closing Metathesis. *Tetrahedron Lett.* **2018**, 59 (41), 3664–3668.
- (41) Astruc, D. The Metathesis Reactions: From a Historical Perspective to Recent Developments. *New J. Chem.* **2005**, 29 (1), 42–56.
- (42) Calderon, N.; Chen, H. Y.; Scott, K. W. Olefin Metathesis - A Novel Reaction for Skeletal Transformations of Unsaturated Hydrocarbons. *Tetrahedron Lett.* **1967**, 34, 3327–3329.
- (43) Schrock, R. R.; Murdzek, J. S.; Bazan, G. C.; Robbins, J.; Dimare, M.; O'Regan, M. Synthesis of Molybdenum Imido Alkylidene Complexes and Some Reactions Involving Acyclic Olefins. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112 (10), 3875–3886.
- (44) Fu, G. C.; Nguyen, S. B. T.; Grubbs, R. H. Catalytic Ring-Closing Metathesis of Functionalized Dienes by a Ruthenium Carbene Complex. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115 (21), 9856–9857.
- (45) Koh, M. J.; Khan, R. K. M.; Torker, S.; Yu, M.; Mikus, M. S.; Hoveyda, A. H. High-Value Alcohols and Higher-Oxidation-State Compounds by Catalytic Z-Selective Cross-Metathesis. *Nature* **2015**, 517 (7533), 181–186.
- (46) Lin, Y. A.; Chalker, J. M.; Davis, B. G. Olefin Metathesis for Site-Selective Protein

- Modification. *ChemBioChem* **2009**, *10* (6), 959–969.
- (47) Jiang, A. J.; Simpson, J. H.; Müller, P.; Schrock, R. R. Fundamental Studies of Tungsten Alkylidene Imido Monoalkoxidepyrrolide Complexes. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131* (22), 7770–7780.
- (48) Rosebrugh, L. E.; Herbert, M. B.; Marx, V. M.; Keitz, B. K.; Grubbs, R. H. Highly Active Ruthenium Metathesis Catalysts Exhibiting Unprecedented Activity and Z-Selectivity. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135* (4), 1276–1279.
- (49) Cannon, J. S.; Grubbs, R. H. Alkene Chemoselectivity in Ruthenium-Catalyzed Z-Selective Olefin Metathesis. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2013**, *52* (34), 9001–9004.
- (50) Khan, R. K. M.; Torker, S.; Hoveyda, A. H. Readily Accessible and Easily Modifiable Ru-Based Catalysts for Efficient and Z-Selective Ring-Opening Metathesis Polymerization and Ring-Opening/Cross- Metathesis. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135* (28), 10258–10261.
- (51) Schrock, R. R. Endo -Selective Enyne Ring-Closing Metathesis Promoted by Efficient Synthesis of Cyclic Dienes Not Accessible through Reactions with Ru Carbenes SUPPORTING INFORMATION , PART A. *Nature* **2000**, *1* (1), 2195–2201.
- (52) Malcolmson, S. J.; Meek, S. J.; Sattely, E. S.; Schrock, R. R.; Hoveyda, A. H. Highly Efficient Molybdenum-Based Catalysts for Enantioselective Alkene Metathesis. *Nature* **2008**, *456* (7224), 933–937.
- (53) Hong, S. H.; Grubbs, R. H. Highly Active Water-Soluble Olefin Metathesis Catalyst. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128* (11), 3508–3509.
- (54) Kingsbury, J. S.; Garber, S. B.; Giftos, J. M.; Gray, B. L.; Okamoto, M. M.; Farrer, R. A.; Fourkas, J. T.; Hoveyda, A. H. Immobilization of Olefin Metathesis Catalysts and Combinatorial Synthesis. **2014**, 4251–4256.
- (55) Burtscher, D.; Grela, K. Aqueous Olefin Metathesis. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2009**, *48* (3), 442–454.
- (56) Scholl, M.; Ding, S.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H. Synthesis and Activity of a New Generation of Ruthenium-Based Olefin Metathesis Catalysts Coordinated with 1,3-Dimesityl-4,5-Dihydroimidazol-2-Ylidene Ligands §. *Org. Lett.* **1999**, *1* (6), 953–956.
- (57) Garber, S. B.; Kingsbury, J. S.; Gray, B. L.; Hoveyda, A. H. Efficient and Recyclable Monomeric and Dendritic Ru-Based Metathesis Catalysts. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122* (34), 8168–8179.
- (58) Williams, M. J.; Kong, J.; Chung, C. K.; Brunskill, A.; Campeau, L. C.; McLaughlin, M. The Discovery of Quinoxaline-Based Metathesis Catalysts from Synthesis of

- Grazoprevir (MK-5172). *Org. Lett.* **2016**, *18* (9), 1952–1955.
- (59) Hérisson, J.-L.; Chauvin, Y. Catalyse de Transformation Des Oléfines Par Les Complexes Du Tungstène. *Die Makromol. Chim.* **1970**, *141* (3487), 161–176.
- (60) Anslyn, E. V.; Dougherty, D. A. *Modern Physical Organic Chemistry*, 6th ed.; University Science Books: Sausalito, CA, 2006.
- (61) *CRC Handbook of Chemistry and Physics*, Internet V.; Lide, D. R., Ed.; CRC Press: Boca Raton, FL, 2005.
- (62) Atkins, P.; de Paula, J. *Physical Chemistry*, 10a Ed.; Oxford University Press: Nova Deli, 2014.
- (63) Galli, C.; Illuminati, G.; Mandolini, L.; Tamborra, P. Ring-Closure Reactions. 7.1 Kinetics and Activation Parameters of Lactone Formation in the Range of 3- to 23-Membered Rings. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99* (8), 2591–2597.
- (64) Handwell, M. D.; Curtis, D. E.; Lonie, D. C.; Vandermeersch, T.; Zurek, E.; Hutchison, G. R. Avogadro: An Open-Source Molecular Builder and Visualization. 2016.
- (65) Mandolini, G. I. L.; Masci, B.; Mandolini, L. Ring-Closure Reactions. V. Kinetics of Five- to Ten-Membered Ring Formation from ω -Bromoalkylphenoxides. Influence of the O-Heteroatom. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97* (17), 4960–4966.
- (66) Mandolini, L. Intramolecular Reactions of Chain Molecules. *Adv. Phys. Org. Chem.* **1986**, *22* (C), 1–111.
- (67) Lee, I.; Kim, C. K. O. N.; Kong, B. H. O. O.; Lee, B. C. AM1 STUDIES ON THE INTRAMOLECULAR CYCLIZATION OF (Omega)-HALOENOLATE ANIONS. **1991**, *4* (February), 449–458.
- (68) Martí-Centelles, V.; Pandey, M. D.; Burguete, M. I.; Luis, S. V. Macrocyclization Reactions: The Importance of Conformational, Configurational, and Template-Induced Preorganization. *Chem. Rev.* **2015**, *115* (16), 8736–8834.
- (69) Seyberlich, B.; Laackmann, P.; Peters, E. M.; Peters, K.; Georg Von Schnering, H.; Tochtermann, W. Synthesis, Sensory Properties and Structures of Substituted Dodecanolides. *Tetrahedron* **2000**, *56* (25), 4129–4137.
- (70) Civelek, M.; Lusic, A. J.; Genetics, M.; Angeles, L. HHS Public Access. **2014**, *15* (1), 34–48.
- (71) Yin, C.; Jin, L.; Sun, F.; Xu, X.; Shao, M.; Zhang, Y. Phytotoxic and Antifungal Metabolites from *Curvularia Crepinii* QTYC-1 Isolated from the Gut of *Pantala Flavescens*. *Molecules* **2018**, *23* (4), 1–9.
- (72) Yuan, C.; Ding, G.; Wang, H.; Guo, Y.; Ma, X.; Zou, Z. Phytotoxic Secondary

- Metabolites from the Endolichenic Fungus *Myxotrichum* Sp. *Chem. Nat. Compd.* **2018**, *54* (4), 638–641.
- (73) Peram, P. S.; Vences, M.; Schulz, S. A Synthetic Dodecanolide Library for the Identification of Putative Semiochemicals Emitted by Mantellid Frogs. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15* (33), 6967–6977.
- (74) Menke, M.; Melnik, K.; Peram, P. S.; Starnberger, I.; Hödl, W.; Vences, M.; Schulz, S. Frogolide – An Unprecedented Sesquiterpene Macrolactone from Scent Glands of African Frogs. *European J. Org. Chem.* **2018**, *2018* (20), 2651–2656.
- (75) Holloway, J. C.; Mayer, D. G.; Daglish, G. J. Flight Activity of *Cryptolestes Ferrugineus* in Southern New South Wales, Australia. *J. Pest Sci. (2004)*. **2018**, *91* (4), 1353–1362.
- (76) Bai, Y.; Shen, X.; Li, Y.; Dai, M. Total Synthesis of (-)-Spinosyn A via Carbonylative Macrolactonization. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138* (34), 10838–10841.
- (77) Tietze, L. F.; Schützenmeister, N.; Grube, A.; Scheffer, T.; Baag, M. M.; Granitzka, M.; Stalke, D. Synthesis of Spinosyn Analogues for Modern Crop Protection. *European J. Org. Chem.* **2012**, No. 29, 5748–5756.
- (78) Yan, Z.; Huang, X.; Xie, Y.; Song, M.; Zhu, K.; Ding, S. Macrolides Induce Severe Cardiotoxicity and Developmental Toxicity in Zebrafish Embryos. *Sci. Total Environ.* **2019**, *649*, 1414–1421.
- (79) Shumilak, G.; Sligl, W. I. Moving Past the Routine Use of Macrolides—Reviewing the Role of Combination Therapy in Community-Acquired Pneumonia. *Curr. Infect. Dis. Rep.* **2018**, *20* (11).
- (80) Yanagihara, K.; Izumikawa, K.; Higa, F.; Tateyama, M.; Tokimatsu, I.; Hiramatsu, K.; Fujita, J.; Kadota, J.; Kohno, S. Efficacy of Azithromycin in the Treatment of Community-Acquired Pneumonia, Including Patients with Macrolide-Resistant *Streptococcus Pneumoniae* Infection. *Intern. Med.* **2009**, *48* (7), 527–535.
- (81) Sakamoto, K.; Hakamata, A.; Tsuda, M.; Fuwa, H. Total Synthesis and Stereochemical Revision of Iriomoteolide-2a. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2018**, *57* (14), 3801–3805.
- (82) Ohyoshi, T.; Takano, A.; Namiki, M.; Ogura, T.; Miyazaki, Y.; Ebihara, Y.; Takeno, K.; Hayakawa, I.; Kigoshi, H. Development of a Novel Inducer of Protein-Protein Interactions Based on Aplyronine A. *Chem. Commun.* **2018**, *54* (68), 9537–9540.
- (83) Maiga-Wandiam, B.; Corbu, A.; Massiot, G.; Sautel, F.; Yu, P.; Lin, B. W. Y.; Houk, K. N.; Cossy, J. Intramolecular Diels-Alder Approaches to the Decalin Core of Verongidolide: The Origin of the Exo-Selectivity, a DFT Analysis. *J. Org. Chem.* **2018**, *83* (11), 5975–5985.

- (84) Mulwa, L. S.; Jansen, R.; Praditya, D. F.; Mohr, K. I.; Okanya, P. W.; Wink, J.; Steinmann, E.; Stadler, M. Lanyamycin, a Macrolide Antibiotic from *Sorangium Cellulosum*, Strain Soce 481 (Myxobacteria). *Beilstein J. Org. Chem.* **2018**, *14*, 1554–1562.
- (85) Schä, J.-N.; Lindel, T. Macrocyclic Core of Salarin C: Synthesis and Oxidation. **2018**, 8–11.
- (86) Haidle, A. M.; Myers, A. G. An Enantioselective, Modular, and General Route to the Cytochalasins: Synthesis of L-696,474 and Cytochalasin B. *Pnas* **2004**, *101* (33), 12048–12053.
- (87) Tan, P. J.; Lau, B. F.; Krishnasamy, G.; Ng, M. F.; Husin, L. S.; Ruslan, N.; Song, D. S. S.; Velaithan, V.; Okuda, K. S.; Patel, V. Zebrafish Embryonic Development-Interfering Macrolides from *Streptomyces Californicus* Impact Growth and Mitochondrial Function in Human Colorectal Cancer Cells. *Process Biochem.* **2018**, *74* (June), 164–174.
- (88) Quagliariello, V.; Iaffaioli, R. V.; Armenia, E.; Clemente, O.; Barbarisi, M.; Nasti, G.; Berretta, M.; Ottaiano, A.; Barbarisi, A. Hyaluronic Acid Nanohydrogel Loaded With Quercetin Alone or in Combination to a Macrolide Derivative of Rapamycin RAD001 (Everolimus) as a New Treatment for Hormone-Responsive Human Breast Cancer. *J. Cell. Physiol.* **2017**, *232* (8), 2063–2074.
- (89) Williams, T. N.; Craig, A. W.; Allingham, J. S. Macrolide Toxin Mycalolide B Is a Potente Inhibitor of HER2 Cancer Cell Invasion and Is the Basis of Actin Targeted Therapy for Metastatic Cancers. In *AACR 107th Annual Meeting 2016*; Cancer Research: Nova Orleans, 2016.
- (90) Shin, Y.; Kim, G. D.; Jeon, J. E.; Shin, J.; Lee, S. K. Antimetastatic Effect of Halichondramide, a Trisoxazole Macrolide from the Marine Sponge *Chondrosia Corticata*, on Human Prostate Cancer Cells via Modulation of Epithelial-to-Mesenchymal Transition. *Mar. Drugs* **2013**, *11* (7), 2472–2485.
- (91) Mukai, S.; Moriya, S.; Hiramoto, M.; Kazama, H.; Kokuba, H.; Che, X. F.; Yokoyama, T.; Sakamoto, S.; Sugawara, A.; Sunazuka, T.; et al. Macrolides Sensitize EGFR-TKI-Induced Non-Apoptotic Cell Death via Blocking Autophagy Flux in Pancreatic Cancer Cell Lines. *Int. J. Oncol.* **2016**, *48* (1), 45–54.
- (92) Walsh, C. T. Nature Builds Macrocycles and Heterocycle into Its Antimicrobial Frameworks: Deciphering Biosynthetic Strategy. *ACS Infect. Dis.* **2018**, *4*, 1283–1299.
- (93) Quintanilla, P.; Beltrán, M. C.; Peris, B.; Rodríguez, M.; Molina, M. P. Antibiotic Residues in Milk and Cheeses after the Off-Label Use of Macrolides in Dairy Goats.

- Small Rumin. Res.* **2018**, *167* (August), 55–60.
- (94) Parenty, A.; Moreau, X.; Niel, G.; Campagne, J. M. Update 1 of: Macrolactonizations in the Total Synthesis of Natural Products. *Chem. Rev.* **2013**, *113* (1).
- (95) Cheng, H.; Huang, H.; Huang, G. Synthesis and Antitumor Activity of Epothilone B. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *157*, 925–934.
- (96) Hansen, T. V.; Stenstrøm, Y. First Total Synthesis of (–)-Aplyolide A.Pdf. **2001**, *12*, 1407–1409.
- (97) Schreiber, S. L.; Kelly, S. E.; Porco, J. A.; Sammakia, T.; Suh, E. M. Structural and Synthetic Studies of the Spore Germination Autoinhibitor Gloeosporone. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110* (18), 6210–6218.
- (98) Frank, S. A.; Roush, W. R. Studies on the Synthesis of (–)-Spinosyn A: Application of the Steric Directing Group Strategy to Transannular Diels-Alder Reactions. *J. Org. Chem.* **2002**, *67* (12), 4316–4324.
- (99) Keck, G. E.; Murry, J. A. Total Synthesis of (–)-Colletol. *J. Org. Chem.* **1991**, *56* (23), 6606–6611.
- (100) Inanaga, J.; Hirata, K.; Saeki, H.; Katsuki, T.; Yamaguchi, M. A Rapid Esterification by Means of Mixed Anhydride and Its Application to Large-Ring Lactonization. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*. 1979, pp 1989–1993.
- (101) Kuligowski, C.; Bezzenine-Lafollée, S.; Chaume, G.; Mahuteau, J.; Barrière, J. C.; Bacqué, E.; Pancrazi, A.; Ardisson, J. Approach toward the Total Synthesis of Griseoviridin: Formation of Thioethynyl and Thiovinyl Ether-Containing Nine-Membered Lactones through a Thioalkynylation-Macrolactonization-Hydrostannylation Sequence. *J. Org. Chem.* **2002**, *67* (13), 4565–4568.
- (102) Shishido, K.; Tanaka, K.; Fukumoto, K.; Kametani, T. An Efficient Total Synthesis of of (+)-Decaline And (+)-Vertaline. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24* (27), 2783–2786.
- (103) Evans, D. A.; Burch, J. D.; Hu, E.; Jaeschke, G. Enantioselective Total Synthesis of Callipeltoside A: Two Approaches to the Macrolactone Fragment. *Tetrahedron* **2008**, *64* (21), 4671–4699.
- (104) Hoye, T. R.; Hu, M. Macrolactonization via Ti(IV)-Mediated Epoxy-Acid Coupling: A Total Synthesis of (–)-Dactylolide [and Zampanolide]. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125* (32), 9576–9577.
- (105) McGinty, D.; Letizia, C. S.; Api, A. M. Fragrance Material Review on 10-Oxahexadecanolide. *Food Chem. Toxicol.* **2011**, *49* (SUPPL. 2), S158–S162.
- (106) McGinty, D.; Letizia, C. S.; Api, A. M. Fragrance Material Review on 11-

- Oxahexadecanolide. *Food Chem. Toxicol.* **2011**, *49* (SUPPL. 2), S163–S167.
- (107) McGinty, D.; Letizia, C. S.; Api, A. M. Fragrance Material Review on 12-Oxahexadecanolide. *Food Chem. Toxicol.* **2011**, *49* (SUPPL. 2), S168–S173.
- (108) IFRA. *Use Level Survey*.
- (109) Stoll, M.; Rouvé, A. Vielgliedrige Heterocyclische Verbindungen. VIII) Zur Kenntnis Des Hochgliedrigen Mono- Und Poly-Lactonringe. *Helv. Chim. Acta* **1935**, *18*, 1087.
- (110) Augusto, F. “ *Estudos Relacionados à Síntese Da Trans- Desidrocrotonina* ”; Ribeirão Preto, 2000.
- (111) Moreira, J. A.; Corrêa, A. G. Enantioselective Synthesis of Three Stereoisomers of 5,9-Dimethylpentadecane, Sex Pheromone Component of *Leucoptera Coffeella*, from (-)-Isopulegol. *Tetrahedron Asymmetry* **2003**, *14* (23), 3787–3795.
- (112) Eliel, E. L.; Schroeter, S. H.; Brett, T. J.; Biros, F. J.; Richer, J. C. Conformational Analysis. XL Configurational Equilibria and Chromic Acid Oxidation Rates of Alkylcyclohexanols. Deformation Effects. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88* (14), 3327–3334.
- (113) Müller, P.; Perlberger, J. C. Conformational Analysis and Chromic Acid Oxidation. The Rationalization of the Rates of Oxidation of Secondary Alcohols. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98* (26), 8407–8413.
- (114) Carey, F. A.; Sundberg, R. J. *Advanced Organic Chemistry. Part A: Structure and Mechanisms*, 4a Ed.; Kluwer Academic/Plenum: Nova Yorque, 2000.
- (115) Weigend, F.; Ahlrichs, R. Balanced Basis Sets of Split Valence, Triple Zeta Valence and Quadruple Zeta Valence. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2005**, *7*, 3297–3305.
- (116) Vosko, S. H.; Wilk, L.; Nusair, M. Accurate Spin-Dependent Electron Liquid Correlation Energies for Local Spin Density Calculations: A Critical Analysis. *Can. J. Phys.* **1980**, *58* (8), 1200–1211.
- (117) Schäfer, A.; Huber, C.; Ahlrichs, R. Fully Optimized Contracted Gaussian Basis Sets of Triple Zeta Valence Quality for Atoms Li to Kr. *J. Chem. Phys.* **1994**, *100* (8), 5829–5835.
- (118) Samuel, D. The Journal of Hepatology: An International Journal in a New Era. *J. Hepatol.* **2012**, *56* (1), 4.
- (119) Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. Development of the Colle-Salvetti Correlation-Energy Formula into a Functional of the Electron Density. *Phys. Rev. B* **1988**, *37* (2), 785–789.
- (120) Becke, A. D. Density-Functional Thermochemistry. III. The Role of Exact Exchange. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98* (7), 5648–5652.
- (121) Koca, J.; Jirouskova, Z.; Svobodova Varekova, R.; Vanek, J. Electronegativity

- Equalization Method: Parameterization and Validation for Organic Molecules Using the Merz-Kollman-Singh Charge Distribution Scheme. *J. Comput. Chem.* **2009**, *30* (7), 1174–1178.
- (122) Smith, S. G.; Goodman, J. M. Assigning the Stereochemistry of Pairs of Diastereoisomers Using GIAO NMR Shift Calculation. *J. Org. Chem.* **2009**, *74* (12), 4597–4607.
- (123) Smith, S. G.; Paton, R. S.; Burton, J. W.; Goodman, J. M. Stereostructure Assignment of Flexible Five-Membered Rings by GIAO ¹³C NMR Calculations: Prediction of the Stereochemistry of Elatenyne. *J. Org. Chem.* **2008**, *73* (11), 4053–4062.
- (124) Belostotskii, A. M. Calculated Chemical Shifts as a Fine Tool of Conformational Analysis: An Unambiguous Solution for Haouamine Alkaloids. *J. Org. Chem.* **2008**, *73* (15), 5723–5731.
- (125) Poza, J. J.; Jiménez, C.; Rodríguez, J. J-Based Analysis and DFT-NMR Assignments of Natural Complex Molecules: Application to 3 β ,7-Dihydroxy-5,6-Epoxycholestanes. *European J. Org. Chem.* **2008**, *24* (23), 3960–3969.
- (126) Smith, S. G.; Goodman, J. M. Assigning the Stereochemistry of Pairs of Diastereoisomers Using GIAO NMR Shift Calculation. *J. Org. Chem.* **2009**, *74* (12), 4597–4607.
- (127) Previdi, D.; Nardini, V.; Rosa, M. E.; Palaretti, V.; da Silva, G. V. J.; Donate, P. M. Stereochemical Assignment of Four Diastereoisomers of a Maculalactone Derivative by Computational NMR Calculations. *J. Mol. Struct.* **2019**, *1178*, 467–478.
- (128) Skoog, D. A.; West, D. M.; Holler, F. J.; Crouch, S. R. *Fundamentos de Química Analítica*, 8 ed.; Cengage Learning: São Paulo, 2006.
- (129) Riley, K. F.; Hobson, M. P.; Bence, S. J. *Mathematical Methods for Physics and Engineering*, 3 Ed.; Cambridge University Press: Nova Iorque, 2006.
- (130) Matsushita, M.; Maeda, H.; Kodama, M. Asymmetric Synthesis of α,α -Disubstituted α -Amino Acide Derivatives Using MABR Promoted Rearrangement. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39* (22), 3749–3752.
- (131) Kimura, T.; Yamamoto, N.; Suzuki, Y.; Kawano, K.; Norimine, Y.; Ito, K.; Nagato, S.; Iimura, Y.; Yonaga, M. Practical Synthesis of Chiral Emopamil Left Hand as a Bioactive Motif. *J. Org. Chem.* **2002**, *67* (17), 6228–6231.
- (132) Raepfel, A. Amphoteric Character of 2-Vinyloxiranes : Synthetic Equivalents of b , g - Unsaturated. **2000**, 4079–4082.
- (133) Brown, R. F. The Effect of Solvent on the Pinacol Rearrangement of Cis- and Trans-1 ,

- 2-Diphenyl-1, 2-Acenaphthenediols. **1951**, 74, 428–431.
- (134) Smith, W. B. Hydrogen as a Migrating Group in Some Pinacol Rearrangements: A DFT Study. *J. Phys. Org. Chem.* **1999**, 12 (10), 741–746.
- (135) Fraile, J. M.; Mayoral, J. A.; Salvatella, L. Theoretical Study on the BF₃-Catalyzed Meinwald Rearrangement Reaction. *J. Org. Chem.* **2014**, 79 (13), 5993–5999.
- (136) Gudla, V.; Balamurugan, R. AuCl₃/AgSbF₆-Catalyzed Rapid Epoxide to Carbonyl Rearrangement. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53 (39), 5243–5247.
- (137) Bolsoni, A. T. *Estudos Sintéticos de Lactonas Macrocíclicas*; Ribeirão Preto, 2003.
- (138) Rauk, A. *Orbital Interaction Theory of Organic Chemistry*, 2 Ed.; John Wiley & Sons Ltda.: Nova Iorque, 2001.
- (139) Fleming, I. *Molecular Orbitals and Organic Chemical Reactions*, Student Ed.; Wiley: West Sussex, 2011.
- (140) Atkins, P.; Overton, T.; Rourke, J.; Weller, M.; Armstrong, F. *Inorganic Chemistry*, 5th ed.; Oxford University Press: Hong Kong, 2010.
- (141) Isaacs, N. S. *Physical Organic Chemistry*, 1 Edição.; Longman Scientific & Technical: Harlow, 1987.
- (142) Greenwood, N. N.; Earnshaw, A. *Chemistry of the Elements*, 2 Ed.; Butterworth-Heinemann: Woburn, 1998.
- (143) Maria, P. C.; Gal, J. F.; Taft, R. W. Proton Affinities versus Enthalpies of Complexation with Boron Trifluoride in Solution, in the Nitrile Series: Role of the Polarizability. *New J. Chem.* **1987**, 11, 617–621.
- (144) Maria, P. Charles; Gal, J. Francois; Franceschi, J. De; Fargin, E. Chemometrics of the Solvent Basicity: Multivariate Analysis of the Basicity Scales Relevant to Nonprotogenic Solvents. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109 (2), 483–492.
- (145) *Cálculos Realizados Utilizando a Funcional ωB97x e o Conjunto de Bases 6-31+G(d,p).*
- (146) Yamashita, M.; Yamamoto, Y.; Akiba, K. Y.; Hashizume, D.; Iwasaki, F.; Takagi, N.; Nagase, S. Syntheses and Structures of Hypervalent Pentacoordinate Carbon and Boron Compounds Bearing an Anthracene Skeleton - Elucidation of Hypervalent Interaction Based on X-Ray Analysis and DFT Calculation. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127 (12), 4354–4371.
- (147) Brinck, T.; Murray, J. S.; Politzer, P. A Computational Analysis of the Bonding in Boron Trifluoride and Boron Trichloride and Their Complexes with Ammonia. *Inorg. Chem.* **1993**, 32 (12), 2622–2625.

- (148) Liu, C.; Zhang, H.; Zhao, J. Synthesis, Characterization and Properties of Furan-Containing Difluoroboron Complexes. *RSC Adv.* **2016**, *6* (95), 92341–92348.
- (149) Constantino, M. G. *Química Orgânica: Curso Básico Universitário, Volume 3*; LTC: Rio de Janeiro, 2008.
- (150) Armarego, W. L. F.; Chai, C. L. L. *Purification of Laboratory Chemicals*, 5 Ed.; Butterworth-Heinemann: Bodmin, 2003.
- (151) Corey, E. J.; Suggs, J. W. Pyridinium Chlorochromate. An Efficient Reagent for Oxidation of Primary and Secondary Alcohols to Carbonyl Compounds. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16* (31), 2647–2650.