Universidade de São Paulo
Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto
Departamento de Química
Programa de Pós-Graduação em Química

“Estudos sobre a síntese enantiosseletiva de lignano-lactonas naturais”

Erika Soares Bronze Uhle

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

RIBEIRÃO PRETO – SP

2007

Universidade de São Paulo
Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto
Departamento de Química
Programa de Pós-Graduação em Química

“Estudos sobre a síntese enantiosseletiva de lignano-lactonas naturais”

Erika Soares Bronze Uhle

Orientador: Prof. Dr. Paulo Marcos Donate

RIBEIRÃO PRETO – SP

2007

FICHA CATALOGRÁFICA

Bronze-Uhle, Erika Soares

Estudos sobre a síntese enantiosseletiva de lignano-lactonas naturais. Ribeirão Preto, 2006.

229 p. : il. ; 30 cm

Tese de Doutorado, apresentada à Faculdade de Filosofia Ciências e

Letras Ribeirão Preto/USP – Área de concentração: Química.

Orientador: Donate, Paulo Marcos.

1. Lignano-lactonas. 2. Produtos naturais. 3. Síntese orgânica.
4. Síntese enantiosseletiva

“Todo mundo é um cientista maluco e a vida é o Laboratório. A gente está sempre experimentando, tentando achar um jeito de viver, de resolver os problemas, de se livrar da loucura do caos.”

David Cronenberg

Dedico esta tese

Ao meu amado esposo Vítor e minha amada filha Helena, pessoas a quem amo incondicionalmente e divido todos os meus dias repletos de muito amor e carinho, os quais foram de fundamental importância para que eu conseguisse concluir toda essa trajetória da minha vida. Sem seu apoio e seu amor tudo teria ficado mais difícil.

Aos meus amados pais Giselda e Pedro, que com enorme amor me concederam o privilégio da vida e mais que isso, sempre me apoiaram nos momentos difíceis com amor, carinho e principalmente confiança. Por isso eu os admiro pelas pessoas maravilhosas que são e os agradeço por existirem em minha vida.

À Família

À minha querida irmã Yana que sempre dividiu comigo os momentos de alegrias e tristezas estando ao meu lado em qualquer situação. E também aos meus cunhados (a) Anderson (Tuca) e Eduardo (Dudu), Carlos e Ana pela amizade e incentivo durante todos os momentos.

À minha sogra e amiga Águeda que com carinho e amizade me ajudou a concluir este trabalho. Seus conselhos foram muito importantes para meu aprendizado.

Aos meus familiares em geral, que de alguma forma, ou mesmo pelo próprio significado de família e união, me apoiaram e contribuíram para este trabalho.

Meus agradecimentos

A Deus.

Ao Prof. Dr. Paulo Marcos Donate, por tudo que aprendi com sua orientação, dedicação, paciência e amizade ao longo desses anos.

Ao Prof. Dr. Mauricio Gomes Constantino, pelos ensinamentos e contribuições em alguns momentos do trabalho.

Ao Prof. Dr. Gil Valdo José da Silva, pela amizade e colaboração.

Ao Daniel Frederico, pela dedicação, amizade e principalmente pelo apoio dado para que eu pudesse realizar este trabalho.

Ao Prof. Dr. Cláudio Francisco Tormena, pela amizade, pelas discussões e sugestões em alguns dos estudos experimentais e teóricos realizados durante este trabalho.

Ao Prof. Dr. Norberto Pepoline Lopes, pelas análises de espectrometria de massas.

À Prof. Dra. Arlene Gonçalves Corrêa, pela colaboração nas análises por cromatografia gasosa com coluna quiral.

A todos os demais docentes do Departamento de Química, pelo aprendizado.

Ao meu grande amigo Kleber, que em todos os momentos dessa minha trajetória de formação universitária esteve ao meu lado me ajudando e apoiando.

À minha grande amiga Mirela, pelo carinho, sinceridade e companherismo durante todos estes anos. Sua amizade foi muito importante para que eu chegasse ao fim deste trabalho. Em muitos momentos de dificuldade e até mesmo em momentos que tive ímpeto de desistir ela esteve ali, me orientando, conversando e aconselhando. Portanto, tenho muito a agradecer pela sua grande amizade durante todos esses anos.

À minha amiga Viviane (Vivi), pelo carinho e amizade de todos esses anos, desde os tempos da graduação.

A todos os meus amigos que acompanharam, mesmo que de longe, essa trajetória acadêmica, me apoiando e aconselhando.

À Mércia, pela amizade, dedicação, consideração e pelas análises de HPLC realizadas neste trabalho.

À Virginia, pela amizade e colaboração na obtenção dos espectros de RMN.

À Cristina, pelas análises de GC/MS.

Ao Djalma, pela amizade e colaboração na obtenção dos espectros de IV.

Aos amigos do LSO: Aline, Valquíria, Adriana, Rosângela, Susi, Juliana, Ana Lúcia, Felipe, Gilberto, Miro, Álvaro, Ricardo, Paulo, Valdemar, Adilson, Luis Carlos (Jamanta), Francisco, Marco Antônio, Shirley, Emílio, Giovanna, Vinícius, Daiane, Ellen, Roberta, Rodrigo (Pena), Rodrigo, Viviani, Edilene, Luiz Felipe (Magrelo), André e Carlos Frederico (Perê).

Ao amigo Fausto, aluno de Iniciação Científica que comigo trabalhou e muito contribuiu para a realização deste trabalho.

Às amigas: Maria Elisa, Cínara, Rebeca, Luciana, Eliana e Andréia, pelos momentos agradáveis e alegres.

Aos funcionários do Departamento de Química: Lâmia, Bel, Sônia, Emerson, André, Losane, Vera e Olímpia, pela amizade e atenção durante todos esses anos.

Às funcionárias da Seção de Pós-Graduação: Denise, Inês e Sônia, também pela amizade e atenção.

A todos os docentes do Departamento de Química, pelo aprendizado.

A todos que de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho.

À FAPESP pelo apoio financeiro.

Índice

<i>Algumas abreviações.....</i>	<i>1</i>
<i>Resumo.....</i>	<i>3</i>
<i>Summary.....</i>	<i>6</i>
<i>1. Introdução.....</i>	<i>9</i>
<i>2. Objetivos.....</i>	<i>34</i>
<i>3. Atividades Realizadas e Resultados Obtidos.....</i>	<i>36</i>
<i>4. Conclusões.....</i>	<i>87</i>
<i>5. Parte Experimental.....</i>	<i>89</i>
<i>5.1. Introdução.....</i>	<i>90</i>
<i>5.2. Índice dos Compostos.....</i>	<i>92</i>
<i>5.3. Procedimento Experimental.....</i>	<i>101</i>
<i>6. Espectros Seleccionados.....</i>	<i>141</i>
<i>7. Referências Bibliográficas.....</i>	<i>217</i>

Algumas abreviações

- Ac: grupo acetila
- AcCl: cloreto de acetila
- APTS: ácido *para*-toluenosulfônico
- Ar: grupo arila
- BINAP: 2,2'-bis-(difenilfosfino)-1,1'-binaftil
- B3LYP: Terceira revisão do método de Beeck incluindo os parâmetros de correlação de Lee, Yang e Parr.
- BOC: *terc*-butiloxicarbonil
- Bu: grupo *n*-butila
- CHIRAPHOS: (*S,S*)-2,3-bis(difenilfosfino)butano
- CTBA: brometo de cetrimetilamônio
- CYPHOS: (*R*)-1-ciclohexil-1,2-bis(difenilfosfino)etano
- DBU: 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
- DDQ: 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
- % de: % de excesso diastereomérico
- DIOP: (*R,R*)-2,3-*O*-isopropilideno-2,4-di-hidroxi-1,4-bis(difenilfosfino)butano
- DIPAMP: (*R,R*)-1,2-bis[(*orto*-metoxifenil)-fenilfosfino]etano
- DPEA: N,N,N-diisopropiletilamina
- DMF: N,N-dimetilformamida
- DMSO: dimetilsulfóxido
- DuPHOS: substituído 1,2-bis(fosfolano)benzeno
- % ee: % de excesso enantiomérico
- Et: grupo etila
- gCOSY: *Correlation Spectroscopy*
- gHMBC: *Heteronuclear Multiple-Bond Correlation*
- gHMQC: *Heteronuclear Multiple-Quantum Correlation*
- HMPA: hexametilfosforamida
- HPLC: *High pressure liquid chromatography*
- LDA: diisopropilamideto de lítio
- n*-Buli: *n*-butil-lítio
- NaHMDS: hexametildisilazida de sódio
- NBS: N-bromosuccinamida

Me: grupo metila
 Ment: grupo mentila
 MOM: grupo metoximetila
 MOMCl: cloreto de metoximetil-éter
 TBDMS: *tert*-butildimetilsilil
 PCC: clorocromato de piridínio
 PDC: dicromato de piridínio
 Ph: grupo fenila
 PPTS: *para*-toluenosulfonato de piridínio
 PROPHOS: (*S*)-1,2-bis(difenilfosfino)propano
 Py: piridina
 THF: tetra-hidrofurano
 TBAF: fluoreto de tetrabutilamônio
 TBPC: *trans* - 1,2-bis((difenilfosfino)metil(ciclobutano)
 TBSCl: cloreto de *tert*-butildimetilsilil
 Tf: grupo trifluorometanosulfonila
 TFA: ácido trifluoroacético
 TMSCl: clorotrimetilsilano
 TMSOTf: trimetilsilil-trifluorometanosulfonato
 Tol: grupo toliil
 Ts = *p*-Ts: grupo tosila (*para*-toluenosulfonil)
 TsOH: ácido *para*-toluenosulfônico
¹³C{H}: Carbono Totalmente Desacoplado de Hidrogênio
¹H-RMN: *Ressonância Magnética Nuclear de Próton*
¹³C-RMN: *Ressonância Magnética Nuclear de Carbono-13*

Resumo

As lignanas naturais possuem vários tipos de estruturas que exibem uma vasta gama de atividades biológicas. As lignano-lactonas naturais, tais como a arctigenina (**1**) e os derivados da podofilotoxina (**2**), representadas nas estruturas abaixo, são conhecidas por apresentarem atividades citotóxicas e, há várias décadas, vêm despertando enorme interesse em virtude de suas propriedades anti-cancerígenas e anti-HIV.

(1)

(2): R₁ = H, OH

Apesar de haver numerosos tipos de síntese racêmica e vários exemplos de síntese assimétrica desses compostos, os métodos sintéticos tradicionais geralmente empregados não são convenientes para a preparação em larga escala desses compostos opticamente puros, em virtude da necessidade de utilizar quantidades estequiométricas de fontes quirais e/ou grande sequência de etapas sintéticas. Em vista disso, um método mais eficiente para realizar a síntese enantiosseletiva desses produtos naturais é através da catálise assimétrica utilizando materiais de partida proquirais.

Trabalhos anteriores realizados em nosso laboratório serviram para testar alguns métodos sintéticos descritos na literatura. Entretanto, como esses métodos são relativamente longos e produzem baixos rendimentos, optamos por testar um método alternativo para a obtenção de lignano-lactonas naturais biologicamente ativas, tais como a parabenzlactona (**51**) e a oxoparabenzlactona (**52**), cujas estruturas são mostradas a seguir. Esses dois compostos, além de apresentarem propriedades biológicas úteis, podem ser transformados em outros produtos naturais de interesse, tais como as lignanas do tipo dibenzilbutirolactonas, ariltetralinas e furofurânicas.

Os materiais de partida utilizados nessa nova metodologia sintética foram os derivados protegidos de 3-hidroximetil- γ -butirolactona (**50**), os quais, neste trabalho, foram sintetizados

através da hidrogenação enantiosseletiva de derivados insaturados produzidos a partir do ácido 3,3-dimetilacrílico (**81**). Os estudos de hidrogenação enantiosseletiva foram realizados utilizando catalisadores quirais de ródio e rutênio.

Diversos derivados de butenolidas foram estudados com intuito de se obter o intermediário **50** de maneira enantiosseletiva e com rendimentos satisfatórios. Os resultados obtidos nas reações de hidrogenação catalítica dessas butenolidas com complexos quirais de ródio e rutênio mostraram que a quelação do substrato com o centro metálico do catalisador assimétrico é fortemente afetada pelo tipo de substituinte ligado no esqueleto da butenolida. De maneira geral, os produtos de hidrogenação foram obtidos com larga faixa de pureza óptica (2-100% ee) dependendo do tipo de substituinte. Esses resultados indicam uma importante influência dos grupos protetores da função hidroxila alílica nas reações de hidrogenação assimétrica dos derivados das butenolidas estudados.

A fim de se investigar o mecanismo de complexação dos substratos com os catalisadores quirais, simulações computacionais foram realizadas com o catalisador quiral cloreto de [(S)-(-)-2,2'-bis-(difenilfosfino)-1,1'-binaftil]cloro(*p*-cimen) rutênio e os substratos derivados da 3-hidroximetilbutenolida. Os resultados dos estudos computacionais realizados até o momento mostraram que a ocorrência de mais de um ponto de complexação entre o substrato e o centro metálico do catalisador quiral diminui a energia de ativação do intermediário-chave, aumentando a atividade catalítica e resultando em alta estereosseletividade.

Uma vez concluídos os estudos de hidrogenação enantiosseletiva, prosseguiu-se os estudos para a obtenção dos produtos naturais de interesse, a partir de um dos intermediários racêmicos derivados da 3-hidroximetilbutenolida, contendo o metoximetil-éter como grupo protetor. O aldeído intermediário **87**, obtido em baixo rendimento, deverá ser transformado nos diversos produtos naturais de interesse. Por causa de sua grande instabilidade, já descrita na

literatura, novas metodologias estão sendo testadas para a obtenção do aldeído **87** com melhor rendimento.

Summary

Natural lignans have several types of structures exhibiting a wide variety of biological activities. Natural lignan-lactones, such as arctigenin (**1**) and the podofilotoxin derivatives (**2**), are well known for their cytotoxic activities, and both their anti-cancer and anti-HIV properties have attracted much research interest in the last decades.

Although numerous racemic syntheses and several examples of the asymmetric synthesis of these compounds have been largely employed, they are not useful for the large-scale preparation of optically pure compounds because stoichiometric amounts of chiral sources and/or a long sequence of synthetic reaction steps are necessary for their accomplishment. A more efficient method for the enantioselective synthesis of these natural products uses asymmetric catalysis with prochiral substances as starting materials.

Previous works developed at our laboratory have employed some synthetic methods described in the literature to investigate the synthesis of some natural products. However, these methods involve several synthetic steps and lead to low yields. These facts have thus stimulated us to develop an alternative method for the obtention of biologically active natural lignan-lactones such as parabenzlactone (**51**) and oxo-parabenzlactone (**52**). Besides their useful biological properties, these compounds can also be transformed into other interesting natural products, such as aryltetralin, dibenzylbutyrolactone, and furofuran lignans.

Protected derivatives of 3-hydroxymethyl- γ -butyrolactone (**50**) were used as the starting materials of this new methodology. These derivatives were synthesized using the enantioselective hydrogenation of the unsaturated material produced from 3,3-dimethylacrylic acid (**81**). Enantioselective hydrogenation studies were performed using rhodium and ruthenium chiral catalysts

Several butenolides derivatives were studied aiming at the obtention of a satisfactory yield of the enantioselective intermediate (**50**). The catalytic hydrogenation of these butenolide derivatives with rhodium and ruthenium chiral complexes showed that chelation of the substrate with the metallic center of the asymmetric catalyst strongly depends on the substituent attached to the butenolide skeleton. The hydrogenation products were obtained with a large range of optical purity (2-100% ee), depending on the substituent type. These results indicate that the presence of protective groups in the allylic hydroxyl function has a strong effect on the asymmetric hydrogenation reaction of the studied butenolides.

Some computer simulations were performed in order to investigate the mechanism of substrate complexation with the chiral catalyst. [(*S*)-(-)-2,2'-bis-(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl]chloro(*p*-cymene) chloride ruthenium was the chiral catalyst and 3-hydroxymethylbutenolide derivatives were used as substrates. The computer simulation results obtained to date have shown that when there is more than one point of complexation between the metallic center of the chiral catalyst and the unsaturated substrate, the activation energy of the key intermediate is lowered, thus enhancing the catalytic activity and resulting in high stereoselectivity.

Once the enantioselective hydrogenation studies were concluded, we pursued the synthesis of natural products from one of the racemic derivatives, the one containing a methoxymethylether as protective group. Once the intermediate aldehyde **87** is obtained, a large number of interesting natural products could be synthesized. New methodologies are now under investigation in order to obtain aldehyde **87**, which is difficult to achieve due to its low stability, as described in the literature.

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

1.1 - As lignano-lactonas

As lignano-lactonas são compostos amplamente distribuídos no reino vegetal.¹ Mais de 200 compostos desta classe de produtos naturais têm sido identificados com uma vasta diversidade na química de lignanas, bem como no grau de oxidação e nos tipos de substituintes.² Um grande número de artigos de revisão das estruturas de lignanas também são conhecidos.^{1,2}

Por definição, lignanas são dímeros de unidades de fenilpropanóides (C_6-C_3) ligadas por um carbono central de suas cadeias.³ Dímeros com ligações de outros tipos são conhecidos como neolignanas⁴ e são mais limitadas em número e distribuição filogenética.

De acordo como o átomo de oxigênio é incorporado ao esqueleto desses compostos, quatro grupos estruturais de lignanas lineares podem ser distinguidos: as lignanas, ou derivados de butano (**A**); os lignanolídeos, ou derivados de butanolida (**B**); as monoepoxilignanas, ou derivados de tetra-hidrofuranos (**C**) e as biepoxilignanas, ou derivados de 3,7-dioxabicyclo-[3.3.0]octano (**D**). Existem também as ciclolignanas,⁵ as quais ocorrem como derivados de tetra-hidronaftaleno (**E**) ou naftaleno (**F**), conforme mostrado na figura 1.

FIGURA 1: Diferentes tipos de lignanas.

As lignanas têm sido isoladas de diversas partes das plantas (folhas, flores, frutos, cascas e raízes) e são amplamente distribuídas entre as gimnospermas e angiospermas.^{1a,6} O maior

interesse nesses compostos está em sua vasta gama de atividades biológicas, dentre as quais pode-se citar: atividade antitumoral, antimicótica, antiviral, anti-HIV e inibição de atividade enzimática. Toxicidade para fungos, insetos e alguns vertebrados também é observada para algumas lignanas, além de uma variedade de outros efeitos fisiológicos.^{1a,7}

Entretanto, as lignano-lactonas têm atraído considerável interesse em função de sua ação quimioterápica, ou seja, sua atividade antitumoral.⁸ Dentre as lignano-lactonas com esse tipo de atividade estão a arctigenina (**1**), a podofilotoxina (**2**) e seus análogos. A podofilotoxina (**2**) foi primeiramente isolada na forma cristalina em 1880, e em 1942 foi obtida a partir de um extrato alcoólico de folhas secas de *podophyllum*,⁶ mas somente em 1951 a sua estrutura foi corretamente determinada.⁹ A arctigenina (**1**), a podofilotoxina (**2**) e alguns de seus derivados mostrados na figura 2, são compostos do tipo dibenzilbutirolactonas que têm sido identificados em numerosas espécies de plantas do reino vegetal.

FIGURA 2: Estruturas de derivados da arctigenina (**1a**) e da podofilotoxina (**2a**).

- (**1**) : **a** - (-) arctigenina $R_1, R_2, R_3 = \text{OMe}; R_4 = \text{OH}; R_5 = \text{H}$
b - (-) matereseinol $R_1, R_3, R_4 = \text{OMe}; R_2 = \text{OH}; R_5 = \text{H}$
c - (-) dimetilmatareisinol $R_1, R_2, R_3, R_4 = \text{OMe}; R_5 = \text{H}$
d - metilpluviatolídeo $R_1, R_2 = \text{OCH}_2\text{O}; R_3, R_4 = \text{OMe}; R_5 = \text{H}$

- (**2**) : **a** - podofilotoxina $R_1, R_3 = \text{H}; R_2 = \text{OH}; R_4 = \text{OMe}$
b - deoxipodofilotoxina $R_1, R_2, R_3 = \text{H}; R_4 = \text{OMe}$
c - epidofilotoxina $R_1, R_2 = \text{H}; R_3 = \text{OH}; R_4 = \text{OMe}$
d - demetilpodofilotoxina $R_1, R_2 = \text{H}; R_3 = \text{OH}; R_4 = \text{OH}$

Uma outra questão relacionada à atividade biológica desses compostos é a suposição de que as lignanas quando ingeridas juntamente com determinados alimentos são convertidas por bactérias do trato intestinal em substâncias que possuem ação anticancerígena. Um estudo envolvendo homens e mulheres de uma aldeia rural japonesa, cuja população utilizava uma dieta rica em vegetais, mostrou uma correlação entre a baixa incidência de tumores intestinais e a alta concentração de lignanas, do tipo dibenzilbutirolactonas [enterolactona (**3**), enterodiol (**4**)] mostradas na figura 3, encontradas na excreção urinária das pessoas que consumiam os vegetais ricos em lignano-lactonas.¹⁰

FIGURA 3: Estruturas da enterolactona (3) e do enterodiol (4).

Há claras evidências de que o consumo de alimentos ricos em lignanas pode diminuir o risco de certas formas de câncer.¹¹⁻¹³ Vários mecanismos sugerem que estes derivados exercem efeitos preventivos. Por exemplo, lignanas podem contribuir para a prevenção de câncer de mama como um resultado de sua propriedade antiestrogênica, elas interagem com os receptores do estrogênio e modulam a ação desses estrogênios. Alternativamente elas também podem agir como antioxidantes e prevenir a produção tumores cancerígenos de estrógenos, ou elas podem inibir a atividade enzimática e contribuir para prevenção de tumores dependentes de hormônios.

Analizando a estrutura desses derivados é difícil identificar características estruturais comuns que permita explicar as atividades biológicas desses compostos. O anel lactônico é um fator comum na atividade biológica desses compostos, mas a sua importância na atividade biológica ainda não é bem entendida. Diversos estudos de relação estrutura-atividade biológica mostram que a ação biológica dessas dibenzilbutirolactonas pode ser alterada por mudança de substituintes no anel aromático desses compostos, sendo de extrema importância a configuração estereoquímica em torno do anel lactônico.^{1a} É pertinente afirmar que os alvos biológicos, ou os receptores desses compostos fisiologicamente ativos, são suas especificidades estereoquímicas e estruturais para a ativação das diversas respostas biológicas.

A ampla variedade estrutural e as diferentes atividades biológicas desempenhadas pelas lignano-lactonas fizeram com que esses compostos naturais se tornassem um importante alvo da química orgânica sintética e o desenvolvimento de métodos sintéticos para a obtenção desses produtos naturais tem sido um desafio para os químicos orgânicos sintéticos.¹⁴

Numerosos tipos de síntese de lignanas racêmicas^{14,15} são relatados na literatura especializada, porém, é a síntese assimétrica desses compostos que vem atraindo a atenção de químicos orgânicos sintéticos nos últimos anos. Entretanto, poucos exemplos de síntese assimétrica desses compostos são encontrados na literatura.^{14b,16}

Muitos métodos para realizar a síntese assimétrica de lignanas quirais envolvem o intermediário enantiomericamente puro β -benzil- γ -butirolactona (**5**), que tem sido usado como intermediário-chave na síntese de dibenzilbutirolactonas **6**, de benzilidenobenzilbutirolactonas **7** e de ariltetralinas **8**, conforme mostrado no esquema 1.

ESQUEMA 1

Em comparação com outros métodos gerais para a síntese de lignanas, a utilização da butirolactona **5** como intermediário sintético confere uma maior variabilidade estrutural, originando diferentes derivados de lignanas quando comparado aos outros métodos sintéticos tradicionais.¹⁵

1.2 - Rotas sintéticas para a obtenção de dibenzilbutirolactonas quirais

Diferentes rotas sintéticas para a preparação de butirolactonas opticamente ativas tendo a estrutura geral do composto **5** têm sido publicadas. As primeiras sínteses assimétricas de butirolactonas do tipo **5b** (R = metilenodioxi) foram publicadas por Tomioka e Koga¹⁷⁻¹⁸ em 1978, Brown e Daugan¹⁹ em 1985, e Kosugi *et. alli.* em 1989,²⁰ conforme mostrado no esquema 2. A etapa-chave dos procedimentos sintéticos utilizados foi a alquilação diastereosseletiva da γ -butirolactona quiral γ -substituída (**12**),^{14b,17-20} que é um intermediário-chave para a obtenção de lignano-lactonas quirais.

ESQUEMA 2

A) Procedimento de Tomioka e Koga:¹⁷⁻¹⁸ B) Procedimento de Brown e Daugan:¹⁹ C) Procedimento de Kosugi *et. alli.*:²⁰

A butirolactona monossustituída **12** pode ser alquilada ou acilada na posição α em relação à carbonila, fornecendo diferentes lignano-lactonas biologicamente ativas.¹⁴ Conforme mostrado no esquema 2A, a butirolactona **12** pode ser preparada a partir do ácido glutâmico, via

uma seqüência sintética multietapas envolvendo a alquilação diastereosseletiva de benzil e tritil éteres da 4-hidroximetilbutirolactona **9** ($R = H$), seguida de uma transposição carbonílica.¹⁸ A distereosseletividade obtida nesse método foi de 64% e 57% para (–)-**12** e (+)-**12**, respectivamente. Alternativamente, a monobenzil butirolactona **12** pode ser preparada pela hidrogenação catalítica de derivados insaturados do éster succínico **13**, obtidos por condensação de Stobbe, seguida de resolução da mistura racêmica produzida,¹⁹ conforme mostrado no esquema 2B. O composto **14** também pode ser obtido de maneira enantiosseletiva através da hidrogenação assimétrica de **13** utilizando catalisadores quirais.²¹ Mais recentemente, foi mostrado que derivados do composto **12** também podem ser obtidos com bons excessos enantioméricos por ciclização estereoespecífica (rearranjo de Pummerer) de sulfóxidos insaturados promovida por diclorocetenos, conforme mostrado no esquema 2C.²⁰

Um procedimento alternativo de alquilação foi desenvolvido por Tomioka, Ishiguro e Koga,²² que converteram a butirolactona **9** na correspondente butenolida (–)-**18**, que foi sucessivamente alquilada, conforme mostrado no esquema 3. Este procedimento sintético baseia-se na adição nucleofílica de um carbânio estabilizado por enxofre à dupla ligação da butenolida **18**, seguida de uma alquilação “tandem” do enolato formado, para produzir butirolactonas dissustituídas, as quais são precursores úteis para a obtenção de diversos outros produtos naturais.¹⁴

ESQUEMA 3

Em 1984, um outro procedimento sintético para a obtenção desses intermediários-chave foi desenvolvido por Posner e colaboradores,²³ onde mono-benzil-butirolactonas quirais (**12**) foram obtidas pela adição conjugada diastereosseletiva em α -sulfinil- γ -butenolidas enantiomericamente puras, conforme mostrado no esquema 4. Posner e colaboradores prepararam a *p*-toluenosulfonilbutenolida (+)-**23** a partir do álcool propargílico, em sete etapas sintéticas com 98% de excesso enantiomérico. A etapa-chave envolve a reação de um reagente

de vinil-lítio com o (-)-*p*-toluenosulfonato de mentila para formar um sulfóxido quiral insaturado, o qual é convertido na 2(5H)-furanona **23**. O tratamento de (+)-**23** com um reagente de Grignard benzílico em presença de brometo de zinco fornece a lactona (-)-**12**, a qual foi posteriormente convertida em lignano-lactonas quirais através de uma alquilação com LDA com 95% de excesso enantiomérico, utilizando o método publicado inicialmente por Koga e colaboradores.²³ Como tanto o (+)-mentol como o (-)-mentol podem ser utilizados, os dois enantiômeros de lignanas podem ser obtidos separadamente. Entretanto, similarmente aos exemplos anteriores, este procedimento sintético é longo e os rendimentos obtidos são relativamente baixos.

ESQUEMA 4

Em 1992, Yoda e colaboradores²⁴ realizaram a adição conjugada em lactamas quirais insaturadas na preparação de butirolactonas do tipo **5b** (R = metilenodioxi ou outro derivado). Conforme mostrado no esquema 5, através dessa rota sintética vários derivados de lignano-lactonas naturais podem ser obtidos a partir do intermediário-chave **5b**. Esse método representa uma alternativa eficiente para a síntese assimétrica de lignano-lactonas, onde a lactama quiral **27** serve como “template” para a síntese de outros produtos naturais.

ESQUEMA 5

Um elegante método utilizando a hidrogenação catalítica assimétrica como etapa-chave foi desenvolvido em 1993 por Morimoto e colaboradores,^{16a} para preparar os compostos do tipo **5a** e **5b**. Conforme mostrado no esquema 6, essa síntese assimétrica é baseada na hidrogenação de derivados insaturados do éster succínico (**30-32**), seguida de redução quimiosseletiva do grupo éster remanescente para produzir a γ -butirolactona monossubstituída opticamente ativa (+)-**12**, a qual pode ser convertida em lignano-lactonas naturais opticamente puras via α -acilação e α -alquilação.

ESQUEMA 6

Os materiais de partida **30**, **31** e **32** são facilmente obtidos por condensação de Sttobe do succinato de dimetila com o correspondente benzaldeído substituído.¹⁹ A hidrogenação assimétrica desses materiais foi realizada em metanol à 30°C sob pressão de hidrogênio na presença de trietilamina e um catalisador quiral de ródio, obtendo-se os compostos **33**, **34** e **35** com 100% de conversão e pureza óptica de 93% ee.

Em 1994, Honda e colaboradores²⁵ empregaram o método de desprotonação enantiosseletiva de 3-benzilciclobutanona (**36**) na síntese de lactonas do tipo **5b**, conforme mostrado no esquema 7.

ESQUEMA 7

O material de partida **36** foi preparado por meio de cicloadição [2+2] com cloreto de tricloroacetila e cloreto de fosforila, em éter dietílico e na presença de Zn/Cu, formando a diclorociclobutanona correspondente com 66% de rendimento, a qual tratada com zinco ativado em refluxo com ácido acético originou a ciclobutanona **36** com 93% de rendimento. A desprotonação enantiosseletiva da ciclobutanona **36** foi realizada usando uma base quiral, (S,S)- α,α' -dimetildibenzilamideto de lítio, em THF à -78°C, produzindo um enolato que foi capturado por cloreto de trietilsilila originando o silil enol éter **37** com 77% rendimento.²⁶ O

excesso enantiomérico do silil enol éter **37** não pode ser determinado neste estágio e, então, o mesmo foi convertido por ozonólise na γ -butirolactona **5**. A pureza óptica da lactona **5** foi determinada em 67% ee, a partir de comparação com dados da literatura.¹⁷ Quando a reação de desprotonação enantiosseletiva foi realizada à -100°C em THF, a pureza óptica dessa lactona foi aumentada para 80% ee. Esse método foi utilizado para realizar a síntese posterior de diversas lignano-lactonas naturais.

Mais recentemente, um simples e eficiente método para realizar a síntese de butirolactonas do tipo **5a** e **5b** foi desenvolvido por Charlton e colaboradores.²⁷ Esse método baseia-se no uso de oxazolidinonas como auxiliares quirais na síntese assimétrica de lignano-lactonas. As oxazolidinonas substituídas são efetivos auxiliares quirais, proporcionando excelente indução assimétrica em reações como alquilações, hidrogenações e reações de Diels-Alder. No esquema 8 é mostrado um método versátil para realizar a síntese assimétrica das β -benzil- γ -butirolactonas (–)-**12** e (+)-**12**.

ESQUEMA 8

As β -benzil- γ -butirolactonas (–)-**12** e (+)-**12** enantiomericamente puras²⁷ foram eficientemente sintetizadas em seis etapas a partir do ácido 3,4-metilenodioxi-cinâmico com

rendimento total de aproximadamente 45%. Usando um procedimento modificado,²⁸ a 4-(*R*)-benzil- e a 4-(*S*)-isopropil-2-oxazolidinona foram N-aciladas com o ácido **39**, formando as N-aciloxazolidinonas **40** e **41** em 88% e 84% de rendimento, respectivamente. Posteriormente, as oxazolidinonas **40** e **41** foram alquiladas diastereosseletivamente com bromoacetato de *t*-butila gerando o composto **42** com 95% de excesso diastereomérico. O auxiliar quiral oxazolidinona foi posteriormente removido com LiOH-H₂O₂ sem afetar o éster formado, o ácido foi reduzido a álcool e então lactonizado em meio ácido para gerar as benzilbutirolactonas **12** de interesse. Comparado com os métodos descritos anteriormente, este método apresentou-se mais eficiente, pois é relativamente simples e fornece alta indução assimétrica usando reagentes comerciais. Uma vez obtida as lactonas (–)-**12** e (+)-**12**, essas podem ser facilmente convertidas em lignano-lactonas, conforme já mencionado anteriormente.

Apesar de haver numerosos tipos de síntese de lignanas racêmicas^{14,15} e muitos exemplos de síntese assimétrica desses compostos,^{14b,16} os métodos sintéticos tradicionais geralmente empregados não são convenientes para a preparação em larga escala desses compostos opticamente puros, em virtude da necessidade de utilizar quantidades estequiométricas de fontes quirais e/ou grande seqüência de etapas sintéticas. Em vista disso, um método mais eficiente para realizar a síntese enantiosseletiva desses produtos naturais seria através do emprego da catálise assimétrica utilizando materiais de partida proquirais.²⁹

Trabalhos anteriores realizados em nosso laboratório,³⁰ serviram para testar alguns métodos descritos na literatura para preparar a β-benzil-γ-butirolactona **12**, um intermediário-chave que pode ser transformado em várias lignanas naturais via reações de α-acilação ou α-alkilação, conforme pode ser visualizado nos esquemas anteriores. Em resumo, trabalhos realizados anteriormente mostraram que a butirolactona **12** pode ser sintetizada eficientemente na forma opticamente ativa, através da hidrogenação assimétrica de produtos pró-quirais obtidos pela condensação de Stobbe entre o succinato de dimetila e derivados de benzaldeído adequadamente substituídos, conforme mostrado no esquema 9.³¹ Dos vários catalisadores quirais testados na hidrogenação assimétrica do composto **43**, o catalisador de trifluorometanosulfonato de (+)-[1,2-bis-(2*S*,5*S*)-2,5-dietilfosfolano]-benzeno-(ciclooctadieno) ródio(I) foi o que forneceu melhores resultados, produzindo o composto **44** desejado, com elevada pureza óptica (97% ee) e excelente rendimento químico (95%). Entretanto, os outros catalisadores quirais utilizados produziram o produto de hidrogenação na forma de mistura racêmica, apesar de terem sido eficientes na hidrogenação enantiosseletiva de outros substratos pró-quirais.

ESQUEMA 9

Os resultados obtidos anteriormente mostraram também que, uma vez preparado o primeiro centro quiral da molécula intermediária **12**, os demais podem ser induzidos através das reações de condensação e ciclização em meio ácido, levando à obtenção da lignano-lactona **2a**

opticamente ativa, com um rendimento total de 28%. A obtenção dos derivados opticamente ativos da artigenina (**1a**) não foi realizada, mas a viabilidade técnica da rota sintética proposta foi comprovada pela síntese racêmica do dimetilmatairesinol (**1c**).³² Este procedimento experimental poderá ser utilizado para a síntese de diversos outros tipos de lignanas opticamente ativas, contendo diferentes tipos de substituintes (como o grupo $-\text{NO}_2$ por exemplo) que poderiam modificar as propriedades biológicas desses compostos.

Entretanto, como esse método é relativamente longo, resolvemos testar alguns métodos alternativos para a obtenção de outras lignano-lactonas naturais biologicamente ativas, tais como a parabenzlactona (**51**)³³ e a oxoparabenzlactona (**52**),^{14g,34} mostradas no esquema 10, as quais, além de apresentarem propriedades biológicas úteis, podem ser transformadas em outros produtos naturais de interesse, tais como as lignanas do tipo dibenzilbutirolactonas, ariltetralinas e furofurânicas.^{14f} A hidrogenação catalítica assimétrica deverá ser usada como etapa-chave para a obtenção das diversas lignano-lactonas naturais de interesse, a partir do intermediário quiral **50**. Segundo o nosso conhecimento, esse tipo de metodologia ainda não foi documentado na literatura especializada e deverá se constituir em um desafio sintético bastante interessante.

ESQUEMA 10

1.3 - Quiralidade e catálise assimétrica

Por volta de 1970 o acesso a substâncias químicas enantiomericamente puras a partir de precursores pró-quirais era extremamente difícil. Recentemente a síntese enantiosseletiva tem ganhado cada vez mais atenção em função da extensa gama de produtos quirais, como farmacêuticos, agroquímicos, aditivos alimentares e materiais funcionais, cuja atividade biológica é frequentemente associadas com sua configuração absoluta.

A quiralidade é um elemento chave em ciência e tecnologia. Um grande número de funções químicas, físicas e biológicas ocorre a partir do preciso reconhecimento molecular que envolve a restrita compatibilidade da quiralidade. Nos sistemas vivos, enzimas, receptores e outros sítios, interagem obrigatoriamente com enantiômeros de maneira decisivamente diferentes. Em consequência disso, a procura por caminhos verdadeiramente eficientes para a obtenção de compostos enantiomericamente puros, úteis como fármacos, sempre se constituiu em enorme desafio para os químicos orgânicos sintéticos.³⁵

Diversos métodos são conhecidos para se obter compostos enantiomericamente puros, tais como: 1) resolução óptica; 2) modificação de materiais naturais; 3) transformação biológica; 4) catálise assimétrica utilizando materiais de partida pró-quirais. De todos esses métodos a catálise assimétrica é um dos métodos mais eficientes e versáteis para a preparação de moléculas quirais em larga escala. Nos últimos anos, numerosos processos de reações de catálise assimétrica que transformam substratos em produtos quirais com alta enantiosseletividade têm sido desenvolvidos.²⁹

A primeira hidrogenação enantiosseletiva de compostos insaturados apareceu por volta de 1930 utilizando catalisadores metálicos depositados em suportes quirais. Este método atraiu muita atenção do ponto de vista sintético, obtendo-se em torno de 60% de excesso enantiomérico, por volta de 1950. Biopolímeros como polipeptídeos, polissacarídeos e celulose também eram utilizados como suportes quirais. Mais tarde em 1968, Knowles e Horner independentemente descreveram a realização de hidrogenações assimétricas homogêneas com complexos de ródio contendo fosfinas terciárias quirais.³⁶⁻³⁷

Nos primeiros estudos de hidrogenação homogênea assimétrica, uma modificação do catalisador aquiral de Osborn-Wilkinson foi usado na hidrogenação de alcenos pró-quirais. Horner e colaboradores,³⁶ e Knowles & Sabacky,³⁷ em 1968, substituíram o trifenilfosfinado catalisador de Wilkinson ($\text{RhCl}[\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3]_3$) por uma fosfina terciária quiral tendo o átomo de fósforo como centro estereogênico, e utilizaram este catalisador para realizar a hidrogenação de certas olefinas com rendimento óptico de 3-15%. Esses experimentos pioneiros estabeleceram a

possibilidade de transformar catalisadores de ródio e rutênio em catalisadores quirais. Um importante avanço nessa área foi dado quando Kagan e Dang³⁸ demonstraram que o átomo de fósforo quiral não é necessário se um ligante bidentado quiral for usado. A idéia básica é que a rigidez do esqueleto do ligante fosfina pode contribuir para a diferenciação dos estados de transição da reação de catálise enantiosseletiva. Por esse motivo, diversos tipos de complexos metálicos opticamente ativos vêm sendo sintetizados continuamente.²⁹ Em geral, o catalisador com um metal de transição quiral L_nM pode ser formado por duas partes, o ligante quiral L e o metal de transição M . Então, a combinação apropriada de ligantes quirais e de centros metálicos selecionados é muito importante para a eficiência catalítica. Particularmente, a catálise homogênea assimétrica utilizando complexos metálicos quirais mostrou ser um ideal de múltipla quiralidade, iniciando uma nova era na produção em larga escala de compostos opticamente ativos, onde a obtenção da configuração desejada é possível com pequenas quantidades de fontes quirais.

Recentes desenvolvimentos na hidrogenação assimétrica homogênea a partir da síntese de novos catalisadores metálicos têm sido publicados.²⁹ A sua eficiência tem sido comparada e muitas vezes são superiores aos biocatalisadores e, por causa disso, esta metodologia tem se tornado uma das mais atrativas e úteis na síntese de substâncias orgânicas opticamente ativas.

1.4 - Hidrogenação assimétrica de olefinas

Vários tipos de fosfinas quirais têm sido desenvolvidos desde 1970 por pesquisadores na academia e nas indústrias farmacêuticas e químicas,³⁹ conforme mostrado na figura 4.

FIGURA 4: Estrutura de alguns ligantes fosfínicos quirais.

Dentre esses, o ligante 2,2'-bis-(difenilfosfino)-1,1'-binaftil (BINAP), tem demonstrado elevada eficiência para o reconhecimento quiral e alta aplicabilidade em várias reações assimétricas catalisadas por metais de transição, tais como hidrogenação, hidrosilação etc. Esses catalisadores são reconhecidos por serem altamente eficientes nas reações de hidrogenação assimétrica de várias olefinas funcionalizadas, de cetonas, assim como de ácidos α -acilaminoacrílico, enamidas, ácidos carboxílicos α,β -insaturados, álcoois alílicos e homoalilícos, lactonas, β -ceto-ésteres, β -hidroxicetonas e β -amino-cetonas.

O ligante 2,2'-bis-(difenilfosfino)-1,1'-binaftil (BINAP) complexado com rutênio forma o conhecido catalisador de Noyori,⁴⁰ muito utilizado para realizar a hidrogenação de uma grande variedade de olefinas pró-quirais com elevado grau de enantiosseletividade.⁴⁰ O ligante BINAP possui inúmeros fatores a serem considerados. Inicialmente essa difosfina é caracterizada por conter substituintes aromáticos os quais exercem influências estéricas, possui polarizabilidade e aumenta a acidez de Lewis de complexos metálicos. O composto aromático tem maior estabilidade química do que as fosfinas alifáticas. Além disso, o ligante BINAP é conformacionalmente flexível e pode acomodar uma grande variedade de metais de transição. Complexos quelatados nos quais um carboxilato e uma dupla ligação olefínica podem coordenar com o centro metálico de rutênio ou de ródio formam intermediários reativos e sob condições apropriadas fornecem elevados excessos enantioméricos.

Os excelentes resultados obtidos pelo grupo de Noyori podem ser verificados, por exemplo, na produção (150 ton/ano) da acetoxiazetidinona (**55**), um importante intermediário na síntese de antibióticos, conforme mostrado no esquema 11.⁴¹

ESQUEMA 11

Um outro resultado sintético importante pode ser verificado na hidrogenação de ácido 2-(isobutilfenil)-propanóico (**56**) catalisado por complexo de BINAP-Ru, que produz direta e

quantitativamente o agente antiinflamatório (*S*)-ibuprofeno (**57**) com 97% de excesso enantiomérico,⁴² conforme mostrado no esquema 12.

ESQUEMA 12

Similarmente, a hidrogenação do ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)-propenóico (**58**) usando BINAP-Ru como catalisador produz um outro agente antiinflamatório de grande aplicabilidade, o (*S*)-naproxeno (**59**) com 96% de excesso enantiomérico,⁴² conforme mostrado no esquema 13.

ESQUEMA 13

Olefinas que contêm certas funcionalidades neutras doadoras de elétrons podem ser efetivamente hidrogenadas. Investigações da hidrogenação enantiosseletiva de substratos enamidas resultaram num procedimento geral para a síntese de isoquinolinas com diferentes esqueletos. A hidrogenação do composto **60**, que possui importantes propriedades fisiológicas e

serve como um intermediário para a síntese de diferentes derivados de isoquinolinas,^{29a} mostrada no esquema 14, ilustra esse tipo de aplicação.

ESQUEMA 14

O esquema 15 mostra uma rota geral para a síntese assimétrica de uma vasta gama de alcalóides isoquinolínicos.

ESQUEMA 15

Diversos outros compostos também podem ser obtidos em suas formas enantiomericamente puras, conforme mostrado no esquema 16. Dentre esses, pode-se observar os vários produtos naturais derivados de lactonas.^{29a}

ESQUEMA 16

Infelizmente, o campo de ação de reações com catalisadores quirais de ródio não é muito abrangente, mas, por outro lado, a química do rutênio apresenta uma extensa faixa de aplicabilidade.⁴⁰

Desde a descoberta do cloreto de tris-trifenilfosfina ródio como catalisador homogêneo para a hidrogenação de várias olefinas,^{29a} um grande número de ligantes quirais complexados com ródio vem sendo utilizados na redução assimétrica de substratos olefínicos pró-quirais.

Entre tantos, os ligantes mais utilizados são DIPAMP, CHIRAPHOS, PROPHOS, CYCPHOS, mostrados anteriormente na figura 4.^{29a}

Os substratos mais comumente estudados na hidrogenação assimétrica são os derivados de di-hidro-amino-ácidos, os quais fornecem como produtos os derivados de alfa-amino-ácidos, uma das mais importantes classes de compostos orgânicos, pois fornecem produtos naturais com variados tipos de atividades biológicas. Nesse estudo, o ródio aparece como um dos catalisadores mais utilizados, fornecendo excessos enantioméricos da ordem de 96%.^{29a}

O primeiro processo catalítico assimétrico comercial foi a realização da síntese do amino-ácido *L*-DOPA (**72**), desenvolvido pela Monsanto, tendo como etapa-chave a hidrogenação assimétrica do composto **70**, fornecendo o produto hidrogenado correspondente com 95% ee,⁴³ conforme pode ser visualizado no esquema 17.

ESQUEMA 17

Um grande número de derivados de amino-ácidos naturais e não naturais são obtidos em excessos enantioméricos maiores que 90% de ésteres ou de ácidos aciloamino acrílicos. Esta metodologia tem uma grande importância industrial pois os complexos de ródio têm grande aplicabilidade, fornecendo compostos enantiomericamente puros, conforme mostrado no esquema 18.^{29a}

ESQUEMA 18

Outra importante aplicação da hidrogenação assimétrica é na síntese da “warfarina” de sódio (**80**), já que a mesma é um importante agente anticoagulante usado nos EUA.⁴⁴ Clinicamente, a “warfarina” é administrada como uma mistura racêmica. Ambos os enantiômeros são inibidores potentes da vitamina-K epóxido redutase, mas eles possuem farmacologias diferentes, tornando importante a obtenção dos enantiômeros puros. Através da hidrogenação assimétrica homogênea da cetona α,β -insaturada **79** utilizando catalisador quiral de DuPHOS-Rh, foi possível obter um dos enantiômeros da “warfarina” com excelente excesso enantiomérico, conforme mostrado no esquema 19.

ESQUEMA 19

Como demonstrado acima, a obtenção de diversos compostos naturais ou sintéticos em suas formas enantiomericamente puras podem ser realizadas através da hidrogenação assimétrica homogênea, utilizando catalisadores quirais contendo metais de transição. Esse processo torna-se então viável para a obtenção de outros produtos naturais de interesse.

1.5 - Nova metodologia sintética para a obtenção de butirolactonas quirais

O material de partida a ser utilizado nessa nova metodologia sintética para a obtenção de lignano-lactonas quirais deverá ser a 3-hidroxi-4-metilbutanolida (**50**), mostrada no esquema 20, a qual já havia sido preparada em nosso laboratório para ser utilizada como intermediário na obtenção de fatores de crescimento microbiano.⁴⁵ Este composto é também um intermediário útil na síntese enantiodivergente da β -prolina^{46a} e de lignanas tetra-hidrofurânicas.^{46b} O composto **50** (R = H) opticamente ativo pode ser preparado pela redução do correspondente ácido paracônico⁴⁷ ou através de métodos enzimáticos.^{46a,48} Entretanto, neste trabalho optou-se por sintetizar o composto **50** através da hidrogenação enantiosseletiva de derivados insaturados produzidos a partir do ácido 3,3-dimetilacrílico (**81**) obtido comercialmente.⁴⁹

ESQUEMA 20

Dados da literatura demonstram que os complexos quirais de ródio e rutênio, contendo ligantes apropriados, podem catalisar a hidrogenação assimétrica de derivados do ácido itacônico com elevada enantiosseletividade (>90% ee), cujos produtos de hidrogenação podem ser facilmente obtidos em suas formas opticamente puras.⁵⁰

De maneira semelhante, para tornar possível a obtenção do intermediário-chave **50** com elevado excesso enantiomérico, deverá ser realizado um estudo sistemático das melhores condições reacionais (influência de: solvente, pressão, temperatura, tempo de reação, tipo de catalisador, presença ou não de dopantes etc.) da hidrogenação assimétrica da butenolida **84**, utilizando como catalisadores diversos complexos quirais de ródio e rutênio.

A butenolida **84** deverá ser preparada a partir do ácido 3,3-dimetilacrílico (**81**), através da seqüência reacional mostrada no esquema 20.⁴⁹ A halogenação alílica de **81**, a ser efetuada com N-bromosuccinimida (NBS) em tetracloreto de carbono, deverá produzir o derivado dibromado **82**, o qual por tratamento com hidróxido de sódio em meio aquoso deverá fornecer a 3-bromometilbutenolida (**83**). O tratamento de **83** com um alcóxido sob condições adequadas,⁵¹ deverá produzir a alcóximetilbutenolida **84** contendo diferentes grupos protetores da função hidroxila [R = PhCH₂, Ph₂CH, (+)-mentil, (-)-mentil ou outro grupo protetor quiral] que poderão ter bastante influência nos resultados da hidrogenação assimétrica desse intermediário.²⁹

Para a obtenção dos produtos naturais de interesse, a butirolactona **50** deverá ser acoplada com o brometo de piperonila (**85**), utilizando como base uma solução de LDA à -78 °C,⁵²

para produzir o composto **86**, conforme mostrado no esquema 21. Desproteção e oxidação seletiva de **86** deverá fornecer o aldeído **87**,^{34b} o qual por reação com o reagente organometálico **88** deverá originar a parabenzlactona (**51**), contendo uma mistura de álcoois epímeros na posição 7.

Como pode ser visualizado no esquema 22, o produto natural **51** poderá ser facilmente transformado em diversas outras lignano-lactonas de interesse.⁵³ A oxidação da hidroxila da cadeia lateral desse composto^{34b,34c,54} com PCC ou MnO₂ levará à formação da (-)-oxoparabenzlactona (**52**) opticamente ativa.^{14g,34} A reação de hidrogenólise da hidroxila do composto **51**, a ser efetuada com catalisador de paládio (5%) suportado sobre carvão ativo,^{33c} deverá produzir o produto natural conhecido como (-)-hinokinina (**89**).

ESQUEMA 21

ESQUEMA 22

Além disso, pelo emprego dessa nova metodologia sintética, diversas outras lignanas naturais de interesse, contendo diferentes grupos substituintes ligados aos anéis aromáticos, poderão igualmente ser sintetizadas.

A título de exemplo, podemos citar que o tratamento da hinokinina (89) com DDQ (2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona) na presença de TFA (ácido trifluoroacético) deverá resultar na formação da isopoligamaina (90), uma lignana do tipo ariltetralina,^{14,27} cuja estrutura é mostrada no esquema 23, que pode ser considerada como um derivado da podofilotoxina (2). Tratamento do composto 90 com N-bromosuccinimida (NBS),⁵⁵ deverá fornecer o produto natural taiwanina-C (91), uma lactona do tipo arilnaftalênica que exhibe citotoxicidade contra células tumorais.

ESQUEMA 23

2. OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

O objetivo deste trabalho é a realização de estudos visando a obtenção de diversos produtos naturais derivados de lignano-lactonas, de maneira enantiosseletiva, através da hidrogenação assimétrica de derivados insaturados (butenolidas), utilizando complexos metálicos quirais como catalisadores.

Inicialmente, deverão ser determinadas as melhores condições reacionais para realizar a preparação do principal intermediário sintético quiral (composto **50**). Posteriormente, deverão ser obtidos os diversos produtos naturais de interesse (compostos **51**, **52** e **89**), a fim de testar as suas propriedades biológicas. Eventuais modificações estruturais visando aumentar a potencialidade de alguns derivados também estão previstas, bem como a transformação desses compostos em outras lignanas de interesse.

***3. ATIVIDADES REALIZADAS E
DISCUSSÃO DOS RESULTADOS
OBTIDOS***

3. ATIVIDADES REALIZADAS E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS OBTIDOS

Na primeira parte do trabalho experimental realizou-se a síntese da butenolida **50** contendo diferentes grupos protetores no grupo hidroxila, conforme mostrado no esquema 20 e repetido abaixo.³⁹

ESQUEMA 20

Inicialmente realizou-se a halogenação alílica do ácido 3,3-dimetilacrílico (**81**), utilizando NBS em tetracloreto de carbono, que produziu o composto dibromado **82** com 64% de rendimento. Esta reação apresentou muitas dificuldades de ser realizada até ser encontrada a temperatura reacional de 60°C , na qual o produto obtido não sofria decomposição. Sem nenhuma purificação prévia, o composto dibromado **82** foi tratado com uma solução aquosa de NaOH (5%), fornecendo a 3-bromometilbutenolida (**83**), com 98% de rendimento, produto este que também se mostrou instável a temperaturas superiores a 60°C .

Uma vez obtida a 3-bromometilbutenolida (**83**) desejada, tentou-se efetuar a sua transformação diretamente na alcoximetilbutenolida **84**, contendo a função hidroxila já protegida. Inicialmente realizou-se a reação da 3-bromometilbutenolida (**83**) com álcool benzílico. A reação do álcool benzílico com a base NaH, utilizando tolueno anidro como solvente, gerou o alcóxido correspondente, pois foi constatada visualmente a formação do ânion pela mudança de cor da solução reacional. A adição posterior da 3-bromometilbutenolida (**83**) deveria produzir uma reação tipo $\text{S}_{\text{N}}2$, usualmente denominada Síntese de Williamson.

Entretanto, os resultados obtidos não foram satisfatórios, pois o produto desejado não pode ser obtido. Essa reação foi repetida utilizando mentol no lugar do álcool benzílico, produzindo resultados semelhantes, ou seja, total decomposição do material de partida. Tentou-se também produzir o ânion do composto **83** pela reação com *n*-Buli à -78°C, mas também se constatou a decomposição do material de partida. Como a butenolida **83** possui três centros reativos distintos: uma dupla ligação carbono-carbono, uma carbonila e um sítio de substituição na posição alfa em relação à carbonila, acredita-se que tenha ocorrido a adição do alcóxido formado à carbonila como reação preferencial, com subsequente abertura do anel lactônico e polimerização.

Frente à alta reatividade do composto **83** nas condições reacionais empregadas, tentou-se utilizar condições reacionais mais suaves para a obtenção da alcoximetilbutenolida **84**, empregando-se como base uma mistura de KOH e DMSO, com o intuito de evitar a formação do alcóxido intermediário.⁵⁶ Nessas condições, deveria ser possível promover um ataque do próprio álcool ao carbono substituído pelo átomo de bromo do composto **83**, uma vez que, de acordo com dados da literatura,⁵⁶ esta reação tem sido extensivamente utilizada para realizar O-alquilação de álcoois, fenóis, ácidos e amidas, fornecendo resultados satisfatórios mesmo quando na presença de substratos sensíveis às condições drásticas como aquelas utilizadas anteriormente. Entretanto, quando se utilizou álcool benzílico ou mentol nessas novas condições reacionais, os resultados obtidos não foram satisfatórios, uma vez que ocorreu o consumo do material de partida, mas o produto **84** desejado não foi obtido. Nesta nova reação houve, inclusive, muitas dificuldades para realizar a extração do material orgânico da fase aquosa, sendo então necessário efetuar uma extração contínua (em éter etílico), tendo sido observado apenas a presença de produtos de decomposição.

Em função dessas dificuldades, tentou-se transformar a 3-bromometilbutenolida (**83**) na 3-hidroximetilbutenolida (**92**) pela reação com íons hidróxidos, os quais, sob condições reacionais apropriadas, podem agir como agentes nucleofílicos e serem seletivos na realização de reações de substituição, conforme mostrado no esquema 24.

A reação do composto **83** com NaOH, utilizando DMF ou etanol como solvente, foi realizada à temperatura ambiente durante um período de 10 horas, com o intuito de se obter a 3-hidroximetilbutenolida (**92**) por simples substituição nucleofílica S_N2 do bromo pelo íon hidróxido. Entretanto, mais uma vez, não foi possível obter o produto desejado, tendo sido observado apenas a formação de produtos de decomposição do material de partida. Estudos posteriores confirmaram que, provavelmente, o átomo de bromo tenha sido substituído pelo íon hidróxido, mas ocorre também a adição do íon hidróxido à carbonila provocando a abertura do

anel da lactona, originando reações subseqüentes que levaram à decomposição do material de partida.

ESQUEMA 24

Como a reação de formação do anel lactônico do composto **83** ocorre pelo tratamento do ácido dibromado **82** com solução aquosa de NaOH (5%), através da substituição de um dos átomos de bromo existente na molécula, tentou-se aumentar o tempo de reação do composto dibromado **82** com NaOH para 24 horas, agitando-se inicialmente à temperatura ambiente e posteriormente com aquecimento da mistura reacional à 60°C, na tentativa de se produzir também a substituição nucleofílica do segundo átomo de bromo da molécula. Entretanto, nessas condições não se obteve a 3-hidroximetilbutenolida (**92**) desejada, mas sim a 3-bromometilbutenolida (**83**), com rendimentos inferiores aos obtidos anteriormente (30% X 98%). De acordo com estes resultados fica claro que não ocorre a substituição nucleofílica do átomo de bromo pelo íon hidróxido, mas sim a abstração do próton do ácido seguida de ciclização da lactona por meio de uma reação S_N2 , justificando, portanto, a não ocorrência de reação pretendida.

Em nova tentativa de se obter a 3-hidroximetilbutenolida (**92**) desejada, realizou-se a reação do composto **83** com uma solução aquosa de Na₂CO₃ (10%), utilizando uma condição reacional bem mais suave em relação àquelas tentadas anteriormente.^{57,58} Inicialmente, a reação foi efetuada à temperatura ambiente, constatando-se que o material de partida não havia sido consumido. Realizou-se então um ligeiro aquecimento da mistura reacional, acompanhando-se o progresso da reação através de cromatografia em camada delgada, até ter sido observado o consumo completo do material de partida após 3 horas de reação à temperatura de 60°C. Como a análise por ¹H-RMN do produto obtido, após ter sido extraído com acetato de etila, não indicava a presença de nenhum material orgânico, a fase aquosa foi acidificada com HCl 1 mol/litro e extraída novamente com acetato de etila, obtendo-se um polímero decorrente da decomposição do material de partida. Essa reação foi repetida em outras condições reacionais mais suaves

utilizando solução Na_2CO_3 (5%), bem como utilizando solução aquosa de NaHCO_3 (10%) em acetona, mas em nenhum desses casos ocorreu a reação desejada.

Com o objetivo de selecionar novas condições reacionais propícias para executar as reações de substituição nucleofílica do átomo de bromo do composto **83**, tentou-se aumentar a reatividade tanto do “*leaving group*” quanto do agente nucleofílico, para que a substituição pudesse ocorrer sem a competição com outras reações indesejadas. Em função disso, substituiu-se o átomo de bromo do composto **73** por um átomo de iodo, utilizando um procedimento denominado Reação de Finkelstein,⁵⁹ o qual envolve o tratamento de um haleto com iodeto de sódio, em acetona, via reação de substituição nucleofílica $\text{S}_{\text{N}}2$, conforme mostrado no esquema 25.

ESQUEMA 25

A 3-iodometilbutenolida (**93**) assim obtida com um rendimento de 82%, foi então submetida à reação de substituição nucleofílica utilizando uma solução de NaHCO_3 (10%) em acetona e água, entretanto, apesar do iodo ser um melhor “*leaving group*” do que o bromo, mais uma vez, não ocorreu a reação desejada.

Com as tentativas frustradas de realização dessas reações de substituição, pôde-se concluir que a 3-bromometilbutenolida (**83**) é um composto muito sensível frente a agentes nucleofílicos relativamente fortes, tais como alcóxidos e hidróxidos, mas pouco reativo com relação a agentes nucleofílicos fracos, tais como carbonatos e bicarbonatos.

Halo-compostos são frequentemente preparados a partir de álcoois.⁵¹ Contudo, a reação inversa de transformação de haleto de alquila em álcoois, apesar de ser potencialmente interessante, é pouco utilizada.⁵¹ Estudos demonstram que a troca de um haleto por um grupo aciloxi, seguida de hidrólise, é um dos métodos comumente usados com este propósito.⁶⁰ Em virtude disso, a realização da reação da 3-bromometilbutenolida (**83**) com acetato de potássio⁶¹ seguida de hidrólise alcalina,^{61a,62} deveria produzir o álcool **92** desejado, conforme mostrado no esquema 26.

ESQUEMA 26

Nesse sentido, a reação do brometo **83** com acetato de potássio em acetonitrila forneceu o composto **94** com 43% de rendimento. Essa mesma reação, quando realizada em presença de “18-crown-ether” forneceu melhores rendimentos do composto **94** (66%), pois esses materiais possuem a propriedade de se complexar com o cátion do agente nucleofílico e catalisar as reações de substituições nucleofílicas sob diferentes condições reacionais. Devido a complexação do cátion na cavidade do “crown-ether”, o ânion CH₃COO⁻ torna-se um nucleófilo altamente reativo, pois, nessas condições, encontra-se fracamente solvatado. Posterior hidrólise do composto **94**, realizada com carbonato de potássio (5%) em metanol à temperatura ambiente, forneceu a 3-hidroxi-metilbutenolida (**92**) com 33% de rendimento. A reação de hidrólise do acetato **94** também foi realizada com CH₃COCl em etanol,^{61c} mas o produto obtido não foi o composto desejado, tendo ocorrido abertura do anel da lactona (confirmada pela análise via ¹H-RMN que mostrou a presença de um próton ácido na região de 9,8 ppm) e adição de próton à dupla ligação carbono-carbono.

Na tentativa de encontrar outras condições reacionais suaves para a realização de substituição de haletos em moléculas contendo outras funções reativas, investigou-se a possibilidade de realizar a substituição do átomo de bromo do composto **83** utilizando o formiato de trietilamônio, conforme mostrado no esquema 27. Este reagente foi relatado como sendo bastante útil para converter brometos alílicos nos correspondentes formiatos alílicos,^{60,61b,63} através do mecanismo geral também mostrado no esquema 27. A hidrólise posterior desses formil-ésteres formados pode ser realizada utilizando meios levemente básicos ou meios ácidos.⁶⁰

A reação da 3-bromometilbutenolida (**83**) com formiato de trietilamônio forneceu o composto **95** com 67% de rendimento, o qual foi posteriormente hidrolisado em meio ácido, para garantir que o anel lactônico não fosse clivado, fornecendo a 3-hidroxi-metilbutenolida (**92**) desejada com 78% de rendimento, conforme mostrado no esquema 27.

ESQUEMA 27

MECANISMO GERAL:

De acordo com resultados publicados na literatura,⁵⁹ substratos alílicos sofrem reações de substituição nucleofílica rapidamente, as quais, geralmente, são acompanhadas de certos tipos de rearranjos alílicos. Quando esses substratos são tratados com agentes nucleofílicos sob condições reacionais de substituição nucleofílica S_N1 , dois produtos são usualmente obtidos, pois o carbocátion alílico formado é um híbrido de ressonância, conforme mostrado abaixo:

Diversos exemplos da literatura mostram a formação de uma mistura de álcoois quando um íon hidróxido, ou um outro nucleófilo reage com um haleto de alquila alílico.⁵⁹ A substituição nucleofílica em um carbono alílico também pode seguir um mecanismo S_N2 , conforme já mostrado anteriormente nas reações efetuadas, em que rearranjos alílicos também podem ocorrer,⁵⁹ seguindo um mecanismo no qual observa-se um ataque do nucleófilo no carbono- γ , conforme mostrado abaixo:

A substituição na posição γ , estericamente desfavorável, pode retardar a reação de substituição nucleofílica normal via S_N2 . No nosso caso, além da possibilidade de ocorrer rearranjos, o ataque do nucleófilo à carbonila da lactona com subsequente abertura do anel lactônico, pode levar a outras reações concorrentes, como polialquilações e polimerizações. Este pode ter sido um dos fatores que contribuíram para os insucessos ou baixos rendimentos obtidos nas reações de substituição da bromobutenolida **83**.

Como a preparação do formil-éster **95** mostrou ser um método conveniente para preparação do álcool **92** desejado, conforme mostrado no esquema 27, optou-se pela utilização desse método para a preparação da 3-hidroximetilbutenolida (**92**), que foi obtido com 44% de rendimento a partir da 3-bromometilbutenolida (**83**).

A reação subsequente a ser efetuada deveria ser a proteção da hidroxila do composto **92**, para possibilitar a realização posterior das reações de hidrogenação catalítica enantiosseletiva com diferentes catalisadores assimétricos. Assim, para efetuar essa reação de proteção, a 3-hidroximetilbutenolida (**92**) foi deixada reagir com NaH e brometo de benzila em THF à temperatura de 60°C durante 4 horas. Entretanto, nessas condições, não foi obtido resultado satisfatório, pois ocorreu a decomposição total do material de partida, provavelmente por ter sido utilizado hidreto de sódio, que, talvez, tenha sido uma base forte demais e capaz de abstrair também o próton ácido da posição α à carbonila da 3-hidroximetilbutenolida (**92**), levando as reações subseqüentes indesejadas.

Em uma nova tentativa de proteger a hidroxila do composto **92**, realizou-se a reação com TBAF (fluoreto de tetrabutylamônio) e brometo de benzila em DMF, obtendo-se o composto **96** desejado com 37% de rendimento, conforme mostrado no esquema 28.

ESQUEMA 28

Esta etapa sintética ainda poderá ser otimizada, pois, acredita-se que o baixo rendimento obtido tenha sido causado pelo próprio TBAF (fluoreto de tetrabutylamônio) utilizado, já que esse reagente encontrava-se disponível em nosso laboratório apenas em solução 1 mol/litro em

THF. Além disso, diversos exemplos sintéticos demonstram que a mistura TBAF/THF também pode agir como eficiente reagente de desproteção da função hidroxila.⁶⁴ Como o composto **96** foi obtido com baixos rendimentos (37%) quando se utilizava solução de TBAF em THF e utilizando DMF como solvente, um novo procedimento foi realizado para a obtenção do composto **96**, na tentativa de melhorar o rendimento final.

As condições típicas de benzilação (brometo de benzila, hidreto de sódio em dimetilformamida⁶⁵) são fortemente alcalinas e geralmente levam à decomposição da lactona, por abertura do anel lactônico. Logo, a benzilação sob condições neutras ou ácidas são preferidas e podem ser realizadas por meio dos tricloroacetimidatos.⁶⁶

A síntese de tricloroacetimidatos tem ganhado considerável importância nos últimos anos em função de suas várias utilizações:

- 1) Possibilidade de introdução de funções nitrogenadas em moléculas, via rearranjos alílicos ou alênicos;
- 2) Bastante utilizados na síntese de glicosídeos e oligosacarídeos;
- 3) Possibilidade de realizar ciclofuncionalizações estereocontroladas de duplas ligações através de intermediários heterocíclicos;
- 4) Realização de benzilação do grupo hidroxila através de benzil-tricloroacetimidatos;
- 5) Possibilidade de sintetizar nitrilas arílicas, por desidratação de suas aldoximas via tricloroacetimidatos.

Tendo como objeto de estudo o item 4 acima, o composto 3-benziloxi-metilbutenolida (**96**) foi obtido com altos rendimentos (75%). Para isso, preparou-se inicialmente o benzil-tricloroacetimidato de acordo com a equação 1 abaixo (onde 'R' é um grupo hipotético):

EQUAÇÃO 1:

Existem inúmeros métodos descritos na literatura para realizar a preparação desses ésteres imídicos, conforme a reação acima ilustrada, via utilização de hidreto de sódio em éter etílico,⁶⁷ hidreto de sódio em tetra-hidrofurano,⁶⁸ carbonato de potássio em diclorometano,⁶⁹ sódio metálico em tetra-hidrofurano,⁷⁰ metóxido de sódio em metanol e isopropóxido de lítio em metanol,⁷¹ entre outros. Esses métodos, contudo, necessitam de um meio reacional sob atmosfera inerte e reações realizadas sob condições absolutamente anidras. Além disso, os tricloroacetimidatos obtidos precisam ser purificados por cromatografia e ou por destilação antes de serem utilizados nas reações subsequentes. Foi também observado que parte do substrato

(especialmente no caso de tricloroacetimidatos alílicos) sofre rearranjo alílico em alguns casos de purificação cromatográfica, levando à sua decomposição; sendo então viável a utilização de um outro método de purificação do produto obtido. Em função disso, o novo método empregado para a obtenção da 3-benziloximetilbutenolida (**96**), mostrado no esquema 29, envolveu a reação do álcool benzílico (**97**), dissolvido em diclorometano, com uma solução aquosa de hidróxido de potássio (50%) e quantidades catalíticas de TBAF (fluoreto de tetrabutilamônio), sob vigorosa agitação à temperatura de -15°C . Depois de 5 minutos, a tricloroacetoneitrila foi adicionada gota a gota e, após três horas de reação, obteve-se o composto **98** com 97% de rendimento.

ESQUEMA 29

O benzil-tricloroacetimidato (**98**) mostrou ser um reagente versátil na benzilação de grupos hidroxilas por catálise ácida, produzindo o correspondente éter benzílico com bons rendimentos. Assim, o tratamento da 3-hidroximetilbutenolida (**92**) com o benzil-tricloroacetimidato (**98**), dissolvido em uma mistura de diclorometano:ciclohexano na proporção de 2:1 respectivamente, utilizando o ácido trifílico como catalisador,³³ forneceu a 3-benziloximetilbutenolida (**96**) desejada com 78% de rendimento, após purificação em coluna cromatográfica de sílica gel eluindo-se com uma mistura de *n*-hexano:acetato de etila na proporção de 3:7 respectivamente. Várias outras combinações de solventes também foram testadas para a realização da reação de benzilação, tais como *n*-hexano:diclorometano (2:1), ciclohexano:diclorometano (2:1), dioxano e tetra-hidrofurano, entretanto, não forneceram rendimentos satisfatórios.

Considerando um mecanismo hipotético para a promoção dessas reações com o ácido trifílico e seus derivados,^{72,73} foi estimado que um bom promotor desta classe de reações poderia originar facilmente um triflato não nucleofílico e um ativador deficiente de elétrons. Este ativador deficiente de elétrons teria suficiente afinidade pelo nitrogênio, por duas razões:

- 1) produz mudanças eletrônicas levando à formação de um carbono anomérico deficiente de elétron, cuja carga pode ser contrabalançada pelo triflato não nucleofílico;

2) pode ligar-se ao nitrogênio de maneira suficientemente forte para que esta espécie não se rearranje e, conseqüentemente, tornando-se um grupo aceptor competitivo para ativar o composto doador.

Diante dessas considerações, foi proposto um mecanismo para a reação de benzilação, conforme mostrado no esquema 30.

ESQUEMA 30

Em seguida, com o intuito de se obter mais um derivado da 3-hidroximetilbutenolida (**92**), a hidroxila livre do composto **92** foi protegida com metoximetil-éter (MOM), conforme mostrado no esquema 31.

ESQUEMA 31

A reação de proteção do grupo hidroxila do composto **92** foi realizada com cloreto de metoximetil-éter em diclorometano anidro e diisopropiletilamina (DPEA).⁷⁴ A mistura reacional permaneceu sob agitação à temperatura ambiente por 12 horas, fornecendo o composto **99** com 70% de rendimento.

A grande utilidade da reação de hidrogenação assimétrica com complexos quirais de ródio e rutênio é demonstrada com uma grande variedade de substratos, incluindo olefinas, cetonas e outros compostos insaturados. Geralmente, altos rendimentos químicos e elevadas purezas ópticas acompanham este tipo de reação.^{29,30,50}

A hidrogenação catalítica assimétrica tem sido intensamente estudada. Esse tipo de reação envolve a adição de hidrogênio a uma dupla ligação na presença de um catalisador de metal de transição e ligantes quirais. Em muitas reações enantiosseletivas envolvendo catálise, o substrato, os ligantes, o metal e os reagentes estequiométricos estão todos envolvidos no estado de transição da etapa determinante do processo reacional.⁴³

Um típico ciclo de hidrogenação assimétrica é mostrado no esquema 32.

ESQUEMA 32

Nessa representação esquemática, o ligante quiral, usualmente um quelante difosfínico, permanece ligado ao metal durante o ciclo catalítico. O complexo catalítico A (o qual é mostrado simplificado sem estar coordenado com as moléculas do solvente) complexa-se ao substrato B para formar o intermediário C (etapa 1). A adição oxidativa de hidrogênio molecular ao metal produz D (etapa 2) e é seguida pela transferência do átomo de hidrogênio para o substrato para originar o complexo E (etapa 3). A transferência de um segundo átomo de hidrogênio e a subsequente quebra do complexo metálico forma o produto reduzido F, regenerando o catalisador A e completando o ciclo catalítico. Uma eficiente síntese assimétrica é

possível porque cada novo centro quiral é criado enquanto o substrato faz parte do complexo quiral (portanto com estados de transição diastereoméricos). O ciclo catalítico ilustrado não é somente um possível mecanismo, mas representa o mecanismo-base da hidrogenação assimétrica homogênea para a maioria dos catalisadores homogêneos.

Estudos mecanísticos dessa reação demonstram que a complexação do substrato pró-quiral com o catalisador (etapa 1 do esquema 32) produz dois complexos diastereoméricos, em proporções diferentes, os quais entram em equilíbrio. A etapa seguinte do processo é a adição oxidativa de hidrogênio molecular (etapa 2 do esquema 32), que geralmente é irreversível e determinante da velocidade reacional.

Como a enantiosseletividade é determinada cineticamente pela adição oxidativa de hidrogênio envolvendo dois estados de transição diastereoméricos que possuem energias diferentes, o excesso de um enantiômero é formado via o estado de transição de menor energia. Logo, a pressão de hidrogênio, a temperatura reacional e o solvente utilizado são variáveis importantes que podem alterar o grau de diferenciação da enantioface do substrato, por estarem envolvidos nesses estados de transição, sendo este mecanismo bem demonstrado para catalisadores quirais cujo metal é ródio(I).

O mecanismo de hidrogenação catalisado por espécies de rutênio (II) d^6 pode diferir do que tem sido estudado para espécies de ródio (I) d^8 . Os complexos de rutênio (II) são caracterizados por possuírem elevados números de coordenação (seis numa estrutura octaédrica) quando comparado aos complexos de ródio (I), os quais normalmente têm uma estrutura quadrada planar e quatro números de coordenação.^{29a}

Estudos mecanísticos para esta reação mostram que a complexação do substrato a ser hidrogenado com catalisador de ródio(I) (d^8) forma dois complexos diastereoméricos, em iguais quantidades, os quais entram em equilíbrio. A próxima etapa no processo é a adição oxidativa de hidrogênio molecular. Assumindo que os complexos diastereoméricos geram enantiômeros opostos, a estereosseletividade da reação depende fortemente da velocidade relativa de adição oxidativa de hidrogênio molecular nos dois complexos diastereoméricos. Já o mecanismo de hidrogenação com complexos quirais de rutênio(II) (d^6) é diferente do mecanismo proposto anteriormente para os complexos quirais de ródio(I). Foi proposto que esse mecanismo pode envolver a reação do alceno com um hidreto de rutênio intermediário, mais rápida do que a adição oxidativa de hidrogênio molecular ao complexo catalisador-alceno.⁴²

O mecanismo da reação de hidrogenação catalisada por rutênio é caracterizado pela clivagem heterolítica de H_2 , mais rápida do que a adição oxidativa do hidrogênio no metal, no qual o estado de oxidação do rutênio (II) é mantido durante a reação.^{29a}

Para testar a eficácia desses catalisadores nas hidrogenações enantiosseletivas de duplas ligações pró-quirais, foram realizados alguns testes utilizando como composto-modelo o ácido itacônico⁷⁵ (ácido metilenosuccínico, **100**), cujos resultados - resumidos na tabela 1 - mostraram ter havido total conversão do material de partida, com formação do produto saturado (**101**) em bons rendimentos (entre 80-86%), mas com baixos excessos enantioméricos (entre 0-9% ee). Entretanto, não se pode afirmar que os catalisadores quirais utilizados encontravam-se deteriorados, mas apenas que estes podem não estar sendo seletivos para o composto modelo testado, ou seja, não foram capazes de diferenciar estereosseletivamente as faces do substrato. Dados da literatura,⁷⁶ pesquisados posteriormente, demonstram que à pressão de 50 atmosferas de hidrogênio, certos catalisadores não são seletivos na hidrogenação do ácido itacônico (**100**), portanto, a pressão de hidrogênio de 40 atmosferas utilizada poderia ter exercido uma significativa influência negativa sobre a estereosseletividade dessa reação.

TABELA 1: Hidrogenação catalítica do ácido itacônico (**100**).

Reação	Catalisador	Pressão de H ₂ (atm)	Tempo de reação (horas)	Conversão / Rendimento (%)	Pureza óptica (% ee)
1	A (+ Rh)	40	3,5	92 / 80	9
2	B (S – Rh)	40	3,5	100 / 84	0
3	C (S – Ru)	40	3,5	100 / 86	5

Catalisador **A**: trifluorometanosulfonato de (+)-[1,2-bis(2*S*,5*R*)-2,5-di-*tert*-butil-fosfolano]-benzeno-(ciclooctadieno) ródio(I)

Catalisador **B**: perclorato de [(*S*)-(-)-2,2'-bis-(difenilfosfina)-1,1'-binaftil] (1,5-ciclooctadieno) ródio(I) (complexo com THF)

Catalisador **C**: cloreto de [(*S*)-(-)-2,2'-bis-(difenilfosfina)-1,1'-binaftil]cloro(*p*-cimeno) rutênio

A hidrogenação catalítica assimétrica das butenolidas **92**, **94**, **96** e **99** para produzir os respectivos derivados da γ -butirolactona **50** mostrados no esquema 33, foi realizada na presença de quantidades catalíticas de complexos quirais de BINAP-Rh ou BINAP-Ru (quantidade molar de substrato:catalisador na proporção de 100:1 respectivamente), sob 80 atmosferas de pressão de hidrogênio em duas diferentes temperaturas (25°C ou 50°C), utilizando metanol como solvente. Os resultados obtidos estão resumidos na tabela 2. Nessas condições, a hidrogenação do formiato **95** forneceu apenas produtos de decomposição.

ESQUEMA 33

Algumas das reações realizadas não forneceram conversão total dos materiais de partida aos produtos esperados. A conversão do acetato **94** não excedeu 35% na presença dos catalisadores quirais de ródio e rutênio sob 80 atmosferas de pressão de hidrogênio, mesmo aumentando a temperatura reacional para 50 °C (reações 1-3, tabela 2). A conversão da 3-hidroximetilbutenolida **92** na reação realizada sob 80 atmosferas de pressão de hidrogênio foi de 100% com catalisador de ródio **C** à 25 °C (reação 5, tabela 2), mas não excedeu 50% de conversão quando o catalisador de rutênio **A** foi usado (reação 4, tabela 2). Por outro lado, longos tempos reacionais e alta temperatura (50°C) são essenciais para se obter uma boa conversão da 3-benziloximetilbutenolida **96** na presença de catalisadores de rutênio (reações 6-8, tabela 2). Já o composto **99** apresentou 100% de conversão na reação realizada à 25°C, mas mostrou um baixo excesso enantiomérico (reação 9, tabela 2).

Os rendimentos isolados dos derivados da γ -butirolactona **50** foram satisfatórios (70-97%) em todos os casos, exceto para a reação 3 da tabela 2, onde foi obtido 40% de rendimento da butirolactona **50b**, provavelmente em função da decomposição da butenolida **94** quando se eleva a temperatura para 50°C. Produtos de hidrogenólise foram obtidos em pequenas quantidades somente na reação de hidrogenação da butenolida **92** a qual contém um grupo hidroxila alílico não protegido. De maneira geral os produtos foram obtidos com uma larga faixa

de pureza óptica (2-100% ee), o que indicam a importante influência dos grupos protetores da função hidroxila alílica nas reações de hidrogenação assimétrica dos derivados das butenolidas estudados.

TABELA 2: Hidrogenação enantiosseletiva de derivados de butenolidas usando catalisadores quirais de ródio e rutênio, conforme o esquema 33.

Reação	Substrato	Catalisador (^a)	Tempo de reação (h)	Temperatura (°C)	Conversão (^b) de butenolida (%)	γ -butirolactonas 40			
						Produto	Rendimento (^c) (%)	% ee	$[\alpha]_D^{25}$ (^f)
1	94	A (<i>S</i> – Ru)	168	25	35	50b	94	100 (^d)	+33,1 (CHCl ₃)
2	94	C (<i>R</i> + Rh)	168	25	35	50b	70	100 (^d)	+33,1 (CHCl ₃)
3	94	B (<i>R</i> + Ru)	168	50	28	50b	40	88 (^d)	-29,1 (CHCl ₃)
4	92	A (<i>S</i> – Ru)	96	25	50	50a	97	8 (^g)	-3,7 (CHCl ₃)
5	92	C (<i>R</i> + Rh)	144	25	100	50a	84	2 (^g)	+1,0 (CHCl ₃)
6	96	A (<i>S</i> – Ru)	168	25	33	50c	74	71 (^d)	+24,3 (CHCl ₃)
7	96	A (<i>S</i> – Ru)	168	50	66	50c	78	75 (^d)	+25,7 (CHCl ₃)
8	96	B (<i>R</i> + Ru)	360	50	90	50c	80	57 (^d)	-19,5 (CHCl ₃)
9	99	B (<i>R</i> + Ru)	168	25	100	50d	97	15 (^e)	-17,5 (CHCl ₃)

(^a) Catalisadores: **A** = Cloreto de [(*S*)-(–)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil] cloro(*p*-cimeno) rutênio.

B = Cloreto de [(*R*)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil] cloro(*p*-cimeno) rutênio.

C = Perclorato de [(*R*)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil] (1,5-ciclooctadieno) ródio(I) (complexo com THF)

(^b) Conversão determinada através de análise por ¹H-RMN da mistura reacional.

(^c) Rendimento isolado baseado na quantidade de substrato transformado.

(^d) Excesso enantiomérico (% ee) determinado através de análise por HPLC usando coluna quiral Chiralpak[®] AD com detector UV (206 ou 225 nm) e mistura de *n*-hexano:isopropanol (90:10) como eluente.

(^e) Excesso enantiomérico (% ee) determinado através de análise por HPLC usando coluna quiral Chiralpak[®] AS com detector UV (215 nm) e mistura de *n*-hexano:isopropanol (85:15) como eluente.

(^f) Rotação óptica medida com polarímetro marca Schmidt+Haensch modelo HH8 ou polarímetro marca Jasco modelo DM-370.

(^g) Valor baseado no composto opticamente puro (–)-**50a** (*R* = H), $[\alpha]_D -46,3$ (c 1.22, CHCl₃), ^{48a} em função da baixa detectabilidade do produto com o detector de UV.

Através dos estudos de hidrogenações realizados, pode-se concluir que o aumento da temperatura reacional leva a um aumento da interconversão entre os dois estados de transição diastereoméricos existentes. Como consequência, a competição entre esses dois estados de transição pode diminuir a enantiosseletividade, embora tenha aumentado a porcentagem de conversão do material de partida ao produto hidrogenado de interesse, já que, cineticamente, o aumento da temperatura favorece a formação de ambos os produtos.

Do ponto de vista prático, foi bastante trabalhosa a separação do catalisador homogêneo do meio reacional, que era totalmente solúvel no solvente utilizado. Também foi bastante

trabalhosa a separação dos enantiômeros por HPLC em coluna quiral e através de cromatografia em fase gasosa utilizando coluna quiral. Os estudos de HPLC foram realizados por modificações em diferentes parâmetros, tais como a concentração da fase móvel, a estrutura dos derivados de polissacarídeos das fases estacionárias quirais, ou seja, diferentes colunas quirais foram testadas.⁷⁷ Além disso, diversas condições experimentais (rampas de temperatura e isotermas) também foram testadas nas análises por cromatografia em fase gasosa utilizando a coluna quiral “*heptakis-(2,6)-di-O-methyl-3-O-penthyl-β-cyclodextrin*”, realizadas no laboratório da Prof. Dra. Arlene Gonçalves Corrêa (DQ-UFSCar).

Segundo dados da literatura,⁷⁸ butirolactonas contendo duplas ligações carbono-carbono exocíclicas, como os compostos **90-92** mostrados na figura 5, são hidrogenadas com altos excessos enantioméricos (> 94%), sob pressão de 100 atmosferas de hidrogênio e temperatura de 50°C para que se tenham conversões satisfatórias dos substratos.

FIGURA 5: Estruturas de butirolactonas contendo duplas ligações exocíclicas.

Por outro lado, substratos de 5 membros com duplas ligações endocíclicas, como as butenolidas estudadas por nós e os compostos **105-111** mostrados na figura 6, são hidrogenados por complexos de ródio e rutênio com baixas enantiosseletividades. A estereosseletividade na hidrogenação assimétrica desses compostos depende muito das posições relativas da dupla ligação carbono-carbono e da função oxigenada. Para as reações de hidrogenação de compostos insaturados catalisadas por complexos de rutênio, elevada enantiosseletividade geralmente tem sido obtida somente com substratos que possuem outro grupo funcional vizinho à posição insaturada.⁷⁸ Essas reações ocorrem através de um controle por quelação, na qual a complexação do substrato com a espécie metálica do catalisador (de rutênio, por exemplo) é essencial para produzir uma elevada enantiosseletividade, conforme mostrado na figura 6.

FIGURA 6: Complexação do rutênio com compostos exocíclicos e endocíclicos e excessos enantioméricos obtidos para os produtos de hidrogenação.

Substratos que possuem dupla ligação exocíclica podem formar os complexos quelatados **105-108**, nos quais a parte olefínica e o oxigênio funcional se coordenam simultaneamente com o metal. Por outro lado, a hidrogenação via os complexos **109** e **110**, nos quais somente a dupla ligação se coordena com o metal, resulta em baixa enantiosseletividade. Embora a formação do complexo quelatado seja difícil para **111**, a alta basicidade do oxigênio do éter cíclico permite uma interação transitória entre o oxigênio e o rutênio, contribuindo para um aumento da enantiosseletividade.

No nosso caso, os resultados obtidos com complexos de ródio e rutênio indicam que a quelação do substrato com o centro metálico do catalisador é fortemente afetada pelo tipo de substituinte ligado ao esqueleto da butenolida de partida. Os produtos de hidrogenação assimétrica da 3-hidroximetilbutenolida (**92**) catalisada por complexos de BINAP-Ru ou BINAP-Rh mostraram um baixo excesso enantiomérico (2-8% ee, reações 4 e 5 da tabela 2), devido a transesterificação intramolecular induzida pela hidroxila livre do composto **92**. A hidrogenação da butenolida protegida com o grupo MOM (**99**) levou a um baixo excesso enantiomérico (15% ee, reação 9 da tabela 2), provavelmente porque o oxigênio etéreo do substituinte não tem uma boa propriedade de quelação com o centro metálico do catalisador. Já, os produtos obtidos da hidrogenação da butenolida **96** com os catalisadores de rutênio **A** e **B** apresentaram melhor pureza óptica (57-75% ee, reações 6-8 da tabela 2). Provavelmente, os

elétrons π do anel aromático interagem com o centro metálico do catalisador quiral, gerando um complexo mais estável, contribuindo, portanto, para um aumento da enantiosseletividade da reação de hidrogenação enantiosseletiva. Entretanto, o impedimento estérico do grupo benzila faz com que necessite de uma temperatura mais elevada e maiores tempos reacionais (reação 8 da tabela 2). Por outro lado, embora se tenha obtido baixos resultados de conversão, os produtos obtidos da hidrogenação da butenolida **94**, protegida com grupo acetila, nas reações catalisadas por complexos metálicos de ródio e rutênio à temperatura de 25°C, exibiram excelente pureza óptica (100% ee, reações 1 e 2 da tabela 2). Esses resultados reforçam a importância da simultânea complexação do centro metálico do catalisador com a carbonila do substituinte alquila da butenolida. Esses resultados de indução quiral foram bastante interessantes, já que com substratos endocíclicos geralmente são obtidos excessos enantioméricos de apenas 10-20%, conforme consta na literatura especializada⁷⁸ (ver figura 6).

Diante dos resultados obtidos nos estudos realizados, tentou-se proteger a função hidroxila da butenolida **92** com um grupo protetor quiral, a fim de promover uma dupla diferenciação, que parte de um substrato pró-quiral que já contenha um centro quiral a ele ligado e se realiza a hidrogenação com um catalisador assimétrico, permitindo assim aumentar a estereosseletividade da reação e a conversão aos produtos de interesse.

Tentou-se então reagir a hidroxila livre da butenolida **92** com um amino-ácido quiral por meio de esterificação da função ácida do amino-ácido. Reações de carboxilatos com haletos de alquila^{79,80} são simples e gerais, mas não são extensivamente utilizadas como método de preparação de ésteres. Entretanto, essas reações podem ser realizadas via catálise por transferência de fase ou via sais de carboxilato de sódio. Trata-se de um método que envolve condições reacionais suaves e que pode ser aplicado a compostos sensíveis a ácidos ou bases. Nessas reações, a função nitrogenada do amino-ácido quiral deve estar protegida para que não ocorra a sua racemização no meio reacional.

Não dispondo de amino-ácidos quirais em nosso laboratório, foram realizados testes com amino-ácidos racêmicos para comprovar a viabilidade do método a ser utilizado. Uma vez comprovada a viabilidade do método, o mesmo foi testado com um amino-ácido quiral.

Como a etapa de proteção do amino-ácido ocorreu com baixos rendimentos, partiu-se para a utilização de um amino-ácido comercial protegido com N-BOC. Esse produto foi escolhido porque o grupo protetor BOC (*tert*-butiloxicarbonil) é resistente a pressões elevadas de hidrogênio. Partindo-se então da L-BOC-Serina (**112**) comercial ($\alpha_D = -3,6$ em CH_3COOH) realizou-se a sua reação com a 3-bromometilbutenolida (**83**) via catálise de transferência de fase (método A) e via sais de sódio (método B), conforme mostrado nos esquemas 34 e 35.

ESQUEMA 34 (método A): **ESQUEMA 35 (método B):**

Por se tratar de um amino-ácido com cadeia hidrofílica,⁸⁰ o método B, com a utilização de dimetilformamida como solvente, forneceu melhores rendimentos do produto **113** de interesse, embora tenha havido alguma dificuldades de se encontrar um bom método de extração, já que o produto final é muito solúvel em água. O melhor resultado foi obtido quando o DMF foi eliminado através de um fluxo de ar comprimido, para posteriormente realizar uma extração da fase orgânica utilizando como solvente acetato de etila e água, evitando assim que o DMF carregasse o produto para a fase aquosa.

Uma vez obtida a butenolida **113**, protegida com um amino-ácido quiral, com 78% de rendimento, partiu-se novamente para os estudos de sua hidrogenação enantiosseletiva, conforme mostrado no esquema 36.

ESQUEMA 36

Como o composto **113** já possui um centro quiral que pode induzir certa enantiosseletividade, foi testado um catalisador heterogêneo não quiral de Pd suportado sobre carvão ativo, para verificar a eficiência da indução assimétrica desse centro quiral sobre a hidrogenação da dupla ligação da butenolida.⁸¹ A reação com o catalisador de paládio (5%) suportado sobre carvão ativo foi realizada utilizando-se uma pressão de hidrogênio de apenas 2 atmosferas, durante um período de 12 horas sob forte agitação à temperatura ambiente, fornecendo o composto **114** com 77% de rendimento, sem a ocorrência de reações paralelas e com total conversão do material de partida. Verificou-se, entretanto, a presença de sinais duplicados no espectro de ¹³C-RMN referentes aos carbonos do anel lactônico, além de dois sinais no espectro de ¹H-RMN referentes ao próton do grupo –NH, o que indica a presença de dois diastereoisômeros do composto **114**, na proporção de 75:25 respectivamente. A proporção dos diastereoisômeros do composto **114** foi também confirmada através de HPLC utilizando uma coluna quiral do tipo Chiralcel® OD-H, eluindo-se com 95% de n-hexano, 5% de isopropanol e ácido trifluoroacético como aditivo na proporção de 0,1% em relação ao volume total da fase móvel, que demonstrou maior sensibilidade do que a análise por RMN. Por esse método via HPLC, foi determinada uma proporção de diastereoisômeros de 88:11, ou seja, um excesso diastereomérico de 77% do composto **114**.

Com o intuito de se comparar os resultados desse último estudo, realizou-se também a hidrogenação enantiosseletiva do composto **113** com o catalisador cloreto de [(S)-(–)-2,2'-bis-(difenilfosfina)-1,1'-binaftil]cloro(*p*-cimeno) rutênio, o qual havia fornecido os melhores resultados anteriormente. A reação de hidrogenação foi realizada sob 70 atmosferas de pressão de hidrogênio durante 7 dias de agitação à temperatura ambiente (25°C), obtendo-se 50% de conversão do material de partida, com a formação dos dois diastereoisômeros esperados, na proporção de 2:1 respectivamente, segundo análise por ¹³C-RMN. Tentativas de separação dos

produtos obtidos por cromatografia em coluna de sílica gel, eluindo-se com *n*-hexano:acetato de etila na proporção de 7:3 respectivamente, foram infrutíferas, pois os mesmos (material de partida e diastereoisômeros formados) apresentam “ R_f ” muito próximos. A proporção dos diastereoisômeros foi também confirmada através de HPLC utilizando uma coluna quiral do tipo Chiralcel® OD-H, obtendo-se nessas condições um excesso diastereomérico de 33% do composto **114**. Esse estudo utilizando amino-ácidos mostrou-se um pouco trabalhoso, em função da inexperiência com esta classe de compostos, mas foram bastante úteis para se verificar a influência da hidrogenação enantiosseletiva em compostos já contendo um centro quiral.

Também foram testadas as reações de proteção da 3-hidroxi-2-metilbutanolida (**92**) com (–)-mentol, uma vez que consta na literatura a descrição de diversos estudos em que a hidrogenação de butenolida, cuja função hidroxila encontra-se protegida com mentol opticamente ativo, ocorre com completo stereocontrole, fornecendo lactonas enantiomericamente puras utilizando como catalisador paládio (5%) suportado sobre carvão ativo.⁸² Por isso, tentou-se proteger o grupo hidroxila do composto **92** com o (–)-mentol (**115**), conforme mostrado no esquema 37, utilizando tricloroacetimidatos como intermediários.

ESQUEMA 37

A etapa de formação do mentol-tricloroacetimidato (**116**) procedeu-se com bons resultados (80% de rendimento), após o tratamento do mentol com tricloroacetoneitrila em diclorometano e DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno) sob atmosfera de nitrogênio.⁸³ Entretanto, a etapa seguinte, de reação de **116** com a 3-hidroxi-2-metilbutanolida (**92**) não forneceu resultados satisfatórios, observando-se a decomposição dos materiais de partida. Esta reação também foi testada utilizando ácido trifílico e TMSOTf (trimetilsilil-trifluorometanosulfonato) como catalisadores, mas o resultado obtido foi a degradação total dos materiais de partida. Dessa maneira, pode-se concluir que o mecanismo envolvido no processo gerou um rearranjo do

carbocátion formado já que o mesmo não é estabilizado se levarmos em conta o mecanismo proposto anteriormente para esse tipo de reações.

Para tentar contornar esse problema, inverteu-se a ordem da reação com o tricloacetimidato, mostrada anteriormente no esquema 37, realizando-se inicialmente a reação de formação da butenolida protegida **118** com o grupo tricloroacetimida e, em seguida, reagindo-se com mentol, conforme mostrado no esquema 38.

ESQUEMA 38

A formação do composto **118** procedeu-se com bom rendimento (78%), mas a etapa de sua reação com o mentol em presença de TMSOTf (trimetilsilil-trifluorometanosulfonato) ou $\text{BF}_3(\text{Et}_2\text{O})$ para obter o composto protegido **117** não forneceu resultados satisfatórios. A reação foi acompanhada por cromatografia de camada delgada, desde a temperatura de -78°C até a temperatura ambiente, observando-se apenas a presença dos materiais de partida.

Com o intuito de obter a 3-mentiloximetilbutenolida (**117**), realizou-se a reação entre a 3-hidroxiometilbutenolida (**92**) e o (-)-mentol (**115**) via esterificação,⁸⁴ conforme mostrado no esquema 39.

ESQUEMA 39

Essa reação foi realizada utilizando benzeno como solvente e quantidades catalíticas de ácido *para*-toluenosulfônico (APTS), em diferentes temperaturas, com remoção contínua da água formada na reação. Após 8 horas de reação à temperatura de 120°C, observou-se a degradação da 3-hidroximetilbutenolida (**92**) e a recuperação do mentol. A reação foi então repetida à temperatura de 80°C, acompanhando-se o seu desenvolvimento por cromatografia em fase gasosa durante 3 dias, mas, não foi observada nenhuma conversão dos materiais de partida.

Tentou-se então realizar a obtenção direta do éter **117**, por ação do cloreto de zinco mediando a eterificação entre o 3-hidroximetilbutenolida (**92**) e o (–)-mentol (**115**) em dicloroetano.⁸⁵ A reação foi acompanhada por cromatografia em fase gasosa durante um período de 20 horas, mas não foi observada nenhuma reação. Diante disso, aqueceu-se a mistura reacional 60°C, mas, mesmo assim, não foi observado nenhum consumo dos materiais de partida. Temperaturas superiores a 60°C degradaram a 3-hidroximetilbutenolida (**92**).

Em seguida, realizou-se reação da 3-bromometilbutenolida (**83**) com o (–)-mentol (**115**) em presença de óxido de prata,⁸⁶ com o intuito de se obter o composto **117** desejado, através de um processo envolvendo a captura do bromo pelo íon prata e o subsequente ataque da hidroxila do álcool via reação do tipo S_N2 , conforme mostrado no esquema 40. A reação foi mantida sob agitação à temperatura ambiente durante 10 dias, sob atmosfera de nitrogênio e devidamente protegida da luz para evitar a degradação do óxido de prata, mas, apesar disso, observou-se apenas a presença dos materiais de partida inalterados. A reação foi repetida sob aquecimento a 80°C e observou-se na mistura reacional a presença de mentol e a degradação da 3-bromometilbutenolida (**83**). Como o átomo de bromo poderia não estar sendo um bom grupo de saída, este foi substituído por iodo, obtendo-se então a 3-iodometilbutenolida (**93**) com 80% de rendimento, por meio de reação do composto **83** com iodeto de sódio em acetona, cuja troca de haletos foi praticamente instantânea. Novamente, realizou-se a reação com óxido de prata, mas não foram obtidos resultados satisfatórios, tendo sido recuperados os materiais de partida à temperatura ambiente ou obtidos subprodutos oriundos da degradação da 3-iodometilbutenolida (**93**) sob aquecimento.

ESQUEMA 40

A proteção de um grupo hidroxila utilizando o mentol como grupo protetor mostrou-se interessante, uma vez que Hanessian e colaboradores⁸⁷ mostraram o uso de butenolidas quirais derivadas de *L*-ácido glutâmico, *D*-ribonolactona e *D*-mannitol como estruturas versáteis para a realização da síntese estereosseletiva de butirolactonas α , β ou γ substituídas.

Reações de cicloadição altamente estereosseletiva de butenolidas derivadas da *D*-ribonolactona⁸⁸ e piranosídeos⁸⁹ também foram relatadas na literatura. Recentemente, Feringa e colaboradores⁸² mostraram que a 5-(1-mentiloxi)-2(5*H*)-furanona (**120**) é um excelente bloco construtor quiral com diversas aplicações sintéticas. O procedimento utilizado na síntese do composto **120** está mostrado no esquema 41.

ESQUEMA 41

Diversos trabalhos na literatura⁹⁰ descrevem reações com a 5-hidroxifuranona (**119**) em reações via S_N1 . Acredita-se que nessas furanonas o mecanismo se processe via a formação de um carbocátion e de moléculas de H_2O . Neste caso, o carbocátion formado é muito estabilizado e reage facilmente pelo ataque da hidroxila do álcool. Esta poderia ser a causa de as reações não ocorrerem com a 3-hidroximetilbutenolida (**92**) de interesse, já que o carbocátion formado não seria suficientemente estável, ou seja, trata-se de um carbocátion que dificilmente se formará e, por causa disso, as reações não ocorrem através desse intermediário. Logo, para se obter o composto protegido com o mentol quiral foi também realizada a reação da

3-hidroximetilbutenolida (**92**) com um agente derivatizante quiral, o (+)-cloroformiato de mentila (**121**),⁹¹ conforme mostrado no esquema 42.

ESQUEMA 42

A reação foi realizada utilizando piridina e diclorometano anidros sob atmosfera de nitrogênio, deixando-se a mistura reacional sob agitação à temperatura ambiente durante 4 horas, fornecendo o composto **122** de interesse com 53% de rendimento. Observou-se que durante a reação um pouco da butenolida **92** polimerizou-se em função do meio básico. Por causa disso, repetiu-se essa reação a 0°C, mas, mesmo nessa temperatura, ocorreu a formação de pequena quantidade de polímero, o que não alterou o rendimento do produto final.

Uma vez obtido o carbonato **122** de interesse, este foi submetido a reações de hidrogenação utilizando o catalisador heterogêneo de paládio e o catalisador assimétrico de rutênio, conforme mostrado no esquema 43.

ESQUEMA 43

Inicialmente, efetuou-se a reação de hidrogenação do composto **122** utilizando Pd (5%) suportado sobre carvão ativo como catalisador e metanol anidro como solvente, sob 2 atmosferas de pressão de hidrogênio e 5 horas de agitação à temperatura de 25°C. Essa reação ocorreu de maneira estereosseletiva, fornecendo o composto hidrogenado **123** com 88% de rendimento e

100% de conversão do material de partida ao produto desejado. O composto **123** foi obtido com 56% de excesso diastereomérico, determinado através de análise por HPLC em uma coluna quiral do tipo Chiralpack AD, eluindo-se com *n*-hexano:isopropanol na proporção de 90:10 respectivamente. Realizou-se também a reação de hidrogenação do composto **122** utilizando o catalisador cloreto de [(*S*)-(-)-2,2'-bis-(difenilfosfino)-1,1'-binaftil]cloro(*p*-cimeno) rutênio, metanol anidro como solvente, sob agitação durante 7 dias à temperatura de 50°C e 80 atmosferas de pressão de hidrogênio. Essa reação produziu 100% de conversão do material de partida, com a formação de apenas um diastereoisômero (100% ed) do composto hidrogenado **123** com 80% de rendimento, segundo análise por ¹³C-RMN, ¹H-RMN e HPLC utilizando coluna quiral.

Com o intuito de elucidar a reatividade mostrada pelos diferentes substratos frente à reação de hidrogenação utilizando o catalisador quiral de rutênio (cloreto de [(*S*)-(-)-2,2'-bis-(difenilfosfino)-1,1'-binaftil]cloro(*p*-cimeno) rutênio), resolveu-se realizar alguns cálculos teóricos de geometria e de energia para as espécies reativas, sob a supervisão do Dr. Cláudio Francisco Tormena (ex-jovem pesquisador do DQ-FFCLRP-USP e atual docente do Instituto de Química da UNICAMP), com o objetivo de estudar o mecanismo de complexação do catalisador assimétrico com os substratos hidrogenados até o momento, bem como estudar a influência dos grupos protetores da função hidroxila. Os estudos computacionais realizados até o momento, demonstram que a ocorrência de mais de um ponto de complexação entre o substrato e o centro metálico do catalisador assimétrico diminui a energia de ativação do intermediário-chave, aumentando a atividade catalítica e resultando em alta estereosseletividade.

Para melhor posicionar esse assunto, será feita uma breve introdução sobre os métodos computacionais utilizados para, em seguida, voltarmos a discutir os resultados obtidos.

3.1 - Introdução aos métodos de cálculos teóricos:

Recentemente, estudantes e pesquisadores experimentais têm utilizado programas computacionais para o estudo teórico de reações químicas. A química computacional simula estruturas e reações químicas baseadas, inteiramente ou em parte, nas leis fundamentais da física. Alguns métodos podem ser usados para modelizar não somente moléculas estáveis, mas também moléculas de vida curta, intermediários reacionais instáveis e estados de transição. Logo, a química computacional tem sido de grande importância para os estudos experimentais, podendo prever e até mesmo explicar diversos resultados experimentais.

Há duas grandes áreas da química computacional envolvidas no estudo das estruturas de moléculas e sua reatividade: a mecânica molecular e a teoria da estrutura eletrônica.⁹² Ambas realizam alguns tipos de cálculos:

- a) otimização de geometria, que localiza a menor energia da estrutura molecular (arranjo espacial dos átomos);
- b) cálculo de energia de uma estrutura molecular;
- c) cálculo das frequências vibracionais de moléculas – apenas disponíveis em métodos *ab initio*.

Mecânica Molecular: simula o uso das leis da física clássica para prever a estrutura e as propriedades das moléculas. Os cálculos de mecânica molecular não explicitam o tratamento de elétrons no sistema molecular. Eles executam os cálculos baseados em interações dos núcleos e os efeitos eletrônicos são incluídos no campo de força através de uma parametrização. O método é de fácil execução, mas apresenta muitas limitações já que não considera os efeitos eletrônicos.

Métodos de Estrutura Eletrônica: Os métodos de estrutura eletrônica aplicam as leis da mecânica quântica para realizar os cálculos teóricos, que podem ser empregadas para determinar a energia e outras propriedades da molécula, através da resolução da equação de Schrödinger. Existem dois métodos de estrutura eletrônica: os métodos *semi-empíricos* e os métodos *ab initio*. Os métodos *semi-empíricos* utilizam parâmetros derivados de dados experimentais para simplificar os cálculos. Eles resolvem de forma aproximada a equação de Schrödinger que depende da avaliação de parâmetros apropriados para o tipo de sistema químico sob investigação. Já os métodos *ab initio*, diferentemente da mecânica molecular e dos métodos *semi-empíricos*, não utilizam nenhum parâmetro experimental, seus cálculos são baseados em leis da mecânica quântica utilizando apenas os valores da velocidade da luz, massa, carga do elétron e dos núcleos e a constante de Planck.⁹²

Dentre os métodos *ab initio*, existe o método de Hartree–Fock (HF), que não leva em conta a correlação eletrônica, e o método MP2 (teoria de perturbação de segunda ordem Møller–Plesset) que leva em conta as interações individuais entre os elétrons (correlação eletrônica).⁹² Este método de correlação eletrônica produz melhores resultados do que os cálculos em HF porém necessita de melhores recursos computacionais e de um maior tempo de máquina para a realização dos cálculos.

Outro método que vem sendo muito utilizado é o método funcional de densidade (DFT).⁹² A teoria DFT é baseada na estratégia de modelizar a correlação dos elétrons *via* um

modelo funcional geral da densidade do elétron (ρ). No DFT, a energia eletrônica do estado fundamental é completamente determinada pela função densidade do elétron ρ ; em outras palavras, existe uma correspondência entre a densidade do elétron do sistema e a energia. O problema é que não se conhece uma expressão analítica desta função (funcional) densidade do elétron, uma alternativa encontrada para a sua obtenção é utilizar as equações de Hartree-Fock e, através de um processo auto-consistente, determinar qual a melhor função ρ que minimiza a energia total do sistema.⁹²

Segundo os trabalhos de Kohn e Sham,⁹² o funcional aproximado empregado pelos atuais métodos DFT divide a energia eletrônica em vários termos:

$$E = E^T + E^V + E^J + E^{XC} \quad (1)$$

onde:

E^T é o termo energia cinética (movimento dos elétrons);

E^V inclui os termos que descrevem a energia potencial de atração núcleo-elétron e de repulsão núcleo-núcleo;

E^J é o termo de repulsão elétron-elétron;

E^{XC} é o termo de correlação-troca “*exchange-correlation*” e inclui a parte restante das interações elétron-elétron.

Todos os termos, exceto a repulsão núcleo-núcleo, são funções da densidade de elétrons ρ . $E^T + E^V + E^J$ correspondem à energia clássica da distribuição de carga ρ . Hohenberg e Kohn⁹² demonstraram que o termo E^{XC} é determinado na totalidade pela densidade do elétron. Na prática, E^{XC} é usualmente aproximado como uma integral envolvendo somente a densidade de spin e seus gradientes:

$$E^{XC}(\rho) = \int f(\rho_\alpha(\vec{r}), \rho_\beta(\vec{r}), \nabla \rho_\alpha(\vec{r}), \nabla \rho_\beta(\vec{r})) d^3\vec{r} \quad (2)$$

onde:

ρ_α é a densidade de spin α ;

ρ_β é densidade de spin β ;

ρ refere-se a densidade total do elétron.

E^{XC} é usualmente dividido em duas partes, sendo uma de troca e outra de correlação, correspondente às interações de mesmo spin e spin mistos, respectivamente:

$$E^{XC}(\rho) = E^X(\rho) + E^C(\rho) \quad (3)$$

Os termos do lado direito da equação 3 são o funcional de troca e o funcional de correlação, respectivamente. Ambos os termos podem ser de dois tipos distintos: o funcional

local depende somente da densidade do elétron ρ , enquanto que o funcional de gradiente-corrigido depende de ρ e do gradiente $\nabla\rho$.

Métodos DFT puros são definidos por emparelhar um funcional de troca com um funcional de correlação. Por exemplo, o conhecido funcional BLYP emparelha o funcional de troca gradiente-corrigido de Becke com o funcional de correlação gradiente-corrigido de Lee, Yang e Parr.⁹³⁻⁹⁵

Funcionais Híbridos: Na prática, os cálculos DFT são realizados de uma maneira interativa utilizando o modelo auto-consistente Kohn-Sham, que é análogo aos cálculos SCF (campo auto-consistente). Esta similaridade com a metodologia Hartree-Fock (HF) foi elaborada por Kohn e Sham.⁹²

A teoria Hartree-Fock (HF) também inclui um termo de troca como parte do seu formalismo. Recentemente, Becke formulou funcionais os quais incluem uma mistura de troca HF e DFT junto com uma correlação DFT, definindo E^{XC} como:

$$E_{\text{híbrido}}^{XC} = c_{\text{HF}} E_{\text{HF}}^X + c_{\text{DFT}} E_{\text{DFT}}^{XC} \quad (4)$$

onde c são constantes.

Por exemplo, um funcional de três parâmetros de Becke (B3LYP) pode ser definido segundo a expressão:

$$E_{\text{B3LYP}}^{XC} = E_{\text{LDA}}^X + c_0 (E_{\text{HF}}^X - E_{\text{LDA}}^X) + c_X \Delta E_{\text{B88}}^X + E_{\text{VWN3}}^C + c_C (E_{\text{LYP}}^C - E_{\text{VWN3}}^C) \quad (5)$$

O parâmetro c_0 permite usar uma mistura de troca local (“*local exchange*”) Hartree-Fock e uma Aproximação de Densidade Local (LDA). A correção do gradiente de Becke para a troca LDA é incluída e escalada pelo parâmetro c_X . Similarmente, o funcional de correlação local VWN3 (Vosko, Wilk & Nusair) é usado e pode ser corrigido pela correção da correlação LYP através do parâmetro c_C . No funcional de B3LYP, os valores dos parâmetros foram especificados por Becke e são: $c_0 = 0,20$, $c_X = 0,72$ e $c_C = 0,81$. Becke usou o funcional de correlação Perdew-Wang 1991 no seu trabalho original ao invés do VWN3 e LYP. O fato é que os mesmos coeficientes funcionam bem com diferentes funcionais, refletindo a justificativa física básica para o uso de tais mistura de troca Hartree-Fock e DFT.⁹²

Diferentes funcionais podem ser construídos da mesma forma pela variação dos componentes do funcional, por exemplo, pela substituição do funcional de correlação gradiente-corrigido Perdew-Wang 1991 pelo LYP e pelo ajuste dos valores para os 3 parâmetros.⁹² Existem vários funcionais de densidade híbridos, tais como: B3LYP, MPW1PW91, B3PW91, PBE1PBE,

PBEPBE etc., implementados em programas de cálculos teóricos, como o programa Gaussian 98 e Gaussian 03.⁹⁶

3.2 - Discussão dos resultados obtidos por meio de cálculos teóricos:

O catalisador assimétrico e os outros intermediários reativos foram otimizados aplicando o funcional híbrido B3LYP (DFT)^{95,97} e função de base 6-31G(d,p) para os átomos de C, H, O e P. Para o átomo de rutênio foi utilizada a função de base LANL2DZ, a qual consiste em aplicar um conjunto de 8 funções do tipo *s*, 6 do tipo *p* e 4 do tipo *d* (8s6p4d) para os 16 elétrons da camada de valência e um pseudo-potencial (ECP)⁹⁸ para os 28 elétrons internos restantes que compõem o átomo de rutênio. Os cálculos foram realizados através do programa Gaussian 98.⁹⁶

Os cálculos teóricos foram utilizados para avaliar o comportamento da interação entre o catalisador o cloreto de (*R*)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil]cloro(*p*-cimeno) rutênio e os substratos preparados, conforme mostrado no esquema 44 e na figura 7.

ESQUEMA 44

FIGURA 7: Estrutura do catalisador quiral de rutênio.

Primeiramente, foi realizada uma otimização da geometria do catalisador cloreto de (*R*)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil] cloro(*p*-cimeno) rutênio para verificar a sua estrutura tridimensional. Cabe ressaltar que, para simplificar a realização dos cálculos, os grupos naftil e *p*-cimeno do catalisador foram substituídos por benzeno, sem prejuízo para os objetivos desejados. Conforme pode ser visto na figura 8, o catalisador modelizado apresenta uma estrutura tridimensional onde o átomo de rutênio se coordena com os ligantes por uma geometria pseudo-octaédrica.

FIGURA 8. Estrutura otimizada para o catalisador cloreto de (*R*)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil]cloro(*p*-cimeno) rutênio: **a)** vista lateral; **b)** vista frontal.

Conforme descrito na literatura,^{29a,97} o mecanismo de hidrogenação envolve a troca do ligante cloro por um hidreto, bem como a complexação de uma molécula de solvente, no caso o metanol. Outra mudança relatada é a substituição do anel benzênico pelo substrato que vai sofrer a hidrogenação, de acordo com o esquema 45 hipotético.

ESQUEMA 45

Uma vez realizada a otimização da geometria do catalisador de rutênio, o passo seguinte foi estudar a complexação deste catalisador com a butenolida **124** mostrada na figura 9.

FIGURA 9: Estrutura da butenolida que serviu de base para a otimização dos cálculos teóricos.

Para avaliar qual a estrutura de complexação da butenolida **124** com o catalisador de rutênio seria a mais estável, esta butenolida foi coordenada de duas formas diferentes: uma com o grupo carbonila do mesmo lado do hidreto (Figura **10a**) e a outra com o grupo carbonila do lado apostro ao hidreto (Figura **10b**).

FIGURA 10: Estrutura para o intermediário reativo: **a)** carbonila *cis* ao hidreto; **b)** carbonila *trans* ao hidreto.

O complexo da figura **10b** é mais estável que o complexo da figura **10a** por uma diferença de energia de $4,0 \text{ kcal mol}^{-1}$, portanto, a complexação preferencial da butenolida com o rutênio ocorre com o grupo carbonila do anel lactônico em uma relação *anti* ao hidreto.

Alguns resultados dos cálculos realizados até o presente momento, já estão disponíveis. Porém, ainda estão em andamento vários outros cálculos onde os substratos utilizados experimentalmente nas reações de hidrogenações foram complexados ao catalisador de rutênio, para avaliar como essa complexação ocorre.

Após a obtenção da forma preferencial de complexação do anel lactônico do substrato ao complexo de rutênio, foram adicionados a esse anel os três substituintes [$-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ e $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{OCH}_3$], cada um deles ligado ao carbono beta à carbonila para compor respectivamente os compostos **92**, **94** e **125**, cujas estruturas estão mostradas na figura 11.

FIGURA 11: Estruturas dos compostos **92**, **94** e **125**.

O composto **125** foi testado por modelagem molecular como um composto modelo, a fim de comparar os resultados obtidos experimentalmente com o composto **122** (mostrado no esquemas 43), o qual não pode ser testado por modelagem computacional em função do maior tamanho da molécula e consequentemente da grande demora na execução dos cálculos teóricos.

Esses três novos complexos (substrato-catalisador) foram otimizados e os resultados encontrados estão apresentados na figura 12. Para facilitar a visualização, os anéis fenila ligados aos átomos de fósforo do catalisador assimétrico foram suprimidos nas estruturas dessa figura.

Conforme pode ser visto na figura 12, a estrutura mostrada em **(a)** apresenta apenas um ponto de complexação entre o substrato (composto **92**) e o catalisador, através dos elétrons da dupla ligação carbono-carbono da butenolida. Quando analisamos as estruturas mostradas nas figuras **12b** (referente ao composto **94**) e **12c** (referente ao composto **125**) podemos observar claramente que existem dois pontos de complexação: um pelos elétrons da dupla ligação carbono-carbono da butenolida e o outro pelo oxigênio da carbonila do grupo protetor. Portanto, esses dois intermediários reativos apresentam uma estabilidade adicional devido a presença de um segundo ponto de complexação, conferindo maiores reatividade e seletividade quando comparados com a estrutura mostrada na figura **12a**. Verificou-se teoricamente por modelagem molecular que o derivado de carbonato **125**, mostrado na figura **12c**, é mais reativo do que o derivado acetilado **92**, mostrado na figura **12b**, provavelmente, devido à maior estabilidade do complexo formado pelo grupo carbonato.

Cabe lembrar que esses resultados ainda são parciais, ou seja, as geometrias dos complexos catalisador-substratos ainda não foram totalmente otimizadas, pois cada otimização completa leva cerca de 30 dias.

FIGURA 12: Estruturas computacionais para os intermediários reativos do catalisador assimétrico de rutênio com os compostos: **a) 92;** **b) 94** e **c) 125.**

a)

b)

c)

Em função dos excelentes resultados obtidos com a modelagem molecular do composto **125**, o mesmo foi então sintetizado conforme mostrado no esquema 46, para posteriormente ser testada a sua reação de hidrogenação com o catalisador quiral cloreto de [(S)-(-)-2,2'-bis-(difenilfosfino)-1,1'-binaftil]cloro(*p*-cimeno) rutênio.

ESQUEMA 46

O composto **92** dissolvido em diclorometano foi tratado com cloroformiato de metila à temperatura de 0°C durante 30 minutos, fornecendo o composto **125** com 94% de rendimento. Entretanto, a reação seguinte de hidrogenação do composto **125** ainda não pode ser realizada em função de vazamentos na autoclave de aço inox, impossibilitando no momento a execução de reação sob elevada pressão de hidrogênio (80 atmosferas).

Dando continuidade à síntese dos produtos naturais de interesse, foi testada a reação de condensação do piperonal (**126**) com o composto **123** (preparado conforme mostrado anteriormente no esquema 43). Nesta etapa não foi utilizado o brometo de piperonila (**85**) conforme havia sido proposto inicialmente, pois estudos realizados recentemente em nosso laboratório haviam demonstrado a grande instabilidade do composto **85** além de dificuldades em sintetizá-lo.

Conforme mostrado no esquema 47, a etapa de condensação do composto **123** com o piperonal (**126**) foi realizada utilizando dois equivalentes de LDA em THF à -78°C. Manteve-se a mistura reacional sob agitação durante 3 horas nessa temperatura, notando-se que o material de partida (piperonal) não havia sido consumido. Após esse período, deixou-se a temperatura da mistura reacional subir até 0°C e, após meia hora, manteve-se sob agitação à temperatura ambiente por mais uma hora. Através de análise por cromatografia em camada delgada, observou-se que o piperonal ainda não havia sido consumido, além de uma pequena mudança no “R_f” do material de partida **123**. Então, extraiu-se o produto da reação, evaporou-se o solvente e realizou-se a purificação do resíduo em coluna cromatográfica de sílica gel, eluindo-se com uma

A conformação adequada do ânion formado após o tratamento do composto **123** com LDA deve ter possibilitado a ocorrência do ataque intramolecular à carbonila do carbonato, fornecendo a lactona **128** antes mesmo da adição do piperonal. O composto **128** foi obtido com o rendimento de apenas 13% na forma de uma mistura de diastereoisômeros, pois o espectro de ^{13}C -RMN aparece duplicado para todos os carbonos.

Em função da ocorrência do ataque intramolecular ocorrido com o composto **123**, não foi possível realizar a reação de condensação para poder dar prosseguimento na síntese dos produtos naturais de interesse. Os demais compostos derivados da 3-hidroxi-2-metilbutenolida (**92**) também não puderam ser utilizados para dar continuidade à síntese, em função ou da baixa taxa de conversão do respectivo material de partida ou do baixo excesso enantiomérico do produto hidrogenado, conforme já discutido anteriormente.

Diante dos resultados obtidos nos estudos sintéticos realizados, necessitava-se de um composto quiral que pudesse produzir um carbocátion estabilizado, permitindo a ocorrência da substituição nucleofílica desejada. Os grupos hidroxilas dos carboidratos mostram todas as propriedades químicas associadas com um simples álcool e sofrem substituição do átomo de hidrogênio para formar éteres, ésteres e acetais. O efeito de cada uma das hidroxilas é aumentar a acidez mútua aumentando assim a reatividade frente a algumas reações de substituição.

Muito freqüentemente, açúcares parcialmente substituídos são usados como grupos protetores.^{99,100} Como esses grupos são seletivamente introduzidos inicialmente em sítios hidroxílicos, estes podem ser manipulados por meio de reações de substituição. Freqüentemente, glicosídios são usados como derivados que não só protegem o grupo hidroxila anomérico, mas também definem o tamanho do açúcar. Neste contexto, eles sofrem reações de substituição oxigênio-nucleofílicas no carbono anomérico e também podem sofrer reações de O-alkilação no grupo hidroxila anomérico. Logo, o açúcar utilizado geralmente é escolhido por se tratar de um composto com vários centros quirais definidos. Além disso, os métodos de O-glicosilação têm sido cada vez mais aplicados na síntese de produtos naturais,¹⁰⁰ ou seja, é uma metodologia sintética importante para possibilitar que um determinado açúcar ataque outro açúcar ou outras moléculas orgânicas. Do ponto de vista sintético, as reações de O-glicosilação geralmente envolvem elevados rendimentos químicos, boas regioseletividade e estereosseletividade. A elevada regioseletividade é freqüentemente obtida pela proteção seletiva do grupo hidroxila do acceptor glicosilado. Então, muitos estudos têm sido focalizado na alta estereosseletividade desta reação,¹⁰¹ bem como nas suas propriedades químicas, físicas e biológicas, além da ação terapêutica dos compostos envolvidos.¹⁰²

Tendo em vista que a 3-hidroximetilbutenolida (**92**) já é um produto natural, denominado *siphonidin*,¹⁰³ encontrado em larvas do tipo *Yponometa cagnagellus* presentes em muitas plantas, e que, em alguns casos, pode ser produzida por insetos, é de interesse testar as suas propriedades biológicas estando o grupo hidroxila protegido com um açúcar quiral, o qual também permitiria a obtenção do composto saturado de interesse. Os açúcares são as chaves nas interações de drogas com os seus receptores biológicos, bem como afetam significativamente a as propriedades farmacocinéticas das drogas. Tradicionalmente esses açúcares possuem elementos moleculares que controlam a farmacocinética da droga, como a absorção, a distribuição, o metabolismo e a excreção. Mais especificamente, a glicosilação envolve a reação seletiva do esteroide com o carbono anomérico do açúcar (C-1 para aldoses e C-2 para cetoses), os quais se comportam como bons “*leaving groups*”, conforme mostrado no esquema 49.

Glicosilação do tipo S_N2 foi observada para uma combinação do glicosil-tricloroacetimidatos e solventes não polares, via formação de um carbocátion (S_N1) em solventes polares.¹⁰⁴

ESQUEMA 49

Em nossos ensaios, utilizou-se como açúcar a *D*-(+)-glicose (**129**) e, como esta possui cinco grupos hidroxilas de diferentes acidez e reatividade, foi necessário realizar inicialmente a *per*-O-metilação do glicopiranosídeo, para, em seguida, prosseguir na obtenção do glicosil doador. A metilação dos grupos hidroxilas do açúcar pode ser realizada utilizando-se iodeto de metila e hidróxido de sódio em dimetilsulfóxido, conforme mostrado no esquema 50.

A reação para obtenção do composto **130** necessita ser bem controlada para se obter um bom rendimento. Estudos publicados na literatura demonstraram que a reação quando realizada sob condições anidras apresenta baixo rendimento.¹⁰⁵ Então, através da adição de iodeto de metila, seguida da adição de hidróxido de sódio macerado na presença de dimetilsulfóxido contendo traços de água (para umentar a solubilidade do açúcar), foi possível observar através de

cromatografia em camada delgada a formação quantitativa do produto *per*-O-metilado **130**, após três horas de reação à temperatura ambiente, aparentemente sem a ocorrência de degradação oxidativa do carboidrato. O processo de extração do produto formado também é uma possível fonte de degradação da amostra, mas pode ser eliminada pela neutralização da base antes de realizar a extração, que foi realizada usando diclorometano como solvente de extração. Mesmo seguindo o procedimento adequado de extração, observou-se uma leve coloração amarela na solução evidenciando uma degradação oxidativa. Além disso, encontrou-se bastante dificuldade para se extrair o produto do dimetilsulfóxido que é muito solúvel em água. A fim de tentar melhorar o rendimento do produto obtido eliminou-se o dimetilsulfóxido por evaporação sob pressão reduzida antes de efetuar a extração, mas, mesmo assim, o rendimento máximo obtido para o composto **130** foi de 24% apenas.

ESQUEMA 50

Além do baixo rendimento, ocorreu ainda a formação de α e β anômeros *per*-O-metilado da *D*-(+)-glicose, na proporção de 34:66 respectivamente. Isso ocorre pois as reações de substituição são realizadas em condições experimentais que propiciam uma abertura reversível do anel do açúcar e, nestas circunstâncias, produtos de diferentes tamanhos e diferentes configurações anoméricas são obtidos. Logo, a explicação para a ocorrência dessa mutarrotação se deve a existência de um equilíbrio entre a forma de cadeia aberta da *D*-(+)-glicose e as formas α e β dos hemiacetais cíclicos, conforme mostrado na figura 13.

FIGURA 13: Interconversão entre os anômeros α e β para a molécula de glicose.

Admitindo-se que a concentração da forma de cadeia aberta seja desprezível, pode-se ter os dois anômeros no equilíbrio, sendo 36% do anômero α e 64% do anômero β , segundo dados da literatura.¹⁰⁶ O anômero β com o grupo metila em posição equatorial é mais estável. Uma vez que os glicosídeos são acetais, eles não existem em equilíbrio com a forma de cadeia aberta em meio aquoso ou básico.

Em função dos baixos rendimentos obtidos para o composto **130**, tentou-se efetuar a *per*-O-metilação da D-(+)-glicose (**129**) utilizando sulfato de dimetila.¹⁰⁷ Essa reação foi realizada na presença de hidróxido de sódio a 40% em tetracloreto de carbono. Obteve-se o composto desejado **130** com 50% de rendimento com os anômeros α e β *per*-O-metilado da D-(+)-glicose na proporção de 1:1, os quais foram posteriormente separados por coluna cromatográfica de sílica gel, eluindo-se com uma mistura de *n*-hexano:acetato de etila na proporção de 2:8 respectivamente. Uma vez obtido o composto **130** de interesse, a etapa seguinte foi a realização da clivagem do grupo metila ligado à hidroxila na posição anomérica (C-1). Essa clivagem foi realizada na presença de ácido clorídrico 2 mol/litro sob refluxo durante 5 horas, obtendo-se o composto 2,3,4,6-tetra-O-metilglucopiranosídeo (**131**) com 53% de rendimento, após purificação em coluna cromatográfica de sílica gel, eluindo-se com uma mistura de *n*-hexano:acetato de etila na proporção de 2:8 respectivamente.

Obtido o composto **131** de interesse (75% do anômero α e 25% de β), a etapa seguinte foi a substituição da hidroxila livre por um melhor “leaving group”, o que foi realizado com a formação de um tricloroacetimidato.¹⁰⁸

A reação para obtenção do glicosil doador **132** foi realizada facilmente em presença de tricloro-acetonitrila e DBU, dissolvidos em diclorometano anidro, e peneira molecular 4Å. A reação permaneceu sob agitação durante 2 horas à temperatura ambiente fornecendo o glicosil tricloroacetimidato (**132**) com 63% de rendimento após purificação, obtendo-se apenas o anômero α . Tentou-se em seguida transformar **132** no composto **133**.¹⁰²

A reação de glicosilação é promovida pelo uso catalítico de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, TMSOTf (trimetilsililmetanosulfonato), ou outros ácidos de Lewis tais como: PPTS (*p*-toluenosulfonato de piridínio), ZnCl_2 e SnCl_4 , que também podem ser utilizados neste tipo de reação. Algumas vantagens desta reação são as condições muito suaves empregadas, reação de natureza irreversível, estabilidade térmica e fácil preparação dos tricloroacetimidatos, a qual, em nosso caso, se procedeu com razoável rendimento e ótimo stereocontrole, já que foi possível obter somente um dos anômeros possíveis.

Utilizando inicialmente o ácido triflico como catalisador da reação, observou-se a degradação do glicosil doador utilizado, por se tratar de um ácido forte. Posteriormente foram realizados testes com TMSOTf (trimetilsilil-trifluorometanosulfonato) em diclorometano anidro e peneira molecular 4Å. A reação permaneceu sob agitação durante 3 horas à temperatura ambiente, recuperando-se os materiais de partida após o procedimento de extração. Na tentativa de obter o composto **133** de interesse, tentou-se realizar a reação de glicosilação utilizando-se PPTS

(*para*-toluenosulfonato de piridínio) em diclorometano anidro, entretanto, mais uma vez, não se obteve o produto desejado, recuperando-se somente os materiais de partida. Utilizando-se agora como catalisador o ácido de Lewis $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ em diclorometano anidro, obteve-se o composto **133** desejado com apenas 7% de rendimento, após 12 horas de agitação à temperatura ambiente. Essa reação procedeu-se com bom stereocontrole, obtendo-se apenas o anômero β . Entretanto, por causa dos baixos rendimentos obtidos e também devido a obtenção dos anômeros α e β , a rota sintética utilizando açúcares foi abandonada.

Iniciou-se então um estudo das melhores condições reacionais para realizar a síntese racêmica dos produtos naturais **51**, **52**, **89**, **90** e **91**, a serem obtidos conforme mostrado anteriormente nos esquemas 21, 22 e 23 e também no esquema 52 a seguir. Para realizar essa síntese racêmica utilizou-se o derivado **50** onde R = MOM (metoximetil-éter), por se tratar de um grupo protetor pouco volumoso e estável às condições de reação utilizando LDA. O composto **134**, i.e. o derivado racêmico de **50d**, foi obtido com 98% de rendimento (ver esquema 51) como produto de hidrogenação da butenolida **99** com o catalisador heterogêneo de paládio (5%) suportado sobre carvão ativo, sob 2 atmosferas de pressão de hidrogênio.

ESQUEMA 51

ESQUEMA 52

A indução assimétrica 1,2 na face diastereotópica de um átomo de carbono é um problema importante em síntese orgânica, uma vez que a reação de alquilação ou condensação do composto **134** pode originar dois centros quirais em carbonos vizinhos no anel lactônico. As alquilações diastereosseletivas têm sido estudadas para compostos carbonílicos cíclicos e adotadas em numerosas sínteses de produtos naturais.¹⁰⁹ No caso da α -alquilação de β -alquil e β -hidroxi-butirolactonas, a alquilação diastereosseletiva se dá na face do anion enolato que se

encontra preferencialmente no sítio oposto ao do β -substituinte (ver esquema 53). A estereoquímica dessa reação tem sido justificada por fatores estéricos e efeitos eletrônicos do β -substituinte.^{110,111}

Diversos trabalhos sobre a alquilação estereosseletiva de enolatos de γ -lactonas têm sido publicados. O ataque eletrofílico do enolato de butirrolactonas β -substituídas é bem conhecido e controlado exclusivamente pelo β -substituinte, resultando em produtos de adição *trans*.¹¹²

ESQUEMA 53

No caso da reação entre a butirrolactona **134** e o piperonal (**126**), tratando-se portanto de uma condensação aldólica, deverão ser produzidos três centros quirais em carbonos vizinhos, conforme mostrado no esquema 54.

ESQUEMA 54

Inicialmente gerou-se o LDA “in situ” através da reação entre *n*-butil-lítio e diisopropilamina a 0°C. Após o resfriamento da temperatura do meio reacional à -78°C adicionou-se o composto **134**. Após 20 minutos de agitação, foi adicionado o piperonal (**126**), seguindo-se o desenvolvimento da reação por cromatografia em camada delgada. Entretanto, após quatro horas de agitação à -78°C, não foi observada a formação do produto **135** desejado. Por causa disso, deixou-se elevar a temperatura do meio reacional até 0°C, mas, mesmo assim, constatou-se que o material de partida não estava sendo consumido. Desconfiou-se então da qualidade do *n*-butil-lítio utilizado e por isso essa reação foi repetida tomando-se os cuidados necessários para a formação do LDA. Porém, mais uma vez, não foi observada a formação do

produto desejado. Em uma nova tentativa, deixou-se a mistura reacional contendo a lactona **134** sob agitação durante uma hora a -78°C para garantir a formação do enolato e, em seguida, adicionou-se o aldeído **126**. A reação foi mantida durante 3 horas à -78°C , observando-se desta vez o total consumo do material de partida. Por isso, o problema dessa reação deveria estar na formação do ânion, ou seja, 20 minutos não teria sido tempo suficiente para ocorrer a formação do enolato da butirolactona **134**. Nessas novas condições, o produto **135** desejado foi obtido com 70% de rendimento, após purificação em coluna de sílica gel eluindo-se com uma mistura de *n*-hexano:acetato de etila na proporção de 1:1. Obteve-se uma mistura de diastereoisômeros, cuja junção do anel possui a configuração *trans* conforme esperado. A proporção dos isômeros *erythro* e *threo* (1:1) foi determinada pela medida da constante de acoplamento entre o próton β -benzílico (H_b) e o próton α (H_a) da γ -butirolactona.¹¹³ A constante de acoplamento típica entre H_a e H_b do isômero *erythro* é de 2-4 Hz e o valor encontrado experimentalmente foi de 3,04 Hz na região de 5,31 ppm. Já para o isômero *threo* o valor típico da constante de acoplamento é de 6-9 Hz e o valor experimental obtido foi de 7,8 Hz na região de 4,8 ppm. Por outro lado, a constante de acoplamento entre H_a e H_c, no valor de 7,8 Hz, confirma a estereoquímica *trans*.

Tentou-se realizar a separação dos pares diastereoméricos do composto **135** através de coluna cromatográfica de sílica gel, eluindo com diferentes tipos e proporções de solventes, mas observou-se apenas a separação de uma pequena quantidade do diastereoisômero *erythro*, não obtendo resultados satisfatórios na separação do outro diastereoisômero. Por causa disso, prosseguiu-se na realização da rota sintética sem ter realizado a separação dos diastereoisômeros, uma vez que a reação seguinte deveria eliminar um dos centros quirais por hidrogenólise do grupo hidroxila.

A reação de hidrogenólise¹¹⁴ envolve a remoção de grupos funcionais em posições benzílicas ou alílicas. Grupos hidroxilas situados na posição α em heterocíclicos aromáticos sofrem hidrogenólise facilmente durante o processo de hidrogenação catalítica. Essa reação pode ser realizada sob condições ácidas ou condições neutras. A reação de hidrogenólise realizada em meio ácido tem mostrado que a protonação do grupo hidroxila é essencial para provocar a clivagem da ligação carbono-oxigênio. Sob condições neutras, a reação pode ocorrer por protonação do átomo de oxigênio benzílico, através do modo de operação $\text{M}^{\delta-} - \text{H}^{\delta+}$, para tornar o carbono benzílico positivamente carregado. Alternativamente, é possível que o catalisador de paládio aja como um ácido de Lewis e se coordene com o oxigênio benzílico para promover um estado de transição deficiente de elétron (modo $\text{M}^{\delta+} - \text{H}^{\delta-}$).¹¹⁵ Primeiramente, realizou-se a reação de hidrogenólise do composto **135** dissolvido em 1,2-dicloroetano e utilizando paládio

(5%) suportado sobre carvão ativo como catalisador, agitando-se a mistura reacional durante 6 horas à temperatura de 50°C sob 10 atmosferas de pressão de hidrogênio, a fim de se obter o produto desejado conforme mostrado no esquema 55. Entretanto, seguindo o procedimento experimental descrito por P. Eklund *et al.*,¹¹⁶ que utiliza um meio neutro para realizar uma reação de hidrogenólise semelhante a fim de obter o produto natural enterolactona, não foram obtidos resultados satisfatórios, recuperando-se praticamente todo o material de partida.

ESQUEMA 55

Ainda trabalhando em meio neutro, realizou-se a reação de hidrogenólise de **135** utilizando um solvente prótico (etanol) e 5% de paládio suportado sobre carvão ativo como catalisador, agitando-se a mistura reacional à temperatura ambiente sob 4 atmosferas de pressão de hidrogênio.¹¹⁴ Os resultados mais uma vez foram infrutíferos, recuperando-se todo o material de partida.

Com o intuito de se obter diretamente o composto **137**, conforme mostrado no esquema 56, através de uma reação “one-pot”, ou seja, realizando-se a hidrogenólise do grupo hidroxila benzílico simultaneamente com a desproteção da hidroxila do anel lactônico, a reação foi realizada em meio ácido.

ESQUEMA 56

A reação foi realizada utilizando 5% de paládio suportado sobre carvão ativo como catalisador, etanol como solvente contendo uma gota de ácido perclórico 60%, deixando-se a mistura reacional em agitação durante 48 horas sob 4 atmosferas de pressão de hidrogênio.¹¹⁷ Entretanto, não foi obtido o composto **137** de interesse, mas sim o composto **138**, mostrado no esquema 57, contendo a hidroxila acetilada. Esta reação procedeu-se com alto rendimento (80%), mas, como o solvente utilizado foi o etanol, possivelmente este tenha sido oxidado pelo ácido perclórico a ácido acético, o qual reagiu com a hidroxila livre da butirolactona **137** inicialmente formada. Por causa disso, realizou-se novamente essa reação, acompanhando o seu desenvolvimento periodicamente através de cromatografia em camada delgada, observando-se novamente a formação do composto **138** acetilado.

ESQUEMA 57

De acordo com estudos descritos na literatura,¹¹⁸ a reação de hidrogenólise geralmente é efetuada em condições ácidas. Entretanto, a fim de se evitar reações paralelas como a descrita acima e poder obter o composto **137** desejado, substituiu-se o etanol pelo 1,2-dicloroetano como solvente da reação. Porém, o ácido perclórico 60% utilizado não foi solúvel nesse meio reacional, o que pode justificar a recuperação total do material de partida após 72 horas de reação nessas condições. Em nova tentativa de se obter o composto **137** de interesse a reação foi novamente realizada, mas, desta vez, utilizando metanol com uma gota de ácido perclórico 60% em solução aquosa. Entretanto, não foram obtidos resultados satisfatórios, observando-se a total decomposição do material de partida **135**.

Por se tratar de um ácido muito forte, o ácido perclórico foi substituído por um ácido orgânico mais fraco. Então, a reação de hidrogenólise foi repetida utilizando etanol como solvente e paládio (5%) suportado sobre carvão ativo como catalisador, e tendo sido adicionada

uma gota de ácido acético glacial à mistura reacional, a qual foi mantida em agitação durante 48 horas à temperatura ambiente sob 4 atmosferas de pressão de hidrogênio. Nessas condições, o composto **136** foi obtido com 98% de rendimento (ver esquema 58), após purificação em coluna de sílica gel, eluindo-se com *n*-hexano:acetato de etila na proporção de 6:4 respectivamente. O ácido acético, mais fraco, foi capaz de promover a reação de hidrogenólise do composto **135** sem clivar o grupo protetor (MOM) da hidroxila, não ocorrendo, portanto, as reações paralelas que estavam levando à decomposição do material de partida ou a formação do composto **138**.

ESQUEMA 58

Uma vez obtido o composto **136** de interesse, a etapa seguinte foi a realização da clivagem do grupo protetor metoximetil-éter (MOM), conforme mostrado no esquema 59.

ESQUEMA 59

Ao composto **136** dissolvido em metanol foi adicionada uma gota de ácido clorídrico concentrado, mantendo-se a mistura sob refluxo a 50°C durante uma hora.^{99,118} Nessas

condições, obteve-se o composto **137** com 79% de rendimento, após purificação em coluna de sílica gel eluindo-se com *n*-hexano:acetato de etila na proporção de 1:1.

Uma vez obtido o composto **137** de interesse tentou-se transformá-lo no aldeído **87** mostrado no esquema 60, pois como o aldeído **87** já havia sido transformado anteriormente na parabenzlactona (**51**),^{34c} a obtenção desse composto poderia ser considerada a realização de uma síntese formal da parabenzlactona e, subsequentemente, de outras lignanas naturais que também poderão ser obtidas a partir de **51**.

ESQUEMA 60

A reação de oxidação do grupo hidroxila do composto **137** foi inicialmente realizada utilizando-se dicromato de piridínio (PDC)¹¹⁹ em diclorometano anidro, mantendo-se a mistura reacional em agitação sob atmosfera de nitrogênio durante um período de 24 horas à temperatura ambiente. O progresso da reação foi acompanhado através de cromatografia em camada delgada, observando-se o consumo do material de partida e a formação de um produto majoritário. O produto isolado, com 45% de rendimento, foi analisado por ¹H-RMN, constatando-se tratar do aldeído **87** desejado, com sinais dos prótons aldeídicos dos dois possíveis diastereoisômeros em 9,30 e 9,37 ppm. Entretanto, não foi possível realizar todas as análises espectroscópicas do composto **87** por causa da grande instabilidade desse material, que se degrada rapidamente, de acordo com dados já descritos na literatura.^{34c} Aliás, a grande instabilidade do aldeído **87**, além de justificar o baixo rendimento obtido na reação de oxidação, deverá exigir a modificação do procedimento experimental, a fim de tornar possível a transformação do composto **137** diretamente no produto natural **51** sem a necessidade de isolar o aldeído **87**.

4. CONCLUSÕES

Neste trabalho foram sintetizados diversos derivados de butenolidas com intuito de estudar a sua hidrogenação enantiosseletiva com complexos quirais de ródio e rutênio. Esses derivados foram utilizados para preparar o intermediário-chave **50** de maneira enantiosseletiva e com rendimentos satisfatórios, para, em seguida, sintetizar diferentes derivados de lignano-lactonas naturais. Os resultados obtidos nas reações de hidrogenação catalítica enantiosseletiva dos derivados de butenolidas foram de fundamental importância para o desenvolvimento deste trabalho, pois mostraram que a quelação do substrato com o centro metálico do catalisador assimétrico é fortemente afetada pelo tipo de substituinte ligado ao esqueleto da butenolida.

De maneira geral, os produtos de hidrogenação com catalisadores quirais foram obtidos com larga faixa de pureza óptica (2-100% ee), o que indica uma importante influência dos grupos protetores da função hidroxila alílica nas reações de hidrogenação assimétrica dos derivados de butenolidas estudados. Estes resultados são também importantes do ponto de vista sintético, pois até o momento ainda não haviam sido descritos na literatura excessos enantioméricos superiores a 10% nas reações de hidrogenação enantiosseletiva de derivados insaturados contendo duplas ligações endocíclicas.

Os resultados obtidos nos motivaram também a estudar o mecanismo de complexação de alguns dos substratos obtidos com um catalisador quiral de rutênio através de modelagem molecular. Assim, foram realizados estudos computacionais com o catalisador quiral cloreto de [(S)-(-)-2,2'-bis-(difenilfosfino)-1,1'-binaftil]cloro(*p*-cimeno) rutênio e três substratos derivados da 3-hidroximetilbutenolida. Os estudos computacionais realizados até o momento mostraram que a ocorrência de mais de um ponto de complexação entre o substrato e o centro metálico do catalisador quiral diminui a energia de ativação do intermediário no estado de transição, aumentando a atividade catalítica e resultando em alta estereosseletividade. Esses estudos também possibilitaram entender melhor o mecanismo reacional da hidrogenação catalítica, além de ajudar a prever futuramente alguns resultados experimentais das reações de hidrogenação enantiosseletiva de compostos insaturados contendo duplas ligações endocíclicas.

Foram também realizados estudos sintéticos para a obtenção de algumas lignano-lactonas naturais em sua forma racêmica, a partir de um dos intermediários derivados da 3-hidroximetilbutenolida, contendo o metoximetil-éter (MOM) como grupo protetor da função hidroxila. O aldeído intermediário **87** foi obtido em baixo rendimento devido a sua grande instabilidade e poderá ser transformado nos diversos produtos naturais de interesse. Como a transformação de composto **87** em parabenzlactona **51** já foi descrita na literatura, este trabalho pode ser considerado como a realização de uma nova síntese formal não apenas do produto natural **51**, mas também de diversas outras lignano-lactonas naturais, já que todas possuem como

ponto de partida o aldeído **87** em questão. Além disso, novas metodologias ainda estão sendo testadas para realizar a obtenção deste aldeído com melhores rendimentos, por causa de sua grande instabilidade.

5. PARTE EXPERIMENTAL

5. PARTE EXPERIMENTAL

5.1 - Introdução

Nesta seção, os compostos foram nomeados conforme recomendações oficiais da *International Union of Pure and Applied Chemistry* (IUPAC) para nomenclatura de compostos orgânicos.

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (^1H) foram obtidos a 300, 400 e 500 MHz em espectrômetros Bruker DPX-300, Bruker DRX-400 e Bruker DRX-500, respectivamente. Os deslocamentos químicos (δ) estão relatados em parte por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS), utilizado como padrão interno, colocando-se entre parênteses a multiplicidade (s = singlete, * s.l. = singlete largo, d = dubleto, t = tripleto, q = quadrupeto, quint = quintupeto, sext. = sextupeto, sept. = septupeto, d.d. = duplo dubleto, d.d.d. = duplo duplo dubleto, d.d.d.d. = duplo duplo duplo dubleto, d.d.d.d.d. = duplo duplo duplo duplo dubleto, d.d.t.d. = duplo duplo triplo dubleto, d.t. = duplo tripleto, d.d.t. = duplo duplo tripleto, d.d.d.t. = duplo duplo duplo tripleto, d.t.t. = duplo triplo tripleto, d.q. = duplo quadrupeto, d.d.q. = duplo duplo quadrupeto, t.t. = triplo tripleto, t.d.d. = triplo duplo dubleto, d quint = duplo quintupeto, q.q. = quadruplo quadrupeto, m = multipeto), a constante de acoplamento (J) em Hertz (Hz) e o número de hidrogênios deduzidos da integral relativa.

Os espectros de ressonância magnética nuclear de ^{13}C foram obtidos a 75, 100 e 125 MHz em espectrômetros Bruker DPX-300, Bruker DRX-400 e Bruker DRX-500, respectivamente. Estes espectros foram traçados utilizando-se as seguintes técnicas:

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ – Carbono Totalmente Desacoplado de Hidrogênio;

DEPT-135 – “Distortionless Enhancement by Polarization Transfer”.

Os experimentos de NOE DIFF foram realizados nos espectrômetros Bruker DPX-300 e Bruker DRX-500, conforme a necessidade.

As análises de espectroscopia de correlação ($^1\text{H} - ^{13}\text{C}$) (RMN-2D) foram realizadas no espectrômetro Bruker DRX-500, de acordo com a necessidade durante a atribuição das estruturas dos compostos. Foram utilizadas técnicas como $^1\text{H}-^1\text{H}$ gCOSY, $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ gHMQC, $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ gHMBC.

* Segundo recomendação da AUREMN - Associação dos Usuários de Ressonância Magnética Nuclear - deve-se utilizar o termo “simpleto”.

Os espectros de absorção no infravermelho foram registrados em um espectrofotômetro Perkin-Elmer Spectrum RX IFTIR System, em celas de KBr para líquidos (filme) e pastilhas de KBr para sólidos.

Os espectros de massas de baixa resolução foram obtidos nos aparelhos HP GC/MS System 5988-A e Shimadzu GC/MS QP-2010.

Os espectros de massas de alta resolução foram obtidos em um equipamento Electron Spray ESI-Q-TOF Micromass, no modo positivo. As análises foram realizadas utilizando uma solução das substâncias em metanol às vezes contendo ácido fórmico.

As cromatografias em camada delgada (CCD) foram realizadas utilizando-se placas de sílica gel 60 da Merck®. As purificações por cromatografia em coluna foram realizadas utilizando sílica gel 80–230 e 200–400 mesh da ACROS®.

Os pontos de fusão foram determinados em uma placa de aquecimento segundo Kofler com um termômetro não aferido, instalada em um microscópio modelo Bristoline.

Para a destilação horizontal empregou-se um aparelho de destilação horizontal Kugelrohrfen Büchi modelo GKR-50. As temperaturas registradas referem-se à temperatura do forno.

Para concentrar as soluções orgânicas foram utilizados evaporadores do tipo Buchler e Büchi, operando à pressão de aproximadamente 30 mmHg.

Os solventes e reagentes comerciais foram convenientemente purificados conforme métodos usuais.¹²⁰

5.2 - ÍNDICE DOS COMPOSTOS

5.2.1 - Preparação do ácido 3,3-bis(bromometil)-acrílico (82):

5.2.2 - Preparação da 3-bromometilbutenolida (83):

5.2.3 - Preparação da 3-acetoximetilbutenolida (94):

5.2.4 - Preparação da 3-hidroximetilbutenolida (92):

5.2.5 - Preparação do composto 95:

5.2.6 - Hidrólise do composto 95:

5.2.7 - Preparação da 3-benziloximetilbutenolida (96):

5.2.8 - Preparação da benzil-tricloroacetimidato (98):

5.2.9 - Preparação da 3-benziloximetilbutenolida (96):

5.2.10 - Preparação do composto 99:

5.2.11 - Procedimento geral de hidrogenação assimétrica:

5.2.12 - Preparação do composto 113:

5.2.15 - Preparação do composto 118:

5.2.16 - Preparação do composto 122:

5.2.17 - Hidrogenação do composto 122 com Pd/C:

5.3.17a - Hidrogenação do composto 122 com catalisador quiral:

5.2.18 - Preparação do composto 125:

5.2.19 - Obtenção do composto 128:

5.2.20 - Preparação do glicosídeo per-O-metilado 130:

5.2.21 - Preparação do composto 2,3,4,6-tetrametil-D-glicose (131):

5.2.22 - Preparação do glicosil 132:

5.2.23 - Preparação do composto 133:

5.2.24 - Preparação do composto 134:

5.2.25 - Preparação do composto 135:

5.2.26 - Preparação do composto 138:

5.2.27 - Preparação do composto 136:

5.3 - PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

5.3.1 - Preparação do ácido 3,3-bis(bromometil)-acrílico (**82**):

Em um balão de 100 mL, colocou-se 30 mL de CCl_4 , ácido 3,3-dimetil acrílico (**81**) (1,5021 g; 0,015 mol), NBS (8,2516 g; 0,0460 mol) e peróxido de benzoíla (0,0325 g; 0,0150 mol). O sistema foi colocado sob refluxo a uma temperatura de 60°C e, após 2 horas, adicionou-se mais 0,0314 g (0,0144 mol) de peróxido de benzoíla, deixando-se a mistura sob refluxo durante 2 horas. Adicionou-se novamente peróxido de benzoíla (0,0151 g; 0,0069 mol) e manteve-se o refluxo durante mais 2 horas. Após esse período, deixou-se o sistema esfriar e levou-se a mistura à geladeira. O precipitado de succinimida foi filtrado e lavado com CCl_4 . O solvente do filtrado foi evaporado sob pressão reduzida, obtendo-se um óleo amarelo. O composto **82** obtido mostrou-se bastante instável e por isso não foi purificado.

Rendimento bruto: 2,5006 g (9,6 mmoles, 64%).

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 4,12 (sl, 2H), 4,64 (sl, 2H), 6,01 (sl, 1H), 9,97 (sl, 1H).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 25,2 (CH_2), 33,4 (CH_2), 120,7 (CH), 152,8 (C), 170,05 (C).

5.3.2 - Preparação da 3-bromometilbutenolida (83):

Em um balão de 50 mL, colocou-se o composto **82** (3,0532 g; 0,01 mol) e solução aquosa de NaOH 5% (24 mL). A mistura reacional foi agitada durante 12 horas à temperatura ambiente. Após esse período, extraiu-se com CH_2Cl_2 , lavou-se com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e secou-se com sulfato de magnésio anidro. Evaporou-se o solvente sob pressão reduzida, obtendo-se um óleo amarelo. O produto foi purificado em coluna de sílica, utilizando como eluente uma mistura de *n*-hexano:acetato de etila, na proporção de 4:6 respectivamente. O produto obtido mostrou-se instável decompondo-se quando destilado.

Rendimento: 1,9712 g (11,2 mmol; 98%).

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 4,18 (dt, 2H, $J_1=1,00$ Hz, $J_2=0,80$ Hz, $J_3=0,80$ Hz), 4,88 (dt, 2H, $J_1=1,80$ Hz, $J_2=0,80$ Hz, $J_3=0,80$ Hz), 6,07 (tt, 1H, $J_1=J_2=1,80$ Hz, $J_3=J_4=1,00$ Hz).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 22,4 (CH_2), 71,8 (CH_2), 118,7 (CH), 163,3 (C), 172,5 (C).

IV (filme) ν_{max} : 2978, 1762, 1641, 1446, 1374, 1247, 1035, 882, 733 cm^{-1} .

EM m/z (Intensidade relativa) (%): 177 (M^+ , 12%), 149 (19), 97 (25), 67 (12), 39 (100), 29 (27).

5.3.3.1 - Preparação da 3-acetoximetilbutenolida (**94**):

Em um balão de 25 mL com de três bocas, mantido sob atmosfera inerte (N_2), adicionou-se acetato de potássio (56,1 mg; 0,56 mmol), acetonitrila (8 mL), o composto bromado **83** (100,5 mg; 0,56 mmol). Deixou-se a mistura reacional sob refluxo à 60°C durante 3 horas. Após esse período, adicionou-se NH_4Cl e extraiu-se com acetato de etila, lavou-se com água e solução saturada de cloreto de sódio. Secou-se com sulfato de magnésio anidro e eliminou-se o solvente. O produto foi purificado em coluna de sílica gel, eluindo-se com uma mistura de *n*-hexano:acetato de etila, na proporção de 4:6 respectivamente.

Rendimento: 35,1 mg (0,36 mmol; 43%).

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2,15 (s, 3H), 4,84 (dt, 2H, $J_1=1,80$ Hz, $J_2=0,80$ Hz, $J_3=0,80$ Hz), 4,97 (dt, 2H, $J_1=1,80$ Hz, $J_2=0,80$ Hz, $J_3=0,80$ Hz), 6,06 (quint, 1H, $J_1=J_2=1,80$ Hz, $J_3=J_4=1,80$ Hz).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 20,5 (CH_3), 59,4 (CH_2), 71,1 (CH_2), 117,1 (CH), 163,3 (C), 170,17 ($\text{C}=\text{O}$), 172,7 ($\text{C}=\text{O}$).

IV (filme) ν_{max} : 3510, 3114, 2948, 1756, 1646, 1442, 1366, 1238, 1128, 1031, 874 cm^{-1} .

EM m/z (Intensidade relativa) (%): 156 (M^+ , 1%), 114 (7), 96 (100), 85 (31), 68 (62), 67 (41), 55 (7).

5.3.3.2 - Preparação da 3-acetoximetilbutenolida (**94**):

Em um balão de 25 mL com de três bocas, mantido sob atmosfera inerte (N_2), adicionou-se acetato de potássio (55,9 mg; 0,56 mmol), acetonitrila (8 mL), o composto bromado **83** (100,1 mg; 0,56 mmol) e, em seguida, quantidades catalíticas de “18-crown-ether”. Deixou-se a mistura reacional sob refluxo à 60°C durante 3 horas. Após esse período, adicionou-se NH_4Cl e extraiu-se com acetato de etila, lavou-se com água e solução saturada de cloreto de sódio. Secou-se com sulfato de magnésio anidro e eliminou-se o solvente. O produto foi purificado em coluna de sílica gel, eluindo-se com uma mistura de *n*-hexano:acetato de etila, na proporção de 4:6 respectivamente.

Rendimento: 53,8 mg (0,55 mmol; 66%).

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2,15 (s, 3H), 4,84 (dt, 2H, $J_1=1,80$ Hz, $J_2=0,80$ Hz, $J_3=0,80$ Hz), 4,97 (dt, 2H, $J_1=1,80$ Hz, $J_2=0,80$ Hz, $J_3=0,80$ Hz), 6,06 (quint, 1H, $J_1=J_2=1,80$ Hz, $J_3=J_4=1,80$ Hz).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 20,5 (CH_3), 59,4 (CH_2), 71,1 (CH_2), 117,1 (CH), 163,3 (C), 170,17 (C=O), 172,7 (C=O).

IV (filme) ν_{max} : 3510, 3114, 2948, 1756, 1646, 1442, 1366, 1238, 1128, 1031, 874 cm^{-1} .

EM m/z (Intensidade relativa) (%): 156 (M^+ , 1%), 114 (7), 96 (100), 85 (31), 68 (62), 67 (41), 55 (7).

5.3.4 - Preparação da 3- hidroximetilbutenolida (92):

Em um balão de 25 mL, colocou-se o composto **94** dissolvido em MeOH (0,5 mL) e, em seguida, adicionou-se uma solução aquosa de K_2CO_3 à 5% (0,0302 g; 0,21 mmol). Deixou-se a mistura reacional sob agitação à temperatura ambiente durante 3 horas. Após esse período, adicionou-se solução saturada de NH_4Cl e colocou-se a mistura no rota-evaporador sob pressão reduzida para eliminar o metanol. O resíduo foi extraído com acetato de etila, secado com sulfato de magnésio anidro, filtrado e o solvente eliminado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado através de cromatografia em coluna de sílica gel, eluindo-se com uma mistura de solventes composta de *n*-hexano:acetato de etila, na proporção de 4:6 respectivamente.

Rendimento: 7 mg (0,06 mmol; 33%).

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1,62 (s, 1H), 4,61 (dt, 2H, $J_1=1,80$ Hz, $J_2=0,80$ Hz, $J_3=0,80$ Hz), 4,87 (dt, 2H, $J_1=1,80$ Hz, $J_2=0,80$ Hz, $J_3=0,80$ Hz), 6,06 (quint, 1H, $J_1=J_2=1,80$ Hz, $J_3=J_4=1,80$ Hz).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 59,0 (CH_2), 71,1 (CH_2), 115,1 (CH), 168,9 (C), 173,4 (C=O).

IV (filme) ν_{max} : 3434, 2917, 1756, 1641, 1442, 1319, 1264, 1141, 1031, 886, 713 cm^{-1} .

EM m/z (Intensidade relativa) (%): 114 (M^+ , 4%), 96 (12), 85 (100), 70 (33), 68 (19), 67 (14), 57 (20), 56 (21), 55 (72), 53 (14).

5.3.5 - Preparação do composto 95:

Em um balão de 50 mL com três bocas, adicionou-se o composto bromado **83** (1,013 g; 5,66 mmol) dissolvido em acetonitrila (18 mL) e colocou-se a mistura em um banho de gelo à 0°C. Adicionou-se ácido fórmico (1,5000 g; 1,25 mL; 12,88 mol) e, em seguida, adicionou-se gota-a-gota NEt₃ (1,5000 g; 2,5 mL; 11,2 mmol) durante cerca de 15 minutos. Deixou-se a mistura reacional sob agitação à temperatura ambiente durante 30 minutos e, depois disso, colocou-a sob refluxo à 60°C por 4 horas, observando-se a formação do produto desejado através de cromatografia de camada delgada. Terminada a reação, extraiu-se a fase orgânica com acetato de etila e lavou-se a fase orgânica com água e solução saturada de cloreto de sódio. O combinado orgânico foi posteriormente lavado com solução aquosa de HCl 1 mol/L e com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio. Secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro, filtrou-se e eliminou-se o solvente sob pressão reduzida. O produto obtido não foi purificado, pois se obteve o material livre de impurezas, analisado através de técnicas espectroscópicas.

Rendimento: 530 mg (3,7 mmol; 67%).

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 4,80 (dt, 2H, *J*₁=1,80 Hz, *J*₂=0,80 Hz, *J*₃=0,80 Hz), 5,01 (m, 2H), 6,04 (quint, 1H, *J*₁=*J*₂=1,80 Hz, *J*₃=*J*₄=1,80 Hz), 8,08 (t, 1H, *J*₁=*J*₂=0,80 Hz).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ: 58,6 (CH₂), 71,0 (CH₂), 117,4 (CH), 159,7 (C), 162,4 (C=O), 172,6 (C=O).

Por causa da instabilidade do composto **95** não foi possível obter os espectros de massas e de infravermelho.

5.3.6 - Hidrólise do composto 95:

Em um balão de 50 mL, adicionou-se o composto **95** (355,0 mg; 2,5 mmol) dissolvido em metanol (5 mL) e, em seguida, 2 gotas de ácido clorídrico concentrado. A mistura reacional foi agitada durante 6 horas à temperatura ambiente. Após esse período, o metanol foi eliminado sob pressão reduzida e o resíduo foi extraído com acetato de etila. O combinado orgânico foi lavado com água e com solução saturada de NaCl, secado com sulfato de magnésio anidro, filtrado e concentrado sob pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, eluindo-se com uma mistura de *n*-hexano:acetato de etila, na proporção de 2:8 respectivamente.

Rendimento: 253,0 mg (2,2 mmol; 78%).

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1,62 (s, 1H), 4,61 (dt, 2H, $J_1=1,80$ Hz, $J_2=0,80$ Hz, $J_3=0,80$ Hz), 4,87 (dt, 2H, $J_1=1,80$ Hz, $J_2=0,80$ Hz, $J_3=0,80$ Hz), 6,06 (quint, 1H, $J_1=J_2=1,80$ Hz, $J_3=J_4=1,80$ Hz).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 59,0 (CH_2), 71,1 (CH_2), 115,1 (CH), 168,9 (C), 173,4 (C=O).

IV (filme) ν_{max} : 3434, 2917, 1756, 1641, 1442, 1319, 1264, 1141, 1031, 886, 713 cm^{-1} .

EM m/z (Intensidade relativa) (%): 114 (M^+ , 4%), 96 (12), 85 (100), 70 (33), 68 (19), 67 (14), 57 (20), 56 (21), 55 (72), 53 (14).

5.3.7 - Preparação da 3-benziloximetilbutenolida (96):

Em um balão de 25 mL, adicionou-se uma solução de fluoreto de tetrabutilamônio (TBAF) (1,1 mL; 0,17 mmol) em THF e eliminou-se o THF sob pressão reduzida. O balão foi colocado sob atmosfera inerte (N_2) e, em seguida, adicionou-se DMF (2 mL). O álcool **92** (10,02 mg; 0,085 mmol) foi então adicionado à temperatura de 0°C . Retirou-se o banho de gelo e deixou-se a mistura sob agitação à temperatura ambiente por meia hora. Resfriou-se novamente a mistura reacional a -78°C e adicionou-se brometo de benzila (14,42 mg; 0,085 mmol). A mistura reacional foi mantida sob agitação à temperatura ambiente durante 24 horas e, depois disso, foi extraída com acetato de etila. A fase orgânica foi lavada com água várias vezes para eliminar o DMF da fase orgânica. Em seguida, secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida. O produto foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel, eluindo-se com uma mistura de *n*-hexano:acetato de etila, na proporção de 6:4 respectivamente.

Rendimento: 6,4 mg (0,0308 mmol; 37%).

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 4,37 (dt, 2H, $J=1,80$ Hz e 0,80 Hz), 4,57 (sl, 2H), 4,81 (dt, 2H, $J=1,80$ Hz e 0,80 Hz), 6,01 (quint, 1H, $J=1,80$ Hz), 7,29-7,40 (m, 5H).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 65,6 (CH_2), 71,6 (CH_2), 73,5 (CH_2), 115,9 (CH), 127,9 (CH), 128,3 (CH), 128,7 (CH), 136,9 (C), 166,7 (C), 173,5 (C=O).

IV (filme) ν_{max} : 2988, 1748, 1645, 1454, 1362, 1263, 1172, 1136, 1027, 886 cm^{-1} .

EM m/z (Intensidade relativa) (%): 204 (M^+ , 1%), 107 (8), 98 (16), 96 (34), 93 (4), 91 (100), 79 (19), 77 (15), 65 (16).

5.3.8 - Preparação da benzil-tricloroacetimidato (98):

Em um balão de 50 mL, contendo uma solução aquosa de KOH a 50% (10 mL), colocou-se álcool benzílico (1,0025 g; 0,00923 mol; 0,956 mL) dissolvido em 10 mL de diclorometano e fluoreto de tetrabutilamônio (TBAF) em quantidades catalíticas (uma gota). A mistura reacional foi vigorosamente agitada à temperatura de -20°C durante 10 minutos. Após esse período, tricloroacetetonitrila (1,5940 g; 0,011 mol; 1,1 mL) foi adicionada e a mistura foi agitada nesta temperatura por mais 1 hora. A temperatura foi então elevada até 25°C e deixada sob agitação por mais 2 horas. Separou-se a fase orgânica e extraiu-se a fase aquosa com CH_2Cl_2 , lavou-se a fase orgânica com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e secou-se com sulfato de magnésio anidro. Evaporou-se o solvente sob pressão reduzida, obtendo-se um óleo incolor.

Rendimento: 2,2703 g (9,009 mmol; 97%).

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 5,34 (sl, 2H), 7,25-7,44 (m, 5H), 8,38 (s, 1H).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 70,9 (CH_2), 91,5 (C), 127,8 (CH), 128,4 (2CH), 128,7 (2CH), 162,8 ($\text{C}=\text{NH}$).

IV (filme) ν_{max} : 1665, 1654, 1456, 1380,5, 1303, 1075, 995, 797, 737, 649, 485 cm^{-1} .

5.3.9 - Preparação da 3-benziloximetilbutenolida (96):

Em um balão de 25 mL com três bocas, mantido sob atmosfera inerte (N_2) e à temperatura ambiente (25°C), adicionou-se o tricloroacetimidato de benzila (**98**) (0,2214 g; 0,877 mmol) e, em seguida, colocou-se a 3-hidroximetilbutenolida (**82**) (50,05 mg; 0,438 mmol) dissolvida em 10 mL de diclorometano:ciclohexano (2:1 respectivamente). Adicionou-se o catalisador ácido trifílico (2 gotas) à mistura reacional. Após duas horas de reação observou-se o consumo total do material de partida. Extraíu-se a fase orgânica com acetato de etila, lavou-se a fase orgânica com água e solução saturada de cloreto de sódio. Secou-se com sulfato de magnésio anidro e eliminou-se o solvente sob pressão reduzida. O produto foi purificado em coluna de sílica gel, eluindo-se com uma mistura *n*-hexano:acetato de etila, na proporção de 3:7 respectivamente.

Rendimento: 0,07031g (0,347 mmol; 78%).

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 4,37 (dt, 2H, $J=1,80$ Hz e 0,80 Hz), 4,57 (sl, 2H), 4,81 (dt, 2H, $J=1,80$ Hz e 0,80 Hz), 6,01 (quint, 1H, $J=1,80$ Hz), 7,29-7,40 (m, 5H).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 65,6 (CH_2), 71,6 (CH_2), 73,5 (CH_2), 115,9 (CH), 127,9 (CH), 128,3 (CH), 128,7 (CH), 136,9 (C), 166,7 (C), 173,5 ($\text{C}=\text{O}$).

IV (filme) ν_{max} : 2988, 1748, 1645, 1454, 1363, 1263, 1172, 1136, 1027, 886 cm^{-1} .

EM m/z (Intensidade relativa) (%): 204 (M^+ , 1%), 107 (8), 98 (16), 96 (34), 93 (4), 91 (100), 79 (19), 77 (15), 65 (16).

5.3.10 - Preparação do composto 99:

Em um balão de 25 mL, mantido sob atmosfera de nitrogênio, colocou-se a 3-hidroximetilbutenolida (**92**) (0,2053 g; 1,80 mmol) dissolvida em 4 mL de diclorometano anidro. Resfriou-se à 0°C e adicionou-se clorometil-metil éter (0,15 mL; 1,8 mmol) e N,N,N-diisopropiletilamina (0,17 mL; 1,9 mmol). A mistura reacional foi agitada durante 20 minutos à 0°C e, em seguida, foi agitada por mais 12 horas à temperatura ambiente (25°C). A solução orgânica foi lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio, com solução de cloreto de sódio, secada com sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado através de coluna cromatográfica de sílica gel, eluindo-se com uma mistura de *n*-hexano:acetato de etila na proporção de 1:1.

Rendimento: 0,1106 g (0,70 mmol; 70%).

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3,34 (s, 3H), 4,42 (dt, 2H, *J*=1,80 Hz e 0,80 Hz), 4,64 (s, 2H), 4,81 (dt, 2H, *J*=1,80 Hz e 0,80 Hz), 5,99 (quint, 1H, *J*=1,80 Hz).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ: 55,6 (CH₃), 62,8 (CH₂), 71,3 (CH₂), 96,3 (CH₂), 115,7(CH), 166,3(C), 173,3(C=O).

IV (filme) ν_{max}: 3112, 2948, 1780, 1748, 1648, 1448, 1318, 1268, 1152, 1056, 1026, 920, 888, 848, 462 cm⁻¹.

EM *m/z* (Intensidade relativa) (%): 158 (M⁺, 1%), 126 (16), 99 (32), 97 (29), 96 (100), 84 (20), 68 (29), 67 (83), 55 (7).

5.3.11 - Procedimento geral de hidrogenação assimétrica das butenolidas:

Em uma autoclave de aço inox, sob atmosfera de argônio, adicionou-se a butenolida (**92**, **94**, **96** ou **99**) e o catalisador assimétrico em quantidades catalíticas. Aspirou-se a atmosfera do sistema e, posteriormente, introduziu-se argônio novamente, repetindo-se este procedimento por 3 vezes. Em seguida, com a autoclave sob pressão reduzida, foi introduzido por aspiração cerca de 3 mL de metanol anidro, previamente desaerado e destilado sob atmosfera de argônio. Em seguida, pressurizou-se a autoclave com hidrogênio (80 atmosferas) e iniciou-se a agitação da mistura reacional. Após determinado tempo de reação (cada reação foi testada em tempos diferentes), a hidrogenação foi interrompida e o solvente foi eliminado sob pressão reduzida. Separou-se o catalisador através de uma pequena coluna cromatográfica de sílica gel, eluindo-se com uma mistura de *n*-hexano:acetato de etila na proporção de 8:2 respectivamente, e para cada produto obtido realizou-se a medida do desvio óptico.

5.3.11.1 - Hidrogenação da 3-hidroxi metilbutenolida (92):

Catalisador: Cloreto de (*S*)-(-)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil]cloro(*p*-cimeno) rutênio.

Tempo reacional: 96 horas, 25°C.

Massa inicial do material de partida: 0,0507 g; 0,44 mmol.

Rendimento: 0,0489 g (0,42 mmol; 97%), 50% de conversão.

Catalisador: Perclorato de (*R*)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil](1,5-ciclooctadieno) rutênio complexo em THF.

Tempo reacional: 144 horas, 25°C.

Massa inicial do material de partida: 0,0216 g; 0,19 mmol.

Rendimento: 0,01845 g (0,0159 mmol; 84%), 100% de conversão.

DADOS ESPECTRAIS:

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 2,35 (dd, 1H, *J*=17,70 Hz e 5,80 Hz), 2,57 (dd, 1H, *J*=17,70 Hz e 5,80 Hz), 2,98 (sl, 1H), 2,65-2,76 (m, 1H), 3,62 (ddd, 2H, *J*=17,70 Hz, 10,80 Hz e 5,80 Hz), 4,18 (dd, 1H, *J*=10,00 Hz e 5,80 Hz), 4,38 (dd, 1H, *J*=10,00 Hz e 7,50 Hz).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ: 30,9 (CH₂), 37,1 (CH), 63,0 (CH₂), 70,90 (CH₂), 178,0 (C=O).

IV (filme) ν_{max}: 3455, 2983, 1770, 1386, 1375, 1247, 1182, 1046, 485 cm⁻¹.

EM *m/z* (Intensidade relativa) (%): 116 (M⁺, 1%), 98 (3), 86 (4), 74 (21), 70 (10), 58 (19), 57 (100), 56 (12).

5.3.11.2 - Hidrogenação da 3-acetoximetilbutenolida (94):

Catalisador: Cloreto de (*S*)-(-)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil]cloro(*p*-cimeno) rutênio.

Tempo reacional: 168 horas, 25°C.

Massa inicial do material de partida: 0,01451 g; 0,0929 mmol.

Rendimento: 0,0137 g (0,086 mmol; 94%), 35 % de conversão.

Catalisador: Perclorato de (*R*)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil](1,5-ciclooctadieno) ródio(I).

Tempo reacional: 168 horas, 25°C.

Massa inicial do material de partida: 0,0148 g; 0,095 mmol.

Rendimento: 0,0105 g (0,0665 mmol; 70%), 35 % de conversão.

Catalisador: Cloreto de (*R*)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil]cloro(*p*-cimeno) rutênio.

Tempo reacional: 168 horas, 50°C.

Massa inicial do material de partida: 0,0602 g; 0,38 mmol.

Rendimento: 0,0243 g (0,15 mmol; 40%), 28 % de conversão.

DADOS ESPECTRAIS:

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2,07 (s, 3H), 2,35 (dd, 1H, $J_1=17,70$ Hz, $J_2=6,30$ Hz), 2,66 (dd, 1H, $J_1=17,70$ Hz, $J_2=9,10$ Hz), 2,80-2,91 (m, 1H), 4,08 (dd, 1H, $J_1=11,30$ Hz, $J_2=6,50$ Hz), 4,13 (dd, 1H, $J_1=9,40$ Hz, $J_2=5,60$ Hz), 4,16 (dd, 1H, $J_1=11,30$ Hz, $J_2=5,60$ Hz), 4,41 (dd, 1H, $J_1=9,50$ Hz, $J_2=7,50$ Hz).

^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 17,8 (CH_3), 30,3 (CH), 31,1 (CH_2), 64,4 (CH_2), 70,3 (CH_2), 170,7 (C=O), 176,1 (C=O).

IV (filme) ν_{max} : 3060, 2932, 1774, 1736, 1376, 1268, 1246, 1178, 1046, 738, 466 cm^{-1} .

EM m/z (Intensidade relativa) (%): 140 (M^+ , 18,1%), 115 (11), 98 (100), 86 (46), 70 (90), 68 (24), 61 (23), 55(17), 54 (19).

5.3.11.3 - Hidrogenação da 3-benziloximetilbutenolida (96):

Catalisador: Cloreto de (*S*)-(-)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil]cloro(*p*-cimeno) rutênio.

Tempo reacional: 168 horas, 25°C.

Massa inicial do material de partida: 0,0141 g; 0,0687 mmol.

Rendimento: 0,01052 (0,0508 mmol; 74%), 33% de conversão.

Catalisador: Cloreto de (*S*)-(-)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil]cloro(*p*-cimeno) rutênio.

Tempo reacional: 168 horas, 50°C.

Massa inicial do material de partida: 0,0099 g; 0,0482mmol.

Rendimento: 0,0072 g (0,0347 mmol; 78%), 66% de conversão.

Catalisador: Cloreto de [(*R*)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil]cloro(*p*-cimeno) rutênio.

Tempo reacional: 360 horas, 50°C.

Massa inicial do material de partida: 0,0204 g; 0,099 mmol.

Rendimento: 0,0165 g (0,0797 mmol; 80%), 90 % de conversão.

DADOS ESPECTRAIS:

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 2,37 (dd, 1H, *J*₁=17,70 Hz, *J*₂=6,30 Hz), 2,60 (dd, 1H, *J*₁=17,70 Hz, *J*₂=8,80 Hz), 2,79-2,90 (m, 1H), 3,48 (ddd, 2H, *J*₁=17,70 Hz, *J*₂=9,20 Hz, *J*₃=6,30 Hz), 4,16 (dd, 1H, *J*₁=9,30 Hz, *J*₂=6,30 Hz), 4,38 (dd, 1H, *J*₁=9,30 Hz, *J*₂=7,50 Hz), 4,51 (s, 2H), 7,0 (m, 5H).

¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz) δ 31,1 (CH₂), 35,4 (CH), 70,4 (CH₂), 70,7 (CH₂), 73,4 (CH₂), 127,7 (CH), 127,9 (CH), 128,5 (CH), 137,6 (C), 176,8 (C=O).

EM *m/z* (Intensidade relativa) (%): 206 (M⁺, 4%), 177 (6), 120 (32), 105 (13), 92 (16), 91 (100), 79 (7), 77(6), 65 (15).

5.3.11.4 - Preparação do composto 50d:

Em uma autoclave de aço inox, sob atmosfera de argônio, adicionou-se o composto **99** (0,0302 g; 0,19 mmol) e o catalisador cloreto de (*R*)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil]cloro(*p*-cimeno) rutênio em quantidades catalíticas. Aspirou-se a atmosfera do sistema e, posteriormente, introduziu-se argônio novamente, repetindo-se este procedimento por 3 vezes. Em seguida, com a autoclave sob pressão reduzida, foi introduzido por aspiração cerca de 4 mL de metanol anidro, previamente desaerado e destilado sob atmosfera de argônio. Em seguida, pressurizou-se a autoclave com 80 atmosferas de pressão de hidrogênio e iniciou-se a agitação da mistura reacional. Após 7 dias de reação à temperatura ambiente (25°C), a hidrogenação foi interrompida e o solvente foi eliminado sob pressão reduzida. Separou-se o catalisador por meio de uma pequena coluna cromatográfica de sílica gel, eluindo-se com uma mistura de *n*-hexano:acetato de etila na proporção de 7:3 respectivamente. O excesso enantiomérico do produto (15%) foi determinado através de HPLC, utilizando uma coluna quiral Chiralpak AS, fase móvel composta de *n*-hexano:isopropanol na proporção de 85:15 respectivamente, com fluxo de 0,8 mL/min (pressão = 22 Kgf/cm), detector de UV-visível (215nm).

Rendimento: 0,0295 g (0,18 mmol; 97%).

Desvio óptico do produto hidrogenado: $[\alpha_D] = -17,0$ em CHCl_3 .

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2,36 (dd, 1H, $J=17,70$ Hz e 6,06 Hz), 2,61 (dd, 1H, $J=17,70$ Hz e 9,09 Hz), 2,82 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,53 (dd, 1H, $J=9,60$ Hz e 6,60 Hz), 3,54 (dd, 1H, $J=9,60$ Hz e 5,80 Hz), 4,16 (dd, 1H, $J=9,09$ Hz e 5,60 Hz), 4,40 (dd, 1H, $J=9,09$ Hz e 7,60 Hz), 4,59 (s, 2H).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 31,0 (CH_2), 35,2 (CH), 55,4 (CH_3), 68,0 (CH_2), 70,6 (CH_2), 96,5 (CH_2), 176,7 (C=O).

IV (filme) ν_{max} : 3058, 2928, 1778, 1736, 1266, 1176, 1110, 1044, 1024, 738, 476 cm^{-1} .

EM m/z (Intensidade relativa) (%): 160 (M^+ , 1%), 130 (57), 129 (17), 115 (25), 104 (18), 100 (100), 99 (20), 85 (29), 72 (12), 71 (22), 69 (20), 61 (15), 55 (68).

5.3.12 - Preparação do composto 113:

Em um balão de 10 mL, adicionou-se o amino-ácido N-BOC-*L*-serina (0,170 g; 0,827 mmol) e bicarbonato de sódio (0,1343 g; 1,654 mmol) dissolvidos em dimetilformamida (1,0 mL) e, em seguida, a 3-bromometilbutenolida (**83**) (0,323 g; 1,82 mmol) dissolvida em 1 mL de dimetilformamida. A mistura reacional foi agitada durante 48 horas à temperatura ambiente (25°C). Após esse período, a dimetilformamida foi evaporada por meio de um fluxo de ar sob alta pressão e o resíduo foi extraído com acetato de etila. O combinado orgânico foi lavado com água e com solução saturada de NaCl, secado com o sulfato de magnésio anidro, filtrado e concentrado sob pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, eluindo-se com uma mistura de *n*-hexano:acetato de etila, na proporção de 3:7 respectivamente, obtendo-se um sólido branco.

Rendimento: 0,196 g (0,648 mmol; 78%).

Ponto de fusão do sólido obtido: 94-97°C.

Desvio óptico: $[\alpha_D] = -13,46$ em CHCl_3 .

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1,43 (s, 9H), 2,2 (sl, 1H), 3,92 (dd, 1H, $J=11,10$ Hz e 3,50 Hz), 4,05 (dd, 1H, $J=11,10$ Hz e 3,50 Hz), 4,4 (sl, 1H), 4,84 (sl, 2H), 5,00 (d, 1H, $J=15,40$ Hz), 5,13 (d, 1H, $J=15,40$ Hz), 5,50 (sl, 1H), 6,10 (quint, 1H, $J=1,80$ Hz).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 28,4 (3CH_3), 55,7 (CH), 60,4 (CH_2), 63,2 (CH_2), 71,2 (CH_2), 80,8 (C), 117,5 (CH), 155,8 (C=O), 163,1 (C), 170,6 (C=O), 173,0 (C=O).

IV (KBr) ν_{max} : 3400, 2976, 1750, 1520, 1367, 1227, 1162, 1117, 1041, 889, 493 cm^{-1} .

5.3.13 - Hidrogenação do composto 113 com Pd/C:

Uma solução do composto **113** (0,0232 g; 0,0816 mmol) em 5 mL de metanol anidro, foi adicionada em uma autoclave de aço inox, sendo então adicionada quantidade catalítica do catalisador de paládio (5%) suportado sobre carvão ativo. A autoclave foi pressurizada com 2 atmosferas de pressão de hidrogênio e a mistura reacional foi mantida sob agitação durante 36 horas. Após esse período, a reação foi interrompida e a suspensão foi filtrada através de Celite® e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. Obteve-se um óleo amarelo que foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel, eluindo-se com uma mistura de *n*-hexano:acetato de etila na proporção de 2:8 respectivamente. Obteve-se uma mistura de dois diastereoisômeros na proporção de 75:25.

Rendimento: 0,0182 g (0,059 mmol; 77%).

Desvio óptico do produto hidrogenado: $[\alpha_D] = -4,0$ em CHCl_3 .

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1,44 (s, 9H,), 2,38 (ddd, 1H, $J=17,70$ Hz, 5,80 Hz e 4,80 Hz), 2,67 (ddd, 1H, $J=17,70$ Hz, 9,10 Hz e 1,01 Hz), 2,93-3,00 (m, 1H), 3,87 (ddd, 1H, $J=10,90$ Hz, 3,20 Hz e 1,01 Hz), 3,98 (dd, 1H, $J=10,90$ Hz e 2,90 Hz), 4,17 (spt, 2H, $J=5,05$ Hz), 4,28-4,38 (m, 1H), 4,41 (dd, 1H, $J=7,50$ Hz e 4,60 Hz), 4,44 (dd, 1H, $J=7,50$ Hz e 4,60 Hz), 5,44 (d, 1H, $J=7,50$ Hz).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 28,4 (3CH_3), 31,1 (CH_2), 34,6 (CH), 55,8 (CH), 63,3 (CH_2), 65,5 (CH_2), 70,4 (CH_2), 80,6 (C), 155,84 (C=O), 170,9 (C=O), 176,3 (C=O).

IV (filme) ν_{max} : 3420, 2933, 1756, 1667, 1506, 1390, 1254, 1165, 1100 cm^{-1} .

As análises por ^1H -RMN e ^{13}C -RMN indicam a formação de um par de diastereoisômeros.

Verificou-se, entretanto, a presença de sinais duplicados no espectro de ^{13}C -RMN e dois sinais no espectro ^1H -RMN referentes ao próton do $-\text{NH}$, o que indica a presença de dois diastereoisômeros do composto **114**, presentes na proporção de 75:25 respectivamente.

5.3.14 - Preparação do composto 116:

Em um balão de 25 mL, mantido sob atmosfera inerte (N_2), colocou-se o (-)-mentol (0,1023 g; 0,64 mmol) dissolvido em CH_2Cl_2 anidro (10 mL). Em seguida, adicionou-se tricloroacetnitrila (1,2 mL; 0,0119 mol; 1,7182 g) e resfriou-se a mistura reacional à 0°C . Adicionou-se DBU (0,1 mL) durante um período de cerca de 5 minutos. A mistura reacional foi mantida sob agitação à 0°C durante 1 hora e 45 minutos, sendo observado o consumo total do material de partida. Concentrou-se a mistura reacional e filtrou-a através de uma coluna de Celite® eluindo-se com diclorometano. Purificou-se o material em uma coluna cromatográfica de sílica gel, eluindo-se com uma mistura de *n*-hexano:acetato de etila na proporção de 8:2 respectivamente.

Rendimento: 0,1523 g (0,509 mmol; 80%).

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 0,76 (d, 3H, $J=6,80$ Hz), 0,9 (d, 3H, $J=6,80$ Hz), 0,92 (d, 3H, $J=6,80$ Hz), 0,96-1,12 (m, 2H), 1,40-1,56 (m, 2H), 1,61-1,69 (m, 2H), 2,02 (dtd, 1H, $J=11,00$ Hz, 7,07 Hz e 2,80 Hz), 2,16 (dtd, 1H, $J=11,00$ Hz, 3,68 Hz e 1,77 Hz), 4,74 (dt, 1H, $J=11,00$ Hz e 4,30 Hz), 8,1 (sl, 1H).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 16,4 (CH_3), 20,9 (CH_3), 22,2 (CH_3), 23,5 (CH_2), 26,2 (CH), 31,5 (CH), 34,5 (CH_2), 39,2 (CH_2), 47,5 (CH), 79,6 (CH), 92,3 (C), 162,4 ($\text{C}=\text{NH}$).

IV (filme) ν_{max} : 2957, 2871, 1660, 1456, 1306, 1084, 985, 796,5, 650 cm^{-1} .

5.3.15 - Preparação do composto 118:

Em um balão de 25 mL, mantido sob atmosfera inerte (N_2), colocou-se 3-hidroximetilbutenolida **92** (0,053 g; 0,464 mmol) dissolvida em 5 mL de CH_2Cl_2 anidro. Em seguida, foi adicionado tricloroacetoneitrila (0,09 mL; 0,928 mmol; 0,13 g) e resfriou-se à 0°C . DBU (2 gotas) foi então adicionado. A mistura reacional foi mantida sob agitação à 0°C durante 30 minutos e por 3 horas à temperatura ambiente, sendo observado o consumo total do material de partida. Concentrou-se a mistura reacional e filtrou-a em uma coluna de Celite® eluindo-se com diclorometano. Purificou-se o material em uma coluna cromatográfica de sílica gel, eluindo-se com uma mistura de *n*-hexano:acetato de etila na proporção de 4:6 respectivamente, obtendo-se o composto **118** desejado.

Rendimento: (0,2273 g; 0,887 mmol; 64%).

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 4,89 (dt, 2H, $J=1,80$ Hz e 0,80 Hz), 5,21 (dt, 2H, $J=1,80$ Hz e 0,80 Hz), 6,14 (quint, 1H, $J=1,80$ Hz), 8,53 (sl, NH).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 63,7 (CH_2), 70,9 (CH_2), 90,4 (C), 117,1 (CH), 161,7 (C), 162,8 (C), 172,6 (C=O).

5.3.16 - Preparação do composto 122:

Em um balão de 25 mL, mantido sob atmosfera inerte (N₂), colocou-se a 3-hidroximetilbutenolida (**92**) (0,325 g; 2,85 mmol) dissolvida em 8 mL de diclorometano anidro, e resfriou-se à temperatura de -78°C. Adicionou-se então a piridina anidra (0,40 mL) e, em seguida, o (+)-cloroformiato de mentila (**121**) (1,1 mL; 5,15 mmol). Deixou-se a mistura reacional atingir a temperatura ambiente e agitou-se por mais 4 horas nessa temperatura, observando por cromatografia em camada delgada o total consumo do material de partida. Após esse período, adicionou-se água e extraiu-se a fase orgânica com acetato de etila. Lavou-se a fase orgânica com uma solução aquosa de HCl 5%, solução saturada de NaHCO₃, secou-se com sulfato de magnésio anidro e eliminou-se o solvente sob pressão reduzida. O produto **122** foi purificado através de coluna cromatográfica de sílica gel, eluindo-se com uma mistura de *n*-hexano:acetato de etila na proporção de 6:4 respectivamente.

Rendimento bruto: 0,448 g (1,51 mmol; 53%).

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 0,75 (d, 3H, *J*=7,07 Hz), 0,84 (m, 1H), 0,88 (d, 3H, *J*=6,50 Hz), 0,90 (d, 3H, *J*=6,50 Hz), 1,03 (q, 2H, *J*=11,10 Hz), 1,38 (m, 1H), 1,42 (m, 1H), 1,67 (m, 2H), 1,89 (dq, 1H, *J*=2,50 Hz e 4,30 Hz), 2,03 (m, 1H), 4,51 (dt, 1H, *J*=4,50 Hz e 11,10 Hz), 4,82 (dt, 2H, *J*=0,80 e 1,77 Hz), 4,98 (dt, 2H, *J*=0,80 e 1,77 Hz), 6,05 (quint, 1H, *J*=1,77 Hz).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ: 16,2 (CH₃), 20,6 (CH₃), 21,8 (CH₃), 23,2 (CH₂), 26,1 (CH), 31,3 (CH), 33,9 (CH₂), 40,5 (CH₂), 46,8 (CH), 62,2 (CH₂), 70,9 (CH₂), 79,7 (CH), 117,0 (CH), 154,2 (C=O), 162,9 (C), 172,5 (C=O).

IV (filme) ν_{max} : 2956, 2871, 1784, 1749, 1718, 1456,5, 1255, 1137, 1039, 958, 915,5, 885, 848, 789, 737, 704 cm⁻¹.

HRMS: *m/z* (M⁺) calculado para C₁₆H₂₄O₅: 296.16237, encontrado: 296.16083.

5.3.17 - Hidrogenação do composto **122** com Pd/C:

A uma solução do composto **122** (0,178 g; 0,601 mmol) em metanol anidro (5 mL), contida em uma autoclave de aço inox, foi adicionada uma quantidade catalítica do catalisador de paládio (5%) suportado sobre carvão ativo. A autoclave foi pressurizada com 2 atmosferas de pressão de hidrogênio e a mistura reacional foi mantida sob agitação durante 6 horas. Após esse período, a reação foi interrompida, a suspensão foi filtrada através de Celite® e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. Obteve-se um óleo amarelo, que foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel, eluindo-se com uma mistura de *n*-hexano:acetato de etila na proporção de 6:4 respectivamente, obtendo-se o composto hidrogenado **123** de interesse.

Rendimento: 0,155 g (0,520 mmol; 88%).

Desvio óptico do produto hidrogenado: $[\alpha_D] = -6,0$ em MeOH.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 0,77 (d, 3H, $J=7,07$ Hz), 0,87 (m, 1H), 0,89 (d, 3H, $J=6,50$ Hz), 0,91 (d, 3H, $J=6,50$ Hz), 1,04 (q, 2H, $J=11,10$ Hz), 1,40 (m, 1H), 1,44 (m, 1H), 1,67 (m, 2H), 1,91 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 2,37 (dd, 1H, $J=6,80$ Hz e 17,70 Hz), 2,66 (dd, 1H, $J=9,06$ Hz e 17,70 Hz), 2,95 (quint, 1H, $J=6,40$ Hz), 4,15 (m, 3H), 4,41 (dd, 1H, $J=7,20$ Hz e 9,40 Hz), 4,51 (dt, 1H, $J=4,20$ Hz e 10,80 Hz).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 16,2 (CH_3), 20,6 (CH_3), 21,9 (CH_3), 23,3 (CH_2), 26,1 (CH), 30,8 (CH_2), 31,3 (CH), 34,0 (CH_2), 34,7 (CH), 40,6 (CH_2), 46,9 (CH), 67,1 (CH_2), 69,8 (CH_2), 79,1 (CH), 154,5 (C=O), 175,8 (C=O).

IV (filme) ν_{max} : 2958, 2923, 2870, 1777, 1739, 1490, 1260, 1182, 1039, 956, 736 cm^{-1} .

HRMS: m/z (M^+) calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_5$: 298.17802, encontrado: 298.18014.

5.3.17a - Hidrogenação do composto 122 com catalisador quiral:

Em uma autoclave de aço inox, sob atmosfera de argônio, adicionou-se o composto **122** (0,0520 g; 0,17 mmol) e o catalisador cloreto de (*R*)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil]cloro(*p*-cimeno) rutênio em quantidades catalíticas. Aspirou-se a atmosfera do sistema e, posteriormente, introduziu-se argônio novamente, repetindo-se este procedimento por 3 vezes. Em seguida, com a autoclave sob pressão reduzida, foi introduzido por aspiração cerca de 10 mL de metanol anidro, previamente desaerado e destilado sob atmosfera de argônio. Em seguida, pressurizou-se a autoclave com 80 atmosferas de pressão de hidrogênio e iniciou-se a agitação da mistura reacional. Após 7 dias de reação à temperatura de 50°C, a hidrogenação foi interrompida e o solvente foi eliminado sob pressão reduzida. Separou-se o catalisador por meio de uma pequena coluna cromatográfica de sílica gel, eluindo-se com uma mistura de *n*-hexano:acetato de etila na proporção de 6:4 respectivamente. Obteve-se o composto hidrogenado de interesse com 80% de rendimento e 100 % de conversão do material de partida ao produto de interesse, observando a formação de apenas um diastereoisômero, por ¹³C-RMN, ¹H-RMN e HPLC utilizando coluna quiral do tipo Chiralpack AD, eluindo-se com *n*-hexano:isopropanol na proporção de 90:10 respectivamente.

Rendimento: 0,0421 g (0,135 mmol; 80%).

Desvio óptico do produto hidrogenado: $[\alpha_D] = + 38,2$ em CHCl₃.

5.3.18 - Preparação do composto 125:

Em um balão de 25 mL, mantido sob atmosfera inerte (N_2), colocou-se a 3-hidroximetilbutenolida (**92**) (0,0501 g; 0,438 mmol) dissolvida em diclorometano anidro (3 mL) e resfriou-se à temperatura de 0°C . Adicionou-se piridina anidra (0,068 mL) e, em seguida, o cloroformiato de metila (0,067 mL; 0,87 mmol). Retirou-se o banho de gelo e deixou-se a mistura reacional sob agitação durante 30 minutos e, nesse período, a temperatura da solução elevou-se até a temperatura ambiente. Observou-se por cromatografia em camada delgada que todo o material de partida havia sido consumido. Adicionou-se água à mistura reacional e extraiu-se a fase orgânica com acetato de etila. Lavou-se a fase orgânica com uma solução aquosa de HCl 5%, solução saturada de NaHCO_3 , secou-se com sulfato de magnésio anidro e eliminou-se o solvente sob pressão reduzida. O produto **125** foi purificado através de coluna cromatográfica de sílica gel, eluindo-se com uma mistura de *n*-hexano:acetato de etila, na proporção de 6:4 respectivamente.

Rendimento bruto: 0,0731 g (0,424 mmol; 94%).

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3,82 (s, 3H), 4,84 (dt, 2H, $J_1=1,80$ Hz, $J_2=0,80$ Hz, $J_3=0,80$ Hz), 5,01 (dt, 2H, $J_1=1,80$ Hz, $J_2=0,80$ Hz, $J_3=0,80$ Hz), 6,07 (quint, 1H, $J_1=J_2=1,80$ Hz, $J_3=J_4=1,80$ Hz).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 55,5 (CH_3), 62,5 (CH_2), 70,9 (CH_2), 117,4 (CH), 155,1 ($\text{C}=\text{O}$), 162,4 (C), 172,4 ($\text{C}=\text{O}$).

IV (filme) ν_{max} : 3108, 2970, 2940, 1784, 1748, 1652, 1444, 1260, 1140 cm^{-1} .

5.3.19 - Obtenção do composto 128:

Em um balão de 25 mL com três bocas, mantido sob atmosfera inerte (N_2) e munido de agitação magnética, adicionou-se uma solução de diisopropilamina (0,1 mL; 0,68 mmol) em THF anidro (1 mL) e resfriou-se o sistema a 0°C . Adicionou-se, gota à gota, uma solução de *n*-butil-lítio (0,5 mL; 0,68 mmol), manteve-se a mistura sob agitação durante 15 minutos nessa temperatura e, em seguida, adicionou-se hexametildifosforamida (0,14 mL; 0,68 mmol). Resfriou-se a mistura reacional à -78°C e adicionou-se o composto **123** (0,1032 g; 0,34 mmol) dissolvido em THF anidro (1 mL), mantendo-se a mistura reacional sob agitação nessa temperatura por uma hora. Adicionou-se o piperonal (0,0512 g; 0,34 mmol) dissolvido THF anidro (2 mL). A mistura reacional foi mantida sob agitação à -78°C durante 2 horas e depois a temperatura foi elevada para 0°C permanecendo meia hora nessa temperatura. A mistura reacional foi então aquecida até a temperatura ambiente ficando sob agitação por uma hora nessa temperatura. Através de análise da mistura reacional por cromatografia de camada delgada verificou-se que o material de partida piperonal não havia sido consumido. A mistura reacional foi então acidificada com HCl 2 mol/L e extraída com acetato de etila. Os extratos orgânicos foram juntados e secados com sulfato de magnésio anidro. Após a evaporação do solvente obteve-se um óleo amarelo que foi purificado através de cromatografia em sílica gel, eluindo-se com uma mistura de *n*-hexano:acetato de etila na proporção de 6:4 respectivamente, obtendo-se um sólido levemente amarelado.

Rendimento: (0,01443 g; 0,044 mmol; 13%).

Ponto de fusão do sólido obtido: $112\text{--}115^{\circ}\text{C}$.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 0,74 (dd, 3H, $J=3,50$ Hz e 6,80 Hz), 0,85 (m, 1H), 0,86 (d, 3H, $J=7,00$ Hz), 0,88 (d, 3H, $J=7,00$ Hz), 1,03 (m, 2H), 1,40 (m, 1H), 1,45 (m, 1H), 1,67 (m, 2H), 1,84 (dq, 1H, $J=3,03$ Hz e 7,08 Hz), 1,99 (m, 1H), 2,62 (1H, OH), 3,11 (m, 1H), 3,48 (dd,

^1H , $J=1,80$ Hz e $7,80$ Hz), $3,73$ (m, 2H), $4,16$ (1H , dd, $J=7,00$ Hz e $8,80$ Hz), $4,48$ (ddd, 1H , $J=1,3$ Hz, $J=7,00$ Hz e $8,80$ Hz), $4,75$ (ddt, 1H , $J=1,00$ Hz, $4,30$ Hz e $10,80$ Hz).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ : $2 \times 16,1$ (CH_3), $20,6$ e $20,7$ (CH_3), $21,90$ e $21,92$ (CH_3), $23,0$ e $23,2$ (CH_2), $25,7$ e $26,1$ (CH), $2 \times 31,3$ (CH), $2 \times 34,0$ (CH_2), $40,4$ e $40,5$ (CH_2), $41,80$ e $41,82$ (CH), $46,7$ e $46,8$ (CH), $49,00$ e $49,03$ (CH), $61,53$ e $61,57$ (CH_2), $68,96$ e $68,98$ (CH_2), $76,52$ e $76,57$ (CH), $167,1$ e $167,2$ (C=O), $171,84$ e $171,87$ (C=O).

IV (KBr) ν_{max} : 3496 , 2957 , 2871 , 1772 , 1733 , 1490 , 1448 , 1368 , 1258 , 1159 , 1038 , 810 , 736 , 702 cm^{-1} .

5.3.20 - Preparação do glicosídeo per-O-metilado (130):

a) Reação do composto 129 com iodeto de metila:

Em um balão de 50 mL, colocou-se a *D*-(+)-glicose **129** (0,0531 g; $0,27 \cdot 10^{-3}$ mol) dissolvida em dimetilsulfóxido (8 mL). Em seguida, adicionou-se o iodeto de metila (0,575 g; 4,05 mmol; 0,616 mL) e, por fim, adicionou-se o hidróxido de sódio triturado (0,3240 g; $8,1 \cdot 10^{-3}$ mol). Manteve-se a mistura sob forte agitação durante 2,5 horas, observando-se através de cromatografia em camada delgada o consumo total do material de partida e a formação quantitativa do produto. Extraíu-se a mistura reacional com solução saturada de cloreto de amônio e clorofórmio, mas o DMSO, por ser muito solúvel em água, reduziu muito o rendimento do produto obtido. Secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro, filtrou-se e eliminou-se o solvente sob pressão reduzida. Os anômeros α e β do composto **130** foram obtidos na proporção de 34:66, e foram separados através de coluna cromatográfica de sílica gel, eluindo-se com uma mistura de *n*-hexano:acetato de etila na proporção de 2:8 respectivamente. Rendimento bruto: 0,0165 g (0,065 mmol; 24%).

b) Reação do composto 129 com sulfato de dimetila:

Em um balão de 250 mL com três bocas, colocou-se a *D*-(+)-glicose **129** (2,504 g; 0,0138 mol) dissolvida em água (1,5 mL). O balão munido com um condensador de refluxo foi aquecido à 55°C, mantendo-se a solução sob forte agitação. Uma mistura de sulfato de dimetila (12,0 g; 0,095 mol; 9,0 mL) e tetracloreto de carbono (12,5 mL) foi adicionada rapidamente à mistura reacional por meio de um funil de adição. Depois disso, 40 mL hidróxido de sódio 40% foram adicionados lentamente concomitantemente com a destilação do tetracloreto de carbono. Adicionou-se então mais sulfato de dimetila (16 mL) vagarosamente. Após essa adição, a mistura foi refluxada por 30 minutos e, em seguida, o balão foi colocado em um banho de gelo e 50 mL de água foram adicionados para dissolver todo o sulfato de sódio formado. Extraíu-se a mistura com clorofórmio, secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio e eliminou-se o solvente sob pressão reduzida. Obtiveram-se os dois anômeros α e β do composto **130** na

proporção de 1:1, os quais foram separados através de coluna cromatográfica de sílica gel, eluindo-se com uma mistura de *n*-hexano:acetato de etila na proporção de 2:8 respectivamente.

Rendimento bruto: 1,725 g (0,0067 mol; 50%).

ANÔMERO α :

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3,14 (dd, 2H, $J=3,50$ Hz e 9,60 Hz), 3,34 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 3,38-3,40 (m, 2H), 3,43 (s, 3H), 3,44 (m, 1H), 3,47 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 3,55 (m, 1H) 4,76 (d, 1H, $J=3,50$ Hz).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 55,1 (CH_3), 58,9 (CH_3), 59,2 (CH_3), 60,4 (CH_3), 60,9 (CH_3), 69,8 (CH), 71,0 (CH_2), 79,3 (CH), 81,6 (CH), 83,4 (CH), 97,5 (CH anomérico).

IV (filme) ν_{max} : 2921, 2850, 1700, 1560, 1260, 1093 cm^{-1} .

ANÔMERO β :

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2,91 (m, 1H), 3,08 (m, 2H), 3,20 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 3,46 (s, 3H), 4,49 (s, 3H), 3,50 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,56 (m, 1H) 4,08 (d, 1H, $J=7,80$ Hz).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 59,9 (CH_3), 59,3 (CH_3), 60,4 (CH_3), 60,5 (CH_3), 60,8 (CH_3), 71,3 (CH_2), 74,5 (CH), 79,4 (CH), 83,6 (CH), 86,4 (CH), 104,2 (CH anomérico).

IV (filme) ν_{max} : 2921, 2850, 1700, 1560, 1260, 1093 cm^{-1} .

5.3.21 - Preparação do composto 2,3,4,6-tetrametil-D-glicose (131):

Em um balão de 50 mL contendo a glicose metilada **130** (0,7054 g; 0,0028 mol; mistura dos dois anômeros) adicionou-se HCl 2 mol/L (11 mL) e refluxou-se durante 5 horas. Após esse período, extraiu-se a mistura reacional com acetato de etila, secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida. Segundo as análises por ^1H -RMN e ^{13}C -RMN obteve-se uma mistura de anômeros α e β na proporção de 75:25 respectivamente.

Rendimento bruto: (0,3326 g; 1,408 mmol; 50%).

ANÔMERO α :

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2,25 (OH), 3,13 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,44 (m, 1H), 3,45 (s, 3H), 3,47 (s, 3H), 3,55 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,82 (dt, 1H, $J=3,50$ Hz e 10,10 Hz), 5,25 (d, 1H, $J=3,50$ Hz).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 58,8 (CH_3), 59,1 (CH_3), 60,4 (CH_3), 60,9 (CH_3), 69,9 (CH), 71,2 (CH_2), 79,4 (CH), 81,8 (CH), 83,0 (CH), 90,7 (CH anomérico).

IV (filme) ν_{max} : 3447, 2933, 2836, 1448, 1387, 1188, 1083, 992, 735, 495 cm^{-1} .

ANÔMERO β :

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2,25 (OH), 2,89 (t, 1H, $J=7,80$ Hz), 3,06 (m, 2H), 3,30-3,50 (m, 3H), 3,45 (s, 3H), 3,50 (s, 3H), 3,51 (s, 3H), 3,54 (s, 3H), 4,51 (d, 1H, $J=7,80$ Hz).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 58,8 (CH_3), 59,2 (CH_3), 60,5 (CH_3), 60,7 (CH_3), 71,5 (CH_2), 74,3 (CH), 79,5 (CH), 84,7 (CH), 86,3 (CH), 97,1 (CH anomérico).

IV (filme) ν_{max} : 3447, 2933, 2836, 1448, 1387, 1188, 1083, 992, 735, 495 cm^{-1} .

5.3.22 - Preparação do glicosil doador (132):

Em um balão de 25 mL, mantido sob atmosfera inerte (N_2), colocou-se o glicosídeo **131** (0,3320 g; 1,40 mmol) dissolvido em CH_2Cl_2 anidro (10 mL). Em seguida, foi adicionado tricloroacetoneitrila (0,7 mL; 1,002 g; 6,94 mmol) e resfriou-se à 0°C . Adicionou-se DBU (0,1 mL) durante um período de cerca de 5 minutos. A mistura reacional foi mantida à 0°C durante 30 minutos e depois foi agitada durante 2 horas à temperatura ambiente, tendo sido observado o consumo total do material de partida. Concentrou-se o produto da reação e filtrou-se o resíduo em uma coluna de Celite® eluindo-se com diclorometano. O material foi purificado em uma coluna cromatográfica de sílica gel, eluindo-se com uma mistura de *n*-hexano:acetato de etila na proporção de 3:7 respectivamente, obtendo-se 90% do anômero α .

Rendimento: 0,3365 g (0,887 mmol; 64%).

Ponto de fusão do sólido obtido: $135\text{-}137^\circ\text{C}$.

ANÔMERO α :

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3,30-3,50 (m, 6H), 3,32 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 3,49 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,75 (dt, 1H, $J=3,50$ Hz e 10,10 Hz), 6,42 (d, 1H, $J=3,50$ Hz), 8,51 (s, NH).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 58,7 (CH_3), 59,2 (CH_3), 60,6 (CH_3), 60,9 (CH_3), 70,4 (CH_2), 72,7 (CH), 78,5 (CH), 80,9 (CH), 82,8 (CH), 93,8 (CH anomérico), 161,3 ($\text{C}=\text{NH}$).

IV (KBr) ν_{max} : 3391, 2932, 1699, 1456, 1373, 102, 930, 837, 740, 667, 507 cm^{-1} .

5.3.23 - Preparação do composto 133:

Em um balão de 25 mL com três bocas, mantido sob atmosfera inerte (N_2) e à temperatura de -78°C , adicionou-se o glicosil-tricloroacetimidato **132** (0,2643 g; 0,697 mmol) dissolvido em diclorometano anidro (5 mL) e peneira molecular 4Å. Em seguida, adicionou-se a 3-hidroximetilbutenolida (**92**) (0,0523 g; 0,458 mmol) dissolvida em diclorometano (2 mL). Adicionou-se à mistura reacional o catalisador BF_3OEt_2 (3 gotas), deixando-se a mistura reacional atingir a temperatura ambiente na qual foi mantida sob agitação durante 12 horas. O “quenching” da reação foi realizado pela adição de 3 gotas de Et_3N e, em seguida, a mistura foi filtrada. Os solventes foram eliminados sob pressão reduzida e o produto foi purificado em coluna de sílica gel, eluindo-se com uma mistura de *n*-hexano:acetato de etila, na proporção de 2:8 respectivamente, obtendo-se apenas o anômero β .

Rendimento: 0,0113 g (0,0324 mmol; 7%).

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2,95 (m, 1H), 3,08 (m, 2H), 3,20 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,46 (s, 3H), 3,47 (m, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,52 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 4,20 (d, 1H, $J=7,80$ Hz), 4,45 (d, 1H, $J=15,70$ Hz), 4,69 (d, 1H, $J=15,70$ Hz), 4,80 (sl, 2H), 5,98 (sl, 1H).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 59,2 (CH_3), 60,4 (CH_3), 60,6 (CH_3), 60,8 (CH_3), 64,8 (CH_2), 71,1 (CH_2), 71,4 (CH_2), 74,6 (CH), 79,1 (CH), 83,5 (CH), 86,3 (CH), 102,9 (CH anomérico), 116,15 (CH), 165,8 (C), 173,2 ($\text{C}=\text{O}$).

IV (filme) ν_{max} : 2932, 2840, 1780, 1747, 1457, 1374, 1245, 1135, 1096, 1060, 935, 885, 845, 735 cm^{-1} .

5.3.24 - Preparação do composto 134:

Uma solução do composto **99** (0,2428 g; 1,54 mmol) em metanol anidro (3 mL) foi adicionada em uma autoclave de aço inox, juntamente com uma quantidade catalítica do catalisador de paládio (5%) suportado sobre carvão ativo. A autoclave foi pressurizada com 2 atmosferas de hidrogênio e a mistura reacional foi mantida sob agitação à temperatura ambiente de 25°C durante 12 horas. Após esse período, a reação foi interrompida, a suspensão foi filtrada através de Celite® e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel, eluindo-se com uma mistura de *n*-hexano:acetato de etila na proporção de 1:1, obtendo-se o composto hydrogenado **134** de interesse.

Rendimento: 0,2408 g (1,51 mmol; 98%).

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 2,36 (dd, 1H, *J*=17,70 Hz e 6,06 Hz), 2,61 (dd, 1H, *J*=17,70 Hz e 9,09 Hz), 2,82 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,53 (dd, 1H, *J*=9,60 Hz e 6,60 Hz), 3,54 (dd, 1H, *J*=9,60 Hz e 5,80 Hz), 4,16 (dd, 1H, *J*= 9,09 Hz e 5,60 Hz), 4,40 (dd, 1H, *J*= 9,09 Hz e 7,60 Hz), 4,59 (s, 2H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ: 31,0 (CH₂), 35,2 (CH), 55,4 (CH₃), 68,0 (CH₂), 70,6 (CH₂), 96,5 (CH₂), 176,7 (C=O).

IV (filme) ν_{max} : 3058, 2928, 1778, 1736, 1266, 1176, 1110, 1044, 1024, 738, 476 cm⁻¹.

EM *m/z* (Intensidade relativa) (%): 160 (M⁺, 1%), 130 (57), 129 (17), 115 (25), 104 (18), 100 (100), 99 (20), 85 (29), 72 (12), 71 (22), 69 (20), 61 (15), 55 (68).

5.3.25 - Preparação do composto 135:

Em um balão de 25 mL com três bocas, munido de agitação magnética e mantido sob atmosfera inerte (N_2), adicionou-se uma solução de diisopropilamina (0,15 mL; 1,11 mmol) em THF anidro (1 mL) e resfriou-se o sistema a 0°C . Adicionou-se, gota à gota, uma solução de *n*-butil-lítio (0,6 mL; 1,11 mmol), mantendo-se a mistura sob agitação por 15 minutos nesta temperatura. Em seguida, resfriou-se a mistura reacional à -78°C e adicionou-se o composto **134** (0,0923 g; 0,57 mmol) dissolvido em THF anidro (1 mL), mantendo-se a mistura reacional sob agitação nessa temperatura por uma hora. Adicionou-se o piperonal (**126**) (0,0843 g; 0,57 mmol) dissolvido em THF anidro (2 mL). A mistura reacional foi mantida nesta temperatura durante 3 horas, tendo sido observado o consumo total do material de partida **134**. A mistura reacional foi acidificada com HCl 2 mol/L e extraída com acetato de etila. Os extratos orgânicos foram secados com sulfato de magnésio anidro e, após a evaporação do solvente, obteve-se um óleo amarelo que foi purificado através de cromatografia em sílica gel, eluindo-se com uma mistura de *n*-hexano:acetato de etila na proporção de 1:1.

Rendimento: 0,1211 g (0,39 mmol; 70%).

Obteve-se uma mistura de diastereoisômeros *erythro* e *threo* na proporção de 1:1.

Tentou-se separar o outro par de diastereoisômeros, mas não se obteve resultados satisfatórios. Como na próxima reação ocorre a eliminação de um dos centros quirais pela hidrogenólise do grupo hidroxila benzílico, resolveu-se prosseguir a rota sintética com essa mistura.

Erythro

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2,79 (dd, 1H, $J=7,80$ Hz e 3,03 Hz), 2,88 (m, 1H), 3,00 (dd, 1H, $J=9,85$ Hz e 6,06 Hz), 3,15 (dd, 1H, $J=9,85$ Hz e 3,80 Hz), 3,23 (s, 3H), 4,06 (dd, 1H, $J=8,80$ Hz e 7,07 Hz), 4,36 (t, 1H, $J=8,80$ Hz), 4,37 (d, 1H, $J=6,80$ Hz), 4,43 (d, 1H, $J=6,80$ Hz), 5,31 (d, 1H, $J=3,04$ Hz), 5,95 (s, 2H), 6,83 (m, 3H).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 34,9 (CH), 49,6 (CHa), 55,3 (CH_3), 67,4 (CH_2), 69,9 (CH_2), 71,0 (CHb), 96,3 (CH_2), 101,1 (CH_2), 105,9 (CH), 108,3 (CH), 118,4 (CH), 134,9 (C), 147,0 (C), 147,9 (C), 177,8 (CO).

IV (filme) ν_{max} : 3440, 2895, 1766, 1488, 1443, 1392, 1239, 1038, 931, 812, 737, 493 cm^{-1} .

HRMS (ESI-TOF) calculado $[\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{O}_7]^+$: 310,10525; encontrado: 310,10293.

Threo

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2,45 (m, 1H), 2,74 (dd, 1H, $J=9,40$ Hz e 7,90 Hz), 2,87 (dd, 1H, $J=9,89$ Hz e 6,15 Hz), 3,03 (dd, 1H, $J=9,89$ Hz e 4,08 Hz), 3,21 (s, 3H), 3,96 (t, 1H, $J=8,85$ Hz), 4,20 (t, 1H, $J=8,85$ Hz), 4,35 (d, 1H, $J=6,60$ Hz), 4,40 (d, 1H, $J=6,60$ Hz), 4,76 (d, 1H, $J=7,82$ Hz), 5,89 (s, 2H), 6,69-6,83 (m, 3H).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 38,1 (CH), 48,4 (CH_2), 55,5 (CH_3), 66,6 (CHa), 69,7 (CH_2), 74,0 (CHb), 96,7 (CH_2), 101,3 (CH_2), 107,0 (CH), 108,3 (CH), 120,3 (CH), 134,0 (C), 147,8 (C), 148,2 (C), 178,7 (CO).

IV (filme) ν_{max} : 3440, 2895, 1766, 1488, 1443, 1392, 1239, 1038, 931, 812, 737, 493 cm^{-1} .

HRMS (ESI-TOF) calculado $[\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{O}_7]^+$: 310,10525; encontrado: 310,10414.

5.3.26 - Preparação do composto 138:

Uma solução do composto **135** (0,0302 g; 0,097 mmol) em etanol anidro (2 mL) foi adicionada em uma autoclave de aço inox, juntamente com uma quantidade catalítica do catalisador de paládio (5%) suportado sobre carvão ativo e uma gota de ácido perclórico 60%. A autoclave foi pressurizada com 4 atmosferas de hidrogênio e a mistura reacional foi mantida sob agitação à temperatura ambiente de 25°C durante 48 horas. Após esse período, a reação foi interrompida, a suspensão foi filtrada através de Celite® e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O produto obtido foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel, eluindo-se com uma mistura de *n*-hexano:acetato de etila na proporção de 1:1, obtendo-se o composto **138**.

Rendimento: 0,0225 g (0,077 mmol; 80 %).

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2,03 (s, 3H), 2,59 (m, 1H), 2,65 (ddd, 1H, $J=8,60$ Hz, 7,10 Hz e 5,00 Hz), 2,88 (dd, 1H, $J=14,10$ Hz e 7,10 Hz), 3,05 (dd, 1H, $J=14,10$ Hz e 4,80 Hz), 3,87 (dd, 1H, $J=11,40$ Hz e 6,60 Hz), 3,94 (dd, 1H, $J=9,10$ Hz e 7,80 Hz), 3,97 (dd, 1H, $J=11,40$ Hz e 4,80 Hz), 4,22 (dd, 1H, $J=9,10$ Hz e 7,60 Hz), 5,93 (s, 2H), 6,69 (m, 3H).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 20,6 (CH_3), 34,8 (CH_3), 38,9 (CH), 43,6(CH), 63,6 (CH_2), 68,6 (CH_2), 101,0 (CH_2), 108,5 (CH), 109,3 (CH), 122,2 (CH), 130,8 (C), 146,6 (C), 147,9 (C), 170,5 (CO), 177,6 (CO).

IV (filme) ν_{max} : 2916, 1772, 1742, 1504, 1490, 1444, 1366, 1246, 1192, 1100, 1038, 930, 814, 492 cm^{-1} .

5.3.27 - Preparação do composto 136:

Uma solução do composto **135** (0,0254 g; 0,082 mmol) em etanol anidro (2 mL) foi adicionada em uma autoclave de aço inox, juntamente com uma quantidade catalítica do catalisador de paládio (5%) suportado sobre carvão ativo e uma gota de ácido acético glacial. A autoclave foi pressurizada com 4 atmosferas de hidrogênio e a mistura reacional foi mantida sob agitação à temperatura ambiente de 25°C durante 96 horas. Após esse período, a reação foi interrompida, a suspensão foi filtrada através de Celite® e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel, eluindo-se com uma mistura de *n*-hexano:acetato de etila na proporção de 1:1, obtendo-se o composto **136** de interesse.

Rendimento: 0,0236 g (0,079 mmol; 98%).

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 2,52 (m, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,84 (dd, 1H, *J*=14,06 Hz e 7,50 Hz), 3,06 (dd, 1H, *J*=14,10 Hz e 5,00 Hz), 3,27 (dd, 1H, *J*=9,90 Hz e 6,60 Hz), 3,28 (s, 3H), 3,37 (dd, 1H, *J*=9,90 Hz e 4,20 Hz), 4,0 (dd, 1H, *J*=9,02 Hz e 8,10 Hz), 4,21 (dd, 1H, *J*=9,01 Hz e 8,30 Hz), 4,5 (dd, 1H, *J*=19,50 Hz e 6,60 Hz), 5,92 (s, 2H), 6,64 (dd, 1H, *J*=7,80 Hz e 1,50 Hz), 6,71 (m, 2H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ: 35,1 (CH₂), 40,1 (CH), 43,3 (CH), 55,4 (CH₃), 67,1 (CH₂), 69,0 (CH₂), 96,6 (CH₂), 100,9 (CH₂), 108,4 (CH), 109,5 (CH), 122,2 (CH), 131,4 (C), 146,5 (C), 147,9 (C), 178,1 (C=O).

IV (filme) ν_{max}: 2924, 2896, 1766, 1654, 1490, 1444, 1248, 1038, 924 cm⁻¹.

HRMS (ESI-TOF) calculado [C₁₅H₁₉O₆]⁺: 295,1181; encontrado: 295,1178.

5.3.28 - Preparação do composto 137:

Em um balão de 25 mL, adicionou-se o composto **136** (0,0112 g; 0,038 mmol) dissolvido em metanol (2 mL) e, em seguida, 1 gota de ácido clorídrico concentrado. A mistura reacional foi mantida sob agitação durante 1 hora à temperatura de 60°C. Após esse período, o metanol foi eliminado sob pressão reduzida e o resíduo foi extraído com acetato de etila. A fase orgânica foi lavada com água, com solução saturada NaHCO_3 , com solução saturada de NaCl , secada com sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, eluindo-se com uma mistura de *n*-hexano:acetato de etila, na proporção de 3:7 respectivamente.

Rendimento: 0,0075 g (0,029 mmol; 79%).

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1,83 (sl, 1H), 2,49 (m, 1H), 2,68 (dt, 1H, $J=8,33$ Hz e 4,80 Hz), 2,85 (ddd, 1H, $J=33,80$ Hz, 14,15 Hz e 8,09 Hz), 3,07 (dd, 1H, $J=14,15$ Hz e 4,80 Hz), 3,22 (dd, 1H, $J=13,90$ Hz e 5,30 Hz), 3,47 (m, 1H), 4,05 (dt, 1H, $J=19,90$ Hz e 8,90 Hz), 4,24 (t, 1H, $J=8,60$ Hz), 5,93 (s, 2H), 6,73 (m, 3H).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 35,5 (CH_2), 42,3 (CH), 43,5(CH), 62,6 (CH_2), 69,2 (CH_2), 101,4 (CH_2), 108,8 (CH), 109,7 (CH), 122,5 (CH), 131,8 (C), 146,9 (C), 148,3 (C), 178,9 (C=O).

IV (filme) ν_{max} : 3466, 2932, 2872, 1778, 1490, 1248, 1038, 932 cm^{-1} .

HRMS (ESI-TOF) calculado $[\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_6\text{Na}]^+$: 273,0738; encontrado: 273,0748.

5.3.29 - Preparação do composto 87:

Em um balão de 25 mL, mantido sob atmosfera de nitrogênio, adicionou-se o composto **137** (0,0075 g; 0,029 mmol) dissolvido em diclorometano anidro (5 mL), em seguida adicionou-se o agente oxidante dicromato de piridínio (PDC) (0,0562 g; 0,15 mmol). A mistura reacional foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por aproximadamente 12 horas, sendo observado total consumo do material de partida através de cromatografia em camada delgada. Após esse período, a mistura reacional foi filtrada em um funil de vidro sinterizado contendo pequena camada de sílica gel e celite. A fase orgânica foi secada com sulfato de magnésio anidro e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. Por causa da instabilidade do aldeído **87**, conforme informações encontradas na literatura,^{34c} o produto bruto obtido foi analisado somente por ¹H-RMN.

Rendimento: 0,0034 g (0,0136 mmol; 45%).

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 2,30-3,27 (m, 8H), 4,16-4,30 (m, 2H), 3,82-3,97 (m, 2H), 5,87 (sl, 4H), 6,60 (m, 6H), 9,30 (sl, 1H), 9,37 (sl, 1H).

6. ESPECTROS SELECCIONADOS

6 – SEÇÃO DE ESPECTROS

Espectro de ^1H -RMN do composto **83**: PROTON CDCl₃ u pmd 10 Tabela 1 - Dados espectrais de ^1H -RMN do composto **83** (CDCl₃).

δ (ppm)	Atribuição	sinal	J (Hz)
4,18	2H - C5	dt	$J_1=1,0\text{Hz}$, $J_2=0,8\text{Hz}$, $J_3=0,8\text{Hz}$
4,88	2H - C4	dt	$J_1=1,8\text{Hz}$, $J_2=0,8\text{Hz}$, $J_3=0,8\text{Hz}$
6,07	1H - C2	tt	$J_1=J_2=1,8\text{Hz}$, $J_3=J_4=1,0\text{Hz}$

Espectro de RMN ^{13}C { ^1H } do composto **83**:

C13CPD CDCl3 u pmd 10

Tabela 2 - Dados espectrais de ^{13}C -RMN do composto **83** (CDCl_3).

δ (ppm)	Atribuição
22,4	C5
71,8	C4
118,7	C2
163,3	C3
172,5	C1

Espectro de ^{13}C -RMN (DEPT-135) do composto **83**: Tabela 3 - Dados espectrais de ^{13}C -RMN (DEPT-135) do composto **83** (CDCl_3).

δ (ppm)	Atribuição
22,4	C5
71,8	C4
118,7	C2

Espectro de ^1H -RMN do composto **94**: PROTON CDCl₃ u pmd 9 Tabela 4 - Dados espectrais de ^1H -RMN do composto **94** (CDCl₃).

δ (ppm)	Atribuição	sinal	J (Hz)
2,15	3H - C7	s	
4,84	2H - C5	dt	$J_1=1,8\text{Hz}$, $J_2=0,8\text{Hz}$, $J_3=0,8\text{Hz}$
4,97	2H - C4	dt	$J_1=1,8\text{Hz}$, $J_2=0,8\text{Hz}$, $J_3=0,8\text{Hz}$
6,06	1H - C2	quint	$J_1=J_2=1,8\text{Hz}$, $J_3=J_4=1,8\text{Hz}$

Espectro de RMN ^{13}C { ^1H } do composto **94**: Tabela 5 - Dados espectrais de ^{13}C -RMN do composto **84** (CDCl_3).

δ (ppm)	Atribuição
20,5	C7
59,3	C4
71,1	C5
117,12	C2
163,3	C3
170,1	C1
172,7	C6

Espectro de ^{13}C -RMN (DEPT-135) do composto **94**:

C13DEPT135 CDCl3 u pmd 9

Tabela 6 - Dados espectrais de ^{13}C -RMN (DEPT-135) do composto **94** (CDCl_3).

δ (ppm)	Atribuição
20,5	C7
59,3	C4
71,1	C5
117,12	C2

Espectro de ^1H -RMN do composto **95**: PROTON CDCl₃ u pmd 12 Tabela 7 - Dados espectrais de ^1H -RMN do composto **95** (CDCl₃).

δ (ppm)	Atribuição	sinal	J (Hz)
4,80	2H - C5	dt	$J_1=1,8\text{Hz}, J_2=0,8\text{Hz}, J_3=0,8\text{Hz}$
5,01	2H - C4	m	
6,04	1H - C2	quint	$J_1=J_2=1,8\text{Hz}, J_3=J_4=1,8\text{Hz}$
8,08	1H - C6	t	$J_1=J_2=0,8\text{ Hz}$

Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ do composto **95**:

C13CPD CDCl3 u pmd 29

Tabela 8 - Dados espectrais de ^{13}C -RMN do composto **95** (CDCl_3).

δ (ppm)	Atribuição
58,6	C4
71,0	C5
117,4	C2
159,7	C3
162,4	C6
172,6	C1

Espectro de ^{13}C -RMN (DEPT-135) do composto **95**:

C13DEPT135 CDCl3 u pmd 29

Tabela 9 - Dados espectrais de ^{13}C -RMN (DEPT-135) do composto **95** (CDCl_3).

δ (ppm)	Atribuição
58,6	C4
71,0	C5
117,4	C2

Espectro de ^1H -RMN do composto **92**: PROTON CDCl₃ u pmd 10 Tabela 10 - Dados espectrais de ^1H -RMN do composto **92** (CDCl₃).

δ (ppm)	Atribuição	sinal	J (Hz)
1,62	1H	s	
4,61	2H - C5	dt	$J_1=1,8\text{Hz}$, $J_2=0,8\text{Hz}$, $J_3=0,8\text{Hz}$
4,86	2H - C4	dt	$J_1=1,8\text{Hz}$, $J_2=0,8\text{Hz}$, $J_3=0,8\text{Hz}$
6,05	1H - C2	quint	$J_1=J_2=1,8\text{Hz}$, $J_3=J_4=1,8\text{Hz}$

Espectro RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ do composto **92**:

C13CPD CDCl3 u pmd 60

Tabela 11 - Dados espectrais de ^{13}C -RMN do composto **92** (CDCl_3).

δ (ppm)	Atribuição
59,0	C4
71,1	C5
115,18	C2
168,9	C3
173,4	C1

Espectro de ^{13}C -RMN (DEPT-135) do composto **92**: Tabela 12 - Dados espectrais de ^{13}C -RMN do composto **92** (CDCl₃).

δ (ppm)	Atribuição
59,0	C4
71,1	C5
115,18	C2

Espectro de ^1H -RMN do composto **98**: PROTON CDCl₃ u pmd 19 Tabela 13 - Dados espectrais de ^1H -RMN do composto **98** (CDCl₃).

δ (ppm)	Atribuição	sinal
5,34	2H -C3	sl
7,31-7,47	5H - C4-C9	m
8,38	1H - C2	s

Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ do composto **98**:

C13CPD CDCl3 u pmd 19

Tabela 14 - Dados espectrais de ^{13}C -RMN do composto **98** (CDCl_3).

δ (ppm)	Atribuição
70,9	C3
91,5	C1
127,8	C7
128,4	C5 e C9
128,7	C6 e C8
135,63	C4
162,7	C2

Espectro de ^{13}C -RMN (DEPT-135) do composto **98** Tabela 15 - Dados espectrais de ^{13}C -RMN (DEPT-135) do composto **98** (CDCl_3).

δ (ppm)	Atribuição
70,9	C3
127,8	C7
128,4	C5 e C9
128,7	C6 e C8

Espectro de ^1H -RMN do composto **96**: PROTON CDCl₃ a pmd 55 Tabela 16 - Dados espectrais de ^1H -RMN do composto **96** (CDCl₃).

δ (ppm)	Atribuição	sinal	J (Hz)
4,37	2H - C5	dt	$J_1=1,8\text{Hz}$, $J_2=0,8\text{Hz}$, $J_3=0,8\text{Hz}$
4,57	2H - C6	sl	
4,81	2H - C4	dt	$J_1=1,8\text{Hz}$, $J_2=0,8\text{Hz}$, $J_3=0,8\text{Hz}$
6,01	1H - C2	quint	$J_1=J_2=1,8\text{Hz}$, $J_3=J_4=1,8\text{Hz}$
7,29-7,40	5H - C7-C12	m	

Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ do composto **96**: Tabela 17 - Dados espectrais de ^{13}C -RMN do composto **96** (CDCl_3).

δ (ppm)	Atribuição
65,6	C5
71,6	C4
73,4	C6
115,9	C2
127,9	C10
128,3	C9 e C11
128,7	C8 e C12
136,9	C7
166,7	C3
173,5	C1

Espectro de ^{13}C -RMN (DEPT-135) do composto **96**: Tabela 18 - Dados espectrais de ^{13}C -RMN (DEPT-135) do composto **96** (CDCl_3).

δ (ppm)	Atribuição
65,6	C5
71,6	C4
73,4	C6
115,9	C2
127,9	C10
128,3	C9 e C11
128,7	C8 e C12

Espectro de ^1H -RMN do composto **99**: PROTON CDCl₃ a pmr 15 Tabela 19 - Dados espectrais de ^1H -RMN do composto **99** (CDCl₃).

δ (ppm)	Atribuição	sinal	J (Hz)
3,34	3H - C7	s	
4,42	2H - C5	dt	$J_1=1,8\text{Hz}, J_2=0,8\text{Hz}, J_3=0,8\text{Hz}$
4,64	2H - C6	s	
4,81	2H-C4	dt	$J_1=1,8\text{Hz}, J_2=0,8\text{Hz}, J_3=0,8\text{Hz}$
5,99	1H-C2	quint.	$J_1=J_2=1,8\text{Hz}, J_3=J_4=1,8\text{Hz}$

Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ do composto **99**: Tabela 20 - Dados espectrais de ^{13}C -RMN do composto **99** (CDCl_3).

δ (ppm)	Atribuição
55,6	C7
62,8	C4
71,3	C5
96,3	C6
115,7	C2
166,3	C3
173,3	C1

Espectro de ^{13}C -RMN (DEPT-135) do composto **99**: Tabela 21 - Dados espectrais de ^{13}C -RMN do composto **99** (CDCl_3).

δ (ppm)	Atribuição
55,6	C7
62,8	C4
71,3	C5
96,3	C6
115,7	C2

Espectro de ^1H -RMN do composto **50a**: PROTON CDCl₃ a pmd 15 Tabela 22 - Dados espectrais de ^1H -RMN do composto **50a** (CDCl₃).

δ (ppm)	Atribuição	sinal	J (Hz)
2,35	1H - C2	dd	$J_1=17,7, J_2=5,8$
2,57	1H - C2	dd	$J_1=17,7, J_2=5,8$
2,98	1H-OH	sl	
2,65-2,76	1H - C3	m	$J_1=17,7, J_2=10,8, J_3=5,8$
3,62	2H - C5	ddd	$J_1=10,0, J_2=5,8$
4,18	1H - C4	dd	$J_1=10,0, J_2=7,5$
4,38	1H - C4	dd	

Espectro de RMN ^{13}C { ^1H } do composto **50a**

C13CPD CDCl3 u pmd 11

*** Current Data Parameters ***

NAME : esb027b
EXPNO : 15
PROCNO : 1

*** Acquisition Parameters ***

BF1 : 100.6127290 MHz
D[1] : 2.0000000 sec
D[10] : 0.0000000 sec
DATE_1 : 01:55:03
DATE_d : Apr 03 2003
INSTRUM : spect
NS : 1024
O1 : 10060.79 Hz
P[1] : 18.0 usec
P[13] : 0.0 usec
PROBHD : 5 mm DUL 13C-1H-D Z3756/0186
PULPROG : zgpg30
RG : 2298.8000488
SOLVENT : CDCl3
SW : 238.3239 ppm
SW_h : 23980.815 Hz
TD : 32768
TE : 300.0 K

*** Processing Parameters ***

GB : 0.0000000
LB : 1.00 Hz
SI : 32768

*** 1D NMR Plot Parameters ***

Height : 14.08 cm
Width : 20.70 cm

Tabela 23 - Dados espectrais de ^{13}C -RMN do composto **50a** (CDCl_3).

δ (ppm)	Atribuição
30,9	C2
37,1	C3
63,0	C4
70,9	C5
178,0	C1

Espectro de ^{13}C -RMN (DEPT-135) do composto **50a**: Tabela 24 - Dados espectrais de ^{13}C -RMN (DEPT-135) do composto **50a** (CDCl_3).

δ (ppm)	Atribuição
30,9	C2
37,1	C3
63,0	C4
70,9	C5

Espectro de ^1H -RMN do composto **50b**: Tabela 25 - Dados espectrais de ^1H -RMN do composto **50b** (CDCl₃).

δ (ppm)	Atribuição	sinal	J (Hz)
2,36	1H-C2	dd	$J_1=17,7\text{Hz}$, $J_2=6,06\text{Hz}$
2,61	1H-C2	dd	$J_1=17,7\text{Hz}$, $J_2=9,09\text{Hz}$
2,82	1H-C3	m	
3,34	3H-C7	s	
3,53	1H-C5	dd	$J_1=9,6\text{Hz}$, $J_2=6,6\text{Hz}$
3,54	1H-C5	dd	$J_1=9,6\text{Hz}$, $J_2=5,8\text{Hz}$
4,16	1H-C4	dd	$J_1=9,09\text{Hz}$, $J_2=5,6\text{Hz}$
4,40	1H-C4	dd	$J_1=9,09\text{Hz}$, $J_2=7,6\text{Hz}$
4,59	2H-C6	s	

Espectro de RMN ^{13}C { ^1H } do composto **50b**: Tabela 26 - Dados espectrais de ^{13}C -RMN do composto **50b** (CDCl_3).

δ (ppm)	Atribuição
31,0	C2
35,2	C3
55,4	C7
68,0	C5
70,6	C4
96,5	C6
176,7	C1

Espectro de ^{13}C -RMN (DEPT-135) do composto **50b**: Tabela 27 - Dados espectrais de ^{13}C -RMN do composto **50b** (CDCl_3).

δ (ppm)	Atribuição
31,0	C2
35,2	C3
55,4	C7
68,0	C5
70,6	C4
96,5	C6

Espectro de ^1H -RMN do composto 113: PROTON CDCl₃ u pmd 1

Tabela 28 - Dados espectrais de ^1H -RMN do composto **113** (CDCl_3).

δ (ppm)	Atribuição	sinal	J (Hz)
1,43	9H-C11,12,13	s	
2,2	1H - OH	sl	
3,92	1H - C8	dd	$J_1 = 11,1\text{Hz}, J_2 = 3,5\text{Hz}$
4,05	1H - C8	dd	$J_1 = 11,1\text{Hz}, J_2 = 3,5\text{Hz}$
4,40	1H - C7	sl	
4,84	2H - C5	sl	
5,00	1H - C4	d	$J = 15,4$
5,13	1H - C4	d	$J = 15,4$
5,50	1H - NH	d	$J = 8,09$
6,10	1H - C2	quint.	$J_1 = J_2 = J_3 = J_4 = 1,8\text{Hz}$

Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ do composto **113**:

C13CPD CDCl3 u pmd 21□

Tabela 29 - Dados espectrais de ^{13}C -RMN do composto **113** (CDCl_3).

δ (ppm)	Atribuição
28,4	C11,C12 e C13
55,7	C7
60,4	C5
63,2	C8
71,2	C4
80,8	C10
117,5	C2
155,8	C3
163,1	C9
170,6	C6
173,0	C1

Espectro de ^{13}C -RMN (DEPT-135) do composto **113**:

C13DEPT135 CDCl3 u pmd 21

*** Current Data Parameters ***

NAME : esb058
 EXPNO : 16
 PROCNO : 1

*** Acquisition Parameters ***

BF1 : 100.6127290 MHz
 D[1] : 2.0000000 sec
 D[10] : 0.0000000 sec
 DATE_1 : 03:16:06
 DATE_d : Dec 04 2003
 INSTRUM : spect
 NS : 1024
 O1 : 10060.79 Hz
 P[1] : 20.0 usec
 P[13] : 0.0 usec
 PROBHD : 5 mm DUL 13C-1H-D Z3756/0186
 PULPROG : dept135
 RG : 11585.2001953
 SOLVENT : CDCl3
 SW : 238.3239 ppm
 SW_h : 23980.815 Hz
 TD : 32768
 TE : 300.0 K

*** Processing Parameters ***

GB : 0.0000000
 LB : 1.00 Hz
 SI : 32768

*** 1D NMR Plot Parameters ***

Height : 14.08 cm
 Width : 20.70 cm

Tabela 30 - Dados espectrais de ^{13}C -RMN do composto **113** (CDCl_3).

δ (ppm)	Atribuição
28,4	C11,C12 e C13
55,7	C7
60,4	C5
63,2	C8
71,2	C4
117,5	C2

Espectro de ^1H -RMN do composto 114: PROTON CDCl₃ a pmd 28

Tabela 31 - Dados espectrais de ^1H -RMN do composto **114** (CDCl_3).

δ (ppm)	Atribuição	sinal	J (Hz)
1,44	9H-C11,12,13	s	
2,38	1H - C2	ddd	$J_1=17,7, J_2=5,8\text{Hz}, J_3=4,8\text{Hz}$
2,67	1H - C2	ddd	$J_1=17,7, J_2=9,1\text{Hz}, J_3=1,14\text{Hz}$
2,93	1H - C3	m	
3,87	1H - C5	ddd	$J_1=10,9\text{Hz}, J_2=3,2\text{Hz}, J_3=1,01\text{Hz}$
3,98	1H - C5	dd	$J_1=10,9\text{Hz}, J_2=2,9\text{Hz}$
4,17	2H - C4	sp	$J_1=J_2=J_3=J_4=J_5=J_6=5,05\text{Hz}$
4,28-4,38	1H - C7	m	
4,41	1H - C8	dd	$J_1=7,5\text{Hz}, J_2=4,6\text{Hz}$
4,44	1H - C8	dd	$J_1=7,5\text{Hz}, J_2=4,6\text{Hz}$
5,44	1H - NH	d	$J=7,5\text{Hz}$

Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ do composto **114**: Tabela 31 - Dados espectrais de ^{13}C -RMN do composto **114** (CDCl_3).

δ (ppm)	Atribuição
28,4	C11, C12 e C13
31,1	C2
34,6	C3
55,8	C7
63,3	C8
65,5	C5
70,4	C4
80,6	C10
155,8	C9
170,9	C6
176,3	C1

Espectro de ^{13}C -RMN (DEPT-135) do composto **104**: Tabela 32 - Dados espectrais de ^{13}C -RMN do composto **114** (CDCl_3).

δ (ppm)	Atribuição
28,4	C11,C12 e C13
31,1	C2
34,6	C3
55,8	C7
63,3	C8
65,5	C5
70,4	C4

Espectro de ^1H -RMN do composto **118**:

(118)

PROTON CDCl₃ u pmd 12 Tabela 33 - Dados espectrais de ^1H -RMN do composto **118** (CDCl₃).

δ (ppm)	Atribuição	sinal	J (Hz)
4,89	2H - C5	dt	$J_1=1,8\text{Hz}, J_2=0,8\text{Hz}, J_3=0,8\text{Hz}$
5,21	2H - C4	dt	$J_1=1,8\text{Hz}, J_2=0,8\text{Hz}, J_3=0,8\text{Hz}$
6,14	1H - C2	quint	$J_1=J_2=1,8\text{Hz}, J_3=J_4=1,8\text{Hz}$
8,53	1H-NH		

Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ do composto **118**:

C13CPD CDCl3 u pmd 12

Tabela 34 - Dados espectrais de ^{13}C -RMN do composto **118** (CDCl_3).

δ (ppm)	Atribuição
63,7	C5
70,9	C4
90,4	C7
117,1	C2
161,7	C6
162,8	C3
172,6	C1

Espectro de ^{13}C -RMN (DEPT-135) do composto **118**:

C13DEPT135 CDCl3 u pmd 12

*** Current Data Parameters ***
 NAME : esb89
 EXPNO : 16
 PROCNO : 1
 *** Acquisition Parameters ***
 BF1 : 100.6127290 MHz
 D[1] : 2.0000000 sec
 D[10] : 0.0000000 sec
 DATE_t : 07:44:35
 DATE_d : Sep 08 2004
 INSTRUM : spect
 NS : 512
 O1 : 10060.79 Hz
 P[1] : 20.0 usec
 P[13] : 0.0 usec
 PROBHD : 5 mm DUL 13C-1H-D Z3756/0186
 PULPROG : dept135
 RG : 6502.0000000
 SOLVENT : CDCl3
 SW : 238.3239 ppm
 SW_h : 23980.815 Hz
 TD : 65536
 TE : 300.0 K
 *** Processing Parameters ***
 GB : 0.0000000
 LB : 1.00 Hz
 SI : 32768
 *** 1D NMR Plot Parameters ***
 Height : 14.08 cm
 Width : 20.70 cm

Tabela 35 - Dados espectrais de ^{13}C -RMN do composto **118** (CDCl_3).

δ (ppm)	Atribuição
63,7	C5
70,9	C4
117,1	C2

Espectro de ^1H -RMN do composto 122: PROTON CDCl₃ u pmd 04

Tabela 36 - Dados espectrais de ^1H -RMN do composto **122** (CDCl_3).

δ (ppm)	Atribuição	sinal	J (Hz)
0,75	3H-C15	d	$J=7,0\text{Hz}$
0,84	1H-C12	m	
0,88	3H - C16	d	$J=6,5\text{Hz}$
0,90	3H - C10	d	$J=6,5\text{Hz}$
1,03	1HC11 +1HC8	q	$J=11,1\text{Hz}$
1,38	1H - C13	m	
1,42	1H - C9	m	
1,67	1HC12+1HC11	m	
1,89	1H-C14	dquint	$J=2,5\text{Hz}; J=4,3\text{Hz}$
2,03	1H-C8	m	
4,51	1H-C7	td	$J=4,3\text{Hz}; J=11,1\text{Hz}$
4,82	2H-C5	td	$J=0,8\text{Hz}; J=1,77\text{Hz}$
4,98	2H-C4	td	$J=0,8\text{Hz}; J=1,77\text{Hz}$
6,05	1H-C2	quint.	$J=1,77\text{Hz}$

Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ do composto **122**: Tabela 37 - Dados espectrais de ^{13}C -RMN do composto **122** (CDCl_3).

δ (ppm)	Atribuição
16,2	C15
20,5	C16
21,8	C10
23,2	C11
26,1	C14
31,3	C9
33,9	C12
40,5	C8
46,8	C13
62,2	C4
70,9	C5
79,7	C7
117,0	C2
154,2	C6
162,9	C3
172,5	C1

Espectro de ^{13}C -RMN (DEPT-135) do composto **122**: Tabela 38 - Dados espectrais de ^{13}C -RMN do composto **122** (CDCl_3).

δ (ppm)	Atribuição
16,2	C15
20,5	C16
21,8	C10
23,2	C11
26,1	C14
31,3	C9
33,9	C12
40,5	C8
46,8	C13
62,2	C4
70,9	C5
79,7	C7
117,0	C2

Espectro de ^1H -RMN do composto 123:

Tabela 39 - Dados espectrais de ^1H -RMN do composto **123** (CDCl_3).

δ (ppm)	Atribuição	sinal	J (Hz)
0,77	3H-C15	d	$J=7,0\text{Hz}$
0,87	1H-C12	m	
0,89	3H - C16	d	$J=6,5\text{Hz}$
0,91	3H - C10	d	$J=6,5\text{Hz}$
1,04	1HC11 +1HC8	q	$J=11,1\text{Hz}$
1,40	1H - C13	m	
1,44	1H - C9	m	
1,67	1HC12+1HC11	m	
1,91	1H-C14	m	
2,04	1H-C8	m	
2,37	1H-C2	dd	$J=6,8\text{Hz}; J=17,7\text{Hz}$
2,66	1H-C2	dd	$J=9,06\text{Hz}; J=17,7\text{Hz}$
2,95	1H-C3	q	$J=6,4\text{Hz}$
4,15	1H-C4+2HC5	m	
4,41	1H-C4	dd	$J=7,2\text{Hz}; J=9,0\text{Hz}$
4,51	1H-C7	td	$J=4,3\text{Hz}; J=10,8\text{Hz}$

Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ do composto **123**: Tabela 40 - Dados espectrais de ^{13}C -RMN do composto **123** (CDCl_3).

δ (ppm)	Atribuição
16,2	C15
20,6	C16
21,9	C10
23,3	C11
26,1	C14
30,8	C2
31,3	C9
34,0	C12
34,7	C3
40,6	C8
46,9	C13
67,0	C5
69,8	C4
79,1	C7
154,5	C6
175,8	C1

Espectro de ^{13}C -RMN (DEPT-135) do composto **123**: Tabela 41 - Dados espectrais de ^{13}C -RMN do composto **123** (CDCl_3).

δ (ppm)	Atribuição
16,2	C15
20,6	C16
21,9	C10
23,3	C11
26,1	C14
30,8	C2
31,3	C9
34,0	C12
34,7	C3
40,6	C8
46,9	C13
67,0	C5
69,8	C4
79,1	C7

Espectro de ^1H -RMN do composto 128:

(128)

PROTON CDCl₃ u pmd 1

Tabela 42 - Dados espectrais de ^1H -RMN do composto **128** (CDCl_3).

δ (ppm)	Atribuição	sinal	J (Hz)
0,74	3H-C15	dd	$J=3,5\text{Hz}; J=7,0\text{H}$
0,85	1H-C12	m	
0,86	3H - C16	d	$J=7,0\text{Hz}$
0,88	3H - C10	d	$J=7,0\text{Hz}$
1,03	1HC11 +1HC8	m	
1,40	1H - C13	m	
1,45	1H - C9	m	
1,67	1HC12+1HC11	m	
1,84	1H-C14	m	
1,99	1H-C8	m	
2,62	1H-OH	sl	
3,11	1H-C3	m	
3,48	1H-C4	dd	$J=1,8\text{Hz}; J=7,8\text{Hz}$
3,73	1HC4+1HC2	m	
4,16	1H-C5	dd	$J=7,0\text{Hz}; J=8,8\text{Hz}$
4,48	1H-C5	ddd	$J=1,3\text{Hz}; J=7,0\text{Hz}; J=8,8\text{Hz}$
4,75	1H-C7	ddt	$J=1,0\text{Hz}; J=4,3\text{Hz}; J=10,8\text{Hz}$

Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ do composto **128**:

C13CPD CDCl3 u pmd 1

Tabela 43 - Dados espectrais de ^{13}C -RMN do composto **128** (CDCl_3).

δ (ppm)	Atribuição
16,2x2	C15
20,6 e 20,7	C16
21,90 e 21,92	C10
23,0 e 23,3	C11
25,7 e 26,1	C14
31,3x2	C9
34,0x2	C12
40,4 e 40,5	C8
41,80 e 41,82	C3
46,7 e 46,8	C13
49,00 e 49,03	C2
61,53 e 61,57	C5
68,96 e 68,98	C4
76,52 e 76,57	C7
167,1 e 167,2	C6
171,84 e 171,87	C1

Espectro de ^{13}C -RMN (DEPT-135) do composto **128**.*

C13DEPT135 CDCl3 u pmd 1

*Os carbonos duplicados indicando a presença de dois diastereoisômeros em iguais proporções.

Tabela 44 - Dados espectrais de ^{13}C -RMN do composto **128** (CDCl_3).

δ (ppm)	Atribuição
16,1x2	C15
20,6 e 20,7	C16
21,90 e 21,92	C10
23,0 e 23,3	C11
25,7 e 26,1	C14
31,3x2	C9
34,0x2	C12
40,4 e 40,5	C8
41,80 e 41,82	C3
46,7 e 46,8	C13
49,00 e 49,03	C2
61,53 e 61,57	C5
68,96 e 68,98	C4
76,52 e 76,57	C7

Espectro de ^1H -RMN do composto **130** (anômero α): PROTON CDCl₃ a pmd 10: Tabela 45 - Dados espectrais de ^1H -RMN do composto **130** (CDCl₃).

δ (ppm)	Atribuição	sinal	J (Hz)
3,14	1HC4+1HC5	dd	$J=3,5\text{Hz}; J=9,6\text{Hz}$
3,34	3H-C8	s	
3,35	3H-C7	s	
3,38-3,40	2H-C6	m	
3,43	3H-C9	s	
3,44	1H-C	m	
3,47	3H-C10	s	
3,55	3H-C11	s	
3,55	1H-C	m	
4,76	1H-C1	d	$J=3,5\text{Hz}$

Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ do composto **130** (anômero α):

C13CPD CDCl3 u pmd 51

*** Current Data Parameters ***

NAME : esb79c1
 EXPNO : 15
 PROCNO : 1
 *** Acquisition Parameters ***
 BF1 : 100.6127290 MHz
 D[1] : 2.0000000 sec
 D[10] : 0.0000000 sec
 DATE_1 : 02:25:44
 DATE_d : Jun 04 2004
 INSTRUM : spect
 NS : 1024
 O1 : 10060.79 Hz
 P[1] : 20.0 usec
 P[13] : 0.0 usec

PROBHD : 5 mm DUL 13C-1H-D Z3756/0186
 PULPROG : zgpg30
 RG : 5792.6000977
 SOLVENT : CDCl3
 SW : 238.3239 ppm
 SW_h : 23980.815 Hz
 TD : 65536
 TE : 300.0 K
 *** Processing Parameters ***
 GB : 0.0000000
 LB : 1.00 Hz
 SI : 32768

*** 1D NMR Plot Parameters ***

Height : 14.08 cm
 Width : 20.70 cm

Tabela 46 - Dados espectrais de ^{13}C -RMN do composto **130** (anômero α) (CDCl_3).

δ (ppm)	Atribuição
55,1	C11
58,9	C8
59,2	C7
60,4	C9
60,8	C10
69,7	C5
71,0	C6
79,3	C4
81,6	C2
83,4	C3
97,5	C1

Espectro de ^{13}C -RMN (DEPT-135) do composto **130** (anômero α):

C13DEPT135 CDCl3 u pmd 51

*** Current Data Parameters ***

NAME : esb79c1
 EXPNO : 16
 PROCNO : 1

*** Acquisition Parameters ***

BF1 : 100.6127290 MHz
 D[1] : 2.0000000 sec
 D[10] : 0.0000000 sec
 DATE_1 : 02:55:23
 DATE_d : Jun 04 2004
 INSTRUM : spect
 NS : 512
 O1 : 10060.79 Hz
 P[1] : 20.0 usec
 P[13] : 0.0 usec
 PROBHD : 5 mm DUL 13C-1H-D Z3756/0186
 PULPROG : dept135
 RG : 36384.0000000
 SOLVENT : CDCl3
 SW : 238.3239 ppm
 SW_h : 23980.815 Hz
 TD : 65536
 TE : 300.0 K

*** Processing Parameters ***

GB : 0.0000000
 LB : 1.00 Hz
 SI : 32768

*** 1D NMR Plot Parameters ***

Height : 14.08 cm
 Width : 20.70 cm

Tabela 47 - Dados espectrais de ^{13}C -RMN (DEPT-135) do composto **130** α (CDCl_3).

δ (ppm)	Atribuição
55,1	C11
58,9	C8
59,2	C7
60,4	C9
60,8	C10
69,7	C5
71,0	C6
79,3	C4
81,6	C2
83,4	C3
97,5	C1

Espectro de ^1H -RMN do composto **130** (anômero β): PROTON CDCl₃ u pmd 1 □ Tabela 48 - Dados espectrais de ^1H -RMN do composto **130** (anômero β) (CDCl₃).

δ (ppm)	Atribuição	sinal	J (Hz)
2,91	1H-C2	m	
3,08	1HC3+1HC4	m	
3,20	1H-C5	m	
3,33	3H-C8	s	
3,45	3H-C7	s	
3,46	3H-C9	s	
3,49	3H-C10	s	
3,50	1H-C6	m	
3,55	3H-C11	s	
3,56	1H-C6	m	
4,08	1H-C1	d	$J=7,8\text{Hz}$

Espectro de RMN ^{13}C { ^1H } do composto **130** (anômero β): Tabela 49 - Dados espectrais de ^{13}C -RMN do composto **130** (anômero β) (CDCl₃).

δ (ppm)	Atribuição
56,9	C11
59,3	C8
60,3	C7
60,4	C9
60,8	C10
71,2	C6
74,5	C5
79,3	C4
83,6	C2
86,4	C3
104,2	C1

Espectro de ^{13}C -RMN (DEPT-135) do composto **130** (anômero β):

Tabela 50 - Dados espectrais de ^{13}C -RMN (DEPT-135) do composto **130** (anômero β) (CDCl_3).

δ (ppm)	Atribuição
56,9	C11
59,3	C8
60,3	C7
60,4	C9
60,8	C10
71,2	C6
74,5	C5
79,3	C4
83,6	C2
86,4	C3
104,2	C1

Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ da mistura do composto 131 (anômeros $\alpha + \beta$ na proporção de 75:25):

C13CPD CDCl₃ u pmd 11

Tabela 51 - Dados espectrais de ^{13}C -RMN da mistura do composto **131** (CDCl_3).

δ (ppm)	Atribuição
58,8	C8 α
58,9	C8 β
59,1	C7 α
59,2	C7 β
60,4	C9 α
60,5	C9 β
60,7	C10 β
60,8	C10 α
69,8	C5 α
71,2	C6 α
71,5	C6 β
74,3	C5 β
79,4	C4 α
79,5	C4 β
81,8	C3 α
83,0	C2 α
84,7	C3 β
86,3	C2 β
90,6	C1 α
97,0	C1 β

Espectro de ^{13}C -RMN (DEPT-135) da mistura do composto 131:

C13DEPT135 CDCl3 u pmd 11

Tabela 52 - Dados espectrais de ^{13}C -RMN (DEPT-135) da mistura do composto **131** (CDCl_3).

δ (ppm)	Atribuição
58,8	C8 α
58,9	C8 β
59,1	C7 α
59,2	C7 β
60,4	C9 α
60,5	C9 β
60,7	C10 β
60,8	C10 α
69,8	C5 α
71,2	C6 α
71,5	C6 β
74,3	C5 β
79,4	C4 α
79,5	C4 β
81,8	C3 α
83,0	C2 α
84,7	C3 β
86,3	C2 β
90,6	C1 α
97,0	C1 β

Espectro de ^1H -RMN do composto **132**:

(Composto contaminado com acetato de etila)

PROTON CDCl₃ u pmd 34 Tabela 53 - Dados espectrais de ^1H -RMN do composto **132** (CDCl₃).

δ (ppm)	Atribuição	sinal	J (Hz)
3,3-3,57	5H	m	
3,32	3H-C8	s	
3,41	3H-C7	s	
3,49	3H-C9	s	
3,58	3H-C10	s	
3,75	1H-C2	dt	$J=3,5\text{Hz}; J=10,1\text{Hz}$
6,42	1H-C1	d	$J=3,5\text{Hz}$
8,51	1H-NH	s	

Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ do composto **132**:C13CPD CDCl₃ u pmd 34 Tabela 54 - Dados espectrais de ^{13}C -RMN do composto **132** (CDCl₃).

δ (ppm)	Atribuição
58,7	C8
59,1	C7
60,6	C9
60,9	C10
70,4	C6
72,7	C5
78,5	C4
80,9	C2
82,8	C3
93,8	C1
161,2	C11

Espectro de ^{13}C -RMN (DEPT-135) do composto **132**:

C13DEPT135 CDCl3 u pmd 34

Tabela 55 - Dados espectrais de ^{13}C -RMN (DEPT-135) do composto **132** (CDCl_3).

δ (ppm)	Atribuição
58,7	C8
59,1	C7
60,6	C9
60,9	C10
70,4	C6
72,7	C5
78,5	C4
80,9	C2
82,8	C3
93,8	C1

Espectro de ^1H -RMN do composto 133:

Tabela 56 - Dados espectrais de ^1H -RMN do composto **133** (CDCl_3).

δ (ppm)	Atribuição	sinal	J (Hz)
2,95	1H-C2	m	
3,08	1HC3+1HC4	m	
3,20	1H-C5	m	
3,32	3H-C8	s	
3,46	3H-C7	s	
3,47	1H-C6	m	
3,50	3H-C9	s	
3,52	1H-C6	m	
3,55	3H-C10	s	
4,20	1H-C1	d	$J=7,8\text{Hz}$
4,45	1H-C11	d	$J=15,7\text{Hz}$
4,69	1H-C11	d	$J=15,7\text{Hz}$
4,80	2H-C15	sl	
5,98	1H-C13	sl	

Espectro de RMN ^{13}C { ^1H } do composto **133**: Tabela 57 - Dados espectrais de ^{13}C -RMN do composto **133** (CDCl_3).

δ (ppm)	Atribuição
59,2	C8
60,4	C7
60,6	C9
60,8	C10
64,8	C11
71,1	C15
71,4	C6
74,6	C5
79,1	C4
83,5	C2
86,3	C3
102,9	C1
116,1	C13
165,8	C12
173,2	C14

Espectro de ^{13}C -RMN (DEPT-135) do composto **133**: Tabela 58 - Dados espectrais de ^{13}C -RMN do composto **133** (CDCl_3).

δ (ppm)	Atribuição
59,2	C8
60,4	C7
60,6	C9
60,8	C10
64,8	C11
71,1	C15
71,4	C6
74,6	C5
79,1	C4
83,5	C2
86,3	C3
102,9	C1
116,1	C13

Espectro de ^1H -RMN do composto 135 (*erythro*):

PROTON128 CDCl3 u pmd 12

*** Current Data Parameters ***

NAME : esbu15d1
EXPNO : 2
PROCNO : 1

*** Acquisition Parameters ***

AQ_mod : dgd
BF1 : 400.1300000 MHz
D[1] : 2.0000000 sec
DATE_t : 00:47:10
DATE_d : Jun 02 2005
INSTRUM : spect
NS : 128
OI : 2470.97 Hz
P[1] : 23.0 usec
PULPROG : zg30
RG : 181.0000000
TD : 65536
TE : 300.0 K

*** Processing Parameters ***

GB : 0.0000000
LB : 0.30 Hz
SI : 32768

*** 1D NMR Plot Parameters ***

Height : 12.45 cm
Width : 22.80 cm
ppm_cm : 0.37
Hz_cm : 149.23
AQ_time : 3.9583740 sec

Tabela 58 - Dados espectrais de ^1H -RMN do composto **135** (CDCl_3).

δ (ppm)	Atribuição	sinal	J (Hz)
2,79	1H-C2	dd	$J_1=7,8\text{Hz}$, $J_2=3,03\text{Hz}$
2,88	1H-C3	m	
3,00	1H-C5	dd	$J_1=9,85\text{Hz}$, $J_2=6,06\text{Hz}$
3,15	1H-C5	dd	$J_1=9,85\text{Hz}$, $J_2=3,8\text{Hz}$
3,23	3H-C7	s	
4,06	1H-C4	dd	$J_1=8,8\text{Hz}$, $J_2=7,07\text{Hz}$
4,36	1H-C4	t	$J_1=J_2=J_3=8,8\text{Hz}$
4,37	1H-C6	d	$J=6,8\text{Hz}$
4,43	1H-C6	d	$J=6,8\text{Hz}$
5,31	1H-C8	d	$J=3,03\text{Hz}$
5,95	2H-C15	s	
6,83	3H-C10,11,14	m	

Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ do composto **135**: Tabela 59 - Dados espectrais de ^{13}C -RMN do composto **135** (CDCl_3).

δ (ppm)	Atribuição
34,9	C3
49,6	C2
55,3	C7
67,4	C5
69,9	C4
71,0	C8
96,3	C6
101,1	C15
105,9	C14
108,3	C11
118,4	C10
134,9	C9
147,0	C12
147,9	C13
177,8	C1

Espectro de ^{13}C -RMN* (DEPT-135) do composto **135**: Tabela 60 - Dados espectrais de ^{13}C -RMN do composto **135** (CDCl_3).

δ (ppm)	Atribuição
34,9	C3
49,6	C2
55,3	C7
67,4	C5
69,9	C4
71,0	C8
96,3	C6
101,1	C15
105,9	C14
108,3	C11
118,4	C10

Espectro de ^1H -RMN do composto 138:

(138)

Tabela 61 - Dados espectrais de ^1H -RMN do composto **138** (CDCl_3).

δ (ppm)	Atribuição	sinal	J (Hz)
2,03	3H-C7	s	
2,59	1H-C3	m	
2,65	1H-C2	ddd	$J_1=8,6\text{Hz}$, $J_2=7,1\text{Hz}$, $J_3=5,0\text{Hz}$
2,88	1H-C8	dd	$J_1=14,1\text{Hz}$, $J_2=7,1\text{Hz}$
3,05	1H-C8	dd	$J_1=14,1\text{Hz}$, $J_2=4,8\text{Hz}$
3,87	1H-C5	dd	$J_1=11,4\text{Hz}$, $J_2=6,6\text{Hz}$
3,94	1H-C4	dd	$J_1=9,1\text{Hz}$, $J_2=7,8\text{Hz}$
3,97	1H-C5	s	$J_1=11,4\text{Hz}$, $J_2=4,8\text{Hz}$
4,22	1H-C4	m	$J_1=9,1\text{Hz}$, $J_2=7,6\text{Hz}$
5,93	2H-C15		
6,69	3H-C10,11,14		

Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ do composto **138**: Tabela 62 - Dados espectrais de ^{13}C -RMN do composto **138** (CDCl_3).

δ (ppm)	Atribuição
20,6	C7
34,8	C8
38,9	C3
43,6	C2
63,6	C5
68,6	C4
101,0	C15
108,5	C11
109,3	C14
122,2	C10
130,8	C9
146,6	C12
147,9	C13
170,5	C6
177,6	C1

Espectro de ^{13}C -RMN* (DEPT-135) do composto **127**: Tabela 63 - Dados espectrais de ^{13}C -RMN do composto **138** (CDCl_3).

δ (ppm)	Atribuição
20,6	C7
34,8	C8
38,9	C3
43,6	C2
63,6	C5
68,6	C4
101,0	C15
108,5	C11
109,3	C14
122,2	C10

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ¹⁾ (a) W. D. MacRae, G. H. Towers, *Phytochemistry* **1984**, 23, 1207. (b) J. Mann, R. S. Davidson, J. B. Hobbs, D. V. Banthorpe, J. B. Harborne, “*Natural Products: Their Chemistry and Biological Significance*”, Longman: Essex, **1994**. (c) D. C. Ayres, J. D. Loyke, *Lignans. Chemical, Biological and Clinical Properties*, Cambridge University Press: Cambridge, U. K., **1990**. (d) M. Kobayashi, Y. Otha, *Phytochemistry* **1983**, 22, 1257.
- ²⁾ C. B. S. Rao, *Chemistry of Lignans*, Andhra University Press: Andhra, India, **1978**.
- ³⁾ R. D. Haworth, *Ann. Rep. Prog. Chem.* **1936**, 33, 266.
- ⁴⁾ O. R. Gottlieb, *Phytochemistry* **1972**, 11, 1544.
- ⁵⁾ K. Freudenberg, K. Weinges, *Tetrahedron* **1961**, 15, 115.
- ⁶⁾ J. L. Charlton, *J. Nat. Prod.* **1998**, 61, 1447.
- ⁷⁾ (a) J. M. Cassady, editor, “*Anticancer Agents Based on Natural Product Models*”, Academic Press: New York, **1980**. (b) R. Kasper, D. Ganßer, J. Doehmer, *Planta Med.* **1994**, 60, 441. (c) M. B. Glinski, J. C. Freed, T. J. Durst, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 2749. (d) O. Middel, H. J. Woerdenbag, W. V. Uden, A. Oeveren, J. F. G. A Jansen, B. L. Feringa, A. W. T. Konings, N. Pras, R. M. Kellog, , *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 2112. (d) M. Gordaliza, M. Corral, M. A. Castor, M. L. L. Vazquez, P. A. Garcia, A. S. Feliciano, M. D. G. Grávalos, *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **1995**, 5, 2465. (e) L. M. Yang, S. J. Lin, T. S. Yang, K. H. Lu, *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **1996**, 6, 941.
- ⁸⁾ B. Botta, G. D. Monache, D. Misiti, A. Vitali, G. Zappia, *Curr. Med. Chem.* **2001**, 8, 1363 e referência citadas.
- ⁹⁾ J. L. Hartwell, A. W. Schrecker, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 2909.
- ¹⁰⁾ (a) D. P. Figgitt, S. P. Denyer, P. M. Dewick, D. E. Jackson, P. Williams, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1989**, 160, 257. (b) S. R. Stich, J. K. Toumba, M. B. Groen, C. W. Funke, J. Leemhuis, J. Vink, G. F. Woods, *Nature* **1980**, 287, 738. (c) K. D. R. Setchell, A. M. Lawson, F. L. Mitchell, H. Adlercreutz, D. N. Kirk, M. Axelson, *Nature* **1980**, 287, 740.
- ¹¹⁾ J. W. Lampe, M. C. Martini, M. S. Kurzer, H. Adlercreutz, J. L. Slavim, *Am. J. Clin. Nutr.* **1994**, 60, 122.
- ¹²⁾ C. Wang, T. Makela, T. Hase, H. Adlercreutz, J. Kurzer, *Steroid Biochem. Molec. Biol.* **1994**, 60, 122.
- ¹³⁾ (a) L. M. Kirkman, J. W. Lampe, D. R. Campbell, M. C. Martin, J. L. Slavin, *Nutr. Cancer* **1995**, 24, 1. (b) S. I. Makela, L. H. Pylkkannen, R. S. S. Santti, H. Adlercreutz, *J. Nutr.* **1995**, 125, 437.
- ¹⁴⁾ (a) T. Morimoto, M. Chiba, K. Achiwa, *Heterocycles* **1992**, 33, 435. (b) R. S. Ward, *Tetrahedron* **1990**, 46, 5029. (c) R. S. Ward, *Nat. Prod. Rep.* **1993**, 10, 1. (d) R. S. Ward,

- Nat. Prod. Rep.* **1995**, *12*, 183. (e) R. S. Ward, *Nat. Prod. Rep.* **1997**, *14*, 43. (f) R. S. Ward, *R. S. Nat. Prod. Rep.* **1999**, *16*, 75. (g) D. C. Whiting, *Nat. Prod. Rep.* **1990**, *7*, 349.
- ¹⁵⁾ R. S. Ward, *Chem. Soc. Rev.* **1982**, *11*, 75.
- ¹⁶⁾ (a) T. Morimoto, M. Chiba, K. Achiwa, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1793. (b) G. Trazzi, E. Ishida, A. Masunari, W. P. Almeida, F. Coelho, *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 2127.
- ¹⁷⁾ K. Tomioka, K. Koga, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *35*, 3315.
- ¹⁸⁾ K. Tomioka, H. Mizuguchi, K. Koga, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 4687.
- ¹⁹⁾ (a) E. Brown, A. Daugan, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3997. (b) E. Brown, A. Daugan, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3719.
- ²⁰⁾ H. Kosugi, K. Tagami, A. Takahashi, H. Kanna, H. Uda, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1989**, 935.
- ²¹⁾ K. Achiwa, *Heterocycles* **1979**, *12*, 515.
- ²²⁾ (a) K. Tomioka, T. Ishiguro, K. Koga, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1979**, 652. (b) K. Tomioka, T. Ishiguro, K. Koga, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 2973. (c) K. Tomioka, T. Ishiguro, K. Koga, *Tetrahedron* **1984**, *10*, 1303.
- ²³⁾ G. H. Posner, T. P. Kogan, S. R. Haines, L. L. Frye, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2627.
- ²⁴⁾ H. Yoda, H. Kitayama, T. Katagiri, K. Takabe, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 3313.
- ²⁵⁾ T. Honda, N. Kimura, S. Sato, D. Kato, H. Tominaga, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1994**, 1043.
- ²⁶⁾ T. Honda, N. Kimura, M. Tsubuki, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 1475.
- ²⁷⁾ J. L. Charlton, G. L. Chee, *Can. J. Chem.* **1997**, *75*, 1076.
- ²⁸⁾ (a) R. P. Beckett, M. J. Crimins, M. H. Davis, Z. Spavold, *Synlett* **1993**, 137. (b) A. Fadel, J. Salaün, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6257.
- ²⁹⁾ (a) R. Noyori, "Asymmetric Catalysis In Organic Synthesis", John Wiley & Sons: New York, **1994**, cap. 1 e cap. 2. (b) M. Nógrádi, "Stereoselective Synthesis: A Practical Approach", VHC: Weinheim, 2^a edição, **1995**, cap. 1 e cap. 2. (c) I. Ojima (editor), "Catalytic Asymmetric Synthesis", VHC: Weinheim, **1993**, cap. 1.
- ³⁰⁾ Adriana Aparecida Detogni, "Síntese assimétrica de lignano-lactonas", Dissertação de Mestrado, FFCLRP-USP, defendida em fevereiro de **1999**.
- ³¹⁾ (a) Y. Landais, J. P. Robin, A. Lebrun, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 3787. (b) R. S. Ward, A. Pelter, M. I. Edwards, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 12799.
- ³²⁾ Elaine Aparecida Armelin, "Síntese e Estudos Computacionais de Derivados da Arctigenin: Um Produto Natural com Atividade Anti-HIV", Dissertação de Mestrado, FFCLRP-USP, defendida em julho de **1998**.

- ³³⁾ (a) K. Wada, K. Munakata, *Tetrahedron Lett.* **1970**, 23, 2017. (b) Y. Asano, T. Kamikawa, T. Tokoroyama, *Bull. Chem. Soc. Japan* **1976**, 49, 3232. (c) M. Niwa, T. Kamikawa, T. Tokoroyama, *Bull. Chem. Soc. Japan* **1976**, 49, 3359.
- ³⁴⁾ (a) J. B. G. Siqueira, M. G. B. Zoghbi, J. A. Cabral, W. W. Filho, *J. Nat. Prod.* **1995**, 58, 730. (b) O. Miyata, A. Nishiguchi, I. Ninomiya, T. Naito, *Chem. Pharm. Bull.* **1996**, 44, 1285. (c) O. Miyata, A. Nishiguchi, I. Ninomiya, K. Aoe, K. Okamura, T. Naito, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 6922.
- ³⁵⁾ R. Noyori, *Tetrahedron* **1994**, 50, 4259.
- ³⁶⁾ L. Horner, H. Siegel, H. Buthe, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1968**, 7, 942.
- ³⁷⁾ W. S. Knowles, M. J. Sabacky, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1968**, 1445.
- ³⁸⁾ T. P. Dang, H. B. Kagan, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1971**, 481.
- ³⁹⁾ J. P. Genet, *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36, 908.
- ⁴⁰⁾ R. Noyori, H. Takaya, *Acc. Chem. Res.* **1990**, 23, 345.
- ⁴¹⁾ E. I. Murahashi, T. Nakota, T. Kuwabara, T. Saito, H. Kumobayashi, S. Akutagawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 7820.
- ⁴²⁾ H. Kumobayashi, T. Miura, N. Sayo, T. Saito, X. Zhang, *Synlett* **2001**, 1055.
- ⁴³⁾ G. Procter, "Asymmetric Synthesis", Oxford University Press: New York, **1996**, cap. 2 e cap. 7.
- ⁴⁴⁾ A. Robinson, H. Y. Li, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 8321.
- ⁴⁵⁾ Susimaire Pedersoli, "Estudos sobre a síntese enantiosseletiva do fator-A", Dissertação de Mestrado, FFCLRP-USP, defendida em outubro de **2001**.
- ⁴⁶⁾ (a) C. Mazzini, J. Lebreton, V. Alphand, R. Furstoss, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 5215. (b) H. Yoda, M. Mizutani, K. Takabe, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 4701.
- ⁴⁷⁾ (a) K. Mori, K. Yamane, *Tetrahedron* **1982**, 38, 2919. (b) K. Mori, N. Chiba, *Liebigs Ann. Chem.* **1989**, 957. (c) K. Mori, N. Chiba, *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, 31.
- ⁴⁸⁾ (a) Y-F. Wang, C. J. Sih, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 4999. (b) K. Takabe, M. Tanaka, M. Sugimoto, T. Yamada, H. Yoda, *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, 3, 1385.
- ⁴⁹⁾ (a) R. Martin, C. B. Chapleo, K. L. Svanholt, A. S. Dreiding, *Helv. Chim. Acta* **1976**, 59, 2724. (b) R. K. Boeckman, Jr., S. S. Ko, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 1033.
- ⁵⁰⁾ (a) T. Morimoto, M. Chiba, K. Achiwa, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 735. (b) H. Kawano, Y. Ishii, T. Ikariya, M. Saburi, S. Yoshikawa, Y. Uchida, H. Kumobayashi, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 1905.

- ⁵¹⁾ R. C. Larock, “*Comprehensive Organic Transformations - A Guide to Functional Group Preparations*”, VCH Publishers: New York, **1989**, página 446.
- ⁵²⁾ M. P. Doyle, M. N. Protopopova, Q-L. Zhou, J. W. Bode, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 6654.
- ⁵³⁾ T. H. Mäkelä, S. A. Kaltia, K. T. Wähälä, T. A. Hase, *Steroids* **2001**, 66, 777.
- ⁵⁴⁾ J. E. Cochran, A. Padwa, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 3938.
- ⁵⁵⁾ M. E. Cisney, W. L. Shilling, W. M. Hearon, D. W. Goheen, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 5083.
- ⁵⁶⁾ R. A. W. Johnstone, M. E. Rose, *Tetrahedron* **1979**, 35, 2169.
- ⁵⁷⁾ P. J. Ashworth, G. H. Mansfield, M. C. Whiting, *Organic Syntheses, Coll. Vol. 4*, **1963**, p. 128.
- ⁵⁸⁾ R. Bishop, *Organic Syntheses, Coll. Vol. 9*, **1998**, p. 692.
- ⁵⁹⁾ J. March, “*Advanced Organic Chemistry – Reactions, Mechanisms and Structure*”, 4^a edição, John Wiley & Sons: New York, **1992**, cap.10.
- ⁶⁰⁾ J. Alexander, M. L. Renyer, H. Veerapanane, *Synth. Commun.* **1995**, 25, 3875.
- ⁶¹⁾ (a) W. L. Roush, B. B. Brown, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 2151. (b) A. B. Charette, B. Côté, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 6833. (c) K. Takabe, M. Tanaka, M. Sugimoto, T. Yamada, H. Yoda, *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, 3, 1385.
- ⁶²⁾ J. J. Plattner, R. D. Gless, H. Rapoport, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 29, 8613.
- ⁶³⁾ I. Beltaïef, R. Besbes, H. Amri, J. Viliiéras, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 813.
- ⁶⁴⁾ M. B. Smith, “*Organic Synthesis*”, McGraw-Hill: New York, **1994**, cap. 7.
- ⁶⁵⁾ Cramer, K. Pawelzik, and H. J. Baldauf, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, 19, 731.
- ⁶⁶⁾ H. S. Jensen, G. Limberg, C. Pedersen, *Carbohydr. Res.* **1997**, 302, 109.
- ⁶⁷⁾ (a) L. E. Overman, *Acc. Chem. Res.* **1980**, 13, 218. (b) L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 597. (c) L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 2901. (d) L. E. Overman, L. A. Clibze, *Org. Synth.* **1978**, 58, 4.
- ⁶⁸⁾ (a) R. R. Schmidt, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, 25, 212. (b) R. R. Schmidt, J. Michel, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, 19, 731.
- ⁶⁹⁾ M. Numata, M. Sugimoto, K. Koibe, T. Ogawa, *T. Carbohydr. Res.* **1987**, 163, 209.
- ⁷⁰⁾ D. M. Vyas, Y. Chiang, T. W. Doyle, *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 2037.
- ⁷¹⁾ (a) Cramer, K. Pawelzik, H. J. Baldauf, *Chem. Ber.* **1958**, 91, 1049. (b) F. Cramer, N. Henrich, *Chem. Ber.* **1961**, 94, 976.
- ⁷²⁾ Z. Wang, S. P. Douglas, J. J. Krepinsky, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 6985.

- ⁷³⁾ T. Ikeda, H. Yamada, *Carbohydr. Res.* **2000**, 329, 889.
- ⁷⁴⁾ P. M. Donate, D. Frederico, R. da Silva, M. G. Constantino, G. Del Ponte, P. S. Bonatto, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 3253.
- ⁷⁵⁾ W. Tang, X. Zhang, *Chem. Rev.* **2003**, 29, 16802.
- ⁷⁶⁾ I. Ojima, T. Kogure, N. Yoda, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 4728.
- ⁷⁷⁾ T. Ohta, T. Miyake, N. Seido, H. Kumobayashi, H. Takaia, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 357.
- ⁷⁸⁾ (a) H. Takaya, T. Ohta, K. Mashima, R. Noyori, *Pure Appl. Chem.* **1990**, 62, 1135. (b) K. Mashima, K. Kusano, N. Sato, Y. Matsumura, K. Nozaki, H. Kumobayashi, N. Sayo, Y. Hori, T. Ishizaki, S. Akutagawa, H. Takaya, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 3064. (c) H. Kawano, Y. Ishii, T. Ikariya, M. Saburi, S. Yoshikawa, Y. Uchida, H. Kumobayashi, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 1905. (d) H. Kawano, Y. Ishii, T. Ikariya, M. Saburi, S. Yoshikawa, Y. Uchida, H. Kumobayashi, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1989**, 1571.
- ⁷⁹⁾ V. Bocchi, G. Casnati, A. Dossena, R. Marchelli, *Synthesis* **1979**, 957.
- ⁸⁰⁾ V. Bocchi, G. Casnati, A. Dossena, R. Marchelli, *Synthesis* **1979**, 961.
- ⁸¹⁾ (a) K. Borzeky, T. Mallat, A. Baiker, *J. Catal.* **1999**, 188, 413. (b) V. Hada, A. Tungler, L. Szepeszy, *J. Catal.* **2002**, 209, 472.
- ⁸²⁾ B. L. Feringa, B. de Lange, J. C. de Jong, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 154.
- ⁸³⁾ S. Hanessian, F. Xie, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 35, 733.
- ⁸⁴⁾ O. M. Moradei, L. A. Paquette, *Organic Syntheses, Vol. 80*, **2003**, p. 66.
- ⁸⁵⁾ S. Kim, K. N. Chung, S. Yang, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 3917.
- ⁸⁶⁾ J. Cardellach, C. Estopa, J. Font, M. Moreno-Mañas, R. M. Ortuño, F. Sanchez-Ferrando, S. Valle, L. Vilamajo, *Tetrahedron* **1982**, 38, 2377.
- ⁸⁷⁾ S. Hanessian, P. Murray, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 1170.
- ⁸⁸⁾ (a) J. Mann, A. Thomas, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 737. (b) M. G. B. Drew, J. Mann, A. Thomas, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1986**, 2279. (c) R. M. Ortuño, J. Corbera, J. Font, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 1081.
- ⁸⁹⁾ B. J. Fitzsimmons, B. Fraser-Reid, *Tetrahedron*, **1984**, 40, 1279.
- ⁹⁰⁾ (a) D. Hebel, S. Rozen, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 1125. (b) A. Pelter, R. S. Ward, D. M. Jones, P. Maddocks, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, 2621. (c) F. Kang, Z. Yu, H. Yin, C. Yin, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 3591. (d) S. Marinkovic, C. Brulé, N. Hoffmann, E. Prost, J. Nuzillard, V. Bulach, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 1646.
- ⁹¹⁾ S. Hanessian, P. Murray, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 1170.

- ⁹²⁾ (a) J. B. Foresman, A. Frish, *Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods*, 2nd Edition, Gaussian, Inc. Pittsburgh, PA, USA, **1996**. (b) F. Jensen, *Introduction to Computational Chemistry*, John Wiley & Sons: Chichester, **1999**.
- ⁹³⁾ A. D. Becke, *Phys. Rev. A* **1988**, 38, 3098.
- ⁹⁴⁾ A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, 98, 5648.
- ⁹⁵⁾ C. T. Lee, W. T. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev. B* **1988**, 37, 785.
- ⁹⁶⁾ M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, V.G. Zakrzewski, J.A. Montgomery, R.E. Stratmann, J.C. Burant, S. Dapprich, J.M. Millam, A.D. Daniels, K.N. Kudin, M.C. Strain, O. Farkas, J. Tomasi, V. Barone, M. Cossi, R. Cammi, B. Mennucci, C. Pomeli, C. Adamo, S. Clifford, J. Ochterski, G.A. Petersson, P.Y. Ayala, Q. Cui, K. Morokuma, D.K. Malick, A.D. Rabuck, K. Raghavachari, J.B. Foresman, J. Cioslowski, J.V. Ortiz, B.B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. Gomperts, R.L. Martin, D.J. Fox, T. Keith, M.A. Al-Laham, C.Y. Peng, A. Nanayakkara, C. Gonzalez, M. Challacombe, P.M.W. Gill, B.G. Johnson, W. Chen, M.W. Wong, J.L. Andres, M. Head-Gordon, E.S. Replogle and J.A. Pople, Gaussian 98, Revision A.7, Gaussian, Pittsburgh, 1998.
- ⁹⁷⁾ K. Hiraki, N. Ochi, Y. Sasada, H. Hayashida, Y. Fuchita, S. Yamanaka, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1985**, 873.
- ⁹⁸⁾ P. J. Hay, W. R. Wadt, *J. Chem. Phys.* **1985**, 82, 299.
- ⁹⁹⁾ G. Wulff, G. Röhle, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1974**, 13, 157.
- ¹⁰⁰⁾ (a) R. R. Schmidt, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, 25, 212. (b) R. R. Schmidt, *Comp. Org. Synth.* **1991**, 6, 33. (c) D. M. Whitfield, S. P. Douglas, *Glycoconjugate J.* **1996**, 13, 5. (d) B. G. Davies, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 2137.
- ¹⁰¹⁾ K. Toshima, K. Tatsuta, *Chem. Rev.* **1993**, 93, 1503.
- ¹⁰²⁾ H. Pellissier, *Tetrahedron* **2004**, 60, 5123.
- ¹⁰³⁾ J. B. Harborne, *Nat. Prod. Rep.* **1993**, 377.
- ¹⁰⁴⁾ (a) T. Ykeda, H. Yamada, *Carbohydr. Res.* **2000**, 329, 889. (b) Z. Wang, S. P. Douglas, J. J. Krepinsky, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 6985.
- ¹⁰⁵⁾ I. Ciucanu, C. E. Costello, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 16213.
- ¹⁰⁶⁾ T. W. G. Solomons, “*Organic Chemistry*”, 6^a edição, John Wiley & Sons: New York, **1996**, cap. 22.
- ¹⁰⁷⁾ E. S. West, R. F. Holden, *Organic Syntheses, Coll. Vol. 3*, **1955**, p. 800.
- ¹⁰⁸⁾ X. Wu, M. Grathwohl, R. R. Schmidt, *Org. Lett.* **2001**, 3, 747.
- ¹⁰⁹⁾ D. A. Evans in *Asymmetric Synthesis*. Ed. By J. D. Morrison, Academic Press: New York, **1984**, vol. 3, pág. 2.

- ¹¹⁰⁾ K. Krohn, in *Organic Synthesis Highlight*, ed. By Mulzer, VCH, Weinheim, **1991**, pág. 9.
- ¹¹¹⁾ J. Uenishi, Y. Tatsumi, N. Kobayashi, O. Yonemitsu, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 5909.
- ¹¹²⁾ (a) J. A. Gainor, S. M. Weinreb, *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 4319. (b) Y. Moritani, C. Fukushima, T. Ukita, T. Miyagishima, H. Ohmizu, T. Iwasaki, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 6922.
- ¹¹³⁾ S. Yamauchi, M. Machi, Y. Kinoshita, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **1999**, 63, 1453.
- ¹¹⁴⁾ (a) F. A. Carey, R. J. Sundberg, “*Advanced Organic Chemistry-Part B: Reactions and Synthesis*”, 4^a edição, Kluwer Academic/Plenum Publishers: New York, 2001, cap. 5. (b) M. Hudlický, “*Reductions in Organic Chemistry*”, 2th Edition, John Wiley & Sons: New York, **1986**.
- ¹¹⁵⁾ M. J. Gaunt, J. Yu, J. B. Spencer, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 4172.
- ¹¹⁶⁾ P. Eklund, A. Lindholm, J. P. Mikkola, A. Smeds, R. Lehtila, R. Sjöholm, *Org. Lett.* **2003**, 5, 491.
- ¹¹⁷⁾ (a) S. Pal, J. K. Mukhopadhyaya, U. R. Ghatak, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 2687. (b) J. Fischer, A. J. Reynolds, L. A. Sharp, M. S. Sherburn, *Org. Lett.* **2004**, 6, 1345.
- ¹¹⁸⁾ (a) T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2^a edição, Wiley-Interscience: New York, **1991**, páginas 17 e 18. (b) J. Auerback, S. M. Weinreb, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1974**, 298.
- ¹¹⁹⁾ E. J. Corey, G. Schmidt, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 20, 399.
- ¹²⁰⁾ D. D. Perrin, W. L. Armarego, D. R. Perrin, “*Purification of Laboratory Chemicals*”, Pergamon Press LTD: Oxford, 2^a edição, **1980**.